

Universidade de Lisboa

Faculdade de Ciências

DEPARTAMENTO DE FÍSICA



Modelação Numérica em Polarização Neuronal Transcraniana:

Aplicação Clínica à Epilepsia

Paula Cristina Rodrigues Pascoal Faria

Doutoramento em Engenharia Biomédica e Biofísica

2009

Universidade de Lisboa

Faculdade de Ciências

DEPARTAMENTO DE FÍSICA



Modelação Numérica em Polarização Neuronal Transcraniana:

Aplicação Clínica à Epilepsia

Paula Cristina Rodrigues Pascoal Faria

Tese orientada pelo Prof. Doutor Pedro Cavaleiro Miranda

Doutoramento em Engenharia Biomédica e Biofísica

2009

*It is the unknown that defines our existence.
We are constantly searching, not just for answers to our questions, but for new questions.
We are explorers.*

Star Trek DS9

Índice

Resumo	i
Abstract	iii
Agradecimentos	v
Parâmetros Físicos	vii
Abreviaturas	ix
1 Introdução	1
1.1 Objectivos Gerais do Projecto	1
1.2 Contextualização Histórica e Estado da Arte	2
2 Fundamentos Teóricos	7
2.1 Polarização Neuronal (PN) <i>versus</i> Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (tDCS)	7
2.2 O Campo Eléctrico Criado Durante a Polarização Neuronal	7
2.2.1 Solução para Φ	8
2.2.2 Método de Resolução da Equação de Laplace: O Método dos Elementos Finitos	9
2.3 Polarização Neuronal	15
2.3.1 Polarização DC Catódica <i>versus</i> Polarização DC Anódica	19
2.4 Questões de Segurança	25
2.5 Mecanismos Fisiológicos	30
3 Validação da Ferramenta Numérica: COMSOL	33
3.1 Introdução	33
3.2 Estudo do Modelo Teórico das Três Esferas	34
3.3 Implementação do Modelo no <i>Mathematica</i>	45
3.4 Implementação do Modelo no COMSOL	52
3.5 Comparação dos Resultados Obtidos no <i>Mathematica</i> e no COMSOL	61
3.5.1 Eléctrodos Localizados em 0° e 180° - Potencial Eléctrico	62
3.5.2 Eléctrodos Localizados a 60° e 120° - Potencial Eléctrico	68
3.5.3 Eléctrodos Localizados a 0° e 180° - Densidade de Corrente	69
3.6 Conclusão	72

4	Relação entre o Quociente da Corrente Injectada e a Área do Eléctrodo e a Densidade de Corrente no Cérebro durante a Polarização Neuronal	75
4.1	Introdução	76
4.2	Métodos	77
4.2.1	Modelo do Cilindro Condutor - MI_4	77
4.2.2	Modelo Esférico da Cabeça de Três Camadas - MII_4	79
4.3	Resultados	80
4.3.1	Modelo do Cilindro Condutor - MI_4	80
4.3.2	Modelo Esférico da Cabeça de Três Camadas - MII_4	80
4.4	Discussão	82
5	Influência da Modificação das Montagens de Eléctrodos Utilizadas na Polarização Neuronal na Distribuição da Densidade de Corrente	87
5.1	Introdução	89
5.2	Métodos	90
5.2.1	O Sistema Internacional 10 – 20 e 10 – 10 para Posicionamento dos Eléctrodos	90
5.2.2	O Modelo Esférico da Cabeça de Três Camadas	91
5.2.3	O Modelo Esférico da Cabeça de Quatro Camadas	92
5.2.4	Modelos dos Eléctrodos de Esponja e de EEG	94
5.2.5	Secção I	95
5.2.6	Secção II	97
5.2.7	Secção III	98
5.3	Resultados	99
5.3.1	Secção I	99
5.3.2	Secção II	101
5.3.3	Secção III	112
5.4	Discussão	115
6	Aplicação Clínica da Polarização Neuronal à Epilepsia	121
6.1	Introdução	123
6.2	Métodos	124
6.2.1	Descrição dos Participantes no Estudo	124
6.2.2	Registo e Processamento do EEG	127
6.2.3	Polarização Neuronal	128
6.2.4	Protocolo Experimental	129
6.2.5	Digitalização da Posição dos Eléctrodos	131
6.2.6	Cálculo Numérico do Campo Eléctrico Intracraniano	132
6.2.7	Análise Estatística da Quantificação do Efeito da Polarização Neuronal na Actividade Paroxística dos Doentes	133
6.3	Resultados	134
6.3.1	Modelação de Elementos Finitos	134
6.3.2	Tolerabilidade	135
6.3.3	Remoção do Artefacto <i>Online</i> e <i>Offline</i>	137

6.3.4	Quantificação do Efeito da Polarização Neuronal na Actividade Paroxística dos Doentes	138
6.4	Discussão	144
7	Conclusões e Futuros Desenvolvimentos	149
Anexos		155
A	Anexo I - Código <i>Mathematica</i>	157
B	Anexo II - Contornos	167
C	Anexo III - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2	169
C.1	Secção II	169
C.1.1	Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Magnitude da Densidade de Corrente em Profundidade . . .	169
D	Anexo IV - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2	173
D.1	Secção II	173
D.1.1	Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Componente Tangencial da Densidade de Corrente em Profundidade	173
E	Anexo V - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2	177
E.1	Secção II	177
E.1.1	Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Componente Radial da Densidade de Corrente em Profundidade	177
F	Anexo VI - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2	181
F.1	Secção II	181
F.1.1	Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Magnitude da Densidade de Corrente ao Longo de AIII . . .	181
G	Anexo VII - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2	185
G.1	Secção II	185
G.1.1	Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Componente Tangencial da Densidade de Corrente ao Longo de AIII	185
H	Anexo VIII - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2	189
H.1	Secção II	189
H.1.1	Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Componente Radial da Densidade de Corrente ao Longo de AIII	189

I Anexo IX - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2	193
I.1 Secção II	193
I.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Magnitude da Densidade de Corrente ao Longo de AII2	193
J Anexo X - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2	197
J.1 Secção II	197
J.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Componente Tangencial da Densidade de Corrente ao Longo de AII2	197
K Anexo XI - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2	201
K.1 Secção II	201
K.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Componente Radial da Densidade de Corrente ao Longo de AII2	201
L Anexo XII - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2	205
L.1 Secção II	205
L.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na Dis- tribuição da Densidade de Corrente: Comparação da Focalidade na Su- perfície do Cérebro (Estudo da Área - AII50)	205
M Anexo XIII - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2	209
M.1 Secção II	209
M.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: A Densidade de Corrente nas Arestas dos Eléctrodos em Contacto com o Escalpe	209
N Anexo XIV - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2	211
N.1 Secção II	211
N.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Estudo do Efeito do Crânio e do CSF na Distribuição da Densidade de Corrente	211
Bibliografia	212

Resumo

A polarização neuronal transcraniana (PN) é uma técnica não-invasiva, indolor, económica e portátil que permite modular a excitabilidade cortical. Recentemente, a investigação e aplicabilidade da PN para o tratamento de várias doenças tem vindo a crescer. Contudo, de modo a otimizar as aplicações clínicas deste método, é imprescindível conhecer a distribuição da densidade de corrente no cérebro.

Primeiro, usando o Método de Elementos Finitos, mostramos que não existe uma relação linear entre a intensidade de corrente, a área do eléctrodo e a densidade de corrente num ponto fixo no cérebro. Em segundo lugar, comparamos a performance de modelos de PN através da medição da focalidade e distribuição da densidade de corrente (à superfície do cérebro e em profundidade) para várias montagens de eléctrodos esponja e eléctrodos EEG colocados no Sistema Internacional 10 – 10.

O nosso estudo introduz o uso de eléctrodos EEG na PN. Estes eléctrodos aumentam a focalidade desta técnica, sobretudo quando um cátodo é usado em combinação com vários ânodos. Adicionalmente, a sua utilização requer menos corrente injectada, facilita a associação das posições no escalpe com as zonas de representação do cérebro e permite a aplicação da PN concomitantemente com o registo do EEG.

Por último, introduzimos um sistema experimental inédito, que combina o registo contínuo do EEG com a PN. Este sistema é mais seguro que os existentes, permitindo uma avaliação detalhada da actividade interictal na epilepsia humana durante a aplicação da PN. Permite também uma escolha otimizada da montagem de eléctrodos para diferentes focos epileptogénicos. Este sistema foi testado em dois pacientes com epilepsia focal refractária à terapia farmacológica. Notavelmente, a actividade paroxística interictal diminuiu em todos os casos estudados. Os resultados encontrados são encorajadores e abrem perspectivas promissoras para o uso desta técnica na terapia da epilepsia humana.

Palavras-chave

Estimulação Transcraniana; Polarização Neuronal; tDCS; Método dos Elementos Finitos; Epilepsia.

Abstract

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non invasive, painless, economic and portable technique that has been shown to modulate cortical excitability. Recently, research in tDCS and its applications to the treatment of several pathologies have been expanding. However, to optimize the clinical applications of tDCS a reliable estimate of the current density in the brain is of outmost importance.

First, using the Finite Element Method, we show that a non-linear relationship exists between the injected current, the electrode area and the current density at a fixed target point in the brain. Second, we investigate the performance of tDCS models by studying the focality and the distribution of the current density (at the surface of the brain and in depth) using sponge and EEG electrodes in the 10-10 international system coordinates.

Our study introduces the use of EEG electrodes in tDCS. These electrodes increase the focality of this technique, particularly when one cathode and several anodes are used in combination. In addition, we show that this montage requires less injected current, can be placed at scalp positions with known relationship with the underlying cerebral cortex and further allows the use of tDCS and EEG recording concomitantly.

We propose the first experimental system that combines continuous recording of the EEG simultaneously with tDCS. This system improves safety and allows a detailed evaluation of the interictal events. Furthermore, it permits the optimization of the montages of the electrodes for different locations of the epileptogenic foci. To date, this system was tested in two epileptic patients and we demonstrate that their interictal activity was reduced in all cases studied. Our results are encouraging and open doors for the application of tDCS in human epilepsy therapy.

Keywords

Transcranial Stimulation; Neuronal Polarization; tDCS; Finite Element Method; Epilepsy.

Agradecimentos

Esta tese de Doutoramento não teria sido possível sem a colaboração de muitas pessoas e instituições às quais gostaria de exprimir o meu profundo agradecimento:

- Ao Professor Doutor Pedro Cavaleiro Miranda que me introduziu na área da estimulação neuronal transcraniana e que foi o meu orientador neste projecto de investigação e na escrita desta dissertação. Agradeço-lhe pela sua dedicação, disponibilidade e sugestões que contribuíram significativamente para a qualidade deste trabalho.
- Ao Professor Doutor Eduardo Ducla Soares por me ter incentivado e acreditado em mim e, por me ter apoiado na candidatura à bolsa de doutoramento da Fundação para a Ciência e Tecnologia.
- Ao Dr. Alberto Leal por ter aceite e incentivado com o seu forte entusiasmo a exploração da eventual capacidade da polarização neuronal na modulação da actividade paroxística em doentes com epilepsia focal refractária, e por ter colocado ao dispor da investigação apresentada no Capítulo 6 todos os meios do Serviço de Neurofisiologia do Hospital Júlio de Matos e do Hospital D. Estefânia, ambos em Lisboa.
- À Dra. Ana Isabel Dias pelo seu interesse, disponibilidade e apoio na identificação dos doentes pertinentes para este estudo, assim como, ao Serviço de Neurofisiologia do Hospital D. Estefânia em Lisboa, por me terem recebido sempre tão bem nas reuniões de Epilepsia às quartas-feiras e pela sua curiosidade sobre os possíveis efeitos da polarização neuronal na epilepsia, que incentivaram também este trabalho.
- Ao Professor Doutor Fernando Lopes da Silva pelos seus comentários motivadores sobre a possível aplicação da polarização neuronal à epilepsia no 21º Encontro Nacional de Epileptologia em Coimbra (Março 2009) e, pelas suas sugestões na revisão do artigo apresentado no Capítulo 6 e submetido à revista *Clinical Neurophysiology*.
- Ao IBEB pelo seu empenho em proporcionar aos estudantes de Doutoramento as boas condições de trabalho que dispomos e aos ibebianos: Rui, Sara, Eva, Paula Tavares, Susana, Carina, Sandra, Mónica, Nuno Matela, Nuno Oliveira, Teresa, António, Ana Gouveia, Paulo, Liliana, Ricardo, Henrique, Pedro, Miguel, Ana, Mai Lu e Abeye pelo excelente ambiente de trabalho que proporcionaram ao longo destes anos. À Ana Sousa e Beatriz pela ajuda na resolução das questões administrativas. Aos meus colegas Ricardo e Sofia, pelas discussões infundáveis sobre estes e aqueles assuntos e pela preciosa companhia que me fizeram ao longo desta jornada.
- Ao Ricardo, Daniel Carvalho, Heloísa, Daniela, Daniel Borges e Adília por todo o seu apoio técnico, companheirismo e pelas conversas interessantes à volta da Neurofisiologia.
- Aos colegas do Departamento de Matemática da Escola Superior de Tecnologia e Gestão (ESTG) do Instituto Politécnico de Leiria (IPLeiria), bem como um agradecimento especial

às ex-coordenadoras do Departamento de Matemática Ana Cristina Lemos e Helena Ribeiro por todo o seu apoio e compreensão. À ESTG-IPLeiria pelo seu incentivo e apoio financeiro dado a este projecto de doutoramento. Ao Sebastião pela disponibilidade para a discussão das questões na área da Estatística.

- À Professora Maria José, à Sofia, ao Nuno, ao Bernardo e ao Ricardo pela preciosa ajuda na revisão do texto.
- Aos meus amigos de longa data, à Guida, à Inês, ao Bernardo, à Sofia, à Tatiana, à Marta, Brigitte, Eva, Aura, Raquel, Inês Belchior, Ana Afonso e Cristel, que foram perguntando pelo trabalho, compreenderam os meus períodos de hibernação e me ouviram e apoiaram nas horas difíceis.
- Às pessoas mais importantes da minha vida. À minha família, pais, irmão e João pelo apoio incondicional que sempre me deram. Sei que estão orgulhosos de mim por ter concluído mais esta etapa, e este trabalho é em parte para vós. Especialmente, aos meus pais por me terem apoiado incondicionalmente e proporcionado todas as condições para que fosse levada a *carta a Garcia*.
- A todos cujos nomes não foram mencionados e que de uma forma ou de outra me ajudaram na construção deste trabalho.

Este trabalho foi financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia, através da Bolsa de Doutoramento, n° SFRH/BD/29020/2006.

Parâmetros Físicos

- \vec{E} - Campo Elétrico
- σ - Condutividade Elétrica (Escalar)
- I - Corrente
- ρ - Densidade de Carga
- \vec{J} - Densidade de Corrente
- Φ - Potencial Elétrico Escalar
- $\underline{\underline{\sigma}}$ - Tensor da Condutividade Elétrica
- \vec{n} - Vector normal à fronteira que separa dois meios de condutividade diferentes

Abreviaturas

- ADM - Do latim: *Abductor Digiti Minimi*, ou seja, Abdutor do Dedo Mínimo
- AMP - *Amphetamine*
- AVC - Acidente Vascular Cerebral
- CBZ - *Carbamazepine*
- CSF - Do inglês *Cerebrospinal Fluid*, ou seja, Líquido Cefalorraquidiano
- CT - Do inglês: *Computed Tomography*, ou seja, Tomografia Computadorizada
- DC - Do inglês: *Direct Current*, ou seja, Corrente Contínua
- DMO - *Dextromethorphan*
- ECT - Do inglês: *Electroconvulsive Therapy*, ou seja, Electroconvulsivoterapia
- EDP - Equações Diferenciais Parciais
- EEG - Electroencefalograma
- EMG - Electromiografia
- EMT - Estimulação Magnética Transcraniana
- fMRI - Do inglês: *Functional Magnetic Resonance Imaging*, ou seja, Ressonância Magnética Funcional
- FNZ - *Flunarizine*
- GABA - *Gamma-Aminobutyric Acid*
- GMRES - Do inglês: *Generalized Minimum Residual*, ou seja, o Método do Resíduo Mínimo Generalizado
- ICA - Do inglês: *Independent Component Analysis*, ou seja, Análise das Componentes Independentes
- ICs - Do inglês: *Independent Components*, ou seja, Componentes Independentes
- MDF - Método das Diferenças Finitas
- MEF - Método dos Elementos Finitos
- MRI - Do inglês: *Magnetic Resonance Imaging*, ou seja, Ressonância Magnética

- NMDA - Receptor NMDA (N-methyl D-aspartate)
- NSE - Do inglês: *Neuron-Specific Enrolase*
- PET - Do inglês: *Positron emission tomography*, ou seja, Tomografia por Emissão de Positrões
- PME - Potenciais Motores Evocados
- PN - Polarização Neuronal
- SLK - Síndrome Landau-Kleffner
- tDCS - Do inglês: *Transcranial Direct Current Stimulation*, ou seja, Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua
- TES - Do inglês: *Transcranial Electric Stimulation*, ou seja, Estimulação Eléctrica Transcraniana

Capítulo 1

Introdução

1.1 Objectivos Gerais do Projecto

Um fluxo de carga eléctrica que não muda de direcção nem de intensidade, isto é, uma corrente contínua constante (DC), polariza os tecidos. Apesar do efeito de correntes eléctricas de baixa intensidade no tecido ser conhecido há alguns séculos atrás, só recentemente foi demonstrado o seu efeito directo no cérebro humano. A polarização neuronal (PN) transcraniana é uma técnica não invasiva que utiliza correntes DC para alterar a excitabilidade cortical. Consiste na geração de um campo eléctrico no cérebro através da aplicação de diferenças de potencial eléctrico em eléctrodos que se encontram localizados à superfície do escalpe. O objectivo desta técnica prende-se com a manipulação directa do potencial da membrana das células neuronais pela passagem de correntes contínuas de baixa intensidade através do crânio. Apesar de inicialmente ter sido aceite com algum cepticismo, pois a aplicação de correntes baixas, a baixa condutividade do crânio e a elevada condutividade do escalpe contribuíram para que se pensasse que a corrente aplicada não conseguia entrar no cérebro; diversos estudos da literatura, quer em animais, quer em humanos, *in vitro* e *in vivo*, mostraram que de facto a corrente aplicada era capaz de alterar a actividade e a excitabilidade neuronal. Pretende-se assim, com a sua aplicação, diminuir ou aumentar a excitabilidade cortical tendo em conta o tratamento de uma dada patologia ou um determinado objectivo. Utiliza-se a PN catódica se se pretende diminuir a excitabilidade cortical, como por exemplo, na modulação da actividade paroxística interictal em epilepsia ou a PN anódica se se pretende aumentar a excitabilidade cortical, como por exemplo, no caso da depressão. A vantagem da sua aplicação na prática clínica prende-se com o facto de ser uma técnica não invasiva, não dolorosa e considerada segura para correntes induzidas no escalpe até 1 mA, económica, portátil, reprodutível e fácil de utilizar. Todas estas vantagens motivaram diversas aplicações terapêuticas preliminares da PN com resultados bem sucedidos. Deste modo, a PN é actualmente considerada uma ferramenta promissora na investigação das neurociências, podendo ser a sua área de aplicação dividida em duas categorias: 1) estudos de modulação cognitiva ou das funções neurofisiológicas e 2) estudos clínicos. Contudo os métodos que permitem a optimização dos parâmetros da sua aplicação não estão ainda totalmente esclarecidos.

Este projecto tem como objectivo modelar e compreender os mecanismos físicos subjacentes à PN. Para isso foi modelado todo o seu processo de funcionamento, recorrendo a métodos

matemáticos numéricos que permitem o cálculo da distribuição do campo eléctrico em modelos de elementos finitos da cabeça humana, em particular no cérebro, e estudado o efeito da alteração de alguns dos parâmetros de utilização desta técnica, como o número, tamanho, forma, distância e localização dos eléctrodos nessa distribuição. Neste trabalho foi também realizada uma aplicação da polarização neuronal na epilepsia, em colaboração com o Dr. Alberto Leal, Director do Serviço de Neurofisiologia do Hospital Júlio de Matos, e com o Serviço de Neurofisiologia do Hospital D. Estefânia, ambos em Lisboa.

O trabalho desenvolvido neste projecto de doutoramento encontra-se compilado nesta dissertação. No que respeita à sua estrutura, esta encontra-se dividida em sete Capítulos.

No primeiro e segundo Capítulos, são descritos os objectivos gerais do projecto e o estado da arte e apresentados os fundamentos teóricos inerentes à polarização neuronal.

No terceiro Capítulo, é apresentado o trabalho de validação do software numérico de elementos finitos: COMSOL, utilizado na modelação numérica nos Capítulos seguintes.

No quarto e quinto Capítulos, é feito um estudo de modelação numérica utilizando o método dos elementos finitos para o cálculo da densidade de corrente no modelo da cabeça humana. São modelados os mecanismos físicos subjacentes à polarização neuronal, bem como o efeito da variação de alguns dos parâmetros tradicionalmente utilizados na aplicação da polarização neuronal, como o número, tamanho, forma, distância e localização dos eléctrodos na distribuição espacial do campo eléctrico no volume condutor.

No sexto Capítulo, são apresentados os resultados da colaboração desenvolvida com os parceiros clínicos acima referidos. O objectivo deste trabalho conjunto prendeu-se com: 1) o desenvolvimento de um sistema metodológico inédito que permita a combinação em simultâneo da PN com o registo do electroencefalograma (EEG) e 2) a aplicação da modelação numérica na optimização do processo de polarização neuronal com vista à modulação da actividade paroxística interictal.

O sétimo Capítulo é dedicado à apresentação das conclusões obtidas ao longo deste projecto, bem como do trabalho futuro que se pretende continuar a desenvolver.

1.2 Contextualização Histórica e Estado da Arte

A estimulação neuronal transcraniana através de correntes eléctricas é conhecida há vários séculos. Tem como vantagem principal o permitir a estimulação dos neurónios de forma não invasiva. Os primeiros relatos da sua utilização datam da época romana, através da aplicação de peixes eléctricos no escalpe de doentes para alívio de cefaleias, e também do século XI, onde médicos muçulmanos a utilizavam no tratamento de pacientes com epilepsia (revistos em [Priori, 2003]). De facto, os neurofisiologistas devem um tributo especial aos peixes eléctricos, uma vez que o seu estudo sistemático, desenvolvido por J. Walsh em 1773, com métodos científicos mais modernos, iniciou a ciência da electrofisiologia, incentivando em Itália o trabalho de Galvani, 1791 – 1797, na Universidade de Bolonha, e de Volta, em 1792, na Universidade de Pavia. No seguimento destes estudos, Alessandro Volta mostrou que um estímulo eléctrico de duração variável podia provocar diferentes efeitos fisiológicos. Deste modo, depois de apresentado o trabalho de Galvani e de Volta, a aplicação de correntes galvânicas (DC) no escalpe foi largamente usada na prática clínica, em particular no tratamento de doenças mentais. Ainda em 1804, o sobrinho de

Galvani, Giovanni Aldini descreveu um tratamento bem sucedido em pacientes que sofriam de melancolia, baseado na aplicação de correntes galvânicas sobre a cabeça. Aldini acreditava que a utilização deste tipo de corrente aplicada no escalpe podia trazer benefícios no tratamento de doenças mentais (revisto em [Priori, 2003]). Durante os últimos dois séculos, muitos outros investigadores, fizeram uma utilização extensiva das correntes galvânicas no tratamento de doenças mentais. No entanto, a falta de controlo experimental, a variabilidade dos resultados obtidos e a incapacidade para determinar de forma consistente a corrente efectivamente aplicada no cérebro, tornaram pouco convincentes os resultados (revisto em [Priori, 2003]). Assim, com a descoberta da electroconvulsivoterapia (ECT) por Bini e Cerletti na Universidade de Roma, na década de 30 do século XX, uma técnica de estimulação eléctrica para tratamento psiquiátrico, capaz de induzir crises em pacientes anestesiados, deu-se o abandono progressivo da aplicação de correntes galvânicas no escalpe. A ECT passou a ser uma ferramenta fundamental para o tratamento de doenças mentais. Os resultados consistentes e favoráveis obtidos nestes pacientes e o desenvolvimento da neuropsicofarmacologia encobriram outros estudos que utilizavam outros tratamentos alternativos para estas patologias. No entanto, a ECT revelou-se uma técnica que produzia efeitos secundários após a sua aplicação, uma vez que a intensidade das correntes induzidas era bastante elevada, ~ 0.9 A. Deste modo a aplicação de uma corrente eléctrica no cérebro de um paciente anestesiado era capaz de produzir uma descarga que induzia actividade convulsiva, causando, por exemplo, distúrbios na memória e perda da consciência. Assim, técnicas alternativas de modulação neuronal continuavam a ser procuradas. Em 1956, Terzuolo e Bullock [Terzuolo and Bullock, 1956] mostraram que a polarização influenciava a actividade neuronal sem induzir crises e que, apesar de dificilmente excitar uma célula em silêncio (que não está a disparar potenciais de acção), era muito eficaz na modulação da excitabilidade neuronal. A partir da década de 60, alguns trabalhos demonstraram de forma objectiva: 1) que os efeitos da polarização neuronal na excitabilidade cortical se prolongavam durante 1-5 horas para além do período de polarização, [Bindman et al., 1962] e [Bindman et al., 1964]; 2) a interferência na função cortical normal durante a polarização, por exemplo, no estudo *in-vivo* em gatos [Creutzfeldt et al., 1962] e [Purpura and McMurtry, 1965] e que a maior parte das células neuronais eram activadas por correntes anódicas e inibidas por correntes catódicas; 3) que correntes anódicas aumentavam a excitabilidade cortical e a amplitude dos potenciais evocados e que o contrário acontecia quando eram utilizadas correntes catódicas [Bindman et al., 1964]; 4) efeitos benéficos da polarização neuronal em indivíduos com depressão refractária [Lippold and Redfearn, 1964], [Redfearn et al., 1964] e [Costain et al., 1964] e 5) o efeito da corrente contínua DC aplicada no escalpe a nível intracraniano ([Rush and Driscoll, 1968], [Dymond et al., 1975]). No entanto, apesar destes estudos incentivarem a utilização da polarização neuronal, o seu impacto clínico na época foi reduzido devido à variabilidade dos resultados obtidos (revisto em [Lolas, 1977]).

Há cerca de duas décadas, o interesse da comunidade científica pela aplicação da PN despertou [Priori et al., 1998]. Neste estudo, os autores investigaram se a corrente DC conseguiria atravessar o crânio e influenciar o cérebro, testando os efeitos da corrente DC na excitabilidade do córtex cerebral utilizando a estimulação magnética transcraniana (EMT), técnica que permitia testar directamente a excitabilidade da área cortical motora. Assim, foram ultrapassados os problemas interpretativos de aplicação da PN associados aos estudos da literatura anteriores. Com efeito, a investigação clínica voltou o seu interesse para aplicações da PN na neurociência cognitiva, neurofisiologia, psiquiatria e neurologia. Esta técnica, que utiliza correntes baixas de am-

plitudes (< 2 mA) e invariantes no tempo, é apenas neuromodelatória, isto é, apenas altera a actividade e a excitabilidade cortical dos neurónios, não contribuindo, por isso, para a geração directa de potenciais de acção.

A PN apenas atinge o seu objectivo se a corrente aplicada passar do crânio para o cérebro. Estima-se que cerca de 40 a 50% da corrente induzida através do(s) eléctrodo(s) de entrada no escalpe atinja o cérebro, produzindo a alteração da excitabilidade cortical, pois a corrente induzida vai sendo perdida, à medida que segue o caminho que oferece menos resistência até ao eléctrodo de saída, devido, por exemplo, ao efeito isolador do crânio e ao líquido cefaloraquidiano (CSF) ([Rush and Driscoll, 1968] e [Miranda et al., 2006]). Outro aspecto importante foi, no entanto, a demonstração de que os efeitos da PN sobre a função cortical se prolongam para além do período de estimulação. Note-se que a PN requer somente alguns segundos para afectar a actividade neuronal e de apenas 3 minutos para que os seus efeitos se possam prolongar para além da sessão da PN, facto que está directamente relacionado com a duração desta sessão ([Nitsche and Paulus, 2000]). Estes efeitos podem prolongar-se até 90 minutos, desde que a polarização seja aplicada durante um determinado período de tempo superior, aproximadamente, a 10 minutos e a corrente injectada seja de 1 mA ([Nitsche and Paulus, 2001], [Matsunaga et al., 2004], [Lang et al., 2004], [Nitsche et al., 2003a] e [Nitsche et al., 2007]). Estes efeitos podem ser ainda mais duradouros se se recorrer à utilização de fármacos, podendo durar até 24 h ([Nitsche et al., 2004a], [Nitsche et al., 2004b] e [Nitsche et al., 2006]). Este facto abre assim perspectivas para as aplicações terapêuticas utilizando esta técnica.

Experiências com animais, humanos e com neurónios isolados sugerem que a utilização da PN pode aumentar a actividade dos neurónios que já se encontram activos e pode também diminuir a excitabilidade cortical. Estes cenários dependem da relação entre a direcção da corrente ([Nitsche and Paulus, 2000]) e a orientação neuronal ([Creutzfeldt et al., 1962] e [Purpura and McMurtry, 1965]), que é crucial para a eficácia da polarização e sentido das alterações da excitabilidade e actividade cortical, embora os detalhes destes mecanismos ainda não estejam totalmente compreendidos.

No que respeita à segurança, a polarização neuronal é uma técnica considerada segura quando correntes de 1 mA e eléctrodos de 25-35 cm² de área são utilizados. A maior parte dos estudos que existem na literatura não relata a ocorrência de efeitos secundários na utilização da PN. A segurança deste método de polarização foi o foco de diversos trabalhos (revistos em [Nitsche et al., 2003b] e [Priori, 2003]), tendo sido confirmada a sua reduzida morbilidade para correntes de 1 mA e 2 mA e eléctrodos de 25 cm² [Iyer et al., 2005] e para correntes de 1 mA e eléctrodos de 35 cm² [Poreisz et al., 2007].

Para além da ECT, acima descrita, existe uma outra técnica de estimulação neuronal eléctrica designada por estimulação eléctrica transcraniana (TES). Esta é semelhante à PN, mas utiliza eléctrodos mais pequenos e pulsos de corrente bastante elevados (100 – 1200 V) de duração muito curta (50 – 500 μ s). Para além destas diferenças, a TES não é apenas uma técnica neuromodelatória, como a PN, mas sim uma técnica de neuroestimulação, assim como a ECT, pois induz a geração directa de potenciais de acção. Comparativamente à ECT e à TES, os riscos da PN são considerados desprezáveis, existindo mesmo trabalhos realizados com voluntários que demonstram que, ao serem submetidos a este método, estes são incapazes de distinguir os períodos de estimulação dos períodos sem estímulo [Gandiga et al., 2006]. Esta última observação abre a possibilidade de efectuar estudos duplamente cegos, o que poderá representar uma enorme

vantagem na demonstração objectiva da eficácia do método em relação ao placebo.

A utilização de modelos numéricos da cabeça humana permite actualmente otimizar a escolha da configuração de eléctrodos a colocar no escalpe, de modo a influenciar áreas particulares do cérebro, tendo em conta uma determinada aplicação da PN numa região cortical específica, de forma mais controlada do que os estudos citados anteriormente permitiam [Miranda et al., 2006], [Wagner et al., 2007], [Datta et al., 2008], [Faria et al., 2008] e [Faria et al., 2009a]. O desenvolvimento de modelos realistas permitirá, adicionalmente, o cálculo de estimativas cada vez mais precisas dos valores da densidade de corrente em qualquer região do volume condutor, o que contribuirá, adicionalmente, para a determinação de padrões mais precisos de segurança da utilização da PN.

A PN é uma técnica de baixa focalidade, sendo esta uma das suas maiores desvantagens. Para ultrapassar esta dificuldade, Nitsche e os seus colaboradores apresentaram um estudo onde aumentaram a área do eléctrodo, colocado na região onde não se pretendia polarizar, conseguindo assim obter uma maior focalidade na zona de interesse, [Nitsche et al., 2007], o que gera a expectativa de melhorar a eficiência do processo, que poderá ser efectuado de forma mais selectiva. Os modelos computacionais apresentados em [Wagner et al., 2007], [Datta et al., 2008], [Faria et al., 2008], [Miranda et al., 2009] e [Faria et al., 2009a], permitem comprovar, quantificar e investigar novas configurações de eléctrodos utilizando a ideia anterior, proposta em [Nitsche et al., 2007].

A utilização da PN na investigação clínica é pouco dispendiosa e de fácil manuseamento e preparo, pois apenas são necessários dois eléctrodos, posicionados em zonas estratégicas da cabeça, tendo em conta a região que se pretende polarizar e, ainda, induzir durante um determinado período de tempo uma corrente de baixa intensidade entre os eléctrodos, até 2 mA. Os campos eléctricos são gerados pelos eléctrodos que estão colocados superficialmente sobre o escalpe e que se encontram ligados a um estimulador. O facto de ser não invasiva, aliada às vantagens visíveis no tratamento de diversas patologias e na melhoria do processo de aprendizagem, na memória e no sentido de alerta, contribuem para consolidar a ideia de alguns investigadores de que será possível construir e comercializar, a curto prazo, a aplicação desta técnica através de um dispositivo móvel individualizado, tipo MP3, que poderá ser accionado ou desactivado quando se pretender [Trivedi, 2006].

A PN parece ser uma técnica promissora na alteração da excitabilidade e na modulação da actividade cortical, podendo causar efeitos que se prolongam após acabar a sua aplicação. Deste modo, deve ser considerada como uma ferramenta promissora na investigação na área das neurociências. Estudos adicionais devem ser realizados tendo em conta a aplicação clínica e a segurança desta técnica, com o objectivo de avaliar o efeito da PN no córtex humano, particularmente, quando se pretender a utilização de protocolos que induzem alterações da excitabilidade cortical mais significativas e duradouras.

Apesar de uma vasta e bem sucedida utilização desta técnica, não é possível ainda prever e determinar com precisão qual a região do cérebro que está a ser afectada. Para a compreensão dos mecanismos de actuação da PN é necessário considerar vários aspectos, como a sua focalidade, a distribuição espacial da magnitude e direcção do campo eléctrico induzido na região que se pretende polarizar, a sua variação tendo em conta a localização, número, tamanho e forma dos eléctrodos, intensidade de corrente, duração da sessão de polarização, direcção da corrente, que é, em geral, definida pela posição dos eléctrodos e polaridade e ainda, o mecanismo de interacção

entre o campo eléctrico induzido e o tecido neuronal. Deste modo, neste projecto foram investigados os pontos anteriores, excepto a interacção campo eléctrico - tecido neuronal. Foi assim dado um contributo para a compreensão dos mecanismos de funcionamento da PN, pois apenas tendo em conta todos os factores acima mencionados será possível otimizar e consolidar a utilização da PN numa panóplia de aplicações clínicas e terapêuticas.

Capítulo 2

Fundamentos Teóricos

2.1 Polarização Neuronal (PN) *versus* Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (tDCS)

Começa-se por evidenciar uma questão de abuso de linguagem relativamente à escolha do nome da técnica estudada neste projecto, por vezes designada na literatura por estimulação transcraniana de corrente contínua (em inglês: *transcranial direct current stimulation* - tDCS), designação mais utilizada, e outras vezes designada por polarização neuronal. Na realidade, pensa-se que a segunda terminologia é a mais adequada face ao que efectivamente acontece aquando da aplicação de correntes contínuas constantes (≤ 2 mA) no escalpe por um determinado período de tempo. De facto, uma corrente DC, isto é, um fluxo de carga eléctrica que não altera de direcção, polariza os tecidos, pois é visível experimentalmente que a sua aplicação facilmente altera a excitabilidade cortical [Bindman et al., 1962] o que também pode ser confirmado utilizando a estimulação magnética transcraniana (EMT), ([Priori et al., 1998] e [Nitsche and Paulus, 2000]). No entanto, uma vez que se utiliza uma corrente contínua de baixa intensidade, não há a estimulação dos neurónios directamente, o que contraria a designação da técnica por tDCS, dado que a definição de estimulação implica a geração de um potencial de acção através de um estímulo exterior. Apesar de se estar consciente deste abuso de linguagem e de ele continuar a ser utilizado na literatura, é importante apenas ter em conta o contexto da sua utilização.

2.2 O Campo Eléctrico Criado Durante a Polarização Neuronal

O campo eléctrico criado durante a PN é representado por:

$$\vec{E} = -\vec{\nabla}\Phi, \quad (2.1)$$

onde Φ representa o potencial eléctrico escalar. Note-se também que, num meio condutor, a presença de um campo eléctrico resulta numa corrente. A densidade de corrente é, deste modo, relacionada com o campo eléctrico \vec{E} , através da lei de *Ohm*

$$\vec{J} = \underline{\underline{\sigma}}\vec{E} = -\underline{\underline{\sigma}}\vec{\nabla}\Phi, \quad (2.2)$$

onde $\underline{\sigma}$ é um tensor e representa a condutividade eléctrica do meio.

Nas fronteiras entre meios de condutividades eléctricas diferentes e no regime estacionário, a continuidade da corrente expressa-se por:

$$\vec{n} \cdot (\vec{J}_1 - \vec{J}_2) = 0, \quad (2.3)$$

onde \vec{J}_1 e \vec{J}_2 representam a densidade de corrente nos meios com condutividade eléctrica $\underline{\sigma}_1$ e $\underline{\sigma}_2$, respectivamente, e \vec{n} é o vector normal à fronteira que separa o meio 1 do meio 2.

Na polarização neuronal a injeção de uma corrente eléctrica nos eléctrodos induz um campo eléctrico primário dirigido do ânodo para o cátodo. Devido à continuidade da componente normal da densidade de corrente numa fronteira que separa dois meios de condutividades diferentes (2.3), a única componente do campo eléctrico primário que induz a acumulação de carga é a componente normal às interfaces. Consequentemente, devido à acumulação de carga, surge assim um campo eléctrico secundário, nas fronteiras que separam dois meios de condutividades diferentes que é somado ao campo eléctrico primário obtendo-se assim o campo eléctrico total definido por (2.1).

2.2.1 Solução para Φ

O cálculo da solução para o potencial eléctrico permite a determinação do campo eléctrico induzido durante a polarização neuronal. Começemos por recordar a seguinte definição:

$$\vec{E} = -\vec{\nabla}\Phi. \quad (2.4)$$

Considere-se a Lei da Continuidade para a densidade de carga e densidade de corrente, [Jackson, 1998], dada por:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J} = -\frac{\partial \rho}{\partial t}. \quad (2.5)$$

A forma desta equação (2.5) no caso estacionário é representada por:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J} = 0. \quad (2.6)$$

Uma vez que $\vec{J} = \underline{\sigma}\vec{E}$, a equação anterior reescreve-se do seguinte modo:

$$\vec{\nabla} \cdot (\underline{\sigma}\vec{E}) = 0. \quad (2.7)$$

Por (2.4) e substituindo na equação anterior resulta:

$$\vec{\nabla} \cdot (\underline{\sigma}\vec{\nabla}\Phi) = 0, \quad (2.8)$$

obtendo-se assim a equação de Laplace. No caso mais geral da equação anterior, $\underline{\sigma}$ é um tensor que pode representar possíveis heterogeneidades e anisotropias do meio condutor. No caso particular em que o meio é homogéneo e isotrópico, a condutividade eléctrica pode ser representada por um escalar e , portanto, a equação de Laplace (2.8) reescreve-se do seguinte modo:

$$\nabla^2\Phi = 0. \quad (2.9)$$

Para a resolução da equação de Laplace ((2.8) ou (2.9)) é necessário impor duas condições de fronteira nas interfaces que separam meios de condutividade diferente. A primeira prende-se com a continuidade do potencial nas superfícies, isto é, ao longo das interfaces entre as regiões 1 e 2:

$$\Phi_1 = \Phi_2. \quad (2.10)$$

A segunda condição de fronteira está relacionada com a continuidade da componente normal da densidade de corrente:

$$\vec{n} \cdot \vec{J}_1 = \vec{n} \cdot \vec{J}_2. \quad (2.11)$$

2.2.2 Método de Resolução da Equação de Laplace: O Método dos Elementos Finitos

Para determinar a solução geral da equação de Laplace para volumes condutores com geometrias simples é possível, em alguns casos, encontrar soluções analíticas para o potencial escalar. Por exemplo, é possível encontrar uma solução analítica em coordenadas esféricas para o modelo esférico de três camadas: cérebro, crânio e escalpe, utilizando dois eléctrodos pontuais ([Rush and Driscoll, 1968] e [Rush and Driscoll, 1969]). No entanto, na maioria dos casos, a solução da equação de Laplace tem de ser determinada numericamente.

Dentro dos métodos numéricos utilizados para resolver a equação de Laplace, destaca-se o Método das Diferenças Finitas (MDF) e o Método dos Elementos Finitos (MEF). O primeiro tem a vantagem de ser fácil de implementar para geometrias simples e de não exigir muitos recursos computacionais (ver, por exemplo, [Ferdjallah et al., 1996]), no entanto, para geometrias complexas, é de difícil implementação. É um método de resolução de equações diferenciais que se baseia na aproximação de derivadas por diferenças finitas. A fórmula de aproximação obtém-se da série de Taylor da função derivada. O MEF é mais poderoso e versátil que o MDF; deste modo, é possível usá-lo para estudar geometrias mais complexas (modelos com sulcos corticais, várias camadas, considerando por exemplo, o crânio e o escalpe e com meios anisotrópicos). A grande desvantagem do MEF continua a ser o facto de ser difícil de implementar, daí o recurso a pacotes comerciais, como por exemplo, o COMSOL, e o facto de exigir muitos recursos computacionais, em especial para problemas complexos. No entanto, este método tem a potencialidade de permitir o cálculo, com facilidade, da distribuição do campo eléctrico induzido em meios heterogéneos e anisotrópicos com fronteiras complexas (ver [Miranda et al., 2003]).

Nesta secção apresentamos o Método dos Elementos Finitos e ilustramos a sua construção, utilizando o método numérico utilizado pelo COMSOL, ou seja, o método dos resíduos ponderados, na resolução da equação de Laplace generalizada com condições de fronteira.

Método dos Elementos Finitos

Neste projecto, o método escolhido para a resolução da equação de Laplace foi o método dos Elementos Finitos (MEF). Este método representa uma poderosa ferramenta numérica que permite a construção de soluções aproximadas de problemas físicos com condições na fronteira, que podem ser expressos por equações diferenciais parciais (EDP). O método envolve a divisão do domínio da solução num número finito de subdomínios mais simples, designados por elementos finitos,

e a utilização de conceitos variacionais para construir uma aproximação da solução no conjunto dos elementos finitos.

O primeiro passo no método dos elementos finitos consiste na definição da geometria. Esta, depois de definida, é discretizada usando um conjunto de formas geométricas denominadas por elementos. Estes podem ser, no caso tridimensional, cubos, tetraedros ou hexaedros, entre outros. Cada um dos vértices dos elementos, no caso dos elementos lineares, é denominado por nodo. Neste método, a solução da equação diferencial é dada como uma expansão em termos de funções, designadas por funções de interpolação, linearmente independentes. Cada função de interpolação N_i tem suporte em todos os elementos que tocam o nodo i . Sendo assim, dentro de cada elemento, a solução \tilde{u} do problema de equações diferenciais pelo método dos elementos finitos representa uma aproximação do potencial eléctrico escalar desconhecido u que satisfaz as equações diferenciais e é representada do seguinte modo:

$$u \approx \tilde{u} = \sum_{i=1}^{\text{Nodos}} N_i d_i = N \cdot d. \quad (2.12)$$

Na expressão anterior, a soma é sobre os nodos de cada elemento, N_i representam as funções de interpolação e d_i são os coeficientes da expansão. Os coeficientes d_i encontram-se através da resolução de um sistema de equações lineares do tipo:

$$Kd = F, \quad (2.13)$$

onde a matriz K , conhecida como matriz de rigidez, depende da base de funções de interpolação que se escolheu e da EDP que se pretende resolver. O vector coluna F , o vector que representa o termo de fonte, entra em consideração com as condições de fronteira impostas ao problema. O cálculo dos coeficientes d permite o cálculo de uma aproximação \tilde{u} da solução do problema diferencial com condições de fronteira. O número de elementos do vector coluna d corresponde ao número de graus de liberdade do problema representando o número de parâmetros que é necessário determinar para encontrar a sua solução. Para uma descrição mais completa do método dos elementos finitos pode consultar-se, por exemplo, [Becker et al., 1981], [Jin, 1993], [Hughes, 2000] ou [Zienkiewicz and Taylor, 2000].

Na secção seguinte ilustramos a construção do MEF através da resolução de um problema a três dimensões. A formulação descrita poderá ser extendida ou reduzida a problemas de outras dimensões.

- *O método dos resíduos ponderados*

Começemos por apresentar o problema elíptico mais geral que se pretende resolver:

$$-\nabla \cdot (\sigma \nabla u) + au = f \text{ em } \Omega, \quad (2.14)$$

onde Ω é um domínio limitado, u representa uma função escalar, σ e a são constantes e f representa um vector coluna, usualmente designado por vector força; σ , a , f e a função desconhecida u são funções definidas em Ω . Note-se que, no caso do regime estacionário, em particular, $u = \Phi$,

σ representa a condutividade eléctrica e quando $a = f = 0$, a equação anterior denomina-se por equação de Laplace (ver (2.9)). Definem-se as condições de fronteira de Robin do seguinte modo:

$$\sigma \nabla u \cdot n + qu = g \text{ em } \partial\Omega, \quad (2.15)$$

onde n representa a normal exterior à fronteira do domínio e g e q são funções definidas na fronteira do domínio.

Começemos por construir a formulação variacional do problema em estudo. Assim, sendo u a solução da equação diferencial (2.14), multiplicando esta equação por uma função teste ou função peso arbitrária v e integrando sobre Ω obtém-se:

$$\int_{\Omega} [-(\nabla \cdot (\sigma \nabla u))v + auv] dx = \int_{\Omega} fv dx, \quad \forall v \in V, \quad (2.16)$$

onde V é o espaço de funções $C^1(\Omega)$.

Integrando por partes (2.16), utilizando a fórmula de Green (por exemplo, [Jackson, 1998]), resulta:

$$\int_{\Omega} [(\sigma \nabla u) \cdot \nabla v + auv] dx - \int_{\partial\Omega} n \cdot (\sigma \nabla u)v ds = \int_{\Omega} fv dx, \quad \forall v \in V. \quad (2.17)$$

Note-se que, ao deduzir a formulação variacional, assumimos que $u \in C^2(\Omega)$, mas na formulação variacional, só é necessário assumir $u \in C^1(\Omega)$.

Podemos simplificar a equação anterior utilizando a condição de fronteira do problema inicial, (2.15), obtendo-se assim:

$$\int_{\Omega} [(\sigma \nabla u) \cdot \nabla v + auv] dx - \int_{\partial\Omega} (-qu + g)v ds = \int_{\Omega} fv dx, \quad \forall v \in V. \quad (2.18)$$

Podemos assim reescrever o problema inicial do seguinte modo: determinar $u \in C^1(\Omega)$ tal que:

$$\left(\int_{\Omega} [(\sigma \nabla u) \cdot \nabla v + auv - fv] dx - \int_{\partial\Omega} (-qu + g)v ds \right) = 0, \quad \forall v \in V. \quad (2.19)$$

A equação anterior é designada por forma variacional ou fraca da equação diferencial elíptica, uma vez que $u \in C^1(\Omega)$. Note-se que qualquer solução da equação diferencial é também solução da equação variacional. O inverso também é verdadeiro com algumas restrições no domínio e nos coeficientes do problema inicial. Apesar da solução do problema variacional poder ser também designada por solução fraca da equação diferencial, esta pode ter também um significado físico ([Zienkiewicz and Taylor, 2000]). Note-se que as funções teste v pertencem a um dado espaço de funções $V = C^1(\Omega)$. É necessário determinar um subespaço de V de dimensão finita $V_n \subset V$, onde v esteja contido, deste modo, projectamos a forma fraca da equação diferencial num subespaço de dimensão finita V_n . A convergência estará garantida desde que V_n tenda para V à medida que $n \rightarrow \infty$, isto é, para todo o v em V , existe uma sucessão $\{v_n\}$ contida em V_n tal que $v_n \rightarrow v$ em $C^1(\Omega)$. Uma vez que (2.19) está definida para todo o v em V_n , $\{\varphi_i\}_{i=1}^n$ é uma base de V_n , e o operador diferencial é linear, o problema reduz-se assim a:

$$\int_{\Omega} [(\sigma \nabla u) \cdot \nabla \varphi_i + au\varphi_i - f\varphi_i] dx - \int_{\partial\Omega} (-qu + g)\varphi_i ds = 0, \quad i = 1, \dots, n. \quad (2.20)$$

Uma expansão de u pode ser obtida na mesma base de V_n :

$$u(x) = \sum_{j=1}^n \varphi_j(x) d_j \quad (2.21)$$

onde d_j são as constantes que definem unicamente a solução u . Deste modo obtém-se o seguinte sistema de equações:

$$\sum_{j=1}^n \left(\int_{\Omega} (\sigma \nabla \varphi_j) \cdot \nabla \varphi_i + a \varphi_j \varphi_i dx + \int_{\partial\Omega} (q \varphi_j \varphi_i) ds \right) d_j = \int_{\Omega} f \varphi_i dx + \int_{\partial\Omega} g \varphi_i ds, \quad i = 1, \dots, n. \quad (2.22)$$

O método anterior é designado por método de Galerkin, assim as funções de peso φ_i coincidem com as funções de interpolação N_j . Este método é um caso particular do método dos resíduos ponderados utilizado pelo MEF e coincide com a formulação de elementos finitos utilizada pelo software numérico COMSOL.

Considerando a seguinte notação matricial do MEF:

- $K_{ij} = \int_{\Omega} (\sigma \nabla \varphi_j) \cdot \nabla \varphi_i dx$ (Matriz de Rigidez)
- $M_{ij} = \int_{\Omega} a \varphi_j \varphi_i dx$
- $Q_{ij} = \int_{\partial\Omega} q \varphi_j \varphi_i ds$
- $F_i = \int_{\Omega} f \varphi_i dx$
- $G_i = \int_{\partial\Omega} g \varphi_i ds,$

podemos reescrever o sistema (2.22) na seguinte forma:

$$(K + M + Q) d = F + G, \quad (2.23)$$

onde d é a solução do sistema de equações lineares anterior, K , M e Q são matrizes $n \times n$ e F e G são vectores coluna. O sistema (2.23) pode ser ainda reescrito de modo mais simplificado:

$$Rd = P, \quad (2.24)$$

obtendo-se um sistema análogo ao apresentado em (2.13).

Uma vez que as funções φ_i foram escolhidas de modo a serem independentes, a matriz rigidez R será invertível e deste modo d será unicamente determinado. Note-se que no método de Galerkin, em geral, a matriz R do sistema (2.24) é simétrica, facto que permite a redução do esforço computacional na obtenção da solução aproximada do problema.

- *A malha de elementos finitos*

Uma das grandes potencialidades do MEF é a de que, apesar das funções de interpolação N_i estarem definidas em todo o domínio, o seu suporte reduz-se a um seu subdomínio. Este é constituído pelo conjunto de elementos finitos que tocam no nodo i . A reunião de todos os subdomínios de elementos finitos constitui o domínio do problema inicial, formando a malha dos elementos finitos, que nos problemas em estudo neste projecto, é constituída por elementos tetraédricos (Figura 2.1). A malha é caracterizada pelo número de nós (nodos) e elementos (m). Ao processo de subdivisão do domínio original em subdomínios mais pequenos dá-se o nome de discretização.

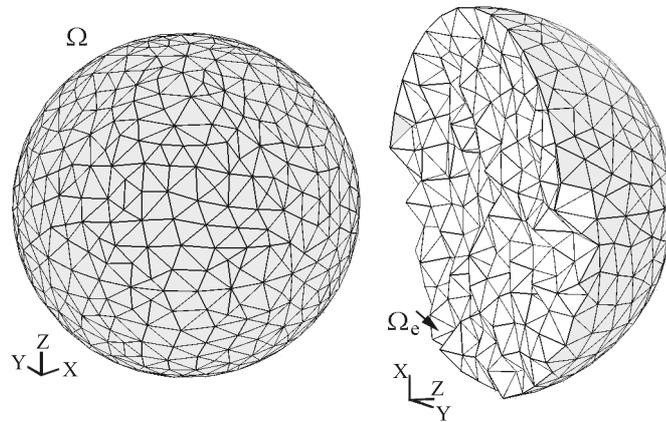


Figura 2.1: Malha de elementos finitos numa esfera de raio unitário em 3D de domínio Ω construída no COMSOL. A malha é formada por elementos tetraédricos lagrangeanos quadráticos que cobrem todo o domínio (esquerda). Na figura da direita apresenta-se apenas parte da malha ($z > 0$). É possível ver a forma de alguns dos elementos tetraédricos da malha e identificar o domínio de cada um dos elementos da malha, Ω_e .

Uma melhor aproximação para a solução do problema é obtida através da utilização de elementos de ordem superior. Estes elementos possibilitam uma aproximação mais precisa do domínio que os elementos lineares, uma vez que as arestas das fronteiras e as superfícies podem ser curvas. Neste projecto são utilizados elementos Lagrangeanos quadráticos. Neste caso, as funções de interpolação são calculadas recorrendo a polinómios de Lagrange de ordem 2 e os nodos de cada elemento finito estão localizados não só nos vértices do elemento mas também nas suas arestas e faces (ver Figura 2.2), aumentando deste modo o esforço computacional na resolução do problema em estudo mas melhorando a precisão da solução numérica.

Uma vez que o domínio em estudo foi discretizado, podem obter-se as equações aproximadas que são válidas para cada subdomínio designado por Ω_e . Considerando a subdivisão do domínio original em m elementos, pode reescrever-se o integral (2.22) do seguinte modo:

$$\sum_{e=1}^m (K_e + M_e + Q_e) d_e = F_e + G_e. \quad (2.25)$$

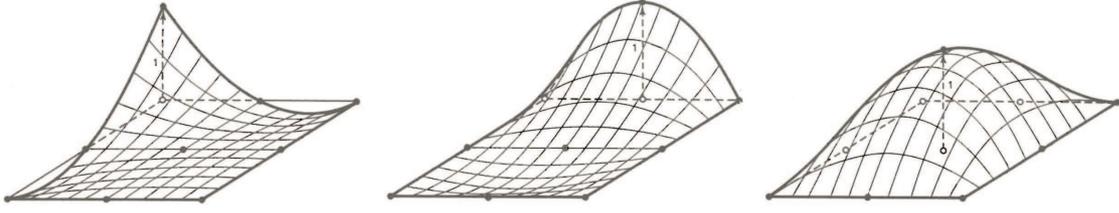


Figura 2.2: Funções de Interpolação Lagrangeanas de ordem 2 definidas para um elemento quadrado. A cada nodo está associada uma dada função de interpolação N_i , que é 1 no nodo i e 0 em todos os restantes nodos. Imagem adaptada de [Hughes, 2000].

É possível, então, construir a matriz R por um processo designado por assemblagem onde matrizes mais simples r_e são definidas elemento a elemento. Deste modo para cada elemento finito obtém-se uma solução aproximada do problema semelhante a (2.12):

$$u \approx \tilde{u} = \sum_{i=1}^{\text{Nodos}} N_i d_{e_i} = N \cdot d_e. \quad (2.26)$$

As funções de interpolação N_i deverão ser escolhidas de forma a garantirem que a aproximação da solução obtida, quando a malha é refinada, convirja para a solução exacta do problema.

• *Métodos Numéricos para a Resolução de Sistemas de Equações Lineares de grandes dimensões*

A resolução de um problema tridimensional através do MEF envolve a resolução de um sistema de equações lineares de grandes dimensões do tipo, $Rd = P$. É possível resolver estes sistemas recorrendo a métodos directos que se baseiam na factorização da matriz R em matrizes invertíveis mais simples. Por exemplo, quando a matriz dos coeficientes é simétrica, é possível utilizar o método LDL^T , e quando é simétrica e definida positiva, utiliza-se o método de Cholesky. Estes métodos são bastante robustos, no entanto, necessitam de elevados recursos computacionais. Para resolver sistemas de equações lineares de grandes dimensões, os métodos iterativos constituem uma boa alternativa aos métodos directos [Barrett et al., 1993]. Estes necessitam, para a resolução do tipo de problemas em estudo, de menor capacidade de armazenamento e de efectuar menos operações que os métodos directos. Deste modo, para que seja exequível o cálculo da solução de sistemas de equações de grandes dimensões, torna-se necessário recorrer aos métodos iterativos, que permitem a resolução de um sistema de equações lineares através de aproximações sucessivas da solução d do sistema utilizando uma aproximação inicial $d^{(0)}$. Os métodos iterativos podem ser representados do seguinte modo:

$$d^{k+1} = Yd^k + c, \quad k \in \mathbb{N}, \quad (2.27)$$

onde a iterada d^k representa a k -iteração da solução d^k , Y é a matriz da iteração e c é um vector. Quando Y e c não dependem de k , os métodos iterativos designam-se por estacionários; quando os cálculos envolvem informação que se altera em cada iteração, os métodos iterativos

designam-se por não estacionários. Um exemplo deste último tipo de métodos iterativos é o GMRES (Generalized Minimum Residual), ou seja, Método do Resíduo Mínimo Generalizado, que pertence à família dos métodos do subespaço de Krylov, que permite a resolução de sistemas de equações em que a matriz não é simétrica mas é de grande dimensão. A convergência deste método depende da escolha adequada de m' , que representa o número de iterações de cada ciclo, e esta divisão do processo iterativo necessita de menos tempo de cálculo e de armazenamento da informação. Esta adaptação do método de GMRES designa-se por GMRES(m').

A convergência dos métodos iterativos depende de certas propriedades da matriz dos coeficientes. Deste modo, é possível transformar o sistema de equações lineares $Rd = P$ num outro equivalente com propriedades mais favoráveis para o processo iterativo. O preconditionador é a matriz T que realiza esta transformação. Obtém-se assim o sistema equivalente ao sistema original, que pode ser escrito do seguinte modo:

$$T^{-1}Rd = T^{-1}P, \quad (2.28)$$

onde as propriedades dos coeficientes da matriz $T^{-1}R$ são mais favoráveis do ponto de vista computacional.

O preconditionador escolhido e utilizado pelo COMSOL na resolução dos problemas em estudo neste projecto é o Incomplete LU, descrito em detalhe em [Benzi, 2002]. Neste caso $T = \overline{L}\overline{U}$ onde \overline{L} e \overline{U} são as matrizes triangulares, respectivamente, inferiores e superiores aproximadas da decomposição LU da matriz inicial R . Neste método, começa-se por definir um conjunto de posições na matriz. Normalmente, este conjunto inclui a diagonal principal e todas as entradas não nulas da matriz R . Seguidamente, realiza-se a decomposição LU preenchendo a zeros todas as entradas que exijam o conhecimento de elementos fora do conjunto previamente definido. Neste processo pode ser definida uma tolerância (*drop-tolerance*), na qual só se aceitam as entradas que sejam maiores que este valor. Note-se que a escolha do valor da tolerância é essencial para a convergência deste método. Se o valor for demasiado baixo, a convergência é mais rápida, no entanto o método não é tão eficaz no armazenamento; se o valor for elevado, a maior parte dos elementos da matriz são rejeitados, pelo que é necessária menos memória, contudo, a convergência torna-se mais lenta. Normalmente obtêm-se bons resultados se a tolerância estiver no intervalo entre 10^{-4} e 10^{-2} , mas o valor ideal a considerar depende do problema em estudo.

