

Modelagem estocástica da plasticidade cortical. Aplicações na avulsão traumática do plexo braquial e sua reconstrução cirúrgica.

Prof. Jefferson Antonio Galves, Coordenador no Brasil

Prof. Roberto Fernandez, Coordenador na Holanda

Resumo

Propõe-se a criação de Cooperação Internacional Brasil/Holanda integrando modelagem matemática com pesquisa básica e aplicada em neurociências. A motivação central para a criação desta parceria é o desenvolvimento de linguagem e estruturas matemáticas adequadas no domínio da plasticidade cerebral após lesão de nervo periférico. Com base na relevância clínica e na existência de expertise binacional no tema, o projeto focará no modelo de avulsão do plexo braquial. Modelos matemáticos serão elaborados com vistas ao entendimento dos mecanismos de reorganização cerebral que se seguem à lesão e a intervenção cirúrgica. Em particular, esses modelos devem levar à elaboração de previsões que possam ser testadas experimentalmente. A complexidade desse modelo clínico e a multiplicidade de facetas que implicam o sucesso desta cooperação levaram-nos a propor uma equipe francamente multidisciplinar, composta por matemáticos, neurocientistas, além de clínicos especialistas em cirurgia de reconstrução de nervo periférico e na sua reabilitação.

1) Fundamentação teórica

Ao longo do último ano, um grupo de renomados matemáticos e neurocientistas iniciaram um programa de modelagem matemática de fenômenos neurais. Uma das áreas prioritárias de pesquisa consiste no estudo da plasticidade neural isto é, a capacidade que têm as redes neurais de evoluir e mudar em função da experiência, aprendizado, lesão e trauma. O presente projeto de cooperação internacional Capes-Nuffic oferece uma excelente oportunidade de combinar competências complementares de

pesquisadores brasileiros e holandeses, ampliando e dando uma dimensão binacional a essa já existente linha de pesquisa. O tema proposto é o estudo da plasticidade cerebral induzida por avulsão traumática do plexo braquial e sua reconstrução cirúrgica.

O projeto aqui proposto está fundamentado em colaborações já existentes entre pesquisadores dos dois países. Envolve matemáticos da Universidade de São Paulo e do Rio de Janeiro, de Utrecht e de Eindhoven e neurocientistas e clínicos da Universidade Federal do Rio de Janeiro e da Universidade de Leiden. A novidade desta cooperação, tanto na Holanda como no Brasil, está na integração destas duas áreas do conhecimento em uma equipe de pesquisa única. Esta colaboração científica original deve levar ao maior entendimento dos fenômenos de plasticidade cortical associados à lesões do sistema nervoso periférico e a uma maior capacidade preditiva do tratamento e da reabilitação destes pacientes. O segundo objetivo da cooperação é oferecer a estudantes e jovens pesquisadores a oportunidade de adquirir um perfil científico amplo e original na medida em que são expostos a diferentes ambientes de pesquisa de alto nível nessa área fronteiriça do conhecimento.

Segue-se uma breve apresentação das questões científicas a serem tratadas.

1.1) Quadro matemático

A modelagem matemática dos fenômenos de plasticidade cerebral é tributária dos seguintes elementos:

1. Seu estudo é limitado pela insuficiente informação disponível atualmente relativa à conectividade entre neurônios e regiões do cérebro. Esta conectividade precisa ser estimada a partir de dados empíricos com registros de atividade individual de neurônios em uma população, ou de registros de atividade simultânea de sub-regiões do cérebro (Park e Terman, 2010).
2. Dados experimentais são extremamente sensíveis a ruídos e frequentemente levam a resultados ambíguos.

3. A atividade neural mostra uma grande variabilidade, com estímulos análogos provocando respostas diferentes em indivíduos diferentes, e mesmo em experiências repetidas com o mesmo indivíduo.
4. Dados neurais são coletados em diversas escalas que vão desde registros unitários até medidas mesoscópicas do cérebro e medidas comportamentais.

Esses pontos levam naturalmente a uma área específica da matemática que lida com fenômenos aleatórios resultantes da atividade de um grande número de componentes em diversas escalas, a saber, a área de processos e campos aleatórios. Essa área fornece o quadro geral de estudo, além de muitas ferramentas básicas já disponíveis. No entanto, as características específicas dos fenômenos neurais demandam a construção de novos objetos matemáticos. O presente projeto parte da ideia segundo a qual estados neurais podem ser descritos por medidas de probabilidade em espaços de configurações adequados, descrevendo a evolução de muitos agentes com interações de alcance variável no espaço e no tempo. Esta teoria deve combinar novos desenvolvimentos nas teorias das cadeias estocásticas, grafos aleatórios e mecânica estatística matemática. A equipe de matemáticos envolvidos no presente projeto é formada por especialistas nessas três áreas.

O primeiro ingrediente da abordagem aqui proposta é uma nova teoria a ser desenvolvida de sistemas em tempo contínuo com muitas componentes e com interações de alcance variável no espaço e no tempo. Esses processos são extensões não triviais tanto dos sistemas markovianos de partículas introduzidos por Spitzer (1970), quanto das cadeias estocásticas de memória variável introduzidas por Rissanen (1983). Esses processos são intrinsecamente não estacionários no tempo e não homogêneos espacialmente e representam dinâmicas estocásticas que mudam em resposta tanto a estímulos exteriores constituídos por uma sucessão de amostras geradas por uma fonte aleatória, quanto em resposta a estímulos internos, através de um procedimento que evoca o de seleção estatística de modelos. Numa escala de tempo diferente e fazendo todas as adaptações necessárias, a aquisição da língua materna por um recém-nascido pode também ser descrita desta maneira (Cassandro et al., 1999).

