UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE

INSTITUTO DO CÉREBRO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Análise de grafos aplicada a relatos de sonhos: ferramenta diagnóstica objetiva e diferencial para psicose esquizofrênica e bipolar

Aluna: Natália Mota

Orientador: Mauro Copelli

Co-orientador: Sidarta Ribeiro

NATAL, 26 DE JULHO DE 2013

NATALIA BEZERRA MOTA

ANALISE DE GRAFOS APLICADA A RELATOS DE SONHOS: FERRAMENTA DIAGNOSTICA OBJETIVA E DIFERENCIAL PARA PSICOSE ESQUIZOFRENICA E BIPOLAR

Disserta ao apresentada ao Curso de P6s-Gradua ao em Neurociencias da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito parcial para a obten ao do Grau de Mestre.

Apresentada em 26 de julho de 2013

BANÇA EXAMINADORA

Prof° Mauro Copelli Lopes da Silva
UFPE

Prof° Leandro Fernandes Malloy-Diniz
UFMG

Prof° Sandro José de Souza
UFRN

NATÁLIA BEZERRA MOTA

Análise de grafos aplicada a relatos de sonhos: ferramenta diagnóstica objetiva e diferencial para psicose esquizofrênica e bipolar

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. MAURO COPELLI Coorientador: Prof. Dr.

SIDARTA TOLLENDAL GOMES RIBEIRO

NATAL, 26 DE JULHO DE 2013

Apoio ao Usuário
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Instituto do Cérebro

M917a Mota, Natália Bezerra.
Análise de grafos aplicada a relato de sonhos : ferramenta diagnóstica objetiva e diferencial para psicose esquizofrênica e bipolar / Natália Bezerra Mota. - Natal, 2013.
123f: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências, Área de concentração: Neurociências). Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Orientador: Profº. Drº. Mauro Copelli.
.
1. Neurociências - Dissertação. 2. Esquizofrenia. 3. Bipolar. 4. Linguagem.I. Título

RN/UF/BSET/ICE CDU 612.8

ÍNDICE

- RESUMO..... 4
- INTRODUÇÃO..... 5
- OBJETIVOS..... 12
- MÉTODOS GERAIS..... 13
- CAPÍTULO I
  - MÉTODOS..... 20
  - RESULTADOS..... 26
  - DISCUSSÃO..... 39
  - LIMITAÇÕES..... 42
- CAPÍTULO II
  - MÉTODOS..... 43
  - RESULTADOS.....47
  - DISCUSSÃO..... 61
- CONCLUSÃO..... 63
- PRODUÇÃO..... 64
- AGRADECIMENTOS..... 66
- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 67
- ANEXOS

  I. Protocolo aprovado pelo CEP
  II. Tutorial SpeechGraphs
  III. MOTA, Natália Bezerra ; VASCONCELOS, N. ; LEMOS, N. ; Pieretti, A. C. ; KINOUCHI, O. ; CECCHI, G. A. ; COPELLI, M. ; RIBEIRO, S. Speech Graphs Provide a Quantitative Measure of Thought Disorder in Psychosis. Plos One, v. 7, p. e34928, 2012.
  IV. MOTA, Natalia B. ; RIBEIRO, S. Comparação entre sonhos e psicose: do processamento de memórias aos déficits cognitivos. Neurobiologia (Recife. Impresso), v. 74, p. 161-172, 2011.

RESUMO

Apesar do esforço e de alguns avanços da comunidade científica na busca por biomarcadores para as principais síndromes psiquiátricas, até o momento os resultados não foram consistentes o suficiente para serem reproduzidos em larga escala. A maior parte das observações em psiquiatria está baseada na descrição verbal de estados internos e a quantificação acurada desses fenômenos ainda é necessária. Compreendendo a relação entre palavras no discurso como um sistema complexo, propomos sua representação por grafos de sequência de palavras, a fim de observar padrões característicos em grafos produzidos por sujeitos psicóticos portadores de Esquizofrenia, de Transtorno Bipolar do Humor do tipo I ou sujeitos não psicóticos, buscando também por relações entre atributos de grafos e sintomas medidos por escalas psicométricas PANSS e BPRS. No primeiro capítulo, utilizando 24 sujeitos (8 sujeitos por grupo), representando como nó cada lexema (sujeito, verbo, objeto) e arestas direcionadas indicando a sequência desses, foi possível fazer uma classificação entre esquizofrenia e bipolaridade com mais de 90% de sensibilidade e especificidade, maior acurácia do que ao utilizar escalas psicométricas (60% sensibilidade e especificidade), não sendo encontrada qualquer correlação entre atributos de grafo e sintomas. Essa primeira etapa apresentava limitações em relação ao tamanho amostral, automatização do método e controle da diferença de verbosidade entre os sujeitos, além de apenas considerar um único assunto para produção do relato (relatos de sonho). Para isso coletamos relatos de sonho e de vigília em 20 sujeitos de cada grupo. Desenvolvemos um software que representa relatos transcritos como grafos onde os nós são as palavras e as arestas são a sequência temporal entre estas (ligação entre palavras sucessivas). Foi possível ainda fixar o número total de palavras para fazer um grafo, controlando melhor a diferença de verbosidade. Após a representação dos relatos por grafos, calculamos 14 atributos, sendo estes características gerais (total de nós e arestas), características de recorrência (arestas paralelas e repetidas ou ciclos de um, dois e três nós), características de conectividade (total de nós em maiores componentes conectados ou fortemente conectados, e grau médio), e características globais de rede como densidade, distâncias (diâmetro e menor caminho médio) e coeficiente de agrupamento ou *clustering*. Encontramos, de maneira consistente entre relatos de diferentes tamanhos, que sujeitos portadores de esquizofrenia geraram grafos sobre sonho e vigília com menos conectividade (menos arestas entre nós e menores componentes conectados) que grupo bipolar e controle, sendo esses atributos correlacionados negativamente com sintomas negativistas e cognitivos medidos pelas escalas psicométricas. Apenas grafos sobre sonho diferenciaram bipolares de controles (os primeiros com menos nós e menores componentes conectados), sendo que controles geraram grafos sobre sonho mais conectados que sobre vigília, enquanto bipolares geraram grafos sobre sonho com mais recorrência, maior densidade e *clustering*, além de menores distâncias que grafos sobre vigília. O grupo esquizofrenia não mostrou qualquer diferença entre grafos sobre sonho ou vigília. Foi possível a classificação automática dos grupos usando os atributos de grafos, sendo essa calssificação melhor que escalas psicométricas para diferenciar grupo Esquizofrenia do grupo Bipolar (área abaixo da curva ROC (AUC): Grafos: 0.801, Escalas: 0.376). Quando utilizados adicionalmente às escalas houve ganho importante na qualidade classificatória, atingindo padrões ótimos para diagnóstico de Esquizofrenia (AUC = 1, 100% sensibilidade e especificidade). Juntos, os resultados mostram que a análise de grafos aplicada ao discurso pode ajudar no diagnóstico clínico como método promissor, simples e acurado, sendo essas características correlacionadas com sintomas negativos e cognitivos. O método pode ser especialmente útil para pesquisa de biomarcadores de transtornos psiquiátricos. Pode nos ajudar a compreender os substratos neurais de mecanismos tais como a empatia, utilizados em comportamentos complexos como relações interpessoais. Os dados apontam também para noção de que, quanto mais introspectivo o relato, maior a influência de processos mentais patológicos ao discurso. A noção freudiana de que “os sonhos são o caminho real para o inconsciente” tem portanto utilidade clínica.

INTRODUÇÃO

Psicose é uma síndrome definida pela presença de sintomas como alucinações e delírios, que pode ter diferentes causas [1, 2]. Dentre essas, as mais conhecidas são a Esquizofrenia e o Transtorno Bipolar do Humor. O diagnóstico diferencial entre essas duas causas ainda está baseado em um método subjetivo, assim como todos os diagnósticos classificatórios atuais em psiquiatria [3, 4]. Muitas vezes o exame psíquico procura por diferenças qualitativas na linguagem do sujeito, o que pode lhe indicar sintomas típicos da esquizofrenia ou da bipolaridade. No entanto, a percepção dessas características demanda treinamento intenso e limita a quantificação dessas características do discurso.

O método classificatório padrão adotado pela psiquiatria (Manual Estatístico Diagnóstico – DSM) tem sido duramente criticado, apesar dos esforços seculares para uma classificação precisa das doenças mentais [5]. A concordância multicêntrica e multicultural entre diagnósticos é baixa, não havendo para a maioria dos transtornos biomarcadores inequívocos ou distinções claras, sendo comum necessidade de observação dos casos por longos períodos para determinar diagnósticos tais como bipolaridade e esquizofrenia [3-5]. O desenvolvimento de métodos quantitativos para a avaliação de sintomas psiquiátricos oferece esperança para superar este cenário sombrio [6].

Por que estudar relatos de sonho?

Nas primeiras descrições de quadros psicóticos já se percebia associação desses ao fenômeno onírico [7] (ANEXO IV). Com base na escuta e interpretação de relatos oníricos produzidos por pacientes psiquiátricos, Sigmund Freud definiu os sonhos como alucinações semiconscientes de um indivíduo adormecido [8]. As situações fantásticas criadas nos sonhos são na maioria das vezes aceitas pelo sonhador sem questionamentos, apesar de se apresentarem frequentemente como acontecimentos sem coerência, muitas vezes absurdos. A criação desse ambiente, no entanto, só é possível a partir da falta de crítica do sonhador, assim como ocorre nas crises psicóticas nas quais o sujeito experimenta alucinações e delírios sem crítica da realidade. Por essa razão, pelos últimos dois séculos, filósofos, escritores e psiquiatras observaram semelhanças entre psicose e sonho [9, 10].

Nos últimos anos, a pesquisa em neurociências fez importantes avanços na compreensão dos mecanismos eletrofisiológicos das psicoses e a associação a déficits cognitivos [7, 11-19] (ANEXO IV), entendendo o papel do sono na formação de memórias [7, 12, 20-26] (ANEXO IV) assim como na verificação do papel da dopamina na gênese do sono REM [55-61] [7] (ANEXO IV). Com isso, foi dado novo impulso à discussão sobre as semelhanças oníricas com a psicose [7, 27-31] (ANEXO IV). Revisamos sistematicamente evidências empíricas sobre a relação entre sonho e psicose (para melhor discussão da revisão, veja ANEXO IV), tendo sido identificados 54 artigos sobre os mecanismos neurofisiológicos da psicose e suas relações com déficits cognitivos e o papel do sono na formação de memórias. São encontradas semelhanças anatômicas, neuroquímicas, eletrofisiológicas e cognitivas entre o sonho e o estado

psicótico, evidenciando mecanismos biológicos comuns aos dois fenômenos. Nessa revisão sugerimos que mecanismos neurais responsáveis pelo fenômeno onírico podem ser acionados no curso de doenças psicóticas, e como o papel do sono na memória pode contribuir para explicar os prejuízos cognitivos da psicose [7] (ANEXO IV). Dessa forma, a descrição das experiências oníricas pode revelar características do sujeito não facilmente captadas pela descrição de outras experiências.

Influência de estados psicóticos sobre características da linguagem

Também desde os primórdios da psiquiatria a linguagem é considerada como uma importante forma de avaliar o processo do pensamento. Distúrbios da linguagem ou da forma do pensamento percebidos na fala foram descritos por muito tempo como nucleares e característicos da esquizofrenia [32, 33], o que hoje em dia não é consensual [34, 35]. Evidências de distúrbios próprios da linguagem, como aspectos pragmáticos e semânticos avaliados a partir de testes linguísticos [33, 36], estão levando a uma importante discussão de como distúrbios da linguagem e/ou do pensamento contribuem para fenômenos da fala associados a quadros psicóticos. Apesar de não haver consenso sobre até que ponto o que percebemos na fala do sujeito psicótico é gerado por características da forma do pensamento, ou mesmo se esses distúrbios são exclusivos de um determinado transtorno, podemos observar características de linguagem síndrome-específicas que auxiliam na diferenciação do disgnóstico e, portanto, do prognóstico do sujeito que apresenta sintomas psicóticos [33-35].

Existem diferentes maneiras de medir esses fenômenos, no entanto essencialmente são utilizadas escalas psicométricas ou testes que acessam aspectos lingüísticos isolados de maneira pouco natural. Um exemplo de um teste utilizado para investigar a memória semântica é o *semantic priming*. Ele consiste em reconhecer se a palavra apresentada na tela é real ou não, alcançando um reconhecimento mais rápido se a palavra é apresentada depois de uma palavra semanticamente associada chamada de *prime*. Quando aplicado a sujeitos portadores de Esquizofrenia, há resultados opostos utilizando o mesmo teste [37]. Em meta-análise concluiu-se que apenas em

pacientes esquizofrênicos com distúrbio da forma do pensamento foi observado um efeito *hyperpriming* [37, 38]. Considerar apenas um aspecto do processo de linguagem para entender um fenômeno complexo como a comunicação em uma situação psicótica pode ser problemático, além de que pode ser difícil quantificá-lo de maneira acurada e pouco subjetiva. Estratégias computacionais que melhoram quantificação de características do discurso como o LSA (*Latent Semantic Analysis*) [39, 40] e o CAST (*Computed Associated in Sequential Test*) [41, 42], os quais comparam freqüência de palavras ou de associação de palavras utilizadas pelo sujeito a um corpus representativo da língua, vêm sendo utilizadas com resultados interessantes em Esquizofrenia, mas ainda não abordam toda complexidade fenomenológica dos distúrbios percebidos na fala do sujeito durante episódio psicótico.

Teoria de grafos aplicada a compreensão de distúrbios da linguagem em psicose

Mesmo sendo uma descrição qualitativa, é possível reconhecer um sistema complexo quando tentamos compreender linguagem em psicose, tal como foi descrito para outros distúrbios neuropsiquiátricos [43]. A relação entre os elementos biológicos que geram a fala ou a relação entre elementos da fala em si, como palavras, não poderia facilmente ser descrita como regular nem como aleatória. Se considerarmos distúrbios da fala e do pensamento durante estados psicóticos como um sistema complexo, uma abordagem matemática interessante para sua representação seria teoria de grafos.

Formalmente, um grafo (ou rede) é definido como um conjunto G= (N, E) onde $N=\{n_1, n_2, n_3, \ldots\}$ é um conjunto de nós (representam os elementos de qualquer fenômeno), ligados por arestas ou conjunto $E= \{(w_i,w_j)\}$ (representam qualquer relação entre os elementos ou nós), considerando ou não direcionamento [44, 45]. Diferentes aspectos não patológicos da linguagem foram estudados utilizando modelos de redes complexas derivadas de teoria dos grafos [46-48], representado como nós as palavras e arestas correspondendo a relações semânticas e gramaticais [47, 48]. Redes de associação semântica de palavras podem definir como arestas a probabilidade de uma palavra vir associada a outra em um corpus representativo da língua, tal como WordNet [47] ou a proximidade entre palavras medida em diferentes tarefas associativas [46]. Uma estratégia diferente considera amostras de fala naturais como grafos de sequência de palavras, redes direcionadas em que as palavras são nós ligados sucessivamente por arestas direcionadas representados por setas [48, 49]

(ANEXO III). Esse tipo de grafo chamado multigrafo aceita arestas paralelas (ligando o mesmo par de nós) e ciclos de um nó (uma aresta ligando um nó com o próprio).

Foi sugerido o uso de grafos de sequência de temas aplicados a amostras de fala natural para entender distúrbios da fala na esquizofrenia [6, 50]. Uma possibilidade para medir objetivamente sintomas como "perda de sentido" com esses grafos (considerando tópicos ou temas como nós), é compreender as características de suas trajetórias [6]. Outra abordagem proposta para estudar esses grafos é caracterizar o padrão geométrico ou características de topologia de rede, com a hipótese de que, quanto mais grave é distúrbio da linguagem, maior é a transição de um grafo de topologia quase regular para uma topologia quase aleatória [50].

Ao representarmos um fenômeno complexo como um grafo (considerando, por exemplo, grafos de sequência de palavras como estratégia de representação da complexa relação entre palavras durante discurso) é possível caracterizar essas redes utilizando medidas básicas locais, medidas que descrevem a vizinhança de um nó ou a ocorrência de sub-grafos (componentes), e medidas globais que descrevem as propriedades estatísticas de toda a rede [44, 45, 49] (ANEXO III), além de medidas de recorrência como ciclos [49, 51] (ANEXO III). Enquanto a interpretação do significado de um grafo depende do que está sendo representado [52-54], a caracterização da sua estrutura pode ser esclarecedora para a compreensão do fenômeno. Dessa forma, pretendemos nesse trabalho avaliar como a caracterização de redes de sequência de palavras ao relatar eventos como sonhos ou acontecimentos da vigília podem ajudar a caracterização e quantificação de fenômenos da linguagem relacionados a estados psicóticos em portadores de Esquizofrenia ou Transtorno Bipolar do Humor do tipo I.

OBJETIVO

PRINCIPAL: Caracterizar distúrbios percebidos na linguagem de sujeitos psicóticos portadores de Esquizofrenia ou Transtorno Bipolar do Humor do tipo I a partir da análise de grafos representativos do discurso durante relatos de sonho ou de vigília.

ESPECÍFICOS:

- Caracterizar diferenças nos atributos de grafos referentes a relatos de sonho ou vigília dos grupos psicóticos (portadores de Esquizofrenia ou Transtorno Bipolar do Humor do tipo I) e não psicóticos.
- Correlação entre medidas ou atributos de grafo e escalas psicométricas.
- Qualidade do diagnóstico utilizando atributos de grafo.
- Comparação da qualidade classificatória utilizando atributos de grafos e escalas psicométricas.

MÉTODOS GERAIS

No primeiro capítulo dessa dissertação iremos abordar resultados iniciais utilizando 8 sujeitos psicóticos portadores de Esquizofrenia, grupo S, 8 sujeitos psicóticos portadores de Transtorno Bipolar do Humor do tipo I (especificamente em episódio maníaco, grupo M) e 8 sujeitos sem história de qualquer diagnóstico psiquiátrico (considerados Controles, grupo C), totalizando n = 24 sujeitos. Utilizaremos para nossas análises a representação por grafos de sequência de lexemas (sujeito, verbo e objetos) de relatos de sonhos.

No segundo capítulo, utilizando método automatizado para representação de texto em grafos de sequência de palavras (software desenvolvido pelo nosso grupo para esse projeto, ANEXO II), analisaremos grafos representativos de relatos de sonhos e de eventos da vigília de 20 sujeitos psicóticos portadores de Esquizofrenia, grupo S, 20 sujeitos psicóticos portadores de Transtorno Bipolar do Humor tipo I, grupo B, e 20 sujeitos sem história ou queixa atual de sintomas psicóticos (considerados Controle, grupo C), totalizando n = 60 sujeitos.

A seguir descreveremos detalhadamente características dos sujeitos, protocolo de coleta de dados utilizado (o mesmo em ambos os capítulos), salientando que, dos 60 sujeitos do segundo capítulo, 20 foram utilizados nas análises do primeiro capítulo, sendo 7 do grupo S, 8 do grupo B ou M e 5 do grupo C. Em cada capítulo serão descritas em detalhes as principais diferenças metodológicas adotadas.

Sujeitos:

Critérios de Inclusão:

- Sujeitos com queixas de sintomas psicóticos em tratamento em situação ambulatorial (Ambulatório de Pesquisa em Psiquiatria IC - HUOL);
- Sujeitos com sintomas psicóticos em tratamento em situação de internação (Enfermaria de Psiquiatria Hospital João Machado - HJM);
- Sujeitos sem história prévia de sintomas psicóticos, com ou sem história de outros sintomas psiquiátricos, em locais de atendimento (HUOL ou HJM) ou em locais de trabalho.

Critérios de Exclusão:

- Possível causa orgânica para psicose ou devido ao uso de substância psicotrópica;
- Recusa do sujeito em participar do estudo;
- Não ter lembrança de qualquer sonho;

Recrutamento dos sujeitos:

Utilizamos técnica de amostragem por conveniência, a qual nos permitiu convidar a participar do estudo os voluntários nos seguintes ambientes:

- Sujeitos recrutados em locais de atendimento (ambulatório e enfermaria), com diferentes níveis de gravidade em apresentações clínicas, o que permite ampliar poder de generalização dos resultados;
- Sujeitos controles em local de trabalho e em locais de atendimento (ambulatório e enfermaria);

Tamanho Amostral

Para estimar o tamanho adequado de amostra necessário para alcançar relevância clínica para grupos patológicos (Esquizofrenia e Transtorno Bipolar do Humor do tipo I), com a utilização da fórmula:

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2}$$

Sendo Z = Z estatística para um nível de confiança, P = prevalência ou proporção esperada do transtorno considerado e d = precisão [55]. Adotamos o nível convencional de confiança de 95%, com Z = 1.96 (considerando 95% de intervalo de confiança) e precisão de d = 0.05 [55].

Consideramos a prevalência da Esquizofrenia na vida de 0.55% (± 0.45), com base em uma análise considerando dados de 46 países, com 154.140 casos [56]. Para prevalência de Transtorno Bipolar do Humor do tipo I, consideramos 0,6%, com base em uma análise considerando dados de 11 países, com 61.392 casos [57], ou 0.9% (± 0.2) com base no dados provenientes do Brasil (amostra do mesmo estudo) [57]. Na tabela seguinte, detalhamos o tamanho da amostra (n) para cada prevalência:

Group (prevalence)	Schizophrenia (0.10%) [56]	Schizophrenia (0.55%) [56]	Schizophrenia (1%) [56]	Bipolar I (0.6%) [57]	Bipolar I (0.7%) [57]	Bipolar I (0.9%) [57]	Bipolar I (1.1%) [57]
n	1.53	8.40	15.21	9.16	10.38	13.70	16.72

Note que não havia tamanho amostral maior do que n = 20 (tamanho da amostra por grupo utilizado neste estudo), com n menor que 10 para a prevalência

considerando média em amostra mundial (0.55% para Esquizofrenia e para Transtorno Bipolar I, 0.6%). Artigos de dados brasileiros publicados em revistas locais relatam prevalência de 0.57% para Esquizofrenia [58] e 0.3% até 1.1% para o Transtorno Bipolar [59].

Para usar amostras de igual tamanho para cada grupo (esquizofrenia, bipolares e controle), foram selecionados n = 20 por grupo, assegurando relevância clínica para os nossos resultados.

Protocolo:

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRN (CEP-UFRN) (ANEXO I): número de aprovação #102/06-98244. Foram inicialmente explicados ao sujeito os termos da pesquisa, principais objetivos, possíveis riscos e então solicitado ao mesmo assinar termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO I) aceitando participação na pesquisa. No caso de sujeitos com prejuízos de suas funções mentais, foi solicitado a um familiar também o consentimento como representante legal.

Em seguida foi aplicado protocolo (ANEXO I) que consiste em:

- Ficha de dados sócio-econômicos e culturais;
- Ficha clínica (com principais informações sobre história clínica, sinais e sintomas, tratamentos);
- Entrevista clínica estruturada SCID - DSM IV [2];
- Escalas psicométricas (PANSS [60] e BPRS [61]);
- Questionário sobre sonhos;
- Fichas de sonhário e diário para redação de sonhos e seu dias relacionados.

Toda a entrevista foi gravada digitalmente e então transcrita para posterior composição dos grafos.

Análise

Estatística não paramétrica em Matlab software:

- Diferença entre grupos: Kruskal-Wallis test (comparando 3 grupos juntos, considerando significativo $p < 0.05$) e Wilcoxon Ranksum (comparando 2 grupos a cada vez, fazendo 3 comparações: S x B, S x C e B x C), aplicando correção de Bonferroni para 3 comparações (considerando significativo $p < 0.0167$).
- Correlação entre atributos de grafo e sintomas medidos por escalas psicométricas: Spearman test, aplicando correção de Bonferroni para múltiplas comparações, sendo 10 comparações no primeiro capítulo (considerando significativo $p < 0.0005$) e 742 comparações no segundo capítulo (considerando significativo $p < 0.00006$).

Classificador bayesiano em WEKA software:

No caso de um pequeno tamanho amostral, o classificador Naïve Bayes (NB) parece ser a estratégia de melhor desempenho [62, 63]. É possível utilizar a regra de Bayes para estimar a probabilidade de cada classe com base em um determinado atributo [64]. Para esse fim, cada atributo classificador correspondeu a uma medida de grafo ou a uma determinada medição psicométrica (PANSS e BPRS), sendo os rótulos de classe determinados com base no diagnóstcio realizado pela aplicação do método padrão ouro (SCID - DSM IV) [2], correspondendo aos diferentes grupos estudados. Procedimento de validação cruzada (*cross-validation*) foi implementado para tirar o máximo proveito da amostra. Como atributos de entrada para o classificador tivemos medidas de grafo ou escores totais de escalas psicométricas, e como saídas binárias decisões na forma de: é este gráfico de um determinado grupo ou não.

Para verificação da qualidade de classificação utilizando diferentes estratégias de entrada no classificador, utilizamos sensibilidade, especificidade e área sob a Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) [65]. A curva ROC é um gráfico de sensibilidade (taxa de verdadeiros positivo) no eixo y, e 1 - especificidade (taxa de falsos positivos) no eixo x. A área sob a curva ROC (AUC) revela se o classificador consegue classificar grupos melhor do que ao acaso. Valores de AUC em torno 0.5 significam uma classificação aleatória, enquanto que valores entre 0.6 e 0.8 indicam boa classificação (melhor que ao acaso), sendo valores acima de 0.8 considerados excelentes, com ótima classificação em AUC = 1. No primeiro capítulo ainda verificamos a concordância entre as classificações diagnósticas obtidas com os critérios do DSM-IV e as medidas de grafo, calculando o índice kappa, (valores em torno de 0.6 indicam uma bom índice de concordância, enquanto que valores acima de 0.8 indicam uma excelente concordância [66].

CAPÍTULO I

MÉTODOS

Entrevistas orais foram registradas com 24 indivíduos adultos, sendo 8 pacientes psicóticos portadores de Esquizofrenia (grupo S), 8 pacientes psicóticos portadores de Transtorno Bipolar do Humor do tipo I (durante episódio maníaco) (grupo M), e 8 controles sem transtornos mentais diagnosticados (grupo C) (Tabela 1). Durante a aplicação do protocolo os sujeitos foram solicitados a relatar exclusivamente um sonho recente. Desvios deste tema âncora (sonho) para reportar eventos em vigília foram usadas para avaliar ''fuga de ideias'', um sintoma típico de episódios maníacos do Transtorno Bipolar do Humor [1].

		Psychotic Subject		Normal Control
		Schizophrenia	Mania	
Demographic Characteristics				
Age		35.75 ± 8.68	42.25 ± 9.56	34.25 ± 10.9
Sex	Male	7 (87.5%)	8 (100%)	5 (62.5%)
	Female	1 (12.5%)	0 (0%)	3 (37.5%)
Education		6.88 ± 5.06	6.25 ± 4.13	8 ± 3.46
Marital Status	Married	2 (25%)	4 (50%)	6 (75%)
	Previously Married	4 (50%)	2 (25%)	0 (0%)
	Never Married	2 (25%)	2 (25%)	2 (25%)
Psychiatric Assessment				
Age of onset		23.75 ± 8.01	24.38 ± 7.58	...
Medication	Typical antipsychotic	6 (75%)	7 (87.5%)	...
	Atypical antipsychotic	2 (25%)	1 (12.5%)	...
	Lithium	0 (0%)	7 (87.5%)	...

Tabela 1: Características sócio-demográficas, incluindo idade (idade média ± erro padrão), sexo (número absoluto de indivíduos e percentuais), anos de educação (média de anos ± erro padrão) e estado civil (número absoluto de sujeitos e percentuais). Avaliação psiquiátrica de indivíduos psicóticos, incluindo a idade de início (média de idade ± erro padrão) e medicação utilizada (número absoluto de indivíduos e percentuais em uso de determinada classe de medicação).

Os relatos foram separados em lexemas, constituindo elementos sintáticos da oração (sujeito, verbo e objetos) (Figura 1A). Cada relato foi representado por um multigrafo dirigido, no qual cada nó correspondia a um lexema e a sequência desses foi representada por uma aresta direcionada (Figura 1B). Elementos relacionados ao sonho foram separados dos elementos relacionados à vigília com diferentes cores (Figura 1A e B). Os relatos foram cegamente transcritos por dois diferentes pesquisadores. Em seguida, foram identificados os elementos sintáticos da oração correspondentes ao sujeito, verbo e objeto, e então a sequência desses representadas no grafos.

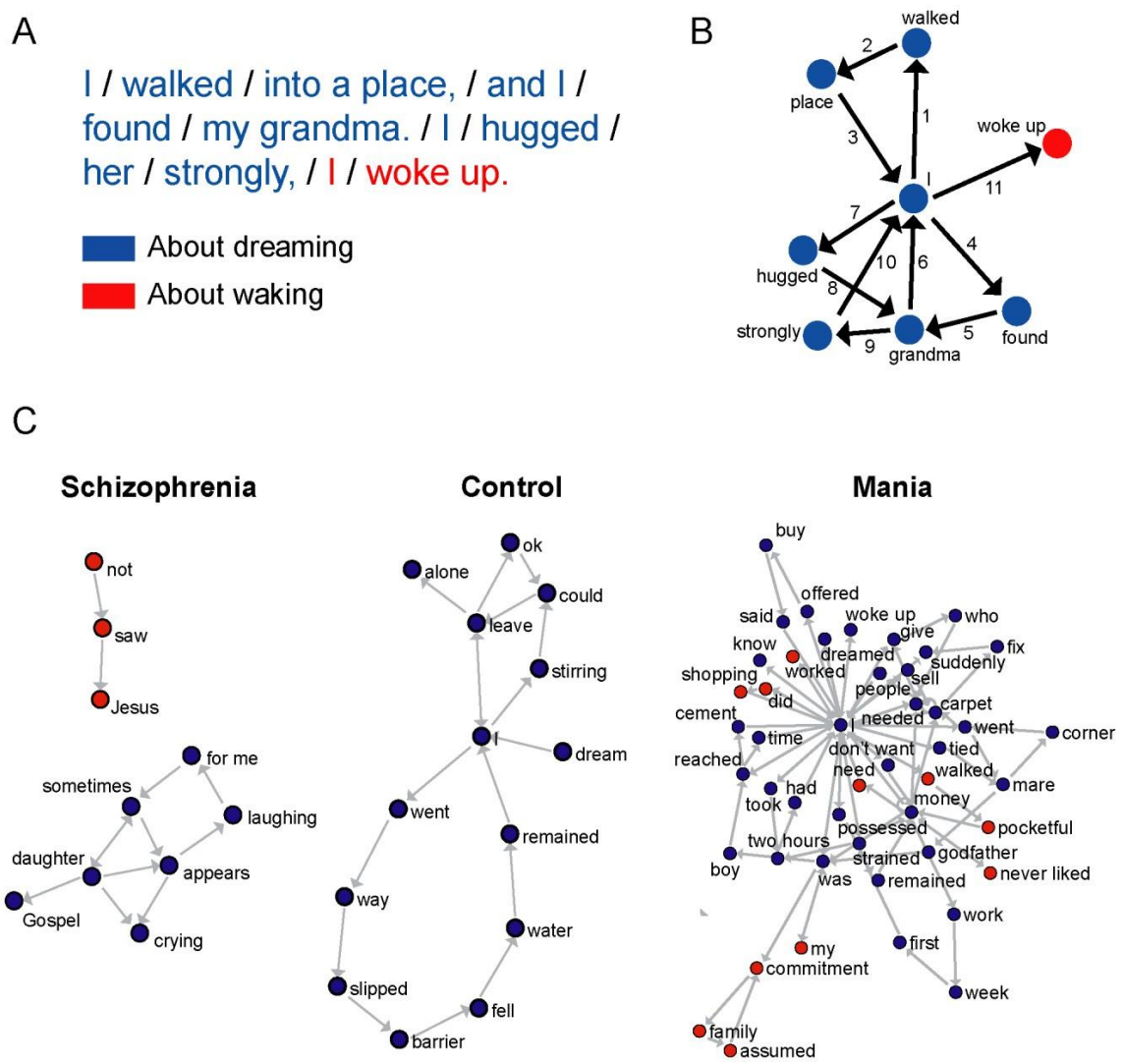


Figura 1: Representação por grafo do discurso em relatos de sonho de sujeitos portadores de Esquizofrenia, Transtorno Bipolar do Humor (em Mania) e Controles saudáveis. A) Os participantes foram solicitados a relatar um sonho recente. Cada relato foi transcrito e separado em elementos sintáticos da oração (elementos separados por barras). Elementos relacionadas com o sonho (azul) foram separados de elementos relacionados à vigília (vermelho), os quais foram considerados desvios do tema âncora. B) Grafo representativo do relato a partir do exemplo apresentado em A), com arestas numerados sequencialmente. O nó "I" aparece três vezes no sub-grafo relacionado ao sonho, com arestas para ("I walked", "I found", "I hugged"), e depois uma vez no sub-grafo de vigília ("I woke up"). C) Exemplos de grafos representativos de relatos de sonho de sujeitos do grupo Esquizofrenia (Schizophrenia), Mania e grupo Controle (Control).

Calculamos onze medidas de grafo (Figura 2), sendo:

Nós (N) = número de elementos em N.

Edges (E) = número de elementos em E.

Grau Médio Total (ATD) = Média do grau total de todos os nós, sendo grau total a soma de arestas que chegam e que saem do nó.

Maior componente conectado (LCC) = número total de nós compreendendo o maior sub-grafo em que cada par de nós está ligado através de um outro por um caminho de arestas.

Maior componente fortemente conectado (LSC) = número total de nós que compõem o maior sub-gráfico no qual todos os nós são ligados mutuamente, isto é, existe um caminho do nó "A" para o nó "B", e existe um caminho do nó "B"para um nó "A".

Arestas paralelas (PE) = Número total de arestas ligando o mesmo par de nós mais de uma vez;

Ciclos de um nó (L1) = quando um nó faz ligação consigo mesmo.

Ciclos de dois nós (L2) = quando nó “A” se liga a um nó “B” e esse retorna ao “A”. Ciclo de 3 nós (L3) = quando nó “A” se liga a um nó “B”, esse ao nó “C” e esse ao “A”. Nós de vigília (WN) = número total de nós usados para falar sobre os eventos da vigília;

Arestas de vigília (WE) = número total de arestas usadas para falar sobre eventos da vigília.

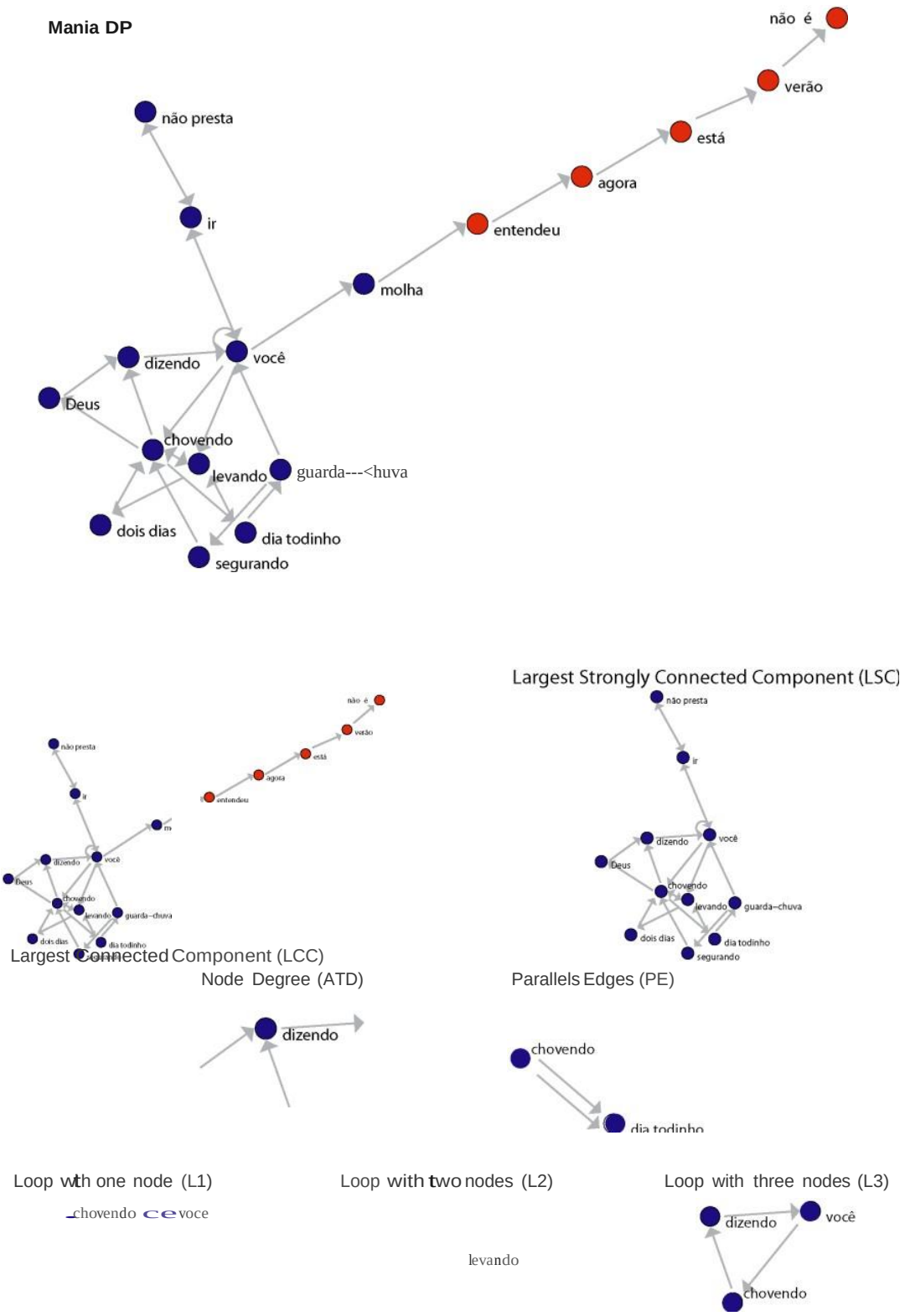


Figura 2: Exemplo de atributos de grafo calculados nesse estudo.