Para a resolução dos problemas apresentados neste projecto, nomeadamente, para a resolução do sistema de equações lineares resultante da aplicação do MEF ($Rd = P$), foi utilizado o método GMRES (devido à dimensão da matriz dos coeficientes) sendo o Incomplete LU o preconditionador escolhido com uma tolerância que variou de acordo com os problemas em análise. Uma descrição mais detalhada deste método e suas aplicações podem ser encontradas em [Comsol, 2008].

2.3 Polarização Neuronal

Para a estimulação eléctrica do cérebro são necessários vários requisitos: uma fonte de corrente (estimulador) e pelo menos dois contactos eléctricos (eléctrodos) para injectar e receber corrente. Um factor importante na polarização neuronal é a interacção do campo eléctrico induzido com os neurónios. O campo eléctrico induzido durante a polarização neuronal coloca as cargas dos

meios intra e extracelular dos neurónios em movimento. As células cerebrais conseguem manter uma diferença de concentração iónica entre os meios intra e extracelular. Esta diferença resulta num potencial de repouso ao longo da membrana celular que varia entre -60 mV e -70 mV. O campo eléctrico gerado pela passagem de corrente entre os eléctrodos altera o potencial eléctrico da célula, o que pode levar a que certas zonas dos neurónios fiquem despolarizadas (com excesso de cargas positivas na fase interna da membrana e, por consequência, com um potencial transmembranar mais positivo do que o potencial de repouso), ou hiperpolarizadas (com excesso de cargas negativas e, logo, com um potencial transmembranar mais negativo do que o potencial de repouso).

Propriedades dos Neurónios

Os neurónios são células do sistema de nervoso responsáveis pela geração, propagação e transmissão de impulsos eléctricos que são designados por potenciais de acção. Estas células são constituídas essencialmente por três partes: o corpo celular, as dendrites e os axónios. O primeiro contém o núcleo da célula, onde está contido o material genético que guia toda a síntese proteica da célula. As dendrites e o axónio são denominados por processos. As primeiras transmitem sinais eléctricos de outros neurónios para o corpo celular (processo passivo), para estes serem integrados. O axónio transporta sinais eléctricos para outros neurónios (processo activo) e está ligado ao corpo celular por secções especializadas: o segmento inicial e o cone gerador. Perto do seu fim, o axónio divide-se em várias ramificações, cada uma das quais contém terminações especializadas: os terminais. Muitos neurónios têm o seu axónio revestido por uma substância isolante: a mielina, que contribui para o aumento da velocidade de propagação de potenciais de acção. Este revestimento está interrompido em zonas especializadas denominadas por nodos de Ranvier (ver Figura 2.3). Os neurónios conseguem gerar e propagar impulsos eléctricos (potenciais de acção) ao longo do axónio e transmitir esses sinais a outras células ao nível das sinapses. Essas características dependem da elevada especialização da membrana dos neurónios.

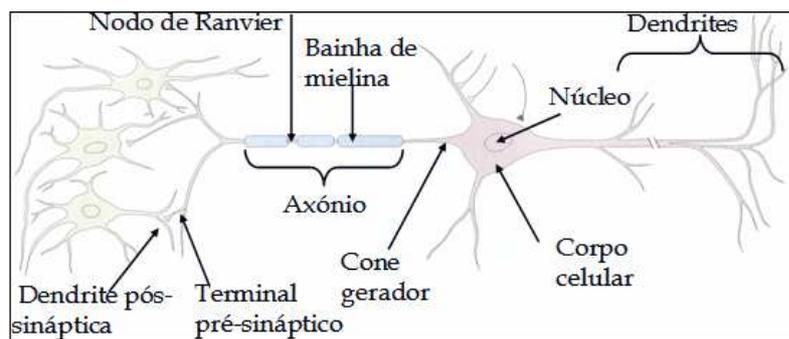


Figura 2.3: Estrutura do neurónio. Imagem adaptada de [Kandel et al., 1995].

A membrana dos neurónios é composta por uma bicamada fosfolipídica e por proteínas que agem como canais, regulando o fluxo de iões. Alguns desses canais estão permanentemente abertos, enquanto outros abrem e fecham de acordo com sinais químicos ou eléctricos. Os canais fazem com que a membrana tenha permeabilidades diferentes aos diferentes iões que existem no

meio intracelular e extracelular.

O meio intracelular é rico em iões de potássio (K^+) e aniões orgânicos e é pobre em iões de sódio (Na^+) e cloro (Cl^-), passando-se o contrário no meio extracelular. Esta concentração é mantida pela bomba de sódio/potássio e através da existência de canais passivos. Isto leva a que, em repouso, exista uma diferença de potencial entre o meio intracelular e o meio extracelular, que representa o potencial da membrana:

$$V = V_{in} - V_{out}, \quad (2.29)$$

onde V_{in} e V_{out} representam o potencial do meio intracelular e do meio extracelular respectivamente. O potencial de repouso da membrana varia de célula para célula mas encontra-se, como foi acima referido, normalmente no intervalo entre -60 mV e -70 mV ([Hille, 1992]).

No caso da polarização neuronal, uma vez que a intensidade de corrente utilizada é baixa, até 2 mA, não há a geração directa de potenciais de acção, pois não é visível movimento muscular aquando da sua aplicação no córtex motor. Apesar disso, o potencial da membrana aumenta (despolarização) e diminui (hiperpolarização), consoante a orientação da corrente, ou seja, consoante seja utilizada a polarização anódica DC ou a polarização catódica DC, respectivamente (ver Secção 2.3.1) e depende também da orientação da célula relativamente ao campo eléctrico ([Ranck, 1975]). Deste modo, os campos eléctricos utilizados não produzem a rápida despolarização necessária para poderem produzir potenciais de acção nas membranas neuronais. Ou seja, o potencial da membrana atinge um dado valor limite, no entanto, abaixo do limiar de geração de um potencial de acção e quando termina, a polarização regressa ao seu valor inicial (ver Figura 2.4). Esta resposta é chamada passiva ou linear uma vez que, neste regime, a amplitude máxima que o potencial atinge tem uma dependência linear com o valor da corrente aplicada até perto do limiar de estimulação. Por este motivo, a PN é designada como uma técnica de neuro-modulação. Noutros tipos de estimulação eléctrica, como por exemplo na TES, dá-se a geração de potenciais de acção. Quando o pulso de corrente contribui para que o potencial da membrana em repouso aumente acima de um dado limiar (-55 mV, variando de célula para célula), neste caso o potencial da membrana varia rapidamente, como ilustrado na Figura 2.5. Esta variação rápida é denominada por potencial de acção. Este comportamento do potencial da membrana resulta de canais dependentes da voltagem que existem na membrana dos axónios. A fase inicial de despolarização advém da abertura de canais de Na^+ e da entrada deste para o meio intracelular. A despolarização referida é controlada pela inactivação dos canais de Na^+ através do fecho gradual de uma porta de inactivação. Ao mesmo tempo, a lenta abertura dos canais de K^+ faz com que este saia do meio intracelular, fazendo com que o potencial volte ao valor inicial. Os potenciais de acção propagam-se ao longo do axónio como resultado das correntes de despolarização (que entram no axónio durante o potencial de acção) para outras zonas do axónio. A TES é assim considerada uma técnica de neuro-estimulação dado serem visíveis os efeitos da estimulação eléctrica, por exemplo, através da contracção muscular.

A modelação em estimulação neuronal utilizando campos eléctricos de frequências baixas pode ser alcançada recorrendo a diversos mecanismos. É possível modelar um neurónio recorrendo a um circuito eléctrico equivalente, que permite modelar matematicamente o comportamento eléctrico da membrana. Um modelo muito usado para o neurónio é o do cabo condutor. Neste modelo, assume-se que o neurónio pode ser modelado por um cilindro e que existe simetria axial.

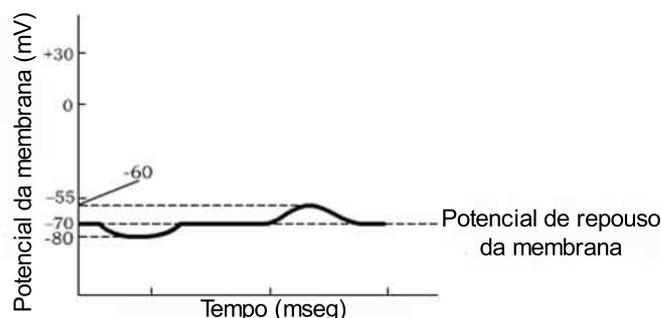


Figura 2.4: Resposta passiva do potencial da membrana a um pulso de corrente hiperpolarizador (onde o potencial da membrana < -70 mV) e despolarizador (onde o potencial da membrana > -70 mV). A resposta diz-se passiva pois o potencial da membrana está sempre abaixo do limiar de geração de potenciais de acção. Imagem adaptada de [Jenkins et al., 2007].

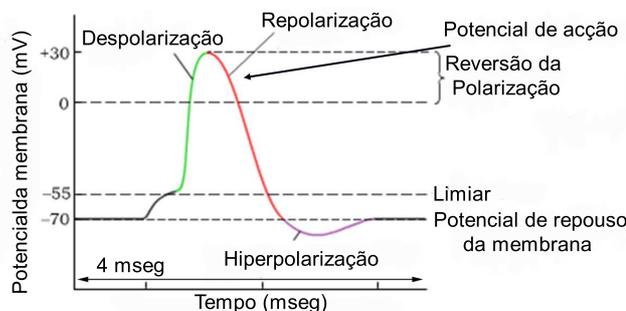


Figura 2.5: Geração de um potencial de acção, como resposta a um pulso de corrente despolarizador com amplitude acima do limiar de geração de potenciais de acção. Imagem adaptada de [Jenkins, 2007].

Além disso, assume-se que as várias grandezas só variam com x , a coordenada axial (distância ao longo do eixo do cilindro equivalente ao neurónio), e que a actividade eléctrica do neurónio não afecta substancialmente o potencial induzido pelo eléctrodo ([Roth, 1994]). De forma consistente com o pressuposto anterior, assume-se que os meios intra e extracelular apenas têm correntes axiais. Por fim, assume-se que, num regime linear, a membrana é bem aproximada por um circuito RC. Para se modelar a resposta activa, no entanto, têm que se usar modelos não-lineares para as várias correntes envolvidas na geração de um potencial de acção. Um exemplo bem conhecido é o modelo de Hodgkin e Huxley (1952).

A aplicação do modelo do cabo condutor permite obter um circuito eléctrico equivalente ao neurónio. Um destes modelos está ilustrado na Figura 2.6. Neste tipo de modelos, o neurónio é dividido em compartimentos de comprimento Δx . Em cada compartimento, assume-se que as características eléctricas da membrana se mantêm constantes. Existe sempre um erro numérico associado a esta discretização, sendo este erro menor no caso dos neurónios mielinizados porque já têm uma discretização natural.

Com base no circuito equivalente apresentado na Figura 2.6, é possível obter uma equação para o comportamento do potencial da membrana durante a estimulação, designada por equação

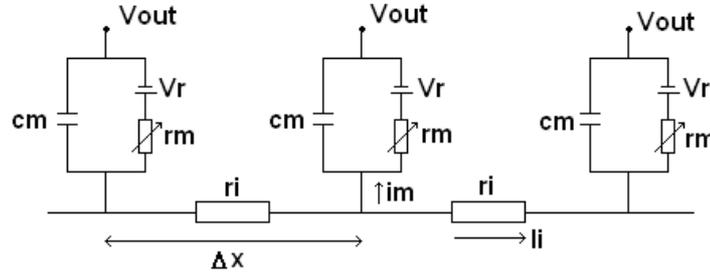


Figura 2.6: Modelo elétrico equivalente de um neurónio. O axónio é dividido em segmentos de comprimento Δx . Na figura, r_i representa a resistência axial intracelular por unidade de comprimento (unidades de Ω/m), c_m representa a capacitância da membrana por unidade de comprimento (unidades de F/m), r_m representa o produto da resistência da membrana pela unidade de comprimento (unidades de $\Omega \cdot m$), V_r representa o potencial de repouso da membrana e V_{out} o potencial do meio extracelular (unidades de V). A corrente axial intracelular está representada por I_i (unidades de A) e a corrente da membrana por unidade de comprimento está representada por i_m (unidades de A/m). Imagem adaptada de [Malmivuo and Plonsey, 1995].

do cabo. Deste modo, para um neurónio rectilíneo, comprido, isolado e não mielinizado, o potencial da membrana no regime passivo aquando da aplicação de um campo eléctrico, \vec{E} , em PN pode ser modelado através da equação do cabo ([Roth, 1994]):

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \tau \frac{\partial V}{\partial t} - V = \lambda^2 \frac{\partial^2 \Phi}{\partial x^2}. \quad (2.30)$$

Na expressão anterior, V representa a diferença entre o potencial transmembranar $V_{in} - V_{out}$ e o potencial de repouso V_{rep} . Note-se que V_{in} representa o potencial intracelular, V_{out} , o potencial extracelular e V_{rep} , o potencial de repouso da membrana. λ e τ são as constantes de espaço e de tempo, respectivamente, que dependem dos parâmetros electrofisiológicos do neurónio. Note-se que a expressão do segundo membro da equação do cabo, (2.30), representa a função de activação de Rattay ([Rattay, 1986]). Esta função permite prever o local onde se vai gerar a alteração da polarização, pois dá-nos uma estimativa da alteração do potencial da membrana causada pelo estímulo. De facto, considerando que, inicialmente, o neurónio está em repouso, então $V = 0$ e podem-se ignorar o primeiro termo (pois o potencial ao longo do neurónio tem uma variação muito baixa) e o terceiro termo do primeiro membro da equação (2.30). Ou seja, se a função de activação for positiva, então $\frac{\partial V}{\partial t} < 0$ e nessa região ocorre uma hiperpolarização. No entanto, nas regiões onde a função de activação é negativa, $\frac{\partial V}{\partial t} > 0$, ocorrendo nessas regiões uma despolarização.

2.3.1 Polarização DC Catódica versus Polarização DC Anódica

A demonstração de que a PN do cérebro provoca alterações na excitabilidade cortical foi realizada em alguns trabalhos *in vitro* e *in vivo* no século passado ([Terzuolo and Bullock, 1956],

[Creutzfeldt et al., 1962], [Bindman et al., 1962]). Existem dois tipos de polarização neuronal: a polarização DC catódica e a polarização DC anódica. Estes dois tipos de polarização apenas diferem no sentido do campo eléctrico induzido nos tecidos. Ou seja, quando consideramos dois eléctrodos colocados em duas zonas distintas à superfície do escalpe, a corrente induzida entra pelo ânodo e sai pelo cátodo, afectando o tecido neuronal com mais intensidade por baixo e na vizinhança dos eléctrodos. Como tal, em ambas as zonas decorre uma alteração da excitabilidade cortical, podendo ser maior ou menor consoante o tamanho e a localização dos eléctrodos utilizados, a direcção do fluxo de corrente, a orientação neuronal relativamente ao campo eléctrico aplicado, as propriedades electrofisiológicas dos neurónios e as propriedades da própria rede neuronal. Assim a polarização DC anódica sob o ânodo e a polarização DC catódica sob o cátodo ocorrem em simultâneo. Deste modo, apesar de em alguns estudos se utilizar a designação de eléctrodo de estimulação para o eléctrodo que se coloca por cima da zona de representação da região que se pretende polarizar e eléctrodo de referência para o eléctrodo que se coloca na área que não se pretende polarizar, estas designações devem ter em conta que em ambas as zonas, nomeadamente com a utilização de dois eléctrodos de igual tamanho, ocorre uma modulação cortical que apenas difere no sinal da polaridade.

O aumento ou a diminuição da excitabilidade cortical dependem assim da polaridade dos eléctrodos e da interacção da direcção do campo eléctrico com a geometria neuronal. O facto da PN catódica diminuir a excitabilidade cortical enquanto que a anódica a aumenta foi repetidamente demonstrado por vários autores ([Creutzfeldt et al., 1962], [Purpura and McMurtry, 1965]). No entanto, nestes estudos, os autores encontraram efeitos opostos em algumas camadas corticais, o que realçou a dependência da aplicação da PN da interacção do campo eléctrico com a orientação neuronal. Mais recentemente, estudos *in-vivo*, em humanos, demonstraram que a PN catódica e anódica estavam associadas, respectivamente, a uma diminuição e a um aumento da excitabilidade cortical ([Priori et al., 1998], [Nitsche and Paulus, 2000], [Nitsche and Paulus, 2001]). Estas alterações foram comprovadas através da utilização de Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). Esta técnica é adequada para a avaliação das alterações da excitabilidade cortical, pois permite a quantificação da resposta dos neurónios motores corticais de uma maneira indolor e não invasiva. Por exemplo, para detectar a alteração da excitabilidade cortical são gravados os potenciais motores evocados (PME) de um dado músculo da mão, depois de ser estimulada a respectiva zona de representação do córtex motor através de pulsos únicos de EMT e é definida a zona optimal como a zona onde a estimulação consistentemente resulta no maior PME. De seguida, recorrendo a uma montagem com eléctrodos colocados na mão, na zona do músculo em análise, é utilizada a electromiografia (EMG) para medir a amplitude dos potenciais evocados. Repete-se o procedimento depois de uma sessão de aplicação da PN, comparando-se por fim os resultados (ver Figura 2.7, onde a duração da sessão de PN foi de 5 minutos, a intensidade de corrente utilizada de 1 mA e a área dos dois eléctrodos utilizados de 35 cm²).

Note-se que a utilização do sistema acima descrito permite não só confirmar os efeitos da aplicação da PN como também determinar a duração do seu efeito após acabar a sessão de PN. De facto, a demonstração de que os efeitos da PN na excitabilidade cortical, quando aplicada durante alguns minutos, permanecem para além do período de estimulação ([Bindman et al., 1962], [Bindman et al., 1964]) ajudou a potenciar a utilidade desta técnica. Mais recentemente, Nitsche e os seus colaboradores mostraram que a duração desses efeitos, no córtex motor humano, dependia da duração da sessão de PN, tendo sido obtidos resultados semelhantes com a polarização occi-

pital ([Antal et al., 2004a]). Foram testadas várias combinações do tempo de duração da sessão de PN motora e da intensidade de corrente utilizada ([Nitsche and Paulus, 2000]) e foi possível mostrar que é possível prolongar os efeitos da PN desde que a sessão de PN tenha uma duração de, pelo menos, 3 minutos e a corrente injectada for de 1 mA, ou então se a sessão tiver uma duração de 5 minutos e a corrente injectada for de 0.6 mA. Note-se que, no córtex motor, quando a PN anódica ou catódica é aplicada durante apenas alguns segundos, apesar de existir um aumento ou diminuição da excitabilidade cortical, os efeitos da PN não se prolongam depois de terminada a sessão de polarização. A variação dos parâmetros anteriores poderá permitir a obtenção de efeitos mais estáveis até 90 minutos, desde que a sessão de PN tenha uma duração, de pelo menos, aproximadamente, 10 minutos, dependendo o prolongamento destes efeitos da duração da sessão de PN ([Nitsche and Paulus, 2000], [Nitsche and Paulus, 2001], [Nitsche et al., 2003a], [Matsunaga et al., 2004], [Lang et al., 2004], [Nitsche et al., 2007]). É ainda possível obter efeitos prolongados até 24 horas através de uma intervenção farmacológica adequada ([Nitsche et al., 2004a], [Nitsche et al., 2004b], [Nitsche et al., 2006]). No entanto, não se consegue ainda determinar com precisão qual a duração do protocolo que permite maximizar os efeitos electrofisiológicos da PN, tendo em conta uma dada aplicação. De acordo com os dados experimentais existentes na literatura, existem algumas indicações para a duração de uma sessão de PN tendo em conta o interesse ou não de propagação dos efeitos da polarização após concluída a sessão ([Nitsche et al., 2008]). Se são realizadas sessões contínuas de PN e não existe interesse em adquirir efeitos cumulativos, sugere-se que o intervalo entre as sessões deve ser suficientemente longo de modo a evitar a propagação desses efeitos para as sessões subsequentes. Se a duração da PN for de 4 segundos, não existindo, como foi acima referido, a propagação dos efeitos da PN, um intervalo de 10 segundos entre cada período de polarização é suficiente ([Nitsche and Paulus, 2000]). Quando a sessão de PN produz efeitos que se prolongam por um curto período de tempo (até 10 minutos) é suficiente considerar um intervalo de 1 hora entre as sessões de polarização ([Nitsche et al., 2005]). Quando as sessões de PN produzem efeitos que se prolongam durante pelo menos 1 hora, um intervalo de 48 horas a uma semana é recomendado ([Nitsche and Paulus, 2001], [Nitsche et al., 2003a], [Fregni et al., 2005a]). Se por outro lado, a PN repetitiva é utilizada com o objectivo de prolongar e estabilizar a duração dos efeitos que se prolongam para além da sessão de PN, esta deve ser aplicada uma vez por dia. De facto, foi demonstrado que efeitos comportamentais resultantes da aplicação da PN podem ser aumentados e estabilizados recorrendo a este processo ([Fregni et al., 2006c], [Boggio et al., 2007]).

Para além da determinação da duração da sessão de PN, outro parâmetro essencial na sua utilização é a escolha do tipo de eléctrodos e o controlo das impedâncias do contacto dos eléctrodos com o escalpe. As correntes contínuas de baixa intensidade têm, em geral, sido aplicadas através de um par de eléctrodos de esponja embebidos em água da torneira ou soro fisiológico com 25–35 cm² de área. Contudo, na literatura diversos estudos de aplicação da PN utilizam em estudos *in vivo* em humanos, eléctrodos mais pequenos, com diferentes formas, diferentes soluções conductoras e mais do que dois eléctrodos (por exemplo, [Marshall et al., 2004] e [Vines et al., 2006]) e não relatam quaisquer efeitos secundários. A utilização de eléctrodos não metálicos, como os eléctrodos de borracha, evita a polarização electroquímica. Um estudo recente [Dundas et al., 2007] sugere, para minimização do desconforto que possa ser causado pelo contacto do eléctrodo de esponja com o escalpe na aplicação da PN, uma concentração média de cloreto de sódio entre 15 e 140 mM. Na aplicação desta técnica, poderá também ser utilizado um gel conductor

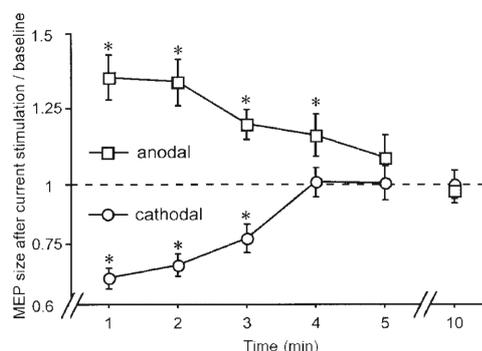


Figura 2.7: Duração dos efeitos da aplicação da PN no córtex motor após 5 minutos utilizando uma corrente de 1 mA e dois eléctrodos de 35 cm². A amplitude dos potenciais motores evocados volta ao valor de referência após 5 minutos. O eixo dos xx mostra o tempo passado após terminada a sessão de PN. Os asteriscos indicam diferenças significativas entre a amplitude dos potenciais motores evocados depois da polarização e o valor de referência ($p < 0.05$). Imagem retirada de [Nitsche and Paulus, 2000].

para preparação dos eléctrodos, que pode ser o mesmo que o utilizado na realização do EEG no contexto da Neurofisiologia. No entanto, quer seja utilizado soro fisiológico ou gel conductor, o objectivo principal deverá ser a redução da resistência do contacto dos eléctrodos com o escalpe.

A utilização do soro fisiológico como condutor na PN é feita há algumas décadas. Um estudo realizado por Lippold e Redfearn ([Lippold and Redfearn, 1964]) investigou o efeito da utilização da PN catódica e anódica em doentes com depressão. Foram utilizados três eléctrodos: dois colocados sobre cada uma das sobrancelhas e o terceiro sobre a perna direita. A corrente foi injectada até três horas com uma intensidade $\leq 500 \mu\text{A}$ através de eléctrodos, embebidos em soro fisiológico, com 10 cm². Este estudo pretendeu mostrar que a PN catódica pode induzir um estado de calma, relaxação e retracção, enquanto que a PN anódica pode provocar um aumento da boa disposição e um maior envolvimento com o exterior. Este estudo foi seguido de outros dois ([Redfearn et al., 1964], [Costain et al., 1964]) com resultados semelhantes bastante animadores. No entanto, um estudo recente [Koenigs et al., 2009] de aplicação da PN no córtex bifrontal não encontrou os efeitos sistemáticos anteriores em indivíduos adultos saudáveis. Contudo, os autores deste estudo apresentam possíveis causas metodológicas que podem ter contribuído para esta discrepância nos resultados, como a duração da estimulação (35 minutos), a caracterização do grupo de indivíduos em estudo (indivíduos adultos saudáveis), o tamanho dos eléctrodos (50 cm²) e o valor da corrente injectada (2.5 mA). Deste modo e uma vez que dois dos indivíduos apresentaram alterações no humor e disposição, estes autores sugerem que o contínuo refinamento da utilização da PN poderá produzir resultados mais fiáveis em estudos futuros.

Apesar dos parâmetros que optimizam a utilização da PN serem ainda pouco claros, diversos estudos mostraram a capacidade da PN em alterar a excitabilidade cortical e as propriedades funcionais do córtex visual, somatosensorial e prefrontal ([Antal et al., 2003], [Antal et al., 2004a], [Fregni et al., 2005a], [Kincses et al., 2004] e [Matsunaga et al., 2004]). Aplicada ao córtex motor e ao córtex visual, a PN contribuiu para um melhoramento dos processos de aprendizagem ([Antal et al., 2004b], [Nitsche et al., 2003c]) e aplicada durante o sono, contribuiu para melhorar a

memória declarativa ([Marshall et al., 2004]). Mais recentemente, estudos clínicos preliminares confirmaram a sua eficácia na redução de sintomas na dor crónica, depressão, AVCs, Parkinson e epilepsia ([Fregni et al., 2006c], [Fregni et al., 2006a], [Ferrucci et al., 2009], [Fregni et al., 2005b], [Fregni et al., 2006d] e [Fregni et al., 2006b]).

Para o sucesso dos estudos anteriores, é essencial a escolha adequada da posição dos eléctrodos. Para a modulação da actividade ou excitabilidade do córtex motor humano, só duas de sete diferentes posições/combinções de eléctrodos testadas se mostraram eficazes. No primeiro estudo [Priori et al., 1998] foram utilizados dois eléctrodos de 25 cm² de área, um colocado no córtex motor esquerdo e o outro por baixo do queixo, e foi investigado o efeito da PN na alteração da excitabilidade do córtex motor humano através da medição da amplitude dos PME provocados pela EMT. O segundo estudo, mais detalhado sobre a optimização da localização dos eléctrodos para a PN do córtex motor, recorrendo à medição da amplitude dos PME, foi realizado por Nitsche e os seus colaboradores em [Nitsche and Paulus, 2000]. Os resultados obtidos mostraram que a posição dos eléctrodos que mais rapidamente induzia efeitos da PN na amplitude dos PME no músculo da mão direita abductor do dedo mínimo (ADM) utilizando a EMT envolvia a localização de um dos eléctrodos na zona contralateral frontal, enquanto que o segundo eléctrodo deveria ser colocado na zona *m*, associada ao córtex motor esquerdo, em detrimento de outras localizações possíveis experimentadas (ver Figura 2.8). Note-se que nesta experiência a duração da sessão de PN catódica ou anódica foi de 4 segundos e a corrente injectada de 1 mA.

Uma compilação da localização dos eléctrodos nas mais variadas aplicações da PN foi revista em [Nitsche et al., 2008]. Em geral, os estudos que utilizam a PN para a modulação da excitabilidade do córtex motor utilizam a configuração M1-órbita contralateral, ou seja, um dos eléctrodos é colocado na zona M1, do córtex motor primário e o segundo no córtex frontal contralateral (ver Figura 2.9). Quando o objectivo era modular a excitabilidade do córtex somatosensorial, um dos eléctrodos variou de posição em estudos distintos: ou foi colocado na posição S1, córtex somatosensorial primário, ou na zona M1, ou ainda na posição C₄ do Sistema Internacional de localização dos eléctrodos 10 – 20; e o segundo foi colocado no córtex frontal contralateral. Para o córtex visual, um dos eléctrodos foi colocado na posição Oz e o segundo variou consoante os estudos: ou foi colocado no pescoço ou na posição C_z (ver Figura 2.9). Nos estudos que envolviam o desenvolvimento cognitivo e comportamental, a localização dos dois eléctrodos foi muito variável, tendo sido utilizadas por exemplo, as seguintes configurações: M1-C_z, M1-órbita contralateral, córtex frontal dorsolateral esquerdo (direito)-córtex pré-frontal dorsolateral direito (esquerdo), Cp₅-órbita contralateral, F₃-órbita contralateral, Fp₃-órbita contralateral e Cp₅-C_z. Nos estudos clínicos, consoante o tipo de patologias, a localização dos eléctrodos também variou. Em estudos com doentes com dor crónica foi usada a configuração: M1-Órbita contralateral; com Depressão: córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo-órbita (supraórbita) contralateral (ver Figura 2.9); com Parkinson: M1-órbita contralateral; Enxaquecas: M1-órbita contralateral e O_z-C_z; e em doentes em recuperação de acidentes vasculares cerebrais: M1-órbita contralateral, C₃-C₄-órbita contralateral. Num estudo clínico com doentes com epilepsia [Fregni et al., 2006b] a localização dos dois eléctrodos de PN foi ajustada tendo em conta a localização do(s) foco(s) epiléptico(s).

Os efeitos da PN dependem assim, não só da polaridade utilizada mas também da montagem de eléctrodos escolhida. Para a escolha da melhor configuração de eléctrodos, é necessário definir a área cortical alvo recorrendo a outras técnicas de imagiologia e métodos de mapeamento neurofisiológico, por exemplo, o electroencefalograma (EEG), a ressonância magnética funcional (fMRI)

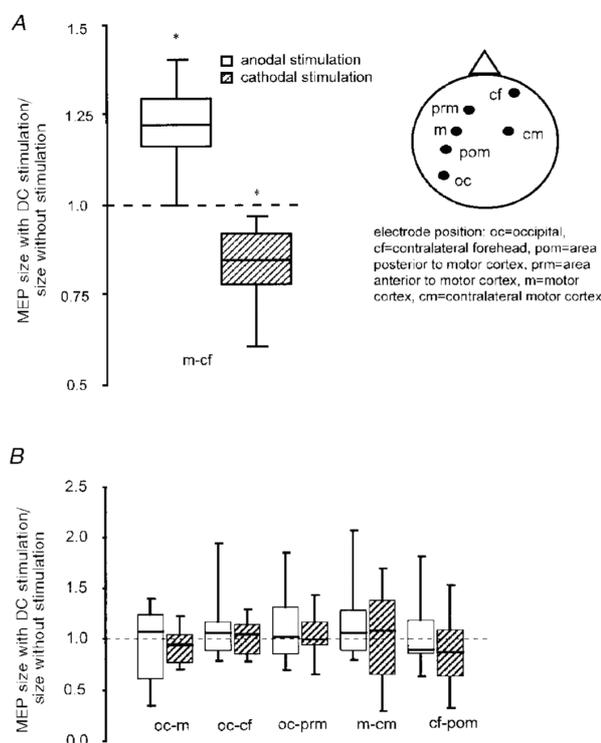


Figura 2.8: Efeitos da PN, aplicada durante 4 segundos a 1 mA, na amplitude dos PME no músculo ADM direito, utilizando EMT, obtidos com a configuração córtex motor-córtex frontal contralateral (A). Efeitos reduzidos obtidos com as outras configurações estudadas (B). Durante a polarização, a amplitude dos PME aumentou com a polarização anódica e diminuiu com a polarização catódica. Os asterisco indicam diferenças significativas entre os valores obtidos com e sem polarização ($p < 0.05$). Imagem retirada de [Nitsche and Paulus, 2000].

e/ou a tomografia de emissão de positrões (PET). Esta combinação poderá permitir compreender a correlação existente entre as modificações do comportamento e as alterações neurofisiológicas subjacentes nas sessões de PN. Poder-se-á também recorrer à utilização da modelação numérica utilizando modelos numéricos de elementos finitos da cabeça humana. Deste modo, será possível escolher a melhor configuração dos eléctrodos, de forma a otimizar o campo eléctrico na zona cortical que se pretende polarizar.

Nos estudos experimentais com PN deve ser utilizado o placebo. O placebo consiste num protocolo que permite validar, quantificar e comparar os efeitos da utilização da polarização neuronal. Por definição, o placebo consiste em simular a aplicação da PN quando, na realidade, esta aplicação é desprovida de qualquer princípio activo. Note-se que a aplicação do placebo é iniciada pela aplicação desta técnica durante alguns segundos, o que contribui para a construção de um cenário real de aplicação da PN, pois o indivíduo sente os sintomas iniciais da sua aplicação. Nesta técnica, a utilização do placebo é de fácil concepção sendo, em geral, os indivíduos submetidos incapazes de distinguir entre uma sessão real de PN e uma sessão de placebo. A injeção

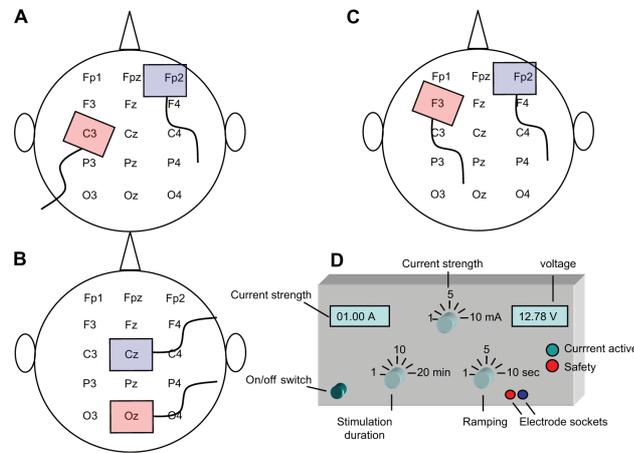


Figura 2.9: Principais aplicações da PN. Esquema da localização dos eléctrodos no córtex motor primário (A), no córtex visual (B), no córtex pré-frontal dorsolateral (C) e de um estimulador de PN (D). As figuras A-C apresentam a PN anódica (eléctrodo positivo a vermelho) dos respectivos córtices de acordo com o Sistema Internacional 10-20. O cátodo (representado a cor azul) é posicionado de modo a que a direcção da corrente (do ânodo para o cátodo) permita uma modulação neuronal eficaz da excitabilidade na região por baixo do ânodo. Os eléctrodos estão ligados a um estimulador DC de corrente. O estimulador deve estar preparado para poder injectar diferentes intensidade de corrente (≤ 10 mA), permitir diferentes durações da sessão de PN e permitir que a corrente possa ser aumentada ou diminuída no início e no final da sessão de PN em rampa de modo a diminuir a percepção no início e no final da sessão de PN. A intensidade de corrente é controlada durante a sessão de PN e se a resistência do contacto dos eléctrodos com o escalpe for demasiado elevada uma função de segurança deverá ser activada e a sessão de PN terminada. Imagem retirada de [Nitsche et al., 2008].

de corrente de forma faseada durante os 10 segundos iniciais e finais da sessão de PN, combinados com uma duração da polarização durante 30 segundos num protocolo de placebo, tornam indistinguíveis uma sessão real de PN e a sessão de placebo [Gandiga et al., 2006].

Alguns estudos da literatura podem ainda caracterizar-se por serem cegos ou duplamente cegos. No caso dos estudos designados por cegos, apenas o paciente não tem conhecimento do tipo de polarização utilizada nem do valor da corrente injectada no escalpe. No caso dos estudos duplamente cegos, nem o paciente, nem as pessoas envolvidas na realização da sessão de polarização têm conhecimento dos parâmetros utilizados, pois estes são controlados por uma escolha aleatória que pode ser introduzida no estimulador.

2.4 Questões de Segurança

A questão da segurança da utilização de uma técnica que permite a modulação da actividade e excitabilidade cortical é de extrema importância. Nesta secção apresenta-se uma resenha histórica da evolução do conhecimento desta temática.

Em 1987, Agnew e McCreery [Agnew and McCreery, 1987] apresentaram um critério de segurança para a estimulação eléctrica. Estes dois autores defenderam que a intensidade de corrente

aplicada em estimulação eléctrica não era suficiente para definir a intensidade de um estímulo aplicado ao sistema nervoso central. Segundo eles, era necessário ter em conta outros factores, como o tamanho do eléctrodo e a duração da estimulação, uma vez que a densidade de corrente (intensidade do estímulo (A)/tamanho do eléctrodo (cm^2)), a carga por fase (intensidade da corrente \times duração do estímulo ($\text{mA} \times \text{s}$)) e a densidade de carga por fase (intensidade da corrente \times duração de um pulso individual / tamanho do eléctrodo ($\mu\text{C}/\text{cm}^2$)) eram variáveis que determinavam os danos que os tecidos poderiam sofrer. Note-se que a densidade de corrente é independente da duração da estimulação; e que a carga por fase e a densidade de carga por fase referem-se a um único pulso de uma série de estímulos de alta frequência acima do limiar de estimulação aplicados durante várias horas. Deste modo, os limites de segurança para a carga por fase e a densidade de carga por fase só são considerados se estímulos repetitivos de elevada frequência forem aplicados durante várias horas. Conclui-se que estes dois últimos parâmetros não devem ser associados à PN, uma vez que numa sessão de PN apenas é aplicada uma corrente contínua de baixa intensidade ao longo de toda a sessão. Segundo McCreery, o parâmetro mais apropriado para definir os limites de segurança na utilização da PN é a densidade de corrente (ver referência em [Nitsche et al., 2003b]). Em 1990, McCreery [McCreery et al., 1990] defendeu que densidades de corrente abaixo de $250 \text{ A}/\text{m}^2$ não eram nocivas para o tecido cerebral mesmo quando a estimulação de altas frequências era aplicada durante várias horas. Este valor é bastante superior ao valor que surge nos diversos protocolos dos estudos experimentais mais recentes, por exemplo, [Nitsche and Paulus, 2000], [Nitsche and Paulus, 2001]. Estes autores defendem que o valor da densidade de corrente máxima utilizado nos seus estudos é de $0.02857 \text{ mA}/\text{cm}^2$, isto é, 1 mA por 35 cm^2 e que a utilização deste valor nos seus protocolos não produz efeitos secundários aquando da aplicação da PN.

Outro factor importante relacionado com a segurança é a carga total aplicada ((intensidade do estímulo (A)/tamanho do eléctrodo (cm^2)) \times duração total da estimulação (s)) que tem em conta a duração da sessão de PN ([Yuen et al., 1981]). Esta fórmula foi originalmente desenvolvida para a estimulação eléctrica; no entanto, parece ser também apropriada para a PN ([Nitsche et al., 2003e]) uma vez que, diferentes valores para a intensidade de corrente por área resultam em diferentes quantidades de neurónios despolarizados ou hiperpolarizados e adicionalmente, a utilização de diferentes valores para a duração das sessões de PN resulta em diferentes durações das alterações da excitabilidade cortical ([Bindman et al., 1964], [Nitsche and Paulus, 2000]). O estudo realizado por Yuen e pelos seus colaboradores ([Yuen et al., 1981]), relata a ocorrência de danos no tecido utilizando uma carga total mínima de $216 \text{ C}/\text{cm}^2$. Note-se que nos estudos acima referidos ([Nitsche and Paulus, 2000], [Nitsche and Paulus, 2001]), os autores apresentam o valor de $0.022 \text{ C}/\text{cm}^2$, como o valor máximo da carga total utilizado nas suas experiências. Acredita-se, portanto, que a PN tanto de curta ou longa duração não deve colocar em risco o tecido cerebral pois, com o protocolo utilizado, não foram visíveis efeitos secundários resultantes da sua utilização. Deste modo, Nitsche e os seus colaboradores defendem que devem ser respeitados os limites para a densidade de corrente e para a carga total que utilizam nos seus protocolos experimentais (protocolo tradicional: dois eléctrodos de 35 cm^2 , corrente injectada: $\leq 2 \text{ mA}$ e duração da sessão de PN até 20 minutos).

Neste sentido, estudos adicionais tendo em conta a segurança desta técnica foram realizados, tendo sido avaliados os seguintes parâmetros: 1) a temperatura da pele por baixo do eléctrodo que é colocado na zona que se pretende polarizar, durante os 5 minutos da sessão de PN, utilizando

uma corrente injectada de 1 mA, manteve-se constante durante e após a sessão de PN ([Nitsche and Paulus, 2000]); 2) não foram encontradas alterações na concentração de NSE (*neuron-specific enolase*), um marcador sensível dos danos neuronais após a conclusão da aplicação da PN ([Nitsche and Paulus, 2001], [Nitsche et al., 2003a]) e 3) não foram encontradas alterações de contraste na imagem de ressonância magnética (MRI), na actividade do EEG e nas funções cognitivas ([Nitsche et al., 2004c], [Iyer et al., 2005]). Adicionalmente, a hipótese da PN poder causar danos no tecido cerebral devido à hiperactividade neuronal é tida como improvável, quando o protocolo tradicional de aplicação desta técnica for utilizado ([Nitsche et al., 2003e]).

O protocolo tradicional, acima descrito, foi testado em mais de 500 indivíduos e não foram revelados quaisquer efeitos secundários, a não ser uma sensação de formigueiro por baixo do eléctrodo durante os primeiros segundos de polarização ou uma sensação de flash luminoso, somente quando a polarização era accionada ou desactivada abruptamente [Nitsche et al., 2003b], facto que pode ser evitado se a corrente for injectada e descontinuada de forma faseada e progressiva. São consideradas seguras as montagens de eléctrodos que não resultem na estimulação do tronco cerebral e do coração ([Lippold and Redfearn, 1964]) e em relação ao estimulador utilizado, este deve garantir uma densidade de corrente constante, durante a sessão de PN. Os autores consideram segura a utilização de eléctrodos cujo contacto com o escalpe seja de borracha condutora (ou seja, defendem que este contacto não deve ser metálico) ou eléctrodos que estão cobertos com esponjas embebidas em soro fisiológico, [Nitsche and Paulus, 2000], como garantia da minimização de reacções químicas que podem acontecer na interface eléctrodo-escalpe. Adicionalmente, a resistência do contacto entre os eléctrodos e o escalpe deve ser vigiada e mantida sempre baixa e uniforme em ambos os eléctrodos a fim de se evitarem queimaduras resultantes do contacto do eléctrodo com o escalpe.

Em relação à duração do período de polarização que em geral resulta numa alteração da excitabilidade cortical em humanos de aproximadamente 1 h - 1 h 30 m, desde que a sessão de PN seja de aproximadamente 10 minutos, este deve ser determinado com cautela em indivíduos saudáveis, uma vez que os efeitos na excitabilidade cortical podem prolongar-se de forma estável por várias horas. Note-se ainda que a aplicação repetida da PN na mesma área cortical sem um intervalo adequado entre as sessões deve ser evitada. Pela mesma razão, a PN de longa duração não deve ser induzida mais do que uma vez por semana, pois existem estudos realizados em animais que mostram que a aplicação da PN diariamente pode induzir alterações na excitabilidade que são estáveis durante várias semanas ou até meses ([Weiss et al., 1998]). Adicionalmente, um estudo referido em [Nitsche et al., 2008], onde a sessão de PN teve uma duração até 50 minutos, não revelou quaisquer alterações cognitivas e emocionais em pacientes saudáveis.

Outras investigações mais recentes também se dedicaram ao estudo das questões de segurança associadas à aplicação da PN. No trabalho realizado por Iyer, [Iyer et al., 2005], foram utilizadas intensidades de corrente entre 1 mA–2 mA, eléctrodos de esponja, humedecidos em água morna com $5 \times 5 \text{ cm}^2$ de área. A duração da sessão foi de 20 minutos. Este estudo, que envolveu 103 pacientes, não revelou a indicação de efeitos secundários na aplicação da técnica nem alterações ao nível do EEG durante e após os 20 minutos de tratamento. Noutro estudo desenvolvido por Gandiga ([Gandiga et al., 2006]), utilizando dois eléctrodos de esponja embebidos em soro fisiológico, de $5 \times 5 \text{ cm}^2$ de área e onde uma corrente de 1 mA era injectada durante um período de até 20 minutos, os participantes não conseguiram distinguir a aplicação real da PN do placebo. O estudo desenvolvido por Poreisz, [Poreisz et al., 2007], que utilizou correntes de 1 mA injectadas

em eléctrodos de esponja de 35 cm^2 de área, relata os efeitos da aplicação da PN em 567 sessões, de duração entre 9 e 15 minutos, sobre as áreas de associação motora, visual, somatosensorial e parietal ao longo de dois anos, em pacientes saudáveis e não saudáveis. O efeito secundário mais sentido neste estudo foi uma ligeira sensação de formigueiro, de fadiga, de prurido por baixo dos eléctrodos e dor de cabeça.

Mais recentemente, um estudo realizado por Palm [Palm et al., 2008] mostrou que a aplicação da PN utilizando correntes de 2 mA, eléctrodos de esponja de 35 cm^2 de área embebidos em água morna, em sessões de 20 minutos nos 5 dias da semana, durante 2 semanas consecutivas, causou uma forte irritação na pele de alguns dos participantes que culminou com o aparecimento de crostas circulares escuras com 2 – 3 mm a 2 cm de extensão. O tamanho destas lesões foi medido como dependente da impedância do eléctrodo de polarização. Note-se que, neste estudo, as impedâncias do eléctrodo que se encontrava por cima da lesão de maior extensão foram medidas em 50 – 55 $k\Omega$. Este valor, considerado excessivo, pode ter sido provocado pela utilização de água morna no embebecimento da esponja do eléctrodo e responsável pela lesão causada neste paciente. A medição das impedâncias do contacto dos eléctrodos com a pele é deste modo imprescindível para minimizar as irritações da pele ou eventuais queimaduras.



Figura 2.10: Lesão de 0.5 cm de diâmetro causada depois de uma semana de tratamento de PN. Foram utilizados eléctrodos, embebidos em água da torneira, de $7 \times 5 \text{ cm}^2$ por onde foi injectada uma corrente de 2 mA. Imagem retirada de [Palm et al., 2008].

Um novo valor limite de segurança de 142.9 A/m^2 para a densidade de corrente, que tem em conta a área do eléctrodo utilizado de 3.5 mm^2 e a intensidade de corrente de 0.5 mA, foi obtido utilizando o quociente I/A . Este trabalho *in vivo*, realizado com ratos, encontra-se apresentado em [Liebetanz et al., 2009]. Foram encontradas lesões no cérebro de alguns dos ratos utilizados nesta experiência para valores da densidade de corrente entre 142.9 A/m^2 e 285 A/m^2 quando a PN foi aplicada durante mais do que 10 minutos. Os autores defendem que é prematuro transferir este resultado para a aplicação clínica da PN em adultos; no entanto, o valor da densidade de corrente acima obtido pode ser considerado um valor limite em termos de segurança e deve incentivar o desenvolvimento de novos protocolos de aplicação da PN quer em animais, quer em humanos.

Uma vez que o conhecimento sobre os limites de segurança da duração e da intensidade da PN ainda é limitado e os riscos associados à sua aplicação ainda não são totalmente conhecidos, é

sugerida a sua aplicação por pessoal experiente e supervisionada a sua aplicação por um médico neurologista. Deste modo, quando a PN é aplicada a indivíduos saudáveis, deve ser feita uma confirmação detalhada sobre a sua condição médica e assegurada que não compadecem de nenhuma doença neurológica, como por exemplo a epilepsia, ou de eczema por baixo dos eléctrodos. Não devem possuir implantes metálicos junto dos eléctrodos e devem ser informados dos possíveis efeitos secundários da PN. Uma vez que a PN não causa crises epiléticas nem reduz o valor limiar da crise em animais [Liebetanz et al., 2006], a PN não deve provocar crises em indivíduos saudáveis, o que pode não ser verdade em indivíduos com epilepsia ([Nitsche et al., 2008]).

Em geral, nenhum estudo apresentado na literatura relata a ocorrência de efeitos secundários nocivos aquando da utilização de PN. Assim poderá concluir-se que, sendo respeitados os critérios de segurança acima referidos: intensidade de corrente (≤ 2 mA), duração da sessão de PN (até 20 minutos), tamanho adequado dos eléctrodos ($25 - 35$ cm²), impedâncias do eléctrodo uniformes e baixas (≤ 5 k Ω), a PN é uma técnica segura. Note-se que, em alguns estudos da literatura (ver [Nitsche et al., 2008] para uma descrição compilada) é relatada a utilização de valores da densidade de corrente no escalpe entre 0.029 e 0.08 mA/cm². É de realçar que o cálculo do valor da densidade de corrente e de carga total no escalpe, apresentado na literatura nos estudos de aplicação da PN, foi obtido recorrendo a um pressuposto de que a densidade de corrente pode ser calculada através do quociente entre a corrente injectada e a área do eléctrodo. A investigação apresentada em [Miranda et al., 2009] mostra que este cálculo não está correcto, pois existe uma relação não linear entre a corrente injectada, a área do eléctrodo e a densidade de corrente, devendo por isso estes valores serem utilizados com cautela (ver descrição detalhada desta questão no Capítulo 4). Note-se ainda que, a densidade de corrente no escalpe é concentrada na periferia do eléctrodo e nessa zona excede o valor da densidade de corrente média (ver Figura 2.11a - [Miranda et al., 2006]). Apesar desta questão ser importante, pois pode evitar o aparecimento de queimaduras no escalpe durante a aplicação da PN, o conhecimento da distribuição e magnitude da densidade de corrente no cérebro é a questão central, em termos de segurança, da aplicação da PN e, no entanto, ainda não se encontra totalmente respondida. Com efeito, o crânio e o CSF

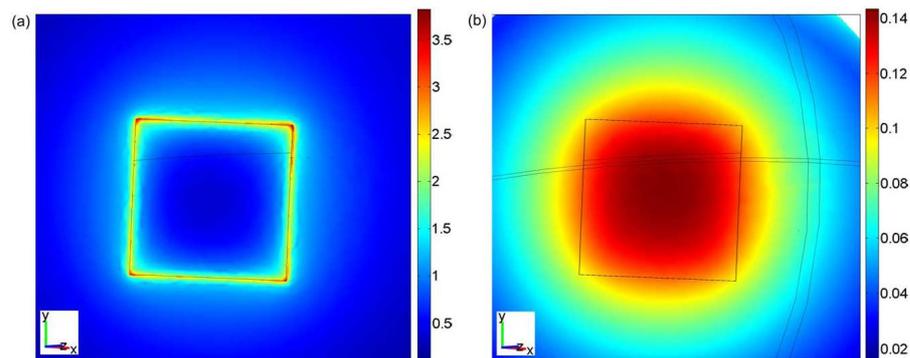


Figura 2.11: Distribuição da densidade de corrente (em A/m²) em superfícies que correspondem ao escalpe (a) e ao córtex (b), numa vista radial por cima do ânodo. O ânodo encontra-se representado pelo quadrado em destaque no centro da figura. Na superfície do escalpe a densidade de corrente é elevada na periferia do eléctrodo. Na superfície cortical a distribuição da densidade de corrente é mais homogénea, no entanto a sua magnitude é bastante inferior. Imagem retirada de [Miranda et al., 2006].

espalham a corrente que é injectada no escalpe, de tal modo que a densidade de corrente, na superfície cortical, por baixo dos eléctrodos é uniforme e de amplitude reduzida (ver Figura 2.11b - [Miranda et al., 2006]). Para além disso, a escolha da montagem dos eléctrodos pode contribuir para que uma parte significativa da corrente injectada não chegue sequer a entrar no cérebro. Como tal, a redução do valor da densidade de corrente determinada do eléctrodo para o cérebro adiciona um factor de segurança que poderá ser determinado de acordo com a montagem de eléctrodos a utilizar ([Bikson et al., 2009]). Com efeito, o conhecimento do valor da densidade de corrente no cérebro constituirá uma mais valia em termos da segurança de aplicação desta técnica de polarização. Deste modo, apenas é possível afirmar que a PN é considerada segura desde que se utilizem os protocolos acima referidos. Estimativas dos valores da densidade de corrente no escalpe e no cérebro podem ser obtidas através de estudos de modelação numérica que utilizam uma determinada montagem de eléctrodos ([Miranda et al., 2006], [Faria et al., 2008], [Faria et al., 2009a], [Miranda et al., 2009], [Datta et al., 2008]) e permitem o cálculo da densidade de corrente em modelos numéricos que representam a cabeça humana. Estes estudos mostram que a densidade de corrente máxima obtida no escalpe é verificada na periferia dos eléctrodos em contacto com o escalpe. O valor obtido, nestas arestas, quando é utilizada a montagem tradicional com dois eléctrodos de 35 cm^2 e uma corrente injectada de 1 mA é de, aproximadamente, 1.03 A/m^2 (cf. informações detalhadas no Capítulo 5). No cérebro, o valor máximo obtido é, aproximadamente, 0.073 A/m^2 ([Faria et al., 2009a]), podendo estes valores variar consoante a distância entre os eléctrodos considerada.

Contudo, nos protocolos onde se pretende aumentar ou variar significativamente os valores acima definidos, devem ser utilizadas medições de segurança adicionais (por exemplo, testes cognitivos, EEG, MRI, marcadores de danos neuronais, questionários sobre os efeitos secundários sentidos, estudos de tolerabilidade e sintomas clínicos). Estas medidas são extremamente importantes, pois eventuais alterações fisiológicas e doenças neuropsiquiátricas, que possam surgir, podem tornar o cérebro mais vulnerável a efeitos adversos ([Nitsche et al., 2008]).

2.5 Mecanismos Fisiológicos

A alteração da excitabilidade cortical é causada pela aplicação de um campo eléctrico no cérebro através da aplicação de diferenças de potencial eléctrico em eléctrodos que se encontram localizados à superfície do escalpe. Note-se que é o mecanismo de interacção entre o campo eléctrico aplicado e o tecido que determina onde, quando e como a membrana despolariza ou hiperpolariza. O mecanismo que permite explicar porque é que os tecidos neuronais estão a ser polarizados não está ainda completamente compreendido.

Existem na literatura alguns estudos que tentam clarificar e compreender os mecanismos fisiológicos envolvidos na PN. Experimentalmente, é visível que a PN altera a excitabilidade cortical durante e depois de concluída a sua aplicação. Enquanto que a polarização anódica aumenta, a polarização catódica diminui a actividade dos neurónios corticais superficiais; por outro lado, neurónios localizados mais em profundidade no sulco cortical e, deste modo diferentemente orientados, são afectados de forma inversa [Creutzfeldt et al., 1962]. Experiências realizadas demonstraram que o aumento da excitabilidade cortical durante a PN é causado pela despolarização neuronal e que a diminuição da excitabilidade cortical é causada pela hiperpolarização cortical

dos neurónios ([Bindman et al., 1962], [Purpura and McMurtry, 1965]). O estudo desenvolvido por [Bindman et al., 1964] mostrou que a polarização anódica aumentava a excitabilidade nos neurónios estudados, localizados na matéria cinzenta, e activava os que estavam previamente em repouso, enquanto que a polarização catódica reduzia a excitabilidade dos neurónios ou inibia-a totalmente.

O objectivo da aplicação da PN é conseguir maximizar os efeitos acima referidos tendo em conta a segurança da aplicação desta técnica. Estes efeitos podem ser maximizados aumentando a corrente injectada, a duração do período de aplicação da PN e escolhendo a montagem adequada de eléctrodos de acordo com a zona cortical que se pretende polarizar ([Nitsche and Paulus, 2000], [Nitsche et al., 2003a]). Note-se que densidades de corrente mais elevadas aumentam significativamente o campo eléctrico em profundidade podendo assim alterar a excitabilidade dos neurónios corticais que não seriam afectados se fossem utilizados valores de densidade de corrente mais baixos. Por outro lado, densidades de corrente mais elevadas podem aumentar a sensação de dor cutânea, portanto, se se pretende o prolongamento dos efeitos da PN após terminar a sessão de polarização, sugere-se o aumento da duração do tempo da sessão de PN ao invés do aumento da densidade de corrente [Nitsche et al., 2008].

Os efeitos da PN na alteração da excitabilidade cortical são provavelmente causados por um efeito moderado nos canais catiónicos [Nitsche et al., 2008]. Para compreender melhor os mecanismos fisiológicos da PN, será necessário conhecer quais os canais iónicos e quais os receptores envolvidos nestes efeitos. Para isso, foi realizado um estudo em humanos, [Liebetanz et al., 2002], onde se tentou compreender o impacto da administração do fármaco anti-epiléptico *carbamazepine* (CBZ), um bloqueador dos canais de sódio e de um antagonista do receptor NMDA designado por *dextromethorphan* (DMO) na excitabilidade cortical do córtex motor. Neste estudo, os resultados demonstraram que o DMO suprimiu os efeitos da excitabilidade provocados pela PN, após a sua cessação, tanto na polarização anódica como na catódica DC, o que denota o possível envolvimento dos receptores NMDA nos dois tipos de polarização. Por outro lado, o CBZ contribuiu para a eliminação selectiva dos efeitos da polarização anódica. Deste modo, como o CBZ estabilizou o potencial da membrana, os resultados revelam que os efeitos que se prolongam após a conclusão da PN anódica requerem a despolarização da membrana. Adicionalmente, o estudo mostrou que os efeitos da polarização catódica, após acabar a sessão de PN, permaneceram inalterados.

Estes resultados são corroborados por um outro estudo realizado em humanos ([Nitsche et al., 2003d]). Neste, os autores mostram que tanto a administração de CBZ como a de *flunarizine* (FNZ), bloqueador dos canais de cálcio, eliminam de forma selectiva o aumento da excitabilidade cortical provocado pela polarização anódica durante e após a PN, e que a utilização de inibidores para os receptores NMDA não altera a excitabilidade cortical quando a PN é utilizada durante um curto período de tempo, de tal modo que os efeitos da PN não continuem após a conclusão da sessão. No entanto, este inibidor impediu a indução de efeitos de longa duração (após a conclusão da sessão de PN) independentemente da direcção da corrente utilizada. Este estudo sugere que a alteração da excitabilidade cortical induzida pela PN está dependente da polarização da membrana e, portanto, da modulação dos canais de sódio e de cálcio. O estudo sugere ainda que os efeitos, que se prolongam depois de concluída a PN, parecem estar dependentes dos receptores NMDA.

Os estudos anteriores estão ainda em sintonia com um outro presente na literatura (ver [Nitsche et al., 2004a]), em que se utiliza um outro tipo de inibidor dos receptores NMDA, designado

por *amphetamine* (AMP) e pretende mostrar-se que este fármaco, na polarização anódica, aumenta e prolonga significativamente os seus efeitos durante várias horas, após concluída a sua aplicação. Note-se que estes efeitos foram mais evidentes quando o protocolo utilizado permitia que se prolongasse a excitabilidade (após concluída a PN) durante um período de tempo mais longo (até 24 horas). Através da leitura deste estudo, conclui-se que o AMP consolida os efeitos na neuroplasticidade induzidos pela PN, parecendo não ter, no entanto, capacidade para os iniciar. Uma vez que estes receptores estão envolvidos na neuroplasticidade, os resultados sugerem que a aplicação da PN na prática clínica pode ser utilizada também na modulação ou indução deste processo.

