

AUTOCORRELAÇÃO APLICADA A SINAIS EEG ADQUIRIDOS EM PROCESSO DE SUBSTITUIÇÃO DE DÍGITOS POR SÍMBOLOS

D. S. Adães-Gouvêa*, K. T. S. Melo**, C. A. S. Mendonça**,
C. J. Tierra-Criollo***, S. Pompeia****

* Departamento de Circuitos Elétricos/Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brasil

** Curso de Engenharia Elétrica/Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brasil

*** Programa de Engenharia Biomédica/Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**** Departamento de Psicobiologia/Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

e-mail: dsergio.gouvea@ufjf.edu.br

Resumo: Neste trabalho são investigados sinais EEG de adultos, sob efeito placebo e fármaco, adquiridos durante um teste de substituição de dígitos por símbolos. Os sinais EEG foram agrupados por derivações das regiões corticais, e investigados por meio da Função Autocorrelação, para atrasos entre 1 e 50 amostras. As medianas das estimativas das funções autocorrelação mostraram diferenças significativas entre os sinais das regiões pré-frontal e frontal em relação aos sinais das regiões central, parietal e occipital, sugerindo a influência do protocolo de aquisição. Não foram encontradas diferenças significativas para as mesmas derivações, entre medianas e entre variâncias, entre placebo e fármaco, sugerindo ausência da influência do flunitrazepam.

Palavras-chave: Função Autocorrelação, EEG, Efeito placebo e fármaco.

Abstract: In this paper, adults EEG signals, under placebo and drug effect, acquired during digit to symbol substitution test, are investigated. EEG signals were grouped by derivations of the cortical regions, and investigated through Autocorrelation Function, for delays between 1 and 50 samples. The median of the autocorrelation function estimates showed significant differences between the signals from the pre frontal and frontal regions for signs of central, parietal and occipital regions, suggesting the influence of the acquisition protocol. No significant differences were found to the same derivations, between the medians and between variances, between drug and placebo, suggesting absence of the flunitrazepam influence.

Keywords: Autocorrelation Function, EEG, Placebo and drugs effect.

Introdução

O Teste de Substituição de Dígitos por Símbolos (TSDS) permite verificar a capacidade da codificação de funções cognitivas, de associação e motoras de um indivíduo. Este teste é simples e sensível a alterações de desempenho cognitivo, sendo utilizado para avaliar a atuação de fármacos em comparação à atuação de pla-

cebos [1]. Um fármaco utilizado é o flunitrazepam, o qual induz sono de forma rápida, diminuindo a atenção e o desempenho psicomotor, enquanto o placebo é um fármaco ou procedimento inerte, que apresenta efeito terapêutico relacionado aos efeitos fisiológicos da crença do paciente que está em tratamento. A utilização do fármaco, em oposição ao placebo, permite estudar propriedades do funcionamento neurofisiológico durante a execução de funções cognitivas (TSDS), devido à sonolência induzida no indivíduo. Estas propriedades têm sido estudadas através da investigação dos sinais EEG, adquiridos durante a realização do teste.

Sinais EEG de indivíduos sob efeito placebo e fármaco, adquiridos durante a realização do TSDS, tem sido investigados através das Técnicas da Lógica Simbólica [2] e da Informação Mútua [3]. Tais trabalhos, utilizando técnicas não lineares, apontam para a existência de diferenças entre os processos neurofisiológicos observados para as derivações das regiões pré-frontal e frontal em relação às derivações das regiões central e parietal. Adicionalmente, foi verificado que o nível de relação temporal (memória) das amostras dos sinais EEG das regiões pré-frontal e frontal foi inferior ao observado para as regiões central e parietal, o que provavelmente estaria relacionado ao TSDS [3].

A Função Autocorrelação (FA) de um sinal $x(t)$, ou para uma série temporal $X(i)$, pode ser interpretada como o valor da correlação linear entre as amostras defasadas de η amostras, do sinal (ou série temporal). A existência de valores de correlação elevados nas estimativas desta função pode sugerir a presença de periodicidade ou a presença de memória no sinal. Desta forma, as propriedades de relacionamento temporal entre amostras de uma série, ou de sinais EEG na forma discreta, considerando a influência do TSDS, bem como devido à influência de um fármaco, poderiam ser investigadas através das estimativas da FA destes sinais, permitindo evidenciar a presença de correlações lineares.