A teoria matemática desta nova classe de processos ainda está por ser construída. Por isso, a equipe de matemáticos inclui muitos especialistas mundialmente reconhecidos em processos não-markovianos, cadeias com memória de alcance variável e campos e sistemas com interações de alcance variável (Bressaud et al., 1999; Comets et al., 2002; Galves e Leonardi, 2008; Galves et al., 2010; Gallo, 2011) e no formalismo gibbsiano e não-gibbsiano (van Enter et al., 1993; Fernandez and Maillard, 2005; Fernandez et al., 2011). A equipe também tem uma grande experiência na modelagem estocástica da aquisição linguística que, como mencionado acima, tem pontos em comum com a abordagem teórica aqui proposta (Cassandro et al., 1999; Galves et al., 2002; Galves et al., 2010).

Na escala mesoscópica, os processos estocásticos descrevendo os fenômenos de plasticidade assumem valores em grafos neurais sujeitos a interações. A modelagem dessas evoluções temporais demandam um estudo rigoroso de grafos aleatórios e de suas propriedades. Este é um tema de pesquisa muito desenvolvido na Holanda (Deijlen et al. 2009 e 2011; Bhamidi et al 2010; van der Hofstad et al., 2002, 2008, 2010). Em particular, um dos matemáticos membro da equipe holandesa do projeto é um líder mundialmente reconhecido nesta área.

O terceiro ingrediente da nossa abordagem, a saber, a análise em múltiplas escalas, é uma das componentes essenciais tanto da mecânica estatística rigorosa, quanto da teoria dos processos estocásticos. Membros desta equipe têm grande experiência nesta área (van der Hofstad et al. 1994, 2004, 2005, 2006; Aizenman et al. 1986 e 1988; Fernandez et al., 1992).

Além disso, um dos matemáticos da equipe já tem uma cooperação estabelecida com o Expertise Centre for Epileptology, Sleep medicine and Neurocognition Kempenhaeghe (NL), que resultou em publicações sobre processamento de sinais corticais e no desenvolvimento de uma patente (Sazanov et al. 2007 e 2009, Patent Application WO 2008/038194, US 20100010364, Device for ambulatory monitoring of brain activity).

Delinear modelos adequados para os fenômenos descritos acima é uma tarefa desafiadora. Procedimentos de seleção de modelos devem ser embasados numa intensa atividade experimental. Enquanto modelos probabilísticos propostos acima são suficientemente gerais para fornecer

uma base matemática sólida, a análise estatística dos dados e a seleção de modelos adequados é complexificada pela alta dimensionalidade dos modelos envolvidos. Somente a combinação da modelagem matemática com a validação experimental, confrontando previsões e resultados empíricos pode levar a um novo nível de compreensão dos complexos fenômenos associados ao funcionamento do cérebro. Um tal empreendimento só pode ser levado a cabo por uma equipe multidisciplinar como aquela proposta aqui.

1.2) Plasticidade cortical

Um dos conceitos mais influentes que emergiram no domínio das Neurociências se refere à capacidade contínua de remodelagem cerebral. Durante muito tempo se pensou que as redes de conexão sináptica cerebral fossem definidas ao nascimento e que não se alterassem a partir de então. Pesquisa contemporânea em neurociências mostrou ser essa premissa falsa: sinapses e brotamentos dendríticos são formados e eliminados no cérebro ao longo da vida, a sua eficácia sendo modulada através de uma rede complexa de interações neuronais (Buonomano and Merzenich, 1998; Nudo, 2003).

O termo plasticidade cerebral refere-se à capacidade para tais mudanças (revisão em Kaas, 1983), ocorrendo não somente durante o desenvolvimento do sistema nervoso mas também em resposta à lesão, a doença ou à terapia (Cramer et al., 2011). Esta plasticidade pode ser vista como adaptativa, quando associada ao ganho funcional (Cohen et al., 1997) ou maladaptativa quando associada à perda funcional ou a fenômenos tais como a dor (Nudo, 2006). Em particular, a plasticidade cerebral que se segue à lesão central ou periférica do sistema nervoso vem sendo extensivamente documentada tanto ao nível molecular como sináptico e sistêmico em modelos animais e em humanos, utilizando técnicas de neuroimagem e de estimulação cortical. No entanto, a grande maioria das descrições acerca da plasticidade pós lesão são ainda puramente fenomenológicas (Nudo, 2003). Além disso, do ponto de vista clínico, a demonstração de que o fenômeno da plasticidade subjaz ganhos funcionais robustos faz-se mister (Cramer et al., 2011). Avanços nessa direção deverão guiar o desenvolvimento de novas intervenções.

1.2.1) Avaliando a plasticidade cortical

A maioria dos conceitos fundadores da plasticidade neural foi estabelecida a partir de experimentos de registro de neurônios isolados realizados em modelos animais (Kaas et al., 1983; Merzenich et al., 1983). Nos humanos, os métodos usualmente empregados para medir dinâmica de estados neurais e, portanto, plasticidade, são eletrofisiológicos [electroencefalografia (EEG), magnetoencefalografia (MEG), potenciais relacionados a eventos (ERP) Estimulação magnética transcraniana (EMT)], ou de neuroimagem [ressonância magnética funcional (fMRI), Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e tomografia computadorizada de fóton único (SPECT)]. Apesar das suas resoluções espaciais e temporais serem distintas, essas metodologias têm todas em comum um pequeno poder de resolução espacial, sendo portanto utilizadas para mapear atividade ao nível das redes neurais. Por causa de sua natureza não invasiva, essas técnicas são frequentemente associadas à alta variabilidade e baixa precisão. Por terem qualidades e limitações distintas, essas técnicas devem ser utilizadas de maneira complementar. A maioria dos estudos, no entanto, se baseia em uma técnica única ou na interpretação em separado dos resultados, mesmo que mais de uma técnica tenha sido empregada. O desenvolvimento de novos métodos matemáticos permitirá extrair informação combinada destas técnicas, quando empregadas de maneira simultânea.