Deste modo, os efeitos da PN que se prolongam após a conclusão da sessão de polarização são dependentes do receptor NMDA e afectados pelos neurotransmissores, tais como a dopamina, a acetilcolina, a adrenalina e a serotonina (ver referências em [Nitsche et al., 2009a]). Os efeitos da PN parecem estar localizados intracorticalmente ([Nitsche et al., 2005]) e também dependentes do receptor GABAérgico ([Nitsche et al., 2004d]).

Contudo, um estudo apresentado em [Ardolino et al., 2005] introduz conclusões diferentes dos estudos anteriores, pois sugere que os efeitos que se prolongam depois de terminada a sessão de polarização catódica surgem através de mecanismos não-sinápticos baseados em alterações no funcionamento da membrana celular. Estas alterações, para além de reflectirem modificações locais nas concentrações iónicas, podem surgir de alterações nas proteínas transmembranares e ainda através da variação do pH da célula, induzida pela sua exposição constante a um campo eléctrico.

Como podemos ver, os mecanismos fisiológicos envolvidos na PN ainda são bastante desconhecidos e apesar de existirem na literatura alguns estudos que tentam clarificar um pouco esta problemática, ainda não existe uma teoria consensual sobre o seu funcionamento. Com efeito, continua por responder a pertinente questão associada à aplicação da PN: *Poderá a utilização de correntes contínuas de tão baixa intensidade (PN) influenciar significativamente a excitabilidade cortical? E se sim, de que forma?* ([Roth, 2009]). Deste modo, modelos mais detalhados da geometria cortical que incluam as heterogeneidades do cérebro ([Silva et al., 2008]), assim como a inclusão nos modelos da resposta do neurónio (ou da rede neuronal) ao campo eléctrico poderão ser importantes para compreender os mecanismos envolvidos no funcionamento da PN.

Capítulo 3

Validação da Ferramenta Numérica: COMSOL

3.1 Introdução

Neste capítulo apresenta-se o trabalho de validação da ferramenta numérica de elementos finitos, COMSOL, que foi utilizada na modelação numérica dos capítulos seguintes. O COMSOL é um programa comercial (www.comsol.com) que utiliza o método dos elementos finitos para resolver problemas físicos que possam ser descritos por equações com derivadas parciais. A especificação de um problema típico no COMSOL envolve a definição da geometria, das condições de fronteira e propriedades dos meios, a criação de uma malha e a resolução do sistema de equações resultantes.

A aplicação de uma corrente contínua de baixa intensidade no escalpe humano mostrou ser eficaz na modulação da actividade cortical. No entanto, a distribuição e quantificação deste efeito no cérebro ainda não é totalmente conhecida. Neste sentido, a modelação analítica [Rush and Driscoll, 1968] e numérica ([Miranda et al., 2006], [Wagner et al., 2007], [Datta et al., 2008], [Faria et al., 2008], [Faria et al., 2009a]) têm contribuído para o esclarecimento desta questão pois permitem obter a distribuição do potencial eléctrico, campo eléctrico e densidade de corrente em modelos numéricos da cabeça humana.

No trabalho desenvolvido por Rush e Driscoll ([Rush and Driscoll, 1968] e [Rush and Driscoll, 1969]) foi pela primeira vez apresentado um estudo de modelação analítico e numérico que permite prever a distribuição do potencial eléctrico (Φ) no cérebro, crânio e escalpe a partir de dois eléctrodos pontuais colocados à superfície do escalpe, tendo em conta o contexto biofísico do problema. A ferramenta matemática apresentada nesse trabalho permite a construção de um modelo teórico com três esferas concêntricas de diferentes resistividades, que representam o cérebro, o crânio e o escalpe. O facto de permitir alterar a resistividade das diferentes camadas, de acordo com os dados existentes na literatura, torna este modelo muito flexível.

O modelo construído por Rush e Driscoll foi validado recorrendo a outros três estudos: um realizado pelos próprios autores, que se prende com a utilização de um tanque electrolítico com a forma de uma cabeça, onde colocaram metade de um crânio humano, o que permitiu estudar a distribuição do potencial eléctrico na cabeça; e outros dois presentes na literatura. No segundo,

(ver referência em [Rush and Driscoll, 1968]), foi medido o potencial na superfície de uma cabeça humana resultante da injeção de corrente à superfície e no terceiro, (ver referência em [Rush and Driscoll, 1968]), foi medido o potencial eléctrico no cérebro de um macaco *spider* aquando da injeção de corrente. Esta foi aplicada em dois eléctrodos localizados nas têmporas, tendo sido medidas as diferenças de potencial à medida que outros dois eléctrodos introduzidos nos ossos occipitais progrediam até ao osso frontal. Estes estudos permitiram validar o modelo teórico de Rush e Driscoll, que vamos estudar com detalhe como uma boa aproximação da cabeça pois os resultados obtidos da medição da densidade de corrente com o modelo teórico são coerentes com os valores obtidos nos outros estudos ([Rush and Driscoll, 1968]).

Neste trabalho vai ser reproduzido o modelo das três esferas concêntricas com eléctrodos pontuais à superfície do escalpe no *Mathematica* e no COMSOL, e comparados os resultados obtidos do potencial eléctrico e da densidade de corrente para várias posições dos eléctrodos e em vários pontos e superfícies que passam pelos eléctrodos considerados. Este estudo organizou-se em quatro etapas: 1) Dedução das expressões matemáticas utilizadas no desenvolvimento do modelo teórico para o cálculo do potencial eléctrico gerado no volume condutor esférico de três camadas, por eléctrodos pontuais colocados à superfície (i.e., no escalpe); 2) Implementação do modelo em estudo no *Mathematica* e obtenção dos gráficos do potencial eléctrico no volume condutor; 3) Implementação do modelo em estudo no COMSOL e obtenção dos gráficos do potencial eléctrico e da densidade de corrente no volume condutor e 4) Comparação dos resultados obtidos no *Mathematica* e no COMSOL tendo em conta a localização dos eléctrodos e determinadas superfícies de interesse e comparação destes resultados com os que são apresentados nos artigos em estudo.

3.2 Estudo do Modelo Teórico das Três Esferas

A geometria e o sistema de coordenadas do modelo em estudo apresentam-se na Figura 3.1. Nesta Figura podemos ver uma ilustração do modelo das três esferas (que é utilizada na prova do que se segue): cérebro, crânio e escalpe de raio a , b e c , com condutividade σ_a , σ_b , σ_c , respectivamente. Pode-se ainda visualizar a posição do eléctrodo A e do eléctrodo B , a orientação do referencial ortonormado utilizada e o sentido da corrente induzida.

De seguida, vamos deduzir a solução para o potencial eléctrico, no modelo das três esferas concêntricas, gerado por dois eléctrodos pontuais colocados superficialmente sobre a esfera exterior apresentada em [Rush and Driscoll, 1969]. A solução é obtida através da resolução da equação de Laplace ($\nabla^2\Phi = 0$). Uma solução geral para a equação de Laplace escrita em coordenadas esféricas e para um modelo homogéneo e isotrópico é dada por (ver [Jackson, 1998], [Smythe, 1950]):

$$\Phi(r, \theta, \phi) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n [B_{nm}r^n + C_{nm}r^{-(n+1)}] Y_{nm}(\theta, \phi), \quad (3.1)$$

onde $\Phi(r, \theta, \phi)$ é o potencial eléctrico expresso em função das variáveis r , θ e ϕ ; $Y_{nm}(\theta, \phi)$ representam as harmónicas esféricas e B_{nm} e C_{nm} são determinados a partir das condições de fronteira do problema. As coordenadas e a geometria apresentadas na Figura 3.1 adaptam-se a quaisquer dois eléctrodos colocados à superfície do escalpe.

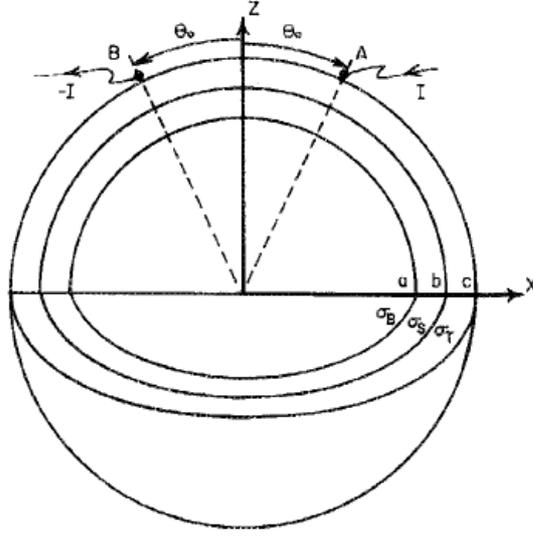


Figura 3.1: Geometria das três esferas concêntricas. As letras a , b e c representam os raios do cérebro, crânio e escalpe, respectivamente. Imagem retirada de [Rush and Driscoll, 1969].

Considerando cada uma das esferas, obtém-se o potencial $\Phi_b(r, \theta, \phi)$ no cérebro:

$$\Phi_b(r, \theta, \phi) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n [B_{nm}^{(b)} r^n + C_{nm}^{(b)} r^{-(n+1)}] Y_{nm}(\theta, \phi), \quad (3.2)$$

o potencial $\Phi_s(r, \theta, \phi)$ no crânio:

$$\Phi_s(r, \theta, \phi) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n [B_{nm}^{(s)} r^n + C_{nm}^{(s)} r^{-(n+1)}] Y_{nm}(\theta, \phi), \quad (3.3)$$

e o potencial $\Phi_t(r, \theta, \phi)$ no escalpe:

$$\Phi_t(r, \theta, \phi) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n [B_{nm}^{(t)} r^n + C_{nm}^{(t)} r^{-(n+1)}] Y_{nm}(\theta, \phi). \quad (3.4)$$

De seguida vamos introduzir as condições de fronteira do problema. O objectivo é encontrar uma expressão para $B_{nm}^{(s)}$, $C_{nm}^{(s)}$, $B_{nm}^{(t)}$ e $C_{nm}^{(t)}$ em função de $B_{nm}^{(b)}$.

• Φ é Finito na Origem

Uma vez que Φ é finito na origem, o valor do potencial não pode ir para infinito. Para evitar essa possibilidade $C_{nm}^{(b)}$ tem de ser nulo, deste modo a expressão (3.2) simplifica-se:

$$\Phi_b(r, \theta, \phi) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n B_{nm}^{(b)} r^n Y_{nm}(\theta, \phi). \quad (3.5)$$

- $J_{1n} = J_{2n}$ (Continuidade da Componente Normal da Densidade de Corrente)

Esta condição, $J_{1n} = J_{2n}$, que define a continuidade da componente normal da densidade de corrente nas superfícies que separam meios de condutividade diferente, σ_1 e σ_2 , traduz-se na seguinte igualdade:

$$-\frac{\partial\Phi_1}{\partial r}\sigma_1 = -\frac{\partial\Phi_2}{\partial r}\sigma_2, \quad (3.6)$$

pois $J_n = \sigma E_n = -\sigma(\nabla\Phi) \cdot e_r = -\sigma\frac{\partial\Phi}{\partial r}$, uma vez que neste problema as superfícies são esféricas.

Como a geometria em estudo assume a forma representada na Figura 3.2, a equação (3.6)

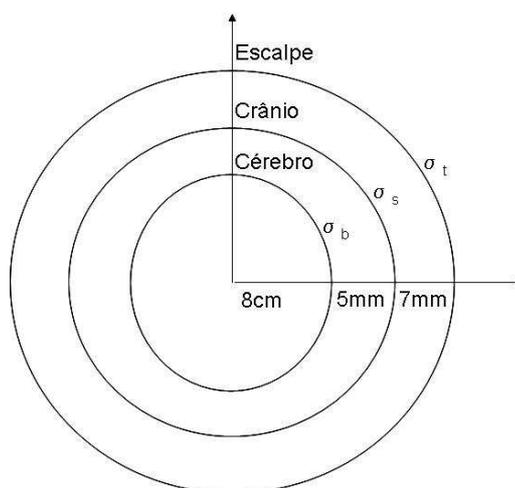


Figura 3.2: Geometria em estudo. O cérebro, o crânio e o escalpe têm 8 cm, 8.5 cm e 9.2 cm de raio.

reescreve-se tendo em conta o problema apresentado, de acordo com o seguinte sistema de equações:

$$\left\{ \begin{array}{l} -\sigma_b \frac{\partial\Phi_b}{\partial r} = -\sigma_s \frac{\partial\Phi_s}{\partial r} \\ -\sigma_s \frac{\partial\Phi_s}{\partial r} = -\sigma_t \frac{\partial\Phi_t}{\partial r} \end{array} \right. \iff \quad (3.7)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} -\sigma_b \left[\sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n B_{nm}^{(b)} nr^{n-1} \right] Y_{nm}(\theta, \phi) = \\ = -\sigma_s \left[\sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n B_{nm}^{(s)} nr^{n-1} - (n+1)C_{nm}^{(s)} r^{-(n+2)} \right] Y_{nm}(\theta, \phi) \\ -\sigma_s \left[\sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n B_{nm}^{(s)} nr^{n-1} - (n+1)C_{nm}^{(s)} r^{-(n+2)} \right] Y_{nm}(\theta, \phi) = \\ = -\sigma_t \left[\sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n B_{nm}^{(t)} nr^{n-1} - (n+1)C_{nm}^{(t)} r^{-(n+2)} \right] Y_{nm}(\theta, \phi) \end{array} \right. \iff$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \sigma_b B_{nm}^{(b)} nr^{n-1} = \sigma_s \left[B_{nm}^{(s)} nr^{n-1} - (n+1)C_{nm}^{(s)} r^{-(n+2)} \right] \\ \sigma_s \left[B_{nm}^{(s)} nr^{n-1} - (n+1)C_{nm}^{(s)} r^{-(n+2)} \right] = \sigma_t \left[B_{nm}^{(t)} nr^{n-1} - (n+1)C_{nm}^{(t)} r^{-(n+2)} \right] \end{array} \right. ,$$

onde σ_b , σ_s e σ_t representam as condutividades do cérebro, crânio e escalpe respectivamente.

De seguida aplica-se a terceira condição de fronteira:

• **Continuidade do Potencial Eléctrico nas Superfícies**

$$\left\{ \begin{array}{l} \Phi_b(a, \theta) = \Phi_s(a, \theta) \\ \Phi_s(b, \theta) = \Phi_t(b, \theta) \end{array} \right. , \quad (3.8)$$

dos sistemas (3.7) e (3.8) resultam outros dois sistemas: o primeiro,

$$\left\{ \begin{array}{l} \sigma_b B_{nm}^{(b)} na^{n-1} = \sigma_s \left[B_{nm}^{(s)} na^{n-1} - (n+1)C_{nm}^{(s)} a^{-(n+2)} \right] \\ \Phi_b(a, \theta) = \Phi_s(a, \theta) \end{array} \right. \iff$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \sigma_b B_{nm}^{(b)} na^{n-1} = \sigma_s \left[B_{nm}^{(s)} na^{n-1} - (n+1)C_{nm}^{(s)} a^{-(n+2)} \right] \\ \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n B_{nm}^{(b)} a^n Y_{nm}(\theta, \phi) = \\ = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n [B_{nm}^{(s)} a^n + C_{nm}^{(s)} a^{-(n+1)}] Y_{nm}(\theta, \phi) \end{array} \right. \quad (3.9)$$

e o segundo,

$$\begin{cases} \sigma_s \left[B_{nm}^{(s)} n b^{n-1} - (n+1) C_{nm}^{(s)} b^{-(n+2)} \right] = \sigma_t \left[B_{nm}^{(t)} n b^{n-1} - (n+1) C_{nm}^{(t)} b^{-(n+2)} \right] \\ \Phi_s(b, \theta) = \Phi_t(b, \theta) \end{cases} \iff$$

$$\begin{cases} \sigma_s \left[B_{nm}^{(s)} n b^{n-1} - (n+1) C_{nm}^{(s)} b^{-(n+2)} \right] = \\ = \sigma_t \left[B_{nm}^{(t)} n b^{n-1} - (n+1) C_{nm}^{(t)} b^{-(n+2)} \right] \\ \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n \left[B_{nm}^{(s)} b^n + C_{nm}^{(s)} b^{-(n+1)} \right] Y_{nm}(\theta, \phi) = \\ = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n \left[B_{nm}^{(t)} b^n + C_{nm}^{(t)} b^{-(n+1)} \right] Y_{nm}(\theta, \phi). \end{cases} \quad (3.10)$$

Começamos por trabalhar com o primeiro sistema, (3.9), de onde resulta:

$$\begin{cases} \sigma_b B_{nm}^{(b)} n a^{n-1} = \sigma_s B_{nm}^{(s)} n a^{n-1} - \sigma_s (n+1) C_{nm}^{(s)} a^{-(n+2)} \\ B_{nm}^{(b)} a^n = B_{nm}^{(s)} a^n + C_{nm}^{(s)} a^{-(n+1)} \end{cases} \iff$$

$$\begin{cases} \sigma_b B_{nm}^{(b)} n a^{n-1} = \sigma_s B_{nm}^{(s)} n a^{n-1} - \sigma_s (n+1) C_{nm}^{(s)} a^{-(n+2)} \\ B_{nm}^{(s)} = B_{nm}^{(b)} - C_{nm}^{(s)} a^{-(2n+1)} \end{cases}$$

substituindo $B_{nm}^{(s)}$ na primeira equação do sistema anterior e após alguns cálculos, obtêm-se as expressões que definem $B_{nm}^{(s)}$ e $C_{nm}^{(s)}$:

$$\begin{cases} B_{nm}^{(s)} = \frac{B_{nm}^{(b)} \left[\left(1 + \frac{\sigma_b}{\sigma_s} \right) n + 1 \right]}{2n+1} = B_{nm}^{(b)} S_{Bn} \\ C_{nm}^{(s)} = \frac{B_{nm}^{(b)} n \left(1 - \frac{\sigma_b}{\sigma_s} \right) a^{2n+1}}{2n+1} = B_{nm}^{(b)} S_{Cn} \end{cases} \quad (3.11)$$

Pretende-se agora encontrar as expressões que definem $B_{nm}^{(t)}$ e $C_{nm}^{(t)}$ em função de $B_{nm}^{(b)}$. Para isso utilizamos o sistema (3.10):

$$\begin{cases} \sigma_s \left[B_{nm}^{(s)} n b^{n-1} - (n+1) C_{nm}^{(s)} b^{-(n+2)} \right] = \sigma_t \left[B_{nm}^{(t)} n b^{n-1} - (n+1) C_{nm}^{(t)} b^{-(n+2)} \right] \\ B_{nm}^{(s)} b^n + C_{nm}^{(s)} b^{-(n+1)} = B_{nm}^{(t)} b^n + C_{nm}^{(t)} b^{-(n+1)} \end{cases} \iff$$

$$\begin{cases} \sigma_s \left[B_{nm}^{(s)} n b^{n-1} - (n+1) C_{nm}^{(s)} b^{-(n+2)} \right] = \sigma_t \left[B_{nm}^{(t)} n b^{n-1} - (n+1) C_{nm}^{(t)} b^{-(n+2)} \right] \\ C_{nm}^{(t)} = b^{2n+1} \left(B_{nm}^{(s)} - B_{nm}^{(t)} \right) + C_{nm}^{(s)} \end{cases},$$

substituindo $C_{nm}^{(t)}$ na primeira equação do sistema anterior e após alguns cálculos, obtêm-se as expressões que definem $B_{nm}^{(t)}$ e $C_{nm}^{(t)}$, onde $B_{nm}^{(t)}$ é definido pela seguinte expressão:

$$\begin{aligned} B_{nm}^{(t)} &= \frac{B_{nm}^{(b)}}{(2n+1)^2} \left[\left[\left(1 + \frac{\sigma_b}{\sigma_s} \right) n + 1 \right] \left[\left(1 + \frac{\sigma_s}{\sigma t} \right) n + 1 \right] + \right. \\ &\left. + n(n+1) \left(1 - \frac{\sigma_b}{\sigma_s} \right) \left(1 - \frac{\sigma_s}{\sigma t} \right) \left(\frac{a}{b} \right)^{2n+1} \right] = B_{nm}^{(b)} T_{Bn} \end{aligned} \quad (3.12)$$

e $C_{nm}^{(t)}$ do seguinte modo:

$$\begin{aligned} C_{nm}^{(t)} &= \frac{n B_{nm}^{(b)}}{(2n+1)^2} \left[\left[\left(1 + \frac{\sigma_b}{\sigma_s} \right) n + 1 \right] \left(1 - \frac{\sigma_s}{\sigma t} \right) b^{2n+1} + \right. \\ &\left. + \left(1 - \frac{\sigma_b}{\sigma_s} \right) \left[\left(1 + \frac{\sigma_s}{\sigma t} \right) n + \frac{\sigma_s}{\sigma t} \right] a^{2n+1} \right] = B_{nm}^{(b)} T_{Cn}. \end{aligned} \quad (3.13)$$

O próximo objectivo consiste em encontrar uma expressão para o potencial eléctrico em cada uma das esferas, explicitamente em função de $B_{nm}^{(b)}$. Para isso é necessário utilizar uma conveniente definição para a componente normal da densidade de corrente em cada um dos eléctrodos, ([Stecker, 2005]), onde I representa a corrente total injectada em cada eléctrodo e θ_L é a distância angular entre o eixo dos zz e cada um dos eléctrodos:

$$J_N(r, \theta, \phi) = \frac{I[\delta(\theta - \theta_L)\delta(\phi - 0)]}{c^2 \sin \theta_L} - \frac{I[\delta(\theta - \theta_L)\delta(\phi - \pi)]}{c^2 \sin \theta_L}. \quad (3.14)$$

Utilizaremos também a condição de normalização e ortogonalidade das harmónicas esféricas, ([Jackson, 1998]), onde Y_{nm} e Y_{nm}^* definem as harmónicas esféricas e as harmónicas esféricas conjugadas:

$$\int_0^{2\pi} d\phi \int_0^\pi \sin \theta d\theta Y_{n'm'}^*(\theta, \phi) Y_{nm}(\theta, \phi) = \delta_{n'n} \delta_{m'm}. \quad (3.15)$$

A última ferramenta matemática necessária é o teorema da adição das harmónicas esféricas, ([Jackson, 1998]). Note-se que dois vectores x e x' de coordenadas esféricas (r, θ, ϕ) e (r', θ', ϕ') fazem um ângulo γ entre eles, conforme está ilustrado na Figura 3.3. Este teorema da adição permite exprimir um polinómio de Legendre de ordem n e de ângulo γ em função do produto de harmónicas esféricas de ângulo θ, ϕ e θ', ϕ' , do seguinte modo:

$$P_n(\cos \gamma) = \frac{4\pi}{2n+1} \sum_{m=-n}^n Y_{nm}^*(\theta', \phi') Y_{nm}(\theta, \phi), \quad (3.16)$$

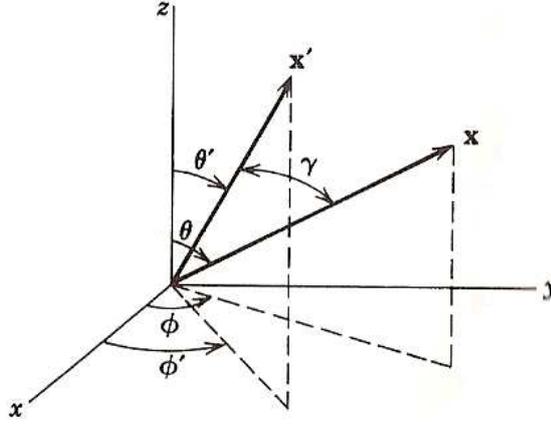


Figura 3.3: Teorema da adição para as harmônicas esféricas. Imagem retirada de [Jackson, 1998].

onde $\cos \gamma = \cos \theta \cos \theta' + \sin \theta \sin \theta' \cos(\phi - \phi')$.

Começemos por calcular o valor da seguinte expressão de duas maneiras diferentes:

$$\int_0^{2\pi} \int_0^\pi \left. \frac{\partial \Phi_t}{\partial r} \right|_{r=c} Y_{n'm'}^*(\theta, \phi) \sin \theta d\theta d\phi. \quad (3.17)$$

Para o primeiro método, utiliza-se a definição de densidade de corrente, podendo reescrever-se a expressão anterior:

$$- \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \frac{J_N}{\sigma_t} Y_{n'm'}^*(\theta, \phi) \sin \theta d\theta d\phi. \quad (3.18)$$

Substituindo J_N pela expressão definida em (3.14) obtém-se:

$$\begin{aligned} & - \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \frac{I}{c^2 \sin \theta_L \sigma_t} [\delta(\theta - \theta_L) \delta(\phi - 0) - \delta(\theta - \theta_L) \delta(\phi - \pi)] \times \\ & \times Y_{n'm'}^*(\theta, \phi) \sin \theta d\theta d\phi. \end{aligned} \quad (3.19)$$

Calculando o integral anterior, utilizando as propriedades da função delta de Dirac, resulta:

$$- \frac{I}{c^2 \sigma_t} [Y_{n'm'}^*(\theta_L, 0) - Y_{n'm'}^*(\theta_L, \pi)]. \quad (3.20)$$

O segundo método começa pelo cálculo de $\left. \frac{\partial \Phi_t}{\partial r} \right|_{r=c}(r, \theta, \phi)$.

$$\left. \frac{\partial \Phi_t}{\partial r} \right|_{r=c}(r, \theta, \phi) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n B_{nm}^{(b)} [n c^{n-1} T_{Bn} - (n+1) c^{-(n+2)} T_{Cn}] Y_{nm}(\theta, \phi). \quad (3.21)$$

Substituindo o resultado anterior na expressão (3.17) obtém-se:

$$\int_0^{2\pi} \int_0^\pi \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n B_{nm}^{(b)} [nc^{n-1}T_{Bn} - (n+1)c^{-(n+2)}T_{Cn}] \times \quad (3.22)$$

$$\times Y_{n'm'}^*(\theta, \phi) Y_{nm}(\theta, \phi) \sin \theta d\theta d\phi.$$

A expressão anterior pode ser simplificada utilizando (3.15), o que resulta em:

$$B_{nm}^{(b)} [nc^{n-1}T_{Bn} - (n+1)c^{-(n+2)}T_{Cn}]. \quad (3.23)$$

Assim, podemos igualar as expressões (3.20) e (3.23), obtendo-se a seguinte igualdade que permite obter uma expressão para $B_{nm}^{(b)}$:

$$B_{nm}^{(b)} \underbrace{[nc^{n-1}T_{Bn} - (n+1)c^{-(n+2)}T_{Cn}]}_{T_n} = \frac{I}{c^2\sigma_t} [Y_{nm}^*(\theta_L, \pi) - Y_{nm}^*(\theta_L, 0)], \quad (3.24)$$

que pode ser reescrita do seguinte modo:

$$B_{nm}^{(b)} = \frac{I}{c^2\sigma_t} \frac{1}{T_n} [Y_{nm}^*(\theta_L, \pi) - Y_{nm}^*(\theta_L, 0)]. \quad (3.25)$$

Com o objectivo de obter as expressões que definem o potencial eléctrico nas três camadas (cérebro, crânio e escalpe) começa por apresentar-se a expressão que define $B_{nm}^{(b)}$ explicitamente:

$$B_{nm}^{(b)} = \frac{I}{c\sigma_t} \times \frac{1}{c^n} \times \frac{(2n+1)^2/n}{\left\{ \left[\left(1 + \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right) n + 1 \right] \left[\left(1 + \frac{\sigma_s}{\sigma_t}\right) n + 1 \right] \right\}} \times$$

$$\times \frac{(2n+1)^2/n}{n(n+1) \left(\frac{\sigma_b}{\sigma_s} - 1\right) \left(\frac{\sigma_s}{\sigma_t} - 1\right) \left(\frac{a}{b}\right)^{2n+1}} \times$$

$$\times \frac{(2n+1)^2/n}{\left(\frac{\sigma_s}{\sigma_t} - 1\right) (n+1) \left[\left(1 + \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right) n + 1 \right] \left(\frac{b}{c}\right)^{2n+1}} \times$$

$$\times \frac{(2n+1)^2/n}{\left(\frac{\sigma_b}{\sigma_s} - 1\right) (n+1) \left[\left(1 + \frac{\sigma_s}{\sigma_t}\right) (n+1) - 1 \right] \left(\frac{a}{c}\right)^{2n+1}} \times$$

$$\times [Y_{nm}^*(\theta_L, \pi) - Y_{nm}^*(\theta_L, 0)].$$

Considerando agora que

$$B_{nm}^{(b)} = \frac{I}{c\sigma_t} \times \frac{A'_n}{c^n} [Y_{nm}^*(\theta_L, \pi) - Y_{nm}^*(\theta_L, 0)],$$

substituindo $B_{nm}^{(b)}$ nas expressões encontradas para $B_{nm}^{(s)}$, (3.11), $C_{nm}^{(s)}$, (3.11), $B_{nm}^{(t)}$, (3.12) e $C_{nm}^{(t)}$, (3.13) obtém-se:

$$B_{nm}^{(s)} = \frac{I}{c\sigma_t} \frac{A'_n}{c^n} \frac{\left[\left(1 + \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right) n + 1 \right]}{2n + 1} [Y_{nm}^*(\theta_L, \pi) - Y_{nm}^*(\theta_L, 0)], \quad (3.26)$$

$$C_{nm}^{(s)} = \frac{I}{c\sigma_t} \frac{A'_n}{c^n} n \left(1 - \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right) a^{2n+1} [Y_{nm}^*(\theta_L, \pi) - Y_{nm}^*(\theta_L, 0)], \quad (3.27)$$

$$B_{nm}^{(t)} = \frac{I}{c\sigma_t} \frac{A'_n}{c^n (2n + 1)^2} \left[\left[\left(1 + \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right) n + 1 \right] \left[\left(1 + \frac{\sigma_s}{\sigma_t}\right) n + 1 \right] + \right. \quad (3.28)$$

$$\left. + n(n + 1) \left(1 - \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right) \left(1 - \frac{\sigma_s}{\sigma_t}\right) \left(\frac{a}{b}\right)^{2n+1} \right] [Y_{nm}^*(\theta_L, \pi) - Y_{nm}^*(\theta_L, 0)],$$

$$C_{nm}^{(t)} = \frac{I}{c\sigma_t} \frac{nA'_n}{c^n (2n + 1)^2} \left[\left[\left(1 + \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right) n + 1 \right] \left(1 - \frac{\sigma_s}{\sigma_t}\right) b^{2n+1} + \right. \quad (3.29)$$

$$\left. + \left(1 - \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right) \left[\left(1 + \frac{\sigma_s}{\sigma_t}\right) n + \frac{\sigma_s}{\sigma_t} \right] a^{2n+1} \right] [Y_{nm}^*(\theta_L, \pi) - Y_{nm}^*(\theta_L, 0)].$$

Com efeito, para cada uma das esferas obtém-se o potencial eléctrico. Começemos por determinar a expressão que define o potencial eléctrico, $\Phi_b(r, \theta, \phi)$, no cérebro:

$$\begin{aligned} \Phi_b(r, \theta, \phi) &= \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n B_{nm}^{(b)} r^n Y_{nm}(\theta, \phi) \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n \left[\frac{I}{c\sigma_t} \frac{A'_n}{c^n} r^n \right] [Y_{nm}^*(\theta_L, \pi) - Y_{nm}^*(\theta_L, 0)] Y_{nm}(\theta, \phi) \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} \left[\frac{I}{c\sigma_t} \frac{A'_n}{c^n} r^n \right] \sum_{m=-n}^n [Y_{nm}^*(\theta_L, \pi) Y_{nm}(\theta, \phi) - Y_{nm}^*(\theta_L, 0) Y_{nm}(\theta, \phi)] \\ &\stackrel{(3.16)}{=} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{I}{2\pi c\sigma_t} A_n \left(\frac{r}{c}\right)^n [P_n(\cos \gamma) - P_n(\cos \gamma')], \end{aligned} \quad (3.30)$$

onde $A_n = A'_n \frac{(2n + 1)}{2}$ e pelo teorema da adição das harmónicas esféricas definido em (3.16) obtém-se o valor dos seguintes somatórios:

$$\sum_{m=-n}^n Y_{nm}^*(\theta_L, \pi) Y_{nm}(\theta, \phi) = \frac{2n + 1}{4\pi} P_n(\cos \gamma) \quad (3.31)$$

onde $\cos \gamma = \cos \theta \cos \theta_L - \sin \theta \sin \theta_L \cos \phi$ e

$$\sum_{m=-n}^n Y_{nm}^*(\theta_L, 0) Y_{nm}(\theta, \phi) = \frac{2n+1}{4\pi} P_n(\cos \gamma'), \quad (3.32)$$

onde $\cos \gamma' = \cos \theta \cos \theta_L + \sin \theta \sin \theta_L \cos \phi$.

Para obtermos os resultados apresentados no artigo em estudo [Rush and Driscoll, 1969] do potencial eléctrico nas três camadas no plano de equação onde estão localizados os eléctrodos ($y = 0$), é necessário determinar o valor de γ e de γ' , consoante estejamos interessados no semi-plano de localização do cátodo ($\phi = \pi$) ou no do ânodo ($\phi = 0$).

Comecemos por calcular o valor de γ . Para $\phi = 0$, $\cos \gamma = \cos(\theta + \theta_L)$ e para $\phi = \pi$, $\cos \gamma = \cos(\theta - \theta_L)$. Para γ' , quando $\phi = 0$, $\cos \gamma' = \cos(\theta - \theta_L)$ e quando $\phi = \pi$, $\cos \gamma' = \cos(\theta + \theta_L)$.

Ou seja, para $\phi = 0$,

$$P_n(\cos \gamma) - P_n(\cos \gamma') = P_n(\cos(\theta + \theta_L)) - P_n(\cos(\theta - \theta_L)) \quad (3.33)$$

e para $\phi = \pi$ resulta:

$$P_n(\cos \gamma) - P_n(\cos \gamma') = P_n(\cos(\theta - \theta_L)) - P_n(\cos(\theta + \theta_L)). \quad (3.34)$$

Para obtermos uma expressão única para o potencial eléctrico em estudo, pode utilizar-se um mapeamento adequado do ângulo θ , conforme se observa na Figura 3.4. Assim, para $\phi = \pi$

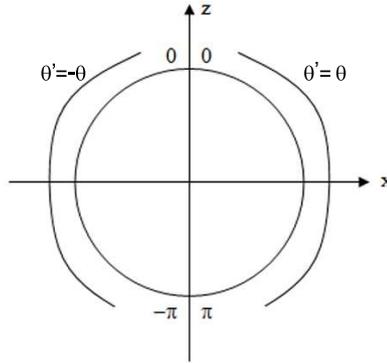


Figura 3.4: Mapeamento do ângulo θ .

obtém-se:

$$\begin{aligned} P_n(\cos \gamma) - P_n(\cos \gamma') &= P_n(\cos(\theta' - \theta_L)) - P_n(\cos(\theta' + \theta_L)), \\ &= P_n(\cos(-\theta - \theta_L)) - P_n(\cos(-\theta + \theta_L)), \\ &= P_n(\cos(\theta + \theta_L)) - P_n(\cos(\theta - \theta_L)), \end{aligned} \quad (3.35)$$

onde θ' é o ângulo das coordenadas esféricas que representa um qualquer ponto do espaço e com sentido contrário ao de θ , quando $\phi = \pi$. Note-se que o argumento acima utilizado prende-se

com a ideia veiculada no software *Mathematica* para a construção da função $\arctan[x, z]$, que define o arco tangente de $\frac{x}{z}$ tendo em conta o quadrante em que o ponto (x, z) está localizado. Assim, quando $x \geq 0$ tem-se $0 \leq \theta \leq \pi$ e quando $x < 0$, $-\pi \leq \theta \leq 0$.

Podemos, então, escrever a expressão que define o potencial eléctrico no cérebro do seguinte modo:

$$\Phi_b(r, \theta, \phi) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{I}{2\pi c\sigma_t} A_n \left(\frac{r}{c}\right)^n [P_n(\cos(\theta + \theta_L)) - P_n(\cos(\theta - \theta_L))]. \quad (3.36)$$

De forma análoga, obtém-se o potencial eléctrico para as restantes esferas, o potencial eléctrico $\Phi_s(r, \theta, \phi)$ no crânio:

$$\Phi_s(r, \theta, \phi) = \frac{I}{2\pi c\sigma_t} \sum_{n=1}^{\infty} (S_n r^n + U_n r^{-(n+1)}) [P_n(\cos(\theta + \theta_L)) - P_n(\cos(\theta - \theta_L))] \quad (3.37)$$

e o potencial eléctrico $\Phi_t(r, \theta, \phi)$ no escalpe:

$$\Phi_t(r, \theta, \phi) = \frac{I}{2\pi c\sigma_t} \sum_{n=1}^{\infty} (T_n r^n + W_n r^{-(n+1)}) [P_n(\cos(\theta + \theta_L)) - P_n(\cos(\theta - \theta_L))], \quad (3.38)$$

onde $S_n^{(s)}$, $U_n^{(s)}$, $T_n^{(t)}$ e $W_n^{(t)}$ se encontram abaixo definidos, de acordo com a notação apresentada no artigo em estudo. Tendo em conta as definições anteriores obtém-se:

$$B_{nm}^{(s)} = \frac{I}{2\pi c\sigma_t} \frac{A_n}{c^n} \frac{\left[\left(1 + \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right)n + 1\right]}{2n + 1} = \frac{I}{2\pi c\sigma_t} S_n, \quad (3.39)$$

$$C_{nm}^{(s)} = \frac{I}{2\pi c\sigma_t} \frac{A_n}{c^n} \frac{n \left(1 - \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right) a^{2n+1}}{2n + 1} = \frac{I}{2\pi c\sigma_t} U_n, \quad (3.40)$$

$$B_{nm}^{(t)} = \frac{I}{2\pi c\sigma_t} \frac{A_n}{c^n (2n + 1)^2} \left[\left[\left(1 + \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right)n + 1\right] \left[\left(1 + \frac{\sigma_s}{\sigma_t}\right)n + 1\right] + \right. \\ \left. + n(n + 1) \left(1 - \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right) \left(1 - \frac{\sigma_s}{\sigma_t}\right) \left(\frac{a}{b}\right)^{2n+1} \right] = \frac{I}{2\pi c\sigma_t} T_n, \quad (3.41)$$

$$C_{nm}^{(t)} = \frac{I}{2\pi c\sigma_t} \frac{n A_n}{c^n (2n + 1)^2} \left[\left[\left(1 + \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right)n + 1\right] \left(1 - \frac{\sigma_s}{\sigma_t}\right) b^{2n+1} + \right. \\ \left. + \left(1 - \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right) \left[\left(1 + \frac{\sigma_s}{\sigma_t}\right)n + \frac{\sigma_s}{\sigma_t}\right] a^{2n+1} \right] = \frac{I}{2\pi c\sigma_t} W_n. \quad (3.42)$$

Note-se que nos somatórios definidos em (3.36), (3.37) e (3.38), considerou-se $n = 1$, pois para $n = 0$, $\underbrace{P_0(\cos(\theta + \theta_L))}_1 - \underbrace{P_0(\cos(\theta - \theta_L))}_1 = 0$, pela definição de polinómio de Legendre.

As expressões acima deduzidas (3.36-3.42) coincidem com as apresentadas no artigo [Rush and Driscoll, 1969] à excepção da expressão (3.39), que no artigo referido tem a seguinte expressão:

$$S_n = \frac{A_n}{c^n} \left[\left(1 - \frac{\sigma_b}{\sigma_s} \right) n + 1 \right]. \quad (3.43)$$

Na próxima Secção mostraremos que a expressão correcta é a que se encontra representada em (3.39), que difere apenas de um sinal da expressão anterior, mas provoca um erro na representação das linhas equipotenciais no crânio.

3.3 Implementação do Modelo no *Mathematica*

O modelo descrito na Secção 3.2 foi construído no *Mathematica*, onde foram introduzidas as equações que definem o potencial eléctrico no cérebro (3.36), no crânio (3.37) e no escalpe (3.38), e desenhadas as linhas equipotenciais que são apresentadas ao longo desta secção. O código do modelo em estudo, introduzido no *Mathematica*, pode ser consultado no Anexo I. Foi necessário definir o valor para a corrente utilizada em cada estimulação (1 mA), os raios do cérebro ($a = 8.0$ cm), crânio ($b = 8.5$ cm) e escalpe ($c = 9.2$ cm), os coeficientes das expressões que definem os potenciais eléctricos nas três camadas do volume condutor em estudo (A_n , S_n , U_n , T_n e W_n) e as expressões que definem o potencial eléctrico (Φ) na cabeça.

Nesta Secção começamos por apresentar um estudo sobre a precisão do *Mathematica* em função de n , ou seja, do número de termos considerado no cálculo do valor dos somatórios (3.36), (3.37) e (3.38). Note-se que os somatórios anteriores dependem de n , demorando o cálculo das linhas equipotenciais cerca de 24 horas para $n \leq 24$. Mostramos também que existe um erro de sinal no artigo [Rush and Driscoll, 1969], (ver expressão (26) neste artigo), comparando os cálculos encontrados (ver Secção 3.2 - expressão (3.39)) com os obtidos no artigo [Rush and Driscoll, 1969]. Apresentamos de seguida os gráficos das linhas equipotenciais encontrados no *Mathematica* para as quatro posições dos eléctrodos consideradas no artigo acima referido: 1) os eléctrodos encontram-se em 0° e 180° ; 2) os eléctrodos encontram-se em 30° e 150° ; 3) os eléctrodos encontram-se em 60° e 120° e 4) os eléctrodos encontram-se em 75° e 105° . Nas Figuras 3.5, 3.6, 3.7 e 3.8 pode visualizar-se uma projecção no plano xoz que permite observar a posição dos eléctrodos nos quatro casos analisados. Note-se que, para obter os três últimos casos na construção do modelo, basta, a partir dos dois eléctrodos do primeiro caso, fazer uma rotação em torno do eixo dos yy de $-\alpha^\circ$ do eléctrodo posicionado em 0° e de α° do eléctrodo posicionado nos 180° , com $\alpha = 30^\circ \vee \alpha = 60^\circ \vee \alpha = 75^\circ$, para cada um dos casos em estudo, respectivamente.

Possuindo todas as ferramentas que permitem obter os gráficos da distribuição do potencial eléctrico ao longo das três camadas do volume condutor, é necessário fazer um estudo preliminar para determinar a precisão do cálculo do *Mathematica* em função de n .

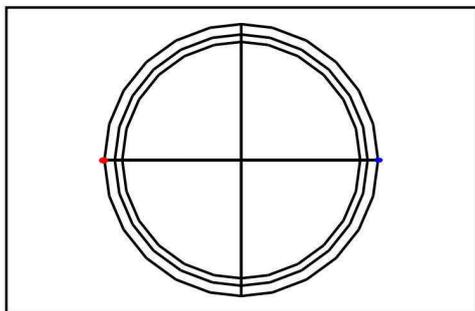


Figura 3.5: Localização dos eléctrodos na posição 0° e 180° .

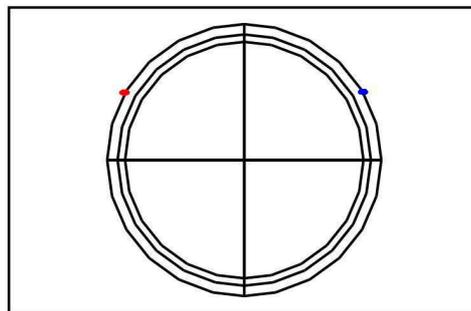


Figura 3.6: Localização dos eléctrodos na posição 30° e 150° .

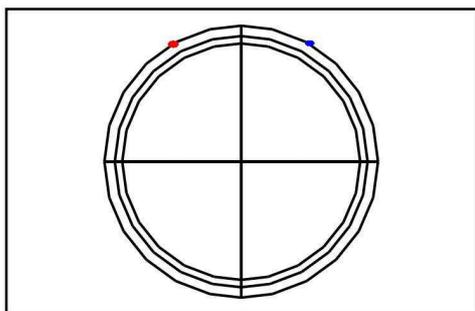


Figura 3.7: Localização dos eléctrodos na posição 60° e 120° .

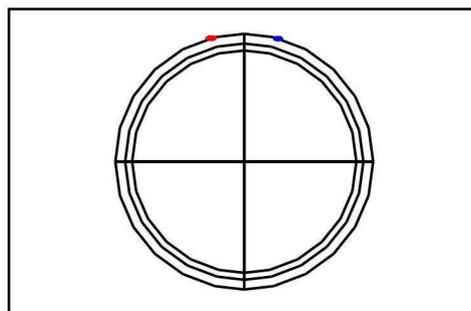


Figura 3.8: Localização dos eléctrodos na posição 75° e 105° .

Deste modo, foi calculado, para o caso em que os eléctrodos se encontram na posição 0° e 180° , o valor do potencial eléctrico em quatro pontos estrategicamente localizados. O primeiro representa um ponto num sulco do cérebro, ponto de coordenadas $(0, 0.07, 0)$, o segundo localiza-se dentro do cérebro mas mais perto da interface cérebro/crânio, ponto de coordenadas $(0, 0.078, 0)$, o terceiro situa-se no crânio, ponto de coordenadas $(0, 0.0825)$ e o quarto localiza-se no escalpe, ponto de coordenadas $(0, 0.0885)$. Para cada um destes quatro pontos foi calculado o valor do potencial eléctrico para cada valor de n , $n = 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60$ e ∞ . Estes cálculos, realizados para cada ponto, eram feitos em poucos segundos. Os resultados obtidos que se apresentam normalizados (V_n/V_∞) encontram-se no gráfico da Figura 3.9. Como o nosso foco de interesse se prende com a distribuição do potencial eléctrico no cérebro, de acordo com o gráfico da Figura 3.9, pode concluir-se que $n = 24$ constitui um valor que retribui uma precisão muito boa para o que se passa no cérebro e uma precisão com um erro na ordem dos 3% para o que se passa no crânio. Note-se que, se estivéssemos interessados em estudar o que se passa no escalpe, teríamos de considerar um valor para n de, pelo menos, 40, para garantir uma boa precisão do

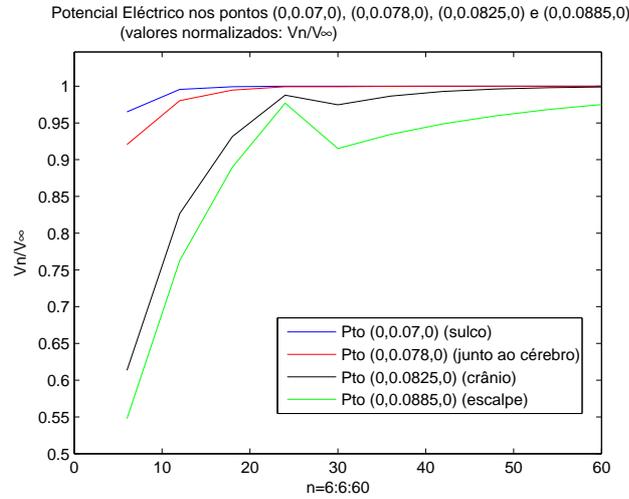


Figura 3.9: Estudo da precisão do *Mathematica* em função de n .

cálculo utilizando o *Mathematica* (ver Figura 3.9). Mas, como estamos interessados na distribuição do potencial eléctrico no cérebro, nos gráficos apresentados ao longo desta Secção consideraremos, nos somatórios das expressões que definem o potencial eléctrico no cérebro (3.36), no crânio (3.37) e no escalpe (3.38) apresentadas na Secção 3.2, $n = 24$ na implementação do código em *Mathematica* (ver Anexo I).

Como foi acima referido, a expressão (3.39) apresentada na Secção 3.2, difere de um sinal da apresentada no artigo [Rush and Driscoll, 1969]. De acordo com os cálculos realizados e apresentados na Secção 3.2, a expressão correcta para S_n representada em (3.39) é dada por:

$$S_n = \frac{A_n}{c^n} \left[\frac{\left(1 + \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right) n + 1}{2n + 1} \right] \quad (3.44)$$

e não pela apresentada no artigo [Rush and Driscoll, 1969] que é da forma:

$$S_n = \frac{A_n}{c^n} \left[\frac{\left(1 - \frac{\sigma_b}{\sigma_s}\right) n + 1}{2n + 1} \right]. \quad (3.45)$$

Esta afirmação é sustentada pelos gráficos obtidos quando se consideram no código do *Mathematica* no Anexo I as expressões (3.44) ou (3.45). No caso da primeira expressão, encontrada nos cálculos teóricos por nós realizados, o gráfico obtido para o potencial eléctrico apresenta-se na Figura 3.10, que mostra a distribuição do potencial eléctrico, em linhas equipotenciais, nas três camadas em estudo: cérebro, crânio e escalpe. Note-se que nas regiões de alta condutividade - cérebro e escalpe - as linhas do potencial eléctrico são perpendiculares à superfície, enquanto que nas regiões de baixa condutividade - crânio - são tangenciais.

Observando com atenção o gráfico da Figura 3.11, obtido utilizando para S_n a expressão apresentada em (3.45), este mostra que o potencial eléctrico se distribui pelo escalpe e pelo cérebro e

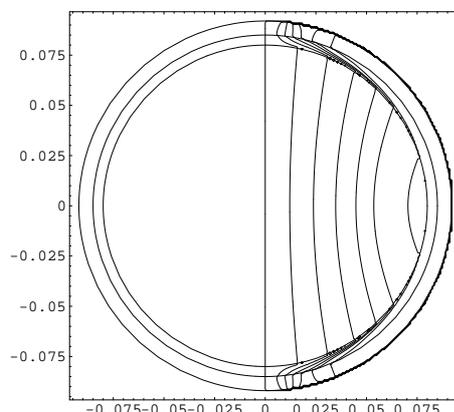


Figura 3.10: Gráfico do potencial eléctrico no volume condutor obtido no *Mathematica* de acordo com os cálculos da Secção 3.2.

não pelo crânio, o que se sabe estar incorrecto. Podemos assim concluir que a expressão correcta para S_n é a que foi por nós encontrada (ver 3.44).

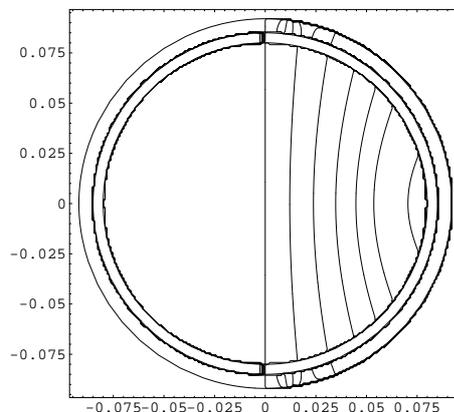


Figura 3.11: Gráfico do potencial eléctrico no volume condutor obtido no *Mathematica* de acordo com a expressão apresentada em [Rush and Driscoll, 1969].

O erro acima encontrado (ver definição de S_n em (3.44) e (3.45)) foi também detectado no trabalho desenvolvido em [Saypol et al., 1991]. Neste artigo foi considerado $n = 25$ como uma boa aproximação dos somatórios das expressões (3.36), (3.37) e (3.38).

Verifica-se que o gráfico da Figura 3.10 apresenta as linhas equipotenciais nas três camadas, cérebro, crânio e escalpe, mas por defeito só aparece um número reduzido de linhas equipotenciais, principalmente na zona perto dos eléctrodos. Deste modo, no sentido de confirmar que, de facto, o algoritmo e os gráficos estão correctos, apresentamos, nas Figuras 3.12, 3.13, 3.14 e 3.15, para o caso em que eléctrodos se encontram na posição 0° e 180° , as linhas equipotenciais

obtidas quando se calcula o potencial eléctrico em cada uma das camadas separadamente e se utiliza o comando do *Mathematica* - *Show* para mostrar as três camadas numa só imagem. Foram desenhadas as linhas equipotenciais que representam 0 mV, 1 mV, 2 mV, 3 mV, 4 mV, 5 mV, 7.5 mV, 10 mV, 20 mV, 30 mV, 40 mV, 50 mV, 100 mV e 150 mV.

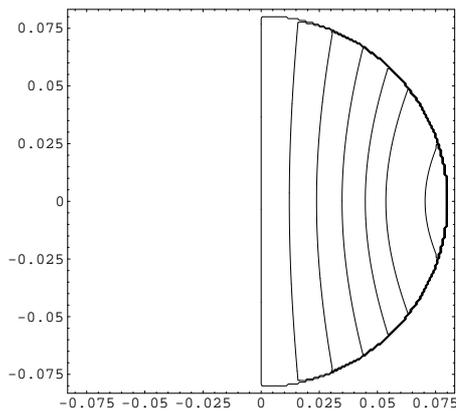


Figura 3.12: Eléctrodos na posição 0° e 180° . Cérebro. (*Mathematica*)

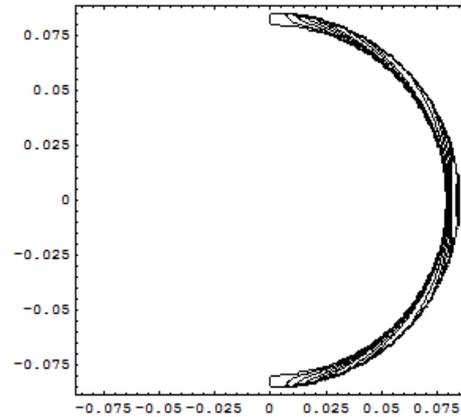


Figura 3.13: Eléctrodos na posição 0° e 180° . Crânio. (*Mathematica*)

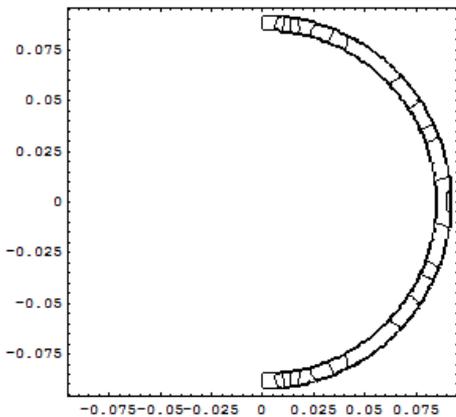


Figura 3.14: Eléctrodos na posição 0° e 180° . Escalpe. (*Mathematica*)

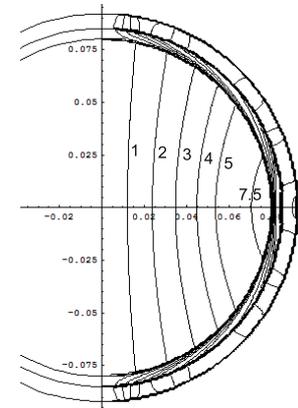


Figura 3.15: Eléctrodos na posição 0° e 180° . Três camadas. (*Mathematica*)

De seguida, apresentamos os gráficos obtidos para o potencial eléctrico nas três camadas, para as restantes três posições consideradas para os eléctrodos. Começamos pelo caso em que os eléctrodos se encontram na posição 30° e 150° , (ver Figuras 3.16, 3.17, 3.18 e 3.19). Neste caso foram desenhadas as linhas equipotenciais que representam 0 mV, 1 mV, 2 mV, 3 mV, 4 mV, 5 mV, 7.5 mV, 30 mV, 40 mV, 50 mV e 100 mV.

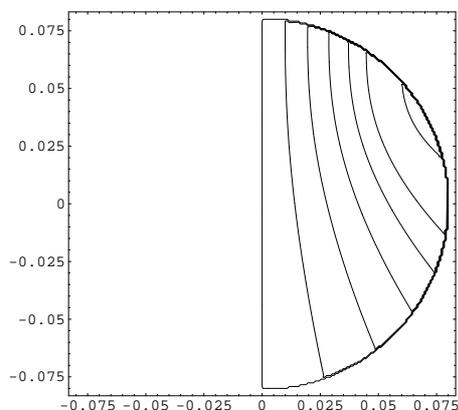


Figura 3.16: Eléctrodos na posição 30° e 150° . Cérebro. (*Mathematica*)

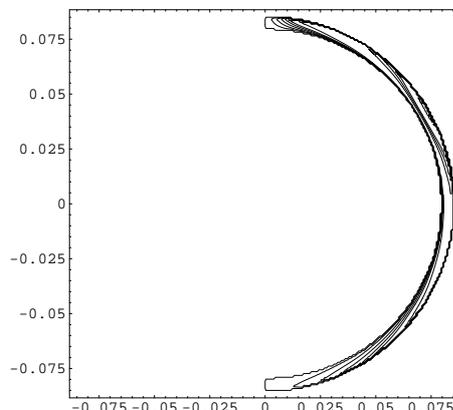


Figura 3.17: Eléctrodos na posição 30° e 150° . Crânio. (*Mathematica*)

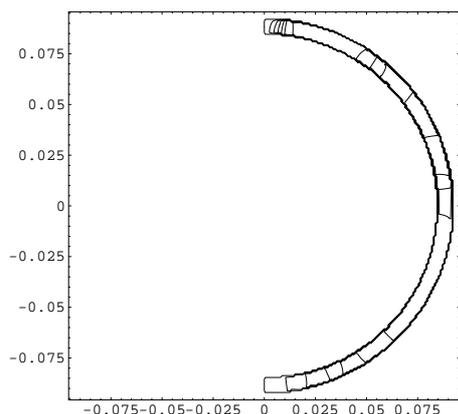


Figura 3.18: Eléctrodos na posição 30° e 150° . Escalpe. (*Mathematica*)

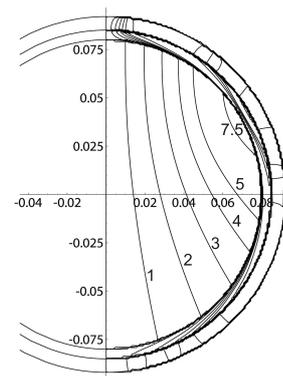


Figura 3.19: Eléctrodos na posição 30° e 150° . Três camadas. (*Mathematica*)

De seguida, o caso em que os eléctrodos se encontram na posição 60° e 120° , (ver Figuras 3.20, 3.21, 3.22 e 3.23). Neste caso, foram desenhadas as linhas equipotenciais que representam 0 mV, 1 mV, 2 mV, 3 mV, 4 mV, 5 mV, 20 mV, 30 mV, 40 mV, 50 mV e 100 mV.

E por fim o caso em que os eléctrodos se encontram na posição 75° e 105° , (ver Figuras 3.24, 3.25, 3.26 e 3.27), onde foram desenhadas as linhas equipotenciais que representam 0 mV, 0.5 mV, 1 mV, 1.5 mV, 2 mV, 2.5 mV, 3 mV, 5 mV, 10 mV, 20 mV, 30 mV, 40 mV e 50 mV.