Portanto, neste trabalho são investigados sinais EEG de adultos, adquiridos durante TSDS, sob influência do placebo e fármaco, para dez derivações (citadas abaixo), utilizando-se a FA, para atrasos entre 1 e 50 amostras.

Materiais e Métodos

A Função Autocorrelação – Considera-se um sinal $x(t)$, ou uma série temporal $X(i)$, $i = \text{zero a } N$ amostras, equivalente ao sinal $x(t)$ amostrado. A FA pode ser definida na sua forma discreta como na equação (1), onde η é o atraso entre as amostras [4]. A estimativa desta função pode fornecer informações sobre a relação temporal (correlação linear), considerando-se a possível presença de periodicidade, bem como a presença de memória do sinal.

$$R(\eta) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i \cdot X_{i+\eta} \quad (1)$$

O Sinal EEG – Neste trabalho foram utilizados sinais EEG das derivações Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1 e O2 (referência: mastóideo - A1 e A2, Sistema Internacional 10-20), obtidos dos registros de 20 voluntários durante a realização do TSDS sob o efeito do placebo e do flunitrazepam. O estudo foi do tipo cruzado, duplo cego, com doses orais únicas de flunitrazepam (1,2 mg) ou placebo (glicose) em 2 sessões experimentais com ordem de aplicação aleatória e sorteio na hora do exame. Este teste, do tipo papel e caneta, consta da substituição de 125 dígitos (zero a nove) por símbolos específicos durante 90 segundos. Os testes foram realizados três vezes antes da sessão de aquisição dos sinais EEG, visando minimizar o efeito de aprendizado. Os exames foram realizados na UNIFESP (Depart. De Psicobiologia), com aprovação pelo Comitê de Ética Local. Os sinais foram adquiridos na frequência de 250 Hz utilizando-se o sistema Neuroscan SymAmpsTM – USA, com filtro anti-aliasing, passa baixa em 70 Hz [1]. Os sinais EEG foram pré-processados para remover artefatos através da técnica “Local Singular Spectrum Analysis” e “Standard Deviation” [1]. Posteriormente, os sinais foram filtrados através de um filtro rejeita faixa em 60 Hz, Butterworth segunda ordem, utilizado de forma direta e reversa. O sinal resultante foi utilizado para processamento, após a remoção do valor médio e da obtenção de variância unitária.

A Avaliação Estatística - Os valores das correlações das estimativas da FA, para os sinais EEG, foram agrupados por derivação e efeitos (placebo ou fármaco), e as avaliações estatísticas foram realizadas para um intervalo de tempo de 0,2 segundos (atrasos entre 1 e 50 amostras). A investigação da hipótese nula (H_0) de gaussianidade foi realizada através do Teste Jarque-Bera. A possível igualdade das variâncias (H_0) foi investigada através do Teste de Bartlett. A partir destes resultados os valores de correlação agrupados por derivação, efeitos placebo e fármaco, considerando atrasos citados, foram investigados utilizando o Teste ANOVA, para hipótese nula de igualdade dos valores médios, ou o Teste Kruskalwallis, para hipótese nula de igualdade dos valores das medianas. Posteriormente foram realizados testes post hoc, para investigar

possíveis diferenças entre os valores agrupados por derivação.

A investigação da influência do flunitrazepam, entre os efeitos placebo e fármaco, foi realizada através da comparação dos valores de correlação agrupados para as mesmas derivações, considerando-se as hipóteses de gaussianidade, igualdade de variâncias, igualdade dos valores médios ou igualdade das medianas (Testes: Jarque-Bera, Bartlett, ANOVA ou Kruskalwallis, respectivamente).

Para as avaliações estatísticas foi considerado o nível de significância de 5%.

Resultados

Os valores médios das estimativas das FA dos sinais EEG, obtidos para agrupamento dos valores de correlação por derivação, para efeito placebo e fármaco, estão mostradas na figura 1. Observa-se que as formas de onda dos valores médios das estimativas destas funções para os sinais EEG das regiões pré-frontal e frontal (derivações Fp1, Fp2, F3, F4) mostram uma redução nos valores de correlação, em relação aos sinais das regiões central, parietal e occipital (derivações C3, C4, P3, P4, O1 e O2), para atraso inferior a 25 amostras, aproximadamente, para placebo e fármaco. Para atrasos superiores a 25 amostras, observa-se que os valores médios das estimativas das FA, para as derivações das regiões pré-frontal e frontal, mostram forma de onda semelhante ao esperado para processos aleatórios com amostras independentes, para efeitos placebo e fármaco.

