

Análise da complexidade de EEG durante estimulação elétrica em regime permanente usando entropia de permutação

L.F. Pereira¹; L.P. Volpi¹; M. Cagy¹; C.J. Tierra Criollo¹

¹ Programa de Engenharia Biomédica/COPPE/Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil
e-mail: f.pereiraluiz@peb.ufrj.br

Abstract: *In this study, we evaluated the application of permutation entropy as a method to investigate the complexity of the electroencephalographic (EEG) signals related to the somatosensory cortical area during steady-state sinusoidal electrical stimulation of 3 kHz peripherally. Twenty-five healthy volunteers participated in the present study and their EEG signals were filtered from 1 to 40 Hz for analysis. Results demonstrated that there was a change in temporal dynamics in C3', Cz' and C4', revealing an increase in brain activity's complexity.*
Keywords: *EEG, Sinusoidal electrical stimulation, Steady-state regimen.*

Introdução

Deficiências somatossensitivas são observadas em diversas patologias, como diabetes e acidente vascular cerebral [1,2], com deficiências táteis observadas em mais de 60% dos indivíduos [1].

A atividade cortical relacionada a sintomas somatossensitivos, apesar de sua importância na execução e recuperação da atividade motora [3], ainda é pouco explorada quando comparada à atividade cortical relacionada aos sintomas motores [1,4]. O reconhecimento de padrões e a extração de informações de sinais de eletroencefalograma (EEG) podem possibilitar o diagnóstico mais precoce de neuropatias ou favorecer o desenvolvimento ou aprimoramento de técnicas e equipamentos terapêuticos, como interfaces cérebro-máquina (ICM) [5].

Com a finalidade de buscar a compreensão sobre a diversidade de funções cerebrais, a teoria da informação vem sendo aplicada, por exemplo, em estudos neurofisiológicos com estímulos sensoriais [6]. Baseada nesta teoria, a entropia estima a incerteza de um determinado evento. Visando à aplicação em séries temporais, desenvolveu-se a entropia de permutação (EP), que associa os conceitos de entropia e dinâmica simbólica [7]. Presume-se que uma atividade sensorial regular, ou estruturada, conduziria a uma menor entropia, devido à limitação da distribuição de seus padrões [8], ou seja, acarretando uma menor complexidade dos sinais.

Este estudo visa investigar se ocorrem modificações na complexidade dos sinais biológicos de EEG durante a estimulação elétrica senoidal em regime permanente (ES) de nervo periférico aplicando-se a EP.

Entropia

Baseada na teoria da informação descrita por Shannon (1948), a entropia estima a incerteza de um determinado evento e , de certa forma, caracteriza sua distribuição de probabilidade [10], matematicamente expressa como demonstrado na equação 1:

$$S[P] = -\sum_{i=1}^M p_i \log_2(p_i), \quad (1)$$

sendo P uma variável discreta aleatória com distribuição temporal ($s_t: t = 1, \dots, M$) e p_i a probabilidade do i -ésimo elemento do espaço amostral de P .

Pode-se observar que, para eventos equiprováveis, onde $p_i = 1/M$, a entropia atinge seu valor máximo, igual a $\log_2 M$ [8,9].

A base logarítmica utilizada é a base 2 e, por esta escolha, o *bit* é a unidade de informação mensurada [6,8,9].

Baseando-se nesta entropia, Bandt e Pompe (2002) elaboraram um método capaz de combinar os princípios de entropia e de dinâmica simbólica, elaborando uma nova maneira de mensurar a complexidade, de forma simples, porém robusta [11], denominada de Entropia de Permutação (EP) [7].

Todavia, o cálculo desta entropia é dependente de alguns parâmetros: a dimensão embutida n e o atraso temporal τ . Dada uma série temporal $X = (x_t: t = 1, \dots, T)$, criam-se vetores com n elementos consecutivos, distanciados em τ , definidos como $(X_t, X_{(t+\tau)}, \dots, X_{t+(n-1)\tau})$, com t variando ao longo da série.

