

FERRAMENTA PARA ANÁLISE DE SINCRONISMO DE FASE ENTRE REGIÕES CORTICAIS POR MEIO DE SINAIS ELETROENCEFALOGRÁFICOS

Mariana C. Melo*, Adriano O. Andrade*, Alcimar B. Soares*

*Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brasil
e-mail: marianacardoso@ebio.ufu.br

Resumo: A sincronização tem sido proposta como um mecanismo para determinar a conectividade funcional do cérebro (correlação temporal entre processos neurofisiológicos espacialmente remotos). Uma forma de se fazer o mapeamento de conectividade funcional é por meio da análise da sincronização de fase. Esse trabalho tem como objetivo apresentar uma ferramenta computacional que quantifica o índice de sincronização por fase, por meio da Transformada de Hilbert. Essa ferramenta foi validada com sinais artificiais, em que foi possível verificar que para diferenças de fase constantes, o índice de sincronização foi máximo e para diferenças de fases lineares ou aleatórias, o índice chegou a próximo de zero, conforme esperado. Foi realizado um estudo de caso para visualizar a associação de regiões corticais, com eletroencefalografia coletada de uma voluntária saudável, durante uma tarefa de leitura de palavras e observou-se que grande parte das regiões com alto índice de sincronismo são as responsáveis pela leitura e fala (occipital e córtex pré-frontal), como esperado. Essa ferramenta tem potencialidade para ser utilizada em aplicações em que se deseja mapear a conectividade das regiões neurais, como por exemplo, para aplicações em ICM (Interface cérebro-máquina), neurofeedback e reabilitação de disfunções neurológicas.

Palavras-chave: Eletroencefalografia, Sincronismo de fase, regiões corticais.

Abstract: *The synchronization is a mechanism to determine the functional connectivity of the brain (temporal correlation between spatially remote neurological processes) and one way of analyzing this is by phase synchronization analysis. This work has the main objective to present a computational tool that quantifies the phase synchronization index, by using Hilbert Transform. This tool has been validated with artificial signals, with which was possible to verify that for constant phase difference, the synchronization index was maximum and for linear or random phase differences, the index was close to zero, as expected. It was made a case study to visualize the association between cortical regions, with electroencephalography collected of a healthy volunteer, during a task of reading words and it was observed that great part of regions with high synchronism index are the ones responsible for reading and speaking (occipital and prefrontal cortex), as expected. This tool has the potentiality to be*

used in others applications that is aimed to map the connectivity of neural regions, for example, in applications of Brain Computer Interface, neurofeedback and study of neural dysfunctions.

Keywords: *Electroencephalography, Phase synchronism, cortical regions.*

Introdução

O fenômeno de sincronização tem sido objeto de investigação na área de estudos de sistemas dinâmicos e refere-se à correlação entre dois ou mais sistemas dinâmicos [1]. Os mecanismos de integração e coordenação das atividades de diversas regiões corticais podem ser estudados por meio da análise do sincronismo entre sinais obtidos das múltiplas áreas do córtex. O entendimento dessas interações pode auxiliar na compreensão de como o cérebro suporta funções cognitivas, motoras, emocionais e sociais e por que falhas na sincronização, entre partes do cérebro podem contribuir para patologias como esquizofrenia, epilepsia, autismo e abuso de drogas **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Pesquisas indicam que desordens cerebrais como esquizofrenia e Alzheimer influenciam nos padrões de sincronismo temporal de processos de integração entre algumas regiões corticais, sendo esse o possível motivo para o declínio cognitivo causado por essas doenças [3]. Por outro lado, o sincronismo de fase tem sido o tipo mais estudado em sistemas “vivos” [4], permitindo avaliar interações entre ciclos cardíacos e respiratórios e suas relações nos estados do sono, a alternância do sincronismo cerebral após Acidentes Vasculares Encefálicos Isquêmicos focais, a dinâmica espaço-temporal da conectividade cortical de pacientes epiléticos, o efeito da pressão do tempo em sujeitos durante a realização de atividades cognitivas, classificar os estados mentais em uma interface cérebro-computador, dentre outras aplicações [5]. O sincronismo de fase (SF) também tem sido considerado uma ferramenta promissora para identificação de conexões corticais em registros de magnetoencefalografia (MEG) e eletroencefalografia (EEG), com grade foco nos mecanismos de comunicação cerebral. Além disso, diversas pesquisas propõem que o índice de sincronização entre regiões corticais distribuídas espacialmente pode ser aplicado para estudo das interações funcionais no cérebro [6].