Também calculamos três medidas globais de grafo excluindo os ciclos de um nó e arestas paralelas, sendo:

Densidade (D) = razão do total de arestas no grafo sobre total de arestas possíveis. Diâmetro (DI) = comprimento da maior caminho mais curto entre o pares de nós de uma rede;

Menor caminho médio (ASP) = comprimento médio do caminho mais curto entre os pares de nós de uma rede;

Dessa forma nós calculamos 2 atributos gerais (N e E), 3 atributos de conectividade (LCC, LSC e ATD), 4 atributos de recorrência (PE, L1, L2 e L3), 2 atributos relacionados a fuga do tópico âncora (WN e WE) e três atributos globais (D, DI e ASP).

Para controlar diferença no total de palavras entre os relatos, normalizamos cada atributo pelo total de palavras, considerando assim a razão do atributo sobre total de palavras do relato.

Atributos gerais (N, E), de conectividade (LCC, LSC, ATD), arestas paralelas (PE), diâmetro (DI) e menor caminho médio (ASP) foram calculados utilizando o software Network WorkBench Tool [67]. Ciclos de 1, 2 e 3 nós (L1, L2, L3) foram calculados usando o software Matlab. Atributos relacionadas à vigília (WN e WE) foram visualmente contados. Densidade foi calculada utilizando o software Excel.

RESULTADOS

Grafos representativos do discurso ilustram diferenças entre os grupos S, M e C, tais como quantidades de nós e arestas, ou recorrência e desvio da tema de ancoragem (Fig. 1C).

Para quantificar esses efeitos, começamos calculando onze atributos de grafos (descritos anteriormente). Grupo M apresentou valores significativamente superiores que grupo S em quase todas as medidas (Figura 3 e Tabela 2).

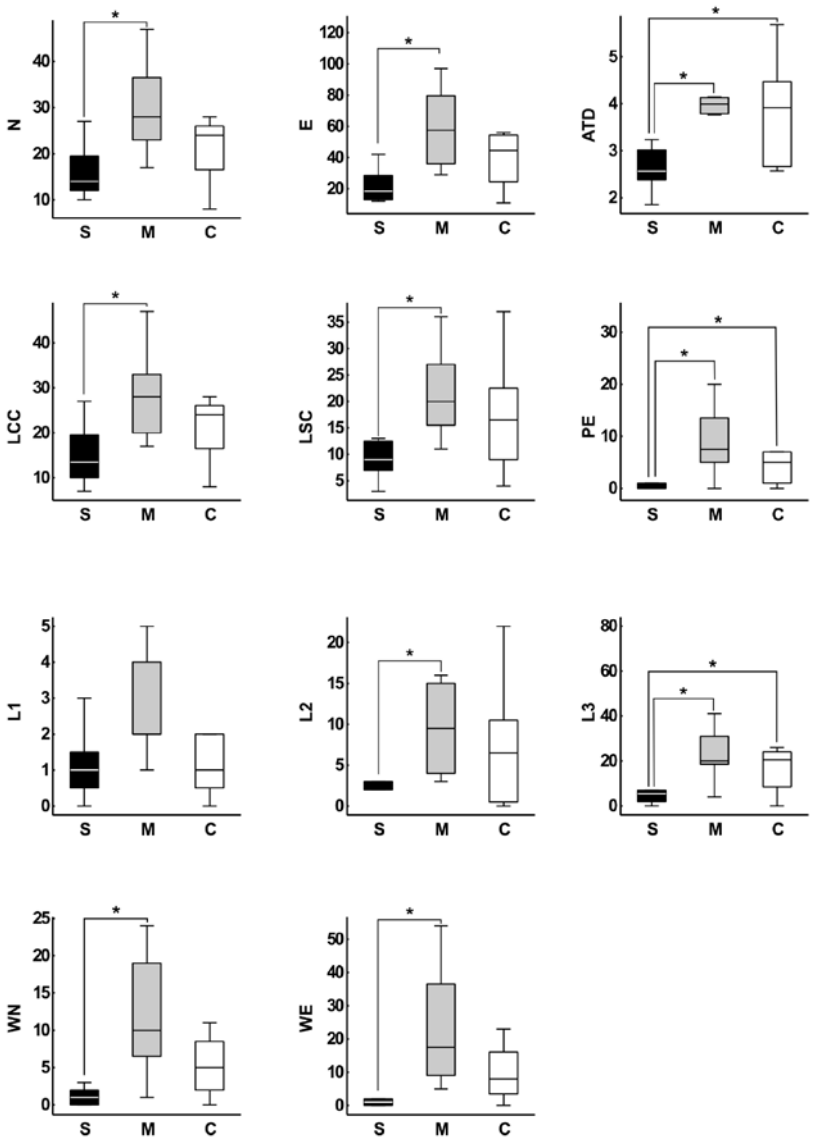


Figura 3: Atributos de grafo são diferentes entre grupo S e grupo M, havendo também diferenças entre grupos S e C. Boxplots de atributos de grafo representativos do discurso. Atributos gerais N (P = 0.0028), e E (P = 0.003). Atributos de conectividade LCC (P = 0.005), LSC (P = 0.0078) e ATD (P = 0.007 e P = 0.016). Atributos de recorrência como PE (P = 0.0031 e P = 0.0143), L2 (P = 0.0025) e L3 (P = 0.005 e P = 0.0160). Atributos relacionados à vigília WN (P = 0.0059) e WE (P = 0.0014). Os asteriscos indicam significância estatística com correção de Bonferroni (p < 0.0167).

RAW Measures	S, M, C KW	S x M Wilcoxon	S x C Wilcoxon	M x C Wilcoxon	Normalized Measures	S, M, C KW	S x M Wilcoxon	S x C Wilcoxon	M x C Wilcoxon
N	0.0138	0.0028	0.1276	0.1354	N	0.0224	0.0104	0.0499	0.3823
E	0.0131	0.0030	0.0690	0.2786	E	0.6126	0.7209	0.7209	0.3282
ATD	0.0145	0.0070	0.0160	1	ATD	0.0369	0.0051	0.2345	0.3422
LCC	0.0205	0.0050	0.0875	0.2875	LCC	0.0652	0.0281	0.1949	0.2786
LSC	0.0482	0.0078	0.2034	0.4564	LSC	0.2513	0.1113	0.4418	0.4418
PE	0.0070	0.0031	0.0143	0.3641	PE	0.0116	0.0044	0.0222	0.3978
L1	0.0231	0.0200	1	0.0283	L1	0.0816	0.7733	0.1663	0.0202
L2	0.0424	0.0025	0.4853	0.3388	L2	0.7429	0.5242	0.9329	0.5526
L3	0.0126	0.0050	0.0160	0.8592	L3	0.1506	0.1251	0.1293	0.3823
WN	0.0125	0.0059	0.0954	0.0766	WN	0.1103	0.0822	0.3935	0.1110
WE	0.0050	0.0014	0.0395	0.0998	WE	0.0229	0.0146	0.0875	0.1304
Density	0.1530	0.0830	0.7209	0.1605	Density	0.0187	0.0070	0.0281	1
Diameter	0.7697	0.5004	0.7430	0.8193	Diameter	0.0271	0.0138	0.0609	0.2786
ASP	0.5391	0.3141	0.9591	0.4252	ASP	0.0352	0.0104	0.1605	0.2786

Tabela 2: Valores de P obtidos no teste de Kruskal-Wallis (KW), seguido pelo teste de Wilcoxon-Ranksum com correção de Bonferroni para 3 comparações (cada par de grupos), sendo dados normalizados para grupo Esquizofrenia (S), Mania (M) e Controle (C). Diferenças estatisticamente significativas indicados em vermelho ($p < 0.0167$), tendências quase significativas indicado em azul ($p < 0.05$).

Relatos do grupo M exibiram mais nós e arestas do que os relatos do grupo S, refletindo o aumento no montante da fala, o que define logorréia. Grupo M também mostrou escores significativamente maiores para as medidas relacionadas com a conectividade e recorrência do que grupo S, o que aponta para pobreza no discurso do último. Finalmente, os relatos do grupo M continham mais elementos relacionados à vigília que grupo S, revelando “fuga de pensamentos”. Isto foi confirmado por meio do cálculo das proporções de nós vigília sobre nós totais e arestas de vigília sobre arestas totais entre os grupos (Figura 4).

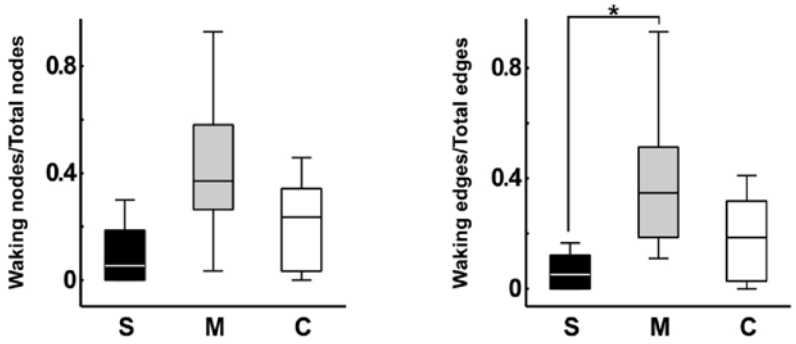


Figura 4: Em comparação com grupo S, grupo M tinha significativamente mais "fuga de ideias" (maior taxa de interrupções em relatos de sonho para comentar sobre os eventos da vigília). Razão de nós da vigília sobre nós totais e arestas de vigília sobre arestas totais entre os grupos. Para arestas, grupo M apresentou significativamente maior proporção que grupo S (Kruskal-Wallis, P = 0.0397, teste de Wilcoxon Ranksum P = 0.0146). A tendência não significativa, mas similar foi observado para nós (Kruskal-Wallis, P = 0.0597, teste de Wilcoxon Ranksum P = 0.0258). Asterisco indica significância estatística com correção de Bonferroni.

Também calculamos três medidas globais para análise da estrutura global da rede: Densidade (D), diâmetro (DI) e média de caminho mais curto (ASP); não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos (Figura 5).

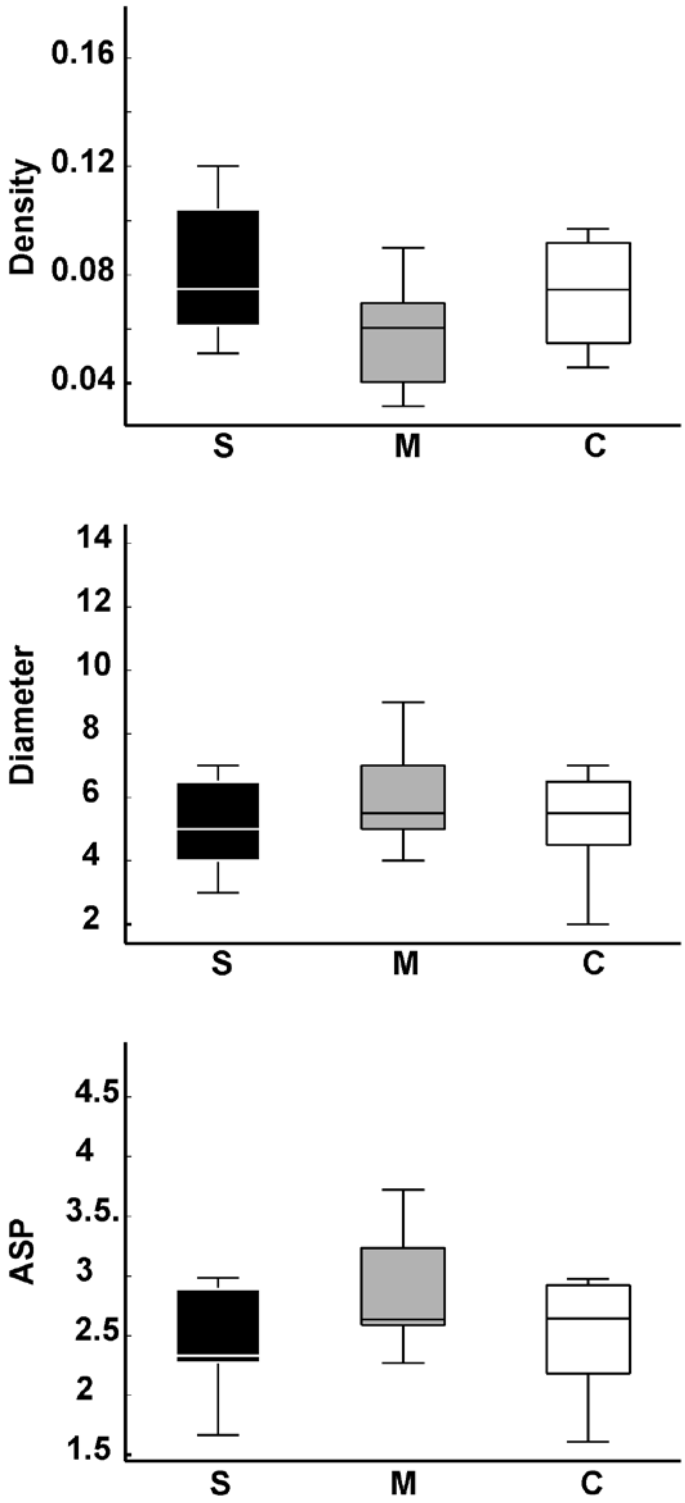


Figura 5: Atributos globais de grafo não foram significativamente diferentes entre os grupos. Utilizando os dados brutos, médias e variâncias foram muito semelhantes entre os grupos.

Como o grupo S usou menos palavras nos relatos que grupo M (P = 0.0006; Figura 6), as várias diferenças poderiam ser explicadas por essa diferença de verbosidade. No entanto, encontramos quatro atributos de grafo significativamente diferente entre os grupos, mesmo quando atributos são normalizados pelo total de palavras (Figura 7A, Figura 8, Tabela 2). Os grafos do grupo S apresentaram mais nós por palavra (P = 0.0104) e maior grau médio total por palavra (P = 0.0051) do que os grafos do grupo M. Além disso, os grafos do grupo M ainda apresentaram mais arestas sobre vigília (P = 0.0146) e arestas paralelas (P = 0.0044) do que o grupo S. Assim, M e S mostraram diferentes tendências para abandonar um assunto da conversa, mesmo quando os dados foram normalizados pelo número de palavras do relato. Não foram detectadas diferenças significativas entre S e M em relação aos escores totais das escalas psicométricas BPRS e PANSS (Figura 7B).

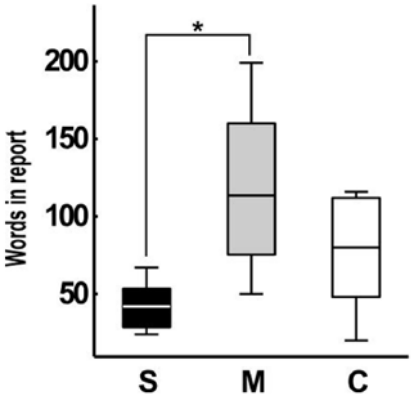


Figura 6: Grupo S produziu significativamente menos palavras por relato que M. Boxplots do número total de palavras por relato entre os grupos. (Teste de Kruskal-Wallis entre os grupos, P = 0.0067, teste de Wilcoxon Rank Sum entre S e M P = 0.0006; entre M e C P = 0.2911, e entre S e C P = 0.0650). Asterisco indica significância estatística com correção de Bonferroni.

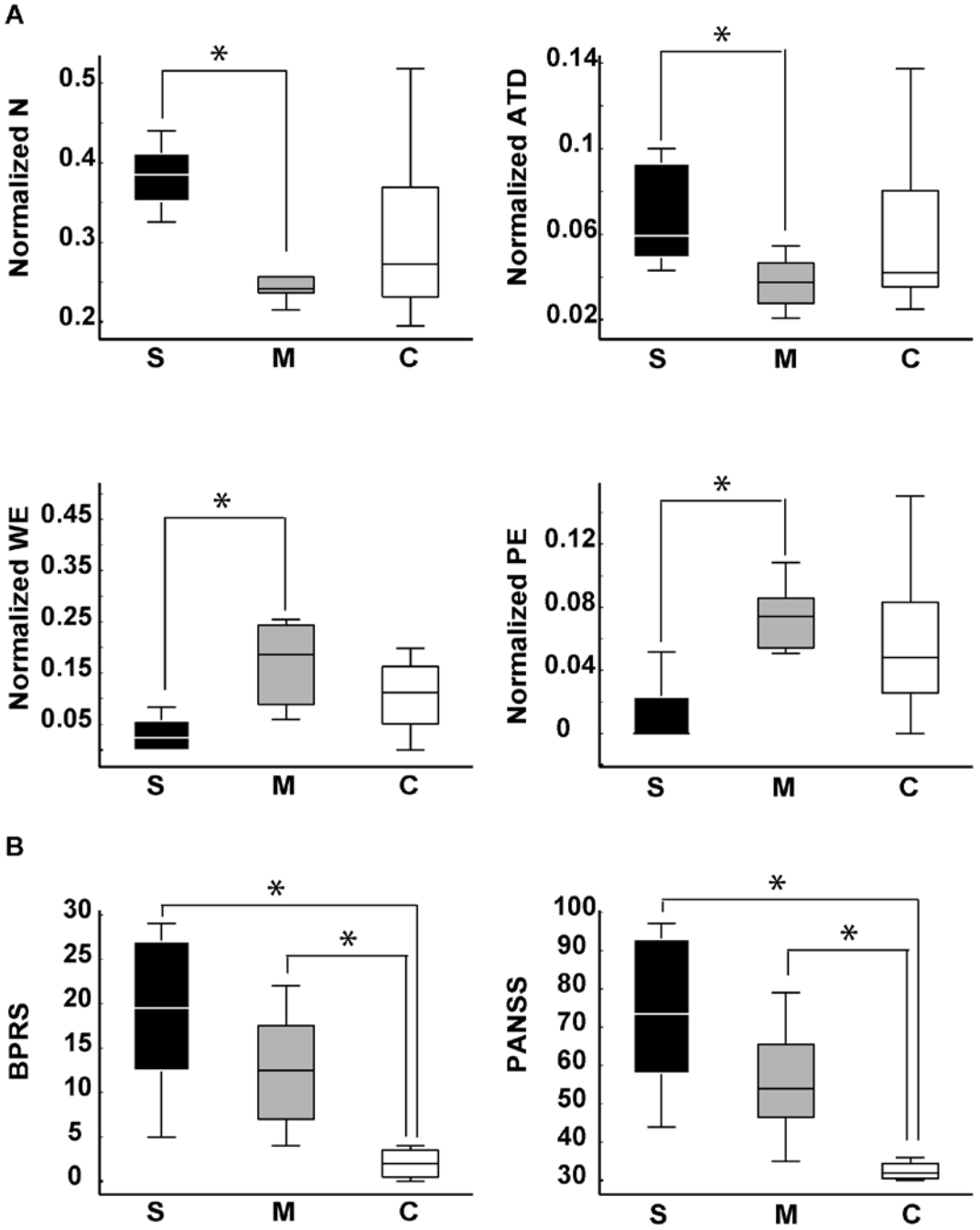


Figura 7: S e M são mais distintos por atributos de grafo normalizados que por escalas psicométricas BPRS e PANSS. A) Boxplots de dados normalizados mostram as diferenças entre S e M para N (P = 0.0104), ATD (P = 0.0051), PE (P = 0.0044), e (P = 0.0146). B) Boxplots de BPRS e PANSS mostram diferenças significativas entre pacientes psicóticos e controles (por BPRS: S > C com P = 0.0003, M > C com P = 0.0012; por PANSS: S > C com P = 0.0003, M > C com P = 0.0006). Não foram encontradas diferenças significativas entre S e M (BPRS S > M com P = 0.1377; PANSS S > M com P = 0.1108). Os asteriscos indicam significância estatística com correção de Bonferroni.

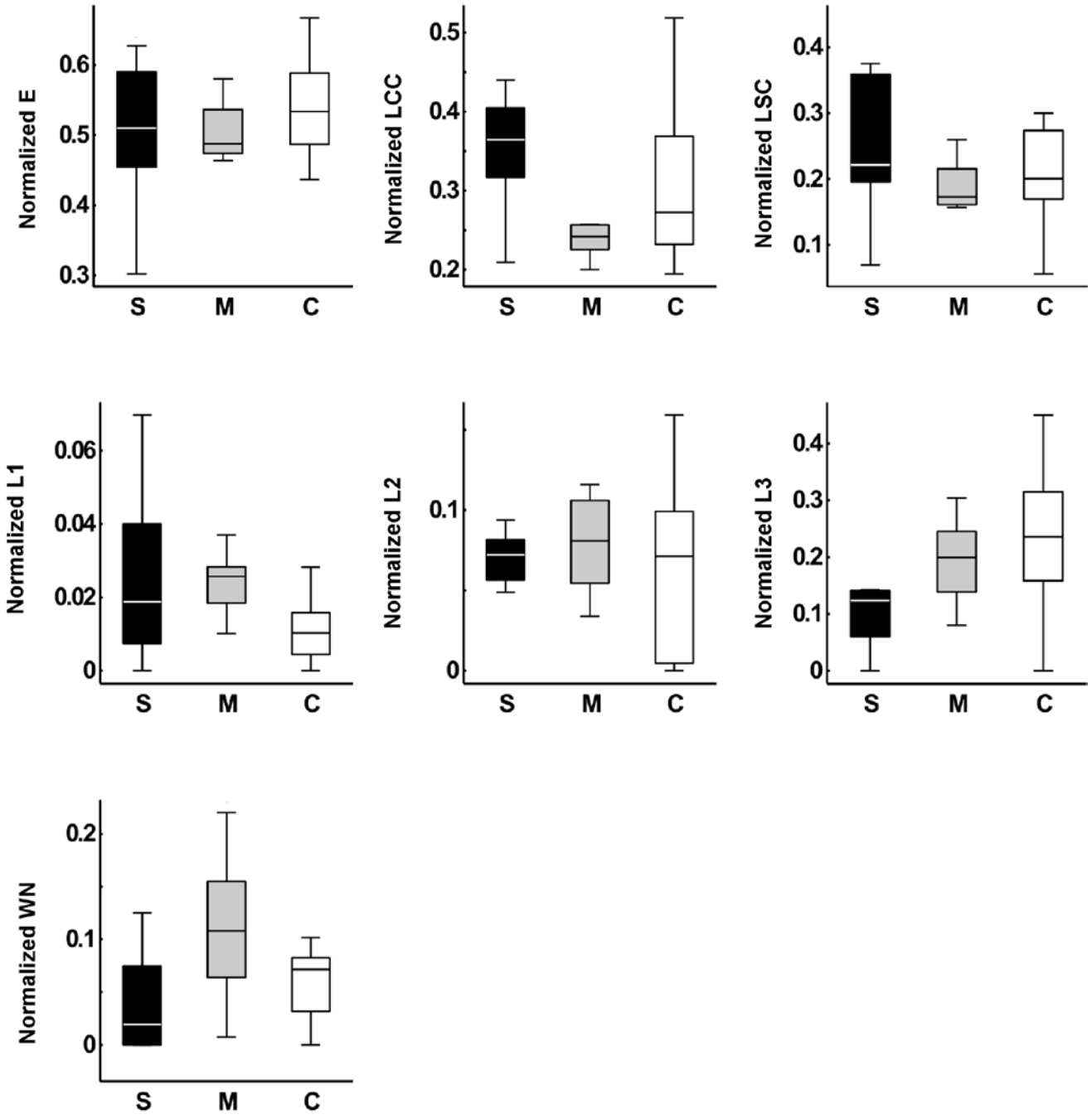


Figura 8: Boxplots dos atributos de grafo normalizados cujas diferenças não foram estatisticamente significativas. Atributo Geral E; atributos de conectividade LCC e LSC; atributos de recorrência L1, L2 e L3, e atributos de vigília WN. Observe que WN, após a normalização para o número de palavras por relato, mostra uma tendência não-significativa M > S.

Enquanto que a normalização de dados pelo número de palavras do relato diminuiu a quantidade de diferenças significativas entre os grupos para atributos gerais, de recorrência ou de conectividade, observamos o efeito oposto em relação aos atributos globais de rede. Como mostrado na Figura 9, os grupos S e M apresentaram importantes diferenças entre si, com baixa variabilidade inter-individual. Grupo M produziu grafos mais densos que grupo S (P = 0.007), com um diâmetro significativamente menor (P = 0.0138) e menor caminho médio (ASP) (P = 0.0104). Curiosamente, o grupo C apresentou níveis intermediários entre M e S, abrangendo uma ampla gama de valores que refletem o aumento das diferenças inter-individuais nesse grupo.

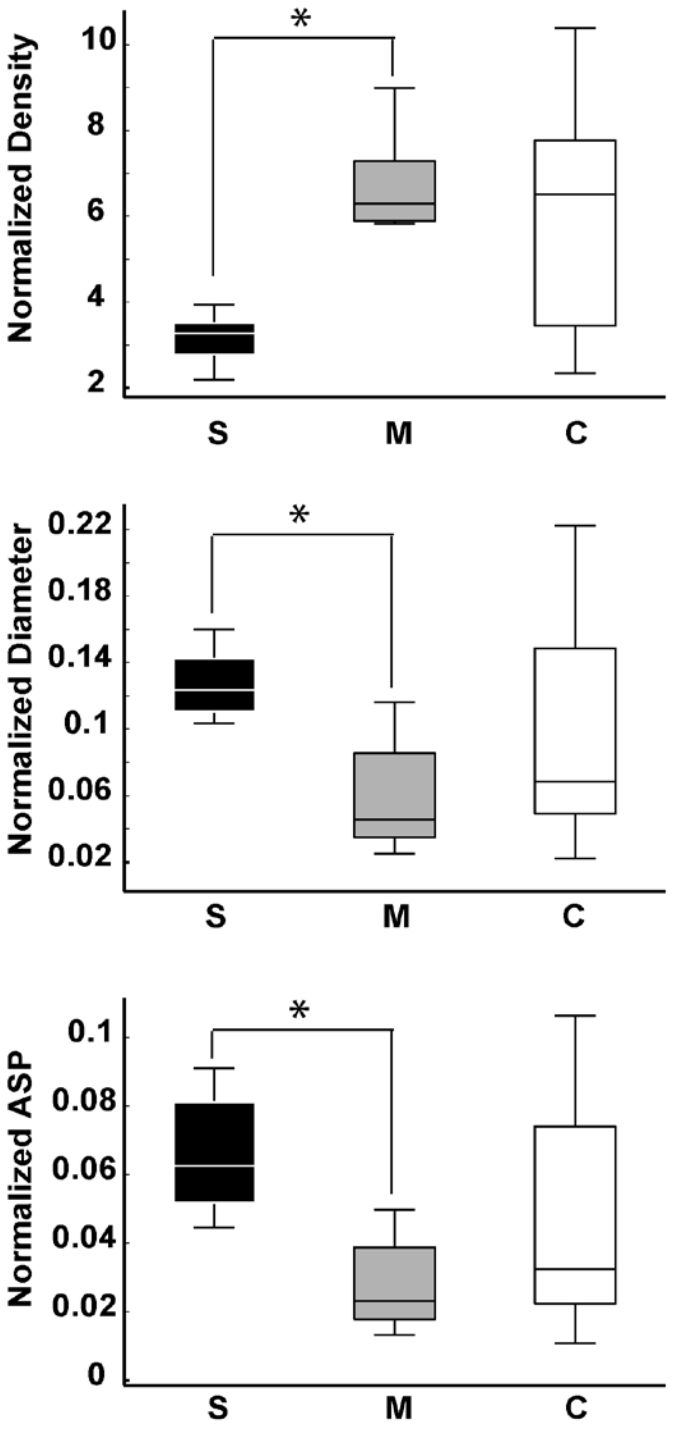


Figure 8: Atributos globais de grafos representativos do discurso após normalização pelo total de palavras apresentaram diferenças entre S e M. Boxplots de dados normalizados mostraram diferenças significativas entre os grupos S e M para densidade (P = 0.007), diâmetro (P = 0.0138) e ASP (P = 0.0104), com pequena variância inter-individual para os dois grupos. Em contraste, o grupo C apresentou em uma ampla variabilidade de valores entre os índices apresentados em S e M.

Para verificar a viabilidade do diagnóstico diferencial entre S e M com base na análise de grafos representativos do discurso, nós treinamos um classificador Naïve Bayes (NB) com diferentes combinações de atributos de grafo como entradas. Os dados foram normalizados pelo número de palavras de cada relato. Além disso, as entradas foram restringidas aos dados que puderam ser obtidos sem ter de recorrer a uma interpretação do significado dos relatos, ou seja, nós e arestas da vigília (WN, WE) não foram utilizados. A sensibilidade, a especificidade, a área sob a curva ROC (AUC) e o índice kappa foram utilizados como métricas de qualidade de classificação. Por essa abordagem foi possível distinguir de maneira precisa e objetiva o grupo S do grupo M (Figura 10), e obtivemos concordância (kappa) comparável à aplicação de SCID por especialistas para a distinção entre grupo S e C, mas não para B e C [5, 68]. Em contraste, quando as pontuações das escalas psicométricas BPRS e PANSS foram usadas como entradas para o classificador, foi possível distinguir os controles de pacientes psicóticos, mas não esses entre si (S x B) (Figura 10). De fato, nenhum atributo de grafo correlacionou-se significativamente com BPRS ou PANSS (Tabela 3).

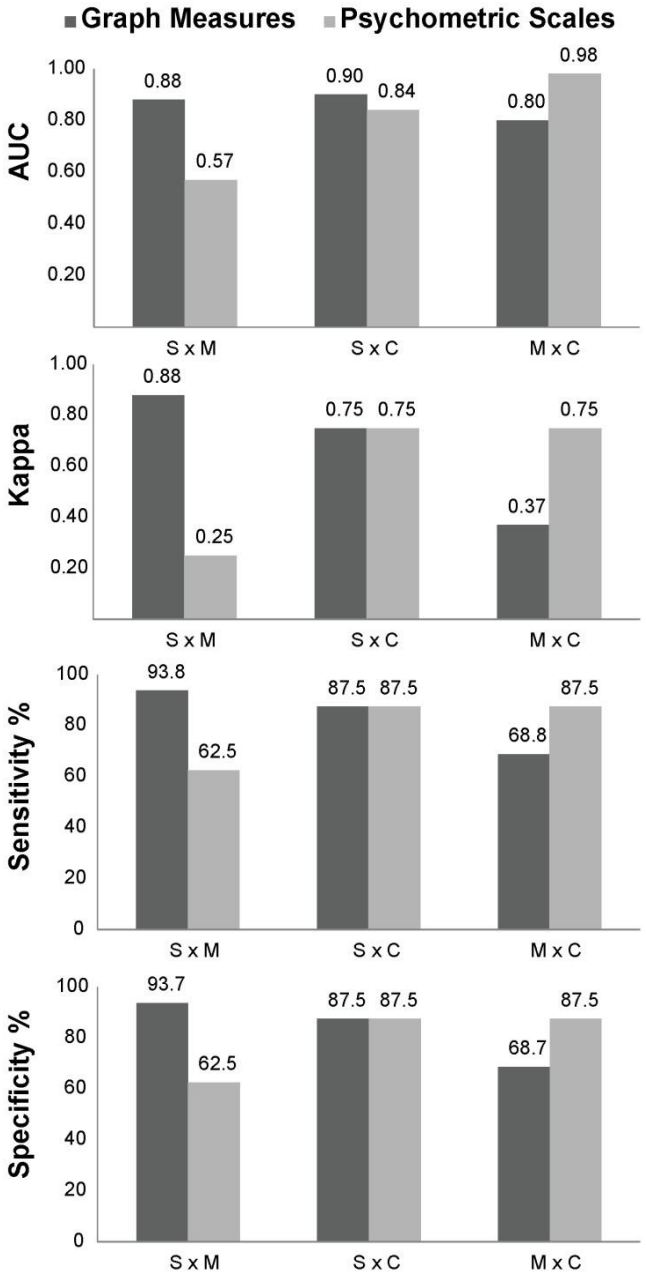


Figura 10: Atributos de grafo promovem um melhor diagnóstico diferencial entre mania e esquizofrenia que escalas psicométricas (BPRS e PANSS). Classificação dos grupo usando atributos de grafos como entradas para o classificador NB foi excelente para separar grupos S e M. Atributos usados como entrada para S x B foram N, E e ATD, para S x C foram N, L1 e L2 e para M x C foram L1, L2 e L3. Em contraste, ao utilizarmos as pontuações totais de PANSS e BPRS como entrada, o classificador obteve sucesso na separação de S x C e M x C, mas não na distinção de S xM.

Correlation (PANSS)	Schizophrenia		Mania		Control	
	p value	Rho	p value	Rho	p value	Rho
N	0.4714	-0.2994	0.1641	-0.5509	0.7321	-0.1482
E	0.2857	-0.4311	0.2162	-0.5000	0.7141	-0.1566
ATD	0.1511	-0.5714	0.2992	-0.4286	0.2560	-0.4579
LCC	0.2675	-0.4524	0.1250	-0.5988	0.7321	-0.1482
LSC	0.1214	-0.6099	0.0994	-0.6347	0.6268	-0.2048
PE	0.1429	-0.5774	0.1540	-0.5629	0.5125	-0.2683
L1	0.1095	0.6257	0.1690	-0.5491	0.6000	-0.2232
L2	0.6214	-0.2087	0.4875	-0.2892	0.0964	-0.6364
L3	0.5411	-0.2530	0.3042	-0.4174	0.4500	-0.3091
WN	0.2714	-0.4506	0.9434	0.0359	0.9115	-0.0485
WE	0.1298	-0.5930	0.7930	-0.1190	0.7343	-0.1446
Density	0.6646	-0.1905	0.6191	0.2143	0.8506	0.0843
Diameter	0.7121	-0.1566	0.1601	0.5524	0.8157	0.0976
ASP	0.7930	-0.1190	0.1625	0.5509	0.8716	0.0723
Correlation (BPRS)	Schizophrenia		Mania		Control	
	p value	Rho	p value	Rho	p value	Rho
N	0.9879	0.0120	0.1641	-0.5509	0.7321	-0.1482
E	0.7858	-0.1145	0.2162	-0.5000	0.7141	-0.1566
ATD	0.4475	-0.3114	0.2992	-0.4286	0.2560	-0.4579
LCC	0.7583	-0.1317	0.1250	-0.5988	0.7321	-0.1482
LSC	0.4214	-0.3313	0.0994	-0.6347	0.6268	-0.2048
PE	0.3571	-0.3872	0.1540	-0.5629	0.5125	-0.2683
L1	0.0286	0.7708	0.1690	-0.5491	0.6000	-0.2232
L2	0.9071	0.0590	0.4875	-0.2892	0.0964	-0.6364
L3	0.9103	0.0485	0.3042	-0.4174	0.4500	-0.3091
WN	0.2929	-0.4281	0.9434	0.0359	0.9115	-0.0485
WE	0.2167	-0.4847	0.7930	-0.1190	0.7343	-0.1446
Density	0.3146	-0.4072	0.6191	0.2143	0.8506	0.0843
Diameter	0.8175	0.0970	0.1601	0.5524	0.8157	0.0976
ASP	0.7583	0.1317	0.1625	0.5509	0.8716	0.0723

Tabela 3: Não foram encontradas correlações significativas entre os atributos de grafo normalizados e escalas psicométricas (BPRS e PANSS). São mostrados Rho e P valores de correlações de Spearman (corrigido $\alpha = 0.0166$).

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostram pela primeira vez que uma análise de grafo aplicada ao discurso de pacientes psicóticos pode ser usada para quantitativamente diferenciar portadores de Esquizofrenia e Transtorno Bipolar do Humor em fase Maníaca. Na verdade, esta abordagem permitiu uma discriminação muito precisa dos grupos patológicos, atingindo mais de 93% de sensibilidade e especificidade. Em contraste, a classificação baseada nos escores totais das duas escalas psicométricas aplicadas (BPRS e PANSS) atingiu apenas 62,5% de sensibilidade e especificidade. Isto indica que a análise quantitativa por grafos representativos do discurso não é redundante com métodos psicométricos convencionais, mas sim complementares, porque medem sintomas estruturais da fala.