Para finalizar, apresentam-se nas Figuras 3.28, 3.29, 3.30 e 3.31 os gráficos retirados do artigo [Rush and Driscoll, 1969] que permitem a comparação entre os resultados obtidos no *Mathematica* e os apresentados no artigo em estudo. Conclui-se através de uma inspecção visual cuidada e da comparação de valores ao longo das linhas equipotenciais, que existe uma boa concordância

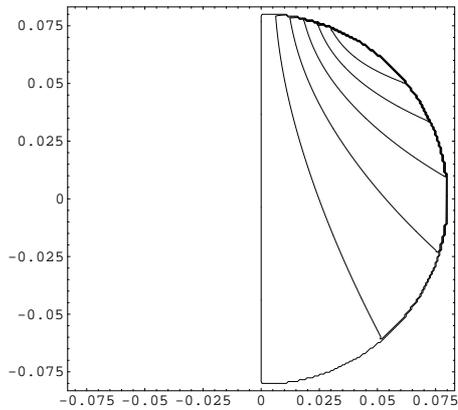


Figura 3.20: Eléctrodos na posição 60° e 120° . Cérebro. (*Mathematica*)

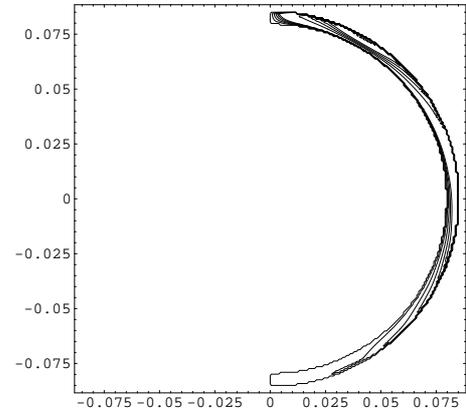


Figura 3.21: Eléctrodos na posição 60° e 120° . Crânio. (*Mathematica*)

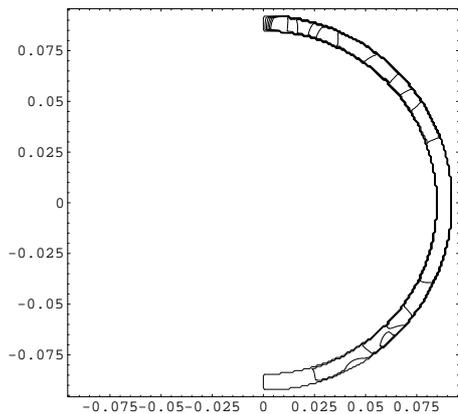


Figura 3.22: Eléctrodos na posição 60° e 120° . Escalpe. (*Mathematica*)

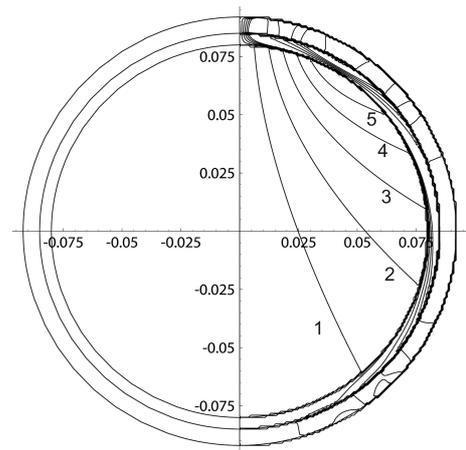


Figura 3.23: Eléctrodos na posição 60° e 120° . Três camadas. (*Mathematica*)

entre os gráficos.

Note-se que os gráficos das Figuras 3.22, 3.23, 3.25, 3.26 e 3.27 apresentam algum ruído, que talvez surja devido a questões de precisão na representação gráfica utilizada pelo *Mathematica*, pois foi testado um aumento do número de pontos no comando *Contours PlotPoints* para 300 e um aumento do valor de n no cálculo dos somatórios para 40 que não ajudaram a rectificar o problema.

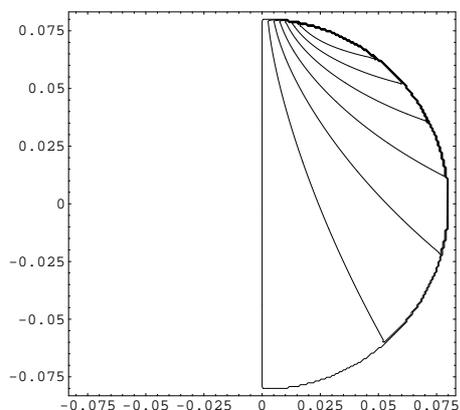


Figura 3.24: Eléctrodos na posição 75° e 105° . Cérebro. (*Mathematica*)

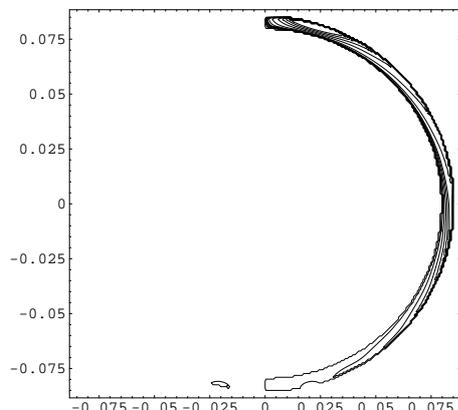


Figura 3.25: Eléctrodos na posição 75° e 105° . Crânio. (*Mathematica*)

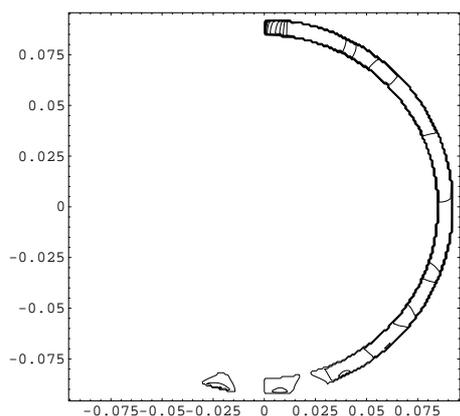


Figura 3.26: Eléctrodos na posição 75° e 105° . Escalpe. (*Mathematica*)

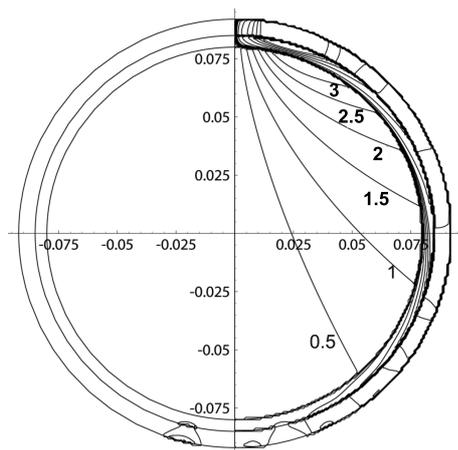


Figura 3.27: Eléctrodos na posição 75° e 105° . Três camadas. (*Mathematica*)

3.4 Implementação do Modelo no COMSOL

Começamos por apresentar algumas notas sobre a implementação do modelo de [Rush and Driscoll, 1968] e [Rush and Driscoll, 1969] no COMSOL. Foi feita a escolha do modo: *3D - AC/DC Module Statics - Conductive Media DC*, pois o problema em estudo envolve a aplicação de uma corrente contínua. Definiu-se, de seguida, a geometria do modelo, constituída por três esferas em \mathbb{R}^3 , que formam o volume condutor, representativas do cérebro (b), do crânio (s) e do escalpe (t), de raios respectivamente $r_b = 0.08$ m, $r_s = 0.085$ m e $r_t = 0.092$ m. Depois de se introduzir a condutividade de cada uma das regiões; $\sigma_b = 0.45$ S/m, $\sigma_s = 0.0056$ S/m e $\sigma_t = 0.45$ S/m, foi necessário definir as condições de fronteira para cada um dos octantes das esferas pertencentes ao cérebro, crânio e escalpe: neste caso, a continuidade da componente normal da densidade de

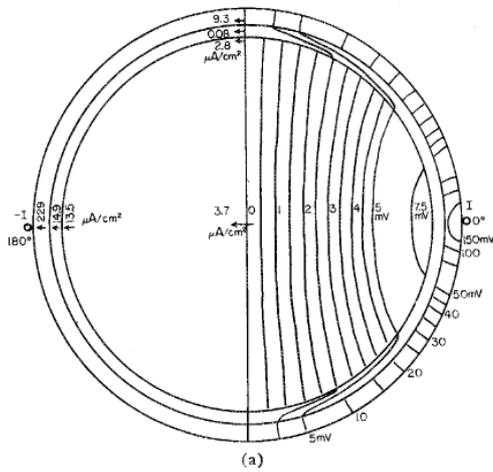


Figura 3.28: Posição 0° e 180°. Imagem retirada de [Rush and Driscoll, 1969].

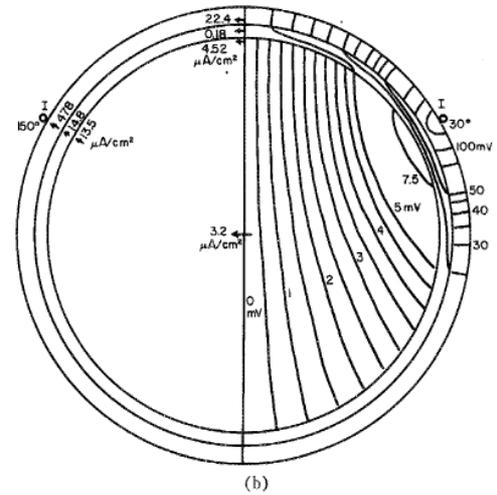


Figura 3.29: Posição 30° e 150°. Imagem retirada de [Rush and Driscoll, 1969].

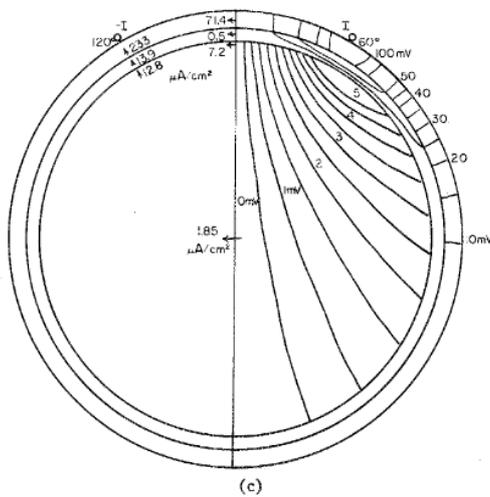


Figura 3.30: Posição 60° e 120°. Imagem retirada de [Rush and Driscoll, 1969].

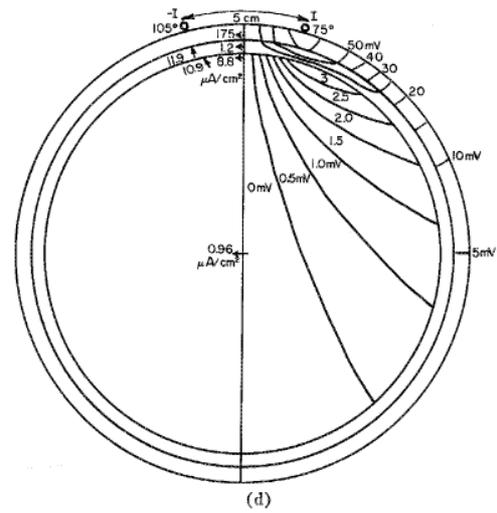


Figura 3.31: Posição 75° e 105°. Imagem retirada de [Rush and Driscoll, 1969].

corrente, $\vec{n} \cdot (\vec{J}_1 - \vec{J}_2) = 0$, e na esfera exterior a condição que define o isolamento eléctrico do volume condutor, $\vec{n} \cdot \vec{J} = 0$. Foi ainda definida, para cada um dos eléctrodos pontuais, a corrente injectada de 1 mA.

Para implementarmos o problema em estudo no COMSOL foi necessário fazer um estudo prévio sobre a precisão deste software em função da malha considerada. Nesse sentido, foram comparados os valores do potencial eléctrico, quando os eléctrodos se localizam em 0° e 180°, em quatro pontos: 1) do sulco do cérebro, ponto de coordenadas (0, 0.07, 0); 2) dentro do cérebro

mas mais perto da interface cérebro/crânio, ponto de coordenadas (0, 0.078, 0); 3) do crânio, ponto de coordenadas (0, 0.0825) e 4) do escalpe, ponto de coordenadas (0, 0.0885). Para cada um destes quatro pontos, introduzidos na geometria do modelo, foi calculado o valor do potencial eléctrico para os vários tipos de malha em análise: *Extra Fine* com 741042 elementos, *Fine* com 102324 elementos, *Normal* com 68470 elementos e o tipo *Coarse* com 44249 elementos. Em cada caso, foi considerada a opção *Adaptive mesh refinement* (com uma iteração), utilizados elementos Lagrangeanos quadráticos e, para obter a solução do problema, como *Linear System Solver*, o *GMRES* e como *Precondicionador*: o *Incomplete LU*, opções que foram mantidas neste e nos próximos Capítulos. Os resultados obtidos em função da malha considerada são apresentados no gráfico da Figura 3.32. Observa-se que o COMSOL sobrestima os valores do potencial eléctrico em relação aos valores obtidos pelo *Mathematica* (considerando $n = \infty$), o que se torna mais evidente nos pontos localizados no crânio e no escalpe. Através da análise deste gráfico é possível

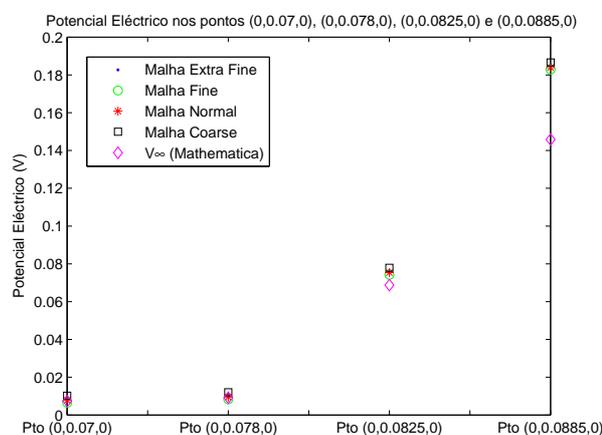


Figura 3.32: Comparação do valor do potencial eléctrico calculado nos pontos em estudo.

ainda concluir que, nestes pontos, o tipo de malha considerada não influencia a qualidade da solução. Deste modo, para escolher uma malha que retribua uma boa precisão, vamos estender a avaliação do potencial eléctrico ao segmento constituído por 21 pontos que começa no ponto (0, 0.07, 0) e termina no ponto (0, 0.0885, 0) (ver Figura 3.33). Os resultados são apresentados no gráfico da Figura 3.34, cuja análise permite concluir que as malhas *Extra Fine* e *Fine* constituem uma boa aproximação do problema apesar de, à medida que nos aproximamos do eléctrodo, que se localiza no ponto (0, 0.092, 0), o valor do potencial eléctrico obtido com estas duas malhas afasta-se do valor obtido pelo *Mathematica*, estando o COMSOL a sobrestimar os resultados. Assim, conclui-se que a malha *Extra Fine* não introduz melhorias em relação à malha *Fine*.

Deste modo, no trabalho que se segue, utilizou-se a malha do tipo *Fine* com a opção *Adaptive Mesh Refinement*, que permite um tempo de solução do problema no COMSOL de 151 segundos, em detrimento da malha do tipo *Extra Fine* com a mesma opção, cujo tempo de solução é de 2496 segundos.

Em seguida, apresentamos alguns gráficos obtidos no COMSOL e no MATLAB, do potencial eléctrico nos quatro casos em estudo: 1) localização dos eléctrodos em 0° e 180° ; 2) localização

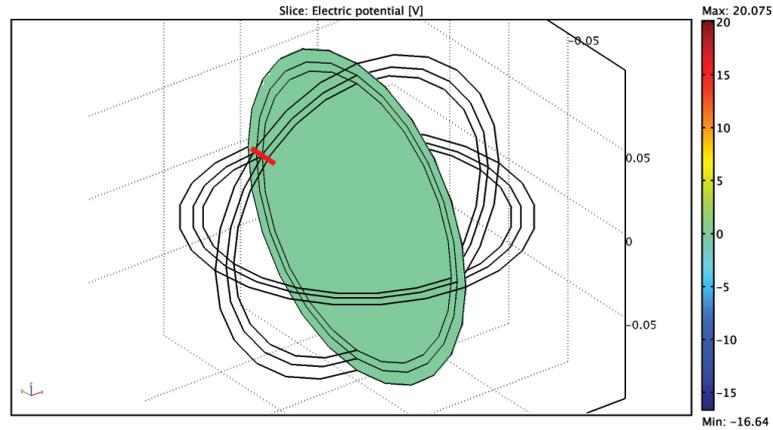


Figura 3.33: Estudo da precisão do COMSOL em função da malha considerada. Segmento de recta em estudo, a vermelho à esquerda.

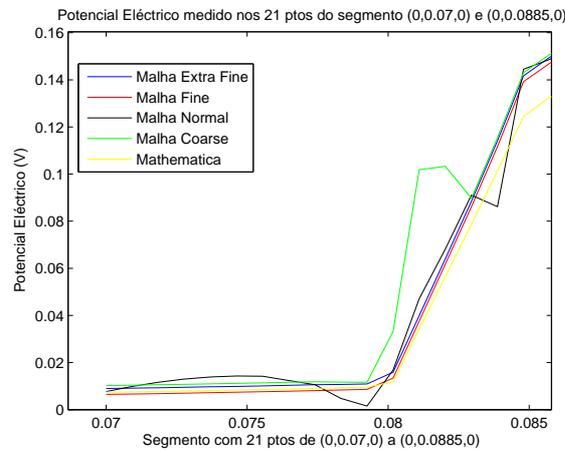


Figura 3.34: Potencial Eléctrico ao longo do segmento em estudo (a vermelho na Figura 3.33) em função da malha utilizada.

dos eléctrodos em 30° e 150° ; 3) localização dos eléctrodos em 60° e 120° e 4) localização dos eléctrodos em 75° e 105° . Note-se que no estudo realizado nesta Secção os eléctrodos foram colocados no plano $x = 0$, por uma questão de simplificação na visualização e não no plano $y = 0$, como nas Secções anteriores.

Estudo do Caso em que os Eléctrodos se Localizam em 0° e 180°

Neste primeiro caso em estudo foi construída uma malha do tipo *Fine* com 102324 elementos tetraédricos e com 143270 graus de liberdade (ver Figura 3.35).

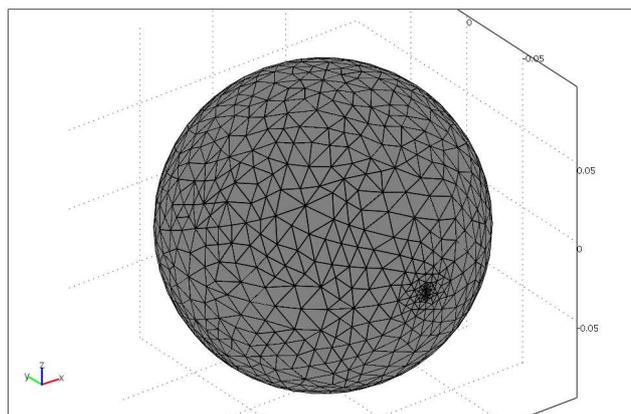


Figura 3.35: Malha do tipo *Fine* (COMSOL).

Para a distribuição do potencial eléctrico ao longo de todo o volume condutor, obteve-se o gráfico da Figura 3.36, onde foram desenhadas as iso-superfícies 0 mV, 1 mV, 2 mV, 3 mV, 4 mV, 5 mV, 7.5 mV, 10 mV, 20 mV, 30 mV, 40 mV, 50 mV, 100 mV, 150 mV.

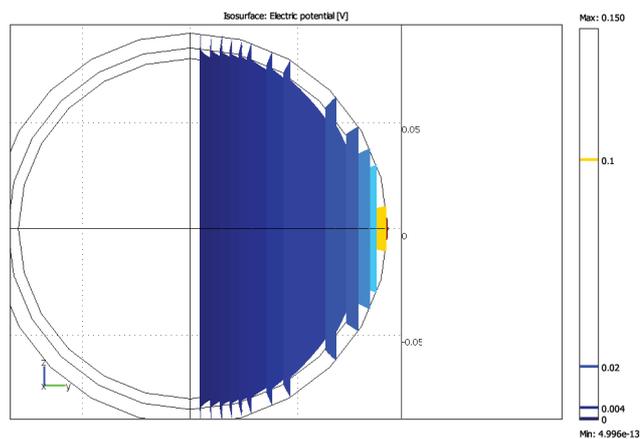


Figura 3.36: Linhas equipotenciais (*yoz*). Eléctrodos na posição 0° e 180° (COMSOL).

O gráfico da Figura 3.37 apresenta a distribuição do potencial eléctrico utilizando outra ferramenta de visualização do COMSOL. Note-se que as linhas equipotenciais obtidas coincidem com os valores apresentados no artigo [Rush and Driscoll, 1969] (ver Figura 3.28), pois a zona a verde

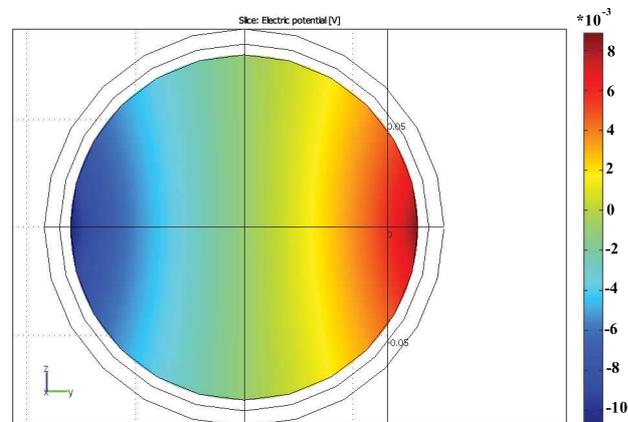


Figura 3.37: Potencial eléctrico no cérebro (yoz). Eléctrodos na posição 0° e 180° (COMSOL).

corresponde a uma zona onde o potencial eléctrico é nulo, que coincide com o plano perpendicular ao plano dos eléctrodos; a zona a amarelo onde o potencial varia entre 2 mV e 3 mV; a zona a laranja onde o seu valor ronda os 4 – 5 mV; e a zona a vermelho onde podemos encontrar o valor de 7.5 mV para a grandeza em análise. O gráfico da Figura 3.38 apresenta outra perspectiva das iso-superfícies do gráfico da Figura 3.36, onde se encontra realçada a simetria dos contornos.

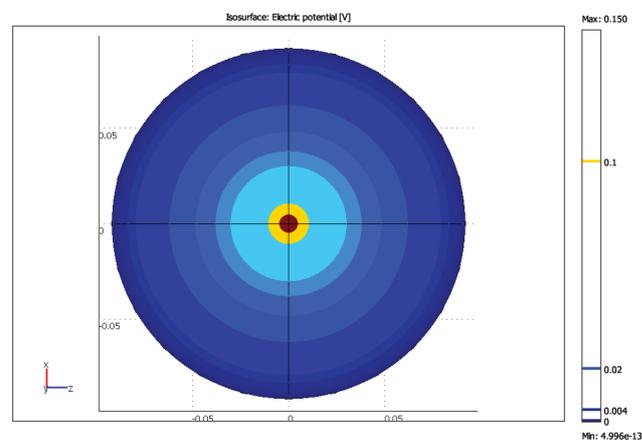


Figura 3.38: Linhas equipotenciais (xoz). Eléctrodos na posição 0° e 180° (COMSOL).

É possível ainda construir uma imagem mais detalhada dos contornos das linhas equipotenciais usando o MATLAB. Primeiro, é necessário exportar os valores do potencial eléctrico do COMSOL através dos comandos *File* → *Export* → *Postprocessing Data* para uma grelha de pontos com $x = 0$, y a variar de $-0.092 : 0.001 : 0.092$ e z entre $-0.092 : 0.001 : 0.092$, obtendo-se um ficheiro *txt* que contém uma matriz coluna com 34225 elementos com os valores do potencial

nos pontos referidos, que de seguida é importado para o MATLAB. Como o ficheiro contém os valores do potencial eléctrico em coluna, é necessário construir um ficheiro *m-file* no MATLAB que transforme essa matriz coluna numa grelha 185×185 que vai conter e associar os valores do potencial aos pontos da grelha acima referidos. Esse ficheiro denomina-se por *Contornos* e constitui o Anexo II deste trabalho. Este algoritmo permite obter no MATLAB o gráfico da Figura 3.39 que está coerente com o gráfico apresentado no artigo [Rush and Driscoll, 1969], (ver Figura 3.28), e com o gráfico da Figura 3.15 obtido com o *Mathematica*.

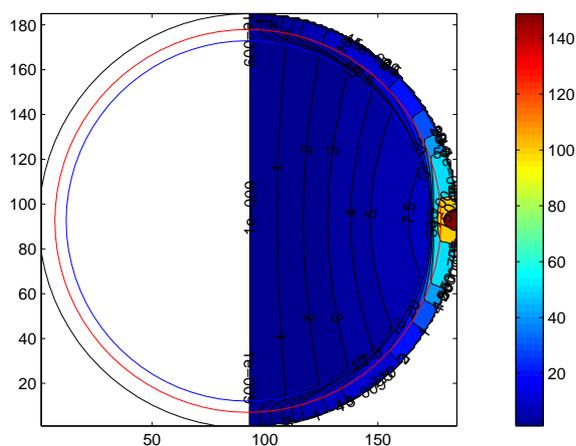


Figura 3.39: Linhas equipotenciais (em mV). Eléctrodos na posição 0° e 180° (MATLAB).

Estudo do Caso em que os Eléctrodos se Localizam em 30° e 150°

No modelo construído quando os eléctrodos se localizam em 30° e 150° a malha *Fine* tem 131202 elementos tetraédricos e 183462 graus de liberdade e uma configuração análoga à da malha da Figura 3.35.

Apresenta-se na Figura 3.40 uma projecção no plano $x = 0$ da distribuição do potencial eléctrico no volume condutor, para este caso em estudo.

Por um procedimento análogo ao descrito anteriormente, importando do COMSOL os dados do potencial eléctrico, é possível desenhar no MATLAB, utilizando o algoritmo *Contornos* (ver Anexo II), as linhas equipotenciais para o modelo em estudo e obter uma imagem mais detalhada (ver Figura 3.41). Note-se que as linhas equipotenciais deste gráfico coincidem com as obtidas no artigo [Rush and Driscoll, 1969] (ver Figura 3.29), no *Mathematica* (ver Figura 3.19) e com o gráfico anterior, obtido utilizando o COMSOL (ver Figura 3.40).

Estudo do Caso em que os Eléctrodos se Localizam em 60° e 120°

Neste estudo, em que os eléctrodos estão localizados na posição 60° e 120° , a malha *Fine* tem 112454 elementos tetraédricos e 157617 graus de liberdade e uma configuração análoga à da malha da Figura 3.35.

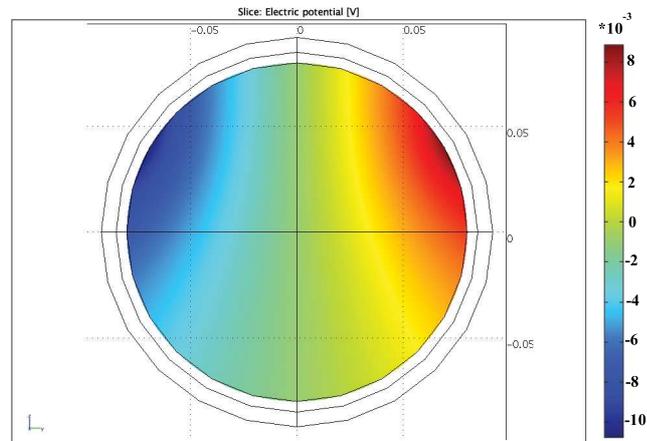


Figura 3.40: Potencial eléctrico no cérebro (yoz). Eléctrodos na posição 30° e 150° (COMSOL).

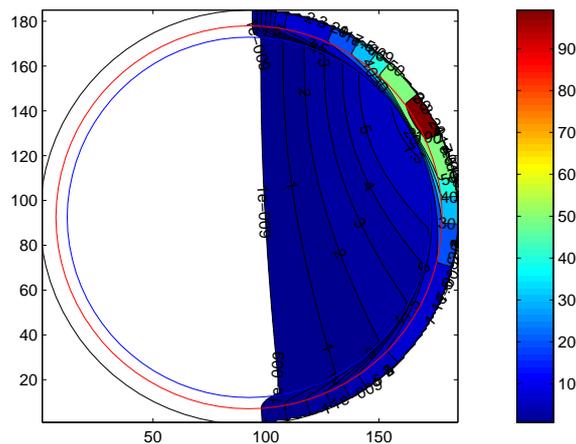


Figura 3.41: Linhas equipotenciais (em mV). Eléctrodos na posição 30° e 150° (MATLAB).

É possível obter a projecção no plano $x = 0$ da distribuição do potencial eléctrico no volume condutor (ver Figura 3.42) e recorrendo ao MATLAB, através do algoritmo *Contornos* (ver Anexo II), o gráfico das linhas equipotenciais (ver Figura 3.43). Os gráficos apresentados nesta Secção são coerentes com os obtidos no artigo [Rush and Driscoll, 1969] (ver Figura 3.30) e no *Mathematica* (ver Figura 3.23) o que mostra que o COMSOL oferece uma boa aproximação dos resultados.

Estudo do Caso em que os Eléctrodos se Localizam em 75° e 105°

No último caso em estudo, os eléctrodos localizam-se na posição 75° e 105° . Neste caso, a malha *Fine* tem 112287 elementos tetraédricos e 157075 graus de liberdade, apresentando uma

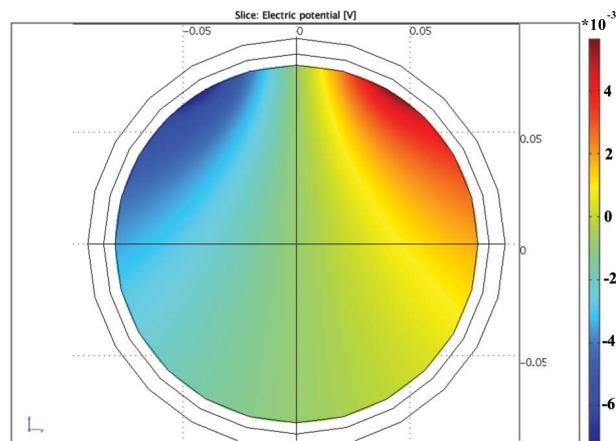


Figura 3.42: Potencial eléctrico no cérebro (yoz). Eléctrodos na posição 60° e 120° (COMSOL).

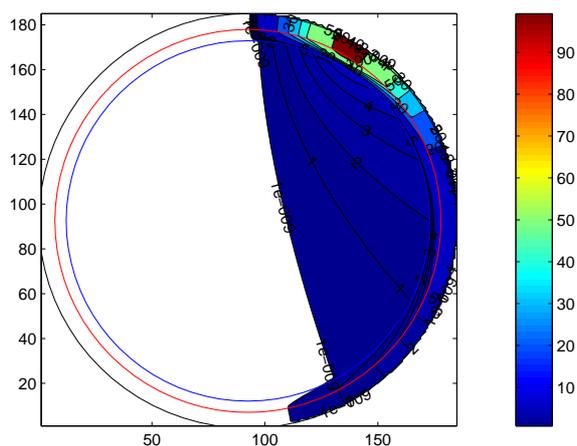


Figura 3.43: Linhas equipotenciais (em mV). Eléctrodos na posição 60° e 120° (MATLAB).

configuração análoga à da malha da Figura 3.35.

É possível obter a projecção no plano $x = 0$ da distribuição do potencial eléctrico no volume condutor (ver Figura 3.44). Para a construção de um gráfico que apresentasse os contornos com mais detalhe, utilizou-se o MATLAB e o algoritmo *Contornos* (ver Anexo II), que permitiu obter as Figuras 3.45 e 3.46, onde este último gráfico dá-nos uma perspectiva em detalhe da zona na vizinhança dos eléctrodos.

Os contornos do potencial eléctrico obtidos no COMSOL e MATLAB coincidem com os obtidos no artigo [Rush and Driscoll, 1969] (ver Figura 3.31) e no *Mathematica* (ver Figura 3.27).

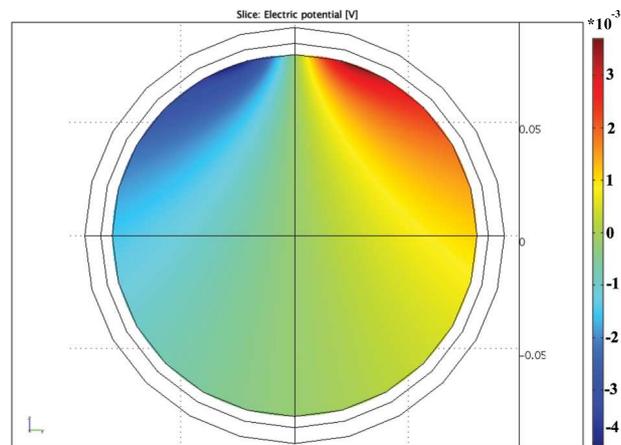


Figura 3.44: Potencial eléctrico no cérebro (yoz). Eléctrodos na posição 75° e 105° (COMSOL).

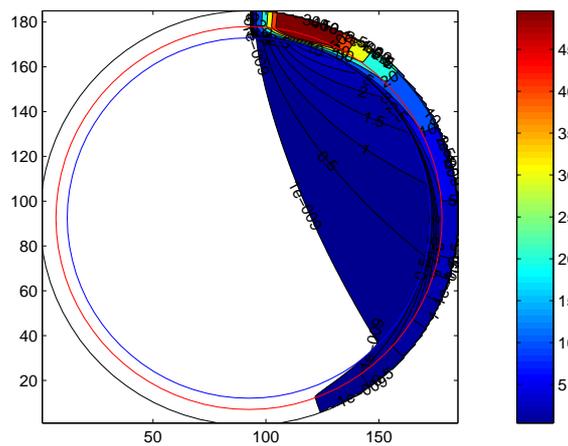


Figura 3.45: Linhas equipotenciais (em mV). Eléctrodos na posição 75° e 105° (MATLAB).

3.5 Comparação dos Resultados Obtidos no *Mathematica* e no COMSOL

Nesta Secção procede-se a uma comparação dos valores obtidos do potencial eléctrico e da densidade de corrente no *Mathematica* e no COMSOL tendo em conta a localização dos eléctrodos e determinadas superfícies de interesse. A comparação entre estes dois softwares será feita no caso em que os eléctrodos estão localizados, no escalpe, no eixo dos yy , posição: 0° e 180° e no caso em que os eléctrodos estão localizados na posição 60° e 120° . No primeiro caso será comparado o valor do potencial eléctrico: 1) ao longo da recta que passa pelos dois eléctrodos, de equação $r_1 : x = 0 \wedge -0.085 \leq y \leq 0.085 \wedge z = 0$, (note-se que apenas foram considera-

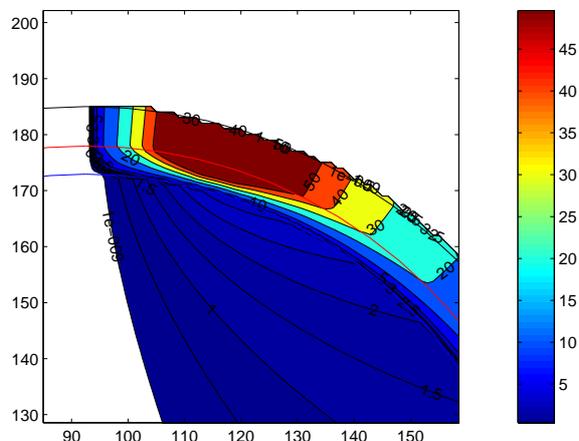


Figura 3.46: Linhas equipotenciais. Eléctrodos na posição 75° e 105° . Detalhe da sua distribuição na vizinhança do eléctrodo (em mV) (MATLAB).

dos os pontos do cérebro e do crânio por razões de fiabilidade da solução); 2) ao longo da recta $r_2 : x = 0 \wedge y = 0 \wedge -0.092 \leq z \leq 0.092$, perpendicular ao plano dos eléctrodos e que passa no ponto médio do segmento de recta que une os dois eléctrodos e 3) no plano de equação $\alpha : x = 0$. Quando os eléctrodos se encontram localizados em 60° e 120° , será apenas feito um estudo comparativo do valor do potencial eléctrico ao longo do plano de equação $\alpha : x = 0$. Para concluir o estudo comparativo entre estes dois softwares, é analisado o valor da densidade de corrente quando os eléctrodos estão localizados na posição 0° e 180° em vários pontos: na origem e nos pontos de coordenadas $(0, 0, 0.078)$, $(0, 0, 0.0825)$, $(0, 0, 0.0885)$, $(0, 0.078, 0)$, $(0, 0.0825, 0)$ e $(0, 0.0885, 0)$. Os valores encontrados pelo *Mathematica* e pelo COMSOL serão comparados com os valores obtidos no artigo [Rush and Driscoll, 1969].

3.5.1 Eléctrodos Localizados em 0° e 180° - Potencial Eléctrico

Potencial Eléctrico (Recta r_1)

Começa por apresentar-se o gráfico (ver Figura 3.47) do potencial eléctrico onde estão desenhadas as iso-superfícies de 0 mV, 1 mV, 2 mV, 3 mV, 4 mV, 5 mV, 7.5 mV, 10 mV, 20 mV, 30 mV, 40 mV, 50 mV, 100 mV e 150 mV e a recta em estudo $r_1 : x = 0 \wedge -0.085 \leq y \leq 0.085 \wedge z = 0$ (recta com 21 pontos a vermelho).

A Figura 3.48 representa o valor do potencial eléctrico nos pontos da recta r_1 obtidos pelo COMSOL (a azul) e pelo *Mathematica* (a vermelho).

Como se pode observar, os valores obtidos por estes dois softwares estão muito próximos, pelo que os erros

$$Erro = COMSOL - Mathematica, \quad (3.46)$$

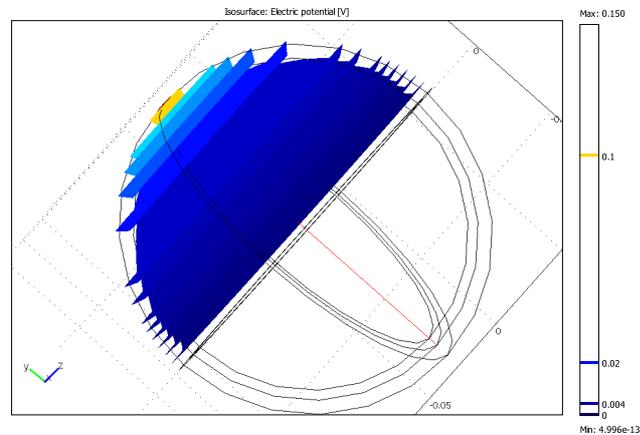


Figura 3.47: Potencial eléctrico. Recta r_1 representada a vermelho (COMSOL).

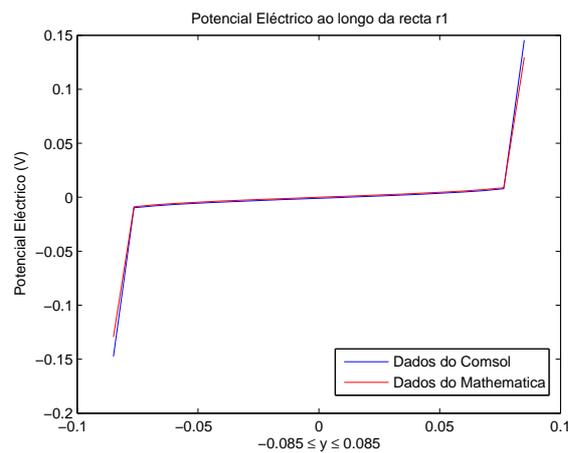


Figura 3.48: Potencial eléctrico nos pontos da recta r_1 . Valores do *Mathematica* e do COMSOL.

e o erro relativo ao máximo:

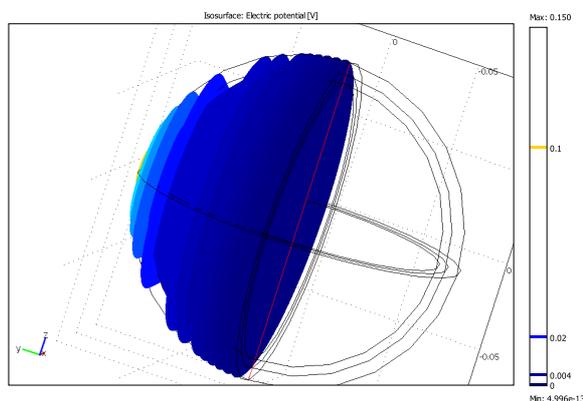
$$ErroRelativoMaximo = \frac{COMSOL - Mathematica}{Max(Mathematica)}, \quad (3.47)$$

assumem valores muito baixos, como se confirma pela leitura da Tabela da Figura 3.49, pois a média do erro é de -9.5×10^{-4} V e a média do erro relativo ao máximo de -0.74% .

Potencial Eléctrico (Recta r_2)

O gráfico (ver Figura 3.50) apresenta as linhas equipotencias: 0 mV, 1 mV, 2 mV, 3 mV, 4 mV, 5 mV, 7.5 mV, 10 mV, 20 mV, 30 mV, 40 mV, 50 mV, 100 mV e 150 mV e a recta em estudo $r_2 : x = 0 \wedge y = 0 \wedge -0.092 \leq z \leq 0.092$ (recta com 21 pontos a vermelho).

Posição	Mathem	Comsol	Erro	Erro Rel. Max
-0,085	-0,12947	-0,14745	-0,01798	-0,13888
-0,0765	-0,0088	-0,00976	-9,62E-04	-0,0074279
-0,068	-0,00706	-0,00801	-9,53E-04	-0,0073634
-0,0595	-0,00576	-0,00671	-9,54E-04	-0,0073664
-0,051	-0,00469	-0,00564	-9,53E-04	-0,0073605
-0,0425	-0,00376	-0,00472	-9,53E-04	-0,0073629
-0,034	-0,00293	-0,00388	-9,53E-04	-0,00736
-0,0255	-0,00215	-0,0031	-9,54E-04	-0,0073674
-0,017	-0,00141	-0,00237	-9,53E-04	-0,0073648
-0,0085	-0,0007	-0,00165	-9,53E-04	-0,0073619
0	0	-9,53E-04	-9,53E-04	-0,0073639
0,0085	0,0007	-0,00025	-9,53E-04	-0,0073639
0,017	0,001412	0,000459	-9,53E-04	-0,0073645
0,0255	0,002149	0,001196	-9,53E-04	-0,0073646
0,034	0,002926	0,001973	-9,53E-04	-0,0073606
0,0425	0,003763	0,002809	-9,54E-04	-0,0073663
0,051	0,004691	0,003738	-9,53E-04	-0,0073581
0,0595	0,005758	0,004806	-9,53E-04	-0,0073583
0,068	0,007056	0,006103	-9,53E-04	-0,0073634
0,0765	0,008797	0,007861	-9,36E-04	-0,0072294
0,085	0,12947	0,14551	0,016049	0,12396

Figura 3.49: Estudo do erro obtido em cada ponto de r_1 .Figura 3.50: Potencial eléctrico. Recta r_2 representada a vermelho (COMSOL).

Ao longo desta recta, o gráfico do potencial eléctrico é nulo devido a questões de simetria, confirmando-se pela análise dos valores obtidos no *Mathematica*, que devolveu o valor nulo para todos os pontos da recta, e pela análise do gráfico da Figura 3.51 obtido pelo COMSOL. Neste caso, em valor absoluto, a média do erro cometido é de 2.1×10^{-5} V.

Potencial Eléctrico (Plano α)

Nesta Secção são comparados os valores do potencial eléctrico numa rede de pontos de coordenadas: $x = 0 \wedge y = -0.092 : 0.001 : 0.092 \wedge z = -0.092 : 0.001 : 0.092$ representativa

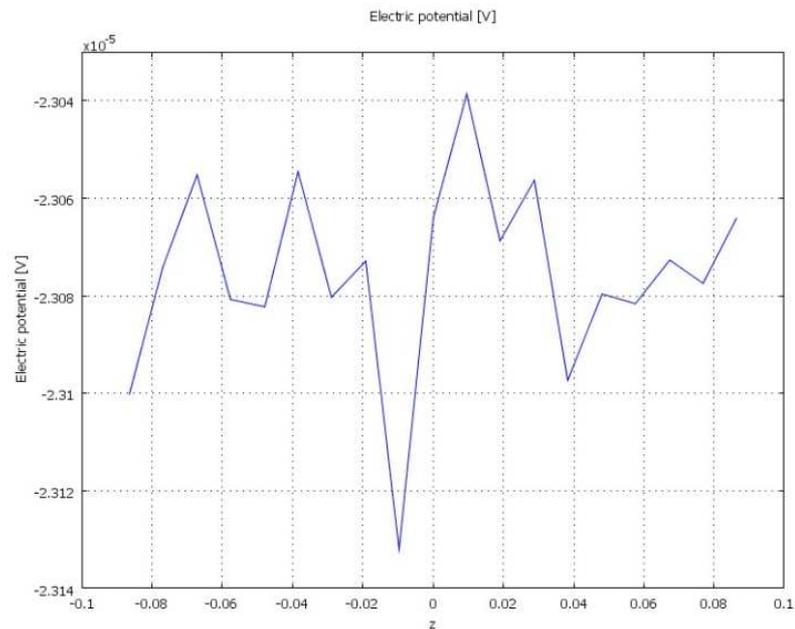


Figura 3.51: Potencial eléctrico nos pontos da recta r_2 . Valores do COMSOL.

do plano α , calculados com o *Mathematica* e com COMSOL e são apresentados os gráficos dos erros obtidos.

Começa por apresentar-se o gráfico da Figura 3.52 que representa o potencial eléctrico no plano de interesse, $\alpha : x = 0$ no COMSOL. Note-se que nesta Figura foram excluídos da representação o crânio e o escalpe apenas por uma questão de visualização.

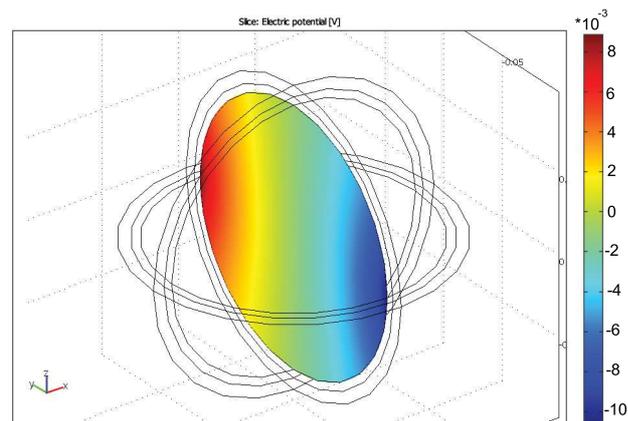


Figura 3.52: Potencial eléctrico no cérebro. Plano α (COMSOL).

De seguida, foram exportados os valores do potencial eléctrico obtidos no *Mathematica* e no

COMSOL para o MATLAB, obtendo-se os gráficos da Figura 3.53, que reproduzem o valor do potencial eléctrico nos pontos da grelha em estudo, que inclui as três camadas: cérebro, crânio e escalpe. De facto, rodando o gráfico da Figura 3.53 adequadamente, é possível obter o gráfico

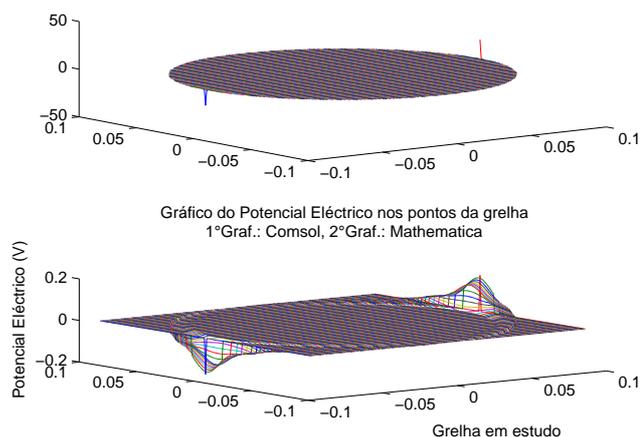


Figura 3.53: Potencial eléctrico (V) obtido no COMSOL (em cima) e no *Mathematica* (em baixo) nos pontos da grelha $x = 0 \wedge y = -0.092 : 0.001 : 0.092 \wedge z = -0.092 : 0.001 : 0.092$.

da Figura 3.54 e verificar que o seu traçado coincide, na projecção conseguida, com o gráfico da Figura 3.48, o que confirma a coerência dos cálculos.

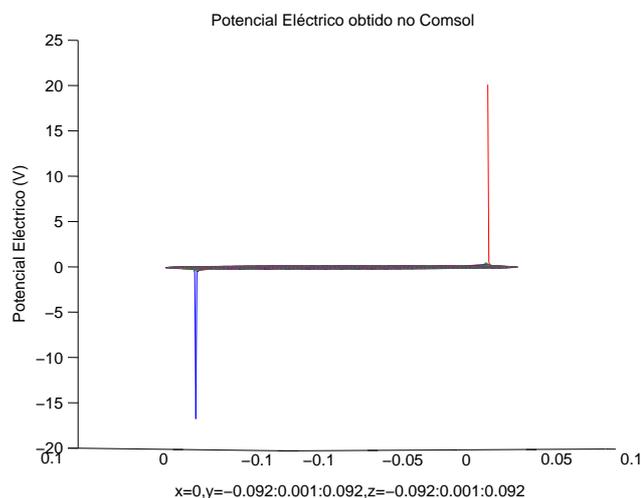


Figura 3.54: Projecção do gráfico (de cima) da Figura 3.53.

Observando com atenção o gráfico da Figura 3.53, nota-se uma diferença elevada entre o valor máximo que o COMSOL apresenta para o potencial eléctrico e o valor encontrado pelo

Mathematica. Da leitura da Tabela de dados do COMSOL, esse valor é 18.84 V e coincide precisamente com o ponto correspondente ao eléctrodo de coordenadas $(0, 0.092, 0)$, enquanto que o valor máximo do *Mathematica* é de 0.17 V. Deste modo, considerando os pontos do plano: $x = 0 \wedge y = -0.091 : 0.001 : 0.091 \wedge z = -0.091 : 0.001 : 0.091$, isto é, considerando unicamente $r < 0.091$ quando os eléctrodos se encontram em $r = 0.092$, obtém-se os gráficos da Figura 3.55. Registe-se que, neste caso, o valor máximo dado pelo COMSOL para o potencial

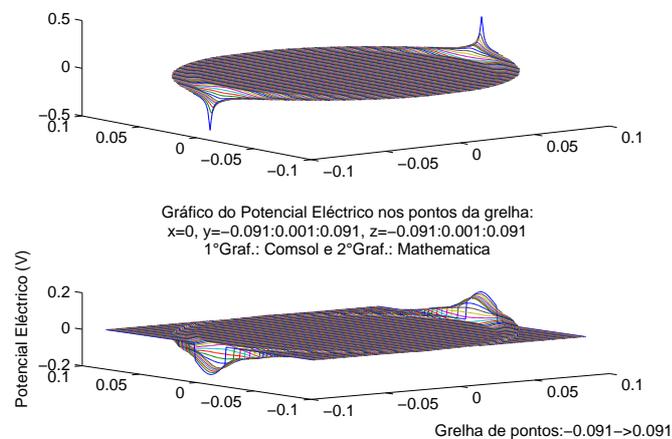


Figura 3.55: Potencial eléctrico (V) obtido no COMSOL (em cima) e no *Mathematica* (em baixo) nos pontos da grelha $x = 0 \wedge y = -0.091 : 0.001 : 0.091 \wedge z = -0.091 : 0.001 : 0.091$.

eléctrico é de 0.44 V, que é um valor mais próximo do obtido pelo *Mathematica*, que é de 0.16 V. Estes cálculos permitem concluir que no eléctrodo, e na vizinhança do eléctrodo, a solução encontrada pelo COMSOL, devido à existência de uma singularidade nos eléctrodos, não é fiável.

Com o intuito de confirmar a fiabilidade dos dados obtidos pelo COMSOL, foi calculado o erro, para os pontos do plano $x = 0 \wedge y = -0.091 : 0.001 : 0.091 \wedge z = -0.091 : 0.001 : 0.091$ utilizando a expressão definida em (3.46). A média deste erro toma o valor de 8.7×10^{-4} V, o que evidencia que para estes pontos em análise o COMSOL em relação ao *Mathematica* apresenta uma boa aproximação dada a grandeza do erro obtida. Foi ainda calculado o erro relativo ao máximo, através da expressão definida em (3.47), sendo neste caso a percentagem do erro cometido de 0.5%, o que evidencia uma boa aproximação dada pelo COMSOL. Na Figura 3.56 pode visualizar-se o gráfico dos dois erros acima mencionados, calculados em cada ponto da grelha. O estudo feito nesta Secção mostra que o erro existente na aproximação do COMSOL é maior quanto mais perto os pontos estiverem dos eléctrodos, devido às limitações inerentes ao método dos elementos finitos quando são utilizados eléctrodos pontuais. No entanto, evidencia que os resultados obtidos com o COMSOL constituem uma boa aproximação da solução real do problema de um modo geral e, nas regiões de interesse (cérebro) em particular.

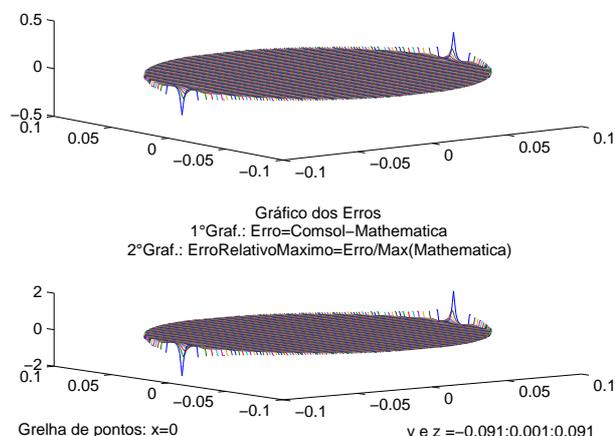


Figura 3.56: Gráfico dos erros definidos em (3.46) em cima (V) e (3.47) - em baixo (%) calculados em cada ponto da grelha $x = 0 \wedge y = -0.091 : 0.001 : 0.091 \wedge z = -0.091 : 0.001 : 0.091$.

3.5.2 Eléctrodos Localizados a 60° e 120° - Potencial Eléctrico

Potencial Eléctrico (Plano α)

Nesta Secção são comparados os valores do potencial eléctrico numa rede de pontos de coordenadas: $x = 0 \wedge y = -0.092 : 0.001 : 0.092 \wedge z = -0.092 : 0.001 : 0.092$, representativa do plano α , obtidos com o COMSOL e com o *Mathematica* e apresentados os gráficos dos erros obtidos.

Começa por apresentar-se o gráfico da Figura 3.57 que representa uma projecção no plano de interesse, $\alpha : x = 0$, do potencial eléctrico no COMSOL quando os eléctrodos estão localizados a 60° e 120° .

De seguida, foram exportados os valores do potencial eléctrico obtidos no *Mathematica* e no COMSOL para o MATLAB, obtendo-se os gráficos da Figura 3.58 que representam o valor do potencial eléctrico nos pontos da grelha em estudo.

Com o intuito de confirmar a fiabilidade dos dados obtidos pelo COMSOL foi calculado o erro de acordo com a expressão (3.46). A média deste erro toma o valor de 3.6×10^{-3} V e a média do erro relativo ao máximo, calculado de acordo com a expressão (3.47) foi de 2.3%, o que evidencia que, para estes pontos em análise, o COMSOL apresenta uma boa aproximação dada a grandeza do erro obtida. Na Figura 3.59 pode visualizar-se o gráfico dos dois erros acima mencionados que foram calculados em cada ponto da grelha. O estudo feito nesta Secção mostra que o erro existente na aproximação do COMSOL é superior quanto mais perto os pontos em estudo estiverem dos eléctrodos, contudo o COMSOL continua a constituir uma boa aproximação do problema, excepto nos pontos do escalpe, mais perto dos eléctrodos, onde a solução do problema não é considerada fiável.

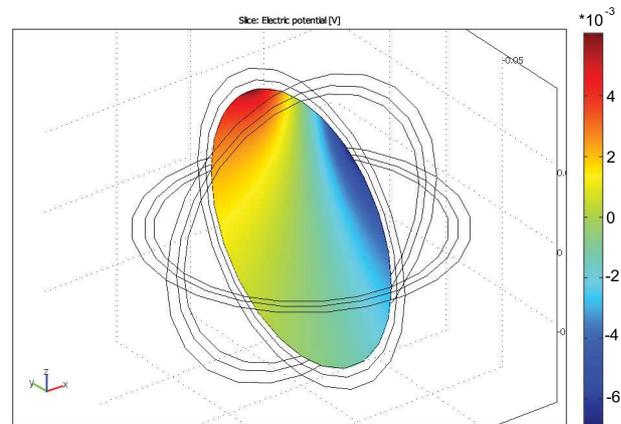


Figura 3.57: Potencial eléctrico no cérebro. Plano α . (COMSOL)

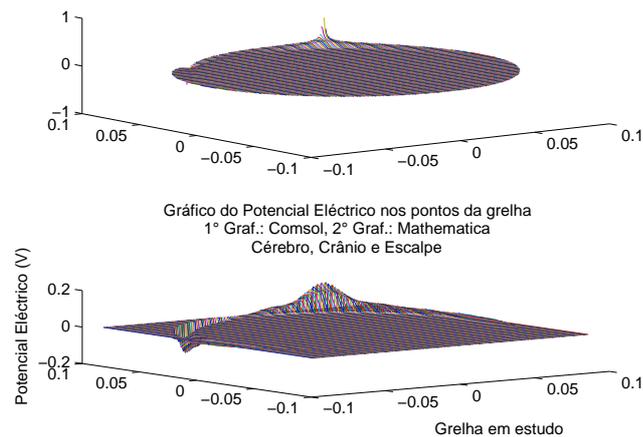


Figura 3.58: Potencial eléctrico (V) obtido no COMSOL (em cima) e no *Mathematica* (em baixo) e nos pontos da grelha $x = 0 \wedge y = -0.092 : 0.001 : 0.092 \wedge z = -0.092 : 0.001 : 0.092$.

3.5.3 Eléctrodos Localizados a 0° e 180° - Densidade de Corrente

Nesta Secção é feito um estudo comparativo da densidade de corrente em alguns pontos de interesse entre os valores obtidos utilizando o *Mathematica*, o COMSOL e os valores apresentados no artigo [Rush and Driscoll, 1969] (ver Figura 3.28), onde os valores da densidade de corrente apresentados são os valores desta grandeza numa vizinhança do ponto considerado.