Em geral, o SF é estimado em duas etapas: i) estimação da fase instantânea para os dois canais de EEG e ii) quantificação do índice de sincronização (γ), que é dado pela média da diferença das fases instantâneas no tempo, em módulo. Para cálculo da fase instantânea de séries temporais podemos utilizar, por exemplo, a Transformada de Hilbert (TH) ou a Transformada Complexa de Wavelet. A fase instantânea de um sinal de banda de frequência estreita pode ser adequadamente estimada pela TH. No entanto, os sinais cerebrais, capturados via EEG, por exemplo, possuem vários componentes oscilatórios e um amplo espectro de banda. Assim, muitas vezes são utilizados filtros para limitar as análises de SF às bandas de frequência mais estreitas, em torno das frequências de interesse [7].

Esse trabalho tem como objetivo apresentar uma ferramenta desenvolvida pelos autores para quantificação do índice de sincronismo de fase em sinais eletroencefalográficos (EEG). Por se tratar de sinais capturados por meio de eletrodos de superfície, o SF de sinais EEG é, portanto, uma medida para os sinais “dos eletrodos” e não especificamente de zonas corticais. Ainda assim, sua análise permite inferir dados importantes sobre o comportamento de regiões corticais cuja atividade pode ser detectada pelos eletrodos.

Materiais e métodos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia com o protocolo de registro 314/11. A Figura 1 descreve as funções gerais executadas para cálculo do sincronismo de fase.

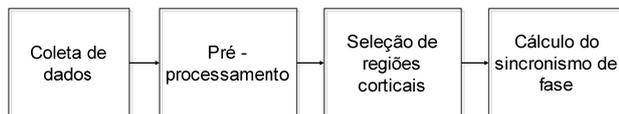


Figura 1: Diagrama de funcionalidades do sistema desenvolvido.

Coleta de dados – O aplicativo foi preparado para receber dados provenientes de arquivos de dados previamente coletados por equipamentos diversos. Entretanto, até o presente momento, as bibliotecas de leitura de dados são compatíveis com formatos .PLG e .MAT. O formato PLG corresponde ao formato padrão do hardware utilizado e contém todas as informações de configuração, além dos dados da coleta. Já a extensão .MAT corresponde ao formato de armazenamento de variáveis do software MATLAB, em forma binária.

Pré-Processamento – Antes de iniciar o processamento dos sinais propriamente dito, os mesmos são submetidos à filtragem digital para eliminação de energia fora da banda de interesse e de interferências eletromagnéticas: filtro passa-faixa Butterworth de quarta ordem (0.1Hz-100Hz), sendo essa a faixa de frequência utilizada para processamento e filtro Notch 60Hz.

Nesta etapa, e uma vez que os dados foram devidamente filtrados, o usuário pode definir a forma de processamento e visualização dos dados: avaliação de todo o pacote de dados ou épocas específicas de dados, que podem assumir qualquer tamanho.

Seleção de regiões corticais – Visando agilizar o processamento, no caso de volumes de dados muito grandes, o usuário pode optar por realizar análises parciais dos dados. Ou seja, pode definir se deseja avaliar o sincronismo entre todos os eletrodos ou apenas um conjunto específico de eletrodos, focando, por exemplo, em regiões corticais específicas.