Estipulam-se padrões ordinais de permutação π_k , observando-se a ordenação dos elementos dentro dos vetores criados. Usualmente, inicia-se o índice $k = 0$ dos padrões ordinais com a sequência crescente dos elementos no vetor de permutação.

Após a criação dos padrões ordinais, com $k = 0$ a $(n! - 1)$, determina-se a probabilidade de os mesmos ocorrerem, calculando-se, em seguida, a EP pela equação 2:

$$H(n) = -\sum_{k=0}^{n!-1} p(\pi_k) \log_2 p(\pi_k), \quad (2)$$

onde a soma acontece nas $n!$ possíveis permutações π_k de ordem n , e $p(\pi_k)$ é a frequência relativa da permutação π_k .

Este somatório representa a informação compreendida entre os n valores sucessivos da série temporal X . Para tal, tem-se como limites $0 \leq H(n) \leq \log_2 n!$, onde o limite inferior indica um sistema de maior determinismo, enquanto o limite superior indica um sistema completamente aleatório, dentro do qual existe a mesma possibilidade de ocorrência de todas as $n!$ permutações possíveis. Dito isto, observa-se que há alguma dinâmica na série temporal quando $H(n) < \log_2 n!$ [7].

Admitindo-se, por exemplo, uma série temporal $X = (5, 9, 4, 6, 8, 3, 7, 2, 4)$, com $T = 9$ amostras, para $n = 2$ e $\tau = 1$, podem-se construir dois padrões de permutação, apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Padrões ordinais para a série temporal X , com dimensão embutida $n = 2$ e atraso temporal $\tau = 1$.

Padrões ordinais	Índice simbólico	Incremento
01	0	Crescente
10	1	Decrescente

Observa-se, então, o cálculo da estimativa de EP na equação 3:

$$H(2) = -\left(\frac{5}{8}\right) \cdot \log_2 \left(\frac{5}{8}\right) - \left(\frac{3}{8}\right) \cdot \log_2 \left(\frac{3}{8}\right) \approx 0.9544 \quad (3)$$

Para que os valores de $H(n)$ estejam normalizados entre 0 e 1 e diferentes dimensões possam ser comparadas, a equação 2 é modificada para:

$$H(n) = -\sum_{k=0}^{n!-1} p(\pi_k) \log_2(\pi_k) / \log_2(n!) \quad (4)$$

Materiais e métodos

Vinte e cinco voluntários sadios foram selecionados para participarem do estudo, aprovado no Comitê de Ética CAAE: 44944515.4.0000.5257. Os indivíduos apresentavam idades entre 19 e 35 anos, não possuíam diagnóstico de patologia neurológica ou neurodegenerativa e não faziam uso de medicações que interferissem na percepção sensorial, aferido por questionário.

Os experimentos foram conduzidos no Laboratório de Processamento de Imagens e Sinais

(LAPIS), pertencente ao Programa de Engenharia Biomédica COPPE/UFRJ. Os voluntários foram, então, posicionados sentados em poltrona confortável, em ambiente climatizado com temperaturas entre 22 e 25°C, mantendo os antebraços apoiados e em pronação. Os indivíduos foram orientados a manterem-se relaxados e de olhos abertos durante todo o experimento e a minimizar a movimentação.

Estimulação elétrica – O equipamento NeuroStim, desenvolvido por Martins (2008), foi utilizado para a geração e aplicação do estímulo elétrico senoidal sobre o ramo superficial do nervo radial do membro superior direito dos voluntários.

Aplicou-se o protocolo sugerido por Martins et al. (2013) para investigação do limiar de sensibilidade (LS) a um estímulo elétrico senoidal com frequência de 3 kHz.

