

Relatório Sintético (R1) – Bolsa TT-V “Arquitetura e Desenvolvimento de Software”

Neuromat - USP

Eduardo Werley S. Ângelos (beneficiário*) , Prof. Jorge Stolfi (supervisor)

Universidade Estadual de Campinas

Agosto de 2021

Resumo

O projeto de pesquisa visa o desenvolvimento, adaptação, manutenção e implantação de software aberto para suporte em temáticas relacionadas aos objetivos científicos e educacionais do CEPID Neuromat. Na presente etapa foram desenvolvidas atividades específicas relacionadas ao sub-item de projeto “Programas para análise de dados de captura de movimento produzidos por equipamentos adquiridos pelo NeuroMat”, particularmente em cooperação com o grupo de pesquisa do Neuromat na USP de Ribeirão Preto. Objetiva-se automatizar o processo de captura de sinais de eletromiograma (EMG) resultantes de estimulações cerebrais, almejando encontrar a máxima resposta de estimulação para um determinado músculo-alvo.

1. Atividades Desenvolvidas

A presente etapa de projeto pode ser melhor compreendida no contexto de Estimulação Magnética Transcraniana (EMT, ou TMS, do inglês *Transcranial Magnetic Stimulation*), um procedimento não invasivo de estimulação de circuitos neurais utilizando campos magnéticos induzidos por bobinas sobre o escalpo (Yokota et al., 2019). A atividade elétrica muscular produzida como resposta ao campo elétrico no córtex cerebral é conhecida pela sigla MEP (*motor evoked potential*), comumente capturada por eletromiogramas de superfície. A amplitude e latência dos MEPs são as grandezas de maior interesse clínico. Sessões de TMS vêm sendo aplicadas com sucesso no tratamento de estados dolorosos e em doenças como *Parkinson* e depressão.

O grupo Neuromat na USP de Ribeirão Preto vem desenvolvendo ferramentas de auxílio à *neuronavegação*, que permite o posicionamento e localização em tempo real e com precisão em meio às estruturas anatômicas cerebrais utilizando imagens de ressonância ou tomografia (Souza et al., 2018). Um sistema de controle para um braço robótico está também sendo projetado para automatizar o processo de TMS, visando encontrar a localização e orientação das

* Processo Fapesp 2021/01879-2, com vigência de 01/04/2021 a 31/03/2022

bobinas que resultem em uma máxima estimulação para um dado músculo-alvo. Nesse sentido, torna-se necessário o desenvolvimento de modelos que: i) relacionem as coordenadas no espaço tridimensional de neuronavegação à amplitude dos MEPs; ii) determinem a localização mais provável da região do MEP de maior amplitude a partir de uma sequência de amostras iniciais. As amostras devem ser colhidas durante a sessão de TMS, com a bobina posicionada pelo braço robótico nos pontos determinados pelo método de otimização.

1.1 Descrição do problema

O problema em questão pode ser formulado como encontrar o máximo de uma função “amplitude de MEP” desconhecida, $F(X, Y, Z, \alpha, D)$, para um estímulo de intensidade padrão, onde: X, Y, Z são as coordenadas de neuronavegação no ponto de estimulação no escalpo; α é a orientação angular da bobina em relação ao eixo de referência; e D é a distância do escalpo à bobina. As coordenadas podem ser convertidas para uma representação essencialmente bidimensional efetuando-se uma projeção esférica seguida de uma projeção polar zenital (a um plano tangente aos polos), de forma que a coordenada radial seja a latitude a partir do polo norte. As novas coordenadas x, y serão dadas por:

$$x = R \times \theta \times \cos(\varphi) \quad (1.1)$$

$$y = R \times \theta \times \sin(\varphi) \quad (1.2)$$

onde $\theta = \arctan(\sqrt{X^2 + Y^2}/Z)$ é o ângulo polar, $\varphi = \arctan(Y/X)$ é o azimute, e R é o raio aproximado do escalpo. Para R unitário, x e y serão dados em radianos.

