
PREDIÇÃO LINEAR APLICADA A SINAIS DE MATRIZES MULTIELETRODO (MEA)

J. A. Ribeiro^{1*}, R. R. Cardoso^{2**} e J. B. Destro-Filho^{3*}

* Faculdade de Engenharia Elétrica/Universidade Federal de Uberlândia - UFU, Uberlândia, Brasil

** Instituto de Física/Universidade Federal de Uberlândia - UFU, Grupo de Estudos Multidisciplinar em Neurociências, Uberlândia, Brasil

e-mail: jack-ribeiro@uol.com.br

Abstract: This paper develops a simple linear-prediction adaptive model for neuronal spontaneous activity, recorded from *in vitro* cell culture by means of multielectrode arrays (MEAs). The application context regards the use of MEAs as neuroimplants for seizures detection, which imposes constraints on the signal-processing techniques. Extensive simulation analysis provides optimal values for the model order, as well as for the step-sizes. The work also discusses convergence time and the model accuracy based on the estimation of the steady-state mean squared error. The model does not require either spike detection or sorting.

Palavras-chave: Matriz Multieletrodo, Predição Linear, Tempo de Convergência.

Introdução

A captação de sinais de atividade neural ou de grupos de neurônios constitui uma pesquisa de grande importância para a Medicina, com objetivo de análise e identificação de patologias; bem como para a Engenharia, que se preocupa com o bom funcionamento da técnica; além da Biologia, voltada para a compreensão de fenômenos fisiológicos associados à codificação neural [1]. Dentre as diversas técnicas encontradas atualmente, uma delas consiste na utilização de microeletrodos, através do dispositivo denominado “matriz multieletrodo” (MEA) [1].

Dentre as diversas patologias que envolvem o sistema nervoso central (SNC), pode-se destacar a epilepsia, cujo tratamento atual envolve o uso de drogas anticonvulsivantes, que se revelam ineficientes em 25% dos casos [2]. Os custos com as terapias tradicionais podem representar despesas proibitivas para a maioria dos pacientes [3]. Assim sendo, torna-se necessário o desenvolvimento de novas terapias, mais eficientes e de custos reduzidos. Neste sentido, pode-se cogitar a utilização de MEAs para a captação de sinais de atividade elétrica cerebral através de técnicas invasivas [2,4]. Surge, assim, a idéia da aquisição e análise destes sinais, ou do EEG, em tempo real, com enfoque em epilepsia, o que pode ser realizado através da utilização dos neuroimplantes. Tais circuitos funcionariam como marca-passos cardíacos, monitorando a atividade elétrica do cérebro e identificando fatores responsáveis

por uma crise, com a possibilidade de provocar uma eletro-estimulação no cérebro ou em um nervo periférico, objetivando eliminar a crise [2]-[5]. Assim, a MEA pode ser considerada como o bloco básico para o desenvolvimento dessa nova terapia. Neuroimplantes impõem restrições/desafios sobre o processamento de sinais. Em particular, exige-se que os algoritmos apresentem baixa complexidade computacional, para permitir uma mínima dissipação de potência [1], o que garante a biocompatibilidade do dispositivo [2,5]. Além disso, a eficiência clínica da terapia baseada em neuroimplantes exige operação em tempo real.

A literatura atual ligada ao processamento de sinais MEA está baseada nos conceitos de Histograma dos Intervalos entre *Spikes* (HIS) [6], necessário para a correta detecção e, posteriormente, classificação dos mesmos. A partir do HIS, pode-se, então, analisar a conectividade entre os neurônios em cultura, através de técnicas no domínio do tempo [7].