Para o experimento em questão, adotou-se um período de estimulação de 4 s e um período de repouso de 6 s, compondo-se, assim, um bloco de estimulação (BE). Cada indivíduo foi submetido a pelo menos um conjunto de estimulações, com 25 BE cada e amplitude de três vezes o LS. Foram realizados intervalos de um minuto entre os conjuntos de estimulações. Os voluntários foram orientados a interromper o experimento a qualquer momento, caso fosse desejado.

Coleta de sinais biológicos de EEG – A coleta de EEG foi realizada pelo uso de touca sobre o escalpo, configurada como um subconjunto do sistema internacional 10-10, para que a região do córtex somatossensitivo primário (S_1) fosse coberta.

As derivações monopolares utilizadas foram as centrais C3', Cz' e C4' e as parietais P3, Pz e P4, com referência na derivação Fpz.

A frequência de amostragem (f_s) adotada para a coleta foi de 8 kHz, objetivando também a coleta do ES por eletrodo posicionado sobre o braço, para sincronização posterior dos sinais. Todo o processamento dos sinais foi realizado *offline* utilizando o software Matlab® (The Mathworks, EUA).

Processamento dos sinais – Foram utilizadas épocas de 10 s, compostas por 3 s anteriores à ES, 4 s de ES e 3 s posteriores à ES, sincronizadas com o próprio ES. As épocas foram filtradas com um filtro passa-banda *Butterworth* de 4ª ordem, para a faixa de frequência de 1 a 40 Hz e subamostrados para uma f_s de 500 Hz e um filtro *notch* para 60 Hz. Para eliminação de possíveis trechos com artefatos, foram associados dois métodos, o método do desvio-padrão [14] e a rejeição de segmentos por inspeção visual.

A estimativa da complexidade das derivações estudadas de cada sujeito foi realizada ao longo das épocas, com o emprego de uma janela deslizante amostra-a-amostra, com 0,5 segundo de duração.

O primeiro parâmetro a ser determinado para a estimativa da EP foi a dimensão de imersão n , determinada, neste estudo, pelo método dos falsos vizinhos mais próximos (KNN) [15]. Trechos do sinal filtrado de algumas das derivações dos indivíduos, escolhidas aleatoriamente, foram avaliados por algoritmo de KNN para a determinação deste parâmetro, definido como a menor dimensão onde a maioria dos trechos avaliados apresenta 0% de falsos vizinhos.

Para o parâmetro de atraso temporal τ , o valor utilizado foi 1, por ser este o valor mais comum para EEG [11].

Análise estatística – A análise estatística foi realizada por meio do teste de Friedman, onde o valor médio da EP nos intervalos de tempo anterior, durante e posterior a ES (Pré, Per e Pós) foi utilizado para comparação. Os valores médios foram comparados para investigação da hipótese de haver diferença estatística entre os períodos de tempo, em cada derivação, com nível de significância $\alpha = 5\%$ (empregando-se correção de significância de múltiplas comparações), e, como teste *post-hoc*, o Wilcoxon pareado (com correção de Bonferroni).

Resultados

O valor estimado para a dimensão n foi de 5. A aplicação da EP sobre as épocas, considerando o janelamento de 0,5 s, resultou em estimativas entre -2,75 e 6,75 s, sendo $t = 0$ s e $t = 4$ s os instantes inicial e final de ES. A Figura 1 demonstra a *Grand Average* das séries temporais de EP observadas nas derivações analisadas de EEG (filtrados para a faixa de frequência de 1 a 40 Hz) e os *box-plots* com as distribuições dos valores de EP nos períodos analisados. A EP mostrou-se diferente estatisticamente entre os períodos Per-ES e os períodos Pré e Pós-ES nas derivações centrais C3', Cz' e C4' (Tabela 2).

Tabela 2. Valores- p do Teste de Friedman e das comparações *post-hoc* para as derivações estudadas.