Para os sinais das regiões central, parietal e occipital as formas de onda dos valores médios das estimativas das FA mostram uma lenta redução dos valores no intervalo entre a 1ª e a 50ª amostras.

Os valores de correlação agrupados por derivação, para atrasos entre 1 e 50 amostras (1000 conjuntos), investigados através do Teste Jarque-Bera (hipótese nula de gaussianidade) mostraram que 16,50% do total não apresentavam esta distribuição. Desta forma, os valores de correlação, agrupados por derivação para os atrasos citados, foram investigados através da hipótese de igualdade das medianas (Teste Kruskalwallis).

Na figura 2 estão mostradas as medianas das estimativas das FA, agrupadas por derivação, para efeito placebo e fármaco, para atrasos entre 1 e 50 amostras. Na figura 2A, observa-se (inspeção visual) diferenças entre as medianas dos sinais das regiões pré-frontal e frontal, entre placebo e fármaco, para atrasos entre a 3ª e a 23ª amostras, aproximadamente. A partir da 24ª amostra as medianas aparentemente superpõem-se, para placebo e fármaco. Na figura 2 B, para derivações das regiões central, parietal e occipital, não observa-se possíveis diferenças entre os valores.

Para o efeito placebo, a comparação das medianas para as 10 derivações, para atrasos entre a 1ª e a 50ª amostras, através do Teste Kruskalwallis, forneceu valores p igual ou inferiores a $9,99 \cdot 10^{-12}$. Para o fármaco os valores p foram igual ou inferiores a $1,44 \cdot 10^{-17}$. Estes resultados mostram que os valores de mediana entre

derivações são diferentes, para placebo e fármaco, como verificado na avaliação por inspeção visual das curvas de valores médios (figura 1).

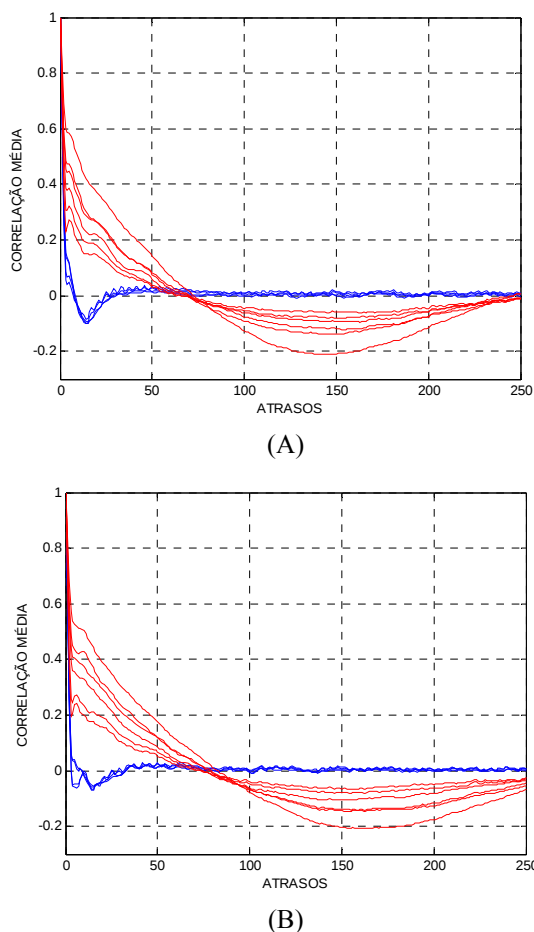


Figura 1: Valores médios (FA), por derivação: (A) efeito placebo, (B) efeito do fármaco. Derivações Fp1, Fp2, F3, F4 (azul), e derivações C3, C4, P3, P4, O1 e O2 (vermelho).