Os métodos citados no parágrafo anterior, do nosso conhecimento, não levam em conta as exigências impostas pelos neuroimplantes, em particular no que se refere à aplicação em tempo real. Além disso, considerando-se a não-estacionariedade dos sinais MEA, a correta estimação do HIS exige um janelamento de dados preciso e específico ao sinal, o que também é pouco discutido na literatura [6]-[8]. Neste trabalho, busca-se utilizar a modelagem auto-regressiva diretamente sobre o sinal de atividade neural espontânea, e não sobre o sinal composto pela série de Intervalos Entre *Spikes* (IES). Desta forma, as não-estacionariedades são levadas em conta, ao mesmo tempo que se evita a necessidade de detecção e classificação dos *spikes*, ligadas à geração do sinal IES.

Materiais e Métodos

Aquisição de Dados – Os sinais de atividade neuronal espontânea foram coletados a partir de cultura primária de neurônios corticais de galinha, cultivados em meio de cultura neural básico. Circuitos MEA de 60 eletrodos foram utilizados para as medidas, após 20 dias de cultura *in vitro* das células, com o objetivo de permitir a formação das sinapses entre os neurônios. O tempo de amostragem é de 4 milissegundos. Vide [8] para maiores detalhes. Todos os resultados que se

seguem foram obtidos para sinais cujas amplitudes correspondem à tensão elétrica absoluta associada à atividade neuronal espontânea, e NÃO às amplitudes de séries temporais IES.

Predição Linear – Esse modelo consiste em prever uma amostra de sinal a partir de suas amostras analisadas anteriormente.

$$\hat{x}(n) = \sum_{j=1}^N a_j x(n-j) \quad (1)$$

onde:

- $x(n)$ é o sinal da MEA;
- $\hat{x}(n)$ é a previsão linear para a amostra $x(n)$, calculada a partir das amostras anteriores: $\{x(n-1), x(n-2), \dots, x(n-N)\}$;
- N é a ordem do modelo;
- $\bar{X}(n) = [x(n-1), x(n-2), \dots, x(n-N)]$ é o vetor que contém as amostras do sinal MEA.

Para saber se o modelo está adequado, analisa-se a diferença entre o sinal previsto e o sinal real. Essa diferença é denominada “erro de predição”.

$$e_p(n) = \hat{x}(n) - x(n) \quad (2)$$

onde e_p é o erro de predição.

Processamento dos Dados – Adotou-se o seguinte procedimento iterativo:

- Determinam-se valores para os coeficientes iniciais do filtro. Por exemplo:

$$\bar{A}(n=1) = [1 \ 0 \ \dots \ 0]^T$$

- Para n variando entre 1 e 3000;
- No instante de tempo n , deve-se conhecer o valor da amostra atual $x(n)$ e das amostras anteriores a esta: $\{x(n-1), x(n-2), \dots, x(n-N)\}$.

- 1) Calcular a amostra ($\hat{x}(n)$) usando a equação de predição (1);
- 2) Calcular o erro de predição para a amostra prevista ($e_p(n)$) usando (2);
- 3) Calcular os novos coeficientes a partir dos coeficientes anteriores, dos valores das amostras e do erro de predição, através da seguinte equação de atualização dos coeficientes [9]:

$$\bar{A}(n+1) = \bar{A}(n) - \mu \cdot 2 \cdot e_p(n) \cdot \bar{X}(n) \quad (3)$$

onde μ é o *passo de adaptação*. A amplitude desta grandeza determina a dinâmica de funcionamento do filtro;

- 4) Calcular uma estimativa do erro quadrado médio (eqm) a partir dos valores do erro de predição:

$$\hat{E}\{e_p^2(n)\} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n e_p^2(j) \quad (4)$$

As equações (1) – (4) foram implementadas em ambiente MATLAB®.

Os resultados foram obtidos através da análise de gráficos como aquele apresentado na Figura 1, cuja escala horizontal corresponde ao tempo discreto n , expresso em quantidade de iterações. A escala vertical corresponde ao erro quadrático médio instantâneo, definido pela equação (4).