Cálculo do sincronismo de fase – Para a análise do sincronismo de fase entre duas regiões corticais, optou-se pela Transformada de Hilbert por ser um método que permite representar sinais de banda de frequência estreita em termos de amplitude e fase instantâneas, apresentando boa resolução temporal e de frequência [8]. Para um sinal contínuo no tempo podemos definir um sinal analítico $Z_x(t)$ como [9]:

$$Z_x(t) = x(t) + i \cdot \hat{x}(t) = A_x^H(t) e^{-i\theta_x^H(t)} \quad (1)$$

Em que, $\hat{x}(t)$ é a Transformada de Hilbert de $x(t)$:

$$\hat{x}(t) = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t-\tau} d\tau \quad (2)$$

De forma similar, outro sinal contínuo de interesse pode ser representado por:

$$Z_y(t) = A_y^H(t) e^{-i\theta_y^H(t)} \quad (3)$$

Assim, o índice de sincronismo de fase γ para duas fases instantâneas, θ_x e θ_y , é definido como:

$$\gamma = |\langle e^{-i(n\theta_x - m\theta_y)} \rangle| \in [0,1] \quad (4)$$

Em que, m e n são números inteiros, geralmente $n=m=1$, e $\langle \cdot \rangle$ refere-se a média no tempo. O índice calculado (γ) pode variar entre 0 e 1, em que 0 indica que duas regiões corticais não apresentam nenhum grau de sincronização e 1 indica que duas regiões apresentam sincronização máxima.

Desenho dos experimentos para validação do sistema

Sinais sintéticos - Para avaliar a exatidão das respostas do algoritmo de cálculo do sincronismo de fase foram utilizados dois sinais sintéticos senoidais de mesma frequência com diferença fase conhecida, compostos de 1001 amostras.

Sinais EEG - Para avaliar as funcionalidades e o desempenho do sistema desenvolvido, um protocolo foi planejado envolvendo análises de dados EEG coletados durante tarefas de leitura passiva de palavras apresentadas na tela de um computador.

Para coleta de dados EEG foi utilizado o equipamento BrainNet BNT 36 da empresa EMSA Equipamentos Médicos, Brasil. Para posicionamento

dos eletrodos segundo o padrão 10/20 foi utilizada uma touca da marca Medcap, que possui 20 eletrodos. Após o posicionamento da touca, uma seringa foi utilizada para injeção de gel entre os eletrodos e a pele. Os sinais EEG foram amostrados a 240Hz e coletados de todos os eletrodos da touca.

Este estudo de caso foi realizado com uma voluntária saudável, com 23 anos de idade e sem histórico de doenças neurológicas ou dificuldades cognitivas e de visão.

Protocolo experimental - Para avaliação do sistema de análise de sincronismo de fase, foi definido um protocolo experimental baseado em potenciais evocados visuais em que palavras simples, em português, são apresentadas aleatoriamente em um monitor.

Cada coleta de dados (tarefa) teve duração de cinco minutos e a cada três segundos o voluntário deveria ler (em voz alta) a palavra exibida no monitor. Dez palavras foram apresentadas aleatoriamente e cada uma fora apresentada dez vezes, totalizando 100 apresentações. A voluntária realizou a mesma tarefa duas vezes. Para exibição das palavras e gravação de áudio, foi desenvolvido um aplicativo em C#. Os instantes em que as palavras eram apresentadas e os *onsets* dos sinais de voz foram utilizados para sincronização e definição correta, nos sinais EEG, dos instantes em que os voluntários visualizam uma nova palavra e a pronunciam.

Resultados

Sinais sintéticos - Antes de avaliar a efetividade do algoritmo para cálculo do sincronismo de fase entre sinais EEG, as respostas do método foram aferidas por meio do uso de sinais previamente conhecidos, conforme descrito na seção anterior. Foram utilizadas diferenças de fase constantes entre os dois sinais (0 , π e $-\pi$), para avaliar a precisão do método – neste caso espera-se sincronismo máximo e igual a 1. Para avaliar os resultados no extremo oposto, foram sintetizados sinais cujas diferenças de fase variam linearmente (múltiplos de π) e aleatoriamente – neste caso espera-se índices de sincronismo próximos de zero.