Supõe-se que a função F pode ser decomposta da seguinte forma:

$$F(x, y, \alpha, D) = F_p(x, y) \cdot \mu_A(x, y, \alpha) \cdot \mu_D(x, y, D) \quad (1.3)$$

em que:

$F_p(x, y)$ é a resposta máxima (em μV) que pode ser obtida no ponto (x, y) com a bobina encostada no escalpo e na orientação ótima;

$\mu_A(x, y, \alpha)$ é um fator de atenuação devido à orientação da bobina ($\mu_A = 1$ quando α está em uma orientação ótima no ponto x, y , e menor que 1 caso contrário).

$\mu_D(x, y, D)$ é um fator de atenuação devido à distância entre bobina e escalpo, e será 1 para $D = 0$ (bobina encostada no escalpo), e menor que 1 para D crescente.

Uma vez que a amplitude de F (em μV) pode ser medida por EMGs, resultando em uma lista de triplas (x_i, y_i, F_i) para cada paciente e músculo-alvo, o problema pode ser entendido como encontrar o máximo da função a partir de um conjunto finito e reduzido de medidas. Uma representação de F pode ser obtida ajustando-se uma amostra inicial dos dados (via mínimos

quadrados) a uma função $h(x, y)$ suave e contínua, ou seja:

$$F = h(x, y) + \epsilon$$

em que ϵ é o vetor de erros de medição, podendo conter, a princípio, imprecisões relacionadas a α e D . Visto que tais parâmetros são funções fixas de (x, y) , o problema na versão final poderá também ser reduzido à otimização de uma função F de duas variáveis.

Havendo sido definido o modelo inicial de F , objetiva-se então encontrar o MEP de maior amplitude realizando o mínimo possível de consultas (*probes*) à função, ou seja, com o menor número de amostras. Várias estratégias de otimização não linear estão sendo consideradas para esta tarefa, como inferência Bayesiana (Tervo et al., 2020). A presente etapa desta pesquisa focou-se em um método baseado em *simplexos*, aqui denominado de SVE (*simplex vertex-edge*). Um *simplexo* n -dimensional é uma lista V de $n+1$ pontos (vértices) em R^n , para $n \geq 0$. Dois vértices distintos quaisquer definem uma aresta. A partir de K valores de uma função quadrática F amostrados nos vértices e pontos médios das arestas de um *simplexo* n -dimensional V , o método SVE ajusta a função dada aos valores amostrados e calcula seu ponto estacionário. Para $n = 2$, tem-se um *simplexo* triangular, com $K = 6$.

Em cada iteração, um *simplexo* centrado na estimativa inicial $\mathbf{x}^0[0 \dots n-1]$ para o ótimo de F (neste problema, o valor máximo) é gerado aleatoriamente. O raio r do *simplexo* é ajustado dinamicamente a partir de um valor inicial r_{Ini} , dentro dos limites $[r_{Min}, r_{Max}]$. O ponto ótimo \mathbf{x}^* é encontrado quando o erro em relação à estimativa anterior for menor que uma tolerância ϵ , ou quando um determinado número de iterações for atingido.

1.2 Experimentos e Discussão

Uma vez que o braço robótico ainda encontra-se em desenvolvimento, o método SVE foi testado em diversas funções F definidas algebricamente. Cada função é um polinômio de grau 6 nas variáveis x, y . Para tornar os testes mais significativos, cada função de teste foi escolhida ajustando-se os coeficientes do polinômio, pelo método de mínimos quadrados, a a uma série de medidas (x_i, y_i, F_i) realizadas anteriormente pela equipe Neuromat. Nesses experimentos anteriores, foram medidas as respostas de 4 sujeitos, com dois valores de intensidades de estimulação de bobina (110% e 120%) e 4 músculos alvos: flexor radial do carpo (FRC), flexor curto do polegar (FCP) e abductor do mínimo (ADM). Em cada caso foram tomadas medições em $N = 60$ pontos do escalpo escolhidos manualmente, sendo registradas as coordenadas de neuronavegação x_i, y_i e z_i , além da amplitude (F_i), em μV , e latência dos MEPs para cada intensidade de estimulação.