Nossa abordagem não era puramente topológica, pois dois dos atributos medidos necessitavam de um rótulo anterior (se usado para falar sobre o sonho ou não). Nenhum dos atributos restantes precisava de qualquer interpretação além da diferenciação de lexemas, estritamente no nível gramatical. Mais importante, os dados que alimentaram o classificador binário não incluíram estas duas medidas relacionadas à vigília.

Sintomas como pobreza de discurso, logorréia e fuga de ideias foram detectados pela análise de grafos, mesmo quando descontamos o efeito da diferença de verbosidade. O grupo M produziu mais arestas paralelas por palavra e mais arestas de vigília por palavra que grupo S. Isto significa que a logorréia, típica de estados maníacos da bipolaridade [1], vem não só do excesso de palavras, mas de um discurso que mais recorrente em comparação com o grupo S. Da mesma forma, a fuga de ideias

não pode ser trivialmente explicada pelo aumento da verbosidade, mas corresponde a uma característica estrutural da fala em estados maníacos.

Por outro lado, o grupo S exibiu mais nós por palavra e um maior grau médio total por palavra que grupo M. Isto significa que S tende a usar tópicos apenas uma vez, sem muitas recorrências, um reflexo da pobreza do discurso típica destes pacientes [1].

Recentemente tem sido observado que a quantidade de ciclos numa rede está inversamente correlacionada com a sua estabilidade dinâmica [51]. Em nosso estudo, a presença ou ausência de ciclos está diretamente relacionada com a recorrência, ou a falta dela, por tópicos semelhantes no discurso. O fato de que os relatos do grupo M têm mais arestas paralelas por palavra do que relatos do grupo S pode, portanto, refletir uma menor estabilidade das redes do grupo M. Por outro lado, mais nós por palavra no grupo S, assim como maior grau médio por palavra nesse mesmo grupo, parece refletir o aumento da estabilidade de redes representativas do discurso em comparação com o grupo M. No Transtorno Bipolar do Humor observamos um curso cíclico da doença, o que exerce provável influência sobre estabilidade dos grafos, enquanto que na Esquizofrenia percebemos sintomas persistentes [4].

Observamos também o grupo M produzindo grafos significativamente mais densos do que grupo S, com diâmetro significativamente menor e menor caminho médio. Da mesma forma observamos uma pequena variância nos grupos psicóticos, enquanto os controles demonstram ampla gama de valores com elevada variância. Estes resultados revelam a forte determinação patológica sobre os atributos globais das redes, o que parece atuar na estrutura dos grafos do grupo M e S de maneiras

opostas. Em contrapartida, o grupo C parece livre de tal determinação, podendo expressar as características globais das redes de discurso com muito mais diferenças inter-individuais.

Os nossos resultados permitem ligar a quantificação dos transtornos mentais com as pesquisas sobre a análise semântica computacional, o que parece promissor com o aumento da disponibilidade de corpora representativos da língua on-line e de recursos computacionais [69, 70]. Os dados demonstram que a alteração do processo de pensamento manifestada no discurso de pacientes psicóticos pode ser objetivamente medida utilizando ferramentas baseadas na teoria de grafos, desenvolvidas para capturar analiticamente algumas características intuitivas do fluxo de pensamento normal e disfuncional, como divergências e recorrências.

A precisão da classificação obtida utilizando grafos representativos do discurso fornece a validação do método, uma vez que corresponde ao consenso de especialistas. Da mesma forma, os resultados indicam que o diagnóstico diferencial de psicose pode ser melhorado pelo uso desse recurso. As redes estudadas aqui foram relativamente pequenas, refletindo as dificuldades na obtenção de grafos de pacientes psicóticos entrevistados durante os exames clínicos. Os trabalhos futuros deverão desafiar a robustez dos nossos resultados, avaliando a sua significância clínica em amostras substancialmente maiores. Propomos que tal abordagem quantitativa em breve poderá permitir aos médicos identificar distúrbios mentais e acompanhar o andamento do tratamento em um sistema automatizado [71], ou seja, através de um teste de Turing psiquiátrico [72].

LIMITAÇÕES

Nessa primeira fase do estudo, publicado em abril de 2012 (ANEXO III), tivemos importantes limitações, principalmente no que se refere ao tamanho amostral pequeno (24 sujeitos, apenas 8 por grupo), discutido em maiores detalhes na sessão Métodos Gerais. Além disso, analisamos exclusivamente relatos de sonhos, sem atentar para influências do assunto na estrutura dos grafos de relação de palavras.

Outra importante limitação técnica foi a composição não automatizada dos grafos, a qual requeria análise sintática prévia para identificação dos nós (sujeito, verbo, objeto), análise esta que mantém a subjetividade, já que requer interpretação da função dos elementos da oração. Além disso, a análise mostrou-se trabalhosa e limitante do tamanho do relato a ser analisado, além do tempo necessário para composição dos grafos.

Para finalizar, ao tentarmos retirar a influência da diferença do total de palavras entre os grupos fazendo uma normalização que considera a razão dos atributos de grafo pelo total de palavras do relato, assumimos que todos esses atributos se correlacionam com total de palavras de maneira linear, o que pode não ser verdadeiro para todos os atributos medidos.

A fim de responder a esses questionamentos, coletamos um maior número de sujeitos, automatizamos o método de composição dos grafos a partir de textos, utilizamos relatos sobre sonho e sobre eventos da vigília, além de testarmos outra estratégia de controle da verbosidade. Os resultados serão melhor apresentados no Capítulo II.

CAPÍTULO II

MÉTODOS

O tamanho amostral que atingisse relevância clínica (n = 20 por grupo) foi estabelecido de acordo com as prevalências globais e locais de Esquizofrenia e Transtorno Bipolar do Humor Tipo I (melhor detalhado na sessão Métodos Gerais). Para detalhes sobre sujeitos, veja tabela 4

		Psychotic Subjects		Control
Demographic Characteristics		**Schizophrenia**	**Bipolar**	
Age		34.10 ± 9.60	38.15 ± 12.44	35.05 ± 10.93
Sex	Male	80%	70%	45%
	Female	20%	30%	55%
Years of Education		5.50 ± 2.85	7.30 ± 3.15	6.90 ± 3.11
Marital Status	Married	20%	45%	65%
	Previously Married	25%	20%	10%
	Never Married	55%	35%	25%
Psychiatric Assesment				
Scales	PANSS	69 ± 16.59	61.10 ± 15.49	36.15 ± 6.43
	BPRS	16.40 ± 7.26	15.60 ± 7.83	3.95 ± 3.72
Medication	Typical Antipsychotic	85%	55%	0
	Atypical Antipsychotic	25%	20%	0
	Mood Stabilizer	15%	55%	0
	Benzodiazepine	25%	25%	15%
	Antidepressants	0%	20%	20%
Age of Onset		36.8 ± 7.96	27.1 ± 9.49	22.5 ± 7.67
Disease Duration		1.24 ± 1.4	11.6 ± 9.94	12 ± 8.3

Tabela 4: Descrições das médias e desvio padrão da idade (anos), anos de educação, pontuação total de PANSS e BPRS, idade de início e duração de doença. Frequência do sexo, estado civil e medicação em uso.

Focamos nossa análise sobre as respostas a duas perguntas abertas, ou seja, requisitamos aos sujeitos que relatassem um sonho recente e seu dia anterior a esse sonho, explorando ao final aspectos sobre ambas as experiências de forma semi-estruturada (ver protocolo ANEXO II). Em seguida, representamos cada relato como um grafo de palavras [44, 47], ou seja, uma rede G = (N, E), com conjuntos de nós N = $\{n_1, n_2, ... n_n\}$ e arestas E = $\{w_i, w_j, ... w_n\}$, em que cada palavra era representada como um nó, e a ligação temporal entre palavras consecutivas foi representada por uma aresta (Figura 11). Em seguida, usamos um software feito por nosso grupo para esse trabalho chamado SpeechGraph [73] (ANEXO IV) para calcular 14 atributos de grafo do discurso (AGD) que compreendem atributos gerais: total de nós (N) e arestas (E); atributos de conectividade: total de nós no maior componente conectado (LCC) e no maior componente fortemente conectado (LSC) e grau médio total (ATD); atributos de recorrência: arestas repetidas (RE) e arestas paralelas (PE), ciclos de um (L1), dois (L2) ou 3 (L3) nós; atributos globais: densidade, diâmetro, caminho médio mais curto (ASP) e coeficiente de agrupamento (CC) (Figura 12) (para descrição detalhada sobre os atributos e algoritmos usados para seu cálculo, veja ANEXO II).

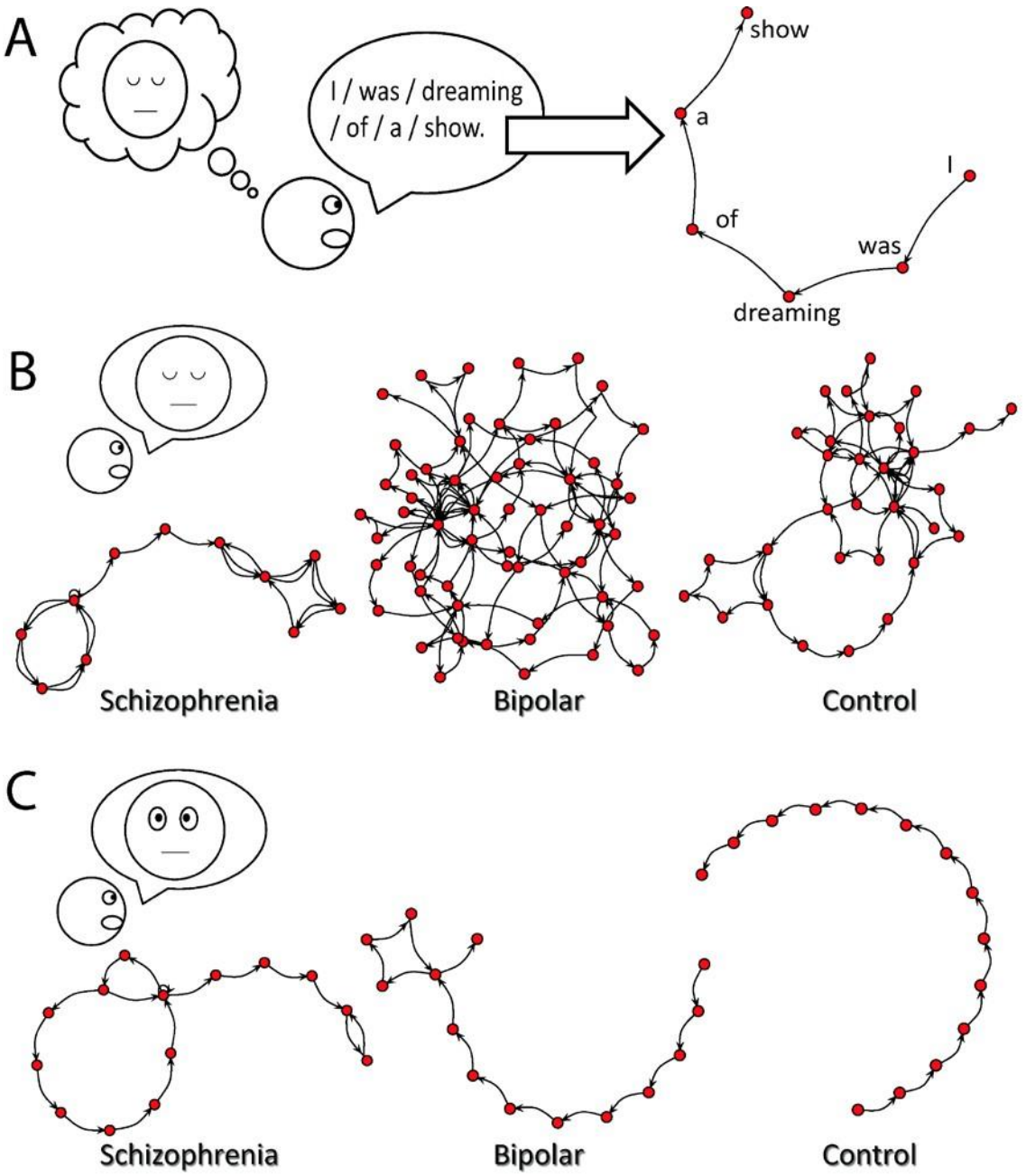


Figura 11: Metodologia aplicada para confecção dos grafos utilizando software SpeechGraphs. A) Do discurso ao grafo representativo do discurso usando SpeechGraphs (um software feito por nosso grupo para esse trabalho disponível no site: www.neuro.ufrn.br, tutorial detalhado no ANEXO II). B) Exemplos de grafos respresentativos do discurso extraídos de entrevistas com um sujeito esquizofrênico, um bipolar e um controle ao relatar um sonho. C) Exemplos de grafos respresentativos do discurso extraídos de entrevistas com um sujeito esquizofrênico, um bipolar e um controle ao relatar o dia anterior ao sonho.

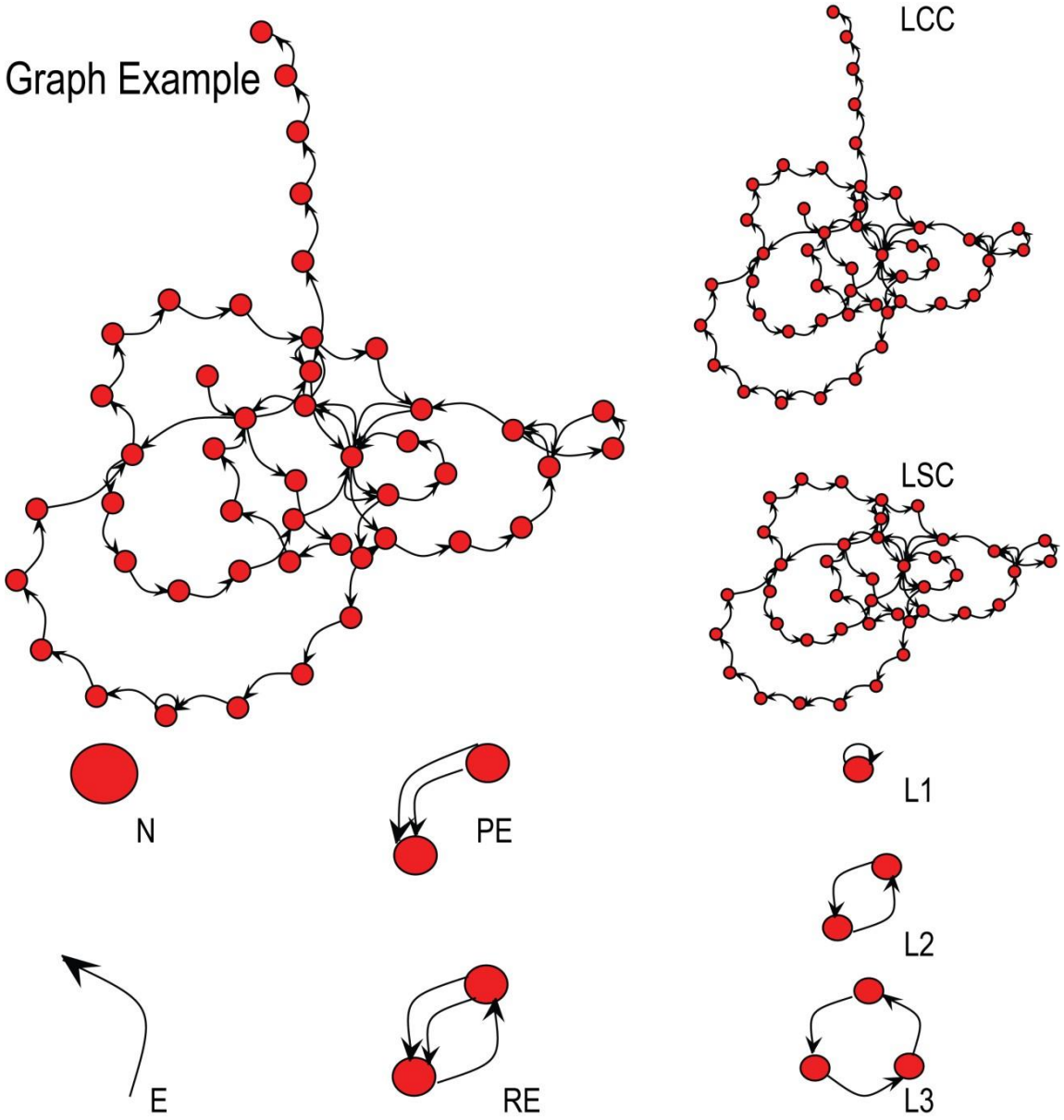


Figura 12: Exemplos visuais dos atributos de grafo (AGDs) representativos do discurso. Descrição detalhada dos atributos disponível no tutorial do programa, ANEXO II.

RESULTADOS

Os AGDs calculados para uma amostra de relevância clínica concordou com a maioria dos AGDs publicadas [49] (ANEXO III) obtidos com amostras menores (n = 8 por grupo). Enquanto os AGDs de sonho mostraram em geral boa qualidade classificatória e diferenças significativas entre S e os outros dois grupos (B e C), os AGDs da vigília não conseguiram diferenciar entre qualquer um dos grupos (Figura 13). Nós também observamos que quase todos os AGDs diferiram quando comparamos grafos relacionados ao sonho e à vigília apenas em B e C (Figura 13), com grupo S não fazendo qualquer distinção sobre AGDs de sonho ou da vigília.

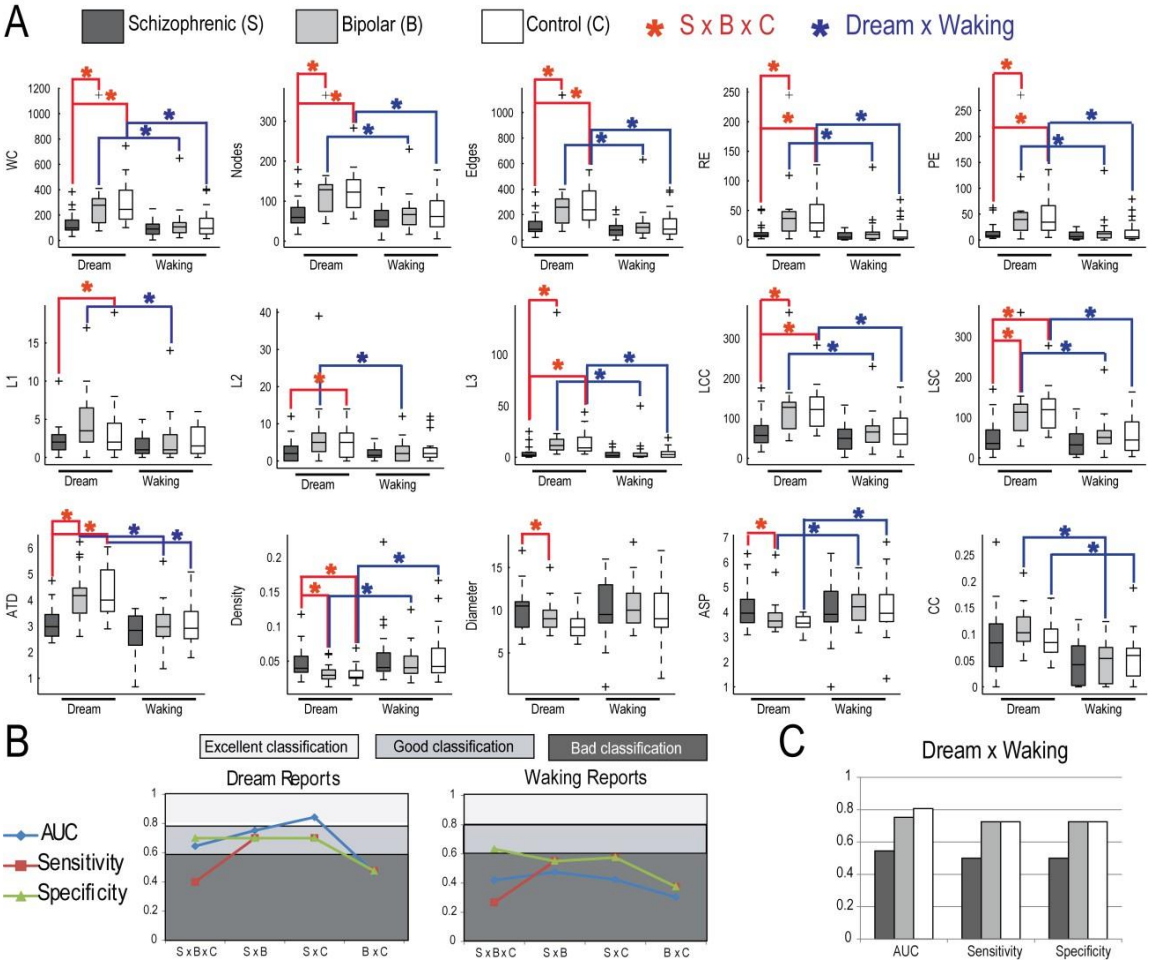


Figura 13: Analisando dados brutos observamos diferenças na maioria dos AGDs entre grupo S e demais (B e C) apenas ao utilizarmos relatos de sonho, além de diferenças entre AGDs de sonho e de vigília (apenas em grupos B e C). A) Diferenças entre S x C e S x B devido diferenças no número total de palavras (WC), apenas em relatos de sonho. Diferenças entre os grupos marcadas por asteríscos vermelhos. Diferenças entre AGDS de relatos de sonho e da vigília apenas para grupo bipolar e controle (também devido à diferença em WC). Diferenças entre os ASSUNTOS DE relatos marcadas por asteríscos azuis. B) Qualidade de Classificação entre grupos: apenas relatos de sonho classificam grupos melhor que o acaso. C) Qualidade de Classificação entre relatos de Sonho x Vigília em cada grupo: apenas grupo Bipolar (AUC 0.753) e Controle (AUC 0.807) classificam melhor que o acaso. Para valores de p, sensibilidade, especificidade e AUC, veja tabela 5 e 6.

DREAM	KW	SxB	SxC	BxC	WC 10	KW	SxB	SxC	BxC	WC 20	KW	SxB	SxC	BxC	WC 30	KW	SxB	SxC	BxC
WC	0.0001	0.0005	0.0001	0.8392															
Nodes	0.0003	0.0013	0.0003	0.5427	Nodes	0.0096	0.6750	0.0066	0.0133	Nodes	0.0198	0.9676	0.0200	0.0133	Nodes	0.0231	0.6168	0.0385	0.0106
Edges	0.0001	0.0004	0.0001	0.6359	Edges	0.0000	0.0015	0.0000	0.0315	Edges	0.0000	0.0015	0.0000	0.0275	Edges	0.0000	0.0013	0.0000	0.0275
RE	0.0006	0.0021	0.0004	1	RE	0.2603	0.5608	0.4734	0.0764	RE	0.0683	0.2085	0.4407	0.0167	RE	0.0557	0.1199	0.5609	0.0167
PE	0.0010	0.0029	0.0007	0.9568	PE	0.4077	0.3648	0.6554	0.2085	PE	0.1267	0.1136	0.6359	0.0679	PE	0.1106	0.1199	0.7764	0.0468
L1	0.0388	0.0133	0.4097	0.0985	L1	0.2115	0.4484	0.4896	0.0601	L1	0.1966	0.3937	0.4400	0.0638	L1	0.1197	0.6356	0.1888	0.0385
L2	0.0250	0.0078	0.0560	0.6637	L2	0.4301	0.3021	0.9673	0.2389	L2	0.3446	0.2429	0.7961	0.1895	L2	0.3811	0.2540	0.7544	0.2286
L3	0.0001	0.0001	0.0003	0.6160	L3	0.0625	0.0292	0.3929	0.1017	L3	0.0381	0.0214	0.2785	0.0720	L3	0.0227	0.0192	0.3430	0.0256
LCC	0.0002	0.0010	0.0002	0.5607	LCC	0.0000	0.0155	0.0000	0.0056	LCC	0.0000	0.0239	0.0001	0.0033	LCC	0.0002	0.0909	0.0002	0.0031
LSC	0.0001	0.0008	0.0000	0.3368	LSC	0.0539	0.0275	0.0601	0.6750	LSC	0.0001	0.0040	0.0001	0.0565	LSC	0.0000	0.0051	0.0001	0.0066
ATD	0.0001	0.0003	0.0002	0.9892	ATD	0.0036	0.0028	0.0060	0.6949	ATD	0.0186	0.0106	0.0294	0.4903	ATD	0.0591	0.0315	0.0810	0.4094
Density	0.0101	0.0133	0.0066	0.9246	Density	0.0583	0.0223	0.1264	0.3793	Density	0.1891	0.0720	0.4407	0.3104	Density	0.2723	0.1556	0.4735	0.2503
Diameter	0.0143	0.1717	0.0076	0.0571	Diameter	0.0000	0.0439	0.0000	0.0060	Diameter	0.0011	0.0601	0.0007	0.0207	Diameter	0.2295	0.6073	0.1895	0.1264
ASP	0.0179	0.0499	0.0066	0.4407	ASP	0.0000	0.0385	0.0000	0.0071	ASP	0.0006	0.0468	0.0004	0.0179	ASP	0.1900	0.7557	0.1404	0.1075
CC	0.1809	0.0858	0.4903	0.2085	CC	0.1041	0.0676	0.6551	0.0764	CC	0.1054	0.0961	0.7352	0.0499	CC	0.0606	0.0764	0.8181	0.0223
WAKING	KW	SxB	SxC	BxC	WC 10	KW	SxB	SxC	BxC	WC 20	KW	SxB	SxC	BxC	WC 30	KW	SxB	SxC	BxC
WC	0.7588	0.4902	0.6456	0.7557															
Nodes	0.6393	0.3647	0.5338	0.7867	Nodes	0.1550	0.0840	0.1124	1	Nodes	0.1657	0.2551	0.0577	0.5273	Nodes	0.2575	0.3469	0.1480	0.3062
Edges	0.6397	0.4093	0.4407	0.9246	Edges	0.0004	0.0033	0.0002	0.4171	Edges	0.0001	0.0016	0.0000	0.4737	Edges	0.0002	0.0020	0.0001	0.4577
RE	0.7897	0.4975	0.6541	0.9136	RE	0.2252	0.4646	0.0936	0.3150	RE	0.4412	0.4822	0.2251	0.5177	RE	0.3986	0.9211	0.3261	0.1866
PE	0.7801	0.4723	0.7042	0.8284	PE	0.4333	0.2855	0.2731	0.7149	PE	0.3839	0.3836	0.1938	0.5551	PE	0.3978	0.7917	0.3432	0.1757
L1	0.7878	0.8559	0.4881	0.6879	L1	0.9791	0.9437	0.9887	0.8062	L1	0.9719	0.8764	0.9766	0.8207	L1	0.6658	0.4976	0.3974	0.8686
L2	0.9157	0.7933	0.6986	0.8794	L2	0.2304	0.0926	0.3901	0.3953	L2	0.1305	0.0494	0.2420	0.4019	L2	0.2288	0.0915	0.4484	0.3621
L3	0.8400	0.9339	0.6599	0.5915	L3	0.5735	0.3140	0.6803	0.5137	L3	0.4448	0.2096	0.6479	0.4585	L3	0.1746	0.0969	0.1322	0.8028
LCC	0.3811	0.1985	0.2912	0.8498	LCC	0.0016	0.0062	0.0009	0.4569	LCC	0.0002	0.0014	0.0001	0.4480	LCC	0.0001	0.0012	0.0001	0.2038
LSC	0.2662	0.1633	0.1676	0.8924	LSC	0.5051	0.2436	0.7254	0.4818	LSC	0.0295	0.0416	0.0131	0.7466	LSC	0.0106	0.0116	0.0084	0.7791
ATD	0.5415	0.3793	0.3169	0.8817	ATD	0.1213	0.0946	0.0657	0.8392	ATD	0.0839	0.0699	0.0471	0.7895	ATD	0.3653	0.2548	0.2025	0.9342
Density	0.7659	0.4903	0.7764	0.6554	Density	0.3571	0.1914	0.2551	0.7764	Density	0.3169	0.1820	0.2093	1	Density	0.8474	0.6322	0.6543	0.8301
Diameter	0.6210	0.6729	0.5481	0.3610	Diameter	0.0052	0.0204	0.0021	0.3942	Diameter	0.0013	0.0054	0.0013	0.1686	Diameter	0.0221	0.0200	0.0175	0.6679
ASP	0.7031	0.4249	0.8604	0.5609	ASP	0.0040	0.0140	0.0019	0.4094	ASP	0.0007	0.0043	0.0006	0.1914	ASP	0.0207	0.0200	0.0159	0.6322
CC	0.9604	1	0.8383	0.7964	CC	0.6945	0.4205	0.6708	0.6384	CC	0.6039	0.4112	0.9415	0.3817	CC	0.3343	0.1917	0.2553	0.6555

Tabela 5: Análise estatística não-paramétrica comparando atributos calculados pelo SpeechGraph em dados brutos e dados com total de palavras fixos (grafos de relatos com 10, 20 e 30 palavras). Valores de P usando o teste Kruskal-Wallis em SxBxC (diferenças entre os grupos testados juntos), considerando-se significante $p < 0.05$ e teste Wilcoxon Ranksum corrigido por Bonferroni (3 comparações, considerando $p < 0.0167$) em SxB (diferenças entre o grupo esquizofrenia e bipolar), SxC (diferenças entre o grupo esquizofrenia e o controle), e BxC (diferenças entre grupo bipolar e controle). Diferenças significativas marcados em vermelho.

DREAM															
S x B x C	**AUC**	**Sensitivity**	**Specificity**	**S x B**	**AUC**	**Sensitivity**	**Specificity**	**S x C**	**AUC**	**Sensitivity**	**Specificity**	**B x C**	**AUC**	**Sensitivity**	**Specificity**
RAW	0.645	0.4	0.7	**RAW**	0.752	0.7	0.7	**RAW**	0.843	0.7	0.7	**RAW**	0.464	0.475	0.475
WC 10	0.674	0.5	0.75	**WC 10**	0.628	0.6	0.6	**WC 10**	0.817	0.8	0.8	**WC 10**	0.683	0.65	0.65
WC 20	0.71	0.517	0.758	**WC 20**	0.68	0.675	0.675	**WC 20**	0.847	0.775	0.775	**WC 20**	0.763	0.625	0.625
WC 30	0.731	0.55	0.775	**WC 30**	0.71	0.65	0.65	**WC 30**	0.86	0.775	0.7938	**WC 30**	0.77	0.65	0.65
WAKING															
S x B x C	**AUC**	**Sensitivity**	**Specificity**	**S x B**	**AUC**	**Sensitivity**	**Specificity**	**S x C**	**AUC**	**Sensitivity**	**Specificity**	**B x C**	**AUC**	**Sensitivity**	**Specificity**
RAW	0.419	0.267	0.633	**RAW**	0.475	0.55	0.55	**RAW**	0.423	0.575	0.575	**RAW**	0.303	0.375	0.375
WC 10	0.488	0.407	0.699	**WC 10**	0.595	0.615	0.603	**WC 10**	0.634	0.641	0.638	**WC 10**	0.335	0.425	0.425
WC 20	0.601	0.414	0.704	**WC 20**	0.632	0.615	0.608	**WC 20**	0.825	0.763	0.763	**WC 20**	0.361	0.41	0.419
WC 30	0.632	0.5	0.749	**WC 30**	0.735	0.657	0.657	**WC 30**	0.834	0.794	0.794	**WC 30**	0.405	0.514	0.512

Tabela 6: Qualidade da classificação medida por AUC (área sob a curva ROC), sensibilidade e especificidade: Usamos classificador Naïve Bayes para separar os três grupos juntos (SxBxC), SxB (grupo esquizofrenia do bipolar), SxC (grupo esquizofrenia do controle), BxC (grupo bipolar do controle).

Como grupo S relatou sonhos com uma menor quantidade de palavras (WC) que grupos B e C, e dado o fato de a maioria dos AGDs estarem fortemente correlacionados com WC (Figura 14), é possível que as diferenças entre S e os outros dois grupos derivem unicamente das diferenças de verbosidade, o que pode prejudicar a aplicabilidade clínica do método. De fato, B e C usam mais palavras do que S ao relatar um sonho, fazendo grafos mais complexos do que ao relatar o dia anterior ao sonho (Figura 13). Em contraste, S mostrou grafos mais simples, tanto relacionados ao sonho como à vigília, sem qualquer diferença entre os AGDs (Figura 13).

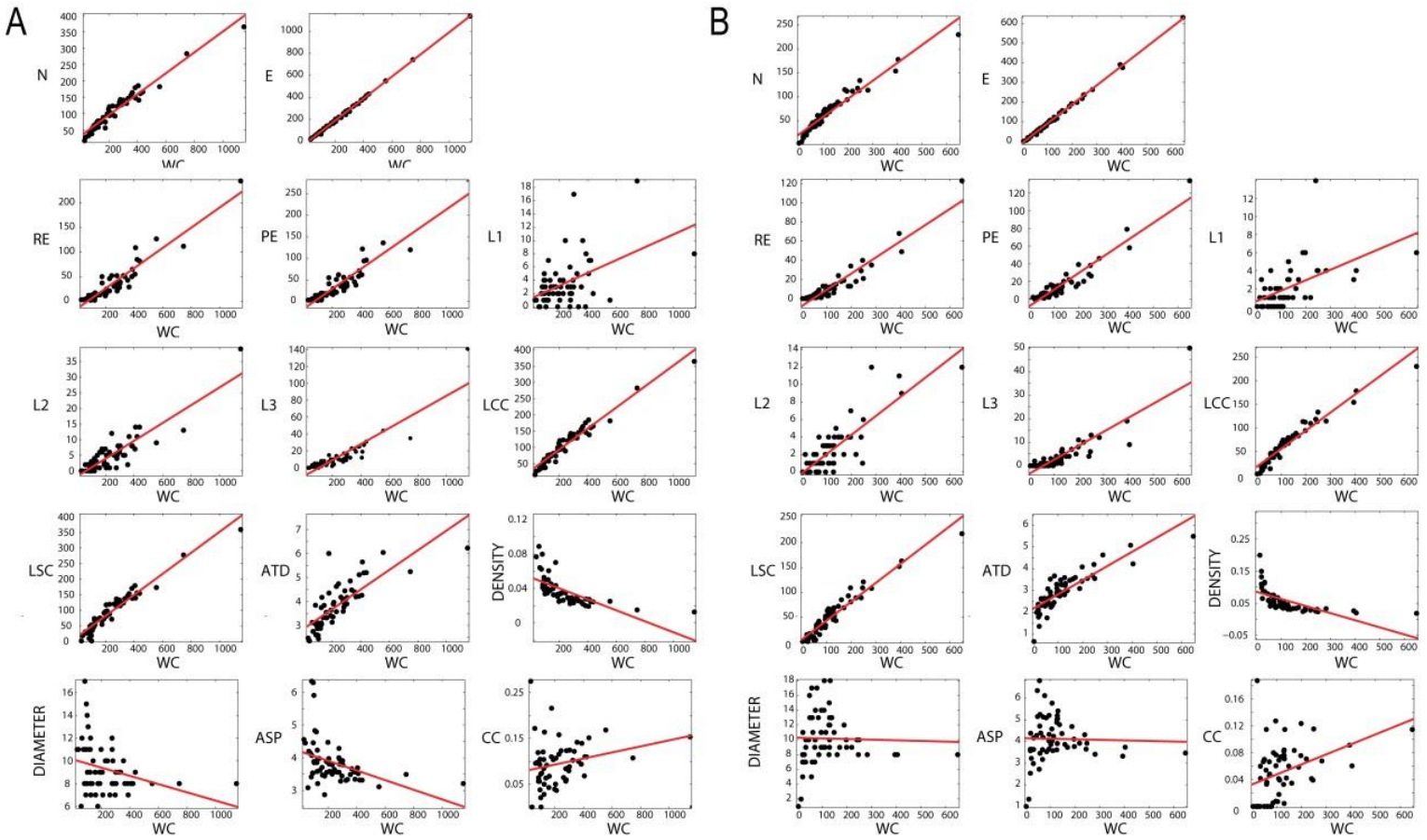


Figura 11: Correlação linear entre os atributos SpeechGraph e contagem de palavras (CC). Apenas L1, densidade, diâmetro, ASP e CC não apresentam correlação linear relevante com WC A) em sonho (R^2 para WC x L1: 0.2217, Densidade: 0.3340, Diâmetro: 0.07941, ASP: 0.1421, CC: 0.04425) B) em relatos sobre vigília (R^2 para WC x L1: 0.2865, Densidade: 0.2267, Diâmetro: -0.01647, ASP: -0.01647, CC: 0.1381).