É sabido que

$$\vec{J} = \sigma \vec{E} = -\sigma \vec{\nabla} \Phi,$$

onde σ representa a condutividade eléctrica do meio, \vec{E} o campo eléctrico e $\vec{\nabla} \Phi$ o gradiente

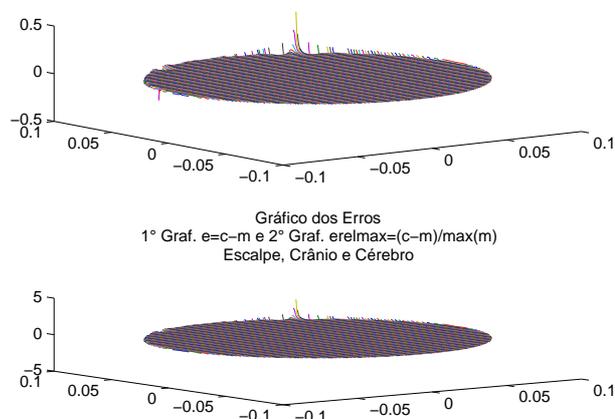


Figura 3.59: Gráfico dos erros definidos em (3.46) em cima (V) e (3.47) - em baixo (%) calculados em cada ponto da grelha $x = 0 \wedge y = -0.092 : 0.001 : 0.092 \wedge z = -0.092 : 0.001 : 0.092$.

de Φ , que representa o potencial eléctrico. Os pontos escolhidos pertencem ao cérebro, crânio e escalpe e estão localizados em várias posições do volume condutor. Foram considerados: a origem e os pontos de coordenadas $(0, 0, 0.078)$ e $(0, 0.078, 0)$ (pontos do cérebro), $(0, 0, 0.0825)$ e $(0, 0.0825, 0)$ (pontos do crânio) e $(0, 0, 0.0885)$ e $(0, 0.0885, 0)$ (pontos do escalpe).

O gráfico da magnitude da densidade de corrente em (A/m^2) obtido pelo COMSOL pode ser visualizado na Figura 3.60, enquanto que o gráfico da Figura 3.61 permite compreender melhor o

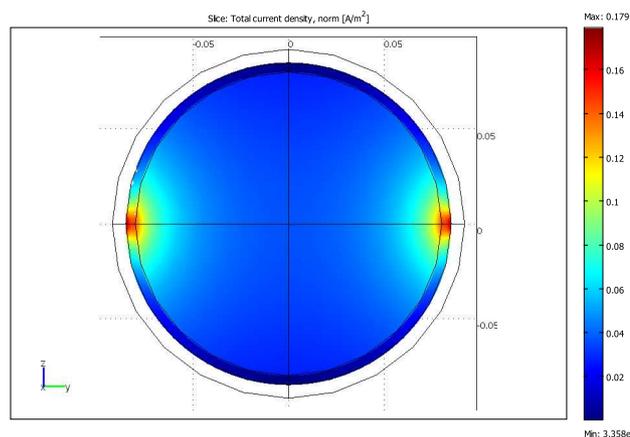


Figura 3.60: Distribuição da Densidade de Corrente no Cérebro e no Crânio (A/m^2). Plano $\alpha : x = 0$ (COMSOL).

comportamento desta grandeza vectorial.

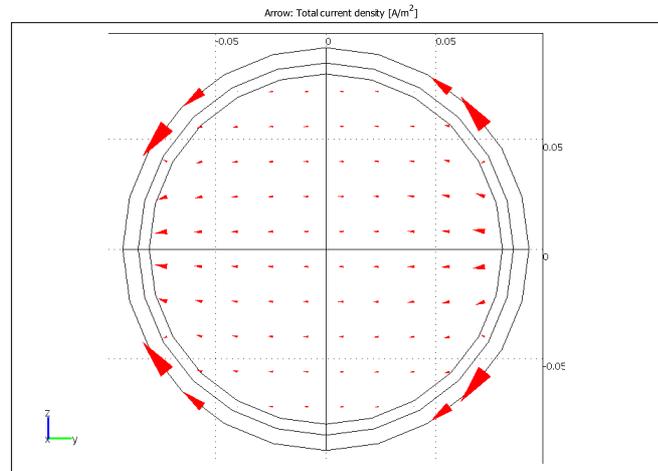


Figura 3.61: Direcção da Densidade de Corrente (vectors). Plano $\alpha : x = 0$ (COMSOL).

Apresentamos de seguida os valores da densidade de corrente calculados nos pontos acima referidos. Com o objectivo de comparar os valores obtidos com o COMSOL e com o *Mathematica*, foi calculado o erro pela seguinte definição:

$$Erro = COMSOL - Mathematica, \quad (3.48)$$

e o erro relativo, do seguinte modo:

$$ErroRelativo = \frac{COMSOL - Mathematica}{Mathematica}. \quad (3.49)$$

Os resultados obtidos neste estudo encontram-se compilados na Tabela da Figura 3.62. Pode

Pontos	Comsol (A/m2)	Mathematica (A/m2)	Componentes (Mathem.)	Artigo (A/m2)	Erro=C-M	ER (%)
(0,0,0) n=40	0,03699	0,03697	Jr=-0,02614 Jth=-0,02614	0,037	0,00000	0,1
(0,0,0.078) n=40	0,02826	0,02831	Jr=0 Jth=-0,02831	0,028	-0,0001	-0,2
(0,0,0.0825) n=40	0,00080	0,00076	Jr=0 Jth=-0,00076	0,0008	0,0000	5,2
(0,0,0.0885) n=40	0,09177	0,11865	Jr=0 Jth=-0,11865	0,093	-0,0269	-22,7
(0,0,0.078,0) n=40	0,12855	0,12211	Jr=-0,122114 Jth=-0	0,135	0,0064	5,3
(0,0,0.0825,0) n=40	0,15140	0,13490	Jr=-0,134938 Jth=-0	0,149	0,0165	12,2
(0,0,0.0885,0) n=40	12,27862	2,54750	Jr=-2,54748 Jth=-0,00004	2,29	9,7311	382,0

Figura 3.62: Valor da Densidade de Corrente nos pontos em estudo.

observar-se que os valores obtidos são muito próximos, principalmente nos pontos do cérebro e no

crânio. A leitura da Tabela da Figura 3.62 permite concluir que os pontos do cérebro considerados, $(0, 0, 0)$, $(0, 0, 0.078)$ e $(0, 0.078, 0)$, apresentam um erro relativo, em valor absoluto, inferior a 5.3%. Em relação aos pontos do crânio, o ponto que se encontra no plano perpendicular ao plano dos eléctrodos, de coordenadas $(0, 0, 0.0825)$, apresenta um erro relativo, em valor absoluto, de 5.2% e o ponto $(0, 0.0825, 0)$, que se encontra no segmento de recta que une os dois eléctrodos, e portanto mais próximo de um dos eléctrodos, apresenta um erro superior, de 12.2%. É no escalpe que os erros relativos são maiores: no caso do ponto $(0, 0, 0.0885)$, o erro relativo em valor absoluto é de 23%; e no caso do ponto $(0, 0.0885, 0)$, que se encontra muito perto do eléctrodo, localizado no ponto de coordenadas $(0, 0.092, 0)$, o erro é bastante superior, isto é, de 382%. O cálculo dos valores das componentes radial e tangencial da densidade de corrente nos pontos em estudo, permitiu validar os resultados obtidos, uma vez que, conforme o esperado, nos pontos localizados no eixo dos zz a componente radial é praticamente nula, enquanto que, nos pontos situados no eixo dos yy a componente radial é predominante.

Através desta análise, pode concluir-se que o COMSOL apresenta uma boa aproximação dos valores da densidade de corrente em quase todos os pontos considerados, excepto nos pontos que se encontram no escalpe e mais perto dos eléctrodos. Nestes, o COMSOL apresenta uma solução pouco fiável. O gráfico da Figura 3.63 permite uma outra forma de comparação dos resultados obtidos nesta Secção.

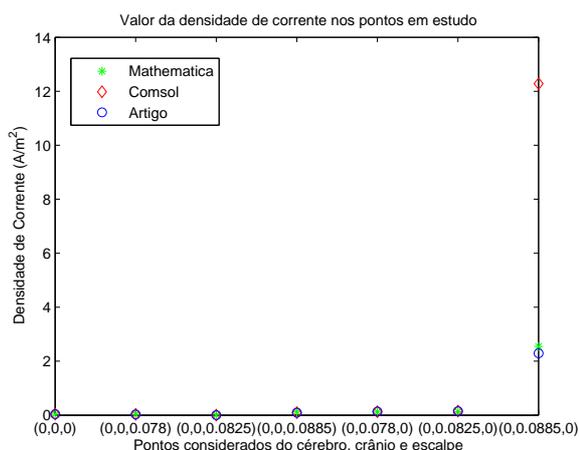


Figura 3.63: Valor da densidade de corrente nos pontos em estudo.

3.6 Conclusão

Neste trabalho foi apresentado o modelo teórico das três esferas concêntricas com eléctrodos pontuais à superfície do escalpe, onde foram deduzidas analiticamente as equações que definem o potencial eléctrico no escalpe, crânio e cérebro. Este modelo foi construído no *Mathematica* e no COMSOL e comparado com o estudo realizado nos artigos [Rush and Driscoll, 1968] e [Rush and Driscoll, 1969]. Foi assim possível validar os resultados apresentados pelo COMSOL e verificar que a solução encontrada para este problema aproxima-se da solução encontrada pelo *Mathema-*

tica e da encontrada nos artigos em estudo, uma vez que os estudos comparativos realizados na Secção 3.5 mostram que a percentagem de erro relativo ao máximo cometida pelo COMSOL, no cálculo do potencial eléctrico, foi inferior a 2.3%. Pode assim concluir-se que este software constitui uma ferramenta fiável, poderosa e geral que poderá ser utilizada no desenvolvimento de modelos mais realistas da cabeça.

Apesar de poder constituir uma ferramenta de trabalho poderosa, o COMSOL apresenta algumas limitações numéricas que se prendem com a falta de fiabilidade da solução do problema em estudo sobretudo nas arestas dos eléctrodos perpendiculares ao escalpe. Com efeito, se estivermos interessados na distribuição de determinadas grandezas físicas no escalpe, na zona dos eléctrodos, esta situação poderá contornar-se recorrendo a malhas mais finas e manipuladas manualmente na zona de interesse. Esta manipulação da malha poderá trazer, contudo, um acréscimo no tempo de cálculo da solução do problema mas permitirá aumentar a precisão da solução nessa região do volume condutor. Por outro lado, para contornar estas limitações do COMSOL, é possível também melhorar os modelos dos eléctrodos, trabalho que foi realizado e que será apresentado no Capítulo 5.

Capítulo 4

Relação entre o Quociente da Corrente Injectada e a Área do Eléctrodo e a Densidade de Corrente no Cérebro durante a Polarização Neuronal

Como foi descrito no Capítulo 2 - Secção 2.4, diversos trabalhos da literatura, desde o início deste século, apresentam valores para a densidade de corrente obtidos recorrendo à fórmula $J = I/A$, onde J representa a densidade de corrente, I , a intensidade de corrente injectada e A , a área do eléctrodo, que têm permitido estabelecer um limite de segurança para a aplicação da PN. No entanto, no trabalho desenvolvido em [Miranda et al., 2006], os autores mostram, pela primeira vez, que a densidade de corrente não se distribui uniformemente no escalpe, ao invés do que acontece no cérebro. No estudo apresentado por [Datta et al., 2008], estes autores questionam a utilização do pressuposto anterior, apresentando um exemplo. Defendem que o cálculo tradicional da densidade de corrente no escalpe (corrente total/área do eléctrodo), que assume que a densidade de corrente no escalpe é uma função linear da densidade de corrente no cérebro, não funciona necessariamente para qualquer montagem de eléctrodos, quer devido à perda de corrente provocada pelo efeito isolador do crânio, quer pela utilização de eléctrodos relativamente pequenos. Por exemplo, a utilização de um micro-eléctrodo (0.01 cm^2) com a densidade de corrente obtida pela fórmula anterior, $1 \text{ mA}/35 \text{ cm}^2 \times 0.01 \text{ cm}^2 = 0.0003 \text{ mA}$ pressupõe a utilização de uma corrente muito baixa (0.0003 mA), que parece ser pouco eficaz. Defendem por isso que, provavelmente, esta fórmula poderá fornecer apenas um limite superior de segurança para a densidade de corrente no cérebro.

Com efeito, apesar da densidade de corrente ser o parâmetro que determina a eficácia e os padrões de segurança da polarização neuronal, o seu cálculo através da fórmula anterior não está de facto correcto, pois não existe uma relação linear entre a intensidade de corrente, a área do eléctrodo e a densidade de corrente no cérebro.

Neste capítulo pretendemos clarificar esta questão recorrendo à modelação numérica de elementos finitos e mostrar que são necessárias novas formas para o cálculo da densidade de corrente quer no cérebro, quer no escalpe. Este trabalho foi publicado numa conferência internacional

sobre a forma de comunicação escrita e sobre a forma de artigo científico na revista *Clinical Neurophysiology*, tendo este artigo sido comentado sob a forma de um editorial no mesmo número da revista:

- Pedro C. Miranda¹, Paula Faria^{1,2} and Mark Hallett³; 1. Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, Faculty of Science, University of Lisbon, Portugal; 2. School of Technology and Management, Polytechnic Institute of Leiria, Portugal; 3. Human Motor Control Section, NINDS, NIH, Bethesda, MD, USA; *What does the ratio of injected current to electrode area tell us about tDCS efficacy?*, Third International Conference on Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation, October 1 – 4/2008, Göttingen, Germany.
- Pedro C. Miranda¹, Paula Faria^{1,2} and Mark Hallett³; 1. Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, Faculty of Science, University of Lisbon, Portugal; 2. School of Technology and Management, Polytechnic Institute of Leiria, Portugal; 3. Human Motor Control Section, NINDS, NIH, Bethesda, MD, USA; *What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS?*, *Clinical Neurophysiology*, 120, 1183-7, 2009.
- Roth B. J.; Oakland University, Department of Physics, Rochester, MI, USA; *What does the ratio of injected current to electrode area not tell us about tDCS?* *Clinical Neurophysiology*, 120: 1037-8, 2009.

4.1 Introdução

A aplicação de correntes contínuas (DC) de baixa intensidade é extremamente eficaz na modulação da excitabilidade cortical. A história da electrofisiologia começa com a descoberta dos efeitos biológicos da aplicação destas correntes e, há cerca de dois séculos atrás, a sua aplicação no escalpe começou a ser utilizada no tratamento de doenças mentais. Mais recentemente, diversos estudos, utilizando os potenciais motores evocados pela EMT, conseguiram quantificar as alterações da excitabilidade cortical motora induzida pela aplicação das correntes DC no escalpe. Uma vez que é uma técnica não invasiva, indolor e económica (para a sua aplicação, apenas são necessários dois eléctrodos de 35 cm² por onde é injectada uma corrente ≤ 2 mA), a aplicação desta técnica neuromodulatória passou a ser largamente utilizada em diversas aplicações clínicas e terapêuticas ([Nitsche et al., 2008]) sem quaisquer efeitos secundários clinicamente relevantes ([Iyer et al., 2005], [Poreisz et al., 2007]).

Sendo uma técnica de aplicação neurofisiológica, diversos investigadores (por exemplo: [Nitsche et al., 2000], [Nitsche et al., 2001], [Nitsche et al., 2007], [Poreisz et al., 2007], [Liebetanz et al., 2009]) recorreram à expressão definida por [Agnew and McCreery, 1987] ($J = I/A$) para calcular a densidade de corrente no cérebro, como o quociente entre a corrente injectada e a área do eléctrodo, e assim, poderem definir um padrão de segurança para a aplicação da PN. De facto, a utilização desta definição da densidade de corrente talvez se tenha generalizado devido à relação linear existente entre I e J quando se varia a corrente injectada numa determinada montagem de eléctrodos onde a sua área está fixa. Por exemplo, quando são utilizados dois eléctrodos de 35 cm² e a corrente injectada é de 1 mA, o valor da densidade de corrente obtido no cérebro no

ponto alvo localizado na superfície do cérebro por baixo do centro do eléctrodo é 0.0087 mA/cm^2 ([Miranda et al., 2009]). Para a mesma montagem de eléctrodos, duplicando o valor da corrente injectada (2 mA), o valor da densidade de corrente no ponto alvo aumenta também para o dobro, ou seja, $0.0087 \times 2 = 0.0174 \text{ mA/cm}^2$. No entanto, quando se pretende a comparação de diferentes montagens de eléctrodos, o recurso a esta definição da densidade de corrente deixa de ser válido.

Dada a generalizada utilização da expressão $J = I/A$ e as suas implicações ao nível da construção de protocolos, interpretação de resultados experimentais e segurança, procuramos neste estudo determinar a sua validade do ponto de vista físico, utilizando para isso a modelação numérica de elementos finitos. Apesar de vários factores contribuírem para a eficácia da aplicação da PN, como a montagem de eléctrodos utilizada, a direcção do fluxo de corrente, a orientação neuronal relativamente ao campo eléctrico aplicado, as propriedades electrofisiológicas dos neurónios e as propriedades da própria rede neuronal, focamos este estudo apenas na densidade de corrente no cérebro, pois consideramos que este é um parâmetro fundamental para a avaliação da eficácia da aplicação da PN ([Miranda et al., 2009]).

4.2 Métodos

A densidade de corrente é uma grandeza vectorial, $\vec{J}(x, y, z)$, definida em cada ponto do meio condutor, com a mesma direcção do fluxo de corrente em cada ponto considerado. Esta grandeza física pode ser obtida através do cálculo do campo eléctrico, uma vez que $\vec{J} = \sigma \vec{E}$, onde σ representa a condutividade eléctrica do tecido. Por sua vez, o campo eléctrico é definido como a taxa de variação (gradiente) do potencial eléctrico escalar Φ , ou seja, $\vec{E} = -\vec{\nabla} \Phi$, sendo Φ a solução da equação da continuidade definida por $\vec{\nabla} \cdot (\sigma \vec{\nabla} \Phi) = 0$, utilizando as condições de fronteira apropriadas. Neste estudo, foi efectuado o cálculo da densidade de corrente em dois modelos condutores distintos, MI_4 e MII_4 , recorrendo à resolução numérica desta equação, tendo sido utilizado um software comercial de elementos finitos (COMSOL 3.3, com o módulo AC/DC - www.comsol.com). Se a malha for suficientemente boa, a precisão dos resultados obtidos está assegurada, uma vez que a validação deste software foi realizada através da comparação da solução numérica obtida com o Comsol, com a solução analítica do modelo de eléctrodos pontuais desenvolvido em [Rush and Driscoll, 1968] e [Rush and Driscoll, 1969]. A diferença máxima encontrada entre as soluções foi de 2.3% (consultar o Capítulo 3).

4.2.1 Modelo do Cilindro Condutor - MI_4

Neste modelo (MI_4), foram colocados dois eléctrodos quadrados, respectivamente, no centro de cada uma das bases de um cilindro condutor homogéneo ($\sigma_{\text{cilindro}} = 0.332 \text{ S/m}$). A distribuição da densidade de corrente é apresentada no plano que passa pelo centro do eléctrodo e que contém o eixo do cilindro ($x = 0$). Por questões de simplificação, apenas é apresentada a metade superior dessa distribuição (ver Figura 4.1). O recurso a este modelo permite o estudo do efeito da variação do tamanho do eléctrodo na distribuição da densidade de corrente no volume condutor sem adicionar as heterogeneidades do tecido e as complexidades dos modelos mais realistas ([Miranda et al., 2009]). O modelo MI_4 foi construído em duas versões, em que $h_{\text{cilindro}} = r_{\text{cilindro}} = 10$

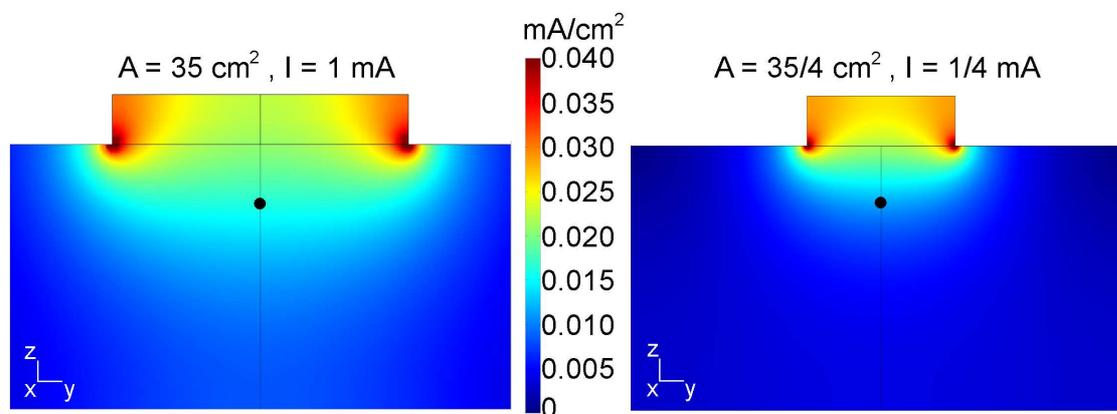


Figura 4.1: Efeito da diminuição da área do eléctrodo na distribuição da densidade de corrente, mantendo constante o quociente I/A . No ponto alvo a uma profundidade fixa de 12 mm (círculo preto), a densidade de corrente é menor quando o eléctrodo é menor. Imagem retirada de [Miranda et al., 2009].

cm, que apenas diferiam na área dos eléctrodos de esponja quadrangulares utilizados. Assim, os eléctrodos, de altura 1 cm, foram construídos a partir da intersecção de um paralelepípedo de área da base 35 cm^2 , no modelo MIa_4 , e de área da base $35/4 \text{ cm}^2$, no modelo MIb_4 , com o cilindro definido (ver Figura 4.1). As superfícies superiores dos eléctrodos foram consideradas a um potencial uniforme e a diferença de potencial entre os dois eléctrodos foi ajustada de modo a que a corrente total injectada fosse, no modelo MIa_4 , 1 mA, e no modelo MIb_4 , $1/4$ mA. A condição de fronteira considerada nas restantes superfícies exteriores foi a de que a componente normal da densidade de corrente era nula, i.e., $\vec{J} \cdot \vec{n} = 0$ e, nas interfaces eléctrodo-cilindro, a condição de fronteira definida foi a da continuidade da componente normal da densidade de corrente nos dois meios, i.e., $\vec{n} \cdot (\vec{J}_1 - \vec{J}_2) = 0$. A condutividade do eléctrodo foi considerada igual à do cilindro condutor, ou seja, $\sigma = 0.332 \text{ S/m}$. Em ambos os modelos, o ponto alvo (PIa_4 e PIb_4 , respectivamente) estava localizado 12 mm abaixo da interface eléctrodo-cilindro, por baixo do centro do eléctrodo.

Para obter a solução do problema, foi utilizado o *Solver: GMRES*, com o *Precondicionador Incomplete LU*, e seleccionada a escolha automática da *Drop Tolerance*, com o valor pré-definido de 0.01. Foram utilizados elementos Lagrangeanos quadráticos e a malha de elementos finitos utilizada em todos os modelos foi uma malha *Extrafine* com a opção *Adaptive Mesh Refinement* e, embora tenham sido analisados outros tipos de malhas, esta foi a que permitiu uma melhor precisão dos resultados, tendo em conta a qualidade da solução, o tipo de problema e o seu tempo de resolução. Nas superfícies e nas arestas dos eléctrodos em contacto com o escalpe dos modelos MIa_4 e MIb_4 foi considerado nas opções da Malha, respectivamente, o valor de 5 mm e de 2.5 mm para o *Maximum element size*. Este refinamento ajudou a melhorar a precisão do cálculo da densidade de corrente no volume condutor. Assim, a malha do modelo MIa_4 tinha cerca de 480000 elementos e 670000 graus de liberdade e a do modelo MIb_4 cerca de 550000 elementos e 760000 graus de liberdade. A solução dos dois problemas foi obtida em cerca de 600 e 800 segundos, respectivamente.

4.2.2 Modelo Esférico da Cabeça de Três Camadas - MII₄

Construiu-se o modelo esférico da cabeça de Rush e Driscoll ([Rush and Driscoll, 1968]) de três camadas homogéneas e isotrópicas representativas do escalpe, crânio e cérebro, de raios $r_{\text{escalpe}} = 9.2$ cm, $r_{\text{crânio}} = 8.5$ cm e $r_{\text{cérebro}} = 8.0$ cm, e condutividades eléctricas $\sigma_{\text{escalpe}} = \sigma_{\text{cérebro}} = 0.332$ S/m, sendo o quociente $\sigma_{\text{cérebro}}/\sigma_{\text{crânio}} = 40$ ([Gonçalves et al., 2003]). Os eléctrodos modelados foram baseados nos eléctrodos vendidos pela empresa Amrex-Zetron, Inc (www.amrex-zetron.com) e consistem numa malha metálica colocada por cima de uma esponja de espessura 1 cm segurada por uma moldura de borracha. O modelo geométrico destes eléctrodos foi construído através de cortes quadrangulares de vários tamanhos e rectangulares (de dimensões 16.9×5.9 cm²) numa esfera de 1 cm de espessura em relação ao raio do escalpe (cf. procedimento em [Miranda et al., 2006]). Na sua utilização, a esponja é embebida em soro fisiológico antes do eléctrodo ser colocado no escalpe. Uma vez que a condutividade eléctrica dos eléctrodos de esponja é inferior à do soro fisiológico (aproximadamente de 2 S/m), devido à presença da esponja considerou-se o seu valor, arbitrariamente, igual à condutividade eléctrica do escalpe ([Miranda et al., 2006]). Em cada modelo foram utilizados dois eléctrodos: o eléctrodo 1 foi colocado por cima da zona de representação do córtex motor e o eléctrodo 2 na região contralateral por cima da sobrancelha, utilizando o método de posicionamento dos dois eléctrodos descrito em [Miranda et al., 2006]. Note-se que ambos os eléctrodos podem ser considerados indiferentemente o ânodo ou o cátodo, uma vez que esta escolha apenas afecta a direcção da corrente no volume condutor e não a sua magnitude. Para a resolução da equação da continuidade impuseram-se condições de fronteira às várias superfícies do modelo construído. Assim, a superfície superior dos eléctrodos foi considerada a um potencial eléctrico uniforme e a diferença de potencial entre os dois eléctrodos ajustada de modo a que a corrente total injectada fosse igual ao valor pretendido em cada Secção. Nas restantes superfícies exteriores do modelos esférico e dos eléctrodos, foi considerada a componente normal da densidade de corrente nula, i.e., $\vec{J} \cdot \vec{n} = 0$, e nas interfaces eléctrodo-escalpe foi definida a continuidade da componente normal da densidade de corrente entre os dois meios, i.e., $\vec{n} \cdot (\vec{J}_1 - \vec{J}_2) = 0$.

A modelação com o modelo esférico de três camadas permitiu o cálculo da distribuição da densidade de corrente no volume condutor tendo em consideração a heterogeneidade do tecido. O ponto alvo estava localizado 12 mm abaixo da interface eléctrodo-escalpe, por baixo do centro do eléctrodo. Este estudo pode ser dividido em três secções. Na Secção 1) a área do eléctrodo 2 foi considerada fixa e igual a 35 cm² e a área do eléctrodo 1 variou entre 1 cm², 3.5 cm², 12 cm², 25 cm² e 35 cm². A corrente injectada variou consoante a área do eléctrodo 1 de modo a manter o quociente I/A , constante e igual a 1/35 mA/cm². Nesta Secção, foi determinada a magnitude da densidade de corrente no ponto alvo (PIIa₄) por baixo do centro do eléctrodo 1. Na Secção 2) fixou-se a área do eléctrodo 1 em 35 cm² e a corrente injectada em 1 mA, enquanto que a área do eléctrodo 2 variou entre 12 cm², 25 cm², 35 cm², 56.25 cm² e 100 cm². Aqui, foi calculada a magnitude da densidade de corrente no ponto alvo (PIIb₄) localizado por baixo do centro do eléctrodo 2. Na Secção 3), a área do eléctrodo 2 foi mantida constante e igual a 35 cm², enquanto que a área do eléctrodo 1 variou entre 1 cm², 3.5 cm², 12 cm², 25 cm² e 35 cm². Neste caso, a corrente injectada foi ajustada de modo a que no ponto alvo (PIIa₄), a densidade de corrente fosse constante e igual a 0.0087 mA/cm², que representa o valor da densidade de corrente obtido com a montagem tradicional (dois eléctrodos de 35 cm², onde a corrente injectada é de 1 mA).

Neste estudo, foi determinada a corrente injectada no eléctrodo 1 necessária para garantir o valor de 0.0087 mA/cm^2 em PIIa_4 .

Para obter a solução dos problemas em estudo, utilizaram-se os mesmos parâmetros do menu *Solver* do modelo do cilindro. Foram utilizados elementos Lagrangeanos quadráticos e a malha de elementos finitos utilizada em todos os modelos foi uma malha *Fine* com a opção *Adaptive Mesh Refinement*. Embora tenham sido analisadas outros tipos de malhas, esta foi a que permitiu uma melhor precisão dos resultados, tendo em conta a qualidade da solução e o tempo de resolução do problema. Nas superfícies e nas arestas dos eléctrodos em contacto com o escalpe foi considerada também, na opção da Malha *Maximum element size*, o valor de 5 mm. Este refinamento ajudou a melhorar a precisão do cálculo da densidade de corrente no volume condutor. Assim, nos modelos das três secções, as malhas obtidas eram semelhantes, tinham cerca de 250000 elementos e 350000 graus de liberdade e a solução do problema foi obtida em cerca de 300 segundos.

4.3 Resultados

4.3.1 Modelo do Cilindro Condutor - MI_4

A distribuição da densidade de corrente foi calculada nos dois modelos do cilindro condutor, MIa_4 e MIb_4 . No primeiro modelo, a área dos dois eléctrodos era 35 cm^2 e a corrente injectada de 1 mA (ver Figura 4.1, à esquerda). No segundo, a área dos eléctrodos era $35/4 \text{ cm}^2$ e o valor da corrente injectada de $1/4 \text{ mA}$ (ver Figura 4.1, à direita). A magnitude da densidade de corrente obtida no ponto PIa_4 (por baixo do centro do eléctrodo maior) é de 0.016 mA/cm^2 , e no ponto PIb_4 (por baixo do centro do eléctrodo mais pequeno) é de 0.011 mA/cm^2 e, em ambos os casos, $I/A = 1/35 = 0.02857 \text{ mA/cm}^2$. Considerou-se a mesma escala de cores e um valor máximo de 0.040 mA/cm^2 em ambos os gráficos da Figura 4.1 para facilitar a comparação dos resultados na região do ponto alvo. A magnitude da densidade de corrente nas arestas do eléctrodo em contacto com o cilindro é aproximadamente igual a 0.086 mA/cm^2 e corresponde às regiões na Figura 4.1 em tons de vermelho escuro. Estes dois modelos permitiram também confirmar que, ao ser mantida a montagem de eléctrodos, o aumento do valor da corrente injectada para o dobro contribui para a duplicação do valor da densidade de corrente em todo o volume condutor.

4.3.2 Modelo Esférico da Cabeça de Três Camadas - MII_4

A magnitude da densidade de corrente na superfície do cérebro encontra-se representada no modelo esférico da cabeça de três camadas da Figura 4.2. Neste modelo, o eléctrodo 1, colocado por cima da região representativa do córtex motor, tem 1 cm^2 e o eléctrodo 2, na região contralateral por cima da sobrancelha, tem 35 cm^2 . Uma corrente injectada de 0.39 mA resultou numa densidade de corrente obtida no ponto PIIa_4 (por baixo do centro do eléctrodo 1) de 0.0087 mA/cm^2 e no ponto PIIb_4 (por baixo do centro do eléctrodo 2) de 0.0034 mA/cm^2 .

Os resultados obtidos com o modelo esférico da cabeça encontram-se compilados nas Figuras 4.3 e 4.4. O gráfico da Figura 4.3a representa a variação da densidade de corrente no ponto PIIa_4 , localizado por baixo do centro do eléctrodo 1 à medida que a área do eléctrodo 1 vai aumentando e a corrente injectada é ajustada de modo a manter o quociente I/A constante e igual a $1/35 \text{ mA/cm}^2$ (linha a cheio). O comportamento esperado era o de que a densidade de corrente no

4. Relação entre o Quociente da Corrente Injectada e a Área do Eléctrodo e a Densidade de Corrente no Cérebro durante a Polarização Neuronal

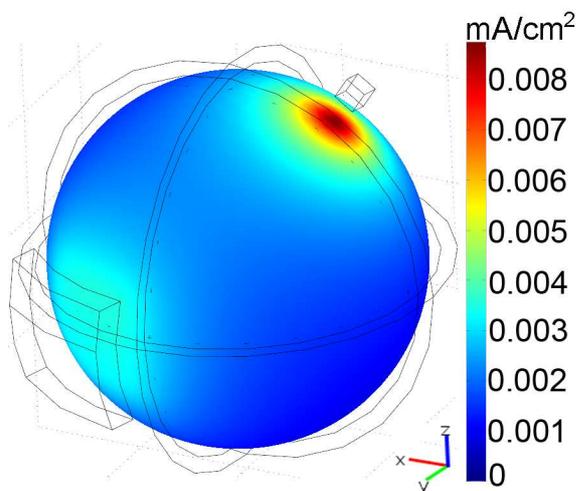


Figura 4.2: Magnitude da densidade de corrente na superfície do cérebro no modelo esférico da cabeça. Uma corrente de 0.39 mA foi injectada no eléctrodo de 1 cm² colocado por cima do córtex motor, obtendo-se um valor para a densidade de corrente de 0.0087 mA/cm² no ponto alvo localizado por baixo deste eléctrodo. Imagem retirada de [Miranda et al., 2009].

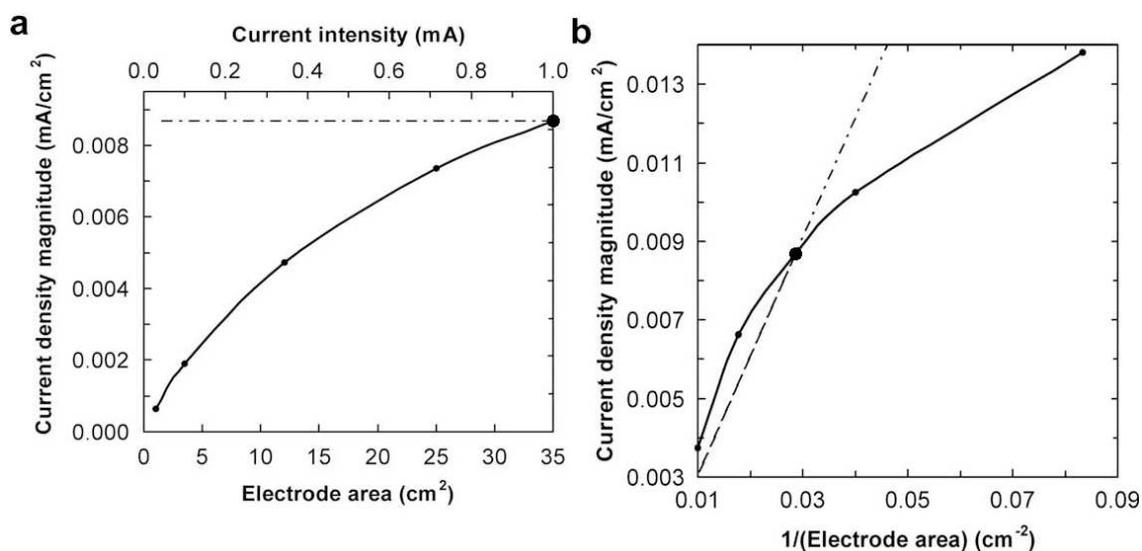


Figura 4.3: Magnitude da densidade de corrente, em mA/cm², no ponto alvo localizado 12 mm por baixo do centro do eléctrodo (a) em função da área deste eléctrodo, mantendo constante o quociente I/A ; (b) em função do inverso da área deste eléctrodo, mantendo a corrente injectada constante e igual a 1 mA. As linhas a tracejado representam o comportamento esperado se um quociente constante de I/A implicasse uma densidade de corrente constante no ponto alvo. Imagem retirada de [Miranda et al., 2009].

ponto PIIa₄ fosse constante e igual ao valor obtido quando a corrente injectada era 1 mA e a área

do eléctrodo 1 de 35 cm^2 , que neste caso seria 0.0087 mA/cm^2 (linha a tracejado). De facto, o comportamento destas linhas (a cheio e a tracejado) é bastante distinto, existindo um decréscimo de 22% e de 85% em relação a este valor de referência quando a área do eléctrodo 1 decresce de 35 para 25 e 3.5 cm^2 , respectivamente ([Miranda et al., 2009]). O gráfico da Figura 4.3b representa a variação da densidade de corrente no ponto alvo PIIb_4 localizado por baixo do centro do eléctrodo 2, à medida que a área deste eléctrodo aumenta e a corrente injectada é mantida constante e igual a 1 mA (linha a cheio). De acordo com o quociente $J = I/A$, seria de esperar que a densidade de corrente no ponto alvo diminuísse linearmente com $1/A$ (linha a tracejado). O decréscimo foi menor do que o esperado quando, por exemplo, a área do eléctrodo 2 aumentou de 35 cm^2 ($1/A = 0.029 \text{ cm}^{-2}$) para 100 cm^2 ($1/A = 0.010 \text{ cm}^{-2}$), a densidade de corrente obtida decresceu apenas um factor de 0.43, em vez de 0.35 ([Miranda et al., 2009]). Um círculo maior a cheio representado em ambos os gráficos corresponde à montagem tradicional onde a área dos dois eléctrodos é de 35 cm^2 e a corrente injectada é de 1 mA.

A Figura 4.4 representa o ajuste da corrente injectada no eléctrodo 1 em função da área deste eléctrodo de modo a que a magnitude da densidade de corrente no ponto PIIa_4 fosse constante e igual ao valor de referência 0.0087 mA/cm^2 (linha a cheio). O comportamento esperado, de acordo com o quociente I/A , era o de que a corrente injectada decrescesse linearmente com a área do eléctrodo (linha a tracejado). Assim, de acordo com o gráfico da Figura 4.4, para manter constante o valor da magnitude da densidade de corrente no ponto PIIa_4 é necessário injectar mais corrente do que aquela prevista pelo quociente I/A , nomeadamente, nos eléctrodos com área inferior a 35 cm^2 . Uma equação da curva a cheio pode ser definida por:

$$I = 6.00 \times 10^{-6} A^3 - 4.6 \times 10^{-4} A^2 + 2.69 \times 10^{-2} A + 0.366, \quad (4.1)$$

onde I representa a corrente em mA e A a área do eléctrodo em cm^2 e as quatro constantes têm, respectivamente, as seguintes unidades: mA/cm^6 , mA/cm^4 , mA/cm^2 e mA ([Miranda et al., 2009]).

4.4 Discussão

Os cálculos realizados com o modelo do cilindro permitiram confirmar que, mantendo fixa uma determinada montagem de eléctrodos, ao duplicarmos a corrente injectada, o valor da densidade de corrente duplica em todo o volume condutor. Neste caso, existe uma relação linear entre a corrente injectada e a densidade de corrente, o que é coerente com as observações descritas em [Nitsche and Paulus, 2000]. No entanto, quando variamos a área do eléctrodo e a corrente injectada de modo a manter constante o quociente I/A , o valor da densidade de corrente obtido no ponto alvo não varia proporcionalmente. Em geral, o valor da densidade de corrente obtido no ponto alvo quando se utilizam eléctrodos pequenos será sempre inferior, quando se mantém constante o quociente I/A . O aumento localizado da densidade de corrente nos pontos de intersecção das arestas laterais dos eléctrodos perpendiculares ao cilindro (*edge effects*), visível na Figura 4.1 em tons a vermelho escuro, é devido às zonas de descontinuidade da geometria do modelo. Os *edge effects* ocorrem sempre que uma secção atravessada por um fluxo de corrente sofre uma alteração ([Miranda et al., 2009]). No sentido de minimizar estes efeitos ambos os eléctrodos do modelo MIIa_4 foram redesenhados com pequenos arredondamentos, cujo raio variava (de mm

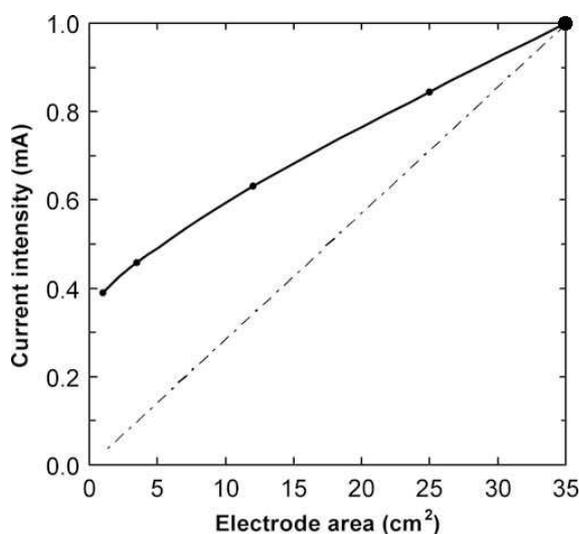


Figura 4.4: A corrente, em mA, que deve ser injectada no eléctrodo 1 de modo a obter um valor constante da densidade de corrente no ponto alvo a 12 mm abaixo do seu centro (ponto PIIa₄), em função da área do eléctrodo. Os cálculos foram obtidos utilizando o modelo esférico da cabeça. A linha a tracejado tem o mesmo significado da da Figura 4.3. Imagem retirada de [Miranda et al., 2009].

em mm) entre 1 – 6 mm, na zona das arestas laterais do eléctrodo em contacto com o escalpe (*fillet*). Os resultados mostraram que apesar de existir uma pequena diminuição dos *edge effects* na interface eléctrodo/escalpe, estes efeitos continuavam presentes. Esta alteração do design dos eléctrodos contribuiu para um ligeiro aumento, da magnitude da densidade de corrente no ponto alvo PIIa₄, entre 20% e 14% que, variou, respectivamente, com o aumento do raio do *fillet* de 1 mm para 6 mm. Estas diferenças não afectaram os resultados conceptuais obtidos com o modelo do eléctrodo perpendicular ao escalpe e este segundo modelo de eléctrodos não eliminou os *edge effects*. Deste modo, como o foco de interesse neste trabalho se prende com o estudo da densidade de corrente no cérebro os resultados apresentados foram obtidos com o modelo do eléctrodo perpendicular ao escalpe que permite assim, assegurar a precisão dos resultados.

O cálculo da densidade de corrente em função da área do eléctrodo e da corrente injectada pode ser explicado de diferentes modos consoante a região em análise esteja mais ou menos afastada do eléctrodo. Assim, se a região estiver muito próxima do eléctrodo e na ausência de *edge effects* significativos, a densidade de corrente pode ser obtida através do quociente I/A . Nas regiões mais afastadas do eléctrodo, este é representado por um eléctrodo pontual e a densidade de corrente é proporcional a I e é independente de A . Nas regiões intermédias, não existe nenhuma relação simples entre estas quantidades, sendo que a existência de *edge effects* e a heterogeneidade dos tecidos tornam esta questão ainda mais complexa ([Miranda et al., 2009]).

O estudo do modelo do cilindro permitiu ainda mostrar que, mantendo o quociente I/A constante, obtém-se uma redução da densidade de corrente em profundidade. Por exemplo, se considerarmos o valor da magnitude da densidade de corrente obtido no ponto alvo PIIa₄, 0.016 mA/cm² (ver Figura 4.1), esse valor corresponde no gráfico da direita a um ponto localizado (ver Figura 4.1), sensivelmente, a metade da distância em profundidade (cerca de 6 mm por baixo do centro

do eléctrodo).

Os cálculos realizados com o modelo esférico também permitiram confirmar que variando a montagem de eléctrodos não existe uma relação linear entre a densidade de corrente no cérebro, a corrente injectada e a área do eléctrodo. De facto, a densidade de corrente no ponto alvo, localizado por baixo do centro do eléctrodo do córtex motor, não varia linearmente com a área deste eléctrodo quando o quociente I/A é mantido fixo (ver Figura 4.3a), o que é consistente com os resultados obtidos com o modelo do cilindro. Adicionalmente, o cálculo da magnitude da densidade de corrente no ponto alvo por baixo do eléctrodo de referência permitiu mostrar que, mantendo a corrente injectada constante e igual a 1 mA, a densidade de corrente não varia linearmente com o inverso da área do eléctrodo (ver Figura 4.3b).

O valor da corrente a injectar, que permite garantir um valor para a magnitude da densidade de corrente fixo no cérebro, obtido com o modelo esférico MII_4 é diferente do valor obtido pelo quociente I/A , sendo essa diferença maior ou menor, consoante sejam utilizados eléctrodos de tamanho superior ou inferior, respectivamente, facto que é corroborado através dos resultados da Figura 4.2. Assim, no caso do eléctrodo mais pequeno (1 cm^2), a densidade de corrente obtida no ponto alvo por baixo do centro deste eléctrodo é de 0.0087 mA/cm^2 . Com efeito, através do quociente I/A deveria ser injectada uma corrente de 0.0087 mA , enquanto que os cálculos realizados neste trabalho mostram que a corrente injectada necessária é de 0.39 mA . Comparando estes resultados, a corrente efectivamente injectada é assim 45 vezes superior à determinada pelo quociente I/A . No caso em que a área do eléctrodo é maior (35 cm^2), a densidade de corrente obtida no ponto alvo por baixo do centro deste eléctrodo é de 0.0034 mA/cm^2 . O cálculo da corrente injectada através do quociente I/A permite obter o valor de 0.119 mA , enquanto que os cálculos realizados neste estudo apontam para o valor de 0.39 mA . Neste caso, a corrente efectivamente injectada é apenas 3 vezes superior ao valor obtido através do quociente I/A . Estes resultados permitem mostrar que o aumento da área do eléctrodo 2 possibilita uma redução da eficácia funcional deste eléctrodo, uma vez que a densidade de corrente no ponto alvo por baixo do centro deste eléctrodo assume valores, significativamente, inferiores.

O cálculo da corrente a injectar nas montagens de eléctrodos consideradas que permite garantir o mesmo valor para a magnitude da densidade de corrente num ponto alvo (por baixo do centro do eléctrodo pequeno localizado no córtex motor) que o valor obtido com a montagem tradicional (dois eléctrodos de 35 cm^2 e uma corrente injectada de 1 mA), pode ser determinado através de curvas idênticas à da Figura 4.4. Estas curvas serão designadas por *curvas I-A* ([Miranda et al., 2009]). A precisão dos resultados destas curvas é limitada pela utilização do modelo esférico de 3 camadas e respectivos valores das suas condutividades. No entanto, uma vez que estamos interessados em determinar, por exemplo, o factor pelo qual a corrente deve ser reduzida quando a área do eléctrodo é reduzida para metade, em detrimento do cálculo do valor absoluto da densidade de corrente no ponto alvo, estes resultados não dependem fortemente das limitações dos modelos utilizados ([Miranda et al., 2009]).

A Figura 4.4 representa a *curva I-A* para uma montagem de dois eléctrodos de esponja, onde a área do eléctrodo 1 varia e a área do eléctrodo 2 está fixa e é igual a 35 cm^2 . Esta curva poderá constituir uma boa aproximação para as montagens de eléctrodos onde a distância entre estes medida no escalpe é de 18.8 cm . Com efeito, para as montagens consideradas a *curva I-A* poderá ser utilizada para obter o valor da magnitude da densidade de corrente num ponto alvo, valor que variará linearmente com a corrente injectada.

As *curvas I-A* poderão ser individualizadas e obtidas recorrendo a modelos mais realistas da cabeça baseados em imagens de MRI ([Miranda et al., 2009]). Poderão também ser obtidas experimentalmente, ou seja, o efeito da aplicação de uma corrente de 1 mA num eléctrodo de 35 cm², colocado no escalpe na zona de representação do córtex motor durante um determinado período de tempo, pode ser quantificado através da medição da excitabilidade cortical, a partir das alterações da amplitude da resposta da EMG a um estímulo de EMT de intensidade fixa relativamente ao limiar motor. Assim, considerando eléctrodos pequenos centrados exactamente no mesmo ponto do escalpe, a corrente deve ser ajustada até a mesma alteração na excitabilidade cortical ser atingida ([Miranda et al., 2009]). À medida que a área do eléctrodo aumenta, o ponto máximo da magnitude da densidade de corrente na superfície do cérebro afasta-se do centro do eléctrodo na direcção do outro eléctrodo. Para a montagem utilizada neste estudo, onde o eléctrodo 1 tem 35 cm², este deslocamento pode atingir 15 mm. Contudo, a densidade de corrente neste ponto de afastamento máximo é apenas 2% mais elevada do que por baixo do centro do eléctrodo. O valor e o deslocamento do ponto onde a densidade de corrente é máxima podem variar consoante a distância entre os eléctrodos e a sua área. Serão superiores aos acima apresentados, quanto mais próximos estão os dois eléctrodos (distância entre os eléctrodos medida no escalpe < 18.8 cm) e o tamanho do eléctrodo 1 é superior (estando fixa em 35 cm² a área do eléctrodo 2) e pouco significativos quando a distância entre os eléctrodos medida no escalpe aumenta (18.8 – 39.57 cm) e o tamanho do eléctrodo 1 é inferior (estando fixa em 35 cm² a área do eléctrodo 2) (cf. informações com mais detalhe no Capítulo 5). Estes resultados adicionam mais um exemplo do comportamento não linear do quociente I/A . A validação experimental das *curvas I-A*, como a apresentada na Figura 4.4, deve ser realizada antes destas serem utilizadas na prática clínica. Dados experimentais poderão fornecer ainda uma indicação da variabilidade destas curvas inter-indivíduos ([Miranda et al., 2009]).

Neste trabalho mostramos que existe uma relação não linear entre a intensidade de corrente e a área do eléctrodo quando se pretende determinar o valor da densidade de corrente num determinado ponto alvo do cérebro. Esta relação pode ser descrita por uma *curva I-A*. Estas curvas podem ser obtidas experimentalmente e individualizadas recorrendo a modelos realistas da cabeça baseados nas imagens de MRI de cada indivíduo ([Miranda et al., 2009]). É importante a sua utilização quando se pretende determinar a corrente injectada numa dada montagem de eléctrodos, nomeadamente, quando se variam os parâmetros das montagens tradicionalmente utilizadas na aplicação da PN, como o tamanho e a distância entre os eléctrodos, uma vez que a utilização de eléctrodos mais pequenos deverá aumentar no futuro, quer para melhorar a focalidade da PN, ou como parte de sistemas mais versáteis com múltiplos eléctrodos ([Miranda et al., 2009]). Adicionalmente, a utilização de eléctrodos mais pequenos permitirá a aplicação da PN e o registo de EEG em simultâneo; deste modo, é importante a realização de estudos numéricos mais detalhados que permitam a comparação das montagens tradicionalmente utilizadas e aceites como seguras, com as montagens que utilizam eléctrodos mais pequenos e, principalmente, o cálculo da densidade de corrente na periferia dos eléctrodos em contacto com o escalpe e no cérebro, nestas novas montagens, de modo a poder consolidar a sua utilização na prática clínica da PN.

Capítulo 5

Influência da Modificação das Montagens de Eléctrodos Utilizadas na Polarização Neuronal na Distribuição da Densidade de Corrente

As montagens mais utilizadas na aplicação da polarização neuronal (PN) transcraniana em humanos utilizam dois eléctrodos de 25 cm^2 – 35 cm^2 , embebidos em soro fisiológico. No entanto, alguns estudos modificaram estes parâmetros, com resultados bem sucedidos, utilizando diferentes formas, tamanhos, distâncias, soluções condutoras e mais do que dois eléctrodos na aplicação da PN (conferir Capítulo 2 - Secção 2.3.1). Estas alterações pretenderam explorar novas aplicações desta técnica, aumentar a sua focalidade, contribuindo para uma redução significativa dos seus efeitos funcionais na região que não se pretende polarizar, e permitir, por exemplo, a sua combinação com outras técnicas de registo da actividade cerebral.

O objectivo deste Capítulo prende-se com a investigação da influência da escolha de diferentes montagens de eléctrodos (variando a forma, tamanho, distância e número) na distribuição da densidade de corrente durante a PN em modelos de elementos finitos da cabeça humana. O trabalho desenvolvido enquadra-se num processo construtivo de aprendizagem sobre a construção de modelos cada vez mais realistas da cabeça humana. Nesse sentido, pode ser dividido em três secções: 1) Comparação de três montagens de eléctrodos de esponja e de EEG, utilizando o Sistema Internacional 10-20 para posicionamento dos eléctrodos, onde foi analisado o efeito da forma e do tamanho dos eléctrodos e a localização do eléctrodo na região alvo; 2) Comparação de várias montagens de dois eléctrodos de esponja onde foi investigado o efeito do tamanho e da distância entre os eléctrodos e 3) Comparação de três montagens de eléctrodos de EEG, localizados através da utilização do Sistema Internacional 10 – 10 para posicionamento dos eléctrodos, onde foi estudado o efeito da forma, tamanho, distância e número de eléctrodos. Com efeito, ao longo desta investigação, também as características dos modelos esféricos construídos da cabeça humana sofreram alterações. Na primeira parte, utilizou-se o modelo esférico de três camadas (escalpe, crânio e cérebro) de Rush e Driscoll ([Rush and Driscoll, 1968]). Na segunda e terceira partes, o modelo esférico de três camadas de Rush e Driscoll (1968) foi adaptado ao modelo de

quatro camadas, de modo a incluir o efeito do líquido cefalorraquidiano (CSF); e os raios e as condutividades eléctricas das esferas foram adaptados de acordo com a literatura mais recente. Os três estudos acima descritos encontram-se compilados neste Capítulo.

Este trabalho foi publicado em dois congressos internacionais na forma de comunicação escrita, numa reunião internacional do Projecto Europeu HIVE - *Hyper Interaction Viability Experiments* na forma de comunicação oral, em dois artigos científicos de Conferência, Conf. Proc. Biomag - Biomagnetism (Transdisciplinary Research and Exploration) e Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.; e num artigo científico, que se encontra em fase final de preparação.

Secção I

- Faria P.^{1,2}, Miranda P. C.¹ and Leal A.³; 1. Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, Faculty of Science, University of Lisbon, Portugal; 2. School of Technology and Management, Polytechnic Institute of Leiria, Portugal; 3. Neurophysiology Department, Júlio de Matos Hospital, Lisbon, Portugal; *Modeling different electrode configurations in tDCS using the Finite Element Method*, 16th International Conference on Biomagnetism, August 23 – 29/2009; Sapporo, Japan; Conf Proc Biomag - Biomagnetism (Transdisciplinary Research and Exploration), 53-6, 2008.

Secção II

- Paula Faria^{1,2}; 1. Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, Faculty of Science, University of Lisbon, Portugal; 2. School of Technology and Management, Polytechnic Institute of Leiria, Portugal; *The effect of electrode area and inter-electrode distance in tDCS*, HIVE - Hyper Interaction Viability Experiments, PM 2 & Working Meeting, March 11 – 13/2009, Lisbon, Portugal.
- Paula Faria, Pedro C. Miranda and Mark Hallett, *A computational study of the effect of electrode area and inter-electrode distance on the spatial distribution of the current density using tDCS*, in preparation, 2009c.

Secção III

- Paula Faria^{1,2}, Alberto Leal³ and Pedro C Miranda¹; 1. Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, Faculty of Science, University of Lisbon, Portugal; 2. School of Technology and Management, Polytechnic Institute of Leiria, Portugal; 3. Neurophysiology Department, Júlio de Matos Hospital, Lisbon, Portugal; *Comparing different electrode configurations using the 10-10 international system in tDCS: a finite element method analysis*, 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, September 2 – 6/2009, Minneapolis, MN, USA; Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, in press, 2009a.

5.1 Introdução

A polarização neuronal (PN) é uma técnica não invasiva e indolor capaz de modular a excitabilidade cortical ([Priori et al., 1998], [Nitsche and Paulus, 2000]). Esta modulação é conseguida através da aplicação de uma diferença de potencial eléctrico entre os eléctrodos colocados no escalpe, que cria um campo eléctrico no cérebro ([Nitsche and Paulus, 2000], [Nitsche and Paulus, 2001]). Até à data, todos os estudos de segurança desta técnica indicam que a aplicação de uma corrente de 1 mA por períodos até 20 minutos, utilizando eléctrodos de área entre 25 cm²–35 cm², não tem efeitos adversos significativos ([Nitsche et al., 2003b], [Iyer et al., 2005], [Poreisz et al., 2007]). De facto, a PN foi aplicada em 2000 – 3000 voluntários em todo o mundo sem quaisquer efeitos secundários clínicos relevantes. Adicionalmente, a PN tem mostrado resultados promissores como potencial terapia em diversas patologias, tais como, Acidente Vascular Cerebral - AVC ([Fregni et al., 2005b]), Parkinson ([Fregni et al., 2006d]), Epilepsia ([Fregni et al., 2006b]) e Depressão ([Fregni et al., 2006a], [Bikson et al., 2008], [Ferrucci et al., 2009]) o que consolida a sua aplicação na prática clínica. Uma recente revisão das aplicações e questões metodológicas da PN foi publicada em [Nitsche et al., 2008]. Todavia, a PN é uma técnica de utilização simples, prática e portátil, dado o tamanho do estimulador, e pouco dispendiosa: uma corrente contínua de baixa intensidade (≤ 2 mA) é injectada entre os eléctrodos, colocados na superfície do escalpe e que se encontram conectados ao estimulador de corrente. Apesar de todas as vantagens de utilização da PN, os conhecimentos 1) da distribuição espacial da densidade de corrente no cérebro humano quando uma determinada montagem de eléctrodos é utilizada, 2) da influência da modificação da forma, tamanho, distância e número de eléctrodos nas montagens de eléctrodos utilizadas nessa distribuição, 3) da escolha da montagem adequada para uma aplicação da PN específica e 4) da eficácia e dos mecanismos de funcionamento subjacentes a esta técnica é ainda bastante limitado. Com efeito, a utilização de estudos numéricos é de extrema importância para o esclarecimento das questões anteriores. Desde 1968, a construção do modelo analítico com dois eléctrodos pontuais, [Rush and Driscoll, 1968], permitiu conhecer a distribuição espacial da densidade de corrente no cérebro. Mais recentemente, outros estudos foram publicados com o mesmo objectivo, com eléctrodos pontuais ([Ferdjallah et al., 1996]) ou com modelos e eléctrodos mais realistas ([Miranda et al., 2006], [Wagner et al., 2007], [Datta et al., 2008], [Miranda et al., 2009], [Faria et al., 2009a], [Datta et al., 2009]).

A maior parte dos estudos da literatura de aplicação da PN utiliza dois eléctrodos rectangulares de área 35 cm² onde um é colocado no escalpe, por cima da zona de interesse, por exemplo, do córtex motor, e o outro é afastado do primeiro e colocado, por exemplo, por cima da sobrancelha contralateral. Esta montagem de eléctrodos tem diversos inconvenientes em termos de focalidade ([Nitsche et al., 2007]) e controlo das impedâncias na interface eléctrodo-escalpe ([Palm et al., 2008]). Neste trabalho comparamos diversas montagens que utilizam eléctrodos de esponja e propomos a introdução de eléctrodos de EEG na aplicação da PN. Este tipo de eléctrodos é utilizado correntemente na prática clínica de Neurofisiologia, pode ser colocado numa touca de EEG (o que facilita a identificação pelo Sistema Internacional 10 – 20 ou 10 – 10 das regiões corticais subjacentes) e as impedâncias eléctrodo-escalpe podem também ser facilmente monitorizadas. Estes eléctrodos, comparando com os maiores, necessitam de menos corrente injectada para a mesma densidade de corrente à superfície do cérebro e permitem a aplicação da PN e o registo de EEG concomitantemente, facto de extrema relevância em termos de segurança, nomeadamente,

porque permite a monitorização da actividade interictal em pacientes com epilepsia. Com efeito, alguns estudos da literatura têm utilizado, na aplicação da PN, eléctrodos mais pequenos sem quaisquer efeitos secundários ([Marshall et al., 2004], [Vines et al., 2006] e cf. Capítulo 6).