Derivações	Friedman	Wilcoxon	
		Pré vs Per e Per vs Pós	Pré vs Pós
Centrais	C3' $p < 0,01$	$p < 0,01$	$p = 0,56$
	Cz' $p = 0,01$	$p < 0,01$	$p = 0,93$
	C4' $p = 0,02$	$p < 0,01$	$p = 0,69$
Parietais	P3 $p = 0,12$	--	--
	Pz $p = 0,43$	--	--
	P4 $p = 0,08$	--	--

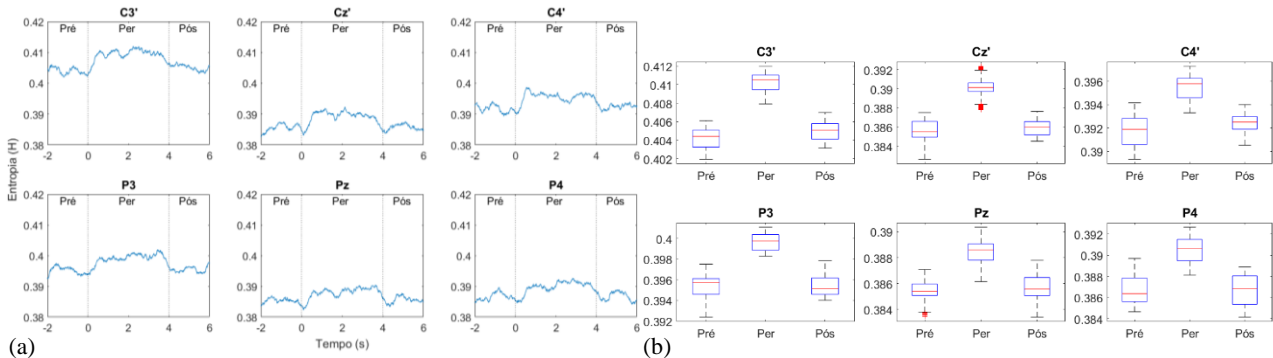


Figura 1. (a) *Grand Average* da série temporal e (b) *box-plots* das distribuições das estimativas de EP dos sinais de EEG das derivações estudadas, com indicação dos períodos Pré, Per e Pós-ES.

Discussão

A análise da EP dos sinais de EEG evidenciou um aumento de complexidade na atividade cortical sobre a S_1 durante a ES, tal como esperado, uma vez que esta região é atuante durante os estímulos somatossensitivos. Apesar de ter-se encontrado esta modificação de forma contralateral ao estímulo, como esperado, ipsilateralmente também foi observada, podendo indicar um processamento de uma atividade mais complexa, como sugerem Hummel e Gerloff (2006). Esta modificação nas

derivações da região central pode ser devida ao tipo de estímulo aplicado neste estudo (em regime permanente).

Estando a complexidade relacionada com possíveis padrões de interações produzidas em redes neuronais [17], seu aumento na região central pode indicar relações estruturais capazes de gerar mais interações, neste caso, relacionadas ao processamento de informações somatossensitivas.

Por outro lado, o fato de não se ter encontrado diferença significativa entre os períodos Pré e Pós-ES sugere que os efeitos desta estimulação se dão de maneira aguda, cessando assim que se

interrompe a estimulação, e não implicando alteração tanto estrutural quanto funcional das redes envolvidas de forma continuada.

O emprego da banda de 1 a 40 Hz, que abrange grande parte da banda gama encontrada no potencial evocado somatossensitivo transitente (até aproximadamente 55 Hz) [18], foi motivado pela possibilidade de comparações com trabalhos anteriores. Liquori (2017), ao realizar análises nesta banda aplicando a EP, detectou variações da complexidade nos ritmos neurais, e, ao subdividi-los em bandas mais estreitas, identificou os ritmos alfa e beta como contribuintes para a variação do sinal EEG, porém, não determinou o quanto cada ritmo contribuiu com a variação observada. Como continuidade do presente trabalho, espera-se subdividir nas bandas delta, teta, alfa e beta, além da gama.