Para descartar a influência da verbosidade, foram analisados os relatos usando uma janela móvel de comprimento fixo (medido pelo total de palavras, usando intervalos de 10, 20 e 30 palavras por grafo, fazendo a distância de uma palavra entre grafos sucessivos). Nós não perdemos qualquer relato de sonho, mas, como os sujeitos falam com menos palavras sobre a vigília, perdemos um sujeito do grupo S em grafos relacionados à vigília para comprimento de 10 palavras, um sujeito do grupo S e um do grupo C em grafos relacionados à vigília de 20 palavras e 3 sujeitos do grupo S, 2 do grupo B e 3 do grupo C em grafos relacionados à vigília de 30 palavras. Esses relatos não atingiram o número mínimo de palavras necessário para comprimento fixo. Estas mudanças no n não comprometem o tamanho amostral considerado clinicamente relevante. Cada relato produziu um conjunto de grafos a partir dos quais calculamos valores médios de AGDs.

Este procedimento revelou que S produziu grafos significativamente menos conectados (menor LCC e LSC) e com menos de arestas (E) do que B e C, considerando cada comprimento (número de palavras fixo), tanto para grafos relacionados ao sonho quanto à vigília (Figura 15A para grafos com 30 palavras de comprimento; veja valores de p em Tabela 5). Pequenos grafos (comprimentos de 10 e 20 palavras) mostraram distâncias internas menores (diâmetro e ASP) em S do que em C, tanto para sonho quanto para vigília. Além disso, pequenos grafos relacionadas ao sonho tinham ATD menor, e pequenos grafos relacionados à vigília tiveram distâncias menores em S, em comparação com B (Tabela 5). No total, os dados mostram que os grafos representativos dos relatos do grupo S, independentemente da origem do relato (sonho ou vigília), foram caracterizados por pequenas distâncias e pouca conectividade, em comparação com B e C.

Os grafos relativos aos relatos do grupo B, por outro lado, eram muito diferentes dependendo da sua origem: grupo B relatou sonhos produzindo grafos com mais recorrência (L3), mais conectividade (ATD), maior densidade, distâncias menores (diâmetro e ASP) e coeficiente de agrupamento ou *clustering* superior (CC) do que grafos relacionados aos relatos da vigília (Figura 15A). Controles também relataram sonhos de forma diferente (com mais E e maiores LSC), e apenas grupo S não mostrou qualquer diferença entre AGDs do sonho ou da vigília (Figura 15A). Quando relacionado aos sonhos, grafos do grupo B eram menos conectados (menor LCC e LSC) e com menos nós (N) do que os grafos do grupo C (Figura 15A e Tabela 3). Encontramos também grafos com distâncias menores ao usar 10 palavras de comprimento fixo (Tabela 5), com menor coeficiente de agrupamento ou *clustering* (CC), denotando gráficos menores e menos complexos em B do que em C. Nenhuma dessas diferenças entre B e C ocorreu em grafos relacionados a relatos da vigília. O aumento da recorrência dos grafos relacionadas ao sonho em B sugerem maior instabilidade [51], um resultado particularmente interessante, dado o fato de que o transtorno bipolar é, por definição, uma doença cíclica [1].

Para explorar ainda mais as diferenças entre grafos relacionados ao sonho ou à vigília nos relatos de pacientes psicóticos, treinamos um classificador Naive Bayes utilizando todos os AGDs, comparando com a classificação feita a partir da aplicação do SCID-DSM IV (método diagnóstico padrão ouro). AUC foi usada para estimar a qualidade da classificação. Foi possível distinguir grupo S de B e C com AUC entre 0.6 e 0.86, tanto usando grafos relacionados ao sonho quanto à vigília (Figura 15B, Figura 13B e Tabela 4), mas apenas grafos relacionadas ao sonho poderiam diferenciar B de C (Figura 15B, Figura 13B e Tabela 4). Foi possível distinguir entre grafos relacionados ao

sonho e grafos relacionados à vigília em grupos B (AUC 0.753) e C (AUC = 0.807) (Figura 13C), e usando uma janela de análise com comprimento de 30 palavras, intervalo que proporcionou a melhor precisão para a classificação do grupos, foi possível classificar automaticamente grafos relacionados ao sonho e à vigília em grupos B (AUC = 0.794) e C (AUC = 0.65) (Figura 15C). Isto contrasta com os grafos de discurso no grupo S, que não apresentaram diferenças estruturais se relacionados a relatos de sonho ou de vigília (Figura 15B, Figura 13B e Tabela 4).

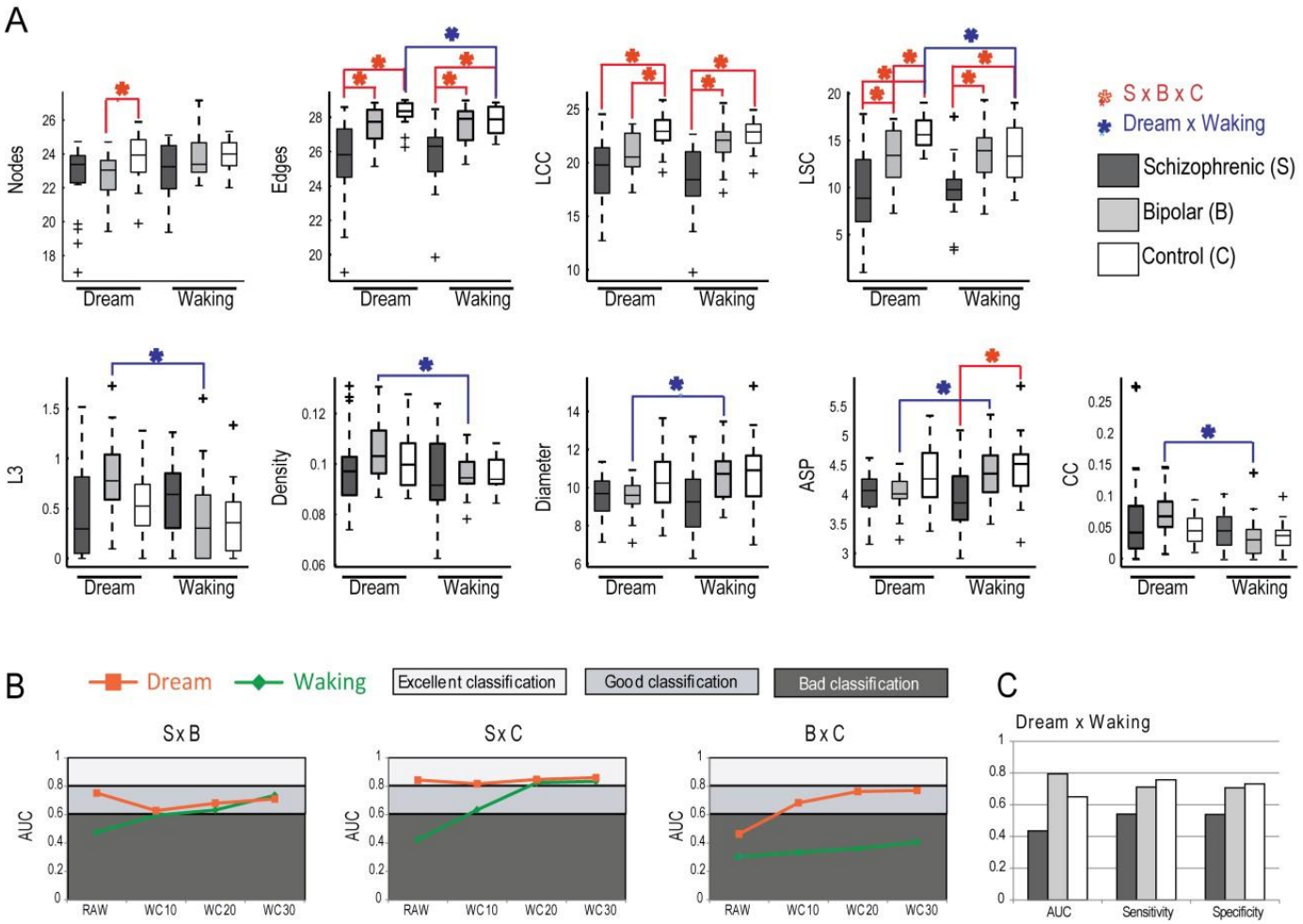


Figura 15: Atributos de grafos do discurso (AGDs) com 30 palavras de comprimento. A) Boxplots de AGDs (todos os valores de p na Tabela 5)**.** As diferenças entre S x C e S x B em E, LCC, LSC com grafos relativos ao sonho e grafos relativos à vigília (E, LCC,). Para grafos menores (10 e 20 palavras), distâncias menores para S que C (com 30 palavras, apenas grafos relativos à vigília). Somente grafos relacionados aos sonhos mostram diferenças entre os grupos B e C (menor N, LCC e LSC para B). Diferenças entre grupos marcadas por asteriscos em vermelho ($p < 0.00167$). Grafos relacionados ao sonho diferentes de grafos relacionados à vigília em C (grafos de sonho com mais E (p 0.0459) e maior LSC (p 0.0293)) e em B (sonho com maior recorrência (L3) (p 0.0014) e medidas globais (mais denso (p 0.0135), menores distâncias - diâmetro (p 0.0186) e ASP (0.0317), maior CC (p 0.0022)). Diferenças marcadas por asteriscos em azul ($p < 0.05$). B) Qualidade de Classificação considerando S x B x C, utilizando todos os atributos, medidos com AUC, sensibilidade e especificidade (Tabela 6). Para S x C: boa classificação com grafos de sonho e grafos de vigília. Para S x B: melhor que o acaso com grafos de sonho e de vigília. Para B x C: apenas grafos de sonho separam melhor que o acaso para o sonho, mas não para vigília. C) Qualidade de Classificação entre grafos de sonho x grafos de vigília dentro dos grupos: só B e C classificam melhor do que o acaso: Bipolar (usando L3, densidade, diâmetro, ASP e CC): AUC 0.794, e Controle (utilizando E e LSC): AUC 0.65.

O estudo de correlações entre AGDs do sonho ou da vigília e sintomas psicopatológicos medidos pela PANSS e BPRS produziu resultados interessantes: usando os atributos que melhor diferenciam S de outros grupos (E , LCC e LSC), encontramos anti-correlações significativas com os sintomas negativos e cognitivos (Figura 16), conhecidos por serem mais freqüente entre S do que entre os indivíduos com outras síndromes psicóticos [1]. Sujeitos que relataram sonhos produzindo grafos com menos arestas ou componentes conectados menores (LCC, LSC) pontuaram mais em PANSS, na sub-escala negativa da PANSS, e em questões do PANSS sobre afeto embotado, contato pobre, dificuldades no pensamento abstrato, fala menos espontânea ou fluente; esses sujeitos também pontuaram mais em BPRS em perguntas sobre retraimento emocional e afeto embotado (Figura 16). Anti-correlações significativas nos grafos referentes à vigília só ocorreram entre LCC e sintomas psicóticos gerais. Sujeitos que relataram eventos da vigília produzindo grafos com menores componentes conectados (LCC) apresentaram escores mais elevados na questão do PANSS sobre o julgamento e capacidade crítica, e do BPRS sobre discurso incoerente (Figura 16).

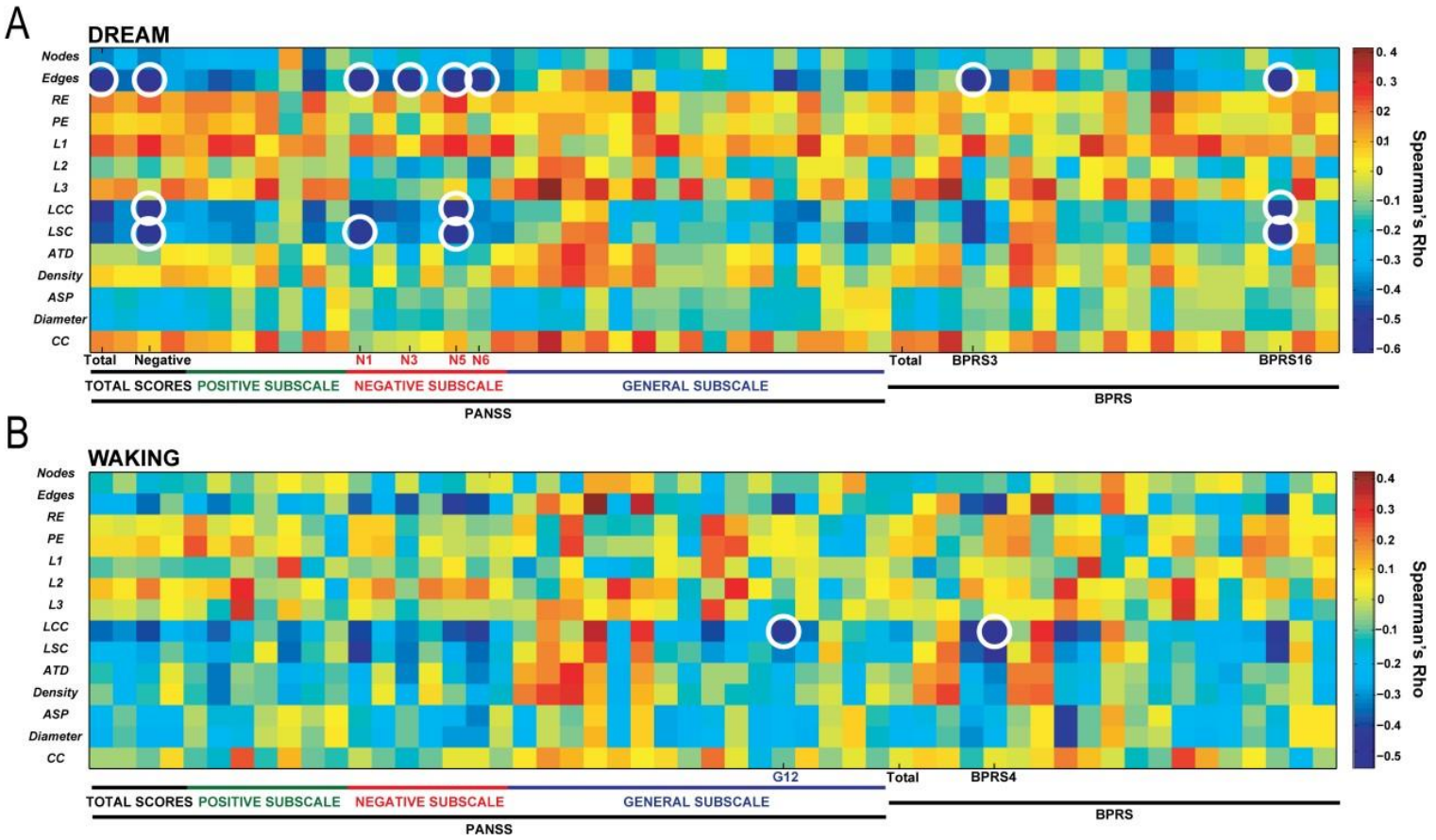


Figura 16: Correlação de Spearman entre AGDs (grafos com 30 palavras) e escalas psicopatológicas PANSS e BPRS. A) Grafos relacionados ao sonho: Anti-correlações para E, LCC e LSC com PANSS total e sub-escala negativa, e alguns sintomas negativos medidos em ambas as escalas (afeto embotado, contato pobre, dificuldade no pensamento abstrato, perda de espontaneidade na fala ou fluência em PANSS, retraimento emocional e afeto embotado em BPRS). B) Grafos relacionados à vigília: Anti-correlações para LCC e sintomas psicóticos gerais medidos em ambas as escalas (perda da crítica em PANSS e fala incoerente em BPRS). Considerando $p < 0.00006$.

Finalmente, para simular a comparação de uma avaliação clínica psiquiátrica real com um cenário em que foi empregado análise por grafos do discurso, foram comparados os desempenhos dos classificadores binários formados com 1) atributos de grafo (AGD) selecionados para cada comparação (SxB ou SxC ou BxC), 2) PANSS e BPRS pontuação total, e 3) uma combinação de ambos (Figura 17). Descobrimos que AGD eram suficientes para classificar com sucesso os três grupos, diferenciando S de C com AUC = 0.931 (usando E, LCC e LSC de grafos relacionados ao sonho e à vigília), diferenciando B de C com AUC = 0.745 (usando N, LCC e LSC de grafos relacionados ao sonho), e diferenciando S de B com AUC = 0.81 (usando E e LCC de grafos relacionados aos sonhos e E, LCC e LSC de grafos relacionados à vigília) (média e erro padrão de todos os ATDs usados para uma melhor classificação em Tabela 7). As escalas psicométricas foram capazes de classificar corretamente S de C (AUC = 0.955), e B de C (AUC = 0.935), resultado esperado já que grupo controle necessariamente não apresentava sintomas psicóticos medidos por esses instrumentos, mas não conseguiram diferenciar S de B (AUC = 0.376). Os melhores resultados foram obtidos quando AGDs foram combinados com escalas psicométricas: distinguindo S de B com AUC = 0.804, B de C com AUC = 0.95 e com ótima classificação entre S e C, com AUC = 1.0 (100% sensibilidade e especificidade) (Figura 17).

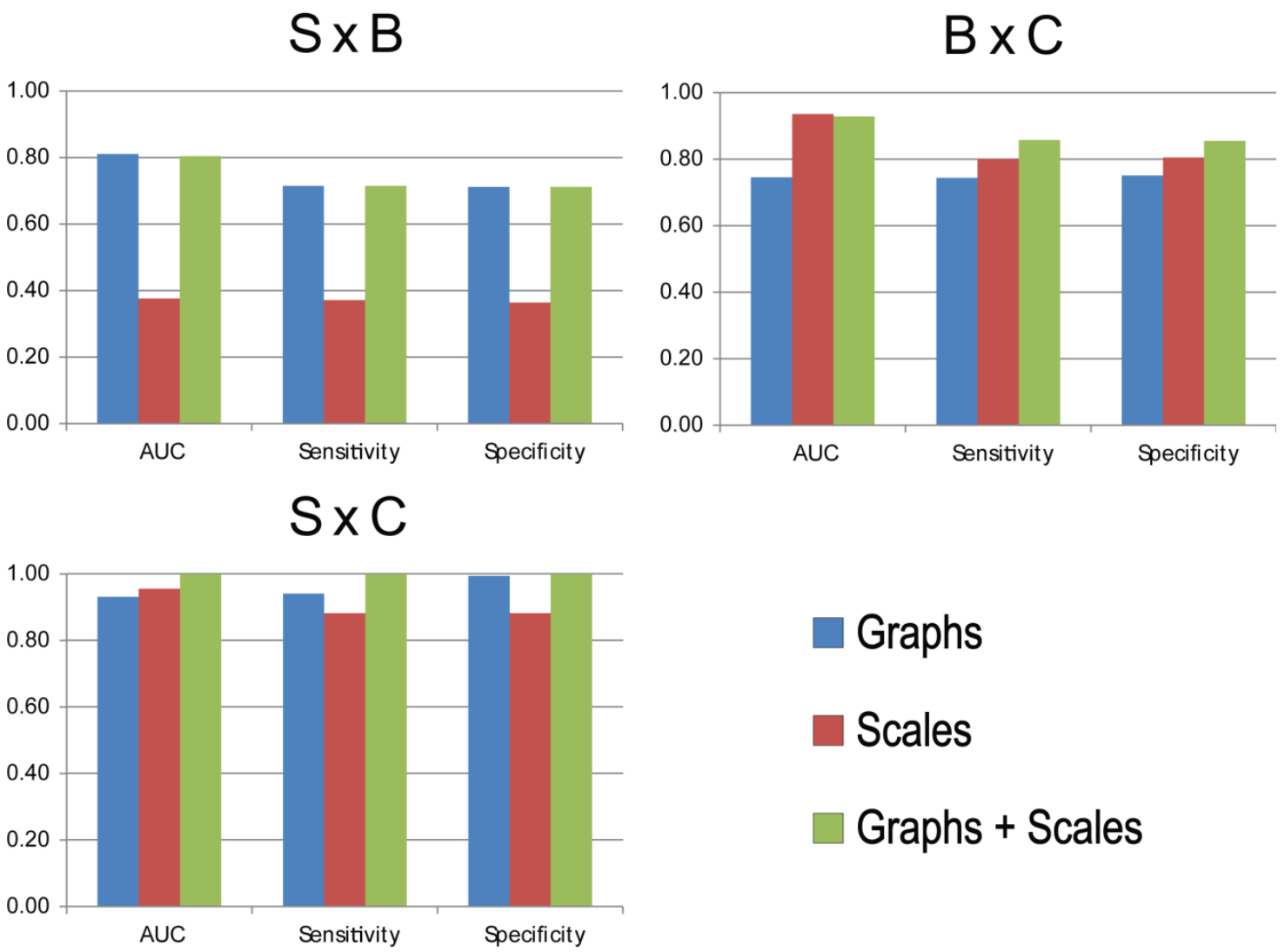


Figura 17: Qualidade classificação medido com AUC, sensibilidade e especificidade. Boa a excelente classificação através do uso de SpeechGraphs (destacado em azul), SxC AUC = 0.931, 94% de sensibilidade e 99% de especificidade (com E, LCC, LSC de grafos relacionados ao sonho e à vigília), SxB AUC = 0.81, 71% de sensibilidade e especificidade (com E, LCC de grafos relacionados ao sonho e E, LCC, LSC de grafos relacionados à vigília), BxC AUC = 0.745, 74% de sensibilidade e 75% de especificidade (usando N, LCC e LSC dos grafos relacionados ao sonho). Excelente classificação através quantificação psicométrica (PANSS e BPRS total) apenas para SxC (AUC = 0.955, 88% de sensibilidade e especificidade) e BxC (AUC = 0.935, 80% de sensibilidade e 81% de especificidade), mas não de SxB AUC = 0. 376, 37% de sensibilidade e 36% de especificidade (pior do que o acaso). Excelentes resultados com SpeechGraphs associados às escalas psicométricas (destacado em vermelho) com SxC AUC = 1, 100% de sensibilidade e especificidade, SxB AUC = 0.804, 71% de sensibilidade e especificidade e BxC AUC = 0.928, 86% de sensibilidade e especificidade. AGDs calculados com uso do SpeechGraphs promovem melhores classificações que as escalas para separar S x B e melhora escalas quando usados em conjunto. A média eo erro padrão dos AGDs usado para classificar os grupos estão em Tabela 7.

DREAM	E	LCC	LSC	N	WAKING	E	LCC	LSC
Schizophrenia	25.49 ± 0.52	19.29 ± 0.45	9.32 ± 0.67	22.53 ± 1.05	Schizophrenia	25.70 ± 0.43	18.20 ± 0.76	9.85 ± 0.74
Bipolar	27.53 ± 0.24	20.93 ± 0.41	13.28 ± 0.63	22.70 ± 0.29	Bipolar	27.54 ± 0.23	21.77 ± 0.46	13.19 ± 0.70
Control	28.27 ± 0.15	22.92 ± 0.35	15.84 ± 0.38	23.77 ± 0.32	Control	27.80 ± 0.17	22.62 ± 0.34	13.50 ± 0.71

Tabela 7: Média e erro padrão de atributos AGDs calculados com uso do SpeechGraph (usando grafos de 30 palavras): AGDs de grafos relacionados aos sonhos (N, E, LCC e LSC) e AGDs de grafos relacionados à vigília (E, LCC e LSC).

DISCUSSÃO

Grafos de sequência de palavras capturam características próprias da Esquizofrenia como empobrecimento do discurso (representados por grafos menos conectados – menos arestas entre palavras, menores componentes conectados), características essas presentes para qualquer assunto (ao relatar um sonho ou eventos da vigília). É importante salientar ainda que apenas esse grupo não apresenta qualquer diferença entre grafos relacionados ao sonho ou à vigília, sendo seu padrão de 'empobrecimento conectivo' entre palavras anti-correlacionado com sintomatologia negativista e cognitiva, mais associada a quadros de psicose esquizofrênica [1].

Quanto à aplicabilidade diagnóstica da ferramenta, observamos que AGDs calculados com o uso do SpeechGraphs são tão bons quanto quantificação clínica de sintomas para diagnóstico de S, distinguem B de C melhor que o acaso, apesar de não tão bem quanto quantificação clínica de sintomas e são melhores que quantificação clínica para fazer diagnóstico diferencial entre S e B. Adicionalmente seu uso melhora qualidade classificatória de quantificação clínica atigindo padrões ótimos para diagnóstico de esquizofrenia. Por tratar-se de um método automatizado, completamente objetivo e livre de qualquer viés de interpretação subjetiva de quem aplica, seu uso em situação clínica mostra-se plenamente viável (utilizando amostras de discurso não invasivas e de fácil acesso) e útil, trazendo benefícios como método complementar de avaliação clínica em quadros psicóticos.

No seu conjunto, os resultados comprovam a aplicabilidade desse método objetivo para a avaliação de sintomas da linguagem associados a sintomas negativos e cognitivos das psicoses, demonstrado numa amostra clinicamente significativa,

viabilizando um diagnóstico diferencial automático das psicoses com base na análise de grafos representativos do discurso. As semelhanças entre o sonho as psicoses foram observados fenomenologicamente desde o início de psiquiatria [8, 32], e desde então foram verificados nos níveis psicológicos, neuroquímicos, anatômicas e eletrofisiológicas [7, 74] (ANEXO IV). O conteúdo do sonho dos esquizofrênicos é particularmente afetado por sintomas negativos [75]. Por outro lado, a cognição da vigília dos esquizofrênicos coincide com a bizarrice de relatos de sonhos em sujeitos não psicóticos e esquizofrênicos, apoiando o sonhar como um modelo experimental de psicose [74]. Nossos resultados fornecem evidência original que relatos de sonhos são substancialmente mais informativo sobre o estado mental dos bipolares psicóticos do que os relatos de vigília. A explicação para este fato pode estar enraizada na alegação de que os sonhos constituem uma janela privilegiada para a mente [8]. De fato, os sonhos constituem uma experiência muito particular, não proximal, ancorada na cognição de outras pessoas. A revivescência episódica de atividades da vigília ocupa apenas 1-2% dos relatos de sonhos em indivíduos normais [76]. Memórias também tornam-se mais acessíveis para a recuperação após o sono REM [77], o qual é caracterizado por estado de sonho intenso [78]. Propomos que os sujeitos psicóticos relatando os sonhos são mais propensos a revelar a estrutura de seu processo de pensamento do que ao relatar eventos de vigília que normalmente são compartilhadas com indivíduos não-psicóticos. A decodificação do neural sinal durante o sonho [79] ou vigília [80] em breve poderá permitir um teste direto desta hipótese.

CONCLUSÕES

Muito do sentido quando relatamos uma experiência está contido na relação entre as palavras, e não apenas na palavra em si. A partir da discussão dos resultados apresentados nessa dissertação podemos concluir que a análise da relação entre palavras durante o discurso natural de sujeitos psicóticos baseada na teoria de grafos revela características complexas da linguagem desses sujeitos. Essas características estão associadas à sintomatologia negativista e cognitiva descritas desde os primórdios da psiquiatria como próprias de transtornos tais como a Esquizofrenia [1, 32-34]. A ferramenta SpeechGraphs viabiliza o uso clínico dessas análises, promovendo quantificação de características antes apenas visíveis a partir de treinamento apropriado, análise sujeita a viés interpretativo e de carater intrisecamente subjetivo, portanto de quantificação duvidosa.

A melhor quantificação desses fenômenos podem nos ajudar na busca mais acurada de biomarcadores (utilizando ferramentas que acessam sinais neurobiológicos como ressonância magnética funcional ou eletroencefalograma), além da melhor caracterização de funções cognitivas que afetam o discurso, tais como empatia.

Outro importante resultado aqui demonstrado diz respeito à natureza do relato analisado, se sobre eventos de sonhos ou eventos da vigília. Com a quantificação mais acurada da relação entre palavras foi possível captar achados anteriormente apenas descritos e portanto por muito tempo desacreditados, como a importância da análise de relatos de sonho para se conhecer melhor a estrutura do sujeito [8]. A noção freudiana de que “os sonhos são o caminho real para o inconsciente” talvez possa ser finalmente testada.

PRODUÇÃO

Artigos Publicados:

MOTA, Natália Bezerra ; VASCONCELOS, N. ; LEMOS, N. ; Pieretti, A. C. ; KINOUCHI, O. ; CECCHI, G. A. ; COPELLI, M. ; RIBEIRO, S. Speech Graphs Provide a Quantitative Measure of Thought Disorder in Psychosis. Plos One, v. 7, p. e34928, 2012. Citações: 4 **(ANEXO III)**

MOTA, Natalia B. ; RIBEIRO, S. Comparação entre sonhos e psicose: do processamento de memórias aos déficits cognitivos. Neurobiologia (Recife. Impresso), v. 74, p. 161-172, 2011. **(ANEXO IV)**

Artigos Escritos à Submeter (em fase final de preparação):

MOTA, Natália Bezerra ; FURTADO, R. ; PETROVITCH, P. ; COPELLI, M. ; RIBEIRO, S. Graph analysis of dream reports improves the differential diagnosis of psychosis.

MOTA, Natália Bezerra ; COPELLI, M. ; Ribeiro, S. Graph theoretical analysis as a strategy to understand language impairment in psychosis.

BERTOLA, Laiss ; MOTA, N. ; COPELLI, M. ; RIVERO, T. ; ROMANO-SILVA, MA. ; RIBEIRO, S. ; MALLOY-DINIZ, LF. Category fluency network in alzheimer disease and mild cognitive impairment: a Graph Analysis.

Software a Registrar:

Mota, Natalia B. ; FURTADO, R. ; PETROVITCH, P. ; COPELLI, M. ; RIBEIRO, S. SpeechGraphs. 2012. **(ANEXO II, disponível em www.neuro.ufrn.br)**

Participação em Eventos:

XXVII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE. Quantifying thought disorder in psychosis. 2012. (Congresso).: **1 pôster, 2 apresentações orais, 3 prêmios.**

I Congresso FALAN. Classifying schizophrenic reports using speech graphs measures. 2012. (Congresso).: **1 pôster**

XXX Congresso Brasileiro de Psiquiatria. 2012. (Congresso).

SIG de Psiquiatria. Análise de grafo do discurso psicótico: ferramenta para diagnóstico diferencial entre esquizofrenia e mania. 2012. (Seminário).: **1 apresentação oral, organização do evento.**

II Simpósio da PGNeuro-UFRN Neuronal circuits - From molecules to oscillations. 2012. (Simpósio).

CIENTEC - I SIMPÓSIO DE NEUROCIÊNCIA DA LINGUAGEM DO INSTITUTO DO CÉREBRO UFRN. Análise matemática do discurso de pacientes psicóticos permite fazer diagnóstico diferencial entre esquizofrenia e mania. 2012. (Simpósio).: **1 apresentação oral, organização do evento.**

I Semana do Cérebro UFRN. Psicose, e o que chamamos de loucura. 2012. (Simpósio). **1 apresentação oral, organização do evento.**

Palestra FARN. Quantificando distúrbio de pensamento em psicose. 2012. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra). **1 apresentação oral.**

Prêmios:

Honra ao Mérito, Sociedade Brasileira de Neurociências - SBNec e FeSBE.

Prêmio JAR - Especial Integração Latino-Americana, Sociedade Brasileira de Neurociências - SBNec e FeSBE.

Prêmio Juarez Aranha Ricardo 3º lugar, Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE e SBNec.

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente à minha família, meus pais, meus irmãos, meus sobrinhos, meus sogros, meus cunhados. Em especial, agradeço ao meu filho Ernesto e ao meu companheiro Sidarta, pelo apoio, paciência e incentivo sem tamanho!

Agradeço aos meus orientadores, Mauro e Sidarta, pelas grandes lições, por me acompanharem nessa formação, em especial ao Sidarta, que investiu nesse projeto tanto esforço e esperança!

Ao grande mestre e amigo Nivaldo Vasconcelos que me ajudou nas primeiras fases de análise desse trabalho, me fez acreditar que era possível superar todo o medo do computador! Aos amigos e colaboradores Osame Kinouchi, Guillermo Cecchi e Diego Slezak que em diferentes fases de análise me ajudaram a avançar. Aos colegas de laboratório, "galera do eterno Container", em especial a Anibal Macêdo, Wilfredo Blanco, Vítor Lopes dos Santos, pelas dicas em análise!

Aos meus colaboradores, amigos, professores, alunos, técnicos, que em diferentes fases desse trabalho me ajudaram a superar dificuldades. Em especial aos técnicos Raimundo Furtado e Pedro Petrovitch, que desenvolveram o código do SpeechGraphs, às alunas de iniciação científica Nathália Lemos, Ana Carolina Pieretti, Nicholy de Souza e Adara Resende, que me ajudaram no trabalho criterioso de transcrição.

Aos colaboradores Laiss Bertola, Thiago Rivero e Leandro Malloy-Diniz que me estimulam a trilhar novas rotas.

Às agências de fomento: CNPq, CAPES, FACEPE, PRONEM

Aos locais que me permitiram coletar os dados: HUOL (Hospital Universitário Onofre Lopes), HJM (Hospital Colônia João Machado).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Kaplan, H.I. and B.J. Sadock, *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, ed. L.W.W. Wolters Kluwer. 2009.
2. First, M.H., et al., *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders -- Research Version, Patient Edition (SCID-I/P)*, ed. B. Research. 1990, New York: New York State Psychiatric Institute.
3. Insel, T.R., *Rethinking schizophrenia.* Nature, 2010. 468(7321): p. 187-93.
4. Grinker, R.R., *In retrospect: The five lives of the psychiatry manual.* Nature, 2010. 468: p. 168-170.
5. Williams, J.B., et al., *The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). II. Multisite test-retest reliability.* Arch Gen Psychiatry, 1992. 49(8): p. 630-6.
6. Cabana, A., et al., *Detecting order-disorder transitions in discourse: implications for schizophrenia.* Schizophr Res, 2011. 131(1-3): p. 157-64.
7. Mota, N.B. and S. Ribeiro, *Comparação entre sonhos e psicose: do processamento de memórias aos déficits cognitivos.* Neurobiologia, 2011. 74: p. 161-172.
8. Freud, S., *The interpretation of dreams*, ed. E. Britannica. 1900, London.
9. Gottesmann, C., *Dreaming and schizophrenia: a common neurobiological background.* Sleep and biological rhythms, 2005. 3: p. 64-74.
10. Gottesmann, C., *Neurophysiological support of consciousness during waking and sleep.* Prog Neurobiol, 1999. 59(5): p. 469-508.
11. Chouinard, S., et al., *Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis.* Schizophr Bull, 2004. 30(4): p. 957-67.
12. Manoach, D.S. and R. Stickgold, *Does abnormal sleep impair memory consolidation in schizophrenia?* Front Hum Neurosci, 2009. 3: p. 21.
13. Uhlhaas, P.J., et al., *The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia.* Schizophr Bull, 2008. 34(5): p. 927-43.
14. Uhlhaas, P.J., et al., *Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia.* J Neurosci, 2006. 26(31): p. 8168-75.
15. Uhlhaas, P.J. and W. Singer, *Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology.* Neuron, 2006. 52(1): p. 155-68.
16. Spencer, K.M., et al., *Abnormal neural synchrony in schizophrenia.* J Neurosci, 2003. 23(19): p. 7407-11.
17. Spencer, K.M., et al., *Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. 101(49): p. 17288-93.
18. Ford, J.M., et al., *Cortical responsiveness during inner speech in schizophrenia: an event-related potential study.* Am J Psychiatry, 2001. 158(11): p. 1914-6.
19. Winterer, G., et al., *Schizophrenia: reduced signal-to-noise ratio and impaired phase-locking during information processing.* Clin Neurophysiol, 2000. 111(5): p. 837-49.
20. Ribeiro, S., et al., *Brain gene expression during REM sleep depends on prior waking experience.* Learn Mem, 1999. 6(5): p. 500-8.
21. Ribeiro, S. and M.A. Nicolelis, *Reverberation, storage, and postsynaptic propagation of memories during sleep.* Learn Mem, 2004. 11(6): p. 686-96.
22. Gais, S. and J. Born, *Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. 101(7): p. 2140-4.
23. Maquet, P., et al., *Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep.* Nat Neurosci, 2000. 3(8): p. 831-6.
24. Stickgold, R. and M.P. Walker, *Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation.* Sleep Med, 2007. 8(4): p. 331-43.