Após o Teste Kruskalwallis a avaliação através do teste post hoc realizada para atrasos entre a 1ª e a 50ª amostras, para o efeito placebo e para o efeito fármaco, permitiu verificar que entre os sinais das regiões pré-frontal e frontal (derivações Fp1, Fp2, F3, F4) não foi possível rejeitar a hipótese da igualdade das medianas dos valores de correlação. O mesmo ocorreu entre os sinais das regiões central e parietal (derivações C3, C4, P3 e P4) e entre os sinais da região occipital (derivações O1 e O2).

Entretanto, entre os sinais da região pré-frontal e frontal e da região central e parietal foi possível rejeitar a hipótese da igualdade das medianas para 98,62% dos atrasos para placebo e 100% dos atrasos para fármaco. Entre os sinais da região pré-frontal e frontal e da região occipital a rejeição desta hipótese ocorreu para 66,50% dos atrasos para placebo e 76,50% dos atrasos para fármaco, enquanto para os sinais da região central e parietal e da região occipital a rejeição desta hipótese foi de 22,50% dos atrasos para placebo e 25,00% dos atrasos para fármaco.

As investigações de possíveis diferenças entre as medianas e entre as variâncias, estimadas para os valores de correlação agrupados para as mesmas derivações, entre placebo e fármaco, foram realizadas através do Teste Kruskalwallis e do Teste de Bartlett, respectivamente, para atrasos entre 1 e 50 amostras.

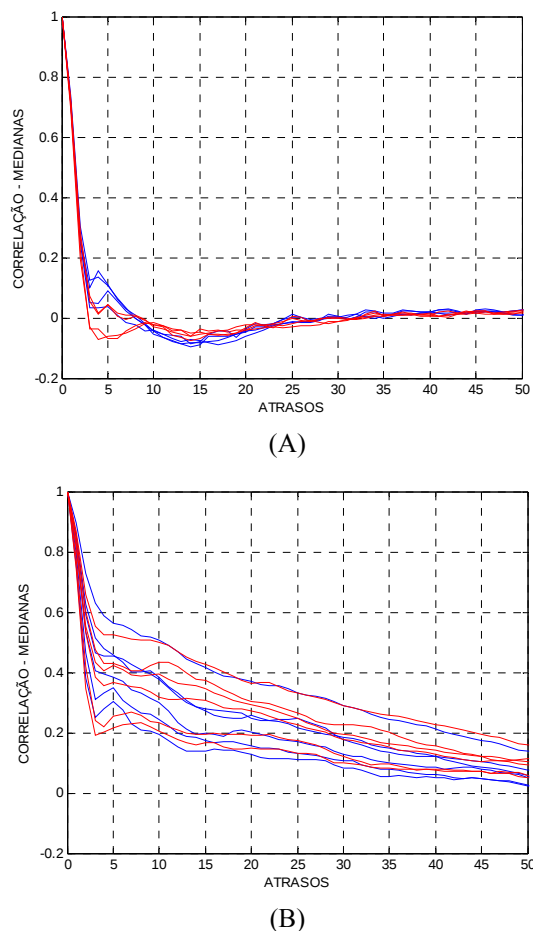


Figura 2: Valores de medianas (FA): (A) derivações Fp1, Fp2, F3, F4, (B) derivações C3, C4, P3, P4, O1 e O2. (Placebo em azul, Fármaco em vermelho).

Os resultados estão mostrados nas figuras 3 e 4, para a comparação entre medianas e para a comparação entre as variâncias, respectivamente. Nestas figuras as ordenadas referem-se aos canais 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10 relacionadas à ordem das derivações Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1 e O2, respectivamente, e as abscissas mostram os atrasos entre a 1ª e a 50ª amostra.

Na figura 3 observa-se diferenças entre as medianas em torno da 5ª amostra, para os canais 1, 2, 3 e 4 (derivações Fp1, Fp2, F3 e F4). Posteriormente ocorrem diferenças entre a 10ª e a 12ª amostras para o canal 1 e entre a 10ª e a 17ª amostras para os canais 3 e 4. Diferenças também ocorrem entre a 13ª e a 16ª amostras e depois entre a 33ª e a 43ª amostras no canal 6 (derivação C4) e entre a 12ª e a 17ª amostras para o canal 8 (derivação P4). Outras diferenças ocorrem para os canais 1, 3, 7, 8, 9 e 10 (derivações Fp1, F3, P3, P4, O1 e O2), com exceção do canal 5 (derivação C3).