1.2.2) Um modelo de plasticidade: avulsão do plexo braquial e a sua reconstrução cirúrgica

O plexo braquial é uma região do sistema nervoso periférico de particular susceptibilidade ao trauma. Atualmente, as lesões do plexo braquial (LPB) são, em sua maioria, traumáticas, podendo ter diversas causas como: traumatismo por arma branca, projétil de arma de fogo, fratura de clavícula, luxações de ombro, quedas e acidentes de trânsito (Lianza, 2001). As LPB traumáticas atingem principalmente homens entre 15 e 25 anos (Moran et al., 2005). Em até 84% dos casos, as causas da lesão são acidentes de automóvel e de moto (Tung e Mackinnon, 2003). A LPB pode ocorrer por

compressão ou tração (95% dos casos), sendo mais freqüente na região supraclavicular (70 a 75% dos casos). A maioria das lesões supraclaviculares (75%) envolve todo o plexo braquial (pares de nervos C5-T1), 20% a 25% envolvem danos que se estendem de C5 a C7 e 2% a 35% dos acidentes tem padrões isolados de C8 e de T1 (Moran et al., 2005).

A reconstrução cirúrgica tem sido proposta no tratamento da LPB (Thomeer and Malesy, 1993; Malesy et al., 1998 a and b; 2003, revisão em Anastakis et al., 2008). A inteira reconstrução de uma paralisia completa do plexo braquial ainda não é possível, e prioridades têm sido estabelecidas para guiar estratégias reconstitutivas da LPB. A técnica de transferência nervosa (neurotização) tem sido descrita como muito efetiva para a restauração da função do músculo desnervado, particularmente nos casos em que estão envolvidas avulsões das raízes espinais (Merrel et al., 2001). Existe um consenso de que a restauração da flexão do cotovelo é de alta prioridade, seguida do restabelecimento de algum controle do ombro (Giuffre et al., 2010). Em paralisias completas, ao menos uma raiz está disponível para enxerto em 80% dos casos. Seja qual for a raiz disponível, ela é utilizada preferencialmente para reconstruir a flexão de cotovelo. Esta tem sido conseguida por meio de enxertia de divisões proximais do plexo braquial ou por enxertia do nervo musculocutâneo. Essas duas estratégias envolvem diferentes paradigmas, um envolvendo enxertos curtos ligados a divisões proximais do plexo braquial e outra envolvendo enxertos mais longos ligados ao nervos alvos. Enxertia de divisões proximais tem o benefício da utilização de enxertos curtos, que têm sido associadas com melhores resultados na reconstrução de nervos periféricos (Oberlin et al., 2009; Htut et al., 2006) mostraram que a redução da dor é maior para o grupo de pacientes que se submeteu a enxertia e transferência nervosa e, não importando o procedimento, a intensidade da dor foi menor para o grupo de pacientes submetidos à cirurgia do que para quem não se submeteu a procedimento algum.

Mudanças plásticas no cérebro deveriam estar associadas tanto à avulsão do plexo braquial quanto à sua reconstrução (revisão em Anastakis et al., 2008). De fato, evidências tanto em modelos animais como em humanos mostram que, quando privados da sua aferência sensorial ou dos

seus efetores, os córtices sensorial (S1) e motor (M1) primários se reorganizam (Wall et al., 1986; Merzenich et al., 1983; Sanes et al., 1988; Cohen et al., 1991; Kew et al., 1994; Florence et al., 1995, 1998; Flor et al., 1998; Roricht et al., 1999). Mudanças nas representações corticais estão também freqüentemente associadas à dor neuropática (Flor et al., 2006; Apkarian et al., 2005).

Em humanos, a investigação da reorganização cortical após amputação traumática do membro superior mostrou que a região de representação da mão em M1 se ativa durante movimentos dos segmentos proximais do braço (Kew et al., 1994; Giroux et al., 2001), e que a estimulação cortical desta região evoca a sua contração (Cohen et al., 1991; Roricht et al., 1999, Mercier et al., 2006). Além disto, as representações corticais da face de do antebraço que rodeiam as regiões correspondendo à da representação do membro amputado se expandem (Karl et al., 2001; Mercier et al., 2006), o grau de expansão dos movimentos dos lábios se correlacionando positivamente com o grau de dor fantasma no membro amputado (Lotze et al., 2001). Muito menos se sabe, porém sobre a reversibilidade destas mudanças plásticas (Vargas et al., 2009). Estudar a plasticidade que se segue a lesão do nervo periférico e sua reconstrução são oportunidades únicas para se compreender como as representações corticais correspondendo aos músculos reinervados são reintegradas no córtex sensoriomotor e os efeitos a longo termo provocados por diferentes abordagens cirúrgicas (Malesy et al., 2003; Brenneis et al., 2005; Beaulieu et al., 2006).

2) Os objetivos desta cooperação são:

- 1) Integrar o grupo de matemáticos e probabilistas com as equipes holandesa e brasileira de especialistas em avulsão de nervo periférico e com vistas a desenvolver modelos que contribuam para a compreensão do fenômeno de reorganização cerebral que acompanha a sua lesão e a sua reconstrução. Esperamos, assim, maximizar a capacidade preditiva das abordagens experimentais

em uso hoje na clínica. Isso exige uma colaboração com especialistas nas áreas aplicadas da neurociência.

- 2) Produzir algoritmos e procedimentos eficientes, que possam ser usados e confrontados aos dados experimentais coletados ao longo da cooperação.
- 3) Levar ao desenvolvimento de produtos úteis aos profissionais da área médica e saúde pública para pacientes que sofreram de avulsão do plexo braquial.
- 4) Mapear sistematicamente as representações sensório-motoras em voluntários normais e de pacientes que sofreram avulsão do plexo braquial e que passaram por cirurgias de reconstrução através das técnicas EMT e de EEG/RMf.
- 5) Acompanhar clinicamente os pacientes com auxílio de escalas de dor e trauma, realizando o estudo sistemático dos ganhos funcionais que acompanham a sua reabilitação.