25. Ribeiro, S., et al., *Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas.* PLoS Biol, 2004. 2(1): p. E24.
26. Revonsuo, A., *The reinterpretation of dreams: an evolutionary hypothesis of the function of dreaming.* Behav Brain Sci, 2000. 23(6): p. 877-901; discussion 904-1121.
27. Dzirasa, K., et al., *Dopaminergic control of sleep-wake states.* J Neurosci, 2006. 26(41): p. 10577-89.
28. Lima, M.M., et al., *Blockage of dopaminergic D(2) receptors produces decrease of REM but not of slow wave sleep in rats after REM sleep deprivation.* Behav Brain Res, 2008. 188(2): p. 406-11.
29. Lima, M.M., et al., *The role of the substantia nigra pars compacta in regulating sleep patterns in rats.* PLoS One, 2007. 2(6): p. e513.
30. Solms, M., *Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms.* Behav Brain Sci, 2000. 23(6): p. 843-50; discussion 904-1121.
31. Miller, J.D., et al., *Activity of mesencephalic dopamine and non-dopamine neurons across stages of sleep and walking in the rat.* Brain Res, 1983. 273(1): p. 133-41.
32. Bleuler, *Dementia Praecox: Or the Group of Schizophrenias*, ed. I.U. Press. 1911, New York.
33. Radanovic, M., et al., *Formal Thought Disorder and language impairment in schizophrenia.* Arq Neuropsiquiatr, 2013. 71(1): p. 55-60.
34. Andreasen, N.C. and W.M. Grove, *Thought, language, and communication in schizophrenia: diagnosis and prognosis.* Schizophr Bull, 1986. 12(3): p. 348-59.
35. Solomon, M., et al., *From lumping to splitting and back again: atypical social and language development in individuals with clinical-high-risk for psychosis, first episode schizophrenia, and autism spectrum disorders.* Schizophr Res, 2011. 131(1-3): p. 146-51.
36. Salavera, C., et al., *Semantics, pragmatics, and formal thought disorders in people with schizophrenia.* Neuropsychiatr Dis Treat, 2013. 9: p. 177-83.
37. Pomarol-Clotet, E., et al., *Semantic priming in schizophrenia: systematic review and meta-analysis.* Br J Psychiatry, 2008. 192(2): p. 92-7.
38. Maher, B.A., *A tentative theory of schizophrenic utterance.* Prog Exp Pers Res, 1983. 12: p. 1-52.
39. Elvevag, B., et al., *An automated method to analyze language use in patients with schizophrenia and their first-degree relatives.* J Neurolinguistics, 2010. 23(3): p. 270-284.
40. Elvevag, B., et al., *Quantifying incoherence in speech: an automated methodology and novel application to schizophrenia.* Schizophr Res, 2007. 93(1-3): p. 304-16.
41. Maher, B.A., et al., *Quantitative assessment of the frequency of normal associations in the utterances of schizophrenia patients and healthy controls.* Schizophr Res, 2005. 78(2-3): p. 219-24.
42. Manschreck, T.C., et al., *Frequency of normative word associations in the speech of individuals at familial high-risk for schizophrenia.* Schizophr Res, 2012. 140(1-3): p. 99-103.
43. Tejada, J., et al., *The epilepsies: complex challenges needing complex solutions.* Epilepsy Behav, 2013. 26(3): p. 212-28.
44. Bollobas, B., *Modern Graph Theory*, ed. Springer-Verlag. 1998, Berlin.
45. Börner, K., S. Sanyal, and A. Vespignani, *Network Science*, in *Information Today*, B. Cronin, Editor. 2007, ARIST: Medford. p. 537–607.
46. Costa, M.E., F. Bonomo, and M. Sigman, *Scale-invariant transition probabilities in free word association trajectories.* Front Integr Neurosci, 2009. 3: p. 19.
47. Sigman, M. and G.A. Cecchi, *Global organization of the Wordnet lexicon.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. 99(3): p. 1742-7.

48. Ferrer, I.C.R. and R.V. Sole, *The small world of human language.* Proc Biol Sci, 2001. 268(1482): p. 2261-5.
49. Mota, N.B., et al., *Speech graphs provide a quantitative measure of thought disorder in psychosis.* PLoS One, 2012. 7(4): p. e34928.
50. Mizraji, E. and J.C. Valle-Lisboa, *Schizophrenic speech as a disordered trajectory in a collapsed cognitive "Small-World".* Med Hypotheses, 2007. 68(2): p. 347-52.
51. Ma'ayan, A., et al., *Ordered cyclic motifs contribute to dynamic stability in biological and engineered networks.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. 105(49): p. 19235-40.
52. Bullmore, E. and O. Sporns, *Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems.* Nat Rev Neurosci, 2009. 10(3): p. 186-98.
53. Butts, C.T., *Revisiting the foundations of network analysis.* Science, 2009. 325(5939): p. 414-6.
54. Bales, M.E. and S.B. Johnson, *Graph theoretic modeling of large-scale semantic networks.* J Biomed Inform, 2006. 39(4): p. 451-64.
55. Naing, L., T. Winn, and B.N. Rnsli, *Practical Issues in Calculating the Sample Size for Prevalence Studies.* Archives of Orafacial Sciences, 2006. 1: p. 9-14.
56. McGrath, J., et al., *Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality.* Epidemiol Rev, 2008. 30: p. 67-76.
57. Merikangas, K.R., et al., *Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative.* Arch Gen Psychiatry, 2011. 68(3): p. 241-51.
58. Mari, J.J. and R.J. Leitão, *A epidemiologia da esquizofrenia.* Rev Bras Psiquiatr, 2000. 22(Supl I): p. 15-7.
59. Almeida-Filho, N., et al., *Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates.* Br J Psychiatry, 1997. 171: p. 524-9.
60. Kay, S.R., A. Fiszbein, and L.A. Opler, *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia.* Schizophr Bull, 1987. 13(2): p. 261-76.
61. Bech, P., M. Kastrup, and O.J. Rafaelsen, *Mini-compendium of rating scales for states of anxiety depression mania schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes.* Acta Psychiatr Scand Suppl, 1986. 326: p. 1-37.
62. Singh, M. and G.M. Provan, *A comparison of induction algorithms for selective and non-selective Bayesian classifiers*, in *Proc. 12th International Conference on Machine Learning*. 1995. p. 497–505.
63. Kotsiantis, S.B., *Supervised machine learning: a review of classification techniques*, in *Emerging artificial intelligence applications in computer engineering: real word AI systems with applications*, I. Press, Editor. 2007. p. 3–24.
64. John, G.H. and P. Langley, *Estimating Continuous Distributions in Bayesian Classifiers*, in *Proc. 11th Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence*, M. Kaufmann, Editor. 1995: San Mateo. p. 338–345.
65. Fawcett, T., *An introduction to ROC analysis.* Pattern Recognition Letters, 2006. 27: p. 861–874.
66. Cohen, J., *A coefficient of agreement for nominal scales.* Educational and Psychological Measurement 1960. 20: p. 37–46.
67. NWB, T., *Network Workbench Tool*, I. University, N. University, and U.o. Michigan, Editors. 2006, http://nwb.slis.indiana.edu.
68. Skre, I., et al., *High interrater reliability for the Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis I (SCID-I).* Acta Psychiatr Scand, 1991. 84(2): p. 167-73.
69. Blei, D.M., A.Y. Ng, and M.I. Jordan, *Latent Dirichlet Allocation.* Journal of Machine Learning Research, 2003. 3: p. 993–1022.
70. Moretti, F., *Network Theory, Plot Analysis.* New Left Review, 2011. 68: p. 80–102.
71. Hoffman, R.E., et al., *Using computational patients to evaluate illness mechanisms in schizophrenia.* Biol Psychiatry, 2011. 69(10): p. 997-1005.

72. Turing, A.M., *Computing machinery and intelligence.* Mind 1950. 59: p. 433–460.
73. SpeechGraphs, T., *SpeechGraphs: A Speech Graph Tool*, U.F.d.R.G.d. Norte and U.F.d. Pernambuco, Editors. 2013, www.neuro.ufrn.br.
74. Scarone, S., et al., *The dream as a model for psychosis: an experimental approach using bizarreness as a cognitive marker.* Schizophr Bull, 2008. 34(3): p. 515-22.
75. Hadjez, J., et al., *Dream content of schizophrenic, nonschizophrenic mentally ill, and community control adolescents.* Adolescence, 2003. 38(150): p. 331-42.
76. Fosse, M.J., et al., *Dreaming and episodic memory: a functional dissociation?* J Cogn Neurosci, 2003. 15(1): p. 1-9.
77. Fischer, S., S. Diekelmann, and J. Born, *Sleep's role in the processing of unwanted memories.* J Sleep Res, 2011. 20(2): p. 267-74.
78. Dement, W. and N. Kleitman, *Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1957. 9(4): p. 673-90.
79. Horikawa, T., et al., *Neural decoding of visual imagery during sleep.* Science, 2013. 340(6132): p. 639-42.
80. Naselaris, T., et al., *Bayesian reconstruction of natural images from human brain activity.* Neuron, 2009. 63(6): p. 902-15.

Ficha Clínica

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Idade:

Sexo: Profissão: Telefone: Local de atendimento:

Endereço:

HISTÓRIA

Queixa:

HDA/AF:

Exame Psíquico:

Crítica Preservada?

APP(Internações/atendimentos):

Uso de medicação (tipo/tempo de uso/regularidade/dose e posologia):

Sono (estado atual/medicações)

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

No. do prontuário:
Iniciais:
Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino
Data de Nascimento:
Estado Civil:
Nível sócio-econônimo: ·
( ) Até 01 Salário mínimo ( ) 1-2 Salários mínimos
( ) 2-3 Salário mínimo ( ) Acima de 04 Salários mínimos
Fonte de Renda: Para quantas pessoas:
Grau de escolaridade:
( ) Analfabeto ( ) Ensino Fundamental incompleto
( ) Ensino Fundamental completo ( ) Superior
Local de Procedência:
Moradia ( ) própria ( ) alugada ( ) não fixa Cômodos/pessoa:
Saneamento básico: Refeições/dia:
Religião: Lazer:

<u>Antecedentes pessoais e História da Doença atual:</u>

Apresenta algum problema de saúde?
( ) Hipertensão ( ) Diabetes ( ) Doenças tireoidianas ( ) Cardiopatias
( ) Nefropatias ( ) Doenças neurológicas ( ) Artrite ( ) outros _____
( ) Não apresenta doenças
Etilismo;
Tabagismo:
Tem antecedentes familiares de doença mental? ( ) Não ( ) Sim
Quem?_____
Portador de doença mental? ( ) Não ( ) Sim
Há quanto tempo?_____ Quando foi diagnosticado?_____
Que sintomas apresenta?
Está tomando alguma medicação? ( ) Não ( ) Sim
Há quanto tempo?_____ Qual? _____
Tem queixas específicas de sono alterado? ( ) Não ( ) Sim
Há quanto tempo?_____ Qual?_____
Diagnóstico da avaliação neuropsicológica: _____

SCID – DSM IV

A. Transtornos do Humor

Epsisódio Depressivo		Episódio Maníaco		Episódio Distímico		Condição Médica		Episódio Hipomaníaco	
A1		A16		A45		A61		A30	
A2		A17		A46		A62		A31	
A3		A18		A47		A63		A32	
A4		A19		A48		A64		A33	
A5		A20		A49				A34	
A6		A21		A50		**Substâncias**		A35	
A7		A22		A51		A65		A36	
A8		A23		A52		A66		A37	
A9		A24		A53		A67		A38	
A10		A25		A54		A68		A39	
A11		A26		A55		A69		A40	
A12		A27		A56				A41	
A13		A28		A57				A42	
A14		A29		A58				A43	
A15				A59				A44	
				A60					

B. Transtornos Psicóticos

C. Fluxograma Diagnóstico Diferencial Psicose

Epsisódio Psicótico		DD Psicose		DD Psicose		Condição Médica	
B1		C1		C16		C32	
B2		C2		C17		C33	
B3		C3		C18		C34	
B4		C4		C19			
B5		C5		C20		**Substâncias**	
B6		C6		C21		C35	
B7		C7		C22		C36	
B8		C8		C23		C37	
B9		C9		C24		C38	
B10		C10		C25		C39	
B11		C11		C26			
B12		C12		C27			
B13		C13		C28			
B14		C14		C29			
B15		C15		C30			
				C31			

D. Fluxograma Diagnóstico Diferencial Humor

E. Transtornos decorrentes do uso de Álcool e outras drogas

DD T. Humor		DD T. Humor		Dependência A		Dependência D	
D1		D17		E7		E23	
D2		D18		E8		E24	
D3		D19		E9		E25	
D4		**Abuso A**		E10		E26	
D5		E1		E11		E27	
D6		E2		E12		E28	
D7		E3		E13		E29	
D8		E4		E14		E30	
D9		E5		E15		E31	
D10		E6		E16		E32	
D11		**Abuso D**					
D12		E17					
D13		E18					
D14		E19					
D15		E20					
D16		E21					
		E22					

F. Transtornos Ansiosos

Pânico		Agorafobia + Pânico		TEPT		DD Ansiedade		Condição Médica	
F1		F20		F39		F65		F83	
F2		F21		F40		F66		F84	
F3		F22		F41		F67		F85	
F4		F23		F42		F68		F86	
F5		F24		F43		F69			
F6		**TOC**		F44		F70		**Substância**	
F7		F25		F45		F71		F87	
F8		F26		F46		F72		F88	
F9		F27		F47		F73		F89	
F10		F28		F48		F74		F90	
F11		F29		F49		F75		F91	
F12		F30		F50		F76			
F13		F31		F60		F77			
F14		F32		F61		F78			
F15		F33		F62		F79			
F16		F34		F63		F80			
F17		F35		F64		F81			
F18		F36				F82			
F19		F37							
		F38							

BPRS

Item	Definições
01 - Preocupações somáticas *Este item compreende a hipocondria. Os graus 1 e 2 da escala referem-se à hipocondria não delirante e os graus 3 e 4 à hipocondria delirante.*	**0.** Atenção normal com a saúde física. **1.** Grau mínimo ou duvidoso de preocupação excessiva com a saúde física. **2.** O paciente expressa idéias de ter uma doença orgânica (p.ex., câncer ou doença cardíaca), mas sem interpretações delirantes. **3.** As queixas são bizarras (p.ex., de estar apodrecendo por dentro), mas pode-se conseguir que o paciente, por breves períodos, admita que este não é o seu caso. **4.** Está convencido, p.ex., de que seus órgãos estão podres ou desaparecendo, ou de que vermes estão devorando seu cérebro. Nem por breves períodos se pode fazê-lo admitir que este não é o seu caso.
02 - Ansiedade psíquica *Este item compreende tensão, irritabilidade, preocupação, insegurança, medo e apreensão, que se aproximam ao pavor subjugante. Frequentemente pode ser difícil distinguir entre a vivência de ansiedade do paciente (os fenômenos de ansiedade "psíquica" ou "central") e as manifestações fisiológicas de ansiedade (periférica) que podem ser observadas, como tremor das mãos e sudorese. Muito importante, neste item, é o relato do paciente de preocupação, insegurança, incerteza, vivências de pavor, ou seja, de ansiedade psíquica ("central")*	**0.** O paciente não se encontra nem mais nem menos inseguro ou irritável do que o habitual. **1.** É duvidoso se o paciente está mais inseguro ou irritável do que o habitual. **2.** O paciente expressa mais claramente estar em um estado de ansiedade, apreensão ou irritabilidade, que pode achar difícil de controlar. Isso ocorre sem influir no dia-a-dia do paciente, porque a preocupação ainda diz respeito a questões pouco importantes. **3.** A ansiedade ou insegurança é, às vezes, mais difícil de controlar porque a preocupação diz respeito a perdas ou danos importantes, que podem ocorrer no futuro. P.ex., a ansiedade pode ser vivenciada como pânico, ou seja, como pavor subjugante. Ocasionalmente esta ansiedade já interferiu no dia-a-dia do paciente. **4.** A sensação de pavor está tão frequentemente presente que interfere acentuadamente no dia-a-dia do paciente.
03 - Retraimento emocional *Este item compreende a vivência introspectiva de contato emocional com o paciente durante a entrevista. Ele se contrapõe ao item 16 (afeto embotado ou inapropriado), que compreende o grau de contato emocional com outras pessoas, avaliado retrospectivamente durante os três dias precedentes.*	**0.** Contato emocional normal. **1.** Alguma (ou duvidosa) distância emocional **2.** Reações emocionais reduzidas, como por exemplo, contato visual duvidoso. **3.** Reações emocionais mais limitadas, como por exemplo, contato visual ocasionalmente inadequado. **4.** Quando o contato emocional está fortemente reduzido ou quase ausente, como por exemplo, quando evita o contato visual.
04 - Desorganização conceitual (incoerência) Este item compreende os distúrbios do processo de pensamento, desde certa imprecisão na expressão verbal até produções verbais completamente desorganizadas.	**0.** Ausência de desorganização conceitual **1.** O pensamento é caracterizado por uma certa imprecisão, mas a fala não é gramaticalmente inusal. **2.** Distúrbio moderado do pensamento. As palavras podem estar ligadas através de uma forma gramaticalmente inusal e particular ("pars pro toto") e a informação que comunica parece "vazia". **3.** Acentuada desorganização conceitual. Ocasionalmente torna-se difícil entender o paciente, podendo surgir neologismos ou bloqueio **4.** Desorganização conceitual extremamente grave. Apenas fragmentos da fala são compreensíveis.

05 - Auto-depreciação e sentimentos de culpa *Este item compreende a diminuição da auto-estima, com sentimentos de culpa.*	**0.** Ausência de auto-depreciação e sentimentos de culpa. **1.** É duvidoso se sentimentos de culpa estão presentes, pois o paciente está apenas preocupado com o fato de que ele, durante a doença atual, seja um peso para a família ou colegas, devido à sua reduzida capacidade de trabalho. **2.** Auto-depreciação ou sentimentos de culpa estão mais claramente presentes, pois o paciente está preocupado com incidentes do passado, anteriores ao episódio atual. Por exemplo, o paciente acusa-se de pequenas omissões ou falhas, de não ter cumprido com o seu dever ou de haver prejudicado outras pessoas. **3.** O paciente experimenta sentimentos de culpa mais graves. Ele pode afirmar que sente que o seu sofrimento atual é algum tipo de punição. Assinale 3 desde que o paciente possa perceber intelectualmente que sua opinião é infundada. **4.** Os sentimentos de culpa são firmemente mantidos e resistem a qualquer argumentação, de modo que se converteram em idéias paranóides.
Item	Definições
06 – Ansiedade *Este item compreende os concomitantes fisiológicos da ansiedade, que se manifestaram durante a entrevista. Todos os estados subjetivos de ansiedade devem ser assinalados no item 2, e não aqui.*	**0.** Quando o paciente não está nem mais nem menos propenso que o habitual a experimentar concomitantes somáticos de estados de ansiedade. **1.** Quando o paciente ocasionalmente apresenta leves manifestações, como sintomas abdominais, sudorese ou tremores. Entretanto, a descrição desses sintomas é vaga e questionável. **2.** Quando o paciente ocasionalmente apresenta sintomas abdominais, sudorese, tremores, etc. Os sinais e sintomas são claramente descritos, porém não são acentuados e nem incapacitantes. **3.** Os concomitantes emocionais dos estados subjetivos de ansiedade são acentuados e, às vezes, muito preocupantes. **4.** Os concomitantes fisiológicos dos estados subjetivos de ansiedade são numerosos, persistentes e freqüentemente incapacitantes.
07 - Distúrbios motores específicos *Este item compreende os graus variáveis de comportamento motor bizarro, que vai desde certa excentricidade na postura até a agitação catatônica severa.*	**0.** Ausente. **1.** Leve ou de presença duvidosa durante a entrevista. **2.** Moderada. Presente durante a maior parte da entrevista. **3.** Severa. Anormalidades motoras contínuas. Podem ser interrompidas. **4.** Extremamente severa. Anormalidades motoras persistentes e incontroláveis. Entrevista difícil.
08 - Auto-estima exagerada *Este item compreende graus variáveis de exagero da auto-estima, variando desde uma acentuada auto-confiança ou presunção, até os delírios de grandeza grotescos.*	**0.** Auto-estima normal. **1.** Auto-estima aumentada levemente ou de maneira duvidosa, como por exemplo: ocasionalmente superestima suas próprias capacidades habituais. **2.** Auto-estima moderadamente aumentada. Por exemplo, superestima mais constantemente suas próprias capacidades habituais ou insinua possuir capacidades incomuns. **3.** Idéias acentuadamente irreais, como por exemplo, de que tem habilidades, poderes ou conhecimentos (científicos, religiosos, etc.) extraordinários, mas pode, por breves períodos ser corrigido. **4.** Idéias de grandeza que não podem ser corrigidas.
09 – Humor Deprimido *Este item compreende tanto a comunicação verbal como a não verbal de tristeza, depressão, desânimo, desamparo e desesperança.*	**0.** **Humor neutro.** **1.** O paciente indica vagamente que está mais desanimado e deprimido que o habitual. **2.** Quando o paciente está mais claramente preocupado com vivências desagradáveis, embora ainda não esteja se sentindo desamparado ou desesperançado. **3.** O paciente exibe sinais não verbais claros de depressão e/ou às vezes sente-se dominado pelo desamparo ou desesperança. **4.** As observações do paciente sobre desânimo e desamparo, ou as suas manifestações não verbais, dominam a entrevista, não sendo possível afastá-lo desta temática.

10 – Hostilidade *Este item compreende o relato verbal do paciente de sentimentos ou ações hostis em relação a outras pessoas fora da entrevista. Trata-se de um julgamento retrospectivo dos três dias precedentes. Diferenciar do item 14 (Falta de cooperação), que corresponde ao contato formal durante a entrevista.*	**0.** Ausência de sinais de impaciência, irritabilidade, crítica ou hostilidade. **1.** Esteve um pouco impaciente ou irritável, mas o controle foi mantido. **2.** Esteve moderadamente impaciente ou irritável, mas tolerou as provocações. **3.** Esteve verbalmente hostil, faz ameaças e quase chegou a ser fisicamente destrutivo, mas ainda pôde ser acalmado. **4.** Extremamente hostil, com violência física manifesta. Fisicamente destrutivo.
11 – Desconfiança *Este item compreende a desconfiança, a suspeita ou as interpretações distorcidas, variando desde uma acentuada falta de confiança nos outros até os delírios de perseguição floridos.*	**0.** Ausente. **1.** Vagas idéias de referência. Tende a suspeitar que as outras pessoas estão falando ou rindo de si. Sente que "alguma coisa está ocorrendo". Responde ao reasseguramento; portanto, fica duvidoso se existem idéias de referência ou delírios. **2.** Idéias de referência com delírios vagos, não sistematizados, de perseguição. "Alguém pode ter más intenções". Isto é insinuado pela televisão ou pelos jornais. Ainda se trata de uma vivência do tipo "como se". **3.** Delírios com alguma sistematização. Reasseguramento difícil. **4.** Delírios paranóides sistematizados, floridos, de perseguição. Correção impossível.

Item	Definições
12 – Alucinações *Este item compreende as percepções sensoriais sem os estímulos externos correspondentes. As vivências alucinatórias devem ter ocorrido nos três últimos dias e, com exceção das alucinações hipnagógicas, não devem ter ocorrido durante os estados de turvação da consciência (delirium).*	**0.** Ausente. **1.** Em grau leve ou de presença duvidosa. Vivências alucinatórias hipnagógicas ou vivências alucinatórias elementares isoladas (ouvir sons, ver luzes). **2.** Alucinações ocasionais, mas plenamente desenvolvidas (ouvir vozes, ver formas), que não afetam o comportamento. **3.** Alucinações ocasionais que influenciam o comportamento. **4.** Mais ou menos constantemente absorto em vivências alucinatórias.
13 - Retardo psicomotor *Este item compreende a redução do nível de atividade psicomotora, que inclui a velocidade de associações e a capacidade para verbalizar os pensamentos. Os sintomas do retardo motor dizem respeito à postura, aos gestos e à expressão facial.*	**0.** Atividade verbal normal, atividade motora normal, com expressão facial adequada. **1.** Velocidade de conversação duvidosa ou levemente reduzida e expressão facial duvidosa ou levemente diminuída. **2.** Velocidade de conversação claramente reduzida, com pausas; gestos reduzidos e movimentação lenta. **3.** A entrevista é claramente prolongada devido às longas latências e respostas curtas; todos os movimentos estão muito lentos. **4.** A entrevista não pode ser completada; o retardo se aproxima de (e inclui) estupor.
14 - Falta de cooperação *Este item compreende a atitude e as respostas do paciente ao entrevistador e à situação da entrevista. Difere do item 10 (hostilidade) por que este compreende a falta de cooperação com outras pessoas durante os 3 dias precedentes.*	**0.** Atitude cooperativa natural. **1.** Excessivamente formal e reservado na situação de entrevista. Responde um pouco resumidamente. **2.** Resistência moderada. Responde evasivamente ou opõe-se a determinadas perguntas. Atitude acentuadamente hostil para com o entrevistador. **3.** Resistência pronunciada. Responde inapropriadamente ou recusa-se a responder. Atitude abertamente hostil. Entrevista completa não é possível. **4.** Entrevista impossível. O paciente recusa-se a permanecer na situação de entrevista.

15. Conteúdo Incomum do Pensamento *Este item diz respeito ao conteúdo da verbalização e não à organização da linguagem, que é assinalada no item 4 (desorganização conceitual). O item refere-se às qualidades incomuns até os vários níveis de idéias delirantes. Observe que os "delírios de grandeza" são assinalados no item 8 (auto-estima exagerada), que os "delírios de culpa" são assinalados no item 5 (sentimentos de culpa) e que os "delírios de perseguição" são assinalados no item 11 (desconfiança). Os delírios que apresentam interesse especial aqui são os delírios de controle, influência ou despersonalização, ciúme mórbido, delírios sexuais, delírios religiosos ou expansivos. Assinale apenas o grau de raridade do conteúdo expresso do pensamento, a importância que apresenta para o paciente ou a influência que exerce sobre o seu comportamento.*	**0.** Ausente **1.** Grau leve ou presença duvidosa (p.ex. idéias supervalorizadas). **2.** Grau moderado (p.ex., idéias com alguma qualidade delirante, mas ainda se constituindo em uma vivência do tipo "como se"). **3.** Os delírios delimitam a maior parte do conteúdo do pensamento e ocasionalmente influenciam o comportamento. **4.** Delírios subjugantes delimitam o conteúdo do pensamento e o comportamento.
16 - Afeto embotado ou inapropriado *Este item compreende a diminuição da capacidade ou da motivação para sentir ou expressar as emoções normais, como a tristeza, alegria e raiva. As emoções, manifestadas verbalmente e não verbalmente, são perceptivelmente inapropriadas à situação ou ao conteúdo do pensamento. Este item compreende, assim, o retraimento emocional relativo às outras pessoas, durante os três dias precedentes. Discriminar do item 3 (retraimento emocional), que diz respeito à vivência introspectiva do contato emocional durante a entrevista.*	**0.** Reações e envolvimento emocionais inapropriados. **1.** Reações emocionais escassas ou questionavelmente inapropriadas. Por exemplo, menor desejo ou capacidade de estar em companhia de pessoas que conhece há mais ou menos tempo. **2.** Afeto perceptivelmente embotado. Não apresenta necessidade ou capacidade de estabelecer contato mais íntimo com pessoas não pertencentes ao seu círculo familiar (companheiros de trabalho, outros pacientes, equipe terapêutica). **3.** Emocionalmente indiferente e apático, mesmo em relação aos amigos íntimos e à família. **4.** Emocionalmente ausente, ou então os afetos manifestados são grosseiramente inapropriados, sem qualquer motivação para o contato humano.

Item	Definições
17 - Agitação psicomotora *Este item compreende o aumento no nível da atividade psicomotora.*	**0.** Atividade motora normal. Expressão facial adequada e atividade verbal normal. **1.** Atividade motora duvidosa ou levemente aumentada; por exemplo, expressão facial vívida ou certa loquacidade. **2.** Atividade motora moderadamente aumentada; por exemplo, gestos vívidos ou grande loquacidade ou fala em voz alta e rapidamente. **3.** Atividade motora claramente excessiva, movimentando-se durante a maior parte do tempo. Levanta-se uma ou várias vezes durante a entrevista. Fuga de idéias. Dificuldade para compreendê-lo. **4.** Constante e incansavelmente ativo. Fala desintegrada. Comunicação significativa impossível.
18 - Desorientação e confusão *Este item compreende os graus de turvação da consciência, com redução ou perda de orientação no tempo e/ou quanto a dados pessoais.*	**0.** O paciente está completamente orientado no tempo, no espaço, e quanto aos dados pessoais. **1.** O paciente ocasionalmente tem algumas dificuldades, mas pode corrigir espontaneamente sua afirmação sobre a orientação no tempo, e/ou no espaço, e/ou quanto aos dados pessoais. **2.** O paciente apresenta falhas que não são corrigidas espontaneamente. Por exemplo, não sabe o dia da semana ou do mês, embora saiba o mês e o ano corretamente, e/ou tem dificuldades espaciais, embora esteja orientado na enfermaria (ou em sua casa), e/ou tem dificuldades para recordar nomes, embora ainda saiba seu próprio nome. **3.** O paciente está acentuadamente desorientado. Por exemplo, não sabe o mês e o ano corretamente, embora ainda se localize quanto a períodos significativos do ano (carnaval, festas juninas, natal)*, e/ou tem dificuldades para localizar o banheiro ou a sua cama sem auxílio, e/ou lembra seu próprio nome apenas através de alguma ajuda. **4.** Está completamente desorientado no tempo e/ou no espaço, e/ou quanto aos dados pessoais. * Adaptação à realidade brasileira. No original, "estações do ano".

Escala das Síndromes Positiva e Negativa – PANSS

Escala Positiva							
P1 - Delírios	1	2	3	4	5	6	7
P2 - Desorganização conceitual	1	2	3	4	5	6	7
P3 - Comportamento alucinatório	1	2	3	4	5	6	7
P4 - Excitação	1	2	3	4	5	6	7
P5 - Grandeza	1	2	3	4	5	6	7
P6 - Desconfiança	1	2	3	4	5	6	7
P7 - Hostilidade	1	2	3	4	5	6	7
Escore da Escala Positiva:							

Escala Negativa							
N1- Afetividade embotada	1	2	3	4	5	6	7
N2 - Retraimento emocional	1	2	3	4	5	6	7
N3- Contato pobre	1	2	3	4	5	6	7
N4- Retraimento social passivo/apático	1	2	3	4	5	6	7
N5- Dificuldade pensamento abstrato	1	2	3	4	5	6	7
N6- Falta de espontaneidade e fluência	1	2	3	4	5	6	7
N7- Pensamento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
Escore da Escala Positiva:							

Escala de Psicopatologia Geral							
G1 – Preocupação somática	1	2	3	4	5	6	7
G2 – Ansiedade	1	2	3	4	5	6	7
G3 – Culpa	1	2	3	4	5	6	7
G4 – Tensão	1	2	3	4	5	6	7
G5 – Maneirismo/postura	1	2	3	4	5	6	7
G6 – Depressão	1	2	3	4	5	6	7
G7 – Retardo motor	1	2	3	4	5	6	7
G8 – Falta de cooperação	1	2	3	4	5	6	7
G9 – Conteúdo incomum do pensamento	1	2	3	4	5	6	7
G10 – Desorientação	1	2	3	4	5	6	7
G11 – Déficit de atenção	1	2	3	4	5	6	7
G12 – Juízo e crítica	1	2	3	4	5	6	7
G13 – Distúrbio de volição	1	2	3	4	5	6	7
G14 – Mau controle de impulso	1	2	3	4	5	6	7
G15 – Preocupação	1	2	3	4	5	6	7
G16 – Esquiva social ativa	1	2	3	4	5	6	7
Escala de psicopatologia Geral							

PANSS TOTAL: _____

QUESTIONÁRIO SONHOS E PSICOSE

RELATO DO SONHO

Você lembra-se do seu último sonho? Relate esse sonho?

( ) sim ( ) não

Durante o relato, explorar os seguintes elementos:

- Personagens (identidades, importância, papel desempenhado)
- Local (luminosidade, cores, horário, cenário, local familiar ou estranho)
- Elementos Absurdos (conteúdo afetivo, representações)
- Papel do Sonhador (espectador, protagonista, ativo, passivo)
- Fenômenos de Condensação (vários elementos em um único)
- Fenômenos de Deslocamento (substituição, aspecto afetivo)
- Fenômenos de Fragmentação (único elemento tornando-se vários)

RELATO DA VIGÍLIA

Relate como foi seu dia antes desse sonho.

Durante o relato, explorar os seguintes elementos:

- Delírios;
- Alucinações;
- Fala desorganizada ou incoerente;
- Comportamento marcadamente alterado ou catatônico;
- Presença de sintomas negativistas, incluindo embotamento afetivo, distanciamento emocional ou avolição.

PERGUNTAS REFERENTES AO SONHO RELATADO:

1. Quando você teve esse sonho?

( ) ontem ( ) de 1 a 4 dias
( ) de 4 a 7 dias ( ) mais de uma semana

2. Com que freqüência tem esses sonhos?

( ) 1 vez ( ) 2 a 10 vezes
( ) 11 a 100 vezes ( ) mais de 100 vezes

3. Esses sonhos são agradáveis?

( ) sim ( ) não

4. Seus sonhos costumam parecer o que você vivencia no dia-a-dia?

( ) sim ( ) não

5. Como se sente ao despertar?

( ) bem ( ) muito bem
( ) mal ( ) muito mal

RELAÇÃO SONHOS E SINTOMAS PSICÓTICOS:

6. Relaciona a ocorrência desses sonhos com o início das crises?

( ) sim ( ) não

7. Esses sonhos costumam simular o que acontece com você quando está em crise?

( ) sim ( ) não

8. Relaciona a ocorrência desses sonhos com a irregularidade ou interrupção da medicação?

( ) sim ( ) não

9. Quando faz uso de medicação seus sonhos mudam de alguma forma?

( ) sim ( ) não

SONHOS LÚCIDOS:

10. Você tem a consciência de estar sonhando durante o sonho?

( ) sim ( ) não

11. Tem controle sobre o mesmo?

( ) sim ( ) não

12. Com que freqüência isso acontece?

( ) 1 vez ( ) 2 a 10 vezes
( ) 11 a 100 vezes ( ) mais de 100 vezes

13. Como se sente ao se levantar?

( ) bem ( ) muito bem
( ) mal ( ) muito mal

FICHA DE SONHÁRIO

Data: / / Horário:

Sonho:

FICHA DE DIÁRIO

Data: / / Horário:

Dia:

SpeechGraphs

Customized software for the graph analysis of text (*SpeechGraph*)

1. Introduction

This document is a guide for the free *SpeechGraph* software, a graph-theoretical analysis tool that uses text as input and graph features as output. *SpeechGraph* can run on many different platforms such as Linux, Windows and OSX. This guide will be updated each time we release a new version of *SpeechGraph*. You should receive a copy of this guide along with the software; alternatively, this guide can be directly downloaded from the project website (http://www.neuro.ufrn.br/incerebro/).

2. Dependencies

SpeechGraph uses the following third-party libraries:

- **JUNG** - Java Universal Network/Graph Framework (http://jung.sourceforge.net/).
- **Tarjan Algorithm** for the calculation of the strongly connected components of a graph (http://en.wikipedia.org/wiki/Tarjan%27s_strongly_connected_components_algoritm.

3. Getting Started

Here we describe how to set up the *SpeechGraph* environment and get it running.

3.1 Requirements

- Java Virtual Machine (JVM) 1.2 or later.

3.2 Get it running

After downloading *SpeechGraph*, double-click the icon of the application.

4. Approaches

4.1. Visualization

4.1.1 Visualization File Format

The Visualization file format is a simple text file, as shown below:

… The faculty by which... we are subject to illusion when affected by disease, is identical with that which produces illusory effects in sleep …

The program represents the loaded text as a graph, i.e. a mathematical representation of a network G = (N, E), with N = {w_1, w_2, … w_n} that is a set of nodes and E = {w_i, w_j, … w_n} that is a set of edges. Words are represented as nodes and the temporal links between words are represented as edges. *SpeechGraph* generates both a directed graph (digraph) and an undirected graph without parallel or repeated edges, or self-loops (an edge linking a node with itself).