Este trabalho foi desenvolvido utilizando o modelo esférico de elementos finitos da cabeça de três camadas com as respectivas condutividades ([Rush and Driscoll, 1968]) e o modelo esférico da cabeça de quatro camadas, que permitiu investigar o efeito da heterogeneidade dos tecidos considerando o CSF. Foi assim comparado o efeito da introdução do CSF e das diferentes condutividades dos tecidos na distribuição espacial da densidade de corrente no volume condutor nas diferentes montagens em estudo. O estudo apresentado pode dividir-se em três partes: Secção I) onde foi analisado o efeito da forma e do tamanho dos eléctrodos e comparadas três montagens com eléctrodos de esponja e de EEG; Secção II) onde foi investigado o efeito do tamanho e da distância entre dois eléctrodos de esponja e Secção III) onde foi estudado o efeito da forma, tamanho, distância e número de eléctrodos e comparadas três montagens de eléctrodos de EEG. Tentaremos, assim, compreender a influência da utilização de eléctrodos mais pequenos na PN, uma vez que acreditamos que a sua utilização, dadas as suas vantagens, irá aumentar num futuro próximo.

5.2 Métodos

No estado estacionário, a divergência da densidade de corrente é igual a zero e deste modo o potencial eléctrico verifica a equação da continuidade: $\vec{\nabla} \cdot (\sigma \vec{\nabla} \Phi) = 0$, onde $\vec{\nabla}$ representa o operador gradiente e σ a condutividade eléctrica do volume condutor. Para resolver esta equação é necessário impor as seguintes condições de fronteira: 1) os eléctrodos são considerados a um potencial eléctrico uniforme constante $\Phi = \Phi_0$ e $\Phi = \Phi_1$; 2) as superfícies exteriores consideradas isoladas, i.e., $\vec{n} \cdot \vec{J} = 0$, onde \vec{n} representa o vector normal à superfície e \vec{J} representa a densidade de corrente; e 3) em todas as superfícies interiores dos modelos é imposta A) a condição da continuidade da componente normal da densidade de corrente, i.e., $\vec{n} \cdot (\vec{J}_1 - \vec{J}_2) = 0$ e B) a continuidade do potencial eléctrico em meios de condutividade diferente, i.e., $\Phi_2 = \Phi_3$. Recorde-se que o campo eléctrico pode ser derivado do potencial escalar: $\vec{E} = -\vec{\nabla} \Phi$ e a densidade de corrente calculada a partir do campo eléctrico: $\vec{J} = \sigma \vec{E}$.

Os modelos numéricos foram construídos utilizando o software comercial de elementos finitos (COMSOL 3.3a/3.4, com o módulo AC/DC, www.comsol.com). Para assegurar a precisão dos resultados, o que só é possível quando a malha utilizada é suficientemente boa, a solução numérica do modelo de elementos finitos foi validada comparando-a com a solução analítica do modelo de eléctrodos pontuais desenvolvido em ([Rush and Driscoll, 1968], [Rush and Driscoll, 1969]). A diferença máxima encontrada entre as soluções foi de 2.3% (consultar o Capítulo 3 para informações mais detalhadas sobre esta questão).

5.2.1 O Sistema Internacional 10–20 e 10–10 para Posicionamento dos Eléctrodos

Os Sistemas Internacionais 10–20 ([Jasper, 1958]) e 10–10 ([Chatrian et al., 1985]) de posicionamento dos eléctrodos constituem um método que permite descrever a localização dos eléctrodos no escalpe, em particular, dos eléctrodos que são utilizados no registo do EEG, e assegurar que

são colocados sobre as mesmas áreas de representação do córtex, independentemente do tamanho da cabeça do indivíduo. Para a construção do Sistema Internacional 10 – 20 é necessário considerar cinco pontos de referência: o Nasion (N_z), o Inion (I_z), o Vértex (C_z) e as Pregas Auriculares Esquerda e Direita (A_1 e A_2 , respectivamente). Começa-se por considerar a distância que une o Nasion, o Vertex e o Inion de 100% e, de acordo com o procedimento representado na Figura 5.1 (esquerda), é assim possível determinar a localização dos eléctrodos Fp_z , C_z e P_z . Por um procedimento análogo, considerando agora a distância que une as duas pregas auriculares via C_z , determina-se a localização de T_7 , C_3 , C_z , C_4 , T_8 (ver Figura 5.1 - esquerda). Considera-se, de seguida, a circunferência que une o Nasion ao Inion e que passa pelas duas pregas auriculares (correspondente ao perímetro encefálico): determina-se, deste modo, a localização dos eléctrodos Fp_1 - Fp_2 , F_7 - Fp_8 , T_7 - T_8 , P_7 - P_8 e O_1 - O_2 (ver Figura 5.1 - esquerda). Os restantes eléctrodos F_3 - F_4 e P_3 - P_4 são equidistantes dos que se encontram na sua vizinhança (ver Figura 5.1 - esquerda). Preenchendo os espaços entre os eléctrodos do Sistema 10 – 20, de 10% em 10%, obtém-se o Sistema Internacional 10 – 10 (ver Figura 5.1 - direita). Estes Sistemas são baseados na relação que existe entre a localização de um determinado eléctrodo no escalpe e a área do córtex cerebral subjacente. Cada eléctrodo é caracterizado por uma ou duas letras, que permite identificar, respectivamente, o lobo do córtex correspondente ou as duas áreas do córtex entre as quais se encontram os eléctrodos, e um número ou outra letra que permite identificar a localização no hemisfério a que pertence. As letras F, T, P, O e C correspondem, respectivamente, ao Córtex Frontal, Temporal, Parietal, Occipital e Zona Central. Os números pares (2, 4, 6, 8 e 10) referem-se ao hemisfério direito e os números ímpares (1, 3, 5, 7 e 9) ao hemisfério esquerdo, sendo que, quanto mais pequeno é o número, mais perto da linha central se encontra o eléctrodo. A letra z refere-se a um eléctrodo que se encontra localizado na fenda interhemisférica.

5.2.2 O Modelo Esférico da Cabeça de Três Camadas

O modelo esférico da cabeça de Rush e Driscoll ([Rush and Driscoll, 1968]), como já foi referido, consiste em três camadas homogéneas e isotrópicas que representam o escalpe, o crânio e o cérebro de raios: $r_{\text{escalpe}} = 9.2$ cm, $r_{\text{crânio}} = 8.5$ cm e $r_{\text{cérebro}} = 8.0$ cm e condutividades eléctricas: $\sigma_{\text{escalpe}} = \sigma_{\text{cérebro}} = 0.45$ S/m e $\sigma_{\text{crânio}} = 0.0056$ S/m, sendo o quociente $\sigma_{\text{cérebro}}/\sigma_{\text{crânio}} = 80$. Este modelo esférico, utilizado na Secção I, encontra-se centrado na origem de um referencial ortonormado de três dimensões, onde o C_z (vértex) coincide com o eixo dos zz . A localização dos eléctrodos do Sistema Internacional 10 – 20 foi obtida através de cálculos geométricos. A sua identificação (círculos colocados junto ao escalpe), bem como das marcas anatómicas, encontram-se representados no modelo e facilitam a identificação das regiões de interesse (ver Figura 5.2). A malha *Fine* de elementos finitos de cada montagem de eléctrodos continha cerca de 100000 elementos tetraédricos Lagrangeanos quadráticos e cerca de 140000 graus de liberdade e foi utilizada a opção *Adaptive Mesh Refinement* (1 iteração). O sistema de equações lineares resultante da aplicação do método dos elementos finitos foi resolvido pelo método iterativo *GMRES*, com o *Precondicionador Incomplete LU* e escolhido o valor de 0.01 para a *Drop Tolerance*, definido por defeito no COMSOL, sendo o tempo médio de resolução deste problema de 150 segundos. Foram testadas outras malhas e métodos de resolução do sistema de equações lineares do problema em estudo mas, avaliando a qualidade da solução e o esforço computacional, conclui-se que a malha e as características do método de resolução de sistemas de equações lineares escolhidos permitiam

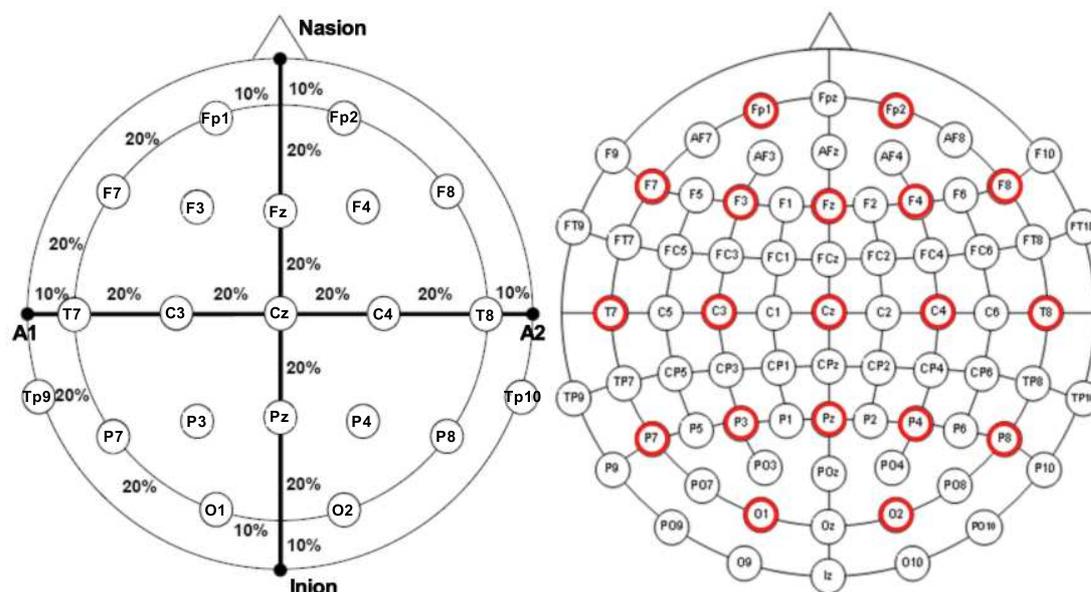


Figura 5.1: Esquema representativo da construção do Sistema Internacional 10 – 20 de posicionamento dos eléctrodos (esquerda). Esquema ilustrativo do Sistema Internacional 10 – 10 onde a vermelho se destaca a posição dos eléctrodos do Sistema Internacional 10 – 20 (direita).

um bom compromisso entre estes dois parâmetros.

5.2.3 O Modelo Esférico da Cabeça de Quatro Camadas

O modelo esférico de três camadas de Rush e Driscoll ([Rush and Driscoll, 1968]) foi adaptado ao modelo de quatro camadas. Este último contém quatro esferas homogêneas e isotrópicas que representam o escalpe, o crânio, o CSF e o cérebro. Os valores dos raios e das condutividades eléctricas de cada uma das esferas foram adaptados de acordo com a literatura mais recente, assim: $r_{\text{escalpe}} = 9.2$ cm e $r_{\text{crânio}} = 8.6$ cm ([Nunez and Srinivasan, 2005]), $r_{\text{CSF}} = 8.1$ cm e $r_{\text{cérebro}} = 7.9$ cm ([Stok, 1987], [Manola et al., 2005]) e $\sigma_{\text{escalpe}} = \sigma_{\text{cérebro}} = 0.332$ S/m ([Gonçalves et al., 2003]), $\sigma_{\text{crânio}} = 0.0083$ S/m ([Gonçalves et al., 2003], [Nunez and Srinivasan, 2005]) e $\sigma_{\text{CSF}} = 1.79$ S/m ([Baumann et al., 1997]). Note-se que $\sigma_{\text{cérebro}}/\sigma_{\text{crânio}} = 40$. Nos cálculos realizados na Secção II (5.3.2), o modelo esférico encontra-se centrado na origem de um referencial ortonormado onde o C_z (vértex) coincide com o eixo dos zz . A malha *Fine* de elementos finitos de cada montagem de eléctrodos continha cerca de 800000 elementos tetraédricos Lagrangeanos quadráticos e cerca de 1100000 graus de liberdade e foi utilizada a opção *Adaptive Mesh Refinement*. Foi utilizado o mesmo método de resolução de sistemas de equações lineares do modelo de três camadas, no entanto, a *Drop Tolerance* considerada foi de 0.005. Foi feito um estudo detalhado sobre a influência deste parâmetro considerando vários valores, 0.002, 0.005, 0.01 e 0.02, que permitiram obter exactamente a mesma solução do problema com diferentes tempos de resolução. Escolhemos o valor de 0.005, pois permitiu um tempo de resolução deste problema

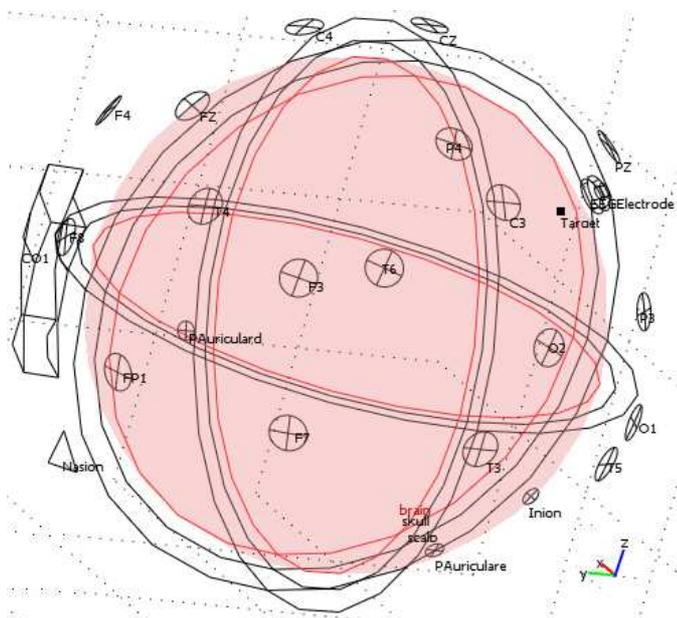


Figura 5.2: Montagem com um eléctrodo de esponja colocado por cima da sobrancelha direita e um eléctrodo de EEG localizado por cima do córtex somatosensorial esquerdo. As posições do Sistema Internacional 10 – 20 e as marcas anatómicas estão também representadas (Secção I). Imagem retirada de [Faria et al., 2008].

de, aproximadamente, 1400 segundos, em detrimento dos 2600 segundos necessários quando foi utilizado o valor de 0.02. Na Secção III, o modelo encontra-se centrado na origem de um referencial ortonormado onde o eixo dos xx passa pelos pontos representantes das pregas auriculares esquerda e direita e o eixo dos yy passa pelo Nasion (N_z). As coordenadas do Sistema Internacional 10 – 10 foram obtidas no Programa Source V (www.neuroscan.com/source.cfm) e projectadas no modelo esférico. Este sistema encontra-se representado nos modelos construídos através de círculos colocados junto ao escalpe (ver Figura 5.3). Neste trabalho, foi utilizada a opção *Adaptive Mesh Refinement* e a malha *Fine*, de elementos finitos tetraédricos Lagrangeanos quadráticos, de cada montagem de eléctrodos continha cerca de 520000 elementos e 730000 graus de liberdade. Manteve-se o mesmo método de resolução de sistemas de equações lineares da Secção II, no entanto, o valor escolhido para a *Drop Tolerance* foi o valor considerado por defeito no COMSOL, de 0.01, que permitiu a resolução do problema em, aproximadamente, 800 segundos. Em ambas as secções foram refinadas as arestas dos eléctrodos em contacto com o escalpe, considerando na opção *Maximum element size* o valor de 5 mm. Este refinamento ajudou a melhorar a precisão do cálculo da magnitude da densidade de corrente nestas arestas. O tipo de malha e o método de resolução do sistema de equações lineares escolhidos no problema em estudo foram comparados com outras opções do COMSOL, quer em termos de qualidade da solução, quer no esforço computacional, o que permitiu consolidar as opções utilizadas.

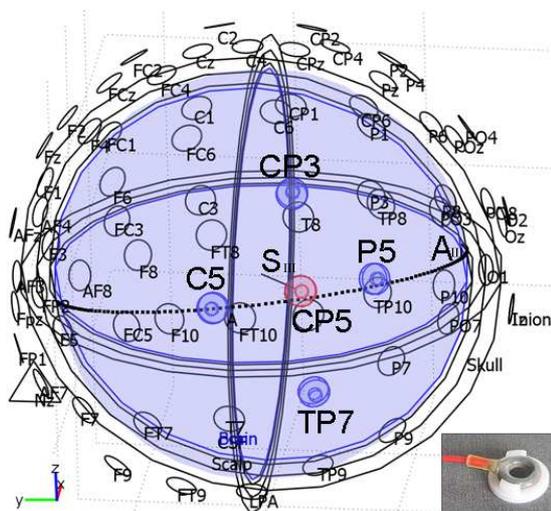


Figura 5.3: Montagem MIIIc com 5 eléctrodos (ver 5.3.3 - Secção III), onde o cátodo está localizado no hemisfério esquerdo em CP₅ (eléctrodo vermelho) e os quatro ânodos estão localizados à volta do cátodo nas posições C₅, TP₇, P₅ e CP₃ (eléctrodos azuis). A linha radial (SIII) localizada no cérebro por baixo do CP₅ e o arco (AIII) na superfície do cérebro e que passa por baixo do C₅, CP₅ e P₅ encontram-se representados na Figura. As posições do Sistema Internacional 10 – 10 e as marcas anatômicas estão também representadas. Um eléctrodo de EEG colocado no adaptador da touca de EEG encontra-se representado no canto inferior direito da Figura. Imagem retirada de [Faria et al., 2009a].

5.2.4 Modelos dos Eléctrodos de Esponja e de EEG

Neste trabalho foram modelados dois tipos de eléctrodos: os eléctrodos de esponja (utilizados nas Secções I e II) e os eléctrodos de EEG (utilizados nas Secções I e III).

Modelo dos Eléctrodos de Esponja

Os modelos dos eléctrodos de esponja construídos são baseados nos eléctrodos vendidos pela empresa Amrex-Zetron, Inc (www.amrex-zetron.com) e consistem numa malha metálica colocada por cima de uma esponja de altura 1 cm, segurada por uma moldura de borracha (ver Figura 5.4). Na sua utilização, a esponja é embebida em soro fisiológico antes do eléctrodo ser colocado no escalpe. Uma vez que a condutividade eléctrica dos eléctrodos de esponja é inferior à do soro fisiológico (aproximadamente de 2 S/m), devido à presença da esponja, considerou-se o seu valor, arbitrariamente, igual à condutividade eléctrica do escalpe ([Miranda et al., 2006]). Foram considerados vários tamanhos e formas (quadrado ou circular) para o eléctrodo de esponja. Na Secção I, os eléctrodos tinham $5 \times 5 \text{ cm}^2$ (Figura 5.4) e na Secção II eram circulares, sendo a área da esponja em contacto com a pele de 1 cm^2 , 3.5 cm^2 , 7 cm^2 , 12 cm^2 , 25 cm^2 e 35 cm^2 . Os eléctrodos foram modelados com cortes quadrangulares (Secção I) e circulares (Secção II) numa esfera auxiliar de 1 cm de espessura em relação ao raio do escalpe (ver Figura 5.2 e Figura 5.5) (cf. procedimento em [Miranda et al., 2006]). Na Secção II, os eléctrodos foram construídos

com um ligeiro arredondamento (*fillet*) de 1 mm de raio no final da aresta lateral do eléctrodo em contacto com o escalpe (ver Figura 5.5). A superfície superior do eléctrodo que corresponde à superfície exterior do eléctrodo em contacto com a malha metálica foi considerada a um potencial eléctrico uniforme.



Figura 5.4: Eléctrodo de Esponja vendido pela empresa Amrex-Zetron, Inc (www.amrex-zetron.com) com área $5 \times 5 \text{ cm}^2$.

Modelo dos Eléctrodos de EEG

O modelo dos eléctrodos de EEG construído é baseado nos eléctrodos vendidos pela empresa Easycap (www.easycap.de) e consiste num eléctrodo de Ag/AgCl (de área 1.1 cm^2), em forma de anel (11.8 mm de diâmetro exterior; 5.0 mm de diâmetro interior e 2.0 mm de altura), que é colocado num adaptador de plástico (2.45 mm de altura) e de seguida, na touca de EEG. Somente a superfície inferior do anel, mais perto do escalpe, é condutora. Deste modo, o eléctrodo foi modelado como dois cilindros de gel condutor, o que do ponto de vista físico retrata bem o problema. O primeiro, de 2.45 mm de altura, preenche o espaço entre o escalpe e o eléctrodo (altura do adaptador). O segundo, de 2.0 mm de altura, ocupa o centro do eléctrodo (altura do eléctrodo) (ver Figura 5.3 - canto inferior direito). Assim, foram feitos dois cortes circulares em esferas, com espessuras de 2.0 mm e 2.45 mm em relação ao raio do escalpe, que representam os dois cilindros de gel. A superfície do gel em contacto com a superfície condutora do eléctrodo foi considerada a um potencial eléctrico uniforme. A condutividade eléctrica do gel (<http://www.electro-cap.com>) foi obtida experimentalmente, sendo o seu valor de 10 S/m.

5.2.5 Secção I

EFEITO DA ALTERAÇÃO DA FORMA E DO TAMANHO DOS ELÉCTRODOS NA DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE

Neste estudo, que utilizou o modelo esférico de três camadas (ver Secção 5.2.2), foi comparada a distribuição da densidade de corrente em três montagens de eléctrodos, a primeira, com dois eléctrodos de esponja de 25 cm^2 (MIa), a segunda, com dois eléctrodos de EEG (MIB) e a terceira, designada por sistema misto, com um ânodo como eléctrodo de esponja de 25 cm^2 e, um cátodo como eléctrodo de EEG (MIc - ver Figura 5.2). O cátodo foi colocado por cima da zona de representação do córtex motor primário esquerdo e o ânodo por cima da sobrançelha contralateral. A distância entre os eléctrodos considerada foi igual à utilizada em [Miranda et al., 2006].

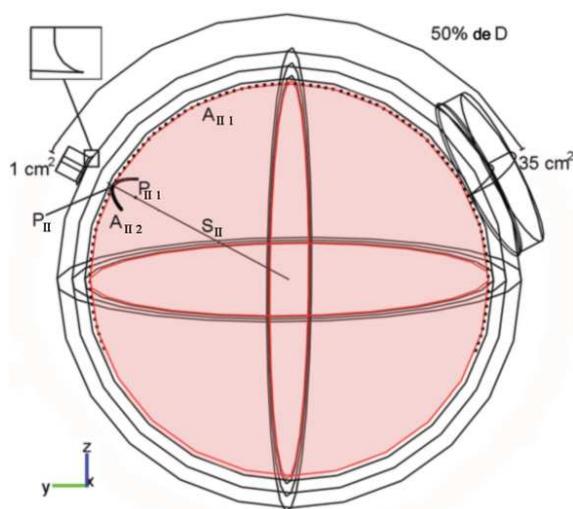


Figura 5.5: Geometria do modelo esférico da cabeça de quatro camadas quando a distância entre os eléctrodos é de 50% de D e a área dos eléctrodos de 1 cm^2 , para o eléctrodo 1 e 35 cm^2 para o eléctrodo 2. Uma recta radial (SII) e dois arcos de grande círculo na superfície do cérebro: AII1, que passa por baixo do centro dos dois eléctrodos e AII2 que passa pelo centro do eléctrodo 1 e é perpendicular ao primeiro arco, encontram-se representados. O ponto PII é o ponto alvo e está localizado na superfície do cérebro por baixo do centro do eléctrodo 1. O ponto PII1 é um ponto de SII, localizado por baixo da superfície do cérebro a 1 cm de profundidade. A inserção (em cima, à esquerda) mostra o arredondamento efectuado no eléctrodo 1 (*fillet*, de 1 mm de raio) no final da aresta do eléctrodo em contacto com o escalpe.

A diferença de potencial entre os eléctrodos foi ajustada de modo a que a corrente injectada no ânodo, na montagem MIa, fosse de 1 mA. O valor da magnitude da densidade de corrente obtida no ponto PI, localizado na superfície do cérebro, por baixo do centro do eléctrodo colocado no córtex motor, foi de 0.069 A/m^2 . Escolhemos este valor como referência para determinar a corrente injectada nas outras duas montagens, MIb e MIc, de modo a obter no ponto PI o mesmo valor para a densidade de corrente, uma vez que, a utilização de uma montagem semelhante permitiu modular a excitabilidade cortical ([Nitsche and Paulus, 2000], [Nitsche and Paulus, 2001]). A focalidade das três montagens foi determinada calculando a área da superfície do cérebro onde a magnitude da densidade de corrente era superior a 50% (AI50) e 70% (AI70) do valor máximo da densidade de corrente obtido no cérebro, i.e., no ponto PI.

EFEITO DA LOCALIZAÇÃO DO ELÉCTRODO DE EEG EM RELAÇÃO AO PONTO ALVO NA DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE

Neste estudo utilizou-se o sistema misto acima descrito (MIc), onde o cátodo (eléctrodo de EEG) foi disposto na vizinhança do ponto alvo, representativa da região do foco epiléptico, localizado no hemisfério esquerdo posterior ao sulco central e sobre o córtex somatosensorial (Figura 5.6). Esta região foi escolhida, pois coincide com um foco epiléptico previamente identificado no estudo de um caso clínico proposto pelo Dr. Alberto Leal. O ânodo foi colocado sobre a



Figura 5.6: Imagem de Ressonância Magnética do paciente em estudo. No plano apresentado é possível identificar a região do foco epiléptico (a vermelho), localizada no hemisfério esquerdo posterior ao sulco central e sobre o córtex somatosensorial. Imagem cedida gentilmente pelo Dr. Alberto Leal.

sobrancelha contralateral. O eléctrodo de EEG foi colocado em quatro posições diferentes: 1) o centro do eléctrodo radialmente sobre o ponto alvo; a periferia do eléctrodo 2) por cima do ponto alvo; 3) 1 cm e 4) 3 cm afastada do ponto alvo, deslocando-se o eléctrodo na direcção anterior-posterior. O potencial eléctrico foi ajustado de forma análoga ao estudo anterior, de modo a que a corrente injectada no ânodo fosse sempre suficiente para garantir o valor de 0.069 A/m^2 no ponto alvo.

5.2.6 Secção II

EFEITO DA ALTERAÇÃO DO TAMANHO E DA DISTÂNCIA ENTRE ELÉCTRODOS NA DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE

Consideraram-se, neste estudo, o modelo esférico de quatro camadas (ver Secção 5.2.3) e seis montagens diferentes de eléctrodos, cada uma com dois eléctrodos de esponja circulares. Em cada montagem variou a área de um dos eléctrodos e a distância entre eles. Para simplificar, o eléctrodo cuja área alterou foi designado por eléctrodo 1 e o eléctrodo cuja área estava fixa, por eléctrodo 2. A área do eléctrodo 2 era de 35 cm^2 enquanto que foram considerados diferentes valores para a área do eléctrodo 1: 1 cm^2 , 3.5 cm^2 , 7 cm^2 , 12 cm^2 , 25 cm^2 e 35 cm^2 .

Para estabelecer a distância entre os dois eléctrodos, considerou-se a média da distância medida entre o Nasion e o Inion calculada em dez indivíduos, sendo o valor obtido de 39.57 cm (D). De seguida, os eléctrodos foram espaçados 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% e 80% de D, o que corresponde a uma distância, medida ao longo do escalpe, entre 7.9 cm e 31.7 cm , respectivamente. Os eléctrodos foram colocados, na superfície da cabeça, num grande círculo (no plano $x = 0$) que passa pelo Nasion e pelo Inion onde o C_z foi definido como o seu ponto médio. A Figura 5.5 apresenta a geometria do modelo e o tipo de eléctrodos utilizado, um com 1 cm^2 de área e o outro com 35 cm^2 . Os eléctrodos encontram-se distanciados 50% de D. A linha radial (SII) e os dois arcos de grande círculo na superfície do cérebro (AIII) encontram-se representados. O ponto PII é o ponto alvo e está localizado na superfície do cérebro por baixo do centro do eléctrodo 1. O ponto PII1 é um ponto de SII, localizado por baixo da superfície do cérebro a 1

cm de profundidade.

Para estudar a focalidade de cada montagem, foi determinada a percentagem da área (AII50) e do volume (VII50) do cérebro onde a potência da densidade de corrente era superior a 50% do seu valor máximo no cérebro utilizando o método descrito em [Carbunaru and Durand, 2001], ou seja,

$$\|\vec{J}\| \geq \frac{\|\vec{J}\|_{\text{Max}}}{\sqrt{2}}. \quad (5.1)$$

De acordo com a montagem de eléctrodos tradicionalmente utilizada na PN, também neste estudo, o eléctrodo 1 foi colocado por cima da zona de representação da mão do córtex motor esquerdo primário e, o eléctrodo 2, por cima da sobrançelha contralateral ([Nitsche and Paulus, 2000], [Nitsche and Paulus, 2001]). Nesta montagem (montagem tradicional) os eléctrodos estão distanciados cerca de 18.8 cm; neste estudo a distância corresponde aproximadamente ao caso em que a distância entre os eléctrodos é de 50% de D. Esta montagem tradicional foi designada por *montagem de referência*, sendo constituída por dois eléctrodos de 35 cm². A superfície superior dos eléctrodos foi considerada a um potencial uniforme ajustado de modo a que a corrente injectada no eléctrodo 2 fosse de 1 mA. Note-se que a corrente total que entra no eléctrodo 2 é exactamente igual à que sai pelo eléctrodo 1, diferindo apenas na sua polaridade. Nesta montagem, a magnitude da densidade de corrente obtida no ponto PII foi de 0.073 A/m². Utilizámos este valor como referência, pois uma montagem semelhante foi bem sucedida na modulação da excitabilidade cortical ([Nitsche and Paulus, 2000], [Nitsche and Paulus, 2001]). Assim, o valor obtido foi utilizado para determinar a corrente injectada em todas as montagens, sendo que todas partilham o mesmo valor da magnitude da densidade de corrente no ponto PII. Este procedimento, adicionalmente, permitiu uma comparação mais adequada das montagens de eléctrodos estudadas.

5.2.7 Secção III

EFEITO DA ALTERAÇÃO DA FORMA, TAMANHO, DISTÂNCIA E NÚMERO DE ELÉCTRODOS NA DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE

Nesta Secção foi utilizado o modelo esférico de quatro camadas (ver Secção 5.2.3). Nas três montagens em estudo (MIIIa,b,c) foram utilizados vários eléctrodos de EEG e, em todas foi utilizado apenas um cátodo na posição CP₅. A opção foi motivada pela localização do foco epiléptico por baixo deste eléctrodo, de um segundo caso clínico proposto para estudo pelo Dr. Alberto Leal. Assim, o(s) ânodo(s) foi(foram) colocado(s) em diferentes posições: em MIIIa) o único ânodo em FP_z (ver Figura 5.7a); em MIIIb) os três ânodos no córtex frontal, onde não existia actividade epileptogénica - FP₁, FP_z, FP₂ (ver Figura 5.7b), sendo estas montagens semelhantes à montagem tradicionalmente utilizada para polarizar o córtex motor ([Nitsche and Paulus, 2000]) e em MIIIc) os quatro ânodos foram colocados à volta do cátodo em C₅, TP₇, P₅, CP₃ (ver Figura 5.3).

A diferença de potencial entre o cátodo e o(s) ânodo(s) foi ajustada, por um procedimento análogo ao utilizado na Secção anterior, de modo a que no ponto PIII, localizado no cérebro por baixo do centro do cátodo (CP₅), a magnitude da densidade de corrente fosse igual em todos os

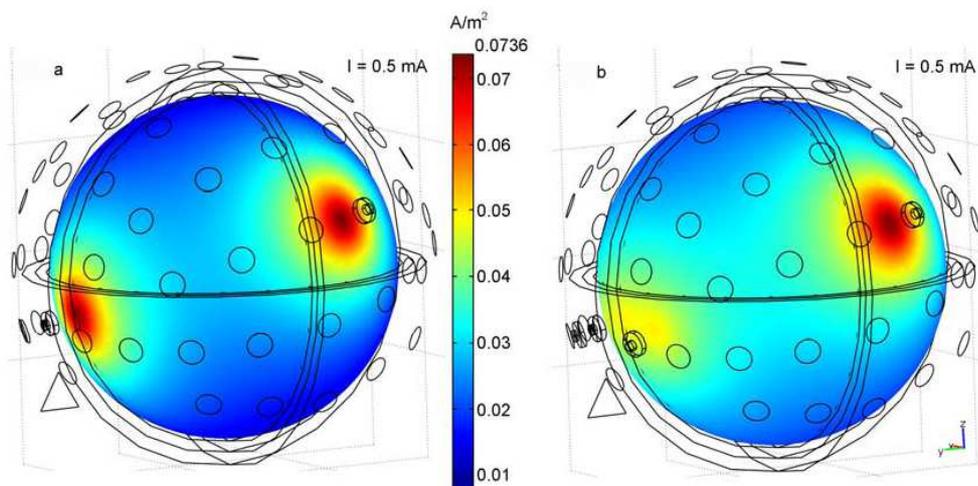


Figura 5.7: A distribuição da magnitude da densidade de corrente na superfície do cérebro nas montagens MIIIa (à esquerda) e MIIIb (à direita). Em ambas as montagens foi necessário injectar uma corrente de 0.5 mA para obter o valor de 0.073 A/m² para a densidade de corrente no cérebro por baixo do centro do cátodo. Imagem retirada de [Faria et al., 2009a].

modelos, i.e., 0.073 A/m².

Uma vez que, no estudo de [Nitsche and Paulus, 2000], se mostrou que a polarização catódica é capaz de diminuir a excitabilidade cortical, utilizou-se este tipo de polarização pois é a mais relevante para o contexto clínico em análise.

Com efeito, neste trabalho foi comparada a distribuição da densidade de corrente ao longo da recta radial (SIII) e do arco (AIII) representados na Figura 5.3 nas três montagens de eléctrodos consideradas. A focalidade das três montagens foi quantificada através do cálculo da área (AIII50) e do volume (VIII50) utilizando o método descrito na Secção II ([Carbunaru and Durand, 2001]).

5.3 Resultados

5.3.1 Secção I

EFEITO DA ALTERAÇÃO DA FORMA E DO TAMANHO DOS ELÉCTRODOS NA DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE

A Figura 5.8 representa a distribuição da densidade de corrente no cérebro ao longo da recta radial (SI) que passa pelo centro do eléctrodo do córtex motor nas montagens MIa e MIc. Os resultados mostram que, na superfície do cérebro, a montagem MIc permite obter o mesmo valor para a densidade de corrente com metade da corrente injectada na montagem MIa. Os resultados obtidos com MIb foram análogos aos obtidos com MIc.

Adicionalmente, a densidade de corrente induzida na montagem MIc decai mais rapidamente em profundidade do que na montagem MIa. Por exemplo, num ponto localizado 1 cm abaixo

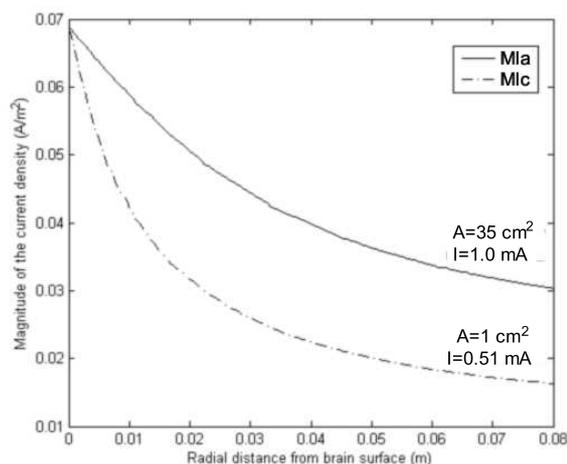


Figura 5.8: Comparação da magnitude da densidade de corrente no cérebro ao longo da recta radial (SI), que passa pelo centro do eléctrodo do córtex motor, nas montagens MIa e MIc. Imagem retirada de [Faria et al., 2008].

da superfície interior do crânio, a magnitude da densidade de corrente em MIa é 85.5% do valor máximo obtido no cérebro, enquanto que, com a montagem MIc, esse valor é apenas de 61.0%.

Calculámos também as componentes radial e tangencial da densidade de corrente ao longo da recta SI para as três montagens em estudo. Como esperado, ao longo de SI, a componente radial era predominante em relação à componente tangencial.

A comparação da focalidade no cérebro entre as montagens MIa e MIc foi realizada através do cálculo da área da superfície do cérebro, onde a magnitude da densidade de corrente era 50% (AI50) e 70% (AI70) do valor máximo da densidade de corrente (0.069 A/m^2) em cada um dos modelos. Os resultados podem ser observados na Figura 5.9. Na montagem MIa, o valor de AI50 foi de 173 cm^2 , enquanto que em MIc foi de 26 cm^2 ; e o valor de AI70 em MIa foi de 94 cm^2 e em MIc foi de 6 cm^2 .

EFEITO DA LOCALIZAÇÃO DO ELÉCTRODO DE EEG EM RELAÇÃO AO PONTO ALVO NA DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE

Os resultados obtidos mostram que a montagem onde o cátodo é colocado directamente sobre o ponto alvo, garante o valor de referência da densidade de corrente com menos corrente injectada. À medida que o eléctrodo de EEG se afasta do ponto alvo, a corrente injectada necessária aumenta de 0.51 mA para 0.52 mA, 0.66 mA e 1.04 mA, para as quatro posições deste eléctrodo analisadas: 1) o centro do eléctrodo radialmente sobre o ponto alvo; a periferia do eléctrodo 2) por cima do ponto alvo; 3) 1 cm e 4) 3 cm afastada do ponto alvo, na direcção anterior-posterior. Quando o eléctrodo é colocado radialmente sobre o ponto alvo, a densidade de corrente neste ponto é praticamente radial (ver Figura 5.10). Quando a periferia do eléctrodo está afastada 3 cm do ponto alvo, as componentes radial e tangencial da densidade de corrente são praticamente iguais.

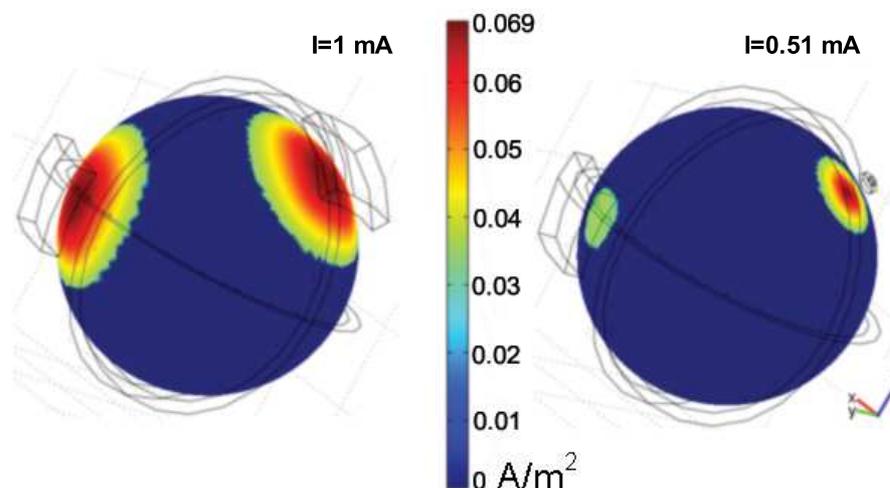


Figura 5.9: Comparação da focalidade no cérebro entre as montagens M1a e M1c. As figuras apresentam a área no cérebro onde a magnitude da densidade de corrente é superior a 50% do máximo da densidade de corrente no cérebro, 0.069 A/m^2 . Imagem retirada de [Faria et al., 2008].

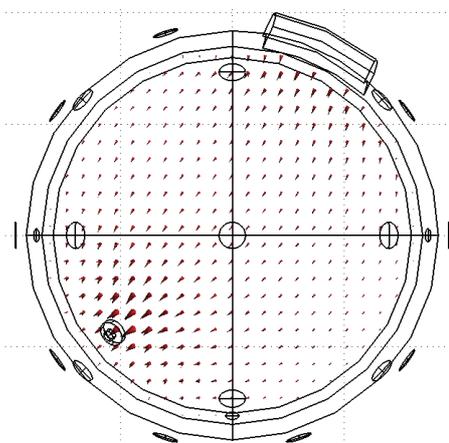


Figura 5.10: Gráfico da direcção da densidade de corrente (vectores) no cérebro e no crânio projectados no plano $x = 0$. O eléctrodo de EEG está colocado radialmente sobre o ponto alvo. Imagem construída no COMSOL.

5.3.2 Secção II

EFEITO DA ALTERAÇÃO DO TAMANHO E DA DISTÂNCIA ENTRE ELÉCTRODOS NA DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE: VARIAÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE EM PROFUNDIDADE

A Figura 5.11 apresenta a variação da magnitude da densidade de corrente em profundidade no cérebro, ao longo da recta radial (SII) que passa pelo centro do eléctrodo 1, quando a distância

entre os eléctrodos é de 50% de D. Os resultados mostram que o mesmo valor para a densidade de corrente na superfície do cérebro, 0.073 A/m^2 , é obtido com menor corrente injectada à medida que a área do eléctrodo 1 diminui, por exemplo, quando a área do eléctrodo 1 diminui de 35 cm^2 para 1 cm^2 , a corrente injectada decresce de 1 mA para 0.51 mA , respectivamente. Note-se que a densidade de corrente decai mais rapidamente em profundidade à medida que a área do eléctrodo 1 diminui. Os gráficos obtidos, para a distribuição da magnitude da densidade de corrente ao

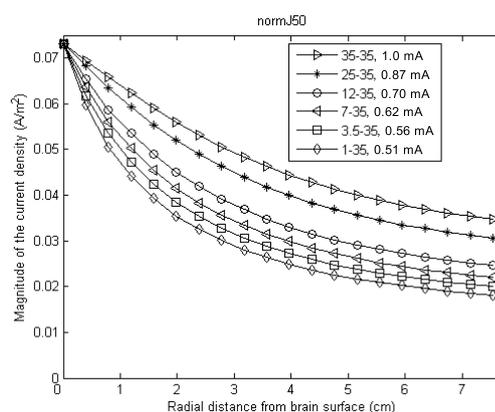


Figura 5.11: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial SII. Os eléctrodos encontram-se separados 18.8 cm (50% de D). A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência (0.073 A/m^2) em todas as montagens.

longo de SII, para as restantes montagens onde a distância entre os eléctrodos varia entre 20% e 80% de D, são semelhantes e podem ser consultados no Anexo C. A comparação destes gráficos revela que a magnitude da densidade de corrente decai mais rapidamente em profundidade à medida que a distância entre os eléctrodos diminui. Adicionalmente, a Figura 5.12 apresenta a magnitude da densidade de corrente num ponto localizado 1 cm abaixo da superfície do cérebro (PII1) para todas as montagens em estudo. Neste Ponto (PII1), a magnitude da densidade de corrente é mais elevada quando os eléctrodos estão afastados 80% de D e ambos têm 35 cm^2 . Neste caso, o valor da densidade de corrente é 0.064 A/m^2 e quando o eléctrodo 1 tem 1 cm^2 , este valor é 0.047 A/m^2 , ou seja, 88% e 65%, respectivamente, do valor máximo da magnitude da densidade de corrente obtido no cérebro. Quando a distância entre os eléctrodos é de 20% de D e o eléctrodo 1 tem 35 cm^2 e 1 cm^2 , o valor da magnitude da densidade de corrente é 0.061 A/m^2 e 0.043 A/m^2 , respectivamente, ou seja, 83% e 59% do valor máximo da densidade de corrente no cérebro.

Efectuou-se o cálculo das componentes tangencial e radial da densidade de corrente ao longo de SII para todas as montagens de eléctrodos consideradas, encontrando-se compilado, respectivamente, nos Anexos D e E. Como esperado, a componente radial é significativamente superior à componente tangencial, à medida que aumenta a área do eléctrodo 1 e a distância entre os eléctrodos. Por exemplo, quando os eléctrodos estão afastados entre si de 50% de D e a área do eléctrodo 1 é de 1 cm^2 e 35 cm^2 , a componente radial da densidade de corrente no ponto PII1 é,

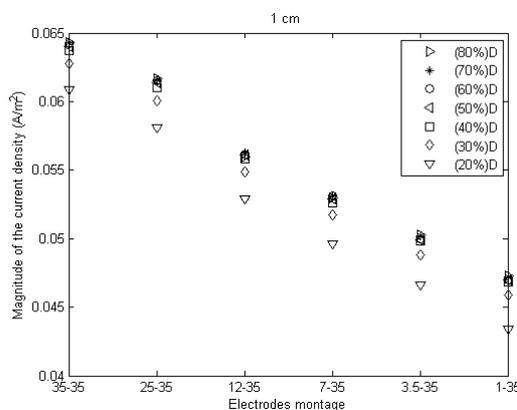


Figura 5.12: Variação da magnitude da densidade de corrente obtida num ponto de SII localizado 1 cm abaixo da superfície do cérebro (PII1), em função da área do eléctrodo 1 e da distância entre os eléctrodos.

respectivamente, 64% e 87% do seu valor máximo obtido no cérebro; enquanto que a componente tangencial é, respectivamente, 6% e 11%. Deste modo, o quociente entre a componente radial e tangencial, para as montagens de eléctrodos consideradas, é de 11% quando a área do eléctrodo 1 é de 1 cm^2 e 8% quando a área deste eléctrodo é de 35 cm^2 .

EFEITO DA ALTERAÇÃO DO TAMANHO E DA DISTÂNCIA ENTRE ELÉCTRODOS NA DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE: AO LONGO DO ARCO QUE PASSA PELO CENTRO DE AMBOS OS ELÉCTRODOS (AIII)

A magnitude e as componentes tangencial e radial da densidade de corrente foram calculadas ao longo do arco AIII em todas as montagens de eléctrodos em estudo (consultar Anexo F, Anexo G e Anexo H, respectivamente). Este arco é um arco de grande círculo cujo comprimento foi obtido adicionando, à distância entre os dois eléctrodos, 20% de D em cada extremidade do arco. Este aumento do comprimento do arco possibilitou uma melhor compreensão da distribuição da densidade de corrente por baixo de ambos os eléctrodos. A Figura 5.13 representa a distribuição da magnitude da densidade de corrente na superfície do cérebro ao longo do arco AIII, variando a área do eléctrodo 1 e considerando a distância entre os eléctrodos de 50% de D. Para todas as montagens de eléctrodos, a densidade de corrente no arco AIII decresce mais rapidamente à medida que a área do eléctrodo 1 diminui e com a distância aos eléctrodos (nas extremidades do arco). Observam-se dois máximos localizados por baixo dos dois eléctrodos, cujo valor e localização exacta podem ser consultados na Tabela da Figura 5.14. Estes máximos não se encontram exactamente por baixo do centro dos dois eléctrodos mas deslocam-se ligeiramente na direcção do outro eléctrodo, sendo o deslocamento mais evidente por baixo do eléctrodo 2, uma vez que no ponto PII (localizado por baixo do centro do eléctrodo 1) o valor da densidade de corrente em todas as montagens é igual ao valor de referência, 0.073 A/m^2 .

Quando os eléctrodos estão distanciados entre 30% a 80% de D, a distribuição da magnitude da densidade de corrente, ao longo do arco AIII, tem o mesmo comportamento do gráfico da

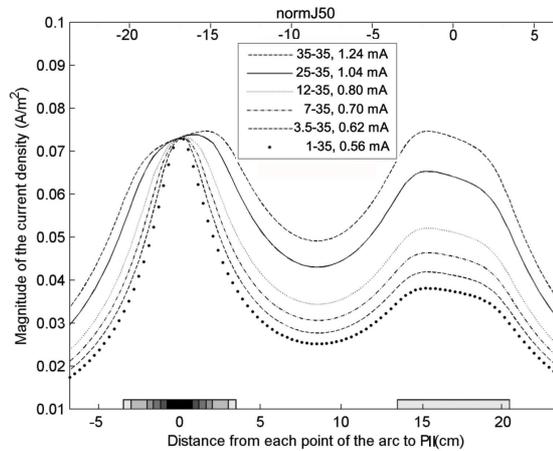


Figura 5.13: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco AIII. Os eléctrodos encontram-se separados 18.8 cm (50% de D). A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

Figura 5.13. Nestes gráficos também é possível encontrar dois máximos da densidade de corrente localizados aproximadamente por baixo do centro dos dois eléctrodos, quando a distância entre os eléctrodos é $\geq 60\%$ de D. O deslocamento destes máximos, ao longo do arco AIII, é mais evidente quando a distância entre os eléctrodos é $\leq 50\%$ e o seu valor aumenta quando a distância entre os eléctrodos diminui (ver Tabela da Figura 5.14 e Anexo F).

Quando os eléctrodos se encontram a 20% de D, o comportamento do gráfico anterior é bastante diferente. Neste caso, existe apenas um máximo da densidade de corrente na superfície do cérebro. Os resultados são apresentados na Figura 5.15. Este máximo está localizado entre os dois eléctrodos, no entanto, desloca-se ao longo de AIII na direcção do eléctrodo 1, à medida que a área do eléctrodo diminui. Os valores e os deslocamentos deste máximo para as várias montagens em estudo encontram-se compilados na Tabela da Figura 5.14.

A componente tangencial da densidade de corrente é nula por baixo de ambos os eléctrodos e aumenta à medida que nos afastamos destes. Os valores desta componente são mais elevados quando a área do eléctrodo 1 é mais elevada. A Figura 5.16 apresenta a distribuição da componente tangencial da densidade de corrente ao longo do arco AIII quando os eléctrodos estão afastados 50% de D. Note-se que, quando a distância entre os eléctrodos é maior ou igual a 40% de D, os gráficos são semelhantes aos da Figura 5.16, apresentando um mínimo no centro do arco AIII e dois máximos, que são mais pronunciados à medida que os eléctrodos se afastam (ver Anexo G). Quando os eléctrodos se encontram afastados 20% e 30% de D, o gráfico desta componente apresenta um comportamento diferente, uma vez que os dois máximos anteriores unem-se formando um máximo de valor mais elevado no centro do arco AIII (ver Anexo G).

Quando os eléctrodos estão afastados 50% de D, a componente radial da densidade de corrente tem um máximo por baixo do eléctrodo 1 e um mínimo por baixo do eléctrodo 2, sendo aproximadamente zero no centro do arco AIII (ver Figura 5.17). Os gráficos da componente radial da densidade de corrente para as restantes montagens de eléctrodos são semelhantes aos da

		35-35	25-35	12-35	7-35	3.5-35	1-35
20% D	E1/E2: Max (A/m ²)	0.0944	0.085	0.0765	0.0749	0.0742	0.0737
	Dist do E1 (cm)	3.1221	2.7149	1.0859	0.4750	0.4751	0.0679
	Dist do E2 (cm)	-3.6651	-4.0723	-5.7012	-6.3120	-6.3120	-6.7193
30% D	E1: Max (A/m ²)	0.0817	0.0774	0.0743	0.0737	0.0734	0.0733
	Dist do E1 (cm)	2.6130	1.6628	0.7126	0.2375	0	0
	E2: Max (A/m ²)	0.0817	0.0712	0.0566	0.0502	0.0453	0.0412
	Dist do E2 (cm)	-2.8166	-2.8166	-2.8166	-2.8166	-2.8166	-2.8166
40% D	E1: Max (A/m ²)	0.0767	0.0749	0.0736	0.0735	0.0733	0.0732
	Dist do E1 (cm)	1.9004	1.3574	0.2715	0.2715	0.2715	0
	E2: Max (A/m ²)	0.0767	0.0671	0.0534	0.0475	0.043	0.039
	Dist do E2 (cm)	-2.1719	-2.1719	-2.1719	-2.1719	-2.1719	-2.1719
50% D	E1: Max (A/m ²)	0.0746	0.0738	0.0734	0.0735	0.0734	0.073
	Dist do E1 (cm)	1.6968	0.7805	0.1696	0.1696	0.1696	0
	E2: Max (A/m ²)	0.0746	0.0653	0.0521	0.0463	0.0419	0.0381
	Dist do E2 (cm)	-2.1379	-2.1379	-2.1379	-2.1379	-2.1379	-2.1379
60% D	E1: Max (A/m ²)	0.0736	0.0733	0.0732	0.0732	0.0732	0.0732
	Dist do E1 (cm)	1.0180	0.3393	0	0	0	0
	E2: Max (A/m ²)	0.0736	0.0644	0.0514	0.0458	0.0413	0.0376
	Dist do E2 (cm)	-1.0181	-1.0181	-1.0181	-1.0181	-1.0181	-1.0181
70% D	E1: Max (A/m ²)	0.0732	0.0732	0.0733	0.0733	0.073	0.0734
	Dist do E1 (cm)	0.2375	0	0	0	0	0
	E2: Max (A/m ²)	0.0732	0.064	0.0512	0.0455	0.0409	0.0375
	Dist do E2 (cm)	-0.3733	-0.3733	-0.3733	-0.3733	-0.3733	-0.3733
80% D	E1: Max (A/m ²)	0.0733	0.0731	0.0731	0.0731	0.0731	0.0728
	Dist do E1 (cm)	-1.2217	-0.6787	-0.6787	-0.6787	-0.6787	-0.6787
	E2: Max (A/m ²)	0.0733	0.0641	0.0512	0.0456	0.0412	0.0375
	Dist do E2 (cm)	0.8145	0.8145	0.8145	0.8145	0.8145	0.8145

Figura 5.14: Valor (em A/m²) e deslocamento (em cm) do(s) máximo(s) da magnitude da densidade de corrente em relação ao eléctrodo 1 (E1) e eléctrodo 2 (E2) nas montagens de eléctrodos consideradas.

Figura 5.17 e podem ser consultados no Anexo H. Esta componente decai mais rapidamente em valor absoluto quando a área do eléctrodo 1 é menor e aproxima-se de zero na extremidade do arco.

EFEITO DA ALTERAÇÃO DO TAMANHO E DA DISTÂNCIA ENTRE ELÉCTRODOS NA DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE: AO LONGO DO ARCO ORTOGONAL QUE PASSA PELO CENTRO DO ELÉCTRODO 1 (AII2)

Nesta Secção a magnitude da densidade de corrente e as suas componentes tangencial e radial foram determinadas ao longo do arco (AII2) que passa pelo centro do eléctrodo 1 e é ortogonal ao arco AIII (consultar Anexo I, Anexo J e Anexo K, respectivamente). O comprimento do arco AII2 varia com o triplo do diâmetro do eléctrodo 1 considerado em cada montagem. Assim, por

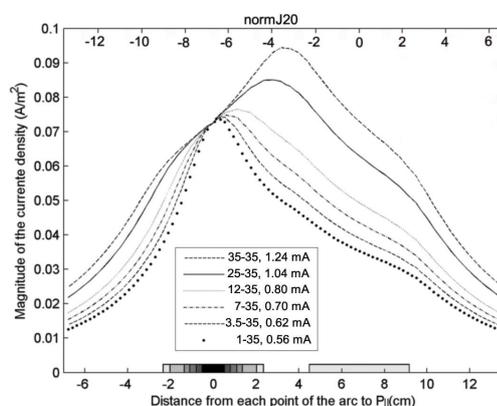


Figura 5.15: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco AIII1. Os eléctrodos encontram-se separados 7.9 cm (20% de D). A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

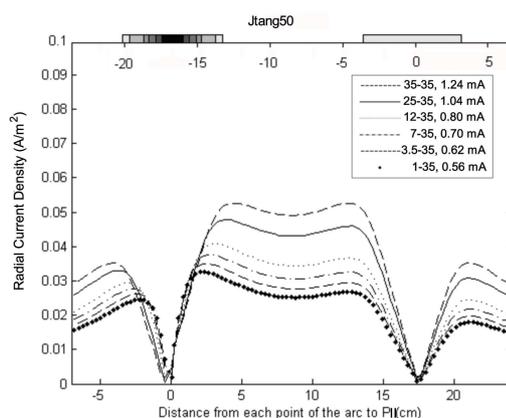


Figura 5.16: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco AIII1. Os eléctrodos encontram-se separados 18.8 cm (50% de D). A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

exemplo, quando o eléctrodo 1 tem 35 cm^2 , o comprimento do arco é de 20.0 cm; quando a área do eléctrodo 1 é de 25 cm^2 , o comprimento do arco é de 16.93 cm. A magnitude da densidade de corrente tem um máximo por baixo do centro do eléctrodo 1 e decai mais rapidamente com a distância a este eléctrodo à medida que a sua área diminui. À medida que o arco se aproxima do outro eléctrodo, a magnitude da densidade de corrente aumenta, sendo este aumento mais pronunciado quando a área do eléctrodo 1 é 25 cm^2 e 35 cm^2 (ver Figura 5.18). Os gráficos da distribuição da magnitude da densidade de corrente ao longo do arco AIII2 para os restantes valores da distância entre os eléctrodos considerados podem ser consultados no Anexo I e são análogos ao da Figura

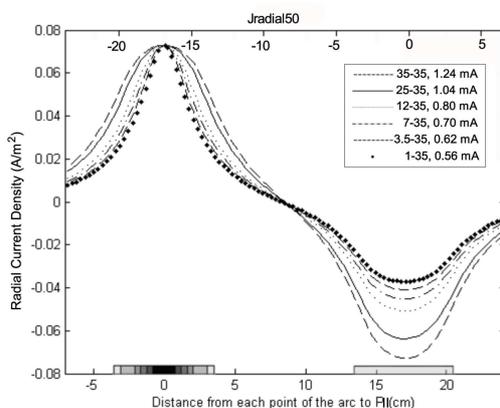


Figura 5.17: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco AIII. Os eléctrodos encontram-se separados 18.8 cm (50% de D). A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

5.18. Observa-se que, quando os eléctrodos estão mais próximos, a magnitude da densidade de corrente decresce mais rapidamente com a distância ao centro do eléctrodo. Por exemplo, quando o eléctrodo 1 tem 35 cm^2 , a magnitude da densidade de corrente obtida num ponto localizado 11.9 cm do centro do arco AII2, considerando os eléctrodos afastados 20%, 50% e 80%, é respectivamente, $0.014 A/m^2$, $0.026 A/m^2$ e $0.029 A/m^2$. Enquanto que, quando a área do eléctrodo 1 é 1 cm^2 , num ponto localizado a 3.4 cm do centro do arco AII2 é, respectivamente, $0.032 A/m^2$, $0.035 A/m^2$ e $0.035 A/m^2$.

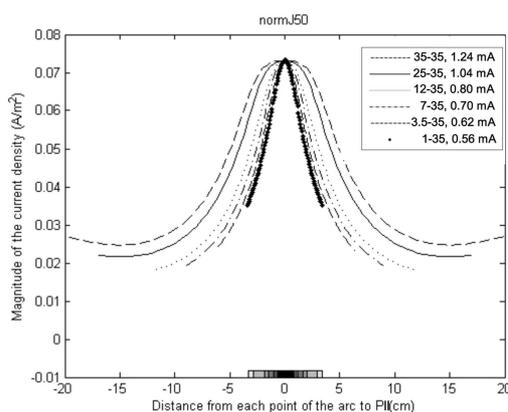


Figura 5.18: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 18.8 cm (50% de D). A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

A componente tangencial da densidade de corrente é semelhante em todas as montagens, apresentando um mínimo por baixo do centro do eléctrodo 1 e aumentando com a distância a este eléctrodo, atingindo dois máximos simétricos e decrescendo de seguida, quando a área do eléctrodo 1 é $\leq 12 \text{ cm}^2$ e os eléctrodos se encontram afastados $\leq 40\%$ de D; nos restantes casos, aumenta com a proximidade ao eléctrodo 2 (cf. Anexo J). O valor desta componente é mais elevado ao longo de AII2 quando a área do eléctrodo 1 é maior. A distribuição da componente radial da densidade de corrente é análoga para todas as montagens de eléctrodos consideradas. É mais elevada por baixo do centro do eléctrodo 1 e decresce com a distância a este eléctrodo. Quando a área do eléctrodo 1 é menor, a componente radial decresce mais rapidamente e tende para zero quando os eléctrodos se encontram afastados $\leq 30\%$ de D; nos restantes casos decresce e torna-se negativa (consultar Anexo K).