3) Métodos

Os pacientes serão mapeados antes e longitudinalmente a partir da ocorrência da cirurgia por meio de EMT, EEG e fMRI. Cada grupo experimental consistirá de 15 pacientes com lesões, pareados quanto ao gênero e idade, com 15 voluntários controle. As aquisições de EMT serão realizadas com os sujeitos sentados, e o pulso magnético será aplicado no seu escalpo por intermédio de um estimulador Magstim 200® equipado por uma bobina de na forma de oito. Inicialmente, a representação do músculo de interesse será mapeada e o limiar de estimulação será estabelecido. Cada ponto será estimulado seis vezes a 110 % do limiar motor, como estabelecido por Rossini et al. (1994). Mapearemos simultaneamente os seguintes músculos: biceps brachialis, flexor digitorum superficialis, opponens pollicis, flexor digiti index, adutor digiti minimi e zygomaticus direito e esquerdo. O

sinal eletromiográfico será filtrado (20-1000 Hz), digitalizado e registrado para análise “off line”. A amplitude e a latência dos potenciais evocados motores (PEMS) serão estimadas através de um programa desenvolvido em ambiente MATLAB. Um mapa das amplitudes de respostas induzidas pela estimulação será obtido e serão calculados os centros de gravidade para cada músculo (Boroojerdi et al., 1999). Analisaremos ainda as latências de resposta à estimulação e o grau de co-ativação dos músculos registrados (sinergias motoras), por intermédio de um programa desenvolvido em ambiente MATLAB. Durante os exames de EEG/rmf, os indivíduos deverão realizar movimentos de oposição de polegar ou extensão e flexão dos dedos da mão, extensão e flexão dos dedos dos pés, ou movimento ascendente e descendente com a língua, dependendo da área que se pretende estudar. Além disso, serão realizados exames sensitivos (Miranda de Sa et al., 2008). A rmf será processada por meio do programa comercial brainvoyager™ QX 1.9 (Brain Innovation, Maastricht, Holanda). Os traçados de EEG serão tratados pelo programa Brain Analyzer (Brain Products, Alemanha).

O acompanhamento do ganho funcional será realizado por intermédio de medidas cinemáticas do movimento dos pacientes. Os movimentos serão gravados com um sistema de câmeras. Marcadores passivos reflexivos (1 cm de diâmetro) serão colocados em referências anatômicas para detecção de distâncias e orientação em relação a fontes externas, assim como para calcular as posições relativas dos segmentos corporais no espaço. Um sistema passivo de análise de movimento baseado em infra-vermelho com três câmeras (ProReflex MCU240, Qualisys versão 2.4, Suécia) será usada para amostrar as posições 3D dos marcadores a uma frequência de até 240Hz. A resolução do sensor CCD das câmeras é de 680x500 pixels, permitindo resoluções espaciais de no máximo 50µm. O sistema será calibrado antes da aquisição dos sinais com a estrutura em “L” própria do sistema. Os percursos dos marcadores reflexivos serão amostrados como coordenadas Cartesianas e armazenadas para análise *off-line*. Serão calculadas as seguintes variáveis cinemáticas, em cada plano: velocidade média, aceleração média, velocidade máxima, aceleração máxima e amplitude de movimento máxima.

Realizaremos ainda protocolos de avaliação da sensibilidade, através dos Monofilamentos de Simmes-Weinstein (estesiômetro), da propriocepção, e da habilidade para movimentar o membro em tarefas uniarticulares e multiarticulares, além de tarefas funcionais utilizando os testes de Wolf, *Complete Minnesota Manual Dexterity Test* e *Box and Block Test.*

Para investigar se a lesão do nervo periférico afeta as conexões parieto-frontais, cortico-corticais e cortico-espinais, empregaremos a técnica de DTI. As aquisições das imagens serão realizadas por um equipamento de 3T. A técnica de imagem do tensor de difusão por ressonância magnética (DTI, do inglês diffusion tensor imaging) permite estimar os campos vetoriais que descrevem a direcionalidade da difusibilidade das moléculas de água no cérebro. A DTI descreve as propriedades anisotrópicas da difusão de água baseada nos voxels, revelando assim detalhes importantes da orientação dos feixes de fibras. Sendo assim, a DTI pode ser empregada para reconstruir as trajetórias dos principais sistemas de feixes em um espaço tridimensional. (Shrager e Basser, 1998; Basser et al., 2000). Essa técnica tem sido empregada em humanos com sucesso, tanto para caracterizar feixes normais de substância branca (Catani et al., 2002; Albayram et al., 2002; Tovar-Moll et al., 2007), como para investigar alterações plásticas da estrutura da SB (Lee et al., 2004; Tovar-Moll et al., 2007b) in vivo. No presente experimento, pretendemos identificar correlatos anatômicos de plasticidade da substância branca induzida pela lesão. Voluntários serão examinados em um scanner de 3.0 Tesla. Sessenta segmentos de 2 mm de espessura serão adquiridos, de forma a cobrir toda a extensão do cérebro. As aquisições incluirão a aplicação de 32 gradientes de difusão em diferentes direções não-colineares e um fator b de 1000 s/mm². A análise será realizada off-line e as imagens serão co-registradas para corrigir artefatos de movimento e distorções de campo (Jiang et al., 2006; Woods et al., 1998). Todas as imagens serão visualmente inspecionadas, segmento por segmento, e as que apresentarem distorções após o co-registro serão excluídas das análises. O cálculo do tensor de difusão será realizado para cada voxel usando diagonalização e 'multivariate fitting' baseado nos 'eigenvectors' (v1, v2, v3) e 'eigenvalues' (λ_1 , λ_2 , λ_3). A criação dos mapas de anisotropia (FA, do inglês fractional anisotropy) e difusibilidade, além dos mapas de FA codificados em cores

segundo orientação dos feixes (baseados nos valores de FA e nos três elementos vetoriais de V1) irão permitir a visualização das características e orientação dos feixes de substância branca. A análise dos dados será realizada com o auxílio do programa DtiStudio (Jiang et al., 2006; Pajevic e Pierpaoli, 1999). Será reconstruído o feixe cortico-espinhal usando os seguintes parâmetros: (i) FA mínimo de 0.15 e (ii) limiar de deflexão da fibra de 0.85. Após a reconstrução, a trajetória e as características (FA, difusibilidade, número de fibras e comprimento médio das fibras) de cada feixe serão comparadas entre os dois hemisférios e entre voluntários amputados e normais.