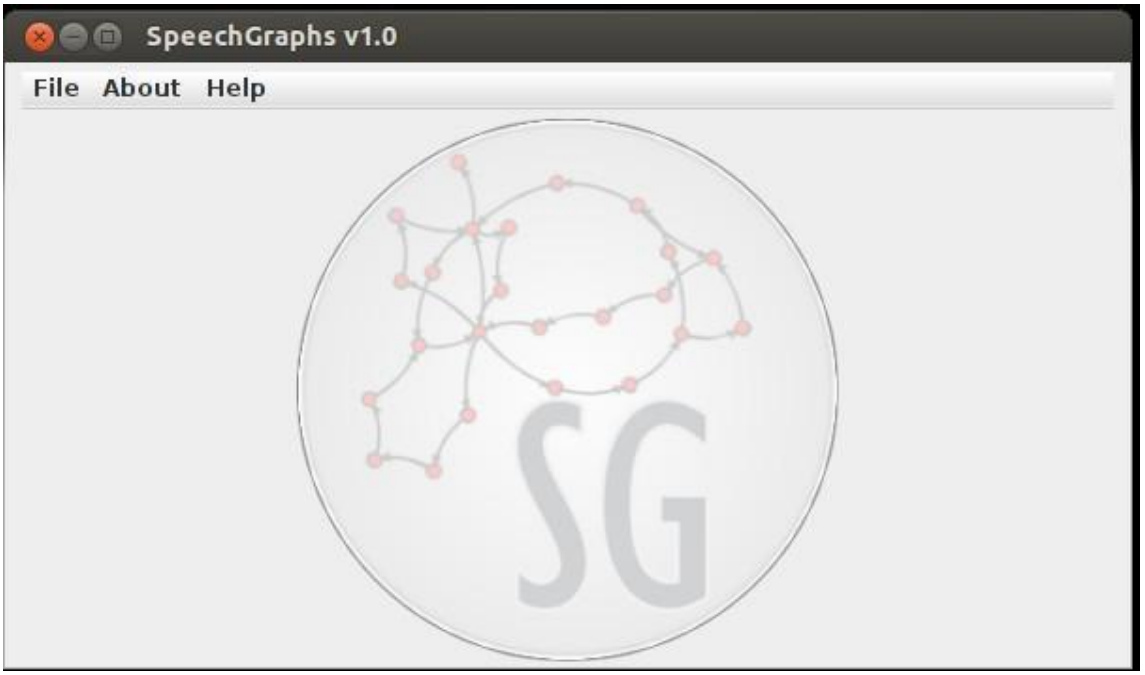
1

4.1.2 Generating visualization set of data:

To visualize a set of graph parameters as Graph Plot, Graph Histogram Plot and Degree Distribution Plot for both directed and undirected graph, follow the steps:

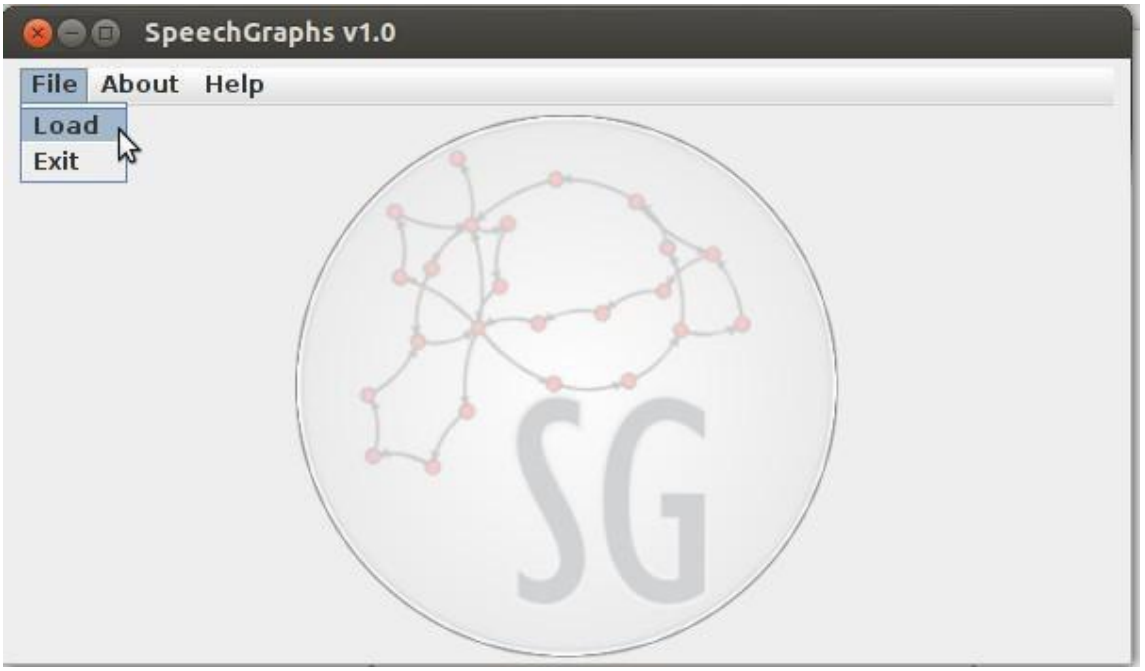
1. Open *SpeechGraph* by clicking the icon on your desktop.

2. The main screens of the application will appear, as shown below:



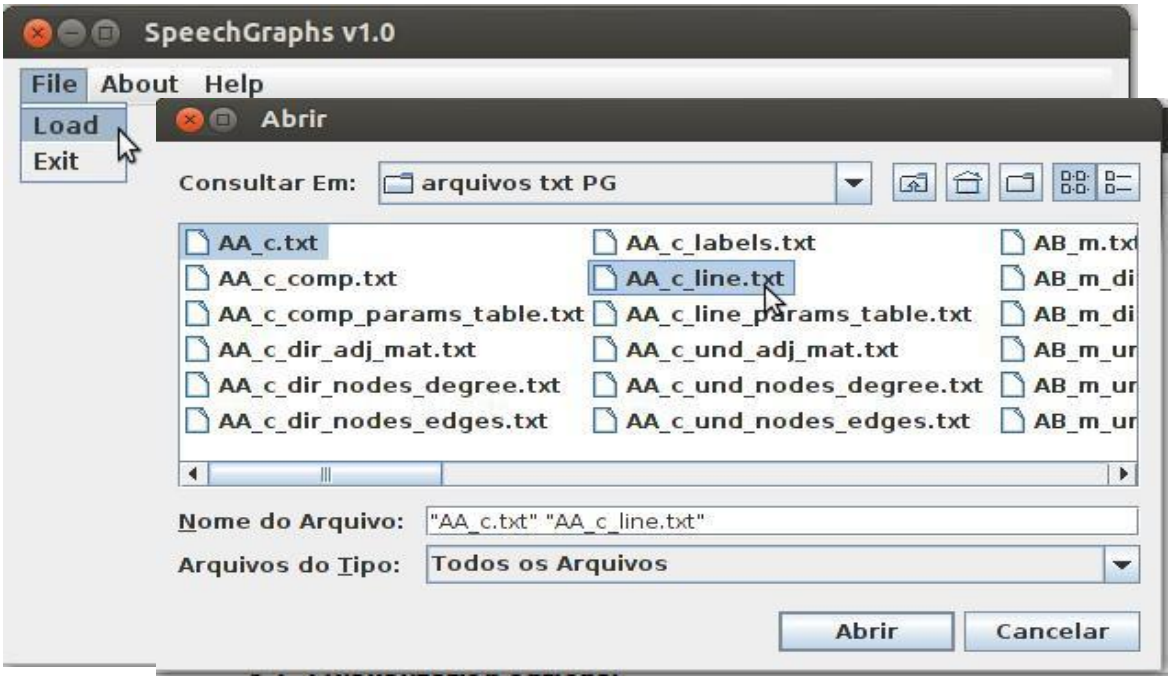
3. To load a file into *SpeechGraph*, click on the ***File Menu***, Option ***Load***, as shown in the picture below:

2



4. A file chooser window will open. Select the file(s) that you want to analyse:

3



5. Click on the Visualization button:

4

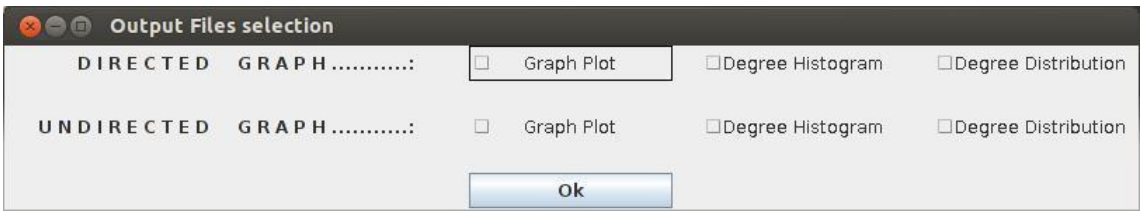
6. After that, you must inform if you want to extract Stop Words, as shown below:

- What are Stop Words?

- Stop Words are any words in the text file that you want to exclude from your analysis.

7. If you chose to extract Stop Words, the screen below will appear. Type the list of words that you want to exclude from your analysis.

7. After that, select the set of features that you want to generate for directed graph, undirected graph or both, as shown in the picture below:



4.1.3 Visualization options:

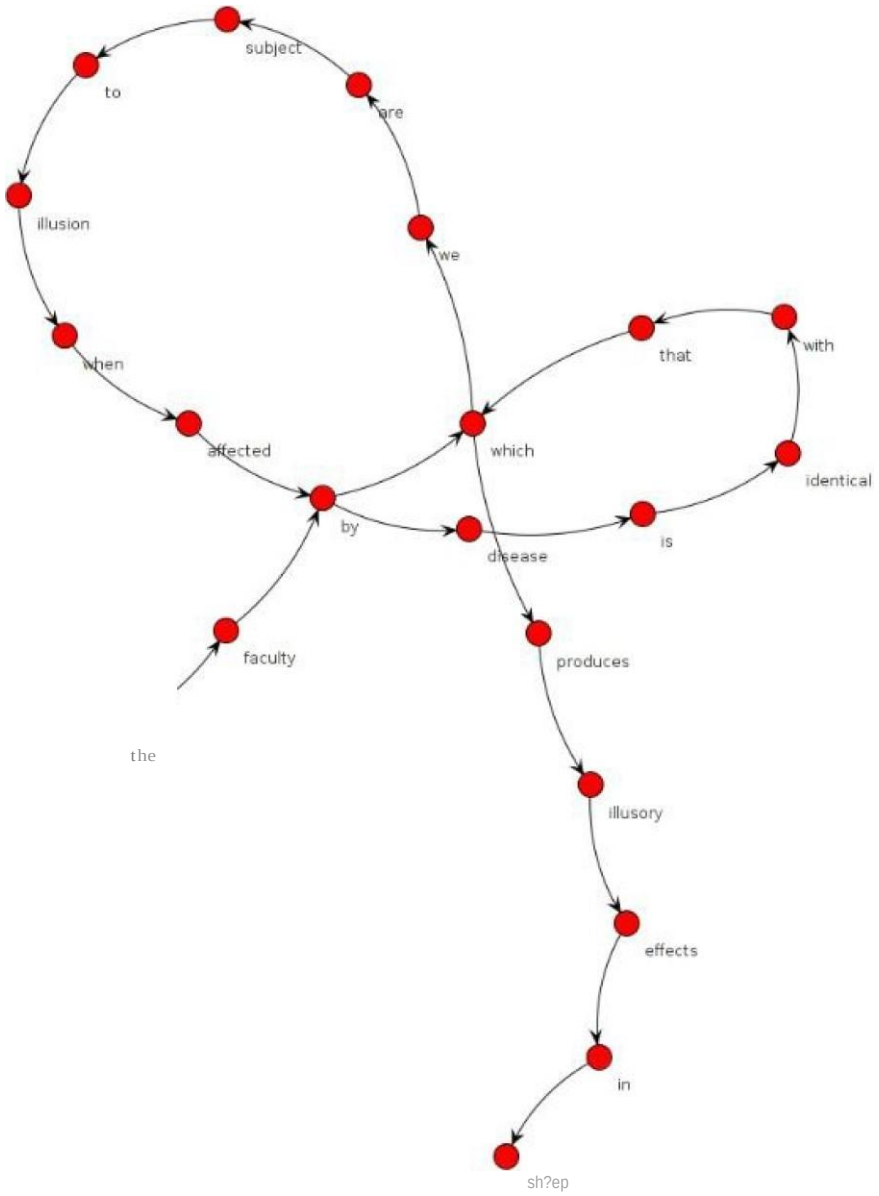
- **Graph Plot** – Shows the plot of the graph(s) selected with its/their parameters. There is an option to export the graph plot to PNJ or EPS format (saved on program directory), then click on 'File' (top right corner) and then click 'Export'. There is another option called 'Visualization' that allows the selection of parameters to be visualized on the left window.

5

-Node Degree Histogram- Shows a histogram with the degree of each node in sequence.

- **Degree Distribution-** Shows the number of nodes for each degree value.

4.1.3.1 Graph Plot window: If you chose to view the graph plot, you will see the following window:



6

On the right side of the window, you will have the following graph parameters:

- ***Graph nodes list:*** describes all the nodes (words) in the text.

```
----- D I R E C T E D   G R A P H -----
*Nodes 21
id*int label*string
1 "the"
2 "faculty"
3 "by"
4 "whichwe"
5 "are"
6 "subject"
7 "to"
8 "illusion"
9 "when"
10 "affected"
11 "disease"
12 "is"
13 "identical"
14 "with"
15 "that"
16 "which"
17 "produces"
18 "illusory"
19 "effects"
20 "in"
21 "sleep"
```

- ***Graph edges list:*** lists all the edges (links) found between words in the text.

```
*DirectedEdges 19
source*int target*int
1 2
2 3
3 4
4 5
5 6
6 7
7 8
8 9
10 3
3 11
11 12
12 13
13 14
14 15
15 16
16 17
17 18
18 19
19 20
```


7

- ***Graph adjacency matrix:*** for a graph G with n nodes, corresponds to a n x n matrix, considering a_{ij} the number of edges from node i to node j.

```
----- Adjacency Matrix -----

0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
```

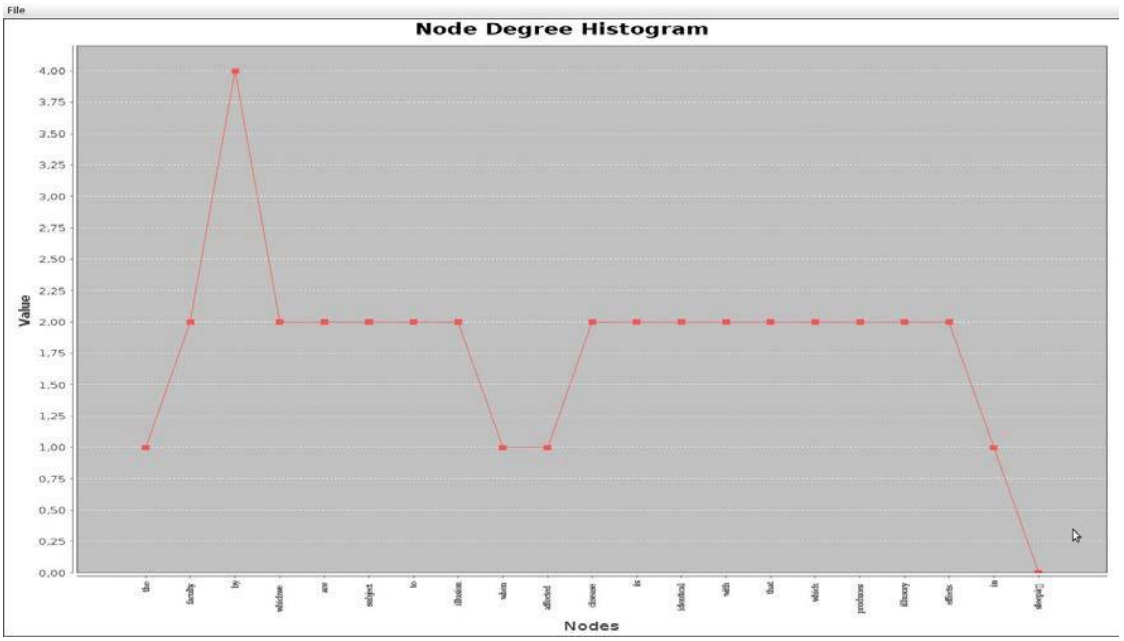
- ***Graph hub node:*** plots the most connected node (hub); then, lists the nodes according to a decreasing degree sequence; for directed graphs, also plots the number of "in and out" edges of each node.

```
----- Nodes and Edges -----

Hub node: by
Number of in edges of hub node: 2
Number of out edges of hub node: 2

Node: by
Number of in edges: 2
Number of out edges: 2

Node: faculty
Number of in edges: 1
Number of out edges: 1

Node: whichwe
Number of in edges: 1
Number of out edges: 1

Node: are
Number of in edges: 1
Number of out edges: 1

Node: subject
Number of in edges: 1
Number of out edges: 1

Node: to
Number of in edges: 1
Number of out edges: 1

Node: illusion
Number of in edges: 1
Number of out edges: 1
```

- ***Graph parameters:*** description on section: 4.2. Output Files Approach, on Parameters table file.

4.1.3.2 Degree Histogram:

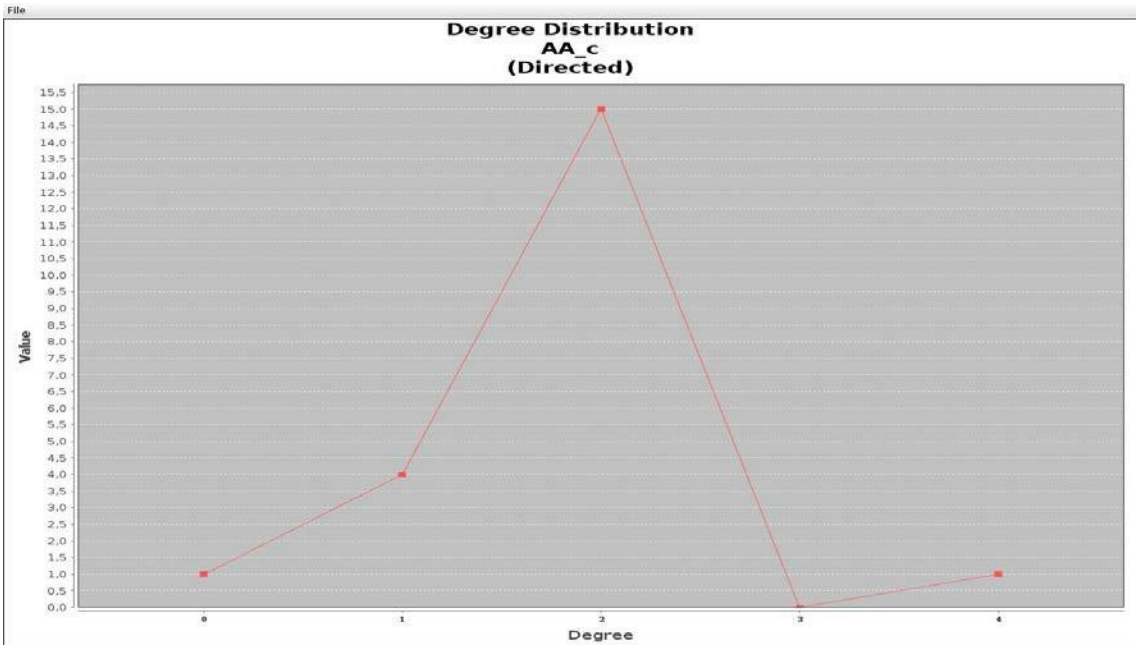
If you chose to view the Degree Histogram, you will see the following window:



9

4.1.3.4 Degree Distribution:

If you chose to view the Degree Distribution, you will see the following window (X axis you have the degree value and on Y axis you have the number of nodes):



4.2. Output Files Approach

The Output File approach will generate the following files:

- ***Nodes and Edges File*** – Contains all nodes and all edges of the graph.

Name : <text file name>_<dir/und>_nodes_and_edges.txt

Format:

**Nodes 21*

*id*int label*string*

1 "the"

2 "faculty"

3 "by"

4 "whichwe"

5 "are"

10

10

6 "subject"

7 "to"

8 "illusion"

9 "when"

10 "affected"

11 "disease"

...

**DirectedEdges 19*

*source*int target*int*

1 2

2 3

3 4

4 5

5 6

6 7

7 8

…

- ***Adjacency Matrix File*** – Contains the adjacency matrix of the graph.

  Name : <text file name>_<dir/und>_adj_mat.txt

  Format:

  ----- *Adjacency Matrix* -----

  0 1 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 1 0 0 0 1

  0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

  0 0 0 2 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

  0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

  0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

11

4 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

0 0 0 0 0 0 0 3 0 0 0 0 0 0 0 0 0

0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0

0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0

- ***Nodes and Degree File*** – Contains a list of nodes and their degrees.

Name : <text file name>_<dir/und>_nodes_degree.txt

Format:

Node Degree

7 22

6 16

42 10

24 8

3 6

4 6

25 6

30 6

35 6

…

- ***Parameters Table File*** – Contains the table of graph parameters.

Name : parameters_table.txt

Format:

File, WC, Nodes, Edges, RE, PE, L1, L2, L3, LCC, LSC, ATD, Density, Diameter, ASP, CC

AA_c, 117, 67, 116, 13, 14, 0, 1, 3, 67, 65, 3.4626, 0.0454, 11, 3.9090, 0.07 24

12

Parameters Description:

File – Name of the text file.

Word Count (WC) – Number of words in the text.

N: Number of nodes.

E: Number of edges.

RE (Repeated Edges): sum of all edges linking the same pair of nodes.

PE (Parallel Edges): sum of all parallel edges linking the same pair of nodes given that the source node of an edge is the target node of the parallel edge.

L1 (Loop of one node): sum of all edges linking a node with itself, calculated as the trace of the adjacency matrix.

L2 (Loop of two nodes): sum of all loops containing two nodes, calculated by the trace of the squared adjacency matrix divided by two.

L3 (Loop of three nodes): sum of all loops containing three nodes (triangles), calculated by the trace of the cubed adjacency matrix divided by three.

LCC (Largest Connected Component): Number of nodes in the maximal subgraph in which all pairs of nodes are reachable from one another in the underlying undirected subgraph.

LSC (Largest Strongly Connected Component): Number of nodes in the maximal subgraph in which all pairs of nodes are reachable from one another in the directed subgraph (node a reaches node b, and b reaches a).

ATD (Average Total Degree): Given a node n, the Total Degree is the sum of "in and out" edges. Average Total Degree is the sum of Total Degree of all nodes divided by the number of nodes.

Density: Number of edges divided by possible edges. (D = 2*E/N*(N-1)), where E is the number of edges and N is the number of nodes.

Diameter: Length of the longest shortest path between the node pairs of a network.

Average Shortest Path (ASP): Average length of the shortest path between pairs of nodes of a network.

CC (Average Clustering Coefficient): Given a node n, the Clustering Coefficient Map (CCMap) is the set of fractions of all n neighbours that are also neighbours of each other. Average CC is the sum of the Clustering Coefficients of all nodes in the CCMap divided by number of elements in the CCMap.

13

4.2.1 Generating Output Files

On the approach menu window, click on the button **Output Files**, as shown below:

The output files will be generated in the same directory of the text file(s).

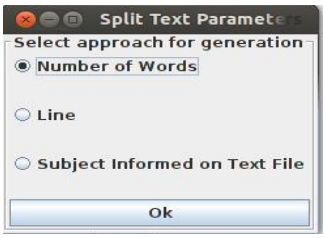
4.3 Split Text Approach

This approach can be used to split the text by a fixed number of words, by text line or by a given subject informed on the text file. As a result, different graphs are created from the same text file.

On the main menu, select the **Split Text** Button:

The Split Text approach is divided into three methods:

1. **Number of Words**: This option allows for a moving window analysis. You must inform the bin size (number of words per graph) and the step size (numbers of words to be skipped to create the next graph), as shown in the picture below:



14

How bin size and step work?

In this approach we will have a sliding window through the whole text. The window will forward depending on the bin size and step size. To illustrate with the transcription example below, using a bin size of 4 (four) words and step of 3 (three) words.

EXAMPLE: ***"The faculty by which... we are subject to illusion when affected by disease, is identical with that which produces illusory effects in sleep."***

1st Iteraction

The faculty by which...we are subject to illusion when

affected by disease, is identical with that which produces illusory effects in

sleep.

2nd Iteraction

The faculty by which...we are subject to illusion when

affected by disease, is identical with that which produces illusory effects in

sleep.

3rd Iteraction

The faculty by which...we are subject to illusion when

affected by disease, is identical with that which produces illusory effects in

sleep.

4th Iteraction

The faculty by which...we are subject to illusion when

affected by disease, is identical with that which produces illusory effects in

sleep.

5th Iteraction

The faculty by which...we are subject to illusion when

affected by disease, is identical with that which produces illusory effects in

sleep.

6th Iteraction

The faculty by which...we are subject to illusion when

affected by disease, is identical with that which produces illusory effects in

sleep.

7th Iteraction

The faculty by which...we are subject to illusion when

affected by disease, is identical with that which produces illusory effects in

sleep.

16

The Split Text approach returns two files:

- Parameters table: contains the parameters for each graph generated by a text file.
- Mean Parameters table: contains the mean parameters of all graphs generated by a text file.

2. **Line:** For this option, one graph is generated for each text line. The parameters table contains a line of graph parameters for each line of the text file(s).

3. **Subject Informed on Text File** – For this option, the text file(s) must have the subjects delimited by the tags **#{.... #}**, as shown below:

#{Dream

'A dream is a short-lasting psychosis, and a psychosis is a long-lasting

dream.'

#}

With this option you will also have the opportunity to analyse a given subject graph as if all its separate components were together in a single text line, as shown below:

The parameters table contains a line of parameters for each subject graph of the text file(s).

5. Contact

Site: Brain Institute UFRN (http://www.neuro.ufrn.br/incerebro/).

17

Speech Graphs Provide a Quantitative Measure of Thought Disorder in Psychosis

Natalia B. Mota[1,2,3], Nivaldo A. P. Vasconcelos[1,4,5], Nathalia Lemos[1], Ana C. Pieretti[1], Osame Kinouchi[6], Guillermo A. Cecchi[7], Mauro Copelli[8], Sidarta Ribeiro[1]*

1 Brain Institute, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Brazil, 2 Hospital Onofre Lopes, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Brazil, 3 Edmond and Lily Safra International Institute of Neuroscience of Natal, Natal, Brazil, 4 Faculdade Natalense para o Desenvolvimento do Rio Grande do Norte, Natal, Brazil, 5 Department of Systems and Computation, Federal University of Campina Grande, Campina Grande, Brazil, 6 Department of Physics, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil, 7 Biometaphorical Computing, Computational Biology Center, IBM Research Division, IBM T. J. Watson Research Center, Yorktown Heights, New York, United States of America, 8 Department of Physics, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

Abstract

Background: Psychosis has various causes, including mania and schizophrenia. Since the differential diagnosis of psychosis is exclusively based on subjective assessments of oral interviews with patients, an objective quantification of the speech disturbances that characterize mania and schizophrenia is in order. In principle, such quantification could be achieved by the analysis of speech graphs. A graph represents a network with nodes connected by edges; in speech graphs, nodes correspond to words and edges correspond to semantic and grammatical relationships.

Methodology/Principal Findings: To quantify speech differences related to psychosis, interviews with schizophrenics, manics and normal subjects were recorded and represented as graphs. Manics scored significantly higher than schizophrenics in ten graph measures. Psychopathological symptoms such as logorrhea, poor speech, and flight of thoughts were grasped by the analysis even when verbosity differences were discounted. Binary classifiers based on speech graph measures sorted schizophrenics from manics with up to 93.8% of sensitivity and 93.7% of specificity. In contrast, sorting based on the scores of two standard psychiatric scales (BPRS and PANSS) reached only 62.5% of sensitivity and specificity.

Conclusions/Significance: The results demonstrate that alterations of the thought process manifested in the speech of psychotic patients can be objectively measured using graph-theoretical tools, developed to capture specific features of the normal and dysfunctional flow of thought, such as divergence and recurrence. The quantitative analysis of speech graphs is not redundant with standard psychometric scales but rather complementary, as it yields a very accurate sorting of schizophrenics and manics. Overall, the results point to automated psychiatric diagnosis based not on what is said, but on how it is said.

Citation: Mota NB, Vasconcelos NAP, Lemos N, Pieretti AC, Kinouchi O, et al. (2012) Speech Graphs Provide a Quantitative Measure of Thought Disorder in Psychosis. PLoS ONE 7(4): e34928. doi:10.1371/journal.pone.0034928

Editor: Ricard V. Solé, Universitat Pompeu Fabra, Spain

Received November 17, 2011; Accepted March 7, 2012; Published April 9, 2012

Copyright: © 2012 Mota et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: Support obtained from FINEP 01.06.1092.00, CNPq Universal 481506/2007-1, CNPq and Capes fellowships, a'd Associação Alberto Santos Dumont para Apoio à Pesquisa (AASDAP); http://www.finep.gov.br/; http://www.cnpq.br/. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: GAC is employed by IBM. There are no patents, products in development or marketed products to declare. This does not alter the authors' adherence to all the PLoS ONE policies on sharing data and materials.

* E-mail: sidartaribeiro@neuro.ufrn.br

Introduction

Psychosis is a broad phenomenon that can arise from pathologies such as schizophrenia or mania [1,2]. Different thought disorders present on these conditions are manifested by disturbances in the normal structure of language. The differential diagnosis of psychosis depends on specific speech disturbances that at present can only be detected by well-trained examiners [3]. Indeed, for over a century the psychiatric interview has been the main tool for mental disease diagnosis [3]. Symptoms are detected by the qualitative analysis of body and verbal language employed to report on everyday facts. Despite the progress achieved by the successive editions of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, critics remain skeptical about the method's objectivity for differential diagnosis [4]. This contentious background begs a fundamental question for the understanding, diagnosis and treatment of psychosis: is it possible to objectively quantify the disruption in the normal process of thought, and identify precisely the patterns of disruption?

A solution to this problem may come from quantitative speech analysis, using language as a privileged measuring lens into thought. Different aspects of non-pathological language have been studied using complex network models derived from graph theory [5,6,7,8]. A graph represents a network with nodes connected by edges [9,10]; in the case of language, nodes correspond to words and edges correspond to semantic and grammatical relationships [5,8]. Formally, graphs are networks defined by G = (N, E) where $N = \{w_1, w_2, w_3, \ldots\}$ is the set of nodes and $E = \{(w_i,w_j)\}$ is the set

of edges between words w_i in N and w_j in N. Speech graphs belong to the general class of 'co-ocurrence graphs', which models co-occurrence patterns between words successively uttered [8]. This means that speech is a directed network, characterized by having each node connected to an ensuing node by a directed edge, indicated by an arrow. Speech also corresponds to a special kind of network called multigraph, in which self-loops (edges connecting a node to itself) and multiple edges (two nodes connected by more than one edge) may occur. Basic measurements for the characterization of those networks can be divided into local measures that describe the neighborhood of a node or the occurrence of sub-graphs (components), and global measures that describe the statistical properties of the entire network [9,10]. While the interpretation of a graph's meaning depends on what is actually being represented [11,12,13], the quantification of its structure may be illuminating. Here we used graphs to quantify structural speech differences between psychotic and normal subjects.

Results

Oral interviews were recorded with 24 adult subjects, comprising 8 schizophrenic patients, 8 manic patients, and 8 controls without diagnosed mental disorders (Tables S1, S2). As detailed in Methods, we began by applying a standard protocol to certify the psychiatric diagnosis previously given by first response psychiatrists at two public hospitals (SCID). Next, we applied two psychometric scales (PANSS and BPRS) to quantify symptoms at the time of the interview, including psychosis. Then, subjects were asked to report exclusively on a recent dream. Deviations from this anchor topic to report on waking events were used to evaluate ''flight of thoughts'', a typical manic symptom [1].

The reports were parsed into backbone speech elements that corresponded to subject, verb and object (Fig. 1A). Each report was represented by a directed multigraph in which each node corresponded to a canonical element (lexeme) and the temporal link between two elements was represented by an edge (Fig. 1B). Elements related to dreaming were sorted from elements related to waking (Fig. 1B). Representative graphs illustrate the major speech differences among schizophrenics, manics and controls, such as amounts of nodes and edges, or recurrence and deviation from the anchor topic (Fig. 1C).

To quantify these effects, we began by calculating eleven local measures according to the following categories: General (Fig. 1), including number of nodes (N) and number of edges (E); connectivity-related (Fig. S1), including number of nodes on the largest connected component (LCC), number of nodes on the largest strongly connected component (LSC), and average total degree (ATD); recurrence-related (Fig. S1), including number of parallel edges (PE), and number of loops with one, two or three nodes (L1, L2, L3); and topic deviation (Fig. 1), including number of waking nodes (WN) and waking edges (WE). Manics scored significantly higher than schizophrenics in nearly all measures (Fig. 2 and Tables S3, S4). Manic reports displayed more nodes and edges than reports from schizophrenics, reflecting the increase in the amount of talking that defines ''logorrhea''. Manics also scored significantly higher for measures related to connectivity and recurrence than schizophrenics, which points to the impoverished speech of the latter. Finally, manic reports contained significantly more waking nodes and edges than schizophrenic reports, revealing ''flight of thoughts''. This was confirmed by calculating ratios of waking nodes/total nodes and waking edges/total edges across groups (Fig. 3). We also calculated three global measures for the statistical analysis of the connectivity structure of the entire network: Density (D), diameter (DI) and average shortest path (ASP); no significant group differences were obtained (Fig. 4).

Since schizophrenics spoke significantly less per report than manics ($P = 0.0006$; Fig. 5), their several differences at the level of local graph measures could potentially be explained by this major verbosity difference. Yet, we found four speech graph local measures to be significantly different between groups even when differences in the number of words per report were discounted (Fig. 6A, Fig. S2, Table S4): Graphs from the schizophrenic reports presented more nodes per word ($P = 0.0104$) and a higher average total degree per word ($P = 0.0051$) than reports from manics. Furthermore, graphs from the manic group still displayed more waking edges ($P = 0.0146$) and more parallel edges ($P = 0.0044$) than graphs from the schizophrenic group. Thus, manics and schizophrenics showed markedly different tendencies to reiterate or abandon a conversation topic, even when the data were normalized by the number of words per report. In comparison, no significant differences were detected between schizophrenics and manics with regard to BPRS and PANSS scores, two standard scales for the quantification of psychotic symptoms (Fig. 6B).

While data normalization by the number of words per report decreased the number of significant group differences for local graph measures, it had the opposite effect with regard to global measures. As shown in Figure 7, speech graphs from schizophrenics and manics showed major differences in normalized global network properties, and were easily separated by each of the three measures due to the reduced inter-individual variance within each pathological group. Manics produced significantly denser graphs than schizophrenics ($P = 0.007$), with significantly smaller diameter ($P = 0.0138$) and average shortest path ($P = 0.0104$) in the former than in the latter. Interestingly, controls yielded intermediate levels between manics and schizophrenics, spanning a wide range of values that reflect the increased inter-individual differences among non-pathological subjects.

To investigate the feasibility of automated differential diagnosis based on speech graph analysis, we trained a naive Bayes (NB) classifier with different subsets of graph measures as inputs. The data were normalized by the number of words in each report, in order to discount the effects of normal inter-individual verbosity differences. Furthermore, the inputs were restricted to data that could be obtained without having to resort to an interpretation of the meaning of the reports, i.e. waking nodes and edges were not employed. Sensitivity, specificity, the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) [14] and the kappa statistic [15] were used as metrics of classification quality. Our approach objectively and accurately distinguished schizophrenic from manic reports (Fig. 8), and was comparable to the inter-rater reliability of SCID for the distinction between schizophrenics and controls, but not for the distinction between manics and controls [16,17]. In contrast, when the scores from the psychometric scales BPRS and PANSS were used as inputs to the classifier, it was possible to distinguish controls from psychotic patients, but not schizophrenics from manics (Fig. 8). Indeed, none of the graph measures correlated significantly with BPRS and PANSS scores (Table S5).