Um script Python foi desenvolvido para leitura dos dados a partir de planilhas em formato Excel e csv, e conversão para coordenadas bidimensionais x, y . Foram desenvolvidas rotinas

(*wrappers*) em Python para interface com uma biblioteca prévia já desenvolvida em linguagem C implementando o método de otimização SVE (Pereira, 2013). Foram geradas bibliotecas dinâmicas (.so) para interface Python utilizando *ctypes*.

Na Figura 1.1 mostra-se a função ajustada $h(x, y)$ para diferentes músculos alvos do sujeito “04”, considerando intensidade de estimulação 120%. Os pontos de amostragem (x_i, y_i) estão representados em círculos azuis. Já na Figura 1.2 são mostrados os respectivos resíduos $(r_i = F_i - h(x_i, x_i))$, em segmentos com ponta azul, possuindo comprimentos proporcionais à magnitude do erro ϵ_i e fator de escala arbitrário. A direção do segmento indica o sinal do resíduo. É possível observar que, para o conjunto de dados utilizado, a utilização de polinômios de grau 6 provou ser um meio-termo razoável entre minimizar os resíduos e evitar oscilações espúrias nas lacunas de F entre os pontos de amostragem. Não obstante, foram encontrados resíduos de valores elevados (vide Fig.1.2c). Dentre as diversas fontes possíveis de erros em ϵ_i , algumas podem ser destacadas: i) erro na medida de F ; ii) variação natural da intensidade de resposta para o mesmo estímulo; iii) variação da intensidade do estímulo devido à variação na orientação da bobina e na distância ao escalpo; iv) erros nas coordenadas de neuronavegação x_i, y_i e z_i ; v) erros de aproximação pelo fato de a função real não ser um polinômio de grau 6.

Na Figura 1.3 ilustra-se a trajetória do método SVE em busca do máximo da função ajustada $h(x, y)$, a partir da estimativa inicial x^0 (mostrada na cor verde escura). Os simplexos estão delimitados por linhas tracejadas com centros nos pontos de cor verde. Nos cenários avaliados,

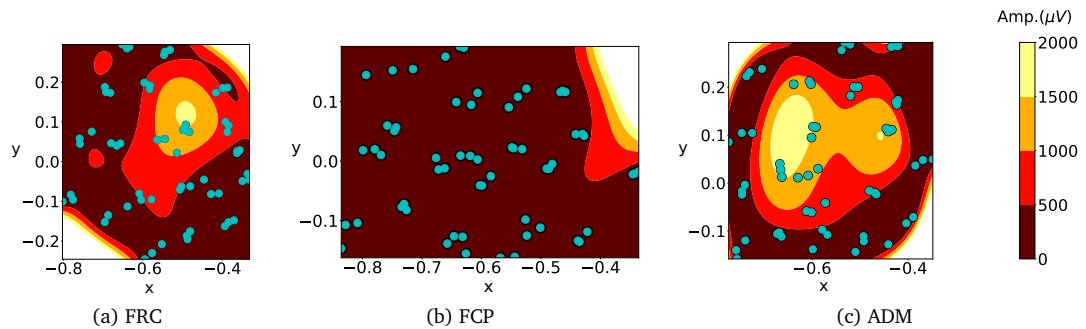


Figura 1.1: Ajuste dos dados de amplitude de MEP (em μV) a um polinômio de grau 6

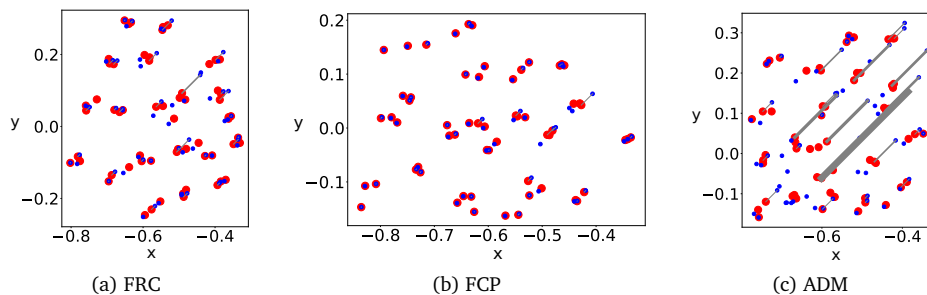


Figura 1.2: Resíduos do ajuste polinomial $r_i = F_i - h(x_i, x_i)$, mostrados em segmentos com pontas azuis