4) Metas de formação científica a serem alcançadas

Ao final deste projeto de pesquisa pretendemos que as seguintes metas sejam alcançadas:

1. Esperamos consolidar as interações já existentes entre os grupos de pesquisa integrantes da pós graduação em Fisiologia (IBCCF/UFRJ, nota 7) e as pós-graduações do IME (USP, nota 7) e de Fisioterapia (SUAM, nota 4), integrando-as às equipes internacionais;
2. Incrementar a formação de recursos humanos (Doutorado e pos Doutorado) no âmbito da cooperação, qualificando esses alunos no domínio de conhecimentos transdisciplinar em que se insere o projeto, através de intenso intercâmbio nacional e internacional.
3. Produzir resultados científicos originais através da interação desses grupos de pesquisa, a serem submetidos na forma de artigos para revistas internacionais indexadas e publicados em anais de congressos nacionais e internacionais.
4. Desenhar novos paradigmas experimentais a serem testados em populações clínicas. Este ponto é de fundamental importância para garantir uma interação das ciências básicas com a expertise clínica.

5) Equipes envolvidas

1) Brasil

1.1) Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo: Prof. Jefferson Antonio Galves, Professor Titular (Coordenador do projeto no Brasil); Prof. Anatoli Yambartsev (IME-USP), Aline Duarte de Oliveira (Estudante de Doutorado), Estéfano Alves de Souza (Estudante de Doutorado), Guilherme Ost de Aguiar (Estudante de Doutorado) e Karina Yuriko Yaginuma (Estudante de Doutorado).

1.2) Instituto de Matemática Pura e Aplicada (IMPA): Prof. Roberto Imbuzeiro de Oliveira.

1.3) Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Instituto de Matemática: Prof. Alexsandro G. G. Gallo.

Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho: Prof. Claudia D. Vargas, Prof. Fátima Cristina Smith Erthal, Ghislain Saunier (Post doc), Anaelli Nogueira (Estudante de Doutorado), Thiago Lemos (Post Doc), Jose Magalhães, Sebastian Hofle, Abrahão Fontes Baptista (Post Doc), Vagner Sá (Estudante de Doutorado) e Marco Garcia.

Instituto de Ciências Biomédicas: Prof. Fernanda Tovar Moll.

Instituto de Neurologia Deolindo Couto: José Vicente Martins (Estudante de Doutorado) e Prof. José Fernando Guedes (Neurocirurgião).

1.4) Universidade Federal da Bahia - Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde: Prof. Abrahão Fontes Baptista.

1.5) Centro Universitário Augusto Motta - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação: Prof. Erika de Carvalho Rodrigues e Prof. Laura Alice de Oliveira.

2) Holanda

2.1) Department of Mathematics, Utrecht University: Prof. Roberto Fernandez (Coordenador do projeto na Holanda).

2.2) Department of Mathematics and Computer Science, Eindhoven University of Technology: Prof. Remco van der Hofstad.

2.3) Department of Neurosurgery, J-11-R-84, Leiden University Medical Center: Prof. Martijn Malessy.

2.4) Department of Mathematics Leiden University and Department of Mathematics, Groningen University: Prof. Evgeny Verbitskiy.

6) Identificação das linhas de atuação na área pretendida após o término do projeto

Esperamos formar uma equipe de jovens cientistas com expertise e trânsito na interface entre a modelagem matemática e aquisição, análise, tratamento apropriado de dados, com vistas ao entendimento e modelagem da plasticidade cerebral induzida pela lesão de nervos periféricos e sua reconstrução. Esta é uma área de alta relevância clínica, e o impacto previsto desta cooperação estende-se da geração de novos modelos matemáticos para dados de alta complexidade como o do cérebro humano até, em longo termo, à modelagem destas mudanças cerebrais em busca de alternativas para novas estratégias de intervenção cirúrgica.

7) Infraestrutura e apoio financeiro ao projeto

1) IME/USP

O projeto será sediado nos laboratórios do Núcleo de Modelagem Estocástica e Complexidade (NUMEC) da Universidade de São Paulo. Estes laboratórios ocupam um edifício de três andares com uma área total de aproximadamente 750 metros quadrados. Os laboratórios do NUMEC estão

equipados com modernos recursos computacionais ligados entre si em uma rede própria. Eles dispõem de aproximadamente 50 computadores individuais para uso de seus pesquisadores e estudantes, além de cinco servidores, dos quais dois servem exclusivamente à análise maciça de dados científicos.

A rede NUMEC é atualmente gerenciada pelo Setor de Informática do Instituto de Matemática e Estatística (IME-USP). A Universidade de São Paulo atribuiu recentemente recursos ao NUMEC para a contratação de um funcionário de nível superior que atuará exclusivamente junto à rede NUMEC não apenas no gerenciamento da rede, mas também como engenheiro de sistemas, apoiando os projetos de cálculo científico desenvolvidos nos laboratórios do NUMEC-USP. O processo de contratação deste funcionário está atualmente em andamento. Além desse engenheiro o NUMEC dispõe atualmente de uma assistente administrativa, cedida de tempo integral pelo IME-USP.

O NUMEC teve seu projeto “Matemática, Computação, Linguagem e Cérebro” (MaCLinC) selecionado em 2011 no quadro do Edital de Apoio à Pesquisa da USP. O projeto MaCLinC receberá da USP R\$1.998.000,00 nos próximos três anos para o financiamento parcial de suas atividades de pesquisa, incluídas aí reforma e extensão dos laboratórios; expansão de sua rede de computadores; pagamentos de diárias e passagens para professores visitantes e para financiamento de visitas dos membros do laboratório, incluindo estudantes, a outros laboratórios.

É no quadro do projeto MaCLinC que está sendo contratado o engenheiro de sistemas que atuará junto à rede NUMEC. O financiamento concedido pela USP ao projeto MaCLinC inclui também um segundo funcionário a ser contratado em 2014 com perfil de estatístico para também apoiar o desenvolvimento dos projetos científicos do NUMEC.