To further investigate the issue of classifier accuracy, we compared the group classification obtained by the NB model [18,19] with four other binary classifiers: Radial Basis Function (RBF), Multi-Layer Perceptron (MLP), Support Vector Machine (SVM), and Decision Tree (DT). As shown in Table S6, all classifiers sorted manics from schizophrenics better when the inputs were speech graph measures, in comparison with psychometric data. The best results were obtained using RBF and NB (93.8% of sensitivity and 93.7% specificity). The sorting of

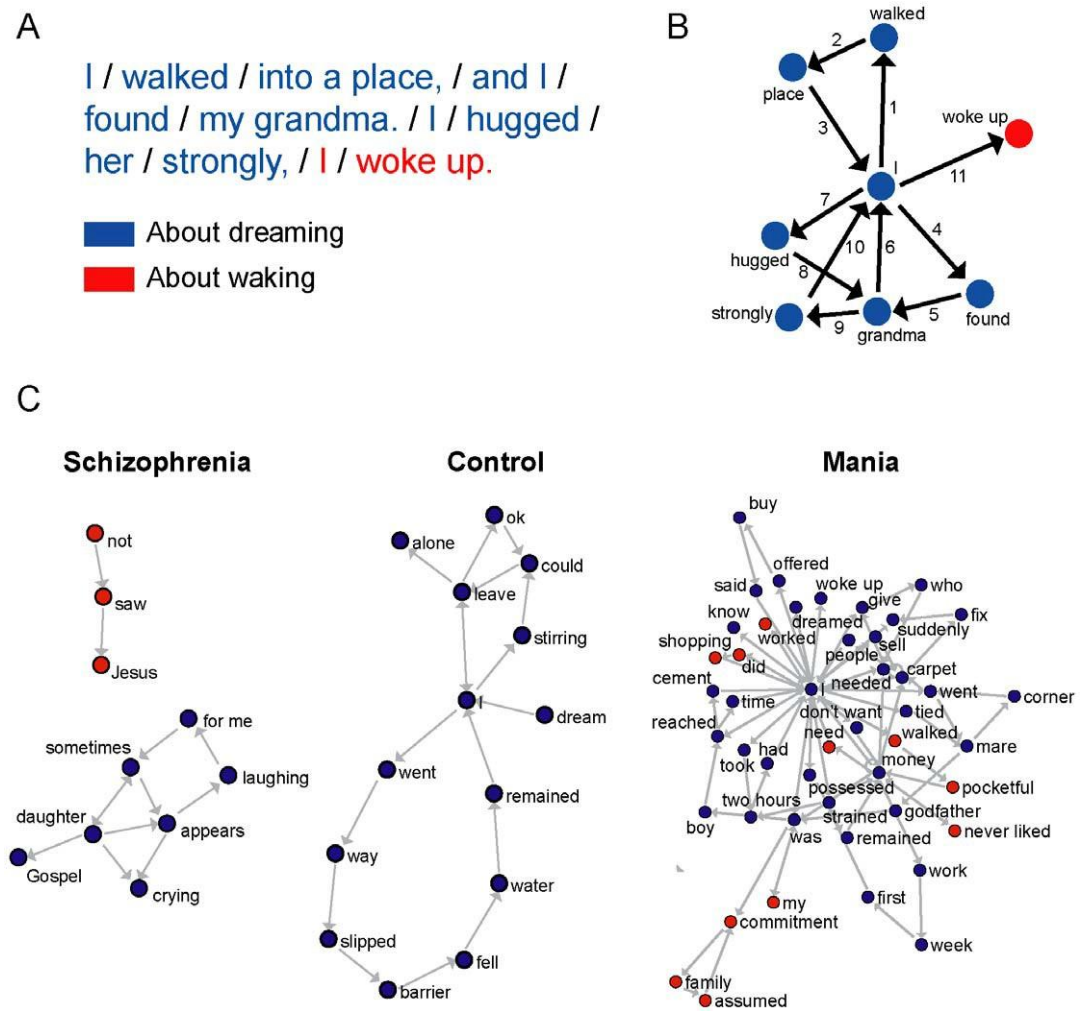


Figure 1. Speech graph analysis in schizophrenia, mania and control reports. A) Subjects were asked to report a recent dream. Each report was transcribed and parsed into canonical grammatical elements (words translated from Portuguese, elements separated by slashes). Parts related to dreaming (blue) were sorted from parts related to waking (red), which were considered deviations from the anchor topic. B) Speech graph from the example shown in A), with edges sequentially numbered. The node "I" appears 3 times in the dream sub-graph ("I walked", "I found", "I hugged"), and then once in the waking sub-graph ("I woke up"). C) Speech graph examples representative of the schizophrenics (subject MG), manics (subject AB) and controls (subject OR). Graphs plotted using global energy minimum (GEM). The complete database is available as Supporting Information. doi:10.1371/journal.pone.0034928.g001

schizophrenics versus controls was similar for psychometric and speech graph measures, but the sorting of manics versus controls was better when psychometric measures were used as inputs (Table S6).

Discussion

The results show for the first time that a graph analysis of the speech produced by psychotic patients can be used to quantitatively sort manics from schizophrenics. Indeed, this approach allowed for a very accurate discrimination of the pathological groups of interest using various binary classifiers, reaching more than 93% of sensitivity and specificity in the separation of schizophrenics from manics. In contrast, sorting based on the scores of two standard psychiatric scales (BPRS and PANSS) reached only 62.5% of sensitivity and specificity. This indicates that the quantitative analysis of speech graphs is not redundant with the major psychometric scales but rather complementary, because it measures speech structure symptoms not well grasped by those instruments.

Our approach was not purely topological, since two out of the fourteen graph measures investigated in the present study required semantic node labeling (i.e., waking versus dreaming). Notwithstanding, none of the remaining measures required any interpretation beyond the differentiation of lexemes, strictly at the grammatical level. Importantly, the data fed to the binary classifiers did not include those two waking-related measures.

Symptoms such as poor speech, logorrhea and flight of thoughts were detected by graph analysis even when inter-individual differences in verbosity were accounted for. Manics produced more parallel edges per word and more waking edges per word than schizophrenics. This means that the ''logorrhea'' typical of manics [1] comes not only from the excess of words, but from a discourse that branches more and returns more times to the same topic, in comparison with schizophrenic group. Likewise, ''flight of thoughts'' cannot be trivially explained by increased verbosity, but rather corresponds to a structural feature of manic speech. On the other hand, schizophrenics displayed more nodes per word and a higher average total degree per word than manics. This means

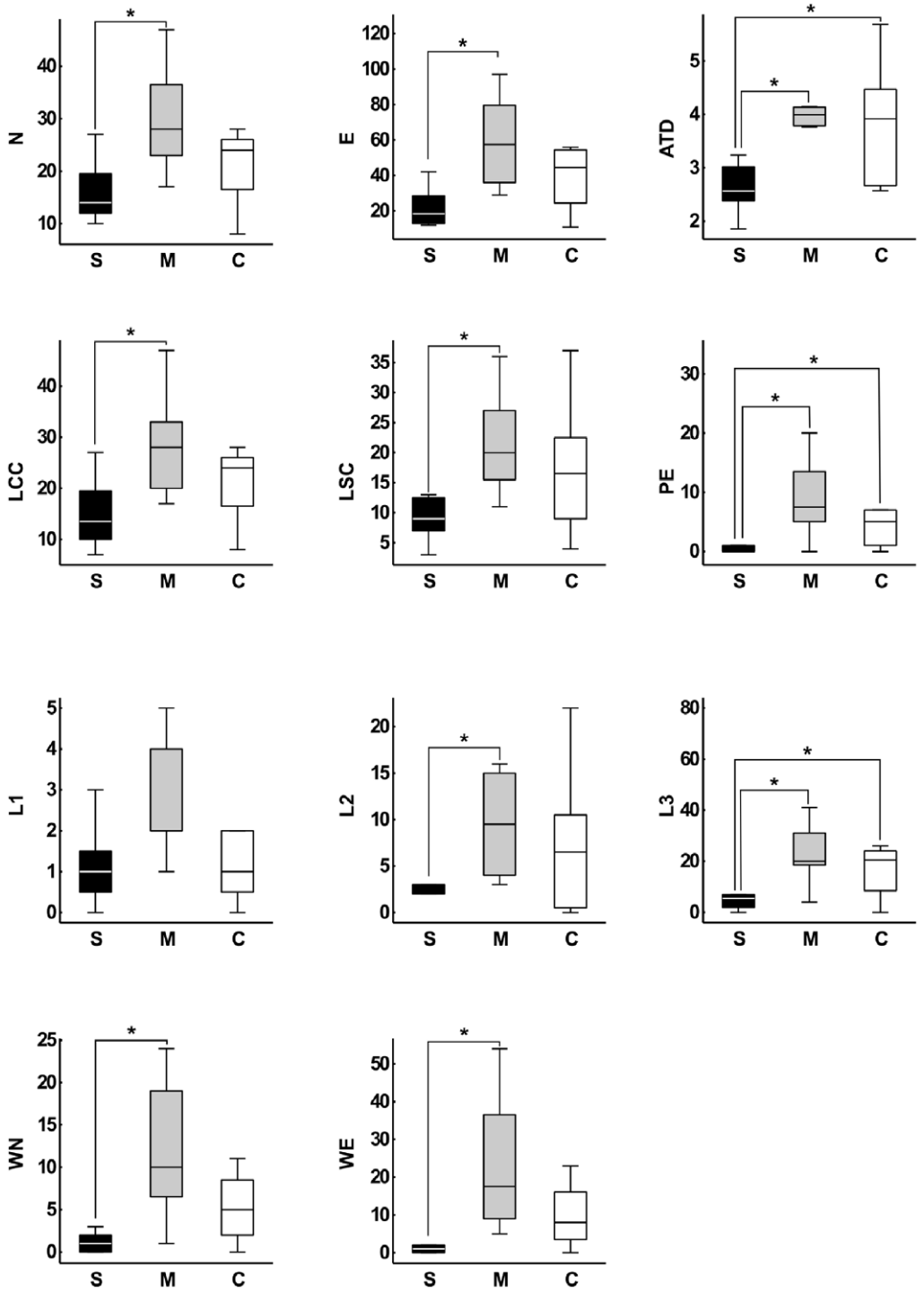


Figure 2. Local speech graph measures are significantly different for schizophrenics (S), manics (M) and controls (C). Boxplots of speech graph measures. General measures N ($P = 0.0028$) and E ($P = 0.003$). Connectivity-related measures LCC ($P = 0.005$), LSC ($P = 0.0078$) and ATD ($P = 0.007$ and $P = 0.016$). Recurrence-related measures PE ($P = 0.0031$ and $P = 0.0143$), L2 ($P = 0.0025$) and L3 ($P = 0.005$ and $P = 0.0160$). Waking-related measures WN ($P = 0.0059$) and WE ($P = 0.0014$). Asterisks indicate statistical significance with Bonferroni correction. All the individual raw data and complete statistical results are presented in Tables S3 and S4, respectively.
doi:10.1371/journal.pone.0034928.g002

that schizophrenics tended to address topics only once, neither branching nor recurring, a reflection of the ''poor speech'' typical of these patients [1].

It has been recently observed that the amount of loops in a network is inversely correlated with its dynamical stability [20]. In our study, the presence or absence of loops is directly related to the recurrence, or lack thereof, of similar thoughts in the course of the interviews. The fact that mania reports have more parallel edges per word than reports from schizophrenics may therefore reflect the decreased stability of manic speech. On the other hand, the

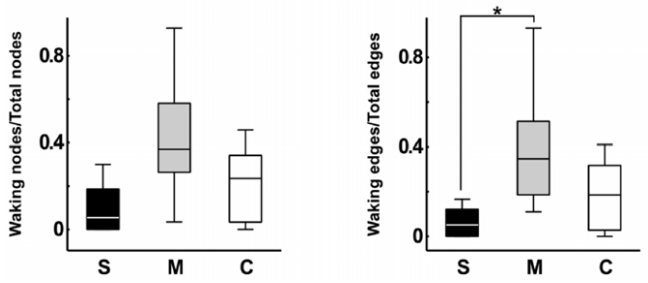


Figure 3. In comparison with schizophrenics, manic patients had significantly more flight of thoughts (higher rate of dream report interruptions to comment on waking events). Ratios of waking nodes/total nodes and waking edges/total edges across groups. For edges, manics scored significantly higher in this ratio than schizophrenics (Kruskal-Wallis P = 0.0397, Wilcoxon Ranksum test P = 0.0146). A non-significant but similar trend was observed for nodes (Kruskal-Wallis P = 0.0597, Wilcoxon Ranksum test P = 0.0258). Asterisk indicates statistical significance with Bonferroni correction.
doi:10.1371/journal.pone.0034928.g003

increase in schizophrenics of the amount per word of nodes and average total degree points to the increased stability of schizophrenic speech, in comparison with manic speech. These features likely influence disease course, producing cyclic symptom changes in manics [3] and persistent symptoms with monotonic clinical evolution in schizophrenics [3].

Manics produced significantly denser graphs than schizophrenics, with significantly smaller diameter and average shortest path. Small variance characterized both psychotic groups, while controls yielded a wide range of values with high variance. These results reveal the strong pathological determination of the global network measures, which seems to constrain the structure of manic and schizophrenic speech in opposite ways. In contrast, controls free from such a determination expressed the global features of speech with much larger inter-individual differences, suggesting that the structural variance of speech increases in the absence of pathological constraints.

Our results connect the quantification of mental disorders with research on computational semantic analysis, fueled by the expanding availability of online text corpora and computational resources [21,22]. The data demonstrate that the alteration of the thought process manifested in the speech of psychotic patients can be objectively measured using graph-theoretical tools, developed to capture analytically some intuitive features of the normal and dysfunctional flow of thought, such as divergence and recurrence. The classification accuracy obtained using these graph features provides validation to the method, as it matches the consensus of experts. By the same token, the results indicate that the differential diagnosis of psychosis can be greatly improved by speech graph analysis. The networks studied here were relatively small, reflecting the difficulties in obtaining speech graphs from psychotic patients interviewed during clinical examinations. Future work should challenge the robustness of our results, assessing their clinical significance on substantially larger samples. We propose that such a quantitative approach may soon allow doctors to identify mental disorders and track the progress of treatment in an automated manner [23], i.e. through a psychiatric Turing test [24].

Materials and Methods

Subjects

Study approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Rio Grande do Norte (permit #102/06-

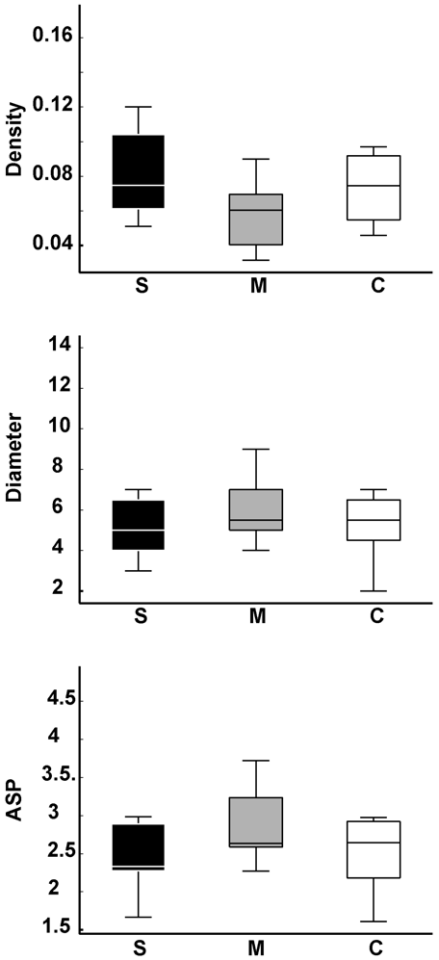


Figure 4. Global speech graph measures were not significantly different for the different groups. Using the raw data, medians and variances were very similar across groups.
doi:10.1371/journal.pone.0034928.g004

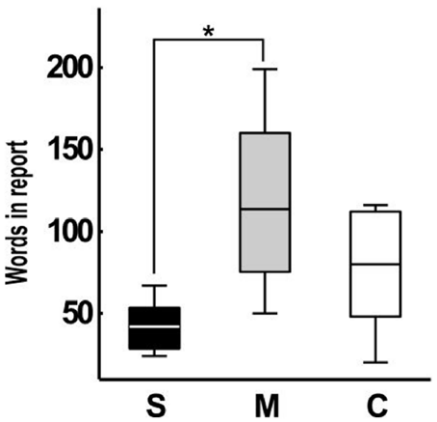


Figure 5. Schizophrenics produced significantly less words per report than manics. Boxplots of total number of words per report across groups. (Kruskal-Wallis test across groups, P = 0.0067; Wilcoxon Rank Sum test between schizophrenics and manics P = 0.0006; between manics and controls P = 0.2911, and between schizophrenics and controls P = 0.0650). Asterisk indicates statistical significance with Bonferroni correction.
doi:10.1371/journal.pone.0034928.g005

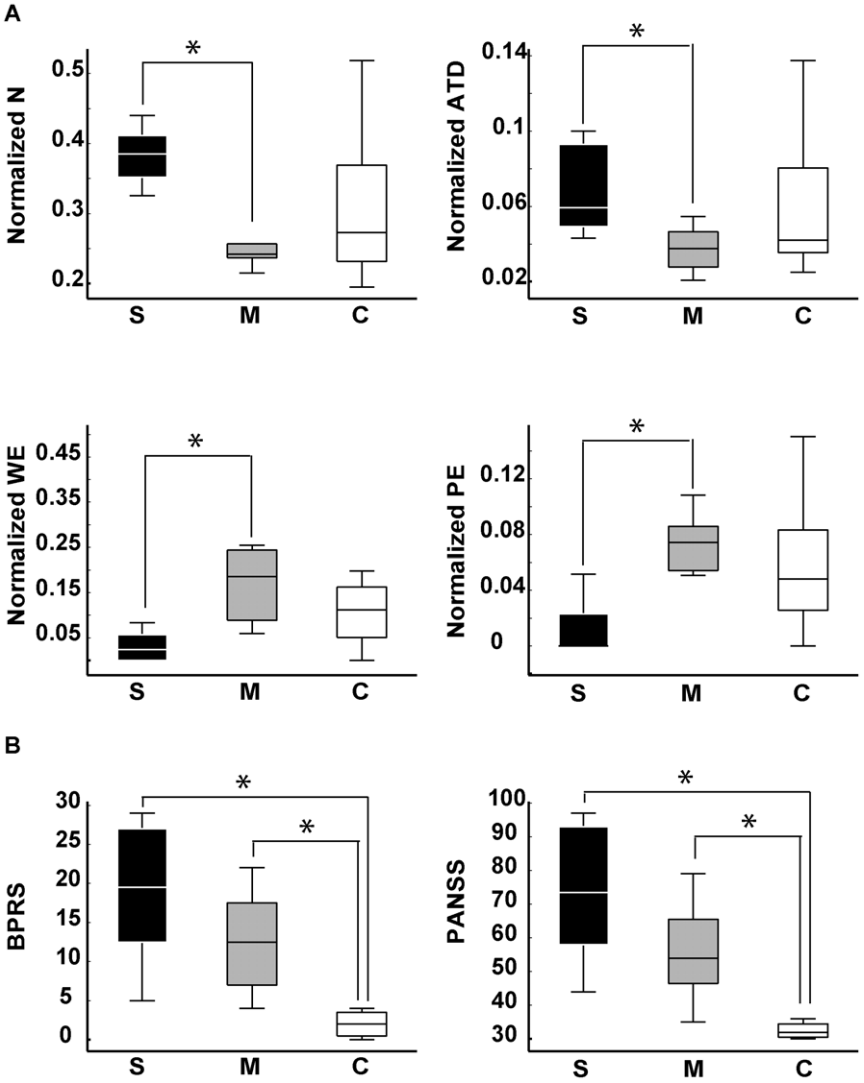


Figure 6. Schizophrenics and manics are better distinguished by normalized speech graph measures than by psychometric scales BPRS and PANSS. A) Boxplots of normalized data show differences between schizophrenics and manics for N ($P = 0.0104$), ATD ($P = 0.0051$), PE ($P = 0.0044$), and WE ($P = 0.0146$). B) Boxplots of BPRS and PANSS scores show significant differences between psychotic patients and controls (S - C with $P = 0.0003$, M - C with $P = 0.0012$; for PANSS: S - C with $P = 0.0003$, M - C with $P = 0.0006$). No significant differences were found between schizophrenics and manics (BPRS S - M with $P = 0.1377$; PANSS S - M with $P = 0.1108$). Asterisks indicate statistical significance with Bonferroni correction. All the individual normalized data and complete statistical results are presented in Tables S3 and S4, respectively.
doi:10.1371/journal.pone.0034928.g006

98244). As stated by the procedure specifically approved by the Ethics Committee, written informed consent was obtained from all subjects after they were read a document with detailed information about the nature and possible consequences of the study, had verbally discussed any possible concerns with the experimenter, and had provided clear indication that they had understood the procedure. During the psychiatric interview, patients were examined for major changes in state and level of consciousness (e.g. drowsiness, torpor), for signs of autopsychic and allopsychic disorientation (e.g. inability to remember name, age, spatial localization), and for signs of reduced mnemonic and cognitive capacity. All psychotic subjects were medicated and out of the acute psychotic phase at the onset of the study, so typically they were in good capacity to provide informed consent. Signs of disorientation or reduced mnemonic capacity were detected in 3 out of 16 psychotic subjects (1 manic and 2 schizophrenics). In the case of these subjects, the experimenter also obtained written informed consent on their behalf from their legal guardians (next of kin). All the signed forms with written informed consent were archived by the corresponding author. Schizophrenic and manic patients were pre-diagnosed independently by first response psychiatrists. All subjects were interviewed and digitally recorded during daytime by a psychiatrist of our team (NBM). Demographic and clinical data are shown on Tables S1 and S2.

Interviews for Psychiatric Assessment and Anchor Topic

Interviews began with confirmation of the diagnostics established by first-response psychiatrists (''Structured Clinical Interview for DSM-IV'', SCID Portuguese version) [2]. Due to diagnostic mismatch, 5 interviews were discarded and substituted. We also applied the ''Positive and Negative Syndrome Scale'' (PANSS) [25] and the ''Brief Psychiatric Rating Scale'' (BPRS) [26] to further quantify psychiatric symptoms. As expected, the scores on these scales were strongly correlated across subjects (Fig.

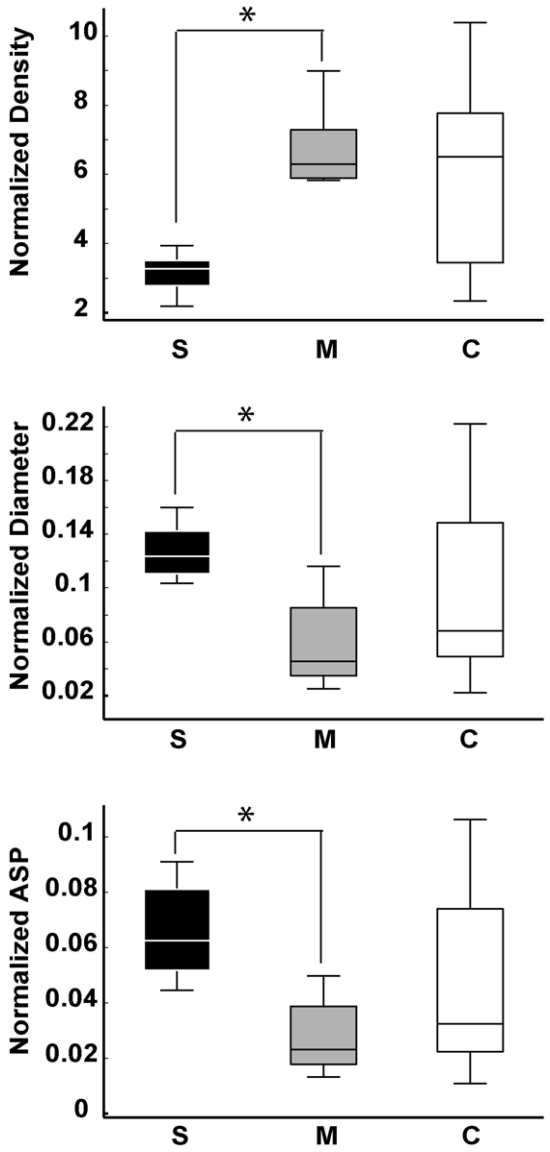


Figure 7. Normalized global speech graph measures were significantly different between schizophrenics (S) and manics (M). Boxplots of normalized data show significant differences between schizophrenics and manics for Density ($P = 0.007$), Diameter ($P = 0.0138$) and ASP ($P = 0.0104$) with small variance for both groups. In contrast, control subjects yielded a wide span of values between manics and schizophrenics, with high variance.
doi:10.1371/journal.pone.0034928.g007

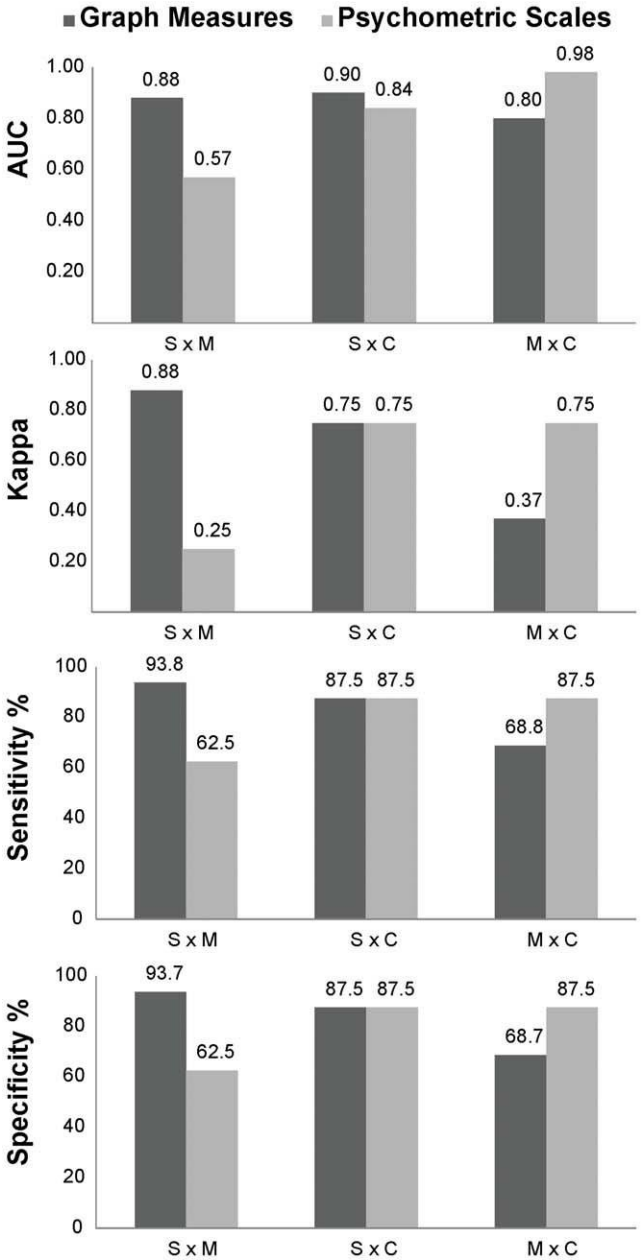


Figure 8. Speech graph measures provide better differential diagnosis of mania and schizophrenia than standard psychometric scales (BPRS and PANSS). Group sorting using graph measures as inputs to the NB classifier was excellent to separate schizophrenics from manics. The measures used as inputs were N, E and ATD for S x M; N, L1 and L2 for S x C; L1, L2 and L3 for M x C. In contrast, group sorting using BPRS and PANSS total scores as inputs for the classifier was successful in separating controls from psychotic patients (either S or M), but sorting between schizophrenics versus manics (S x M) was poor.
doi:10.1371/journal.pone.0034928.g008

S3). Subjects were then requested to report exclusively on their most recently experienced dream, which served as an anchor topic. Recordings proceeded without interference from the interviewer. Interviews lasted 20–60 minutes, yielding in average 84 words per report related to the anchor topic.

Speech Graph Measures

Anchor topic reports were blindly transcribed by 2 different researchers. Next, the words were converted to canonical forms (lexemes). The reports were then parsed into grammatical elements corresponding to subject, verb and object, and were then converted to graphs. We calculated eleven local graph measures (see Fig. S1), as follows:

Nodes (N) = Number of elements in N;

Edges (E) = Number of elements in E;

Average Total Degree (ATD) = Mean $k_i = k_{in,i} + k_{out,i}$, where the in-degree $k_{in,i}$ of the node i is defined as the number of edges pointing to i; its out-degree $k_{out,i}$ is defined as the number of edges departing from i;

Largest Connected Component (LCC) = Total number of nodes comprising the largest sub-graph in which each node is connected

to each other one through a path in the sub-graph; the measure applies to the undirected version of the graph;

Largest Strongly Connected Component (LSC) = Total number of nodes comprising the largest sub-graph in which all nodes are mutually reachable, i.e., there is a path from node a to node b, and there is a path from node b to node a; the measure applies to the directed version of the graph;

Parallel Edges (PE) = Total number of edges linking the same pair of nodes more than once;

Loops with 1 Node (L1) = Trace of the adjacency matrix that represents the graph. Same as self-loops;

Loops with 2 Nodes (L2) = Trace of the squared adjacency matrix;

Loops with 3 Nodes (L3) = Trace of the cubed adjacency matrix;

Waking Nodes (WN) = Total number of nodes used to talk about waking events;

Waking Edges (WE) = Total number of edges used to talk about waking events.

We also calculated three global measures of the speech graphs by excluding self-loops and parallels edges and, in the case of DI and ASP, by further transforming the graphs into derived networks without directionality:

Density (D) = E^{ϑ}/N^2, with $E^{\vartheta} = E - (L1+PE)$;

Diameter (DI) = Length of the longest shortest path between the node pairs of a network;

Average Shortest Path (ASP) = Average length of the shortest path between pairs of nodes of a network;

Overall, we calculated 2 general measures (N and E), 3 connectivity-related measures (LCC, LSC, and ATD), 4 recurrence-related measures (PE, L1, L2, and L3), 2 waking-related measures (WN and WE) and 3 global measures (D, DI and ASP). Since manic reports were significantly wordier than schizophrenic reports (Fig. 5), we compared the raw data to results obtained by normalizing each graph measure by the total number of words in each report. All general and connectivity-related graph measures, as well as the recurrence-related measure PE and two global measures (DI and ASP) were calculated using the Network Analysis Toolkit (http://nwb.cns.iu.edu/). Recurrence-related measures comprising L1, L2, L3 were calculated using Matlab. Measures related to wakefulness (WN and WE) were visually counted. Density was calculated using Excel. Kruskal-Wallis tests followed by Wilcoxon Ranksum tests with Bonferroni correction were used to assess significant differences (corrected a = 0.0166).

Automated Classification of Speech Graphs

In the case of small datasets such as those investigated here, the Naïve Bayes (NB) classifier has been shown to provide superior performance [27,28]. The NB classifier can be modeled as a directed acyclic graph, in which all edges go from a single ''root'' node representing the class to potentially many ''children'' nodes, representing the attributes [29]. Let X be a vector of random variables representing the attribute values, and C be a random variable representing the class of an instance. Moreover, let $x = (x_1, x_2, \ldots, x_N)$ be a particular value of the attributes and let c be a particular class label. It is then possible to use the Bayes' rule to estimate the probability of each class based on a given attribute value [29]. To that end, each classifier attribute corresponded to a specific speech graph measure (e.g. ATD, LCC, etc) or a given psychometric measurement (PANSS and BPRS). Class labels corresponded to the different groups studied (manic, schizophrenic and control). To address the issue of classifier accuracy, we compared the group classification obtained by the NB model [18,19] with four other binary classifiers: Radial Basis Function (RBF), Multi-Layer Perceptron (MLP), Support Vector Machine (SVM) and Decision Tree (DT). All the classifiers were implemented using Weka software [30]. A cross-validation procedure was implemented to take full advantage of the sample size. Classifier inputs consisted of graph measures normalized by the number of words per report; classifier outputs were binary decisions in the form ''is this graph from a given group or not''. After identifying the measures that best separated the groups in each comparison, the classifier was trained with particular measure combinations for each comparison: For schizophrenics versus manics we used N, E and ATD; for schizophrenics versus controls we used N, L1 and L2; for manics versus controls we used L1, L2 and L3. To quantitatively distinguish reports from schizophrenics, manics and controls, receiver operating characteristic (ROC) curves were built based on the outputs of the classifier [14]. Sensitivity, specificity and the area under the ROC curve (AUC) were used as a metric of classification quality. The ROC curve is a plot of sensitivity (true positive rate) on the y axis, and 1 – specificity (false positive rate) on the x axis. The area under the ROC curve (AUC) reveals the probability that the classifier will assign a higher score to a randomly chosen positive instance than to a randomly chosen negative instance. AUC values around 0.5 mean a random classification, while values above 0.75 indicate good classification. To verify the agreement between the diagnostic classifications obtained with DSM IV criteria and graph measures, we calculated the kappa statistic, an inter-rater agreement measure for which values around 0.6 indicate a good agreement, and values above 0.8 indicate excellent agreement [15].

Supporting Information

Figure S1 Examples of speech graph measures calculated in this study.
(TIF)

Figure S2 Boxplots of normalized graph attributes whose differences were not statistically significant. General attribute E; connectivity-related attributes LCC and LSC; recurrence-related attributes L2 and L3; and waking-related attributes WN and WE. Notice that WN and WE, after normalization for the number of words per report, show a non-significant M - S trend. P values in Table S4.
(TIF)

Figure S3 BPRS and PANSS scores for all subjects (N = 24). There was a tight correlation between the BPRS and PANSS scores across all groups (schizophrenics R2 = 0.9301, manics R2 = 0.8823, controls R2 = 0.9812).
(TIF)

Table S1 Socio-demographic characteristics including age (mean age and standard error), sex (absolute number of subjects and percentage), years of education (mean years and standard error), and marital status (absolute number of subjects and percentage). Psychiatric assessment of psychotic subjects including age of onset (mean age and standard error) and medication used (absolute number of subjects and percentage).
(TIF)

Table S2 Socio-demographic characteristics and psychiatric assessment of psychotic subjects for all subjects. Typical anti-psychotics (TAP) included haloperidol, levomepromazin, and clorpromazin. Atypical anti-psychotics (ATAP) included olanzapine, risperidone and quetiapine.
(TIF)

Table S3 Speech graph attributes (raw data) and psychometric scales BPRS and PANSS. Subjects indicated by name and surname initials.
(TIF)

Table S4 P values obtained on the Kruskal-Wallis (KW) test followed by Wilcoxon-Ranksum test with Bonferroni correction for pairwise group comparisons of raw and normalized data for schizophrenics (S), manics (M) and controls (C). Statistically significant differences indicated in red, near-significant trends indicated in blue.
(TIF)

Table S5 There were no significant correlations between normalized graph attributes and psychometric scales (BPRS and PANSS scores). Shown are Rho and P values of Spearman correlations (corrected a = 0.0166).
(TIF)

Table S6 Classification quality obtained for speech graph and psychometric measures. Five different binary classifiers were used: Naïve-Bayes (NB), Support Vector Machine (SVM), Decision Tree (DT), Multi-Layer Perceptron (MLP), and Radial Basis Function (RBF).
(TIF)

Acknowledgments

We thank the Psychiatry Residency Program at Hospital Onofre Lopes (UFRN) and Hospital João Machado for granting access to diagnosed patients; R. Bressan, J. Hallak, J. Crippa and J.P. Maia for guidance on the application of psychometric scales, J. Faber and E. A. de Macedo for help with data analysis, and the Pró-Reitoria de Pós-Graduação at UFRN for covering publication costs.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: SR NBM. Performed the experiments: NBM. Analyzed the data: NBM NAPV NL ACP OK GAC MC SR. Contributed reagents/materials/analysis tools: NAPV. Wrote the paper: SR NBM NAPV MC GAC OK.

References

1. Kaplan HI, Sadock BJ (2009) Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Sadock BJ, Sadock V, Ruiz P, eds. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins.
2. First MH, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J (1990) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Research Version, Patient Edition (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.
3. Grinker RR (2010) In retrospect: The five lives of the psychiatry manual. Nature 468: 168–170.
4. Insel TR (2010) Rethinking schizophrenia. Nature 468: 187–193.
5. Sigman M, Cecchi GA (2002) Global organization of the Wordnet lexicon. Proc Natl Acad Sci USA 99: 1742–1747.
6. Holanda AJ, Pisa IT, Kinouchi O, Martinez AS, Ruiz EES (2004) Thesaurus as a complex network Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. In: 1u Workshop em Tecnologia da Informação e da Linguagem Humana. pp 530–536.
7. Costa ME, Bonomo F, Sigman M (2009) Scale-invariant transition probabilities in free word association trajectories. Front Integr Neurosci 3: 19.
8. Ferrer i Cancho R, Sole RV (2001) The Small World of Human Language. Proc Roy Soc Lond B 268: 2261–2265.
9. Bollobás B (1998) Modern Graph Theory. In:, , Springer-Verlag, editor (1998) Modern Graph Theory. Berlin, New York, . pp 103–144.
10. Börner K, Sanyal S, Vespignani A (2007) Network Science. In: Cronin B, ed. ARIST, Information Today. Medford, NJ: American Society for Information Science and Technology. pp 537–607.
11. Bullmore E, Sporns O (2009) Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. Nat Rev Neurosci 10: 186–198.
12. Butts CT (2009) Revisiting the Foundations of Network Analysis. Science 325: 414–416.
13. Bales M, Johnson S (2006) Graph theoretic modeling of large-scale semantic networks. Journal of Biomedical Informatics 39: 451–464.
14. Fawcett T (2006) An introduction to ROC analysis. Pattern Recognition Letters 27: 861–874.
15. Cohen J (1960) A coefficient of agreement for nominal scales. Educational and Psychological Measurement 20: 37–46.
16. Skre I, Onstad S, Torgersen S, Kringlen E (1991) High interrater reliability for the Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis I (SCID-I). Acta Psychiatr Scand 84: 167–173.
17. Williams JBW, Gibbon M, First MB, Spitzer RL, Davis M, et al. (1992) The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) II. Multi-site test-retest reliability. Arch Gen Psychiatry 49: 630–636.
18. Bishop CM (2007) Pattern Recognition and Machine Learning (Information Science and Statistics). New York: Springer.
19. Duda RO, Hart PE, Stork DG (2000) Pattern Classification. New York: Wiley-Interscience.
20. Ma'ayan A, Cecchi GA, Wagner J, Rao AR, Iyengar R, et al. (2008) Ordered cyclic motifs contribute to dynamic stability in biological and engineered networks. Proc Natl Acad Sci USA 105: 19235–19240.
21. Blei DM, Ng AY, Jordan MI (2003) Latent Dirichlet Allocation. Journal of Machine Learning Research 3: 993–1022.
22. Moretti F (2011) Network Theory, Plot Analysis. New Left Review 68: 80–102.
23. Hoffman RE, Grasemann U, Gueorguieva R, Quinlan D, Lane D, et al. (2011) Using computational patients to evaluate illness mechanisms in schizophrenia. Biol Psychiatry 69: 997–1005.
24. Turing AM (1950) Computing machinery and intelligence. Mind 59: 433–460.
25. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 13: 261–276.
26. Bech P, Kastrup M, Rafaelsen OJ (1986) Mini-compendium of rating scales for states of anxiety depression mania schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes. Acta Psychiatr Scand Suppl 326: 1–37.
27. Singh M, Provan GM (1995) A comparison of induction algorithms for selective and non-selective Bayesian classifiers. In: Proc. 12th International Conference on Machine Learning. pp 497–505.
28. Kotsiantis SB (2007) Supervised machine learning: a review of classification techniques. In: Emerging artificial intelligence applications in computer engineering: real word AI systems with applications IOS Press. pp 3–24.
29. John GH, Langley P (1995) Estimating Continuous Distributions in Bayesian Classifiers. In: Proc. 11th Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence, Morgan Kaufmann, San Mateo. pp 338–345.
30. Hall M, Frank E, Holmes G, Pfahringer B, Reutemann P, et al. (2009) The WEKA Data Mining Software: An Update. SIGKDD Explorations 11.