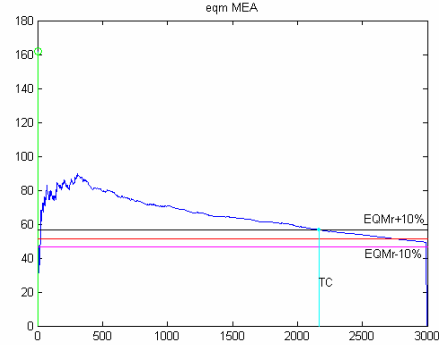


Figura 1: Exemplo de um gráfico típico de $eqm \times n$.

A partir desses gráficos, foram estimadas as seguintes grandezas, que definem critérios de desempenho para o funcionamento do filtro de predição, ou seja, expressam a eficiência do modelo do sinal MEA construído com base na técnica de predição linear:

- Erro Quadrado Médio de Regime Permanente (EQMr): refere-se ao valor do erro quadrado médio após a convergência do filtro para uma situação estável (linha horizontal vermelha na Figura 1), ou seja, o gráfico $eqm \times n$ apresenta amplitudes de eqm com baixa oscilação, onde a diferença da amplitude máxima não ultrapassa 10% do valor da amplitude média do intervalo;
- Pico Máximo (PM): refere-se ao máximo valor de amplitude do eqm, que ocorre logo após o início do processo de filtragem (linha vertical verde na Figura 1). Esse pico caracteriza a estabilidade do filtro, visto que, para situações de não-convergência, sua amplitude é excessiva, por exemplo, no caso da Figura 1, $PM \cong 160$;
- Tempo de Convergência (TC): refere-se ao tempo gasto, em iterações, para que o gráfico de $eqm \times n$ apresente variações de amplitude confinadas no intervalo $]0,9.EQMr; 1,1.EQMr[$. Na Figura 1 o tempo de convergência é apresentado pela linha vertical azul-claro, donde $TC \cong 2200$.

Resultados

Para o processamento, utilizou-se um sinal MEA, registrado por um eletrodo, contendo 3×10^6 amostras, as quais foram subdivididas em 1000 arquivos de 3000 pontos cada um. Os resultados apresentados correspondem à média dos resultados obtidos a partir do processamento de todos esses arquivos.

Teste 1 – Os resultados estão descritos pelos gráficos das Figuras 2 – 4, contendo os valores médios

dos critérios considerados (*PM*, *EQMr* e *TC*) em função da ordem de filtro (*N*).

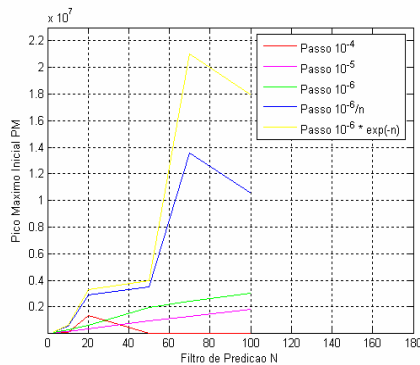


Figura 2: Gráfico PM x N para o sinal de MEA (Teste1).

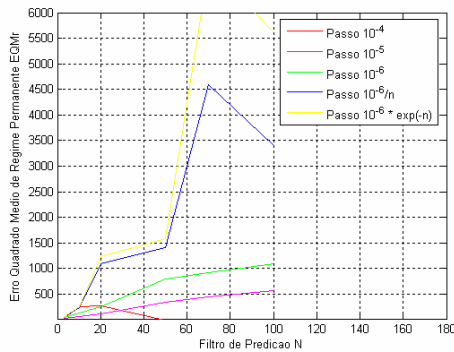


Figura 3: Gráfico EQMr x N para o sinal de MEA (Teste1).

