Investigação da conectividade funcional a partir de dados de eletroencefalografia durante tarefas de memória de trabalho

Palavras-Chave: EEG, Conectividade funcional, Sincronização por Motifs

Autores(as):

Márcio Vinicius Nascimento da Silva, IFGW – UNICAMP

Profª. Drª. Gabriela Castellano (orientadora), IFGW – UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A eletroencefalografia (EEG) é uma das técnicas mais antigas utilizadas para o estudo da dinâmica cerebral, e mede sinais elétricos provenientes dos disparos de grandes populações de neurônios. Neste estudo, o foco foi utilizar conectividade cerebral, mais especificamente, conectividade funcional, para analisar dados de EEG de indivíduos realizando duas tarefas cognitivas, sendo realizado com base nos dados gerados na pesquisa de Dimakopoulos *et al* [1], que, com o objetivo de estudar quantitativamente como estímulos visuais e sonoros contribuem para a manutenção da memória de trabalho, mediram impulsos elétricos do cérebro de pacientes com epilepsia e imuno-resistentes a medicamentos utilizando EEG e EEG interno (iEEG), enquanto eles liam, ouviam, memorizavam e respondiam a um teste de memória. Utilizando essa tarefa e equipamentos, foi descoberto que o fluxo de informação no cérebro dos pacientes ao ler e ouvir as letras – subtarefa chamada de Codificação – fluía do córtex auditivo para o hipocampo, e era revertido, indo do hipocampo para o córtex auditivo, quando o paciente respondia ao teste – subtarefa chamada de Resposta [2].

METODOLOGIA:

Os dados de EEG presentes em [1] consistem de medições de 15 indivíduos, variando entre 3 e 7 sessões para cada indivíduo e de 8 a 23 eletrodos. A taxa de aquisição dos dados era de 200 Hz e cada sessão durou cerca de 5 minutos. O teste (tarefa) citado anteriormente consiste em um tempo de fixação (1 s), seguido de uma sequência de letras exibida na tela (4, 6 ou 8 letras) por 2 s (codificação), enquanto um membro do laboratório as pronunciava, desaparecendo por 3 s (manutenção) e, em seguida, apresentando uma nova letra (sem tempo definido), na qual o paciente deveria usar sua memória de trabalho para determinar se ela pertencia ao conjunto anterior

(recuperação); o presente trabalho analisou as subtarefas de Codificação e os últimos 2 s da Manutenção, utilizando softwares baseados em Python e Matlab (como EEGLAB e a biblioteca MNE).

Cada indivíduo repetiu essa tarefa 50 vezes em cada sessão (50 épocas). Utilizando o Matlab, foi possível isolar todas as épocas de codificação e manutenção dos sinais inteiros (para cada indivíduo e sessão) e exportar como duas matrizes individuais para serem posteriormente analisadas no Python (que dariam, posteriormente, origem às matrizes de conectividade). Essas matrizes tinham dimensão de (canais, pontos, épocas). Após exportação para o Python, os dados foram separados em diferentes bandas de frequência: 1 a 4 Hz, 4 a 8 Hz, 8 a 12 Hz, 12 a 32 Hz e 32 a 90 Hz, correspondendo, respectivamente às bandas Delta, Theta, Alfa, Beta e Gama, adicionando então, às matrizes anteriormente citadas, uma dimensão correspondente às bandas de frequências.

Posteriormente, utilizou-se o método da sincronização por Motifs (com base em [3]) como método de conectividade funcional.

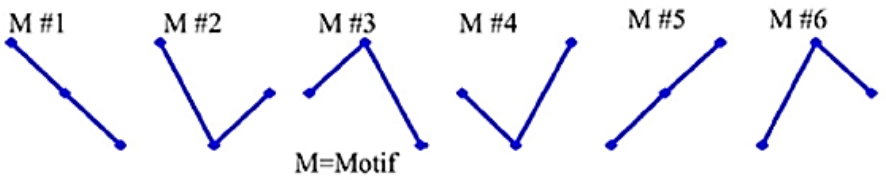

Figura 1: Ilustração do conjunto de possíveis padrões de variação do sinal (motifs) para um conjunto de três pontos (grau 3). Extraída de (Rosário, 2013).