O presente projeto “Modelagem estocástica da plasticidade cortical. Aplicações na avulsão traumática do plexo braquial e sua reconstrução cirúrgica” que está sendo submetido no quadro do acordo CAPES-NUFFIC é uma extensão natural do projeto USP-MaCLinC não só pela sua temática mas também pelo fato de muitos de seus participantes, incluindo seus dois

coordenadores, serem membros do projeto MaCLinC. Mais informações sobre o projeto MaCLinC podem ser encontradas no endereço:

<http://www.ime.usp.br:8080/MaCLinC>

2) Laboratório de Neurobiologia II da UFRJ

Temos hoje uma estrutura que inclui salas de experiência para registros eletro-encefalográficos, fisiológicos e comportamentais em humanos. Há também montagem para aquisição de sinal posturográfico através de plataformas de força. Além disto, adquirimos recentemente um sistema de estimulação magnética transcraniana (EMT) Magpro, e um sistema de EEG alta densidade (128 canais, GEODESIC), para a realização dos estudos psicofísicos e neurofisiológicos. Os experimentos requerendo a utilização de IRMf e DTI vem sendo realizados em colaboração com a Instituto de Ensino e pesquisa da Rede D'Or (ID'Or) (Rio de Janeiro), ou ainda nas dependências do centro de ressonância magnética do Hospital Clementino Fraga Filho da UFRJ. Temos hoje no laboratório um engenheiro eletrônico contratado pela UFRJ e um bioinformata, bolsista DTI do CNPq, responsáveis pela elaboração dos programas de acompanhamento e análise de dados dos experimentos. Contamos ainda com o apoio de um técnico de laboratório de nível médio.

Entre as colaborações nacionais e internacionais da equipe, temos em andamento um acordo PROCAD (2008-2012) com o Hospital das Clínicas da USP de Ribeirão Preto e da Universidade Federal Fluminense (UFF). Além disso, contamos com o apoio dos laboratórios Inserm U887 (Universidade de Bourgogne – Dijon), dirigido pelo Dr. Pozzo, e de Neuropsicologia da ação, dirigido pela Dra. Ângela Sirigu. Esta colaboração é financiada pelo acordo CAPES COFECUB em andamento (2009-2013). Esses dois projetos têm uma verba anual de consumo de 10.000,00 reais cada.

8) Cronograma de implementação de bolsas de estudos e missões de trabalho

Visitas científicas Brasil/Holanda

Missões de trabalho

2013

Claudia D. Vargas (20 dias: diárias 2800 Euros + 1500 Euros passagem)

Alexsandro Gallo (20 dias: diárias 2800 Euros + 1500 Euros passagem)

Estas missões de trabalho visam o estabelecimento de modelos estocásticos que possam descrever a reestruturação cerebral pós-cirurgia reconstrutiva de nervos.

2014

Fátima Cristina Smith Erthal (20 dias: diárias 2800 Euros + 1500 Euros passagem)

Roberto Imbuzeiro (20 dias: diárias 2800 Euros + 1500 Euros passagem)

Será realizada a modelagem matemática de dados obtidos a partir do acompanhamento longitudinal dos pacientes submetidos a cirurgias reconstrutivas utilizando as técnicas de ressonância magnética funcional e estimulação magnética transcraniana.

Missões de estudo

2013

Aline Duarte (Doutorado-Sandwich, 6 meses): Estadia no laboratório do Prof. Roberto Fernandez com visitas ao Laboratório do Dr. Malessy para análise e discussão de dados.

Guilherme Ost (Sandwich, 6 meses): Estadia no laboratório do Prof. Roberto Fernandez com visitas ao Laboratório do Dr. Malessy para análise e discussão de dados.

Estéfano Alves de Souza (post doc, 4 meses): Estadia no laboratório do Prof. Roberto Fernandez com visitas ao laboratório do Dr. Malessy para análise e discussão de dados.

2014

Abrahão Fontes Martins (post doc, 4 meses) : acompanhamento de pacientes e coleta de dados no serviço do Dr. Malessy. Visita e discussão de dados ao Laboratórios do grupo de matemáticos sediados na Holanda.

Karina Yuriko Yaginuma (post doc, 6 meses): Estadia no laboratório do Prof. Roberto Fernandez com visitas ao laboratório do Dr. Malessy para análise e discussão de dados.

Visitas científicas Holanda Brasil

XXXXX

9) Plano de aplicação dos recursos

Previsão de uso do orçamento anual (consumo, R\$ 10.000,00/ano):

Material de consumo nacional (cartucho, tinta para impressora, pasta para registro de eletrodo, protetores auriculares, algodão, álcool, gaze, gel, toucas, esparadrapo, xampu, DVD, pendrives, módulo de aquisição de dados, reprografia. Material de consumo importado (eletrodos de registro, softwares, etc). Pagamento de serviços de terceiros para instalação de equipamentos, limpeza e manutenção de ar condicionado, microscópios cirúrgicos, confecção de softwares de análise, pagamento de transporte e alimentação para os voluntários dos experimentos, pagamento de custos de publicação a revistas internacionais.

10) Referências

Albayram S, Melhem ER, Mori S, Zinreich SJ, Barkovich AJ, Kinsman SL. (2002). Holoprosencephaly in children: diffusion tensor MR imaging of white matter tracts of the brainstem—initial experience. *Radiology* 223:645--651.

Aizenman M, Fernandez R. On the Critical Behavior of the Magnetization in High Dimensional Ising Models. *J Stat Phys* 44 (1986) 393-454.

Aizenman M, Fernandez R. Critical Exponents for Long-Range Interactions, *Lett Math Phys* 16 (1988) 39-49.

Anastakis DJ, Malessy MJA, Chen R, Davis, KD Mikulis, D. Cortical Plasticity Following Nerve Transfer in the Upper Extremity. *Hand Clin* 24 (2008) 425-444.

Apkarian AA, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9 (2005) 463-84.