Cabe ressaltar que se preferiu um nível de significância pequeno a se ter um poder de teste controlado, devido ao fato de se empregar uma estatística de múltiplas comparações e por não haver qualquer suporte teórico *a priori* para estabelecer o tamanho do efeito. Neste sentido, a abordagem escolhida envolve o aumento da amostra em trabalhos futuros.

Conclusão

No presente estudo, observou-se que, com a aplicação da EP, houve aumento na complexidade dos sinais de EEG na região cortical S₁ e central durante a estimulação elétrica senoidal em regime permanente de nervo periférico. Entretanto, novos estudos devem ser realizados visando a um melhor esclarecimento sobre a complexidade do sinal de EEG, particularmente, com outras modalidades de estimulação.

Agradecimentos

Os autores agradecem às agências de fomento FINEP, CAPES, CNPq e FAPERJ pelo apoio financeiro.

Referências

- [1] Kessner SS, Bingel U, Thomalla G. Somatosensory deficits after stroke: a scoping review. *Top Stroke Rehabil.* 2016;23(2):136–46.
- [2] Gandolfi M, et al. Electroencephalographic Changes of Brain Oscillatory Activity After Upper Limb Somatic Sensation Training in a Patient With Somatosensory Deficit After Stroke. *Clin EEG Neurosci.* 2015;46(4):347–52.
- [3] Cruccu G, et al. Recommendations for the

clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(8):1705–19.

[4] Sullivan JE, Hedman LD. Sensory Dysfunction Following Stroke: Incidence, Significance, Examination, and Intervention. *Top Stroke Rehabil.* 2008;15(3):200–17.

[5] Silveira J de Á. Análise de Sinais Cerebrais Utilizando Árvores de Decisão. FURG; 2013.

[6] Ghahramani Z. Information Theory. In: *Encyclopedia of Cognitive Science.* Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.

[7] Bandt C, Pompe B. Permutation entropy: a natural complexity measure for time series. *Phys Rev Lett.* 2002;88(17).

[8] Lungarella M, et al. Methods for Quantifying the Informational Structure of Sensory and Motor Data. *Neuroinformatics.* 2005;3:243–62.

[9] Shannon CE. A mathematical theory of communication. *Bell Syst Tech J.* 1948;27:379–423.

[10] Zanin M, et al. Permutation entropy and its main biomedical and econophysics applications: A review. *Entropy.* 2012;14(8):1553–77.

[11] Riedl M, Müller A, Wessel N. Practical considerations of permutation entropy: A tutorial review. *Eur Phys J Spec Top.* 2013;222(2):249–62.

[12] Martins HR. Sistema Para O Estudo Do Limiar De Percepção De Corrente Elétrica Com Forma De Onda Arbitrária. UFMG; 2008.

[13] Martins HR, et al. Current perception threshold and reaction time in the assessment of sensory peripheral nerve fibers through sinusoidal electrical stimulation at different frequencies. *Rev Bras Eng Biomed.* 2013;29(3):278–85.

[14] Tierra Criollo CJ. Monitorização Objetiva da Resposta à Estimulação Somato-sensitiva utilizando Parâmetros Espectrais. UFRJ; 2001.

[15] Kennel MB, Brown R, Abarbanel HDI. Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction. *Phys Rev A.* 1992;45(6):3403–11.

[16] Hummel FC, Gerloff C. Interregional long-range and short-range synchrony: a basis for complex sensorimotor processing. In: *Progress in Brain Research.* 2006. p. 223–36.

[17] Sporns O. Network Analysis, Complexity, and Brain Function. *Complexity.* 2003;8(1):56–60.

[18] Tierra-Criollo CJ, Infantosi AFC. Low-Frequency Oscillations in Human Tibial Somatosensory Evoked Potentials. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(2-B):402–6.

[19] Liquori DM da S. Aplicação da Entropia de Permutação a Sinais de EEG Durante Estimulação Dinâmica de Cenário Virtual. UFRJ; 2017.