Motifs são sequências de padrões que podem ser extraídas de sinais de EEG; desta forma, este pode ser pensado como sendo constituído de uma sequência de motifs [3]. Um motif M é caracterizado por seu grau, que é o número de pontos utilizados para sua construção, e pelo lag (λ) que é o intervalo adotado entre estes pontos. O método de sincronização por motifs consiste em traduzir duas séries temporais dadas para sequências de motifs e, então, analisar o número de vezes em que o mesmo motif (isto é, o mesmo padrão da sequência do sinal de EEG) é encontrado nas duas séries, para diferentes tempos de atraso (τ). Matematicamente, dadas as séries A e B de sequências de motifs, esta análise é traduzida pelo coeficiente c_{AB}:

$$c_{AB} = max\left(\sum_{i=1}^{L_m} J_i^{\tau_0}, \sum_{i=1}^{L_m} J_i^{\tau_1}, \ldots, \sum_{i=1}^{L_m} J_i^{\tau_n}\right).$$

Nessa expressão, $J_i^{\tau} = 1$, se $M \neq A_i = M \neq B_i$ e $J_i^{\tau} = 0$, caso contrário; e L_m é o comprimento (número de amostras) da série de motifs. Desta forma, cada vez que o mesmo motif é encontrado em ambas as séries dentro do intervalo de tempo de atraso considerado, atribui-se o valor 1 ao coeficiente J correspondente àquela interação. O intervalo todo da série é percorrido variando-se o índice i, e são considerados diferentes tempos de atraso. O coeficiente c_{BA} é definido de forma análoga a c_{AB}. Note

que, para um motif de grau n, o comprimento L_m será dado, em termos do comprimento L_0 da série de EEG original, por $L_m = L_0 - (n - 1)$. Em seguida é definida a sincronização, Q_{AB}, dada por:

$$Q_{AB} = \frac{max\{c_{AB}, c_{BA}\}}{L_m},$$

que varia entre 0 e 1 [3].

Desta forma, o método de sincronização por motifs permite construir uma matriz de conectividade, em que cada elemento da matriz é constituído pelo grau de sincronização Q_{AB} entre duas séries temporais de EEG. Assim, para uma base de dados de n eletrodos, essa matriz tem dimensão n por n. Para nossa pesquisa, que tem números variados de eletrodos por sessão, indo de 8 a 23, as matrizes resultantes possuem uma subdimensão (canais, canais) de 8 por 8 a 23 por 23. Após a aplicação do método à dimensão dos pontos, as matrizes que inicialmente possuíam dimensões (épocas, bandas, canais, pontos) , ficaram com dimensões (épocas, bandas, canais, canais, atrasos).

Dos 15 indivíduos presentes no dataset, foram selecionados 10, todos estes com 17 canais de EEG comuns, para facilitar análises posteriores: C3, C4, Cz, F3, F4, F7, F8, Fz, O1, O2, P3, P4, Pz, T5, T6, A1 e A2 (no sistema 10 - 20). Posteriormente, os canais auriculares (A1, A2) foram também removidos, ficando então este conjunto com os 15 canais restantes. Vale ressaltar que cada indivíduo possui mais de uma sessão, e todas foram analisadas. Para este conjunto de 10 indivíduos e 15 canais, foram então montadas as matrizes de conectividade, utilizando o Método de Sincronização por Motifs. Para cada sessão de um indivíduo, foram montadas duas matrizes de conectividade: a matriz de codificação, considerando os 2 s de codificação para cada tarefa; e a matriz de Manutenção, considerando os últimos 2 s do período de manutenção para cada tarefa, ambas as matrizes considerando 50 tarefas realizadas. Na aplicação dos motifs, ainda foi considerado uma dimensão extra de atrasos, indo de 0 a 3 pontos. Assim, as matrizes inicialmente possuíam formato (50, 5, 17, 17, 4) correspondente às épocas, bandas de frequência, canais, canais e atrasos.

Para facilitar as análises, diminuindo os dados a serem analisados posteriormente, das matrizes citadas, escolheu-se os atrasos que possibilitam conectividade máxima e após isso calculou-se a média dos dados das matrizes (de conectividade máxima) para todas as (50) épocas, obtendo então matrizes de manutenção e de codificação de dimensões (5,17,17). Destas matrizes, extraiu-se medidas de conectividade "Força de entrada" "Força de saída", "Força total" e "Eficiência global". As medidas extraídas das matrizes visam caracterizar o papel funcional de cada canal na rede cerebral durante as fases de codificação e manutenção da memória de trabalho. A força de entrada e a força de saída quantificam, respectivamente, o total de conexões que um canal recebe e envia para os demais, enquanto a força total corresponde à soma dessas duas componentes. Já a eficiência global avalia o quão eficientemente a informação pode ser transmitida a partir de um determinado canal para todos os outros na rede, considerando os caminhos mínimos entre os nós. Essas métricas permitem

identificar os canais mais centrais e potencialmente relevantes em termos de processamento de informação em cada condição experimental.

