

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

Neuromat - USP

Eduardo Werley S. dos 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 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 ori-

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

entação das 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_c, y_c serão dadas por:

$$x_c = R \times \text{incl} \theta \times \cos(\varphi) \quad (1.1)$$

$$y_c = R \times \text{incl} \theta \times \sin(\varphi) \quad (1.2)$$

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, $\varphi = \arctan(y/x)$ e $\text{incl} = \arctan(\sqrt{x^2 + y^2}/z)$. Assumindo R unitário inicialmente desconhecido, x_c e y_c , x e y serão dados em radianos.

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

$$F(x_c, y_c, \alpha, D) = F_p(x_c, y_c) \cdot \mu_A(x_c, y_c, \alpha) \cdot \mu_D(x_c, y_c, D) \quad (1.3)$$

em que:

$F_p(x_c, y_c)$ é a resposta máxima (em μV) que pode ser obtida no ponto (x_c, y_c) 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_c, y_c) , 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_{c_i}, y_{c_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 $h(x_c, y_c)$ suave e contínua, ou seja:

$$F = h(x_c, y_c) + \epsilon$$

em que ϵ é o vetor de erros de medição. ~~Para fins de simplificação, os parâmetros, 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 ~~medições. Nesta pesquisa foi aplicada uma estratégia amostras. Várias estratégias de otimização baseada em 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 denominada de método denominado de SVE (*simplex vertex-edge*).~~ Um *simplexo* n -dimensional é uma lista V de $n + 1$ pontos (*vértices*) em R^n , para $n \geq 0$; ~~denominados de vértices.~~ Dois vértices distintos quaisquer definem uma aresta. A partir dos valores $F_v[0 \dots K(n) - 1]$ de K valores de uma função quadrática F nos nós de um dado amostrados nos vértices e pontos médios das arestas de um *simplexo* n -dimensional V , o método SVE ~~busca encontrar as coordenadas baricêntricas do ajusta a função dada aos valores amostrados e calcula seu ponto estacionário de F no espaço afim gerado por V .~~ Para $n = 2$, tem-se um *simplexo* triangular, com $K = 6$.

Em cada iteração, um *simplexo* centrado na estimativa inicial $x^0[0..n-1]$ $x^0[0 \dots n - 1]$ 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 $x^* - x^*$ 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

O método foi testado utilizando dados de EMG obtidos a partir de experimentos prévios realizados pela equipe Neuromat ~~envolvendo, uma vez que o braço robótico ainda encontra-se em desenvolvimento.~~ A função F foi definida algebricamente: um polinômio de grau 6 em (x, y) . Para tornar o teste mais significativo, o polinômio foi ajustado a medidas de MEPs de 4 sujeitos, considerando 2 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 ~~efetuadas 60 tomadas~~ medições ~~e 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_c, y_c, x_i, y_i~~ . A rotina `curve_fit` da biblioteca `scipy.optimize` foi aplicada para o ajuste dos dados ~~a um~~ ao polinômio ~~$h(x_c, y_c)$~~ de ~~sexto grau (28 coeficientes desconhecidos)~~. Foram desenvolvidas rotinas (*wrappers*) em Python para interface com uma biblioteca prévia já desenvolvida em linguagem C implementando o método de otimização SVE [1]. Foram geradas bibliotecas dinâmicas (.so) para interface Python utilizando *ctypes*.

Na Figura 1.1 mostra-se a função ajustada ~~$h(x_c, y_c)$~~ $h(x, y)$ para diferentes músculos alvos do sujeito “04”, considerando intensidade de estimulação 120%. Os pontos de amostragem (~~x_c, y_c, x_i, y_i~~) estão representados em círculos azuis. Já na Figura 1.2 são mostrados os respectivos resíduos (~~$r_i = F_i - h(x_c, y_c)$~~ $r_i = F_i - h(x_i, y_i)$), 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 ; ~~ou v)~~ erros de aproximação devidos ao 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 ~~$h(x_c, y_c)$~~ $h(x, y)$, 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, 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.~~

delimitados por linhas tracejadas com centros nos pontos de cor verde. Nos cenários avaliados, 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.