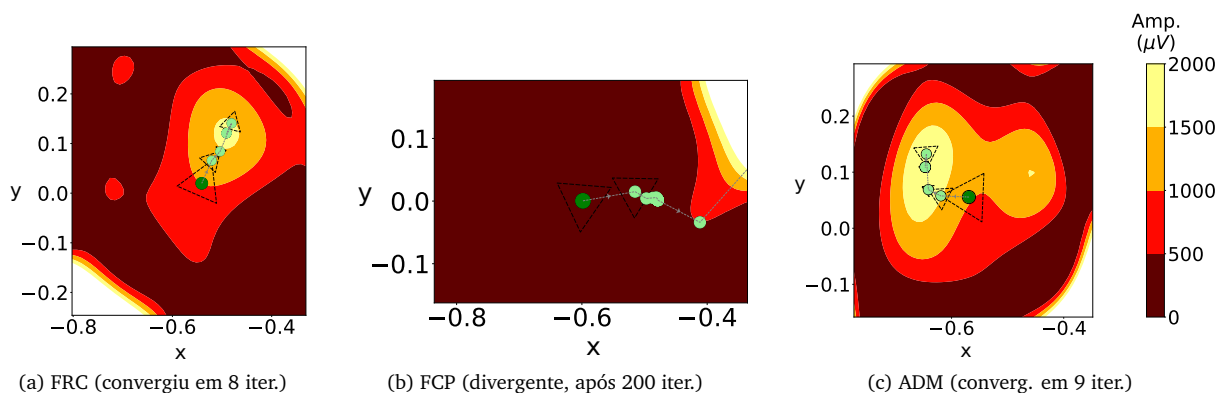


Figura 1.3: Determinação do máximo do polinômio $h(x, y)$ via SVE ($r_{Ini}=0.05$, $r_{Min}=1e^{-7}$, $r_{Max}=0.5$, $\varepsilon = 1e^{-8}$)

o algoritmo apresentou boas características de convergência. Dado o caráter randômico dos simplexos gerados, em alguns casos (Fig.1.3b) houve divergência para a região onde o máximo dos polinômios tende a infinito.

2. Atividades em desenvolvimento e perspectivas futuras

O método está sendo aprimorado de forma a considerar uma função ajustada de base tensorial, ao invés de polinomial. Após finalização desta análise “*offline*”, o modelo será integrado à interface em tempo real com o braço robótico atualmente sendo desenvolvida pelo grupo. A automação dos procedimentos de TMS é de grande interesse não somente para reduzir a duração e desconforto das sessões, mas garantir a repetibilidade e precisão dos processos. Objetiva-se comparar o desempenho do método SVE (número de amostras colhidas para uma dada precisão especificada) a outros algoritmos, como a proposta em (Tervo et al., 2020). Após a conclusão desta etapa, o projeto seguirá com os demais tópicos definidos no cronograma inicial.

Referências Bibliográficas

- Pereira, D. R. (2013). *Fitting 3D deformable biological models to microscope images*. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Computação, Campinas, SP.
- Souza, V. H., Matsuda, R. H., Peres, A. S., Amorim, P. H. J., Moraes, T. F., Silva, J. V. L., and Baffa, O. (2018). Development and characterization of the invesalius navigator software for navigated transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, 309:109–120.
- Tervo, A. E., Metsomaa, J., Nieminen, J. O., Sarvas, J., and Ilmoniemi, R. J. (2020). Automated search of stimulation targets with closed-loop transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage*, 220:117082.
- Yokota, T., Maki, T., Nagata, T., Murakami, T., Ugawa, Y., Laakso, I., Hirata, A., and Hontani, H. (2019). Real-time estimation of electric fields induced by transcranial magnetic stimulation with deep neural networks. *Brain Stimulation*, 12(6):1500–1507.