Foram organizadas, então, as medidas de conectividade citadas, por região (Central, Frontal, Occipital, Parietal e Temporal) e por bandas de frequência (Delta, Theta, Alfa, Beta e Gama) para cada sessão de cada indivíduo. O próximo passo (em andamento), é analisar estatisticamente como esse conjunto de medidas se diferencia para as épocas de codificação e manutenção e para cada região (e banda), e relacionar com os resultados da pesquisa anterior [2].

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A seguinte figura apresenta um dos resultados desse trabalho, que é o parâmetro de rede "Força total" (normalizada) para diferentes regiões corticais e bandas de frequência para diferentes sessões de todos os participantes, somando 35 valores dessa medida para cada combinação de banda de frequência e região em cada condição analisada (ou seja, cada caixa possui 35 valores).

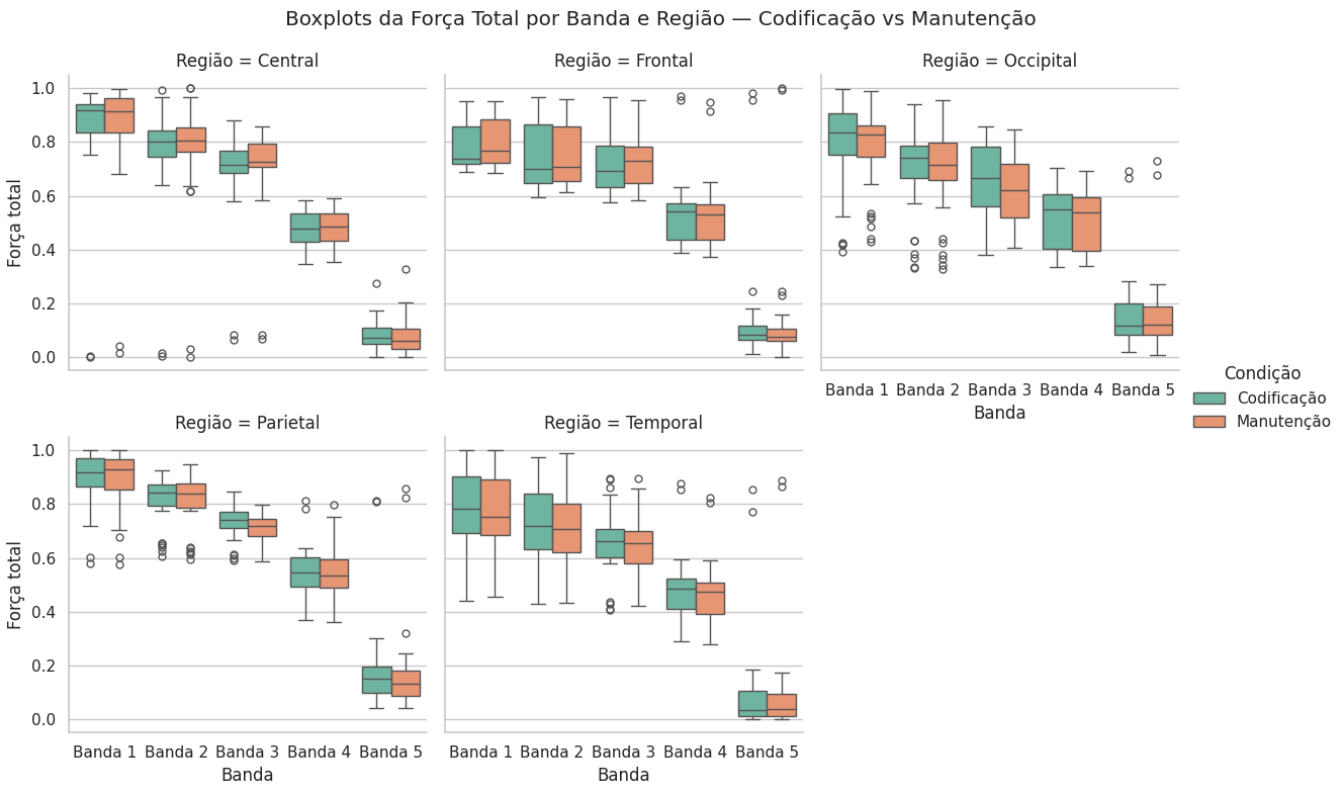

Figura 2: Gráficos da Força total por bandas de frequência e regiões corticais comparando as épocas de codificação e manutenção para as sessões de todos os indivíduos.