A Tabela 1 mostra os índices de sincronismo calculados para cada conjunto de sinais criados com diferenças de fase citadas.

Tabela 1: Índice de sincronismo de fase entre dois sinais sintéticos gerados com diferenças de fase pré-estabelecidas.

Diferença de fase entre dois sinais	Índice de sincronismo
π	1
$x * \pi$	0.01
$-\pi$	1
$x * \frac{\pi}{500} - \pi$	0.01
$-x * \frac{\pi}{500} + \pi$	0.01
$rand() * 10$	0.1605
0	1

Sinais EEG - A Figura 2 apresenta uma voluntária e todo o aparato em funcionamento durante a coleta de dados.



Figura 2: Coleta de dados durante os experimentos.

Os sinais coletados pelo equipamento EEG são então transportados para o aplicativo Matlab e sincronizados com os *onsets* de apresentação das palavras e do sinal de voz para visualização e processamentos futuros das épocas, caso desejado. A Figura 3 apresenta a interface inicial de carregamento dos sinais e seleção de épocas de processamento.

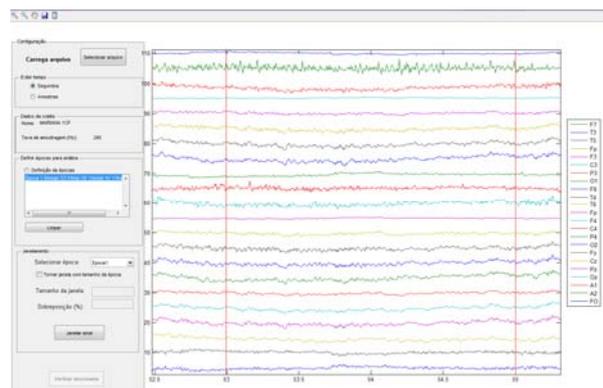


Figura 3: Interface inicial para carregamento dos sinais e definição das épocas de processamento.

A Figura 4 apresenta a interface para seleção dos sinais (eletrodos/canais/zonas corticais de interesse) e exibição dos resultados. O índice de sincronismo (γ) entre eletrodos é mostrado como uma linha conectando os eletrodos e sua cor indica a intensidade (espectro azul \rightarrow vermelho: azul ≈ 0 , vermelho ≈ 1). Como os cálculos sempre apresentarão algum valor de saída para todas as conexões em análise, e para simplificar a visualização, o usuário pode selecionar um valor mínimo (limiar) de γ para que o mesmo seja apresentado na interface – índices menores serão omitidos da apresentação. O software também permite o armazenamento em arquivo dos dados processados.

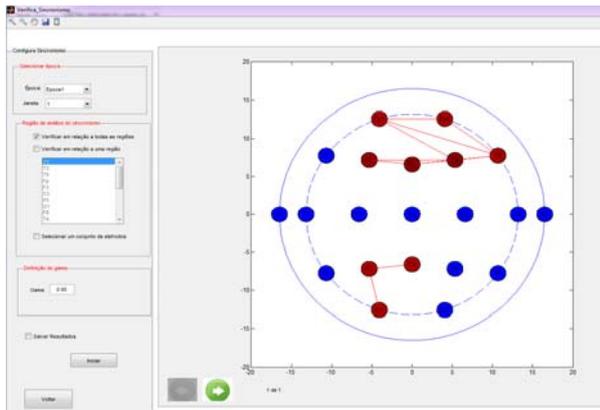


Figura 4: Interface de seleção das zonas de interesse e visualização dos índices de sincronismo entre eletrodos, a partir de um limiar (0.95).

A Tabela 2 apresenta os índices de sincronismo de maior intensidade observados entre os pares de eletrodos.

Tabela 2: Índices de sincronismo de fase de destaque entre sinais EEG (eletrodos) coletados durante leitura de palavras.