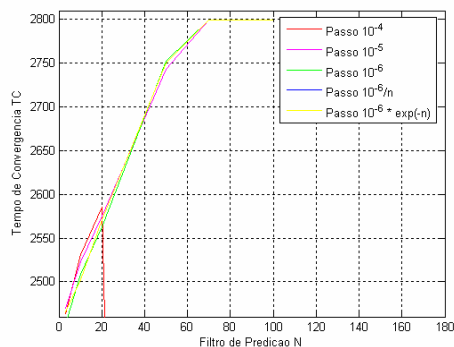


Figura 4: Gráfico TC x N para sinal de MEA (Teste1).

Teste 2 – Como refinamento do Teste 1, realizou-se um novo cálculo para se verificar a estabilidade do modelo para ordens de filtro menores. Os resultados estão descritos nas Figuras 5 – 7.

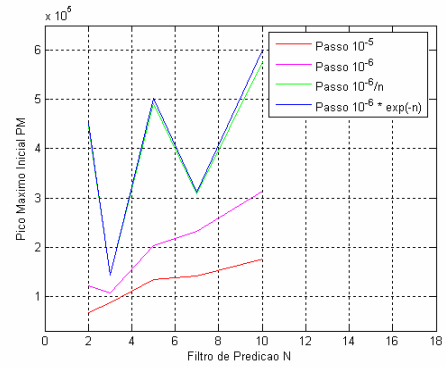


Figura 5: Gráfico PM x N para o sinal de MEA (Teste2).

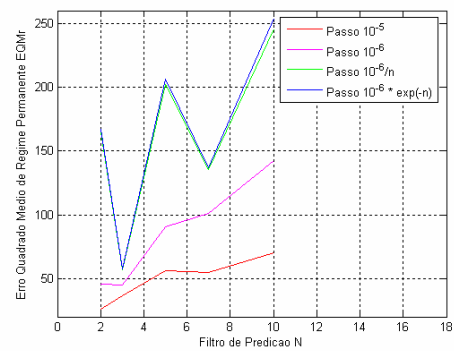


Figura 6: Gráfico EQMr x N para o sinal de MEA (Teste2).

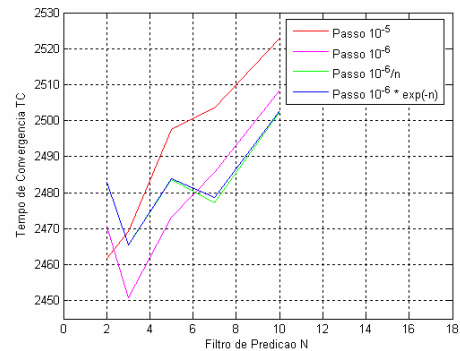


Figura 7: Gráfico TC x N para sinal de MEA (Teste2).

Discussão

Teste 1 – É possível observar nas Figuras 2 – 4 que os valores de PM, EQMr e TC encontram-se muito próximos para os passos de adaptação de ordem $10^{-6}/n$ e $10^{-6} \cdot \exp(-n)$.

Contudo, os passos de adaptação de ordem 10^{-5} e 10^{-6} apresentam suas curvas, também, muito próximas. Mesmo assim, os valores das grandezas PM, EQMr e TC encontram-se melhores para o passo de adaptação da ordem 10^{-5} .

É importante ressaltar que, para filtros de predição de ordem superior a 50, o gráfico de *eqm* não apresenta

uma estabilidade, ou melhor, não apresenta uma convergência definitiva, não se estabilizando em torno de algum valor.

Teste 2 – Devido, então, à não convergência dos gráficos para ordem de filtro superior a 50, realizou-se um novo teste, onde foram considerados apenas valores menores ou igual a 10 para a ordem do filtro de predição linear.

É possível observar nas Figuras 5 – 7 que, para os passos de adaptação de ordem $10^{-6}/n$ e $10^{-6} \cdot \exp(-n)$, as curvas dos gráficos para as grandezas PM, EQMr e TC x N apresentam uma grande proximidade. Isso leva ao indício de que não há uma diferença significativa de desempenho, em função do passo de adaptação, quando a ordem do filtro de adaptação encontra-se menor ou igual a 10.