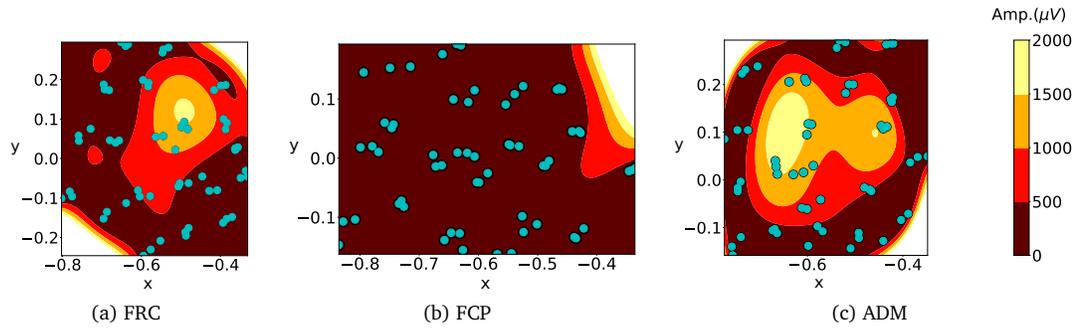


Figura 1.1: Ajuste dos dados de amplitude de MEP (em μV) a um polinômio de grau 6

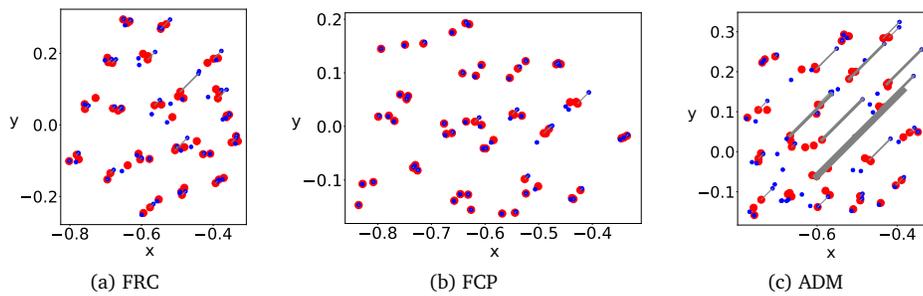


Figura 1.2: Resíduos do ajuste polinomial $r_i = F_i - h(x_{c_i}, x_{c_i})$, mostrados em segmentos com pontas azuis

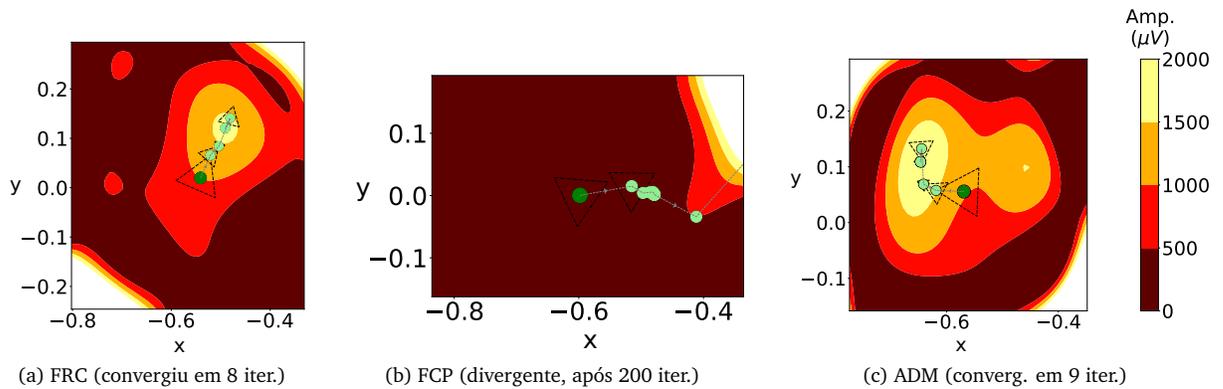


Figura 1.3: Determinação do máximo da função polinomial $h(x_c, x_c)$ do polinômio $h(x, y)$ via método SVE ($r_{Ini} = 0.05$, $r_{Lini} = 0.05$, $r_{Min} = 1e^{-7}$, $r_{Max} = 0.5$, $\epsilon = 1e^{-8}$)

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 data precisão especificada](#)) a outros algoritmos, como a proposta em (Tervo et al., 2020), **baseada em inferência Bayesiana**. Após a conclusão desta etapa, o projeto seguirá com os demais tópicos definidos no cronograma inicial.

Referências Bibliográficas

- 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.