Bhamidi S, van der Hofstad R, van Leeuwaarden J. Novel scaling limits for critical inhomogeneous random graphs. Revised version October 18, 2010. To appear in *Annals of Probability*.

Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. 2000. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 44:625--632.

Beaulieu JY, Blustajn J, Teboul F, Baud P, De Schonen S, Thiebaud JB, Oberlin C (2006) Cerebral plasticity in crossed C7 grafts of the brachial plexus: an fMRI *Microsurgery*26(4):303-10

Borojerd B, Foltys H, Krings T, Spetwger U, Thron A & Topper R (1999) Localization of the motor hand area using transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Clinical Neurophysiology* 110(4): 699-704.

Bressaud X, Fernandez R, Galves A. Decay of correlations for non hölderian dynamics, a coupling approach. *Elect . Prob* 4 (1999).1-19.

Brenneis C, et al. Cortical motor activation patterns following hand transplantation and replantation. *J Hand Surg [Br]* 30 (2005) 530-533.

Buonomano DV and Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Ann Rev Neurosci* 21(1998) 149-186.

Cassandro M, Collet P, Galves A and Galves CA. Statistical-physics approach to language acquisition and language change. *Phys A* 263 (1999) 427-437.

Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. 2002 Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*. Sep;17(1):77-94.

Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, Hallett M. Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation. *Brain* (1991) 114, 615-627.

Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, Corwell B, Falz L, Dambrosia J, Honda M, Sadato N, Gerloff C, Catalá MD, Hallett M. Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 389 (6647) (1997). 180-183.

Comets F, Fernandez R, Ferrari PA. Processes with long memory: Regenerative construction and perfect simulation. *Ann Appl Prob* 12(3) (2002) 921-943.

Cramer SC, Sur M, Dobkin BH et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain* (2011) 134: 1591-1609.

Deijfen H, van den Esker M, van der Hofstad R, Hooghiemstra GA. Preferential attachment model with random initial degrees. *Arkiv för Matematik* 47 , (2009) 41–72.

Deijfen, M, van der Hofstad RG, Hooghiemstra. Scale-free percolation. Preprint March 1, 2011.

van Enter ACD, Fernandez R, Sokal AD. *Non-Gibbsian states for renormalization-group transformations and beyond*. *Cell Aut Coop Sys* (1993) 141-152.

Fernández R, Gallo S, Maillard G. Regular g-measures are not Always Gibbsian. *Electronic Communications in Probability* 16 (2011) 732—740.

Fernandez R, Maillard G. Chains with complete connections: General theory, uniqueness, loss of memory and mixing properties. *J Stat Phys* 118 (2005) 555-588.

Florence, SL, Kaas JH. Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci* 15 (1995) 8083-8095.

Florence SL, Taub HB, Kaas JH. Large-scale sprouting of cortical connections after peripheral injury in adult macaque monkeys[see comment]. *Science* 282 (1998) 1117-1121.

Flor H et al. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res* 119 (1998) 205-212.

Flor H. Cortical reorganization and chronic pain: Implications for rehabilitation. *J Rehab Med* 41 (2003) 66-72.

Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 7 (2006) 873-881.

Gallo S. Chains with unbounded variable length memory: perfect simulation and visible regeneration scheme. *Advances in Applied Probability* 43 (2011) 735—759.

Galves A, Galves C, Garcia J, Garcia NL, Leonardi F. Context tree selection and linguistic rhythm retrieval from written texts. *Ann Appl Stat* (2012), to appear.

Galves A, Garcia J, Duarte D, Galves C. *Sonority as a basis for rhythmic class discrimination*. *Proc Pros* (2002) 11-13.

Galves A, Leonardi F. *Exponential inequalities for empirical unbounded context trees*. *Prog Prob* 60 (2008) 257-270.

Galves A, Locherbach E, Orlandi E. Perfect simulation of infinite range Gibbs Measures and coupling with their finite range approximations. *J Stat Phys* 138 (2010) 476-495.

Giroux P, Sirigu A, Schneider F, Dubernard JM. Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. *Nat Neurosci*. 4 (2001) 691-692.

van der Hofstad R, Hooghiemstra G, Klok M. Large deviations for code division multiple access systems. *SIAM J Appl Math* 62(3) (2002) 1044-1065,

van der Hofstad R, Hooghiemstra G, Van Mieghem P. The flooding time in random graphs. *Extremes* 5 (2002) 111-129.

van der Hofstad RG, Hooghiemstra G, Van Mieghem P. On the covariance of the level sizes in random recursive trees. *Random Struct Algorithms* 20(4) (2002) 519-539.

van der Hofstad R. Percolation and random graphs. Survey on Percolation and Random Graphs, Chapter 6 of *New Perspectives on Stochastic Geometry* edited by Ilya Molchanov and Wilfrid Kendall, ISBN 978-0-19-923257-4, pages 173--247, (2010).

van der Hofstad R, Luczak MJ. Random subgraphs of the 2D Hamming graph: The supercritical phase. *Probab Theory Relat Fields* 147(1-2) (2010)1-41.

van der Hofstad R, Hooghiemstra G. Universality for distances in power-law random graphs. *J Math Phys* 49 (2008) 125209 14p.

van der Hofstad R, den Hollander F. Scaling for a random polymer, *Comm Math*

Phys 169 (1995) 397-440.

van der Hofstad R, Sakai A. Gaussian scaling for the critical spread-out contact process above the upper critical dimension. *Elect J Probab* 9 (2004) 710-769.

van der Hofstad R, Sakai A. Critical points for spread-out self-avoiding walk, percolation and the contact process above the upper critical dimension. *Probab Theory Related Fields* 132 (2005) 438-470.

van der Hofstad R. Infinite canonical super-Brownian motion and scaling limits. *Commun Math Phys* 265 (3) (2006) 547—583.

van der Hofstad R. Critical behavior in inhomogeneous random graphs Revised version June 10, (2010).