Eletrodos		γ
Fz	F4	0,9908
Fp1	Fp2	0,9878
Fp1	F8	0,9757
F3	Fz	0,9754
F4	F8	0,9719
O1	P3	0,9571

Discussão

Os resultados apresentados na Tabela 1 permitem inferir que a implementação do algoritmo de se deu de forma correta. Os sinais com diferença de fase constante, resultaram em índices de sincronismo iguais a 1, indicando que ambos estão fortemente sincronizados durante todo o período de análise. Já no caso, de diferenças de fase que variaram fortemente foi possível perceber que o índice de sincronização chega próximo de zero, conforme esperado.

O processamento de sinais EEG, em nosso estudo de caso, apesar de não buscar inferir maiores informações a respeito dos processos corticais envolvidos nas tarefas de leitura, permitiu avaliar a usabilidade do sistema e verificar coerências preliminares nos resultados observados, com maior intensidade de interações (sincronismos) entre regiões associadas aos processos envolvidos no experimento (visão, leitura e fala/ocipital, temporal e frontal) [10]. Neste momento, os autores trabalham no aprimoramento da ferramenta e na realização de estudos mais profundos com o uso da técnica, como a avaliação das interações entre regiões corticais durante tarefas cognitivas variadas.

Conclusão

A ferramenta desenvolvida apresenta grande potencial para avaliações de processos cognitivos

variados por meio de EEG. O mapeamento do padrão de conectividade entre regiões corticais pode ser útil, por exemplo, em aplicações como em ICM (Interface cérebro-máquina), uma vez que estudos demonstram que a dinâmica da sincronização de fase provê informação adicional e melhora a acurácia do controle de ICM [11]. E também pode ser aplicado na reabilitação de portadores de lesões neurológicas, já que a ferramenta permite a compreensão dos processos neurais e assim, viabiliza o desenvolvimento de novas estratégias para apoio a pessoas com deficiências neuromotoras.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq, à CAPES e a FAPEMIG pelo apoio financeiro para esta pesquisa.

Referências

- [1] Pikovsky A, Rosenblum M, Kurths J. Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences. 1ª ed. Nova Iorque: Cambridge University Press, 2001.
- [2] Roelfsema PR, Engel AK, König P, Singer W. Visuomotor integration is associated with time zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature*.1997; 385: 157-161.
- [3] Tong S, Thakor NV. Quantitative EEG analysis methods and clinical application. Norwood: Artech House, 2009.
- [4] Jalili M. Spike phase synchronization in delayed-coupled neural networks: Uniform vs. non-uniform transmission delay. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2013; 23(1): 013146.
- [5] Sun J, Hong X, Tong S. Phase synchronization analysis of EEG signals: an evaluation based on surrogate tests. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2012; 59(8): 2254-2263.
- [6] Wendling F, Ansari-Asl K, Bartolomei F, Senhadji L. From EEG signals to brain connectivity: a model-based evaluation of interdependence measures. *J Neurosci Methods*. 2009;183(1): 9-18.
- [7] Li D, Li X, Cui D, Li ZH. Phase synchronization with harmonic wavelet transform with application to neuronal populations. *Neurocomputing*. 2011; 74(17): 3389-3403.
- [8] Freeman WJ, Burke BC, Holmes MD. Application of Hilbert Transform to scalp EEG with EMG. *Human Brain Mapping*. 2003; 19(4):248-272.
- [9] Quiroga RQ, Kraskov A, Kreuz T, Grassberger P. Performance of different synchronization measures in real data: A case study on electroencephalographic signals. *Physical Review E*. 2002; 65: 041903
- [10] Mader SS. Understanding Human Anatomy and Physiology. 5ª ed. Nova Iorque: McGraw Hill, 2005.
- [11] Daly I; Nasuto SJ.; Warwick K. Brain computer interface control via functional connectivity dynamics. *Pattern Recognition*. 2012; 45(6):2123-2136.