Na figura 4 observa-se que da 1ª à 15ª amostra não foi possível rejeitar a hipótese da igualdade das variâncias, comparando placebo e fármaco, para qualquer canal. Algumas diferenças entre as variâncias ocorrem para os canais 1, 2, 3 e 4 (derivações Fp1, Fp2, F3 e F4) a partir da 16ª amostra, e a partir da 41ª amostra para o canal 6 (derivação C4). O canal 2 (derivação Fp2) apresentou indicação de rejeição da igualdade de variâncias para o maior número de atrasos (entre a 15ª e a 50ª amostra) e os canais 5, 7, 8, 9 e 10 (derivações C3, P3, P4, O1 e O2) não apresentaram indicações de rejeição.

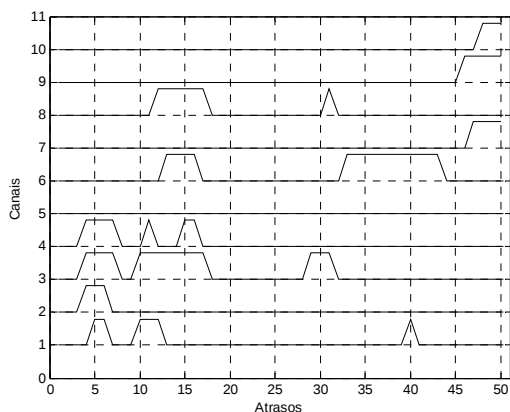


Figura 3: Indicações de rejeição da igualdade das medianas, comparação entre placebo e fármaco para os mesmos canais.

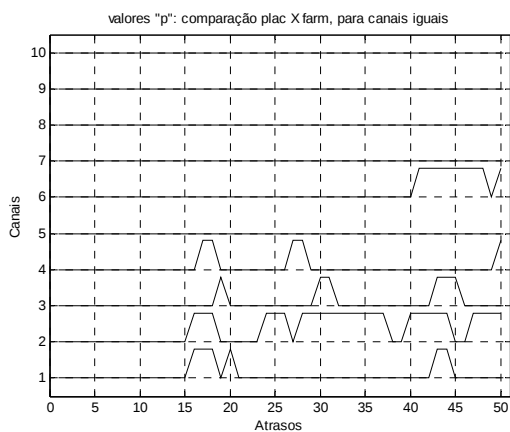


Figura 4: Indicações de rejeição da igualdade das variâncias, comparação entre placebo e fármaco para os mesmos canais.

Discussão

As estimativas das FA, das diversas derivações e efeitos placebo e fármaco, apresentaram diferenças nas formas de ondas (figura 1), para os sinais EEG das regiões pré-frontal e frontal em relação aos sinais das regiões central, parietal e occipital. Para as derivações Fp1, Fp2, F3, F4 a rápida redução dos valores médios evidencia perda de memória nos sinais, em comparação às outras derivações, as quais mostram um processo de manutenção de memória. Adicionalmente, a semelhança

entre as curvas das derivações das regiões pré-frontal e frontal àquelas esperadas para processos aleatórios (para atrasos superiores a 25 amostras) sugere que os sinais destas regiões comportam-se como uma sequência de amostras independentes. Estas diferenças evidenciam a existência de processos neurofisiológicos distintos, relacionados ao protocolo de aquisição dos sinais. O TSDS baseia-se em um procedimento de decisão, o qual influencia de forma mais significativa as regiões pré-frontal e frontal. Evidências da relação entre o processo de decisão do TSDS e do processo neurofisiológico das regiões pré-frontal e frontal, e as diferenças entre os processos das regiões pré-frontal e frontal em relação aos processos das regiões central, parietal e occipital, foram também comentadas por Givisiez e colaboradores (2010 e 2012), os quais utilizaram Técnicas não lineares (Lógica Simbólica [2] e Entropia de Shannon [3]) para investigação destes sinais, embora nestes trabalhos o atraso utilizado tenha sido apenas de uma amostra.