Review

COMPARAÇÃO ENTRE SONHOS E PSICOSE: DO PROCESSAMENTO DE MEMÓRIAS AOS DÉFICITS COGNITIVOS

Comparison between dreaming and psychosis: from memory processing to cognitive deficits

Natália Bezerra Mota[1], Sidarta Tollendal Gomes Ribeiro[2]

RESUMO

O reconhecimento das semelhanças entre os fenômenos oníricos e psicóticos influenciou crucialmente os primórdios da psiquiatria. O interesse clínico pelos sonhos arrefeceu a partir das descobertas do sono REM e dos antipsicóticos. Enquanto a primeira disseminou a ideia de que os sonhos são um mero epifenômeno do sono REM, a segunda reduziu a psicose à ação de neurotransmissores. Evidências recentes, entretanto, indicam a necessidade de reexaminar a relação entre sonho e psicose. Pesquisamos de artigos na base de dados Pubmed, com as palavras "schizophrenia", "dream", "electrophysiology", "cognitive deficit", "sleep" e "memory". Foi possível identificar 54 artigos sobre os mecanismos neurofisiológicos da psicose e suas relações com déficits cognitivos e o papel do sono na formação de memórias. São encontradas semelhanças anatômicas, neuroquímicas, eletrofisiológicas e cognitivas entre o sonho e o estado psicótico, evidenciando mecanismos biológicos comuns aos dois fenômenos. Concluímos que mecanismos neurais responsáveis pelo fenômeno onírico são acionados no curso de doenças psicóticas, provocando sintomas semelhantes aos sonhos durante os delírios e alucinações que caracterizam os surtos. O papel do sono na memória pode contribuir para explicar os prejuízos cognitivos da psicose.

PALAVRAS-CHAVE: Sonho, esquizofrenia, memória, sono, psicose

[1] MD, IC-UFRN e HUOL-UFRN - nataliamota@neuro.ufrn.br

[2] PhD, IC-UFRN - sidartaribeiro@neuro.ufrn.br

Instituição: Instituto do Cérebro/IC – UFRN e Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL-UFRN

ABSTRACT

Recognition of the many similarities between dreams and psychotic attacks played a key role at the dawn of psychiatry. This interest faded after the discovery of the REM sleep and antipsychotics, which suggested that dreaming is a mere epiphenomenon of REM sleep, and that psychosis can be reduced to the action of neurotransmitters. Recent evidence, however, calls for a reexamination of this issue. We searched for articles in Pubmed using the keywords "schizophrenia", "dream", "electrophysiology", "cognitive deficit", "sleep" and "memory", and compared studies on the neurophysiological basis of psychosis and its relationship to cognitive deficits, and the role of sleep in memory process. There are many similarities between dream and psychosis, including anatomical, neurochemical, electrophysiological and cognitive aspects. Altogether, the studies point to a common biological mechanism underlying both phenomena. The empirical evidence supports the notion that the neural mechanisms of dreaming are triggered during the course of psychosis, causing dream-like symptoms such as delirium and hallucination, which characterize psychotic attacks. The role of sleep in memory process may explain the cognitive deficits of psychosis.
KEY WORDS: dream, schizophrenia, learning & memory, sleep, dopamine

INTRODUÇÃO

O sonho, desde os primeiros registros do pensamento humano, é objeto de intensa curiosidade. Civilizações antigas acreditavam que as imagens oníricas eram capazes de revelar inspirações divinas, premonições e conselhos sobre o futuro[1]. Com base na escuta e interpretação de relatos oníricos produzidos por pacientes psiquiátricos, Sigmund Freud definiu os sonhos como alucinações semi-conscientes de um indivíduo adormecido, resultante de um processamento inconsciente de conflitos traumáticos reprimidos[1]. Ao sonhar, estaríamos nos preparando para os desafios apresentados na vigília do dia seguinte, com uma segurança trazida da experiência onírica[2-4].

As situações fantásticas criadas nos sonhos são na maioria das vezes aceitas pelo sonhador sem questionamentos, apesar de se apresentarem freqüentemente como acontecimentos sem coerência, muitas vezes absurdos. A criação desse ambiente, no entanto, só é possível a partir da falta de crítica do sonhador, assim como ocorre nas crises psicóticas nas quais o sujeito experimenta alucinações e delírios sem crítica da realidade. Por essa razão, pelos últimos dois séculos, filósofos, escritores e psiquiatras observaram semelhanças entre psicose e sonho[5,6].

Tanto Jung quanto Freud e Bleuler consideravam evidente que os sonhos e os delírios psicóticos possuem grande similaridade, e possivelmente compartilham mecanismos cerebrais[1-3,7]. Apesar da íntima ligação entre sonho e psicose nos primórdios da psiquiatria, o século XX testemunhou a dissociação progressiva desses conceitos. No início da década de 1950, o estudo polissonográfico de bebês revelou a existência de uma fase de sono de elevada atividade cortical, eletroencefalograficamente semelhante à vigília, associada à atonia muscular geral com movimentos rápidos dos olhos[8]. Posteriormente observou-se que essa fase, denominada de sono REM (acrônimo de "rapid eye movement"), é concomitante em mais de 95% das vezes com a ocorrência de sonhos em adultos[9]. A descoberta de que o sono possui fases eletrofisiologicamente distintas, uma das quais coincide com a atividade onírica, foi freqüentemente interpretada como evidência de que o sonho é um mero epifenômeno de uma realidade fisiológica subjacente, mais fundamental e certamente mais digna de interesse científico do que o bizarro enredo onírico[4].

Outro importante ponto de separação entre os conceitos de sonho e psicose foi a descoberta dos fármacos antipsicóticos para tratamento de pacientes psiquiátricos. A clorpromazina era conhecida por suas características anestésicas quando em 1952 dois grupos distintos[10,11] publicaram simultaneamente evidências de seu uso terapêutico em pacientes acometidos de delírios e alucinações. Logo surgiram outras drogas com efeitos semelhantes, entre elas o haloperidol[12]. Carlsson e Lindqvist descreveram o aumento de metabólitos de epinefrina e dopamina durante o uso de clorpromazina e haloperidol, sugerindo que a ação dessas medicações estava relacionada ao bloqueio de receptores monoaminérgicos[13,14]. Postulou-se uma hiperatividade de receptores dopaminérgicos na origem dos sintomas psicóticos da esquizofrenia[15,16], o que foi demonstrado a partir do uso *in vitro* de radioligantes, verificando seletividade dos agentes anti-psicóticos para receptores dopaminérgicos[14,17].

A hipótese dopaminérgica para a esquizofrenia ajudou a consolidar, durante as décadas seguintes, uma separação etiológica entre o sonho e o delírio psicótico. Enquanto o sonho passou a ser entendido como subproduto da atividade neurofisiológica durante o sono REM[9], notadamente dependente de transmissão colinérgica[3,5,18], os sintomas psicóticos passaram a ser explicados pelo aumento da atividade dopaminérgica[13-17].

Nos últimos anos, a pesquisa em neurociências fez importantes avanços na compreensão dos mecanismos eletrofisiológicos das psicoses e a associação a déficits cognitivos[19-48], entendendo o papel do sono na formação de memórias[4,47,49-54] assim como na verificação do papel da dopamina na gênese do sono REM[55-61]. Com isso, foi dado novo impulso à discussão sobre as semelhanças oníricas com a psicose[3,5,47,56,62-67]. O objetivo desse trabalho foi reexaminar de modo sistemático evidências empíricas sobre a relação entre sonho e psicose.

MÉTODOS

A fim de encontrar evidências empíricas sobre as semelhanças entre sonhos e psicoses, procuramos evidenciar como evoluíram as pesquisas sobre os mecanismos neurobiológicos de cada um dos fenômenos isoladamente e então continuamos a investigação procurando evidências que sugerissem relação entre a função dos sonhos e a disfunção encontrada nas psicoses. Para isso incluímos estudos que a) abordassem mecanismos eletrofisiológicos da psicose e sua relação com déficits cognitivos, b) importância da dopamina para o sono REM, assim como o papel do sono na formação de memórias, c) por fim artigos que discutem a semelhança entre psicose e sonhos. Como critérios de exclusão utilizamos: a) insuficiência na qualidade metodológica dos estudos, b) pequena relevância do estudo para o tema de interesse.

Como estratégia de busca, foi realizada pesquisa de artigos na base de dados Pubmed, usando as palavras “schizophrenia”, “dream”, “electrophysiology”, “cognitive deficit”, “sleep” e “memory”. Foram revisados todos os resumos encontrados e foram descartados aqueles que não satisfaziam os critérios de inclusão. Esse processo levou à seleção de 54 trabalhos escolhidos por sua alta relevância para a questão da relação entre sonhos e psicose.

Procuramos em seguida compilar os achados experimentais em três grupos: a) Eletofisiologia dos fenômenos psicóticos e déficits cognitivos; b) Sono, dopamina e memória; c) Semelhanças entre sonhos e psicose, discutindo de que forma as semelhanças da psicose com os sonhos podem contribuir para a compreensão dos fatores geradores dos sintomas psicóticos em doenças como a esquizofrenia.

DISCUSSÃO

Eletrofisiologia dos fenômenos psicóticos e déficits cognitivos

A esquizofrenia atualmente é compreendida não apenas como estado hiperdopaminérgico em vias mesolímbicas e mesocorticais[13-17], porém mais amplamente como doença da conectividade neural[19-23], sendo as alterações dopaminérgicas secundárias e compensatórias a uma conectividade diminuída em circuitos neurais implicados com a cognição[19]. Acredita-se que uma excessiva poda sináptica em neocórtex associativo durante o desenvolvimento comprometeria funções cognitivas do indivíduo, principalmente durante a adolescência[19-22].

A formação de uma circuitaria neuronal com boa conectividade é essencial para integração de informações adquiridas pela percepção do meio e para a produção de pensamentos com base na realidade[19-22]. Alterações nessa circuitaria podem ocorrer não apenas durante o neurodesenvolvimento, mas também em processos de maturação e plasticidade durante o curso da doença, em associação com diferentes alterações cognitivas características da patologia em evolução[24,25].

Podemos perceber e interpretar informações do meio através da comunicação entre áreas perceptuais posteriores e áreas pré-frontais relacionadas ao processamento cognitivo. No entanto, estamos continuamente gerando atividade neuronal espontânea, a qual normalmente não é interpretada como resposta a qualquer estímulo (ou seja, sinal), sendo chamada de ruído eletrofisiológico[22,23]. Na esquizofrenia verifica-se uma instabilidade de conexões envolvendo o córtex pré-frontal, com participação de neurônios glutamatérgicos e dopaminérgicos[22,28]. Existem também evidências de que a redução da inibição GABAérgica produz hiperatividade pré-frontal quando a transmissão dopaminérgica encontra-se exacerbada, aumentando a vulnerabilidade à psicose[28]. Nessa perspectiva, o sujeito psicótico produziria endogenamente experiências perceptuais e evocação de memórias sem base nos estímulos do meio, mas indistinguíveis das memórias baseadas no verdadeiro estímulo sensorial. O sujeito estaria assim prejudicado em sua capacidade de formar crítica em relação às suas experiências.

Para o sujeito esquizofrênico a vivência interna é tão verdadeira quanto os estímulos ambientais. Ele passa a confundir o que é real com o que é gerado internamente a partir de ruídos neuronais, como comprovado em experimentos utilizando paradigmas de produção de discurso interno e vendo diferenças em respostas de sujeitos esquizofrênicos em ressonância magnética funcional[29] e EEG (potencial evocado)[30].

Além disso, ocorre importante prejuízo cognitivo com a evolução da doença, o que é entendido como perdas graduais de funções cognitivas que permitem ao sujeito sua integração ao ambiente, tal como a memória de trabalho. Investigando-se a causa de tais prejuízos encontra-se, mais uma vez, uma interação dinâmica entre dopamina, glutamato e GABA, principalmente em região pré-frontal em modelos animais[26,31,32].

Em associação com sintomas cognitivos, na esquizofrenia ocorrem anormalidades na atividade eletrofisiológica em bandas de freqüência mais altas, principalmente gama (> 30 Hz)[33-39]. Funções cognitivas tais como percepção, atenção, memória de trabalho e consciência, as quais dependem da coordenação das respostas neurais, estão associadas com a atividade oscilatória sincronizada em bandas teta, alfa, beta e gama. A atividade gama do EEG, por exemplo, se correlaciona com funções cognitivas tais como memória e atenção. Em sujeitos esquizofrênicos, no entanto, se observa uma resposta gama diminuída na manifestação de sintomas negativos, além de aumento da amplitude gama durante manifestação de sintomas positivos tais como alucinações[33].

Sobre a eletrofisiologia do sono de sujeitos psicóticos encontramos registros polissonográficos de pacientes esquizofrênicos, pioneiramente reportados

por Ernst Hartmann. Em comparação com sujeitos normais, pacientes não-medicados apresentaram menores latências, redução da duração e aumento do número de episódios de sono REM por noite[43]. Trabalhos subseqüentes em sujeitos psicóticos medicados indicaram alterações na arquitetura do sono, principalmente envolvendo o estágio três do sono de ondas lentas e o sono REM, além de uma menor latência para o sono REM e redução total do tempo de sono de ondas lentas[44-47]. Entretanto, em meta-análise, esses resultados foram considerados inconsistentes devido às diferenças metodológicas entre os estudos[47,48].

Em um trabalho de revisão sobre como déficits no sono prejudicam a consolidação de memórias na esquizofrenia, foram destacadas ainda evidências de diferenças na análise do espectro de potência do traçado polissonográfico, as quais estão relacionadas com prejuízos em aprendizado motor e tarefas de memória declarativa[47].

Sono, dopamina e memória

Os mecanismos neurobiológicos responsáveis pela geração dos sonhos aos poucos estão sendo desvendados, principalmente a partir da compreensão dos mecanismos neuroquímicos e eletrofisiológicos responsáveis pelas mudanças ocorridas entre os estados de vigília e as diferentes fases do sono. Durante a vigília o córtex cerebral é ativado por glutamato e acetilcolina, permitindo a percepção sensorial[59,62]. No entanto, para que essa atividade ocorra em sintonia com os estímulos ambientais, ocorre uma influência moduladora da noradrenalina, serotonina e dopamina[59,62]. O registro eletroencefalográfico da vigília se caracteriza por atividade dessincronizada na banda espectral gama (> 30Hz) e aumento das taxas de disparo dos neurônios corticais[59,62]. Durante o sono de ondas lentas ocorre redução generalizada da atividade cortical, com decréscimo da taxa de disparos neuronais e diminuição da atividade gama. Aparecem no EEG ondas mais lentas, sincronizadas e de maior amplitude. Neuroquimicamente encontram-se reduzidas as ações colinérgicas, noradrenérgicas e serotonérgicas, enquanto é mantida uma atividade dopaminérgica semelhante à da vigília[60,62,68].

Em um período intermediário imediatamente anterior ao sono REM, neurônios corticais começam a disparar com maior freqüência, e silencia-se a aferência noradrenérgica e serotonérgica[59]. Durante o sono REM observa-se intensa liberação de acetilcolina e forte ativação cortical, resultando em padrão eletrofisiológico com ritmo gama semelhante ao da vigília. Entretanto, ao contrário do que ocorre na vigília, é verificado no sono REM um desacoplamento entre as regiões frontais do córtex e regiões corticais mais posteriores, relacionadas com a percepção. Em particular, verifica-se uma redução pronunciada de atividade na região dorsolateral do córtex pré-frontal, o que poderia explicar a ausência de crítica diante da realidade onírica[62]. Acredita-se que a ausência da modulação noradrenérgica e serotoninérgica torne a atividade mental irracional e incoerente[56,59,62]. Durante o sono REM ocorre ainda um aumento na liberação dopaminérgica em porções pré-frontais e no núcleo acumbente, o que poderia explicar a ausência no sonho de fenômenos semelhantes aos sintomas negativos da esquizofrenia, tais como distanciamento afetivo, os quais são determinados por estados hipodopaminérgicos em córtex pré-frontal[56,59,62,69].

O estudo pioneiro sobre o papel cognitivo do sono ocorreu na década de 1920, quando Jenkins e Dallenbach observaram que a retenção de memórias melhora após um período de sono, em comparação com igual período de vigília[69]. Desde então, diversos estudos demonstraram que os diferentes estágios do sono determinam alterações plásticas importantes no processo de consolidação de memórias a nível molecular, celular, eletrofisiológico e comportamental[50,51,70-73].

Esse conjunto de evidências indica que a reverberação de memórias, predominante no sono de ondas lentas, é seguida do armazenamento de longo prazo causado por eventos transcripcionais durante

o sono REM[70]. Essas evidências sugerem ainda que o ciclo sono-vigília é responsável pela migração das mesmas para locais diferentes daqueles envolvidos na aquisição dessas memórias[51,70,71].

A observação empírica da reverberação mnemônica durante o sono se relaciona com o conceito freudiano de "resto diurno"[1]. Por se relacionarem com a experiência pregressa, os restos diurnos podem em princípio desempenhar uma função adaptativa, promovendo a aprendizagem[4,74].

SEMELHANÇAS ENTRE SONHOS E PSICOSE

Semelhanças fenomenológicas e cognitivas

Alguns estudos compararam relatos de sonhos e experiências da vigília psicótica[3,63-67]. Para isso foram analisados conteúdos de fantasia verbal obtidos por teste de apercepção temática em pacientes esquizofrênicos, como forma de analisar o grau de bizarrice presente na cognição da vigília desses sujeitos. Esse material foi comparado com o conteúdo de sonhos escritos pelos pacientes e por sujeitos normais. Verificou-se um grau de bizarrice semelhante nas fantasias da vigília de esquizofrênicos e no conteúdo onírico tanto de sujeitos esquizofrênicos quanto de sujeitos normais[3].

Não apenas o conteúdo da vigília, mas também o conteúdo dos sonhos se encontra alterado em sujeitos psicóticos. Um estudo com adolescentes encontrou uma relação estreita entre a psicopatologia apresentada pelo sujeito e o conteúdo onírico, principalmente no que diz respeito aos sintomas negativos da esquizofrenia[63]. Foi observado também que a utilização de temática psicótica em conteúdos de sonhos de sujeitos esquizofrênicos é mais freqüente que em sujeitos não-esquizofrênicos ou sem doença mental[66]. Nosso grupo de pesquisa encontrou resultado semelhante ao entrevistar dezessete esquizofrênicos, dos quais dezesseis relataram algum sonho com conteúdo semelhante aos seus sintomas em algum período da vida. Desses, os que relataram sonhos recentes com sintomas psicóticos apresentaram maior pontuação em escalas que medem a sintomatologia psicótica (PANSS e BPRS) do que aqueles que não se lembravam de sonhos recentes com conteúdos semelhantes aos seus sintomas[67]. Além desses exemplos, alguns trabalhos citam a ocorrência de pesadelos associados a estados psicóticos agudos em esquizofrênicos, por vezes anunciando o surto[64,65].

Semelhanças neuroanatômicas e funcionais

Como já mencionado anteriormente, a conexão entre regiões corticais e subcorticais mediada pelo córtex pré-frontal é importante para a compreensão da realidade, integrando os estímulos percebidos no meio. Tanto os estados psicóticos quanto os oníricos se caracterizam por uma desativação de grande parte da região pré-frontal[40,41], como por dificuldade funcional para a integração das atividades entre regiões tálamo-corticais e córtico-corticais[42].

Medidas da mudança de fase e coerência do sinal de EEG em quatorze sujeitos esquizofrênicos comparados com controles pareados revelaram falhas de sincronização na banda gama durante teste visual gestáltico, que requer a integração dos estímulos para percepção coerente dos mesmos[35]. Em outro estudo, observou-se que pacientes esquizofrênicos são capazes de perceber os estímulos da Gestalt, mas o fazem com sincronização neural de menor freqüência[36]. Estudo semelhante encontrou que falhas na sincronização neural em banda beta estão associadas a um pior desempenho na percepção gestáltica[38].

Utilizando a ressonância magnética funcional em sete sujeitos, verificou-se que durante o sono REM ocorre uma ativação de regiões límbicas e uma desativação do córtex pré-frontal dorsolateral[75]. Durante o sono REM a atividade eletroencefalográfica na região frontal se desacopla da atividade em regiões sensoriais (occipital, temporal e parietal), o que não ocorre durante o sono de ondas lentas[76].

Tal desacoplamento pode ser responsável pela característica bizarra das experiências oníricas, vivenciadas sem crítica durante o sonho[76].

Semelhanças neuroquímicas

A principal semelhança entre sonho e delírio psicótico é a influência dopaminérgica exercida através do núcleo acumbente. Em um estudo foram observados disparos neuronais mais irregulares durante o sono REM em comparação ao sono de ondas lentas[60], em associação com uma maior liberação de dopamina na fenda sináptica[77]. Esse estudo representa possivelmente a primeira ligação da função dopaminérgica ao fenômeno dos sonhos, função notoriamente exacerbada na esquizofrenia[62].

Após estudar sonhos em pacientes com lesões em diferentes regiões cerebrais, estabeleceu-se a importância da influência dopaminérgica a partir do sistema límbico. Observou-se, por exemplo, que pacientes com lesões de tratos dopaminérgicos mesolímbicos e mesocorticais perdem a capacidade de sonhar sem que esteja comprometida a duração, densidade ou freqüência do sono REM[61]. Além disso, agonistas e antagonistas dopaminérgicos modificam a experiência onírica sem que ocorram mudanças detectáveis no sono REM[61]. A participação de tratos dopaminérgicos mesolímbicos e mesocorticais no fenômeno onírico se revela em sujeitos medicados com L-dopa que experimentam estados de sonhar excessivo ou de pensar como sonho[5]. Esses estados são inibidos com o uso de antipsicóticos típicos, conhecidos por seu efeito antagonista dopaminérgico específico em receptores D2, com atuação nas mesmas vias dopaminérgicas, o que determina o efeito terapêutico sobre os sintomas positivos das psicoses[5].

Camundongos nocaute para o transportador de dopamina são um importante modelo animal para entender a relação entre sono REM e psicose [(36)]. Tais camundongos não expressam a proteína trans-membrana responsável pela recaptação de dopamina[78], que tem por função retirar a dopamina da fenda sináptica, reciclando esse neurotransmissor e limitando a ativação de receptores dopaminérgicos. Quando esses camundongos são expostos a estímulos novos, a dopamina liberada na fenda sináptica se acumula e gera um estado hiperdopaminérgico[78]. A fim de caracterizar o papel da dopamina no ciclo sono-vigília, submetemos camundongos nocaute para o transportador de dopamina a implantes de matrizes de microeletrodos. Avaliando potenciais de campo hipocampais durante o sono, observamos que esses animais apresentam sobreposição espectral dos potenciais de campo entre a vigília e o sono REM[55]. Resultados semelhantes foram encontrados em animais selvagens tratados com anfetamina, que aumenta os níveis de dopamina no núcleo acumbente. Verificamos ainda que a sobreposição espectral de vigília e sono REM em animais hiperdopaminérgicos foi bastante reduzida após tratamento com haloperidol. Para aprofundar a investigação do papel da dopamina no sono REM, os animais foram tratados com alfa-metil-tirosina, um inibidor da síntese de dopamina. Os camundongos nocaute, não mais produzindo dopamina e impossibilitados de reciclá-la, alcançavam um estado hipodopaminérgico. Nesse estado, foi observada uma supressão completa dos padrões espectrais característicos do sono REM, estabelecendo-se um padrão eletrofisiológico semelhante ao sono de ondas lentas, desprovido de ciclos espectrais do EEG, mas com ciclos de atonia muscular preservados[55].

A importância da dopamina para a ocorrência do sono REM e do próprio ciclo sono-vigília tem sido crescentemente corroborada. Ratos privados de sono, tratados com haloperidol e liberados para dormir apresentam uma redução importante do sono REM, ocorrendo o oposto quando são utilizados agonistas dopaminérgicos[57]. Em outro trabalho foi observado que, após lesão de 50% de neurônios dopaminérgicos da substância negra, se observa um pronunciado decréscimo da latência para o início do sono de ondas lentas e uma redução na quantidade de episódios de sono REM. O efeito

se correlacionou positivamente com a perda de neurônios dopaminérgicos, corroborando o papel da dopamina na promoção do sono REM[58].

CONCLUSÃO

A grande quantidade de novas evidências sobre bases neurobiológicas comuns aos sonhos e à psicose determina e justifica o recrudescimento do interesse da clínica psiquiátrica pelo fenômeno onírico. Diversas evidências empíricas indicam que mecanismos responsáveis pelos sonhos são acionados em surtos psicóticos. O indivíduo esquizofrênico experimenta modificações eletrofisiológicas e neuroquímicas que alteram o sono REM, levando a uma fusão entre os estados de sonho e vigília que impede o processamento adequado de memórias. Em consequência, o paciente tem dificuldades em aprender com situações importantes para a aquisição de habilidades cognitivas que permitam sua adaptação social e afetiva ao meio. Com a recorrência dos surtos o sujeito acumula modificações em redes sinápticas cognitivamente importantes, ficando cada vez mais distante do processamento saudável das memórias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freud S. *The interpretation of dreams*. 1952 ed. London: Encyclopaedia Britannica; 1900.
2. Jung CG. The psychology of dementia praecox. In: Co. NaMDP, ed. *The Psychogenesis of Mental Disease.* New York1936:1-184.
3. Scarone S, Manzone ML, Gambini O, et al. The dream as a model for psychosis: an experimental approach using bizarreness as a cognitive marker. *Schizophr Bull.* May 2008;34(3):515-522.
4. Revonsuo A. The reinterpretation of dreams: an evolutionary hypothesis of the function of dreaming. *Behav. Brain Sci.* 2000;23(6):877-901.
5. Gottesmann C. Dreaming and schizophrenia: a common neurobiological background. *Sleep and biological rhythms.* 2005;3:64-74.
6. Gottesmann C. Neurophysiological support of consciousness during waking and sleep. *Prog Neurobiol.* Dec 1999;59(5):469-508.
7. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias.* New York: International Universities Press; 1911.
8. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science.* 1953;118:273-274.
9. Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol.* May 1957;53(5):339-346.
10. Delay J, Deniker P, Harl JM. Traitement Des Etats Dexcitation Et Dagitation Par Une Methode Medicamenteuse Derivee De Lhibernotherapie. *Presse Medicale.* 1952;60(64):1369-1369.
11. Hamon, Paraire, Velluz. Remarques Sur Laction Du 4560 Rp Sur Lagitation Maniaque. *Presse Medicale.* 1952;60(62):1327-1328.
12. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiat.* Nov-Dec 1999;40(6):407-414.
13. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Tox.* 1963;20(2):140-&.
14. Agid O, Seeman P, Kapur S. The “delayed onset” of antipsychotic action - an idea whose time has come and gone. *J Psychiatr Neurosci.* Mar 2006;31(2):93-100.

15. Vanrossu.Jm. Significance of Dopamine-Receptor Blockade for Mechanism of Action of Neuroleptic Drugs. *Arch Int Pharmacod T.* 1966;160(2):492-&.

16. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse.* 1987;1(2):133-152.

17. Seeman P, Chau-Wong M, Tedesco J, Wong K. Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Nov 1975;72(11):4376-4380.

18. Jasper HH, Tessier J. Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical (REM) sleep. *Science.* 1971;172(983):601-602.

19. Hoffman RE, McGlashan TH. Using a speech perception neural network computer simulation to contrast neuroanatomic versus neuromodulatory models of auditory hallucinations. *Pharmacopsychiatry.* Feb 2006;39 Suppl 1:S54-64.

20. Siekmeier PJ, Hoffman RE. Enhanced semantic priming in schizophrenia: a computer model based on excessive pruning of local connections in association cortex. *Br J Psychiatry.* Apr 2002;180:345-350.

21. Hoffman RE, McGlashan TH. Neural network models of schizophrenia. *Neuroscientist.* Oct 2001;7(5):441-454.

22. Rolls ET, Loh M, Deco G, Winterer G. Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci.* Sep 2008;9(9):696-709.

23. Winterer G, Ziller M, Dorn H, et al. Schizophrenia: reduced signal-to-noise ratio and impaired phase-locking during information processing. *Clin Neurophysiol.* May 2000;111(5):837-849.

24. Gourion D, Gourevitch R, Leprovost JB, Olie HlJP, Krebs MO. [Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia]. *Encephale.* Mar-Apr 2004;30(2):109-118.

25. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res.* Oct 1 2004;70(2-3):117-145.

26. Mouri A, Noda Y, Enomoto T, Nabeshima T. Phencyclidine animal models of schizophrenia: approaches from abnormality of glutamatergic neurotransmission and neurodevelopment. *Neurochem Int.* Jul-Sep 2007;51(2-4):173-184.

27. Tanaka S. Dopaminergic control of working memory and its relevance to schizophrenia: a circuit dynamics perspective. *Neuroscience.* Apr 28 2006;139(1):153-171.

28. Tanaka S. Dysfunctional GABAergic inhibition in the prefrontal cortex leading to “psychotic” hyperactivation. *BMC Neurosci.* 2008;9:41.

29. Hubl D, Koenig T, Strik W, et al. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry.* Jul 2004;61(7):658-668.

30. Ford JM, Mathalon DH, Kalba S, Whitfield S, Faustman WO, Roth WT. Cortical responsiveness during inner speech in schizophrenia: an event-related potential study. *Am J Psychiatry.* Nov 2001;158(11):1914-1916.

31. Enomoto T, Noda Y, Nabeshima T. Phencyclidine and genetic animal models of schizophrenia developed in relation to the glutamate hypothesis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* May 2007;29(4):291-301.

32. Reynolds GP, Harte MK. The neuronal pathology of schizophrenia: molecules and mechanisms. *Biochem Soc Trans.* Apr 2007;35(Pt 2):433-436.

33. Herrmann CS, Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol.* Dec 2005;116(12):2719-2733.

34. Spencer KM. Visual gamma oscillations in schizophrenia: implications for understanding neural circuitry abnormalities. *Clin EEG Neurosci.* Apr 2008;39(2):65-68.

35. Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci.* Aug 13 2003;23(19):7407-7411.

36. Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R, et al. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Dec 7 2004;101(49):17288-17293.

37. Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron.* Oct 5 2006;52(1):155-168.

38. Uhlhaas PJ, Linden DE, Singer W, et al. Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. *J Neurosci.* Aug 2 2006;26(31):8168-8175.

39. Uhlhaas PJ, Haenschel C, Nikolic D, Singer W. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull.* Sep 2008;34(5):927-943.

40. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry.* Feb 1986;43(2):114-124.

41. Bunney WE, Bunney BG. Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev.* Mar 2000;31(2-3):138-146.

42. Tononi G, Edelman GM. Schizophrenia and the mechanisms of conscious integration. *Brain Res Brain Res Rev.* Mar 2000;31(2-3):391-400.

43. Hartmann E. *The biology of dreaming.* Springfield: Charles Thomas; 1967.

44. Monti JM, Monti D. Sleep disturbance in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry.* Aug 2005;17(4):247-253.

45. Keshavan MS, Reynolds CF, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in schizophrenia: a critical review. *Compr Psychiatry.* Jan-Feb 1990;31(1):34-47.

46. Vogel GW. A review of REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry.* Jun 1975;32(6):749-761.

47. Manoach DS, Stickgold R. Does abnormal sleep impair memory consolidation in schizophrenia? *Front Hum Neurosci.* 2009;3:21.

48. Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2004;30(4):957-967.

49. Ribeiro S, Nicolelis MAL. Reverberation, storage and postsynaptic propagation of memories during sleep. *Learn. Mem.* 2004;11(6):686-696.

50. Ribeiro S, Gervasoni D, Soares ES, et al. Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. *PLoS Biol.* Jan 2004;2(1):E24.

51. Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Med.* Jun 2007;8(4):331-343.

52. Gais S, Born J. Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Feb 17 2004;101(7):2140-2144.

53. Maquet P, Laureys S, Peigneux P, et al. Experience-dependent changes in cerebral activation during

human REM sleep. *Nat Neurosci.* 2000;3(8):831-836.

54. Ribeiro S, Goyal V, Mello CV, Pavlides C. Brain gene expression during REM sleep depends on prior waking experience. *Learn Mem.* 1999;6(5):500-508.

55. Dzirasa K, Ribeiro S, Costa R, et al. Dopaminergic control of sleep-wake states. *J Neurosci.* Oct 11 2006;26(41):10577-10589.

56. Gottesmann C. The neurochemistry of waking and sleeping mental activity: the disinhibition-dopamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci.* Aug 2002;56(4):345-354.

57. Lima MM, Andersen ML, Reksidler AB, et al. Blockage of dopaminergic D(2) receptors produces decrease of REM but not of slow wave sleep in rats after REM sleep deprivation. *Behav Brain Res.* Apr 9 2008;188(2):406-411.

58. Lima MM, Andersen ML, Reksidler AB, Vital MA, Tufik S. The role of the substantia nigra pars compacta in regulating sleep patterns in rats. *PLoS ONE.* 2007;2(6):e513.

59. Lena I, Parrot S, Deschaux O, et al. Variations in extracellular levels of dopamine, noradrenaline, glutamate, and aspartate across the sleep--wake cycle in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of freely moving rats. *J Neurosci Res.* Sep 15 2005;81(6):891-899.

60. Miller JD, Farber J, Gatz P, Roffwarg H, German DC. Activity of mesencephalic dopamine and non-dopamine neurons across stages of sleep and walking in the rat. *Brain Res.* Aug 22 1983;273(1):133-141.

61. Solms M. Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms. *Behav. Brain Sci.* 2000;23(6):843-850.

62. Gottesmann C. The dreaming sleep stage: a new neurobiological model of schizophrenia? *Neuroscience.* Jul 21 2006;140(4):1105-1115.

63. Hadjez J, Stein D, Gabbay U, et al. Dream content of schizophrenic, nonschizophrenic mentally ill, and community control adolescents. *Adolescence.* Summer 2003;38(150):331-342.

64. Levin R. Nightmares and schizotypy. *Psychiatry.* Fall 1998;61(3):206-216.

65. Levin R, Daly RS. Nightmares and psychotic decompensation: a case study. *Psychiatry.* Fall 1998;61(3):217-222.

66. Tucker GJ, Rosenberg SD. Computer content analysis of schizophrenic speech: a preliminary report. *Am J Psychiatry.* Jun 1975;132(6):611-616.

67. Mota N VN, Ribeiro S. Medindo a continuidade entre sonho e vigília em pacientes psicóticos. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2008;30(S23).

68. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 1981;1(8):876-886.

69. Jenkins JB, Dallenbach KM. Oblivescence during sleep and waking. *Am. J. of Psychology.* 1924;35:605-612.

70. Ribeiro S, Nicolelis MA. Reverberation, storage, and postsynaptic propagation of memories during sleep. *Learn Mem.* Nov-Dec 2004;11(6):686-696.

71. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* Feb 2010;11(2):114-126.

72. Ribeiro S, Nicolelis MAL. The Evolution of Neural Systems for Sleep and Dreaming. In: Kaas J, ed. *Evolution of Nervous Systems.* Vol 3. New York: Elsevier; 2006:451-464.

73. Ribeiro S, Shi X, Engelhard M, et al. Novel experience induces persistent sleep-dependent plasticity in the cortex but not in the hippocampus. *Frontiers in Neuroscience.* 2007;1(1):43-55.

74. Scott R, Ribeiro S. A ocorrência de sonhos antecipatórios é proporcional à crença em sua eficácia. . *Neurobiologia* 2010;No prelo.

75. Maquet P, Peters J, Aerts J, et al. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature.* 1996;383(6596):163-166.

76. Corsi-Cabrera M, Miro E, del-Rio-Portilla Y, Perez-Garci E, Villanueva Y, Guevara MA. Rapid eye movement sleep dreaming is characterized by uncoupled EEG activity between frontal and perceptual cortical regions. *Brain Cogn.* Apr 2003;51(3):337-345.

77. Chergui K, Suaud-Chagny MF, Gonon F. Nonlinear relationship between impulse flow, dopamine release and dopamine elimination in the rat brain in vivo. *Neuroscience.* Oct 1994;62(3):641-645.

78. Gainetdinov RR, Caron MG. Monoamine transporters: from genes to behavior. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:261-284.