Com relação aos gráficos de PM e EQMr x N, pode-se observar que os menores valores encontram-se para os passos de 10^{-5} e 10^{-6} .

Contudo, no gráfico de TC x N, apesar dos valores para o passo de 10^{-6} apresentarem-se menores, a curva para o passo de 10^{-5} apresenta-se mais linear.

Um resumo dos resultados está descrito nas Tabelas 1 – 3, que apresentam os valores ótimos, ou médios, obtidos no caso do modelo auto-regressivo mais eficiente.

Tabela 1: Valores ótimos para ordem de filtro e passo de adaptação.

	MEA
Ordem de filtro	$N < 5$
Passo de adaptação	10^{-6}

Tabela 2: Valores médios para pico máximo e erro quadrado médio de regime permanente.

	MEA
PM	$1,95204 \cdot 10^5$
EQMr	84,82

Tabela 3: Valor médio para o tempo de convergência.

	MEA	
	Em iterações	Em segundos
TC	2477,8	9,91s

Conclusão

Analisando-se os resultados da predição, conclui-se que a técnica auto-regressiva funciona adequadamente para os sinais MEA. Dessa forma, o modelo ótimo deve possuir ordem inferior a 10 e utilizar passos de adaptação próximos a 10^{-5} e 10^{-6} , ou variantes do tipo $10^{-6} \cdot \exp(-n)$ e $10^{-6}/n$.

Relativamente ao TC, não se pode realizar uma boa previsão de um sinal MEA em um intervalo de tempo inferior a 9,91s. Este intervalo define também um

janelamento ótimo para a aplicação de outras técnicas de processamento de sinais [6]-[7], visto que, através da teoria [9], pode-se garantir a estacionariedade do sinal MEA no intervalo $0 < n < TC$.

Agradecimentos

Ao Departamento de Biofísica e Engenharia Elétrica (DIBE), Universidade de Gênova, Itália, pelo fornecimento do banco de dados de sinais MEA. Em particular, ao Prof. S. Martinoia e ao doutorando A. N. Ide. A Aline Rocha de Assis, estudante do curso de Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia, pela colaboração nas simulações.

Referências

- [1] Rutten, W.L.C. (2002), “Selective Electrical Interfaces with the Nervous System”, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, v.4, p.407-452.
- [2] *IEEE Proceedings* (2001), vol. 89, no. 7, Special Issue on Neural Engineering, July.
- [3] Cockerell, O.C.; Sander, J.W.A.S. (1998), O custo Econômico da Epilepsia. In: Costa, J.C. da, *et al.* (ed). *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias*. São Paulo: Lemos-Editorial, p. 21-30.
- [4] Peixoto, N. (2001), *Matrizes Neuroeletrônicas*. 155f. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, São Paulo.
- [5] Litt, B., D’Alessandro, M., *et al.* (2003), “Translating seizure detection, prediction and brain stimulation into implantable devices for epilepsy”, In: *Proc. 1st Int. IEEE EMBS Conf. On Neural Engineering*, Capri Island, Italy, p. 485-492.
- [6] Pelt, J. v., *et al.* (2004), “Long-Term Characterization of Firing Dynamics of Spontaneous Bursts in Cultured Neural Networks”, In: *IEEE Transactions on Biomedical*, Vol. 51, N° 11, November.
- [7] Eichler, M., Dahlhaus, R., Sandkühler, J. (2003), “Partial correlation analysis for the identification of synaptic connections”, In: *Biol. Cybern.*, 89, 289-302.
- [8] Novellino, A., Chiappalone, A., *et al.* (2003), Behaviors from an electrically stimulated spinal cord neuronal network cultured on microelectrode arrays. *Neurocomputing*, v. 52-54, p. 661-669.
- [9] Haykin, S. (2000), *Adaptive Filter Theory*, Prentice-Hall Inc., USA, 476 pp.