Para avaliar se as diferenças entre as condições de codificação e manutenção são estatisticamente significantes nos parâmetros de Força Total e Eficiência, foi utilizado o teste de Mann-Whitney U, apropriado para comparações entre amostras independentes e sem pressuposto de distribuição normal. Os resultados mostraram que, para a Eficiência, todos os p-valores foram superiores a 0,05, indicando ausência de diferenças estatisticamente significativas entre as condições. Por outro lado, a Força Total apresentou diferenças significativas na banda 3 (Alfa), com $p < 0,05$ nas

regiões occipital (p = 0,0094) e frontal (p = 0,0421). Essa banda é a que apresenta menores p-valores na maioria das regiões, tornando-a um alvo para futuras análises. Nos gráficos apresentados na figura 2, nota-se também que, com exceção da banda gama, onde a força total é sempre maior nas condições de codificação, essa medida se apresenta superior em uma condição com relação à outra em algumas regiões (nas mesmas bandas), padrões que se invertem quando analisamos outras regiões, o que também pode ser alvo de análises posteriores. A banda gama é amplamente associada a atividades que convocam maior esforço cognitivo, dessa forma é intuitivo que a Força total siga o padrão analisado (de ser maior para as tarefas de codificação) em todas as regiões para essa mesma banda, já que na codificação estão ocorrendo estímulos visuais e sonoros de forma simultânea.

Percebe-se, ainda, que os valores dessa medida variam entre as regiões e bandas, com tendência geral de menores valores para as bandas Beta e Gama (de maior frequência) independentemente da condição experimental, concordando com a literatura, que mostra queda da conectividade funcional justamente nessas bandas de frequência como visto em [4] e em [5].

CONCLUSÕES:

A partir do conjunto de dados iniciais, o estudo possibilitou a computação de conectividade funcional e de medidas de conectividade, que posteriormente permitirão uma compreensão mais profunda acerca de como as diferentes regiões cerebrais se comportam em diferentes estágios do teste de memória. Embora o EEG de escalpo apresente limitações em termos de resolução espacial — não sendo capaz de acessar diretamente regiões profundas como o hipocampo, tradicionalmente associado à memória de trabalho —, as medidas extraídas fornecem uma perspectiva valiosa sobre os padrões de comunicação entre regiões corticais. Dessa forma, mesmo com as restrições inerentes à técnica, torna-se possível inferir características relevantes da dinâmica cerebral envolvida nos processos cognitivos analisados.

BIBLIOGRAFIA

[1] Dimakopoulos V *et al*. ‘Dataset of intracranial EEG, scalp EEG and beamforming sources from epilepsy patients performing a verbal working memory task’,.doi: 10.18112/openneuro.ds004752.v1.0.1

[2] Dimakopoulos V *et al*. (2020), ‘Information flows from hippocampus to auditory cortex during replay of verbal working memory items’. doi: 10.7554/eLife.78677

[3] Rosário, R. S. et al. (2015) ‘Motif-Synchronization: A new method for analysis of dynamic brain networks with EEG’, Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, 439, pp. 7–19. doi: 10.1016/j.physa.2015.07.018.

[4] CHU, C. J. *et al*. ‘EEG functional connectivity is partially predicted by underlying white matter connectivity’. *NeuroImage*, San Diego, v. 108, p. 23–33, 2015. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.033.

[5] ZHANG, Chong *et al.* ‘Differential EEG Characteristics during Working Memory Encoding and Re-encoding’. 10th International Winter Conference on Brain–Computer Interface (BCI), 2022, Gangwon-do, Korea. Anais [...] IEEE, 2022. doi: 10.1109/BCI53720.2022.9735117.

[6] Olofsen, E., Sleigh, J. W. and Dahan, A. (2008) ‘Permutation entropy of the electroencephalogram: a measure of anaesthetic drug effect’, British Journal of Anaesthesia, 101(6), pp. 810–821. doi: 10.1093/bja/aen290.

[7] Ribeiro, F. L. et al. (2021) ‘Inferring the heritability of large-scale functional networks with a multivariate ACE modeling approach’, Network Neuroscience, pp. 1–42. doi: 10.1162/netn_a_00189.