EFEITO DA ALTERAÇÃO DO TAMANHO E DA DISTÂNCIA ENTRE ELÉCTRODOS NA DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE: COMPARAÇÃO DA FOCALIDADE NA SUPERFÍCIE DO CÉREBRO (ESTUDO DA ÁREA - AII50)

O método descrito em [Carbunaru and Durand, 2001] foi utilizado para investigar a focalidade da PN em todas as montagens em estudo. Foi, assim, calculada a área da superfície do cérebro (AII50) de acordo com a expressão definida em (5.1). Os resultados encontram-se compilados na Figura 5.19. Para as montagens de eléctrodos consideradas, o valor de AII50 diminui à medida que a área do eléctrodo 1 também diminui. Se a distância entre os eléctrodos variar entre 50% e 80%, o valor de AII50 é, aproximadamente, constante em cada montagem. No entanto, quando

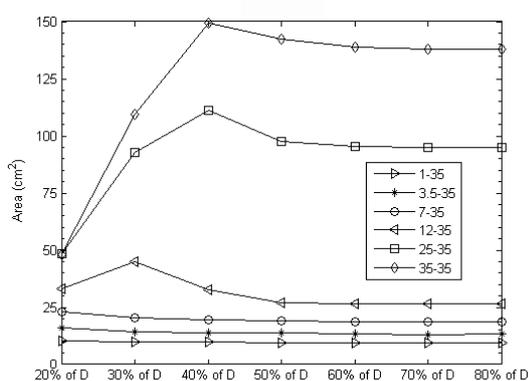


Figura 5.19: Variação da área da superfície do cérebro (cm^2) onde a potência da densidade de corrente é superior a 50% do seu valor máximo no cérebro (AII50) em função da área e distância entre os eléctrodos.

a área do eléctrodo 1 é 25 cm^2 e 35 cm^2 e os eléctrodos estão afastados 50% de D, a AII50 aumenta ligeiramente. Este aumento é mais significativo quando a distância entre os eléctrodos é de 40% de D. Estando os eléctrodos mais próximos, ou seja, 20% e 30% de D, o valor da AII50 diminui, principalmente, quando a área do eléctrodo 1 varia entre 12 cm^2 e 35 cm^2 . Sendo a área

do eléctrodo 1 $\leq 7 \text{ cm}^2$, o valor de AII50 é constante, independentemente da distância entre eles (ver Figura 5.19).

Sempre que o valor da área polarizada é pequeno ocorre um aumento da focalidade da PN. Os valores mais baixos da AII50 obtiveram-se quando foi utilizada uma combinação com eléctrodos de diferentes tamanhos. A redução da região por baixo do eléctrodo 2 definida pela AII50 pode ser observada quando a área do eléctrodo 1 é 25 cm^2 . Se a área do eléctrodo 1 for $\leq 12 \text{ cm}^2$, a AII50 deixa de ter representação por baixo do eléctrodo 2. A Figura 5.20 representa a AII50 quando os eléctrodos se encontram afastados 50% de D (regiões avermelhadas). As regiões azuladas representam a distribuição da magnitude da densidade de corrente nas regiões onde a AII50 não tem representação. A área do eléctrodo 1 é a) 35 cm^2 , b) 7 cm^2 , c) 3.5 cm^2 e d) 1 cm^2 e, em todos os casos, a área do eléctrodo 2 é 35 cm^2 . Os resultados obtidos para AII50 foram 142.5 cm^2 , 18.9 cm^2 , 13.6 cm^2 e 9.5 cm^2 , respectivamente.

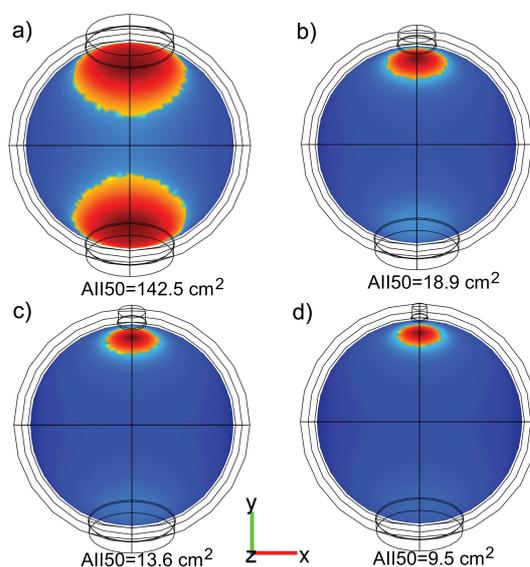


Figura 5.20: Área da superfície do cérebro (cm^2) onde a potência da densidade de corrente é superior a 50% do seu valor máximo no cérebro (AII50) - regiões avermelhadas, quando os eléctrodos estão afastados 50% de D. As regiões azuladas representam a distribuição da magnitude da densidade de corrente nas regiões onde a AII50 não tem representação. A área do eléctrodo 1 é a) 35 cm^2 , b) 7 cm^2 , c) 3.5 cm^2 e d) 1 cm^2 . Em todas as montagens a área do eléctrodo 2 é 35 cm^2 .

Foram obtidos gráficos semelhantes para todas as montagens de eléctrodos em estudo (consultar Anexo L). Duas regiões distintas representativas de AII50 surgem por baixo de ambos os eléctrodos, quando estes se encontram afastados de 50% a 80% de D e a área do eléctrodo 1 é 25 cm^2 ou 35 cm^2 . Estas zonas aproximam-se à medida que a distância entre os eléctrodos diminui. No entanto, quando a área do eléctrodo 1 é $\leq 12 \text{ cm}^2$, AII50 caracteriza-se apenas por uma região localizada por baixo do eléctrodo 1. Quando os eléctrodos estão afastados 40% de D e a área do eléctrodo 1 é 25 cm^2 ou 35 cm^2 , as duas regiões representativas de AII50 unem-se e, consequentemente, o valor de AII50 aumenta (cf. Figura 5.19 e Figura L.3 do Anexo L). Contudo, sendo a área do eléctrodo 1 $\leq 12 \text{ cm}^2$, AII50 é representada por uma única e pequena região

localizada por baixo do eléctrodo 1, cuja área diminui com a diminuição da área deste eléctrodo. Quando a distância entre os eléctrodos é 20% e 30% de D, AII50 é representada por uma única região. Assim, tendo os eléctrodos a mesma área, esta região localiza-se, simetricamente, por baixo de ambos. No entanto, quando a área do eléctrodo 1 é 25 cm^2 ou 12 cm^2 , esta região localiza-se por baixo dos dois eléctrodos, estando o seu máximo situado por baixo do eléctrodo 1. À medida que a área do eléctrodo 1 diminui, AII50 caracteriza-se apenas por uma pequena região localizada por baixo deste.

Os efeitos anteriores podem também ser visualizados na Figura 5.21. A Figura mostra a magnitude e a direcção da densidade de corrente no cérebro quando os eléctrodos se encontram distanciados 70%, 50% e 30% de D e a área do eléctrodo 1 é 1 cm^2 , 3.5 cm^2 , 7 cm^2 e 35 cm^2 . Os resultados confirmam a influência da distância entre os eléctrodos na polarização à superfície ou em profundidade. Quando os eléctrodos estão mais afastados a polarização consegue maiores efeitos em profundidade do que quando os eléctrodos estão mais próximos (cf. Figura 5.21).

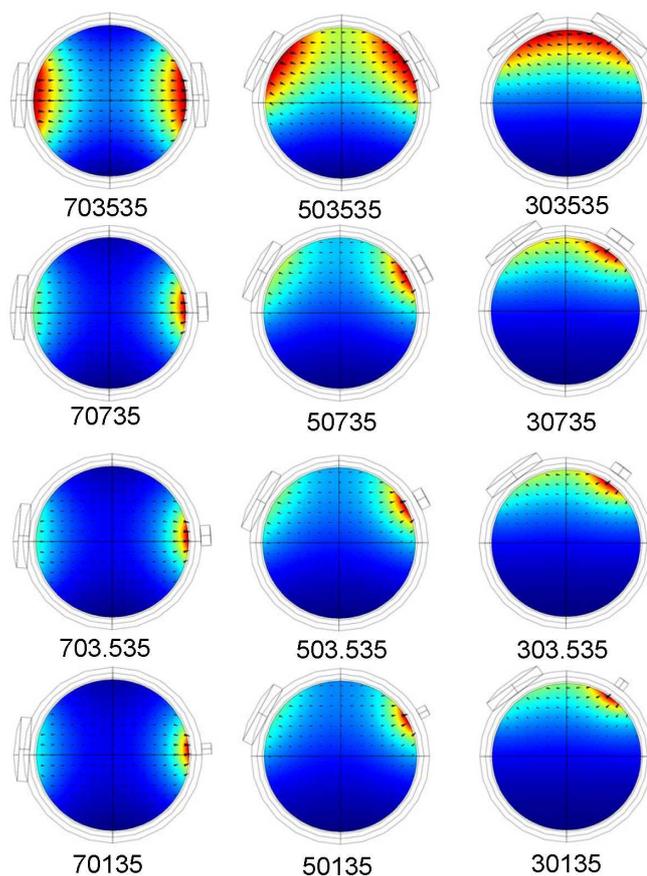


Figura 5.21: Gráfico da magnitude e direcção (vectors) da densidade de corrente no cérebro quando os eléctrodos se encontram distanciados 70%, 50% e 30% de D e a área do eléctrodo 1 é 1 cm^2 , 3.5 cm^2 , 7 cm^2 e 35 cm^2 . Os vectores foram projectados no plano que passa pelos dois eléctrodos ($x = 0$).

EFEITO DA ALTERAÇÃO DO TAMANHO E DA DISTÂNCIA ENTRE ELÉCTRODOS NA DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE: COMPARAÇÃO DA FOCALIDADE NO CÉREBRO (ESTUDO DO VOLUME - VII50)

Foi efectuado o cálculo da distribuição volumétrica dos efeitos da PN através da definição (5.1) ([Carbunaru and Durand, 2001]) para as montagens em estudo. Os resultados de VII50 estão compilados na Figura 5.22. Note-se que VII50 diminui à medida que a área do eléctrodo 1

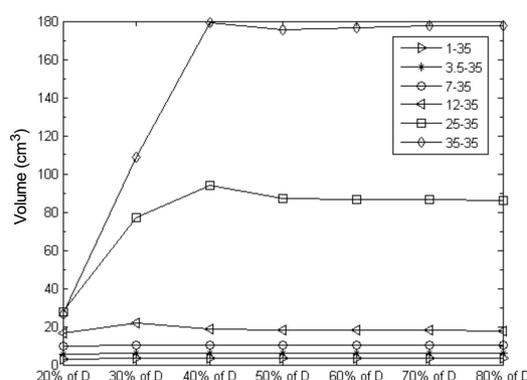


Figura 5.22: Variação do volume do cérebro (cm³) onde a potência da densidade de corrente é superior a 50% do seu valor máximo no cérebro (VII50) em função da área e distância entre os eléctrodos.

também diminui. Estando os eléctrodos afastados entre 50% a 80% de D, VII50 é aproximadamente constante, em cada uma das montagens de eléctrodos em análise. Quando a distância entre os eléctrodos é 40% de D e a área do eléctrodo 1 é superior ou igual a 12 cm², verifica-se um aumento de VII50. Estando os eléctrodos mais próximos (20% e 30% de D), VII50 diminui, principalmente, quando a área do eléctrodo 1 é superior a 12 cm². Nas restantes montagens, i.e., onde a área do eléctrodo 1 ≤ 7 cm², VII50 toma valores muito semelhantes, independentemente da distância entre os eléctrodos (ver Figura 5.22). Os valores mais baixos encontrados para VII50 coincidem com um aumento da focalidade da PN, aumento apenas possível com a redução da área do eléctrodo 1, ocorrendo de forma similar ao descrito na Secção anterior.

EFEITO DA ALTERAÇÃO DO TAMANHO E DA DISTÂNCIA ENTRE ELÉCTRODOS NA DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE: A DENSIDADE DE CORRENTE NAS ARESTAS DOS ELÉCTRODOS EM CONTACTO COM O ESCALPE

A magnitude da densidade de corrente nas arestas dos eléctrodos em contacto com o escalpe apresenta variações pouco significativas em função da distância entre os eléctrodos, no entanto, aumenta na aresta do eléctrodo 1 à medida que a área deste eléctrodo diminui. Os resultados obtidos para todas as montagens em estudo podem ser consultados no Anexo M. A Figura 5.23 apresenta os resultados quando a área do eléctrodo 1 é igual a 1 cm² e 35 cm² e a distância entre os

eléctrodos é 20%, 50% e 80% de D. A magnitude da densidade de corrente na aresta em contacto com o escalpe do eléctrodo 1, quando a sua área é 1 cm² é, respectivamente, 6.3 A/m², 5.7 A/m² e 5.7 A/m², enquanto que, na aresta em contacto com o escalpe do eléctrodo 2 (35 cm²), este valor é, respectivamente, 0.6 A/m², 0.5 A/m² e 0.5 A/m², existindo, assim, um decréscimo de 90.5% e de 91.2% no valor da densidade de corrente nas arestas dos dois eléctrodos em análise.

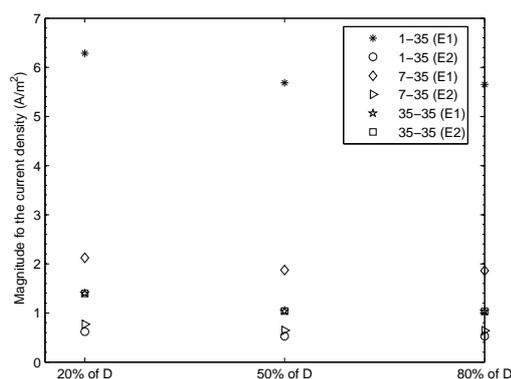


Figura 5.23: Magnitude da densidade de corrente nas arestas do eléctrodo 1 em contacto com o escalpe quando os eléctrodos estão distanciados 20%, 50% e 80% de D. A área do eléctrodo 1 varia entre 1 cm², 7 cm² e 35 cm².

EFEITO DA ALTERAÇÃO DO TAMANHO E DA DISTÂNCIA ENTRE ELÉCTRODOS NA DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE: ESTUDO DO EFEITO DO CRÂNIO E DO CSF

Foi calculada a percentagem de corrente injectada que penetra no CSF e no cérebro para todas as montagens em estudo (consultar Anexo N). Verificou-se que esta percentagem depende pouco significativamente da área do eléctrodo 1, mas significativamente da distância entre os eléctrodos, conforme pode ser observado na Figura 5.24. Deste modo, a percentagem da corrente injectada no escalpe que penetra no CSF e no cérebro varia, respectivamente, entre 46% e 82%, e 35% e 66%, à medida que a distância entre os eléctrodos aumenta.

Estando os eléctrodos afastados 50% de D e sendo a área do eléctrodo 1 de 1 cm², a corrente injectada no escalpe necessária para garantir o valor de referência no ponto PII é 0.51 mA. Desta, a percentagem que penetra no CSF é 79% e no cérebro 63%. Quando a área do eléctrodo 1 é 35 cm², injectou-se no escalpe uma corrente de 1 mA e, neste caso, a percentagem desta corrente que penetrou no CSF e no cérebro foi, respectivamente, 78% e 62%.

5.3.3 Secção III

EFEITO DA ALTERAÇÃO DA FORMA, TAMANHO, DISTÂNCIA E NÚMERO DE ELÉCTRODOS NA DISTRIBUIÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE: VARIAÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE EM PROFUNDIDADE

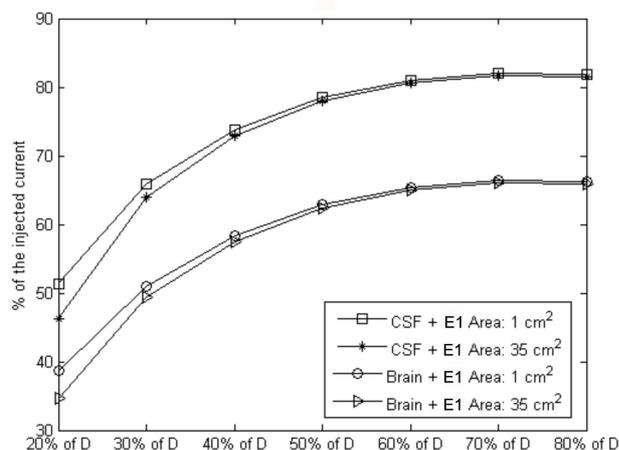


Figura 5.24: Variação da percentagem da corrente injectada no escalpe que penetra no CSF e no cérebro quando a área do eléctrodo 1 é de 1 cm² e 35 cm² em função da distância entre os eléctrodos.

A Figura 5.25 apresenta a variação da densidade de corrente em profundidade ao longo da recta radial (SIII) que passa pelo centro do cátodo (CP₅) para as três montagens de eléctrodos consideradas MIIIa, MIIIb e MIIIc. Os resultados mostram que o valor de referência para a den-

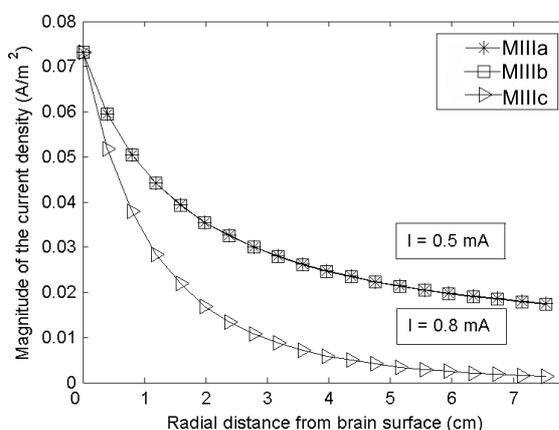


Figura 5.25: Comparação da magnitude da densidade de corrente no cérebro ao longo da recta radial (SIII) que passa pelo centro do cátodo (CP₅), nas três montagens de eléctrodos. Imagem retirada de [Faria et al., 2009a].

sidade de corrente na superfície do cérebro, 0.073 A/m², é obtido com menos corrente injectada em MIIIa e MIIIb (0.5 mA) do que na montagem MIIIc (0.8 mA). Adicionalmente, a densidade de corrente em MIIIc decai mais rapidamente em profundidade do que nas montagens MIIIa e MIIIb. Num ponto localizado 1 cm por baixo da superfície interior do crânio, a magnitude da densidade de corrente em MIIIa e MIIIb é aproximadamente 64.5% do valor máximo obtido no

cérebro, enquanto que, com MIIIC, este valor é de apenas 44.9%.

Foi também efectuado o cálculo das componentes tangencial e radial da densidade de corrente ao longo da recta SIII para as três montagens de eléctrodos. Para MIIIA, MIIIB e MIIIC, a componente radial era maior do que a componente tangencial. Por exemplo, num ponto de SIII localizado 1 cm por baixo da superfície interior do crânio, a componente tangencial nas montagens MIIIA e MIIIB era 16% do seu valor máximo obtido no cérebro, enquanto que, em MIIIC, esse valor era apenas de 3.4%. Para as montagens MIIIA e MIIIB, a componente radial nesse ponto era de 64%, enquanto que, na montagem MIIIC era de 44% em relação ao valor máximo obtido no cérebro. Deste modo, o ratio entre as componentes tangencial e radial era de 25% para MIIIA e MIIIB e 7.7% para MIIIC.

EFEITO DA ALTERAÇÃO DA FORMA, TAMANHO, DISTÂNCIA E NÚMERO DE ELÉCTRODOS NA PN: VARIAÇÃO DA DENSIDADE DE CORRENTE NA SUPERFÍCIE DO CÉREBRO AO LONGO DO ARCO AIII

A magnitude e as componentes tangencial e radial da densidade de corrente foram calculadas ao longo do arco AIII, nas três montagens em estudo. O comprimento deste arco é quatro vezes a distância angular entre C_5 e P_5 . Os resultados obtidos com as montagens MIIIA e MIIIB são, aproximadamente, análogos mas diferentes dos resultados obtidos com a configuração MIIIC (ver Figura 5.26).

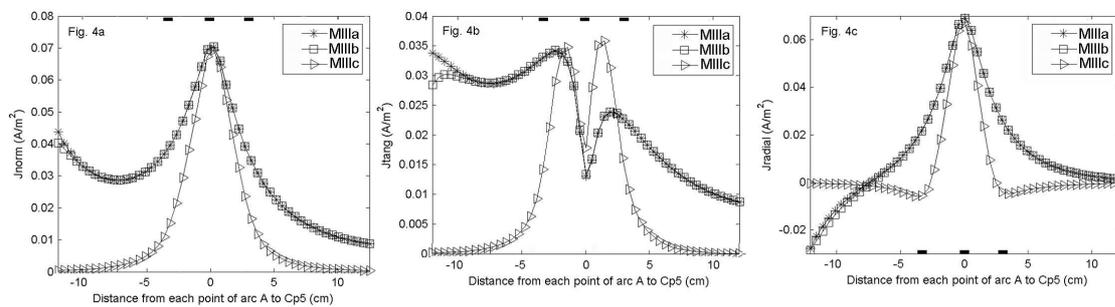


Figura 5.26: Comparação da distribuição da densidade de corrente no cérebro ao longo do arco (AIII) que passa pelos pontos C_5 , CP_5 e P_5 . Figura 5.26a representa a magnitude da densidade de corrente, Figura 5.26b o gráfico da componente tangencial, enquanto que, a Figura 5.26c, o da componente radial. Os rectângulos a preto representam a projecção radial dos eléctrodos na superfície do cérebro na montagem MIIIC. Imagem retirada de [Faria et al., 2009a].

A magnitude da densidade de corrente nas montagens MIIIA, MIIIB e MIIIC tem um máximo por baixo do cátodo (ver Figura 5.26a). Nas montagens MIIIA e MIIIB essa magnitude decresce mais lentamente com a distância ao cátodo, mas de seguida aumenta à medida que o arco se aproxima do(s) ânodo(s) - à esquerda no gráfico. Em MIIIC, esta grandeza decai rapidamente por baixo do cátodo e torna-se praticamente nula nas extremidades do arco.

A componente tangencial da densidade de corrente nas três montagens é apresentada na Figura 5.26b. A sua distribuição é praticamente indistinguível para as montagens MIIIA e MIIIB excepto perto do(s) ânodo(s), onde a componente tangencial é superior quando apenas um ânodo

é utilizado. Nas três montagens de eléctrodos, é observado um mínimo por baixo do cátodo. Para MIIIa e MIIIb, esta componente aumenta com a distância ao cátodo, atinge um máximo e mantém-se mais elevada. Em MIIIc, esta componente apresenta dois máximos por baixo de C_5 e P_5 e, de seguida, torna-se praticamente nula à medida que aumenta a distância a estes eléctrodos.

A componente radial da densidade de corrente para as três montagens em estudo é apresentada na Figura 5.26c. Esta componente é mais elevada por baixo do cátodo e decresce com a distância a este eléctrodo. Em MIIIc, esta componente decresce mais rapidamente do que em MIIIa e MIIIb e torna-se negativa por baixo dos dois ânodos C_5 e P_5 . Longe do cátodo, a componente radial em MIIIc torna-se aproximadamente nula. Em MIIIa e MIIIb, esta componente também se torna praticamente nula com a distância ao(s) ânodo(s) (à direita). Próximo do(s) ânodo(s), decresce e torna-se negativa (à esquerda).

EFEITO DA ALTERAÇÃO DA FORMA, TAMANHO, DISTÂNCIA E NÚMERO DE ELÉCTRODOS NA PN: COMPARAÇÃO DA FOCALIDADE NO CÉREBRO

O método descrito em [Carbunaru and Durand, 2001] (ver definição em (5.1)) foi utilizado para investigar a focalidade da PN nas três montagens em estudo. O valor obtido da AIII50 na montagem MIIIa foi de 19.9 cm^2 , em MIIIb, de 10.0 cm^2 e em MIIIc, de 5.2 cm^2 . O valor do VIII50 na montagem MIIIa foi de 7.3 cm^3 , em MIIIb, de 3.7 cm^2 e em MIIIc, de 1.0 cm^2 .

5.4 Discussão

Este estudo quantifica a distribuição da densidade de corrente no modelo esférico da cabeça de três e quatro camadas utilizando diferentes montagens de eléctrodos com diferentes tipos de eléctrodos: de esponja de diferentes tamanhos e de EEG; e apresenta o estudo do efeito da variação da forma, tamanho, distância e número de eléctrodos nessa distribuição. Na presente investigação, apesar da limitação do modelo esférico em termos de heterogeneidade e anisotropia, a utilização deste modelo deverá permitir uma razoável comparação das diferentes montagens de eléctrodos modeladas em termos da distribuição da densidade de corrente na vizinhança dos eléctrodos e no volume condutor, sem adicionar as complexidades e assimetrias características da cabeça humana. O estudo apresentado neste Capítulo divide-se em três Secções:

Na Secção 1) foram comparadas três montagens de eléctrodos, a primeira com dois eléctrodos de esponja de 25 cm^2 (MIa), a segunda com dois eléctrodos de EEG (MIb) e a terceira, com um sistema misto composto por um eléctrodo de esponja e um de EEG (MIc), onde os eléctrodos foram posicionados de acordo com o Sistema Internacional 10 – 20. Assim, foi analisado o efeito da forma e do tamanho dos eléctrodos e a localização do eléctrodo na região alvo. Este primeiro estudo permitiu mostrar que o sistema misto composto por um eléctrodo maior, colocado na zona contralateral que não se pretende polarizar, e um eléctrodo mais pequeno, colocado sobre a zona de interesse, MIIc permite: 1A) aumentar a focalidade da PN no córtex, uma vez que permite uma redução significativa (aproximadamente de 50%) dos efeitos funcionais da polarização na região do eléctrodo colocado no córtex frontal (Figura 5.9) e 1B) garantir a utilização de correntes de intensidade inferiores às utilizadas com a montagem tradicional de dois eléctrodos de esponja (a corrente injectada necessária para garantir o valor de referência no ponto PI foi em, MIa e MIIc,

respectivamente, 1.0 mA e 0.51 mA - Figura 5.8). Esta redução é acompanhada de um decaimento mais rápido em profundidade. Para a escolha da localização mais adequada do eléctrodo que é colocado na região de interesse, a utilização da modelação numérica é uma mais valia neste processo, pois permite determinar a posição dos eléctrodos que optimizam a densidade de corrente num dado ponto/região alvo em relação à intensidade de corrente utilizada e à sua direcção. Esta capacidade poderá ser útil na optimização da modulação da actividade cortical na epilepsia focal.

Na Secção 2), com o objectivo de investigar a utilização de um sistema misto de eléctrodos na polarização neuronal, compararam-se várias montagens de dois eléctrodos de esponja onde foi quantificado o efeito do tamanho e da distância entre os eléctrodos na distribuição da densidade de corrente no volume condutor. A área do eléctrodo 1 variou entre 1 cm², 3.5 cm², 7 cm², 12 cm², 25 cm² e 35 cm² e a distância entre os eléctrodos entre 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% e 80% de D (D=39.57 cm). Os resultados permitiram confirmar a vantagem da utilização de montagens de eléctrodos de diferentes tamanhos no aumento da focalidade da PN, sendo este aumento mais evidente quando a área do eléctrodo 1 é mais pequena, i.e., ≤ 7.0 cm² (ver Figuras 5.19 e 5.20). Por exemplo, quando os eléctrodos estavam afastados 50% de D, a redução dos efeitos funcionais por baixo do eléctrodo 2 variou entre 51% e 16% consoante a área do eléctrodo 1 era de 1 cm² e 25 cm², respectivamente, em relação ao valor obtido quando os dois eléctrodos tinham a mesma área. Ao longo do arco AIII e à medida que a distância entre os eléctrodos diminuiu, verificou-se um deslocamento evidente dos pontos máximos da magnitude da densidade de corrente existentes por baixo dos dois eléctrodos na direcção do outro eléctrodo. Quando os eléctrodos estavam afastados 50% de D e a área do eléctrodo 1 era 35 cm², este deslocamento atingiu os 17 mm, sendo nulo quando a área do eléctrodo 1 era de 1 cm². Quando os eléctrodos estavam mais próximos, 20% de D, estes dois máximos coincidiam e o seu valor aumentava, nomeadamente, quando a área do eléctrodo 1 era 25 cm²–35 cm² (ver Tabela da Figura 5.14 e Anexo F). Os resultados das Figuras 5.16 e 5.17 (ver Anexos G e H) permitem mostrar que por baixo dos eléctrodos, na superfície do córtex, a componente radial da densidade de corrente é muito elevada comparativamente à componente tangencial; esta última é praticamente nula nestas regiões e aumenta, significativamente, no centro do arco AIII à medida que os eléctrodos se aproximam. Em profundidade, para a distância anterior (20% de D), a variação da área do eléctrodo 1 de 1 cm², 3.5 cm² e 7 cm² contribuiu para uma redução da magnitude da densidade de corrente de, respectivamente, 23%, 19% e 15% relativamente ao valor obtido na montagem em que os dois eléctrodos tinham a mesma área. Com o objectivo de quantificar a magnitude da densidade de corrente nas arestas dos eléctrodos em contacto com o escalpe, os eléctrodos deste estudo foram arredondados na extremidade destas arestas, uma vez que este arredondamento permite um retrato mais real da configuração dos eléctrodos de esponja utilizados na PN. Os resultados obtidos com a montagem tradicional mostram que a densidade de corrente nestas arestas é, aproximadamente, 1 A/m², enquanto que, num sistema misto, onde a área do eléctrodo 1 é 1 cm², este valor é cerca de seis vezes superior nas arestas deste eléctrodo e cerca de 0.5 A/m² nestas arestas do eléctrodo 2 (ver Figura 5.23). É, assim, extremamente importante o controlo e a minimização das impedâncias durante a aplicação da PN para evitar queimaduras na interface eléctrodo/escalpe, nomeadamente, quando são utilizados eléctrodos mais pequenos dos que os tradicionalmente usados.

A escolha da distância mais adequada entre os eléctrodos permitirá variar a percentagem de corrente que penetra no cérebro, uma vez que a corrente injectada num eléctrodo procura o caminho que lhe oferece menos resistência até ao outro eléctrodo. Assim, quando os eléctrodos estão

próximos a corrente injectada espalha-se por uma área menor e como tal, apenas uma menor percentagem consegue penetrar radialmente no crânio. À medida que a distância entre os eléctrodos aumenta, o caminho mais curto entre os eléctrodos passa a ser através do crânio, CSF e cérebro, apesar da condutividade do crânio ser muito baixa. Com efeito, a maior parte da corrente flui através deste caminho mais curto e penetra no crânio e do mesmo modo, parte dessa corrente penetra no CSF (meio de elevada condutividade) e no cérebro. Deste modo, apenas uma parte da corrente injectada no escalpe consegue penetrar no cérebro estando, assim, esse valor dependente da distância entre os eléctrodos e, também, da condutividade dos tecidos envolventes. A quantificação da percentagem da corrente injectada que penetra no CSF e no cérebro permitiu corroborar os estudos apresentados por [Rush and Driscoll, 1968] e confirmar que há uma perda significativa da corrente injectada no escalpe, devido ao efeito condutor do escalpe e do CSF e, isolador do crânio. Esta percentagem varia consoante a distância entre os eléctrodos, no entanto, depende menos significativamente da variação da área do eléctrodo 1. Resultados semelhantes foram encontrados por [Wagner et al., 2007] utilizando eléctrodos de esponja rectangulares e quadrangulares de diferentes tamanhos. Assim, quando os eléctrodos estão afastados 50% de D, a corrente que penetra no CSF e no cérebro é, respectivamente, 78.5% e 62.9% da corrente injectada no escalpe, reduzindo-se estes valores, significativamente, quando os eléctrodos estão afastados 20% de D, para, respectivamente, 38.6% e 51.4%. Este estudo permitiu quantificar o efeito da variação do tamanho e da distância entre os eléctrodos na aplicação da PN e mostrar que as montagens de eléctrodos com sistemas mistos permitem a obtenção de um dado valor da densidade de corrente (valor de referência) na superfície do cérebro por baixo do centro do eléctrodo 1 com menos corrente injectada. Para além disso, os sistemas mistos permitem não só o aumento da focalidade na zona de interesse, como também a aplicação da PN em simultâneo com o EEG (ver Capítulo 6). Adicionalmente, foi possível mostrar que o valor da magnitude da densidade de corrente nas arestas dos eléctrodos pequenos (1 cm^2) em contacto com o escalpe, é seis vezes superior ao encontrado nas respectivas arestas dos eléctrodos da montagem tradicional. Para evitar possíveis queimaduras no escalpe, a prática clínica da Neurofisiologia contempla a monitorização constante das impedâncias eléctrodo/escalpe possibilitando a utilização de eléctrodos de tamanho inferior na PN de forma mais segura.

Secção 3), depois de estabelecida a vantagem da utilização de eléctrodos pequenos na PN, foi feita a comparação de três montagens de eléctrodos de EEG, localizados através da utilização do Sistema Internacional 10-10 e estudado o efeito da forma, tamanho, distância e número de eléctrodos na distribuição da densidade de corrente no volume condutor. Os resultados obtidos corroboram os da Secção anterior e mostram que estes eléctrodos permitem a utilização da PN com correntes mais baixas, mas não tanto como os valores obtidos com o quociente I/A , e contribuem para o aumento da focalidade na região de interesse. Adicionalmente, possibilitam a utilização da PN concomitantemente com o EEG, uma vez que podem ser posicionados no Sistema Internacional 10 – 10, nas toucas de EEG, sendo possível a utilização do gel condutor em detrimento do soro fisiológico. A comparação das montagens MIIIa, MIIIb e MIIIc sugere que a utilização de vários ânodos e um cátodo na polarização catódica possibilita o aumento da focalidade da polarização cortical pois dá lugar à redução dos efeitos funcionais da polarização anódica (ver Figura 5.7). Por exemplo, a magnitude da densidade de corrente num ponto na superfície do cérebro por baixo do centro de FP_z é 40% inferior ao valor obtido no mesmo ponto com a montagem MIIIa, o que permite melhorar a interpretação dos efeitos funcionais da polarização

([Nitsche et al., 2007]). A comparação das montagens MIIIb e MIIIc mostra que, no córtex, a MIIIc é mais focal por baixo do cátodo do que a MIIIb, no entanto, em MIIIc a corrente injectada é superior, 0.8 mA, em vez de 0.5 mA, que é o valor necessário em MIIIb para obter o valor de referência no ponto alvo (ver Figura 5.26c). Estes resultados estão de acordo com os apresentados em [Datta et al., 2009] usando eléctricos cilíndricos. Estes resultados evidenciam que em MIIIc a componente radial da densidade de corrente por baixo dos ânodos é 10% do valor obtido por baixo do cátodo. Assim, MIIIc afecta, quase exclusivamente, uma pequena área do cérebro por baixo do cátodo. No entanto, a polarização de regiões mais profundas é melhor conseguida com MIIIb. Esta montagem é também focal por baixo do cátodo, precisa de uma corrente injectada inferior e apresenta valores mais elevados para a densidade de corrente em profundidade.

Tal como foi referido na Secção II, cálculos preliminares indicam que a densidade de corrente nas arestas dos eléctrodos de EEG em contacto com o escalpe deverá ser de aproximadamente dez vezes superior à obtida nestas arestas de um eléctrodo de 35 cm². Estes cálculos numéricos foram obtidos considerando que os cilindros de gel representativos do eléctrodo de EEG e do seu adaptador eram perpendiculares ao escalpe. Na prática clínica isso não acontece, uma vez que o gel, ao ser colocado no eléctrodo de EEG, espalha-se de forma gradual sendo o contacto com o escalpe arredondado perto da interface (tipo *fillet*), devendo por isso estes valores ser um pouco inferiores. Para contornar a possibilidade de sobreaquecimento nas periferias dos eléctrodos em contacto com o escalpe, é contudo, extremamente importante, o controlo e minimização das impedâncias eléctrodo/escalpe, utilizando, por exemplo, os procedimentos da prática corrente da Neurofisiologia que contribuem assim, para o aumento da segurança na aplicação desta técnica.

Os resultados encontrados na presente investigação sugerem que a utilização de um sistema misto permite 1) melhorar a interpretação dos efeitos funcionais da polarização, uma vez que restringe os seus efeitos a zonas corticais bem definidas e 2) evitar os efeitos reversos por baixo do(s) ânodo(s), o que é de especial interesse no contexto clínico, como por exemplo, no tratamento da epilepsia ([Nitsche et al., 2007]).

Os valores da densidade corrente obtidos no cérebro variaram consoante o modelo utilizado (de três ou quatro camadas). A presença do CSF permitiu ter em consideração o seu efeito protector do cérebro devido à sua elevada condutividade e, deste modo, a utilização de um modelo mais realista. Os valores obtidos para a densidade de corrente no cérebro na Secção I são coerentes com os encontrados no artigo de [Miranda et al., 2006], onde a corrente injectada foi de 2 mA e a densidade de corrente máxima obtida no cérebro, por baixo do centro do eléctrodo do córtex motor, foi de 0.145 A/m², ou seja, se a corrente injectada tivesse sido de 1 mA, o valor máximo obtido para a densidade de corrente cérebro seria de 0.07 A/m², valor coerente com o encontrado na Secção I, de 0.069 A/m². Os resultados obtidos no Capítulo 4 mostram que a densidade de corrente no cérebro, obtida quando se utiliza o modelo das três camadas, e os valores de condutividade para o escalpe, crânio e cérebro utilizados nas Secções II e III, é de 0.087 A/m². A diferença existente entre este resultado e o obtido nas Secções II e III (de 0.073 A/m²) é apenas devida à introdução do CSF no modelo. Quando comparamos o valor obtido no ponto alvo na Secção I (0.069 A/m²) com o obtido no Capítulo 4 (0.087 A/m²) constatamos que a diferença existente é devida à alteração dos valores da condutividade das três camadas do modelo numérico.

A construção de modelos numéricos mais realistas da cabeça permitirá aumentar a precisão do cálculo da densidade de corrente no volume condutor, o que pode ser conseguido incorporando no modelo numérico a informação anatómica da MRI de cada indivíduo e os valores da

condutividade obtidos através do tensor de difusão (DT-MRI) ([Miranda et al., 2003]).

Os resultados apresentados neste Capítulo corroboram o estudo apresentado em [Miranda et al., 2009] (ver Capítulo 4) pois permitem mostrar que o cálculo da densidade de corrente no cérebro não pode ser efectuado recorrendo à expressão $J = I/A$. Por exemplo, na Secção II, o valor da magnitude da densidade de corrente no ponto PII foi mantido constante e igual a 0.073 A/m^2 ; deste modo, variando a área do eléctrodo 1 de um factor de dez, ou seja, de 35 cm^2 para 3.5 cm^2 , segundo a expressão anterior, o valor da corrente injectada (I) devia variar também de um factor de dez, o que na realidade não acontece, pois, por exemplo, quando os eléctrodos estão afastados 50% de D, a corrente injectada na primeira montagem foi de 1 mA e na segunda, de apenas, 0.56 mA.

O tipo de modelação apresentada neste Capítulo poderá contribuir para a escolha da montagem de eléctrodos mais adequada, tendo em conta uma determinada aplicação da PN. A escolha da montagem que maximiza a densidade de corrente numa região alvo do cérebro poderá ser útil na optimização da modulação da excitabilidade cortical e depende do tamanho e da distância entre os eléctrodos. Assim, se estes estiverem próximos, a polarização dos tecidos será efectuada à superfície e, se os eléctrodos estiverem mais afastados, esta será realizada mais em profundidade (ver Figura 5.21). Resultados semelhantes foram apresentados em [Datta et al., 2008] em montagens com eléctrodos pequenos cilíndricos e de igual tamanho. Adicionalmente, o conhecimento sobre a direcção da corrente, obtida numa região alvo com uma determinada montagem de eléctrodos, poderá ser útil quando se conhecem as propriedades electrofisiológicas dos neurónios da zona alvo e a sua orientação relativa ao campo eléctrico aplicado, uma vez que, campos eléctricos uniformes, preferencialmente, polarizam as estruturas neuronais orientadas paralelamente na direcção do campo eléctrico ([Ranck, 1975]).

Deverão ser realizados estudos clínicos adicionais que utilizem na aplicação da PN eléctrodos pequenos e de diferentes tamanhos pois não só poderão confirmar se as montagens propostas produzem efeitos funcionais nas regiões de interesse e são capazes de modular a excitabilidade cortical, validando, deste modo, os resultados numéricos obtidos neste Capítulo, como também, permitirão a definição de novos padrões de segurança e protocolos de utilização da PN.

Capítulo 6

Aplicação Clínica da Polarização Neuronal à Epilepsia

As epilepsias são doenças caracterizadas pela ocorrência de forma aleatória, e sem desencadeantes aparentes, de alterações paroxísticas do comportamento, associadas à ocorrência em determinadas estruturas cerebrais de uma actividade neuronal anormal. Estas alterações são devidas a sincronizações patológicas da actividade de certas redes neuronais que passam a apresentar um ritmo autónomo e muito distinto da actividade fisiológica usual. As manifestações sintomáticas da epilepsia dependem das áreas cerebrais onde as redes neuronais afectadas estão localizadas ([Lopes da Silva, 2007]), bem como do impacto que a disfunção local de parte do cérebro ocasiona na função global do mesmo. As epilepsias são doenças neurológicas com elevada prevalência na população em geral. Estima-se que afectam cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Em Portugal, cerca de 40 – 70 mil indivíduos apresentam uma qualquer forma de epilepsia, prejudicando drasticamente a sua vida quotidiana individual bem como a dos seus familiares, tendo por isso um impacto significativo nos sistemas de saúde e cuidados sociais ([Pinto et al., 2007]).

A terapia mais utilizada para controlo desta doença está associada ao recurso a fármacos antiepilépticos que, através da modulação do equilíbrio excitação/inibição, pretendem ocasionar um estado de menor susceptibilidade para a ocorrência de crises epilépticas. No entanto, cerca de 30% dos pacientes não respondem à terapia farmacológica [Schiller and Najjar, 2008], sendo que nestes casos se considera a possibilidade de tratamentos alternativos, nos quais sobressaem a cirurgia da epilepsia, a estimulação do nervo vago ([Grooves and Brown, 2005]) e a dieta cetogénica ([Starbala and Bawa, 2007]). A cirurgia da epilepsia é a metodologia com melhores resultados em termos de controlo das crises nos casos refractários, sendo no entanto pouco acessível, por motivos diversos, que incluem razões económicas, culturais e logísticas (poucos centros, por exemplo, a nível nacional). Mesmo os doentes que são submetidos a avaliação prévia, na sua maioria não chegam a ser intervencionados, em grande parte pela incapacidade para determinar de forma inequívoca a área cerebral que origina as crises. No entanto, mesmo naqueles onde a cirurgia é possível, depois da cirurgia, 30% a 50% dos pacientes não estão totalmente livres do aparecimento de novas crises epilépticas ([Nitsche and Paulus, 2009b]). Existe assim um número significativo de doentes fármaco-resistentes para os quais a cirurgia não representa alternativa viável e que poderão beneficiar de outros métodos de tratamento que até ao momento são relati-

vamente poucos eficazes (por exemplo, a estimulação do nervo vago) ou difíceis de tolerar (por exemplo, a dieta cetogénica). Deste modo, o desenvolvimento de novos métodos de tratamento com baixa morbilidade e fáceis de aplicar tem assim o maior interesse e representa o foco deste trabalho.

Na presente investigação pretendemos determinar a eventual capacidade das correntes DC transcranianas em modular a actividade epiléptica interictal nas epilepsias focais refractárias à terapia farmacológica. Esta técnica de polarização neuronal é não invasiva e, pelos estudos de modelação realizados nos Capítulos 4 e 5, o recurso a uma montagem de eléctrodos com um sistema misto (um cátodo, colocado na região do foco epiléptico e vários ânodos afastados do cátodo e colocados numa região onde não existe actividade epileptogénica) permite obter uma boa focalidade da polarização catódica (inibitória) reduzindo simultaneamente a polarização anódica que possui características antagónicas e potencialmente indesejáveis em epilepsia. Os estudos e os resultados obtidos encontram-se compilados neste Capítulo da dissertação e podem dividir-se em duas etapas: 1) Descrição metodológica de um sistema que permite a aplicação da PN na epilepsia refractária em simultâneo com o registo do EEG e 2) Apresentação dos resultados preliminares da aplicação do sistema proposto na etapa 1) em doentes com epilepsia refractária. Esta investigação clínica foi aprovada pela Comissão de Ética do Centro Hospital Psiquiátrico de Lisboa e foi realizada com dois parceiros clínicos do serviço de Neurofisiologia do Hospital Júlio de Matos (Dr. Alberto Leal) e do Hospital D. Estefânia (Dra. Ana Isabel Dias) ambos em Lisboa que, gentilmente, colocaram à disposição todos os meios necessários à realização da presente investigação clínica.

Este trabalho foi publicado em dois congressos nacionais na forma de comunicação escrita com a vertente de apresentação oral e encontra-se também submetido sob a forma de artigo científico à revista *Clinical Neurophysiology*. Foi ainda distinguido pela Sociedade Portuguesa de Neurologia com o 1º lugar no prémio *António Flores* 2009, que distingue o melhor *poster* apresentado no Neuro 2009. Segue-se uma compilação das publicações:

- Paula Faria^{1,2}, Pedro C. Miranda¹ e Alberto Leal³; 1. Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa; 2. Escola Superior de Tecnologia e Gestão de Leiria, Instituto Politécnico de Leiria; 3. Serviço de Neurofisiologia, Hospital Júlio de Matos, Lisboa; *Aplicação da estimulação transcraniana de correntes contínuas à epilepsia focal refractária: análise metodológica*, 21º Encontro Nacional de Epileptologia, Março 13 – 14/2009; Coimbra, Portugal.

- Paula Faria^{1,2}, Pedro C. Miranda¹ e Alberto Leal³; 1. Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa; 2. Escola Superior de Tecnologia e Gestão de Leiria, Instituto Politécnico de Leiria; 3. Serviço de Neurofisiologia, Hospital Júlio de Matos, Lisboa; *Modulação da actividade paroxística interictal através da aplicação de corrente continua transcraniana*, Neuro 2009 (Reunião conjunta entre as Sociedades Portuguesas de Neurologia e Neurocirurgia), Maio 14 – 16/2009; Santa Eulália - Algarve, Portugal. Este trabalho recebeu o 1º lugar no prémio *António Flores* que premiou o melhor poster apresentado na reunião conjunta entre as Sociedades Portuguesas

de Neurologia e Neurocirurgia.

- Paula Faria^{1,2}, Pedro C. Miranda¹, Ana I. Dias³ and Alberto Leal⁴; 1. Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, Faculty of Science, University of Lisbon, Portugal; 2. School of Technology and Management, Polytechnic Institute of Leiria, Portugal; 3. Department of Pediatric Neurology, Hospital Dona Estefânia, Lisbon, Portugal; 4. Neurophysiology Department, Júlio de Matos Hospital, Lisbon, Portugal; *Methodological description of a system for recording the EEG during transcranial DC stimulation, with clinical application in focal refractory epilepsy*, Clinical Neurophysiology, submitted in July, 2009.

6.1 Introdução

A demonstração de que a polarização neuronal utilizando correntes contínuas de baixa intensidade é capaz de modular a excitabilidade neuronal e os potenciais evocados no córtex foi realizada em experiências *in vivo* em pequenos animais, por exemplo, no gato [Creutzfeldt et al., 1962] e no rato [Bindman et al., 1962]. Deste modo, quer a activação, quer a supressão da actividade neuronal estão dependentes do tipo de polarização utilizada (anódica ou catódica) e o facto de a polarização anódica permitir a activação, e a catódica a supressão, foi repetidamente demonstrado por [Purpura and McMurtry, 1965]. A observação, num estudo *in vivo* com coelhos, desenvolvido por [Goldring and O'Leary, 1951], de que a aplicação de uma polarização anódica constante era capaz de produzir actividade paroxística, enquanto que a polarização catódica era capaz de a suprimir, sugere que a modulação da excitabilidade cortical através da polarização cortical inibitória poderá ser um método com interessantes aplicações terapêuticas na epilepsia. A demonstração de que o seu efeito na excitabilidade cortical se pode prolongar para além do período de polarização ([Bindman et al., 1964]) reforçou ainda mais o potencial valor deste método na terapia das epilepsias.

A primeira aplicação da polarização neuronal em humanos foi realizada pouco tempo depois dos estudos demonstrativos anteriores por ([Lippold and Redfearn, 1964], [Redfearn et al., 1964]). No caso da depressão, foi efectuado um estudo piloto com resultados promissores ([Costain et al., 1964]). No entanto, apesar dos resultados optimistas obtidos nestes estudos, estes não conseguiram ser reproduzidos nas investigações posteriores (revisto em [Lolas, 1977]) e assim, não existindo a possibilidade de investigar o seu efeito a nível cerebral através de meios não invasivos, a utilização da polarização cortical com correntes contínuas de baixa intensidade em humanos teve reduzido impacto clínico.

Contudo, desenvolvimentos tecnológicos recentes permitiram a utilização da estimulação magnética transcraniana e da electromiografia para mostrar a eficácia da polarização neuronal na alteração da excitabilidade do córtex motor em estudos *in vivo* em humanos ([Priori et al., 1998], [Nitsche and Paulus, 2000], [Nitsche and Paulus, 2001], [Priori, 2003]) (ver detalhes no Capítulo 2 - Secção 2.3 - Subsecção 2.3.1). Este facto gerou um renovado entusiasmo na comunidade científica que iniciou a utilização das correntes DC em humanos numa panóplia de aplicações funcionais e patologias. As vantagens da sua utilização são inúmeras: é uma técnica não invasiva, indolor, económica, portátil e segura, quando correntes ≤ 1 mA são utilizadas ([Nitsche et al., 2003b], [Iyer et al., 2005], [Poreisz et al., 2007]). A capacidade para modular a relação entre

excitação e inibição a nível cerebral veio relançar o seu potencial uso como terapia na epilepsia humana, em que esta relação está patologicamente alterada. Demonstrações recentes do benefício da aplicação de correntes contínuas de baixa intensidade na modulação da actividade epiléptica em estudos em ratos *in vitro* ([Ghai et al., 2000]) e *in vivo* ([Liebetanz et al., 2006]) e, também em humanos ([Fregni et al., 2006b]) adicionaram uma força maior ao potencial papel da PN nesta patologia.

A aplicação da PN pode, actualmente, beneficiar dos recentes desenvolvimentos na construção de modelos numéricos detalhados da cabeça humana ([Miranda et al., 2006], [Wagner et al., 2007], [Datta et al., 2008], [Faria et al., 2009a], [Datta et al., 2009]) que permitem não só a determinação da magnitude e direcção do campo eléctrico no cérebro, como também otimizar a localização dos eléctrodos de polarização no escalpe, de modo a maximizar o efeito do campo eléctrico na zona alvo no cérebro, para uma dada intensidade de corrente.

Apesar do interesse nesta técnica, algumas questões sobre o seu funcionamento permanecem sem resposta e, até agora, apenas um estudo ([Fregni et al., 2006b]) a aplicou na epilepsia em humanos. Apesar de uma significativa redução da actividade epiléptica interictal ter sido contabilizada depois da única sessão de 20 minutos de polarização, determinados problemas metodológicos, como a heterogeneidade dos pacientes e a complexidade da natureza da epilepsia de alguns dos indivíduos, impossibilitam uma resposta definitiva sobre a capacidade da PN ser eficaz na modulação da actividade epiléptica humana.

O uso clínico desta técnica em pacientes com epilepsia requer uma avaliação detalhada da sua aplicabilidade quer em termos de segurança, quer em termos de tolerabilidade. No nosso ponto de vista, as características mais importantes de um sistema para a aplicação clínica da PN na epilepsia humana são: 1) boa tolerabilidade e 2) possibilidade de monitorizar continuamente os efeitos da corrente na actividade epiléptica. Com os anteriores objectivos em mente apresentamos um sistema que possibilita ultrapassar alguns dos problemas associados à aplicação da PN na epilepsia humana, consistindo num sistema conjunto de PN e registo concomitante do EEG no escalpe, que permite: 1) a realização do registo contínuo da actividade epileptogénica durante a sessão da PN; 2) quantificar com precisão os eventos interictais e 3) otimizar a montagem de eléctrodos de polarização, de acordo com diferentes tipos de focos epilépticos intracranianos.

No seguimento, descreve-se o sistema e os resultados preliminares da sua aplicação em doentes com epilepsia refractária.

6.2 Métodos

6.2.1 Descrição dos Participantes no Estudo

O consentimento escrito por parte de todos os participantes e dos tutores dos doentes foi obtido antes da sua inclusão na presente investigação. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa, Portugal.

Descrição dos Voluntários

Um grupo de quinze voluntários saudáveis com idades compreendidas entre 20 e 32 anos foi submetido aos testes iniciais de aplicação da polarização neuronal, em simultâneo com o registo

do EEG. Os objectivos destas experiências foram: 1) testar a tolerabilidade da polarização nas áreas centrais com correntes até 1 mA e 2) testar a possibilidade de recuperar um registo do EEG, perto dos eléctrodos de polarização, legível e limpo.

Descrição dos Doentes

- Doente 1

O primeiro doente (doente 1) é um indivíduo do sexo masculino de onze anos de idade com epilepsia refractária à terapia farmacológica. Um estudo clínico detalhado do paciente, incluindo registos EEG seriados de longa duração, demonstrou moderada actividade paroxística interictal nas regiões centrais de ambos os hemisférios durante a vigília, que acentuava de forma muito marcada durante o sono. Uma melhor caracterização da distribuição espacial dos paroxismos no escalpe foi obtida através de um registo do EEG com alta densidade de eléctrodos (82). Este estudo localizou o seu máximo na região correspondente aos eléctrodos C₅ e C₄ do Sistema Internacional 10–10 (ver Figuras 6.1 e 6.2), tendo uma análise da evolução temporal da topografia do potencial eléctrico ao longo das pontas estabelecido tratar-se de focos independentes nos dois hemisférios (ver Figura 6.2). O exame de Ressonância Magnética Encefálica falhou na demonstração de qualquer lesão estrutural. A epilepsia deste doente revelou-se refractária à terapêutica farmacológica, tendo o mesmo sido previamente recusado para cirurgia da epilepsia.

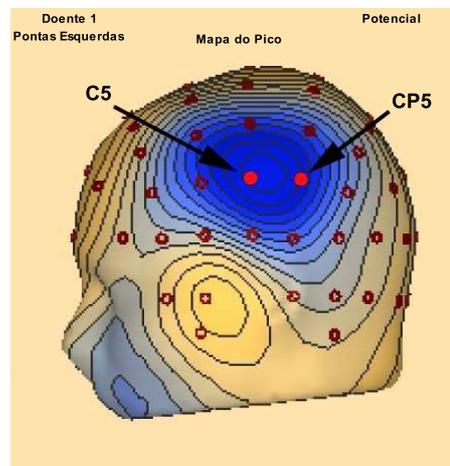


Figura 6.1: Representação do mapa do potencial eléctrico no pico do paroxismo C₅ do Doente 1 (das pontas esquerdas). Encontra-se identificado o eléctrodo de polarização CP₅ (seta à direita) e o eléctrodo de registo C₅ (seta à esquerda). Imagem construída no software Besa e cedida gentilmente pelo Dr. Alberto Leal.

- Doente 2

O doente 2 é um indivíduo do sexo masculino de sete anos de idade com Síndrome de Landau-Kleffner (LKS). Este síndrome tipicamente surge em indivíduos previamente saudáveis que progressivamente perdem a linguagem receptiva e expressiva, facto que coincide com o aparecimento

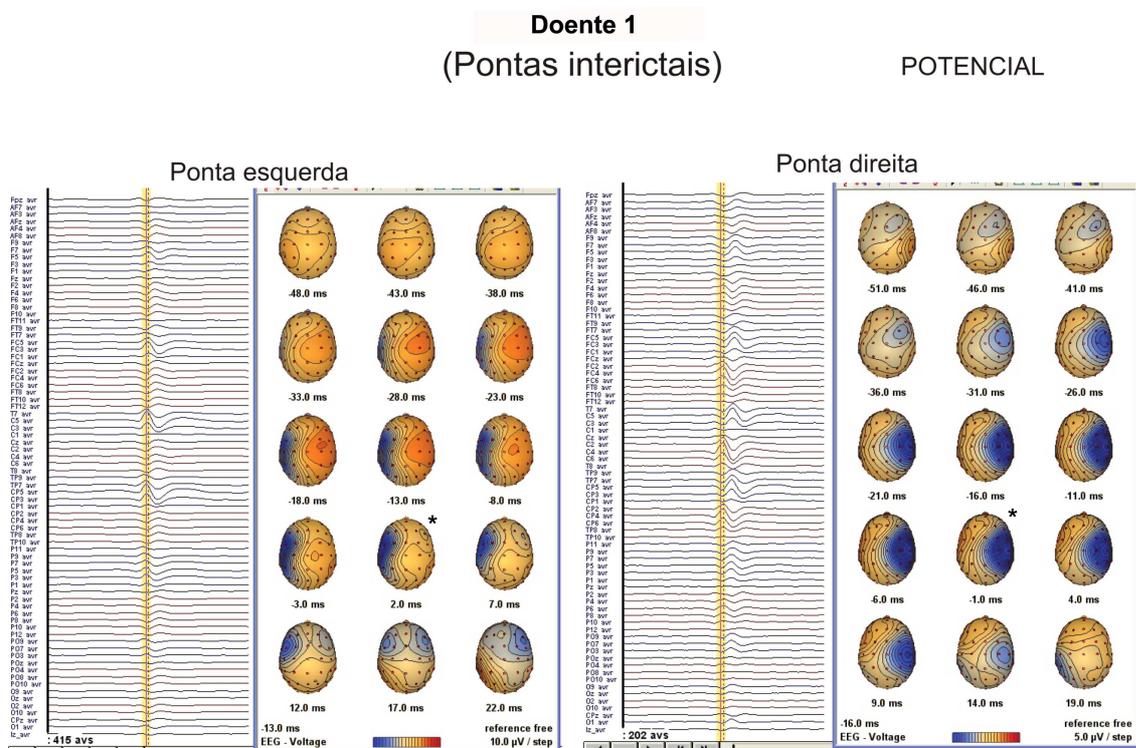


Figura 6.2: Caracterização da evolução temporal da topografia do potencial eléctrico entre o início e o final dos paroxismos do doente 1, que permite identificar uma topografia estável nos dois hemisférios não existindo evidência de qualquer propagação contralateral. Os asteriscos na Figura identificam a topografia do potencial eléctrico que corresponde ao ponto mais perto do pico do paroxismo. Imagem construída no software Besa e cedida gentilmente pelo Dr. Alberto Leal.

de actividade paroxística no EEG, sobre as áreas corticais da linguagem ([Shorvon, 2005]). Um estudo clínico-neurofisiológico detalhado do paciente demonstrou moderada actividade paroxística nas regiões centrais de ambos os hemisférios durante a vigília, que acentuava marcadamente durante o sono. Uma melhor representação gráfica do potencial no escalpe foi obtida através de um registo do EEG de 82 canais, que localizou o seu máximo nas regiões correspondentes aos eléctrodos C₅ e C₆ do Sistema Internacional 10 – 10 (ver Figuras 6.3 e 6.4). O estudo da evolução da topografia do potencial no escalpe permitiu identificar uma sincronização bilateral a partir do hemisfério esquerdo (ver Figura 6.4), não tendo os paroxismos hemisféricos direitos origem independente. A Ressonância Magnética Encefálica falhou na demonstração de qualquer lesão estrutural. A epilepsia deste doente revelou-se igualmente refractária à terapêutica farmacológica e o paciente foi previamente recusado para a cirurgia da epilepsia.