A comparação entre os valores de correlação agrupados por derivação, para placebo e fármaco para atrasos entre a 1ª e a 50ª amostra, foi realizada através do Teste Kruskalwallis. Os resultados evidenciaram diferenças entre os valores agrupados por derivação (p igual ou inferior a $9,9858 \cdot 10^{-12}$ para placebo e p igual ou inferiores a $1,4404 \cdot 10^{-17}$ para fármaco), para os diversos atrasos, corroborando considerações relacionadas às formas de ondas das medianas das estimativas das FA (figura 2). Tais diferenças devem-se à distinção entre os processos relacionados às regiões pré-frontal e frontal em relação aos processos das regiões central, parietal e occipital, como verificado através dos testes post hoc, devido à influência do TSDS. Adicionalmente verificou-se um processo de atuação similar onde os sinais das regiões pré-frontal e frontal, os quais não apresentam diferenças significativas entre medianas. O mesmo fato ocorre entre os sinais das regiões parietal e central, e entre os sinais da região occipital.

A comparação entre as medianas dos valores de correlação agrupadas para as mesmas derivações (atrasos entre a 1ª e a 50ª amostras), entre placebo e fármaco, através do Teste Kruskalwallis, mostrou possíveis diferenças para as derivações Fp1, Fp2, F3 e F4, para atrasos entre a 4ª e a 17ª amostras, aproximadamente, e diferenças dispersas para outras derivações (figura 3). Entretanto, os resultados gerais não apontam para diferenças de forma robusta, e sugerem considerar possíveis variações aleatórias.

De forma análoga, a comparação entre as variâncias dos valores de correlação agrupados para as mesmas derivações entre placebo e fármaco, através do Teste de Bartlett, sugere diferenças para as derivações Fp1, Fp2, F3 e F4, para atrasos após a 15ª amostra (figura 5), além de diferenças para a derivação C4. Os resultados, entretanto, sugerem possíveis variações aleatórias.

Conclusão

O nível de relação temporal (memória) das amostras dos sinais EEG das regiões pré-frontal e frontal,

avaliado por inspeção visual para placebo e fármaco, foi inferior ao observado para as regiões central, parietal e occipital, o que provavelmente está relacionado ao protocolo do TSDS, e corrobora achados dos trabalhos anteriores [2,3].

A comparação entre as medianas dos valores de correlação, entre as derivações, para atrasos entre a 1ª e a 50ª amostras, evidenciou diferenças significativas entre as regiões cerebrais.

Os resultados das análises sobre possíveis diferenças entre as medianas e as variâncias, dos valores de correlação agrupados para as mesmas derivações, não indicaram diferenças para a ação do fármaco em relação ao placebo de forma robusta. Neste caso os resultados sugerem possibilidades de variações aleatórias.

Embora técnicas não lineares tenham sido capazes de avaliar possíveis diferenças entre a ação do placebo e do fármaco, nos processos neurofisiológicos associados às derivações utilizadas neste trabalho, a utilização da FA não forneceu informação similar.

Agradecimentos

À CAPES pelo financiamento do Projeto PRÓ-ENGENHARIAS 2008.

Referências

- [1] Amabile, R.A.N. (2008), Remoção de Artefatos e Análise de Parâmetros Espectrais em Sinais EEG: Efeitos do Fármaco Flunitrazepam, Dissertação de Mestrado, Departamento de Engenharia Eletrônica, UFMG, Belo Horizonte, 76 p., jul.
- [2] Givisiez, A.G., Barbosa, E.M., Gouvêa, D.S.A., Tierra-Criollo, C.J., Pompéia, S., Manzano, G.M. (2010), “Aplicação da Dinâmica Simbólica a Sinais EEG sob Influência do Flunitrazepam e do Placebo”, In: Anais do XXII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica (CBEB2010), Tiradentes, p., 173-176, 21-25 Novembro.
- [3] Givisiez, A.G.; Gonçalves, D.; Adães-Gouvêa, D.S.; Tierra-Criollo, C.J.; Pompeia, S., Manzano, G.M. – (2012), “Informação Mútua e Dinâmica Simbólica Aplicada a Sinais EEG para Processo de Substituição de Dígitos por Símbolos” In: Anais do XXIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica (CBEB2012), Porto de Galinhas, p., 01-05, Outubro.
- [4] Papoulis, A. (1984), Probability, Random Variables, and Stochastic Processes, Singapore: McGraw-Hill International Edition, Second Edition.