Htut M.; Misra P.; Anand P.; Birch R.; Carlstedt, T. Pain phenomena and sensory recovery following brachial plexus avulsion injury and surgical repairs. *The Journal of Hand Surgery*, v.31, p. 596-605, 2006.

Jiang H, van Zijl PC, Kim J, Pearlson GD, Mori S. 2006. DtiStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. *Comput Methods Programs Biomed.* 81(2):106-16

Kaas JH, Merzenich MM, Killackey HP. The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Ann Rev Neurosci* 6 (1983) 325-356.

Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG, Flor H. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci* 21(2001) 3609-3618.

Kew JJ. et al. Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J Neurophysiol* 72 (1994) 2517-2524.

Lee SK, Mori S, Kim DJ, Kim SY, Kim DI. (2004). Diffusion tensor MR imaging visualizes the altered hemispheric fiber connection in callosal dysgenesis. *AJNR (Am J Neuroradiol)* 25:25--28.

Lianza S. *Medicina e Reabilitação*. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

Malessy MJA, Thomeer RTWM. Evaluation of intercostal to musculocutaneous nerve transfer in reconstructive brachial plexus surgery. *J Neurosurg* 88 (1998) 266—71.

Malessy MJA, Bakker D, Dekker AJ et al. Functional magnetic resonance imaging and control over the biceps muscle after intercostal–musculocutaneous nerve transfer. *J Neurosurg* 98 (2003)261–8.

Malessy MJA, Thomeer RTWM, van Dijk JG. Changing central nervous system control following intercostal nerve transfer. *J Neurosurg* 89 (1998) 568–74.

Malessy MJA, van der Kamp W, Thomeer RTWM et al. Cortical excitability of the biceps muscle after intercostal-to-musculocutaneous nerve transfer. *Neurosurgery* 42 (1998) 787–95.

Mercier C, Reilly KT, Vargas CD, Aballea A, Sirigu A. Mapping phantom movement representations in the motor cortex of amputees. *Brain* 129 (2006) 2202-2210.

Merrel GA, Barrie KA, Katz DL, Wolfe SW. Results of nerve transfer techniques for restoration of shoulder and elbow function in the context of a meta-analysis of the English literature. *J Hand Surg Am* 26(2) (2001) 303-314.

Merzenich MM, Kaas JH, Wall J, Nelson RJ, Sur M, Felleman D. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neurosci* 8 (1983) 33-55.

Moran S, Steinmann S, Shin A. Adult brachial plexus injuries: Mechanism, patterns of injury and physical diagnosis. *Hand Clin* (2005) 21 13-24.

Noirhomme Q, Ferrant M, Vandermeeren Y, Olivier E, Macq B, Cuisenaire O. (2004) Registration and real-time visualization of transcranial magnetic stimulation with 3-D MR images. *IEEE Trans Biomed Eng*; 51: 1994-2005.

Nudo RJ. Functional and structural plasticity in motor cortex: implications for stroke recovery. *Phys Med Rehabil Clin Am* 14(1) (2003) 557-576.

Nudo RJ. *Plasticity Neuro Rx* 3(4) (2006). 420-427.

Pajevic S, Pierpaoli C. (1999).Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med*; 42: 526–40

Park C., Terman D. Irregular behavior in an excitatory-inhibitory neuronal network. *Chaos*, ISSN 1054-1500, Vol. 20:2 (2010) 23122

Rissanen J. A universal data compression system. *IEEE Trans Inform Theory* 29(5) (1983). 656-664.

Rossini, PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G et al. (1994) Non-Invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroenceph. & Clin. Neurophysiol.*, 91: 79-92.

Roricht S, Meyer BU, Niehaus L, Brandt SA. Long-term reorganization of motor cortex outputs after arm amputation. *Neurology* 53 (1999) 106-111.

Sanes JN, Suner S, Lando JF, Donoghue JP. Rapid reorganization of adult rat motor cortex somatic representation patterns after motor nerve injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 (1988) 2003-2007.

Shrager RI, Basser PJ. 1998. Anisotropically weighted MRI. *Magn Reson Med* 40:160-165.

Spitzer F. Interaction of Markov Processes. *Adv Math* 5 (1970). 246-290.

Stevenson IH, Kording KP. How advances in neural recording affect data analysis. *Nat Publ Group* 14(2) (2011) 139-142.

Tovar-Moll, F., Moll, J., Bramati, I.E., Oliveira-Souza. The Pyramidal Syndrome Redux: Clinical and Neuroimaging Findings in a Patient with a Discrete Pyramid Lesion. (2007) *Neuroreport* 18(14):1417-1421.

Tovar-Moll, F.T., Moll, J., Oliveira-Souza, R., Bramati, I.E., Lent, R. Neuroplasticity in callosal agenesis: a diffusion tensor imaging study. (2007). *Cerebral Cortex*, 17(3):531-41.

Thomeer RT, Malessy MJ. [Surgical repair of brachial plexus injury](#). *Clin Neurol Neurosurg.* 95 (1993) Suppl:S65-72.

Tung T, Mackinnon S. Nerve transfers: indications, techniques and outcomes. *J Hand Surg* (2010) 2 332-341

Vargas CD, Aballéa A, Rodrigues EC, Reilly KT, Mercier C, Petruzzo P, Dubernard JM, Sirigu A. Re-emergence of hand-muscle representations in human motor cortex after hand allograft. *Proc Natl Acad Sci USA* 28 106 (17) (2009) 7197-7202.

Wall JT et al. Functional reorganization in somatosensory cortical areas 3b and 1 of adult monkeys after median nerve repair: possible relationships to sensory recovery in humans. *J Neurosci* 6 (1986) 218-233.

Wall JT, Xu J, Wang X. Human brain plasticity: an emerging view of the multiple substrates and mechanisms that cause cortical changes and related sensory

dysfunctions after injuries of sensory inputs from the body. *Brain Res Rev* 39 (2002) 181-215.

Woods RP, Grafton ST, Holmes CJ, Cherry SR, Mazziotta JC. (1998) Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation. *J Comput Assist Tomogr*; 22: 139–52.