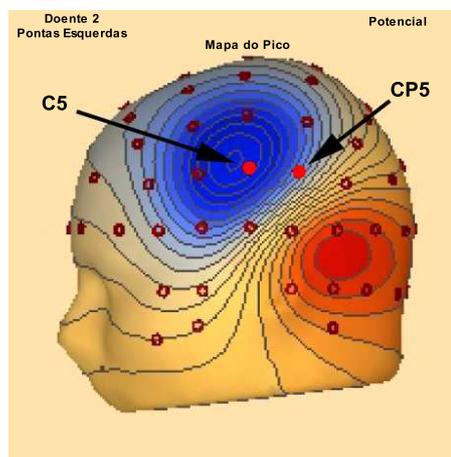


Figura 6.3: Representação do mapa do potencial eléctrico no pico do paroxismo C_5 do Doente 2 (das pontas esquerdas). Encontra-se identificado o eléctrodo de polarização CP_5 (seta à direita) e o eléctrodo de registo C_5 (seta à esquerda). Imagem construída no software Besa e cedida gentilmente pelo Dr. Alberto Leal.

6.2.2 Registo e Processamento do EEG

No registo do EEG foram utilizados eléctrodos de AgCl em forma de anel, com 1.18 cm de diâmetro, colocados em adaptadores de plástico nas posições correspondentes ao Sistema Internacional 10 – 10 na touca de EEG - Easycap, Herrsching-Breitbrunn, Alemanha - (ver Figura 6.5). Para a preparação da pele (escalpe) foi utilizado um gel abrasivo (Skin Pure, Nihon Kohden Inc, Japão) e de seguida um gel condutor (Electrocap Inc, Eaton, EUA) que foi aplicado em cada eléctrodo. As impedâncias eléctrodo/escalpe foram monitorizadas no início de cada sessão e mantidas abaixo dos 5 k Ω . O sinal do EEG foi registado utilizando um electroencefalógrafo AC de 32 canais (SynAmps, Neuroscan, Charlotte, EUA), com uma taxa de amostragem de 500 Hz e filtros "passa alto" e "passa baixo", respectivamente, de 0.5 Hz e 70 Hz. A montagem de eléctrodos utilizada encontra-se representada na Figura 6.6. A referência (TP_{10}) e a terra (P_6) e os 24 eléctrodos de registo considerados foram: F_8 , F_4 , F_z , F_3 , F_7 , FC_4 , FC_3 , T_4 , C_6 , C_4 , C_2 , C_1 , C_3 , C_5 , T_3 , CP_4 , CP_3 , T_6 , P_4 , P_z , P_3 , T_5 , O_2 , O_1 .

Durante a aplicação da PN, o aparelho de estimulação utilizado ajustava de forma contínua a diferença de potencial entre os eléctrodos de polarização de modo a manter constante a intensidade da corrente injectada. A aplicação da PN introduziu um artefacto significativo nos eléctrodos de polarização, que prejudicavam fortemente a leitura do EEG. A remoção deste artefacto foi realizada através do recurso a duas ferramentas: a remoção *online* e a remoção *offline*. A primeira encontra-se desenvolvida no Software Acquire 4.3.3 (Neuroscan, Charlotte, EUA) para a remoção dos artefactos obtidos nos registos de MRI, através de um ajuste apropriado dos parâmetros relevantes. A segunda foi realizada recorrendo à Análise de Componentes Independentes (ICA) da *toolbox* do MATLAB: EEGLAB ([Delorme and Makeig, 2004]). Nesta última metodologia, os registos contínuos do EEG são decompostos numa configuração matematicamente equivalente de componentes independentes (ICs). Admite-se que estas componentes são

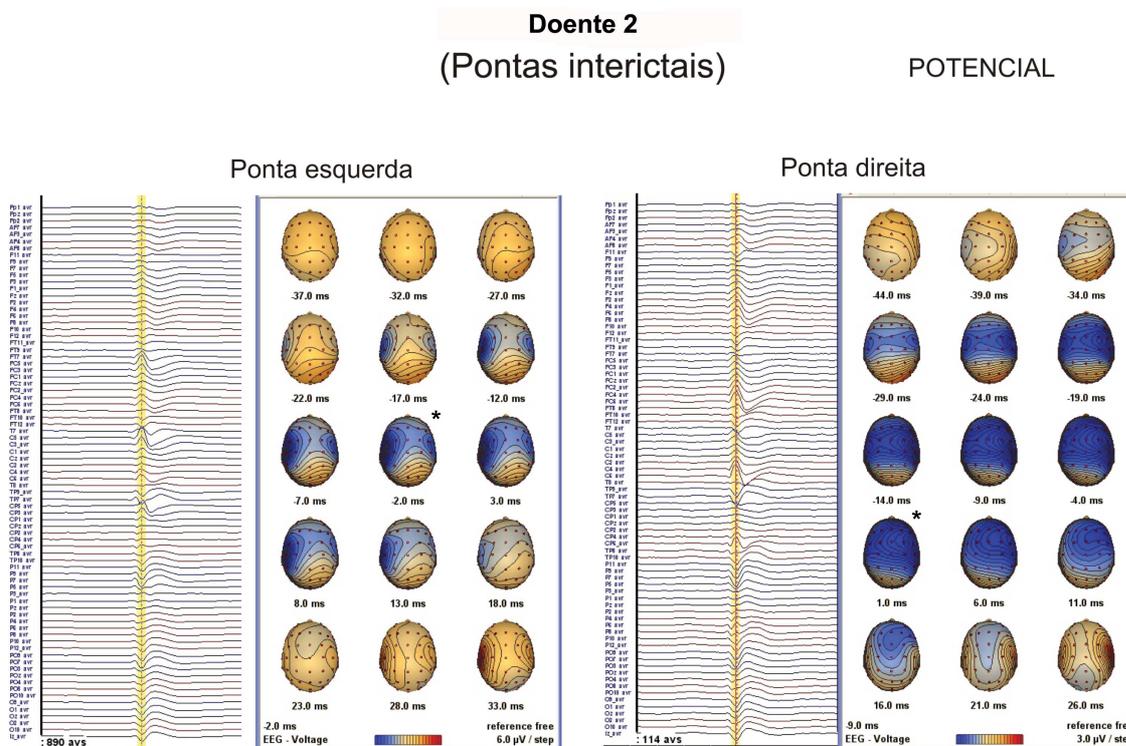


Figura 6.4: Caracterização da evolução temporal da topografia do potencial eléctrico entre o início e o final dos paroxismos do doente 2, que permite identificar uma topografia estável para os paroxismos hemisféricos esquerdos, mas uma topografia com um componente contralateral inicial para os paroxismos direitos. Esta observação configura a existência de sincronização bilateral a partir do hemisfério esquerdo. Os asteriscos na Figura identificam a topografia do potencial eléctrico que corresponde ao ponto mais perto do pico do paroxismo. Imagem construída no software Besa e cedida gentilmente pelo Dr. Alberto Leal.

estatisticamente independentes e que não seguem uma distribuição Normal e podem ser obtidas através da maximização da sua não normalidade ([Bell and Sejnowski, 1995]). A decomposição foi efectuada utilizando o algoritmo Infomax implementado no software EEGLAB. A filtragem do sinal de EEG é realizada anulando os coeficientes das ICs, cuja dinâmica temporal se aproxima do artefacto provocado pela aplicação da PN, sendo depois o sinal reconstruído a partir das ICs restantes (ver Figura 6.7).

6.2.3 Polarização Neuronal

A corrente DC foi aplicada através de eléctrodos de AgCl semelhantes aos utilizados no registo do EEG (ver Figura 6.5). O escalpe foi preparado com a utilização de um gel abrasivo e foi aplicado um gel condutor análogo ao utilizado no registo de EEG, que permitiu manter as impedâncias abaixo dos 5 k Ω . A corrente foi aplicada através de um aparelho de estimulação da marca Phoresor 850 (Iomed Inc, Sal Lake City, EUA), que permite a aplicação de correntes contínuas até 4 mA, com a possibilidade da sua intensidade poder subir ou descer em intervalos de 0.1 mA de

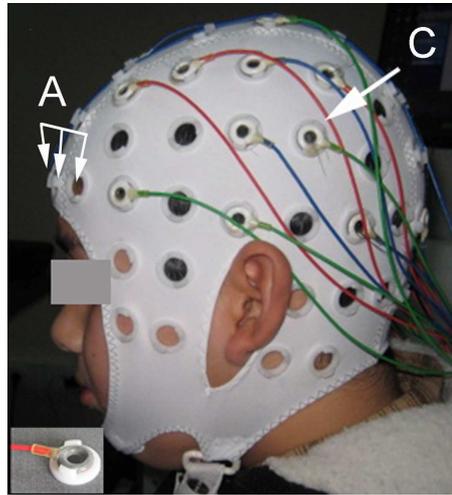


Figura 6.5: Preparação do paciente para o registo do EEG e aplicação da polarização neuronal. Os eléctrodos de registo e de polarização encontram-se colocados no Sistema Internacional 10 – 10 na touca de EEG. O cátodo (seta C) encontra-se na posição CP₅ e os três ânodos (setas A) nas posições FP₁, FP_z e FP₂. Um eléctrodo de EEG colocado no seu adaptador encontra-se representado no canto inferior esquerdo.

forma gradual (em rampa). Na presente investigação, a intensidade de corrente não ultrapassou 1 mA.

Em ambos os estudos (o primeiro com os 15 voluntários e o segundo com os dois doentes), com o objectivo de diminuir a intensidade da polarização anódica, foram utilizados três eléctrodos adjacentes como ânodos (setas A na Figura 6.5) e um único eléctrodo como cátodo. Uma vez que não existia actividade epiléptica detectável na região dos ânodos, estes foram colocados, nos dois estudos, perto da sua localização habitual para polarização otimizada das regiões centrais (por cima da sobrancelha contralateral) ([Nitsche and Paulus, 2000]). O cátodo foi colocado, em ambos os estudos, na posição CP₅, como indicado pelo seta C na Figura 6.5. A escolha da localização do cátodo, no caso dos voluntários, teve como objectivo maximizar a polarização das regiões centrais do hemisfério esquerdo. No caso do doente 1, tendo em conta que o doente tinha dois focos independentes em ambos os hemisférios, optou-se pela polarização no hemisfério esquerdo, enquanto que o hemisfério direito foi considerado como controlo (ver Figura 6.2). No caso do doente 2, a polarização foi realizada no hemisfério esquerdo, dada a existência de uma sincronização bilateral a partir deste hemisfério (ver Figura 6.4). Em ambos os estudos (com os voluntários e com os doentes), foi utilizada a polarização neuronal catódica e a variação da intensidade de corrente injectada foi feita de forma gradual (em rampa).

6.2.4 Protocolo Experimental

Voluntários

O protocolo experimental dividiu-se em três sessões por cada indivíduo, realizadas à tarde e intervaladas de 15 minutos. Na primeira foi realizado o registo contínuo do EEG durante 5 minutos,

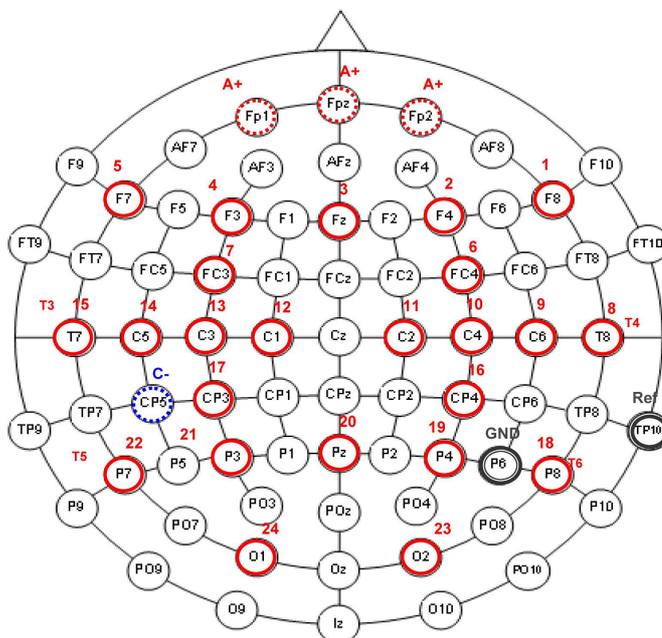


Figura 6.6: Montagem de electrodos do Sistema Internacional 10–10 utilizada nas sessões de polarização neuronal. A vermelho (linha a cheio) encontram-se os electrodos de registo do EEG, enquanto que a vermelho (linha a tracejado) encontram-se os três ânodos. A azul (linha a tracejado) encontra-se identificado o cátodo. A terra e a referência foram colocadas nas posições P₆ e TP₁₀, respectivamente.

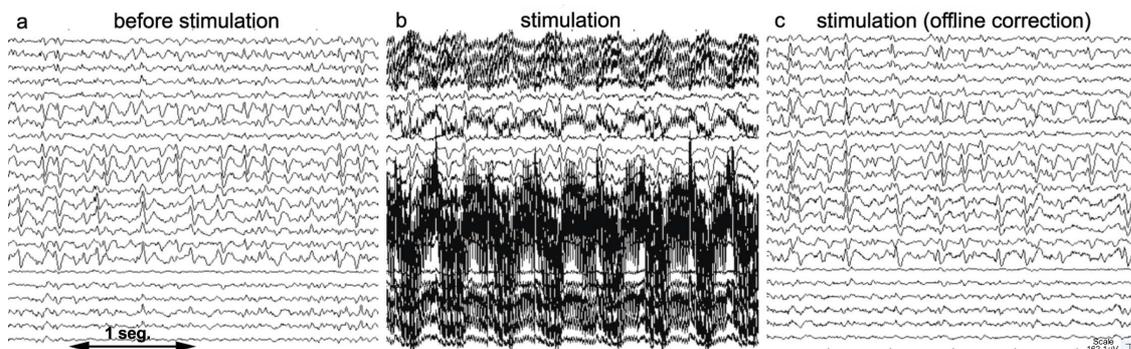


Figura 6.7: EEG do doente (1) com epilepsia. O EEG representa uma actividade interictal abundante a) antes da polarização neuronal e b) durante a polarização neuronal. O artefacto que surge no EEG causado pela polarização neuronal impede totalmente a avaliação da actividade epiléptica na vizinhança dos electrodos de polarização. c) A remoção *offline* do artefacto permite uma leitura clara do EEG durante o período de polarização.

seguido da aplicação de uma corrente constante de 0.5 mA, 1 mA ou placebo durante 5 minutos (para a sessão I, II e III, respectivamente) e por fim, o registo do EEG por um período de 5 minutos. Note-se que não foi dada a informação ao voluntário do valor da corrente que foi

aplicada em cada sessão. Na sessão de placebo, a corrente foi aumentada para 0.5 mA e rapidamente diminuída para 0 mA no início da sessão. No final de cada sessão, cada voluntário classificou o protocolo de polarização numa escala de 1 a 5, em que 1 significava "Imperceptível" e 5 "Intolerável" (ver Figura 6.8).

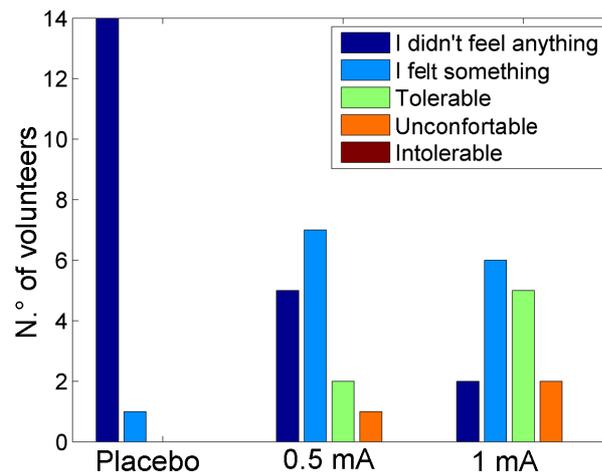


Figura 6.8: Resultados do estudo de tolerabilidade realizado nos 15 voluntários.

Doentes

Os doentes foram submetidos a três sessões de polarização neuronal de 10 minutos a 1 mA, realizadas à tarde e intervaladas de uma semana. Em cada sessão o EEG foi registado continuamente até os doentes atingirem a fase 2 do sono, determinada pelo Neurofisiologista clínico presente em cada sessão. Iniciava-se assim a primeira etapa do protocolo, onde o EEG era registado durante 10 minutos (etapa 1). De seguida, uma corrente de 1 mA era injectada de forma contínua durante 10 minutos, após um período de ajuste gradual durante 5 minutos (etapa 2). Por fim, terminada a aplicação da corrente, era realizado o registo do EEG durante os 10 minutos finais da sessão (etapa 3).

6.2.5 Digitalização da Posição dos Eléctrodos

No final de cada sessão experimental, foram digitalizadas as posições no escalpe dos eléctrodos de registo e da polarização neuronal, assim como dos pontos de referência, (nasion e pregas auriculares direita e esquerda) utilizando um digitalizador electromagnético (PATRIOT, Polhemus, Colchester, EUA). As posições 3D dos eléctrodos foram convertidas para as posições num referencial ortogonal definido pelos pontos de referência, onde o eixo dos xx passa pelas pregas auriculares, no sentido da esquerda para a direita; o eixo dos yy passa pelo nasion e o eixo dos zz é perpendicular ao plano xoy .

6.2.6 Cálculo Numérico do Campo Eléctrico Intracraniano

O Modelo Esférico das Quatro Camadas

Um algoritmo do Matlab livremente disponível *online* (*lssphere.m*) foi utilizado para obter o raio e o centro da esfera que melhor ajustava o conjunto dos eléctrodos de EEG digitalizados no sentido dos mínimos quadrados. Obteve-se, assim, o raio e o centro da esfera que representava o escalpe. A partir destes parâmetros, foi construído um modelo de elementos finitos (MEF) da cabeça humana utilizando o software comercial de elementos finitos (COMSOL 3.3a, Comsol Multiphysics, Estocolmo, Suécia). Os raios do crânio, CSF e cérebro foram considerados 94%, 86% e 84% do raio do escalpe, uma adaptação ao método utilizado pelo software Source2 (Neuroscan, Charlotte, NC, EUA) para ter em conta a camada que representa o CSF. Os valores da condutividade eléctrica do cérebro, CSF, crânio e escalpe são os seguintes: $\sigma_{\text{CSF}} = 1.79 \text{ S/m}$ ([Baumann et al., 1997]); $\sigma_{\text{escalpe}} = \sigma_{\text{cérebro}} = 0.332 \text{ S/m}$ ([Gonçalves et al., 2003]). Foram considerados quatro valores diferentes para a condutividade do crânio, pelo que o quociente $\sigma_{\text{cérebro}}/\sigma_{\text{crânio}}$ variou entre 20, 40, 60 e 80 ([Gonçalves et al., 2003], [Rush and Driscoll, 1968]), o que permitiu ganhar sensibilidade sobre a influência deste parâmetro nos resultados da modelação. Definiu-se um ponto alvo (P_6) colocado na superfície do cérebro por baixo do centro do eléctrodo CP_5 .

Modelo dos Eléctrodos de EEG

O eléctrodo de EEG consiste num anel de Ag/AgCl (diâmetro exterior: 11.8 mm, diâmetro interior 5.0 mm e altura 2.0 mm) colocado num adaptador de plástico (2.45 mm de altura) na touca de EEG (ver Figura 6.5). Apenas a superfície inferior do anel (eléctrodo), mais perto do escalpe, é condutora. Deste modo, o eléctrodo foi modelado como dois cilindros de gel, um com 11.8 mm de diâmetro e 2.45 mm de altura e outro, concêntrico e colocado por cima do anterior, com 5.0 mm de diâmetro e 2.0 mm de altura. A parte superior do cilindro em contacto com o escalpe foi colocada a um potencial eléctrico uniforme, ajustado de modo a que a corrente injectada ou o valor do campo eléctrico no ponto P_6 tivesse um determinado valor. A área da superfície de gel em contacto com o escalpe era de 1.1 cm^2 . A condutividade eléctrica do gel foi medida experimentalmente como 10 S/m .

Modelo dos Eléctrodos de Esponja

Os modelos dos eléctrodos de esponja construídos são baseados nos eléctrodos vendidos pela empresa Amrex-Zetron, Inc (www.amrex-zetron.com) e consistem numa malha metálica colocada por cima de uma esponja de altura 1 cm, segurada por uma moldura de borracha (ver Capítulo 5 - Secção 5.2). Na sua utilização, a esponja é embebida em soro fisiológico antes do eléctrodo ser colocado no escalpe. Uma vez que a condutividade eléctrica dos eléctrodos de esponja é inferior à do soro fisiológico (aproximadamente de 2 S/m), devido à presença da esponja, considerou-se o seu valor, arbitrariamente, igual à condutividade eléctrica do escalpe ([Miranda et al., 2006]). Neste Capítulo, a montagem de eléctrodos circulares de esponja de 35 cm^2 foi considerada apenas para efeito de comparação. Os eléctrodos foram modelados com cortes circulares numa esfera de 1 cm de espessura em relação ao raio do escalpe (cf. procedimento em [Miranda et al., 2006]). A

superfície superior do eléctrodo que corresponde à superfície exterior do eléctrodo em contacto com a malha metálica foi considerada a um potencial eléctrico uniforme.

Cálculo do Campo Eléctrico

O método dos elementos finitos foi utilizado para calcular a distribuição tridimensional do campo eléctrico induzido no volume intracraniano na montagem de eléctrodos utilizada neste estudo e, somente para comparação, na montagem com dois eléctrodos circulares de 35 cm². Na primeira, o cátodo foi colocado na posição CP₅ do Sistema Internacional 10 – 10 e um ânodo maior, constituído por três eléctrodos, foi considerado nas posições FP₁, FP_z e FP₂. No segundo modelo, o cátodo foi colocado em CP₅ e um único ânodo na posição FP₂. A geometria da primeira montagem pode ser visualizada na Figura 6.9 (à esquerda).

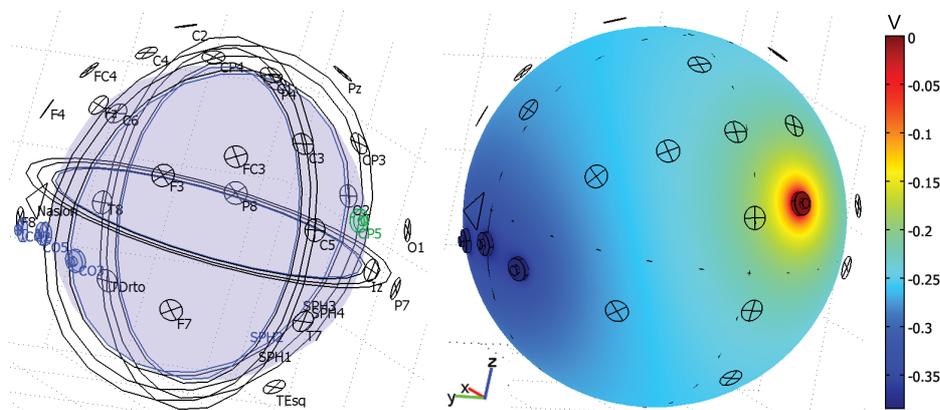


Figura 6.9: Representação da geometria (à esquerda) do modelo onde o cátodo está localizado em CP₅ (a verde) e os três ânodos em FP₁, FP_z e FP₂ (a azul). Distribuição do Potencial Eléctrico no volume condutor (à direita). Os eléctrodos de registo do EEG encontram-se representados no Sistema Internacional 10 – 10, assim como as marcas anatómicas.

Para estudar a focalidade das duas montagens: 1) com eléctrodos de EEG (três ânodos e um cátodo) e 2) com dois eléctrodos de esponja de 35 cm², determinou-se a percentagem da área (A50) do cérebro onde a potência da densidade de corrente era superior a 50% do seu valor máximo no cérebro ou seja, $\|\vec{J}\| \geq \|\vec{J}\|_{\text{Max}}/\sqrt{2}$. Este método foi também utilizado no Capítulo 5 e encontra-se descrito em [Carbunaru and Durand, 2001].

O campo eléctrico foi calculado ao longo de um arco na superfície do cérebro (A₆), que passa por baixo do centro do cátodo (CP₅) e do ânodo localizado ao centro (FP_z).

6.2.7 Análise Estatística da Quantificação do Efeito da Polarização Neuronal na Actividade Paroxística dos Doentes

Os efeitos da polarização neuronal na actividade paroxística dos dois doentes nos eléctrodos C₅ e C₄ (doente 1); C₅ e C₆ (doente 2) foram analisados através da contagem do número de pontas por minuto durante os 10 minutos antes (etapa 1), durante (etapa 2) e imediatamente após (etapa 3) terminar a sessão de PN, nas três sessões realizadas. Note-se que este processo de quantificação

foi realizado apenas nos minutos de cada etapa em que o doente estava a dormir, confirmado pela leitura dos padrões fisiológicos do sono no EEG pelo Neurofisiologista clínico. A análise estatística dos dados foi realizada no software SPSS Statistics 17.0 (Chicago, Illinois, EUA). Foi utilizada a estatística descritiva e alguns testes de hipóteses não-paramétricos, nomeadamente, o teste de Kruskal-Wallis e o teste de Wilcoxon. Os dados foram obtidos para um nível de significância de 5%.

6.3 Resultados

6.3.1 Modelação de Elementos Finitos

A Figura 6.10 apresenta a integração do modelo de elementos finitos (onde são utilizados 1 cátodo em CP_5 , 3 ânodos em FP_1 , FP_z e FP_2 , uma corrente injectada de 1 mA e $\sigma_{\text{cérebro}}/\sigma_{\text{crânio}} = 40$) que permite obter a distribuição da norma do campo eléctrico no cérebro (a cores) com a anatomia do doente 1 (imagem de MRI). Os resultados desta Figura mostram que a utilização de três ânodos e um cátodo contribui para uma redução significativa dos efeitos funcionais da polarização anódica. De facto, a norma do campo eléctrico tem um máximo no cérebro por baixo dos ânodos cujo valor é 0.23 V/m, enquanto que o seu valor máximo no cérebro, obtido por baixo do cátodo, é de 0.34 V/m. Assim, no cérebro, por baixo dos ânodos, o valor do campo eléctrico é 68% do seu valor máximo, obtido por baixo do cátodo. A utilização de eléctrodos pequenos contribui também para a restrição da zona do cérebro afectada pela polarização, e assim, para um aumento da focalidade desta técnica. O valor de A_{50} na montagem com eléctrodos de EEG por baixo do cátodo foi de 13.0 cm², enquanto que, na montagem tradicional por baixo dos dois eléctrodos de 35 cm², o valor obtido foi de 143 cm². Contudo, os eléctrodos pequenos produzem densidades de corrente na interface electrodo/escalpe mais elevadas do que os eléctrodos de 35 cm² utilizados na montagem tradicional. Cálculos preliminares indicam que a densidade de corrente nas arestas dos eléctrodos pequenos em contacto com o escalpe são, aproximadamente, cinco vezes superiores do que os valores obtidos nessas arestas dos eléctrodos de 35 cm² (cf. informações mais detalhadas no Capítulo 5 - Resultados - Secção 5.3.2).

A Figura 6.11 apresenta a distribuição do campo eléctrico ao longo do arco A_6 , localizado na superfície do cérebro que passa por baixo do cátodo (CP_5) e do ânodo (FP_z), no modelo numérico com eléctrodos de EEG. Estes resultados corroboram os acima descritos e ilustram o decaimento do campo eléctrico na vizinhança do cátodo, o que evidencia o aumento da focalidade na zona de interesse. Denotam, ainda, a diminuição do valor do campo eléctrico na zona dos três ânodos em relação ao valor obtido por baixo do cátodo.

Na Figura 6.12 apresentamos o estudo de sensibilidade sobre a influência dos diferentes valores considerados para o quociente $\sigma_{\text{cérebro}}/\sigma_{\text{crânio}}$ (= 20, 40, 60 e 80), na determinação do valor da corrente a injectar no escalpe, de modo a obter o valor do campo eléctrico de 0.4 V/m, 1 V/m e 5 V/m, num ponto localizado na superfície do cérebro por baixo do centro do cátodo (P_6). Na montagem com eléctrodos de EEG, quando a corrente injectada é 1 mA, o valor estimado para o campo eléctrico em P_6 é 0.54 V/m, 0.34 V/m, 0.26 V/m e 0.21 V/m, quando $\sigma_{\text{cérebro}}/\sigma_{\text{crânio}}$ é igual a 20, 40, 60 e 80, respectivamente. Na montagem tradicional (dois eléctrodos de 35 cm²), os valores correspondentes obtidos foram 0.26 V/m, 0.19 V/m, 0.15 V/m e 0.13 V/m. Estes resultados podem ser consultados na Tabela da Figura 6.13.

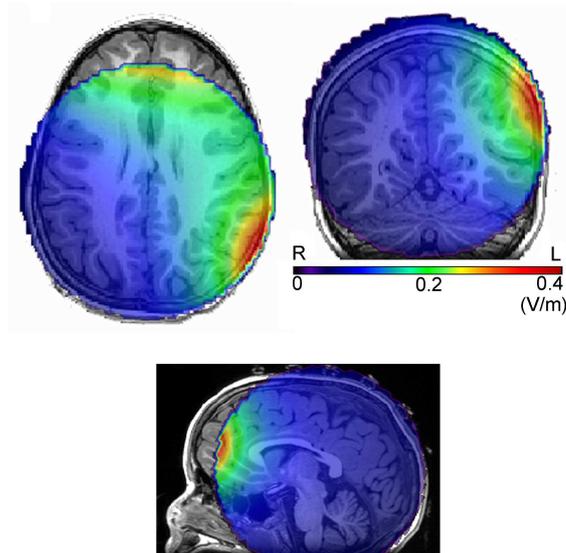


Figura 6.10: Integração do modelo de elementos finitos que permite obter a distribuição da norma do campo eléctrico no cérebro (a cores) com a anatomia do doente 1 (imagem de MRI).

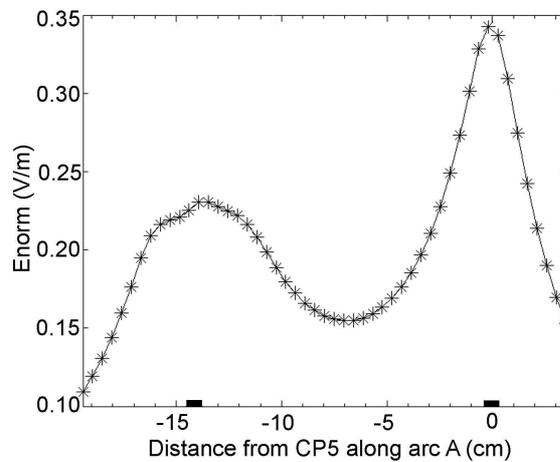


Figura 6.11: Cálculo da distribuição da magnitude do campo eléctrico no cérebro ao longo do arco A_6 que passa por baixo do cátodo (CP_5) e do ânodo localizado ao centro (FP_z). Os rectângulos a preto representam a projecção radial dos eléctrodos na superfície do cérebro.

6.3.2 Tolerabilidade

O teste de tolerabilidade realizado nos 15 voluntários saudáveis revelou que a polarização neuronal, utilizando correntes até 1 mA, é uma técnica de reduzida morbidade, tendo apenas dois dos voluntários reportado uma sessão de ligeiro desconforto na sessão onde foi injectada uma

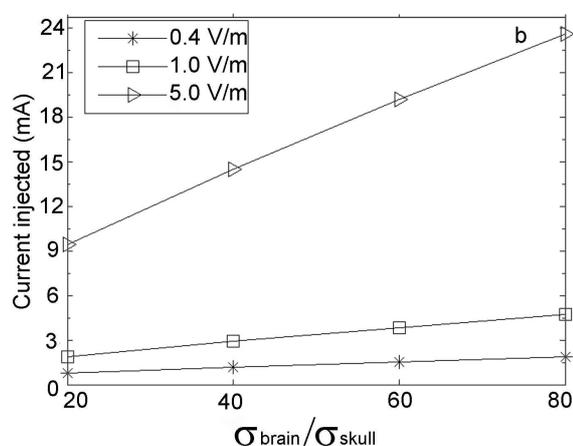


Figura 6.12: Influência dos diferentes valores considerados para o quociente $\sigma_{\text{cérebro}}/\sigma_{\text{crânio}}$ na determinação do valor da corrente a injetar no escalpe de modo a obter o valor do campo eléctrico de 0.4 V/m, 1 V/m e 5 V/m, num ponto localizado na superfície do cérebro por baixo do cátodo.

	Description of the study	Electric Field (V/m)
Modeling Results	A current of 1 mA was injected through one cathode placed at CP5 and one anode placed at FP2. Area of circular electrode: 35 cm ² .	0.26/0.19/0.15/0.13(*)
Modeling Results	A current of 1 mA was injected through one cathode placed at CP5 and three anodes placed at FP1, Fpz and FP2. Electrode area: 1.1 cm ² .	0.54/0.34/0.26/0.21(*)
Dymond, 1975	Measurements were obtained through implanted depth electrodes in the hippocampi of epilepsy patients. DC stimulation of 1 mA was applied over the frontal lobes. No evaluation of the epileptic activity was done.	0.6-1.6
Jefferys, 1981	A range of electric field intensities was applied in guinea-pig hippocampal slices. Significant modulation of neuronal discharge rate and amplitude of evoked potentials was achieved.	2-15
Gluckman, 1996	Suppression of epileptiform activity was observed in rats hippocampal slices independent of region but highly dependent on field orientation.	≤ 5-10
Ghai, 2000	Modulation and full suppression of epileptiform activity was obtained through DC stimulation in the low-calcium model of rat hippocampal slices.	1-5
Francis, 2003	Demonstration of the modulation capability of low intensity DC stimulation in the neuronal activity of rat hippocampal slices.	≤ 0.4

(*) This electric field values were obtained respectively, when the ratio $\sigma_{\text{brain}}/\sigma_{\text{skull}}$ ranged between 20, 40, 60 and 80.

Figura 6.13: Comparação dos valores do campo eléctrico obtidos com a modelação de elementos finitos e duas montagens de eléctrodos: a primeira com dois eléctrodos de esponja de 35 cm² (primeira linha da tabela) e a segunda com quatro eléctrodos de EEG (segunda linha da tabela), com os valores da literatura (últimas cinco linhas da tabela).

corrente de 1 mA. Nesta sessão, cerca de 87% dos participantes afirmaram que a aplicação da PN era: imperceptível (13%), pouco perceptível (40%) e tolerável (33%) e nenhum a classificou como intolerável. Na sessão onde foi injectada uma corrente de 0.5 mA, 93% dos voluntários classificou-a como: imperceptível (33%), pouco perceptível (47%), tolerável (13%) e nenhum a indicou como intolerável. A sessão de placebo funcionou como controlo e permitiu corroborar o expectável: na ausência de injeção de corrente, 14 voluntários classificaram esta sessão como imperceptível (93%) (ver Figura 6.8).

6.3.3 Remoção do Artefacto *Online* e *Offline*

O registo do EEG, nos eléctrodos localizados na zona do foco epiléptico, é o que fornece informação mais significativa sobre a actividade interictal. Uma vez que o cátodo é colocado em CP₅, a necessidade de registar o EEG na proximidade deste eléctrodo contribuiu para que vários eléctrodos de registo tenham sido posicionados nas posições adjacentes ao cátodo no Sistema Internacional 10 – 10 (ver Figura 6.5). Assim, nesses eléctrodos de registo, quando se iniciava a sessão de polarização neuronal, surgia um artefacto significativo de elevada amplitude que impedia, quase completamente, a apreciação visual dos ritmos cerebrais (ver exemplo, o caso do doente 1, Figura 6.7b). É, assim, essencial o recurso a ferramentas que permitam a remoção deste artefacto.

Remoção do Artefacto *Online*

O artefacto característico da injeção de corrente (ver Figura 6.7b) é quase totalmente eliminado pela ferramenta desenvolvida no Software Acquire 4.3.3 (Neuroscan, Charlotte, EUA) para a remoção dos artefactos obtidos nos registos de MRI, através de um ajuste apropriado dos parâmetros relevantes, persistindo algumas pontas de elevada amplitude que, caso esta ferramenta fosse utilizada no estudo com os doentes, poderiam ser confundidas com pontas epilépticas e assim, interferir com uma correcta quantificação da actividade epiléptica dos pacientes (ver Figura 6.14).

Remoção do Artefacto *Offline*

A ferramenta de remoção do artefacto *offline* baseada na ICA mostrou ser muito mais poderosa na remoção do artefacto provocado pela polarização neuronal, recuperando eficazmente um EEG limpo mesmo nos eléctrodos adjacentes ao cátodo e permitindo, assim, a consequente quantificação da actividade epiléptica. A Figura 6.15 apresenta um esquema representativo do processo de remoção *offline* do artefacto da sessão de polarização do doente 1. Assim, recorrendo à ICA, obtêm-se as componentes independentes do sinal de EEG. É possível a visualização 1) das componentes do sinal ao longo do tempo (Figura 6.15 - em baixo, à esquerda) e 2) da sua representação topográfica a duas dimensões (Figura 6.15 - em baixo, ao centro). É possível identificar um artefacto contínuo ao longo do tempo, bem caracterizado, concentrado na componente 1 (Figura 6.15 - em baixo, à esquerda). A representação topográfica do máximo desta componente a duas e três dimensões (Figura 6.15 - em baixo, ao centro e à direita, respectivamente) permite associá-lo à zona de injeção de corrente no escalpe (ver Figura 6.9, à direita). Assim, removendo a compo-



Figura 6.14: EEG de um dos voluntários durante a aplicação da PN. O artefacto característico da injeção de corrente é significativamente eliminado pela ferramenta desenvolvida no Software Acquire 4.3.3 (Neuroscan, Charlotte, EUA) para a remoção dos artefactos obtidos nos registos de MRI, através de um ajuste apropriado dos parâmetros relevantes, persistindo apenas algumas ondas de elevada amplitude.

nente 1, pode eliminar-se o artefacto causado pela injeção de corrente, obtendo-se um EEG onde é possível uma melhor quantificação da actividade epiléptica dos doentes.

6.3.4 Quantificação do Efeito da Polarização Neuronal na Actividade Paroxística dos Doentes

Ambos os pacientes toleraram bem o protocolo, apenas reportando uma ligeira impressão, quando a corrente injectada atingia 1 mA, que os fazia acordar; no entanto, em geral, adormeciam alguns segundos depois. O EEG obtido depois da remoção *offline* do artefacto permitiu a quantificação, por um Neurofisiologista clínico (Dr. Alberto Leal), do efeito da polarização neuronal na actividade paroxística dos dois doentes, nas três sessões realizadas. Os resultados encontram-se compilados na Figura 6.16 (doente 1) e Figura 6.19 (doente 2). Neste processo de contagem foi utilizada uma montagem de referência em relação à média nos eléctrodos C_5 e C_4 , no caso do doente 1 e nos eléctrodos C_5 e C_6 , no caso do doente 2, continuamente ao longo de toda a sessão. Utilizaremos, para simplificar, a terminologia C_xS_y para indicar que a contagem foi realizada no eléctrodo C_x na Sessão y , para $x = \{4, 5, 6\}$ e $y = \{1, 2, 3\}$, consoante o doente em estudo.

Contagem do número de pontas do Doente 1

O número de pontas por minuto nos eléctrodos C_5 e C_4 foi contabilizado na sessão 1 nos 10 minutos da etapa 1 e 2 e nas sessões 2 e 3 apenas nos 8 minutos finais da etapa 1 e nos 10 minutos da etapa 2. Não foi possível a contabilização nos 10 minutos imediatamente a seguir às três sessões de polarização (etapa 3) pois o doente acordou, não voltando a adormecer, inviabilizando assim o processo de contagem. Recorde-se que o doente apenas tem actividade paroxística contínua

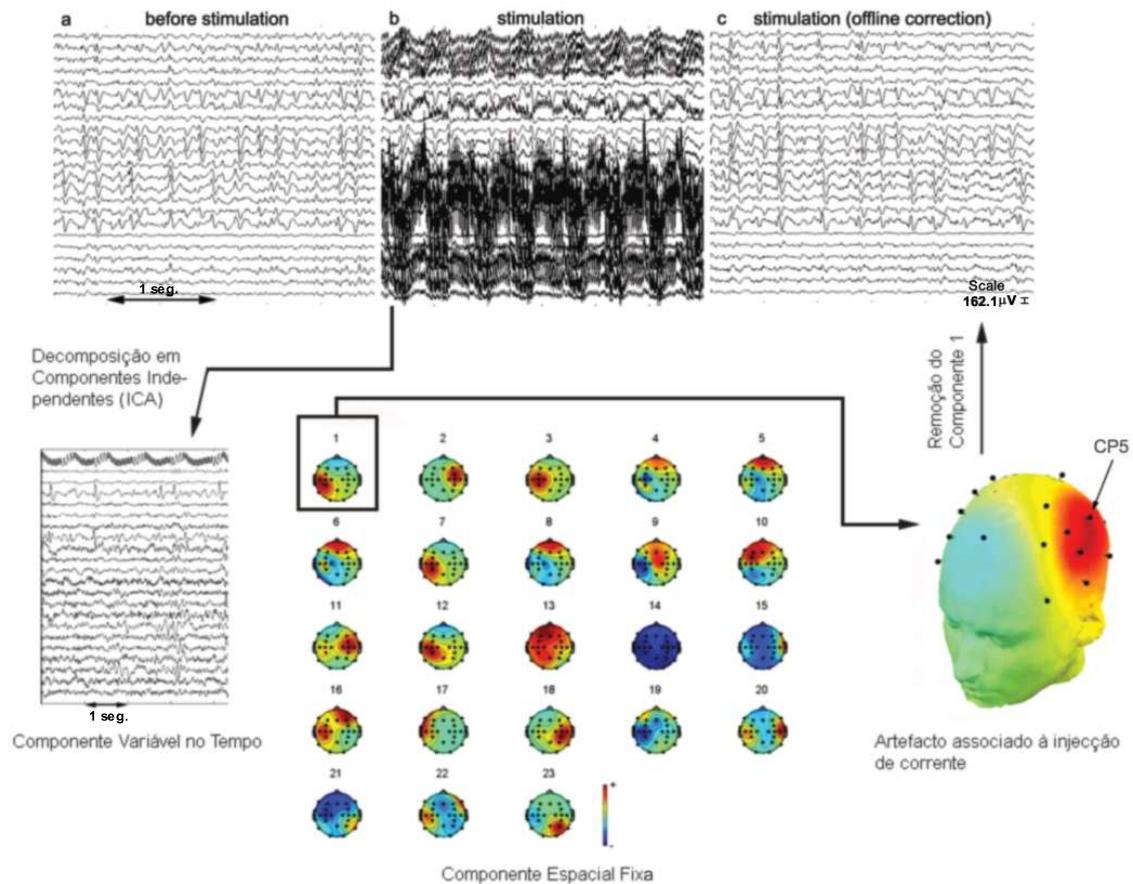


Figura 6.15: Esquema representativo do processo de remoção *offline* do artefacto (em cima, ao centro) de uma sessão de polarização no caso do doente 1. A aplicação da ICA no sinal de EEG permite a decomposição do sinal de EEG nas suas componentes independentes. É possível a visualização 1) das componentes do sinal ao longo do tempo (em baixo, à esquerda) e 2) da sua representação topográfica a duas dimensões (em baixo, ao centro). Identifica-se um artefacto rítmico ao longo do tempo, bem caracterizado, concentrado na componente 1 (em baixo, à esquerda), a representação topográfica do máximo desta componente a duas e três dimensões (em baixo, ao centro e à direita, respectivamente) permite associá-lo à zona de injeção de corrente no escalpe (ver Figura 6.9). Assim, removendo a componente 1 é possível eliminar totalmente o artefacto causado pela injeção de corrente, obtendo-se um EEG onde é possível a quantificação da actividade epiléptica dos doentes (em cima, à direita).

durante o sono (foi utilizada a visualização dos padrões fisiológicos do sono no EEG para controlo da sonolência do doente). A Figura 6.16 apresenta uma análise temporal da quantificação possível realizada.

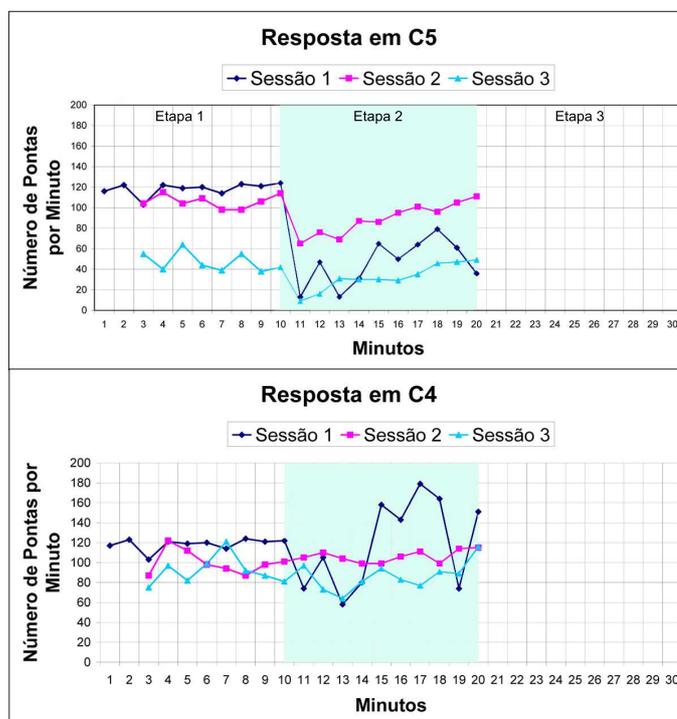


Figura 6.16: Número de pontas interictais por minuto nos eléctrodos C₅ (em cima) e C₄ (em baixo), antes e durante a polarização neuronal nas três sessões realizadas (Doente 1). A contagem apenas foi realizada antes (etapa 1) e durante (etapa 2) a polarização durante o período de sono do doente. Encontra-se representada o período referente à aplicação da polarização neuronal, com um fundo em azul claro.

Análise Estatística - Doente 1

A Figura 6.17 apresenta a evolução ao longo do tempo do número médio de pontas interictais por minuto nos eléctrodos C₅ e C₄ nas duas primeiras etapas das três sessões realizadas. Os resultados mostram uma redução do número médio de pontas interictais no eléctrodo C₅, da etapa 1 para a etapa 2, de 62%, 16% e 32%, nas sessões 1, 2 e 3 respectivamente, enquanto que não existe qualquer alteração no eléctrodo C₄ (do hemisfério contralateral). A Tabela da Figura 6.17 representa uma compilação dos valores médios e desvios padrão do número de pontas por minuto nas etapas 1 e 2 das três sessões de polarização neuronal, contabilizadas nos eléctrodos C₅ e C₄. *N* representa o número de minutos em cada etapa em que foi possível contabilizar o número de pontas epiléticas do doente 1. O desvio padrão é inferior na etapa 1, em relação aos valores obtidos na etapa 2, excepto, em C4S2.

A dispersão do número de pontas interictais contabilizadas nos eléctrodos C₅ (à esquerda) e C₄ (à direita) nas etapas 1 e 2 (antes e durante a polarização), nas três sessões de PN analisadas, pode ser observada na Figura 6.18. Os valores apresentam uma dispersão baixa antes da sessão de polarização em ambos os hemisférios. A dispersão aumenta durante a polarização em relação ao período anterior, principalmente na Sessão 1. É possível observar um outlier (moderado - círculo a cheio) que foi mantido na análise.

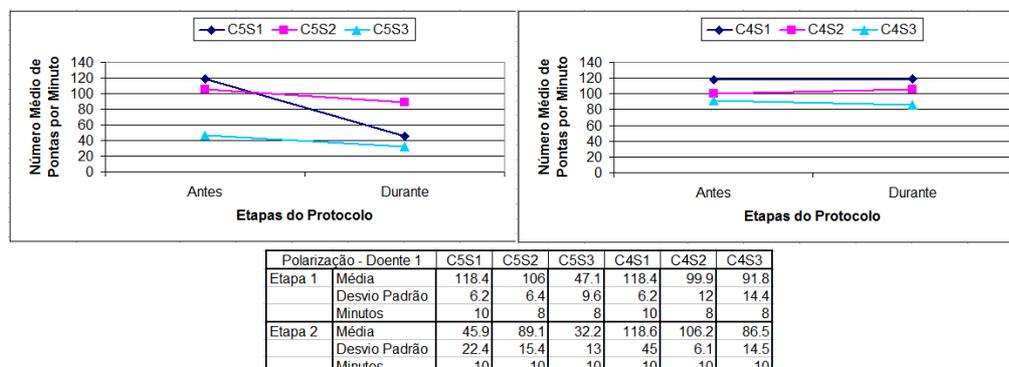


Figura 6.17: As variáveis da Tabela C5S1, C5S2, C5S3, C4S1, C4S2 e C4S3 representam o número de pontas interictais por minuto contadas nos eléctrodos C_5 e C_4 nas três sessões realizadas. Para cada uma das variáveis é apresentada a média e o desvio padrão do número de pontas interictais por minuto nas etapas 1 e 2 (Antes e Durante a polarização) no doente 1. Os Gráficos representam uma evolução ao longo do tempo do número médio de pontas interictais por minuto nos eléctrodos C_5 e C_4 .

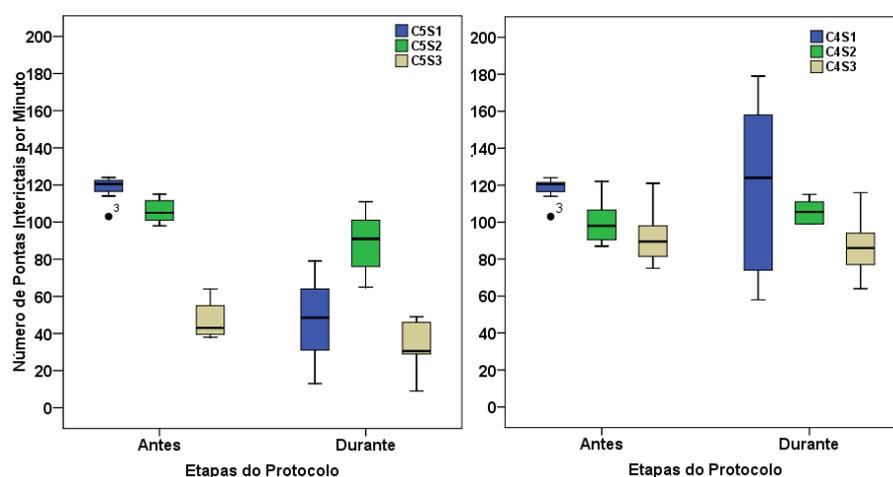


Figura 6.18: Análise da dispersão do número de pontas interictais por minuto nos eléctrodos C_5 e C_6 , através da construção de diagramas de extremos e quartis para cada uma das etapas 1 e 2 (Antes e Durante a polarização) nas três sessões (C5S1, C5S2, C5S3, C4S1, C4S2 e C4S3).

Foi ainda realizado o teste não-paramétrico Kruskal-Wallis para cada uma das variáveis C5S1, C5S2, C5S3, C4S1, C4S2 e C4S3, para cada uma das etapas (antes e durante) das sessões 1, 2 e 3, em cada um dos eléctrodos C_5 e C_4 . Os testes de hipóteses referentes ao eléctrodo C_5 , mostram que o número de pontas interictais por minuto apresenta diferenças significativas entre os períodos antes e durante a polarização neuronal, enquanto que os testes de hipóteses referentes ao eléctrodo C_4 , mostram que o número de pontas interictais por minuto não apresenta diferenças significativas entre os períodos antes e durante a polarização neuronal, para o nível de significância de 5%.

Foi aplicado o teste não paramétrico de Wilcoxon (amostras emparelhadas) para o número de

pontas por minuto comparadas nos dois hemisférios na mesma sessão, ou seja, nos pares C5S1-C4S1, C5S2-C4S2 e C5S3-C4S3 nos dois períodos iniciais:

- *Antes da Polarização:* Na análise dos dados das sessões 1 e 2, não existem diferenças significativas nestas sessões nos dois hemisférios, enquanto que, no caso da sessão 3, existem diferenças significativas nesta sessão nos dois hemisférios.
- *Durante a Polarização:* Nas três sessões realizadas existem diferenças significativas nas 3 sessões em ambos os hemisférios.

Contagem do número de pontas do Doente 2

O número de pontas por minuto nos eléctrodos C₅ e C₆ foi contabilizado nos 10 minutos antes do início da sessão de polarização (etapa 1), nos últimos 10 minutos da sessão de polarização (etapa 2) e nos 10 minutos imediatamente a seguir à sessão de polarização (etapa 3). A Figura 6.19 apresenta uma análise temporal desta quantificação apenas nas sessões 2 e 3, uma vez que, na primeira sessão, o doente não conseguiu adormecer, impossibilitando assim esta contagem. Recorde-se que o doente apenas tem actividade paroxística contínua durante o sono (foi utilizada a leitura dos padrões fisiológicos do sono no EEG para controlo da sonolência do doente).

Análise Estatística - Doente 2

A Figura 6.20 apresenta a evolução ao longo do tempo do número médio de pontas interictais em cada etapa, de 10 minutos, nas sessões 2 e 3, nos eléctrodos C₅ e C₆. Os resultados mostram uma redução do número médio de pontas interictais no eléctrodo C₅, da etapa 1 para a etapa 2, de 50% e 42% e, da etapa 2 para a etapa 3, de 6% e 14%, das sessões 2 e 3, respectivamente. Analogamente, existe uma redução do número médio de pontas interictais no eléctrodo C₆ (do hemisfério contralateral), da etapa 1 para a etapa 2, de 54% e 47% e, da etapa 2 para a etapa 3, de 6% e 16%, das sessões 2 e 3, respectivamente. A Tabela da Figura 6.20 representa uma compilação dos valores médios e desvios padrão do número de pontas por minuto nas três etapas das sessões 2 e 3, contabilizadas nos eléctrodos C₅ e C₆. *N* representa o número de minutos em cada etapa em que foi possível contabilizar o número de pontas epiléticas do doente 2. O desvio padrão diminuiu ao longo do tempo.

A dispersão do número de pontas interictais contabilizadas nos eléctrodos C₅ (à esquerda) e C₆ (à direita) em cada uma das etapas de 10 minutos (antes, durante e após), nas duas sessões de PN analisadas, pode ser observada na Figura 6.21. Os valores apresentam uma maior dispersão antes da sessão de polarização em ambos os hemisférios. A dispersão baixa significativamente durante a polarização em relação ao período que a antecipa, mantendo-se praticamente estáveis entre o período durante e após a polarização. É possível observar alguns outliers (moderados - círculos a cheio; severos - asterisco) que foram mantidos na análise. Apesar de poderem ser excluídos do estudo, os dois outliers severos em C5S3, no período durante a polarização, não foram desprezados, tendo em conta a irregularidade da actividade interictal.

Foi ainda realizado o teste não-paramétrico Kruskal-Wallis para cada uma das variáveis C5S2, C5S3, C6S2 e C6S3, para cada uma das etapas de 10 minutos (antes, durante e após) das sessões

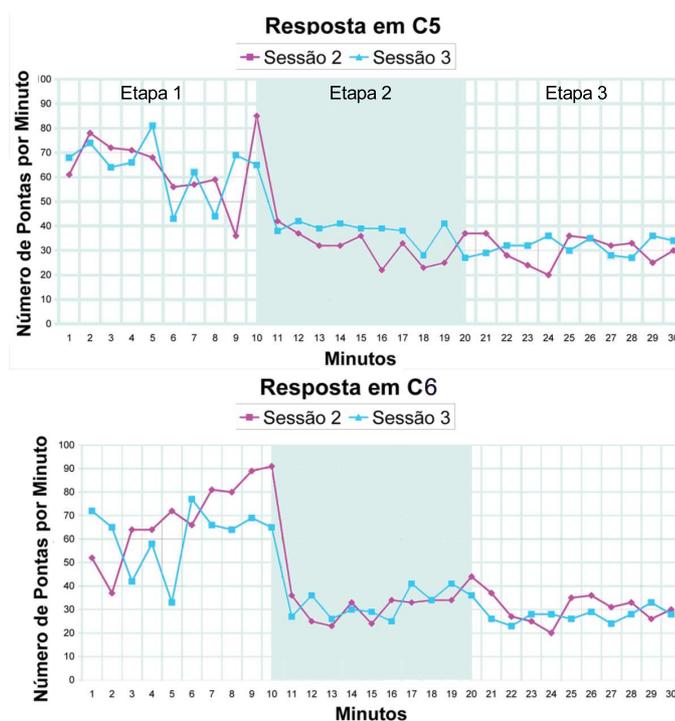


Figura 6.19: Número de pontas interictais por minuto nos eléctrodos C₅ (em cima) e C₆ (em baixo), antes, durante e depois da polarização neuronal nas sessões 2 e 3 (Doente 2). A contagem apenas foi realizada nas três etapas (Antes, Durante e Após a polarização) e possível durante o período de sono do doente. Encontra-se representada o período referente à aplicação da polarização neuronal, com um fundo em azul claro.

2 e 3, em cada um dos eléctrodos C₅ e C₆. Em cada um dos quatro testes hipóteses, existe evidência estatística para afirmar que pelo menos uma etapa, entre as restantes, apresenta diferenças significativas no número de pontas por minuto.

Para averiguar quais os pares de etapas (antes-durante; antes-após; durante-após) que apresentam diferenças significativas, realizou-se o teste de comparações múltiplas. Concluiu-se que existem diferenças significativas no número de pontas interictais por minuto entre os períodos: antes-durante, e antes-após de ambas as sessões. Registam-se ainda diferenças significativas na sessão 3, no par durante-após em ambos os hemisférios.

Foi aplicado o teste não paramétrico de Wilcoxon (amostras emparelhadas) para o número de pontas por minuto comparadas nos dois hemisférios na mesma sessão, ou seja, nos pares C5S2-C6S2 e C5S3-C6S3 nos três períodos:

- *Antes da polarização e Durante a Polarização:* Concluiu-se que não existem diferenças significativas entre as mesmas sessões de hemisférios diferentes.
- *Após a polarização:* Na análise dos dados da sessão 2, não existem diferenças significativas nesta sessão nos dois hemisférios, enquanto que, no caso da sessão 3, existem diferenças significativas nesta sessão nos dois hemisférios.

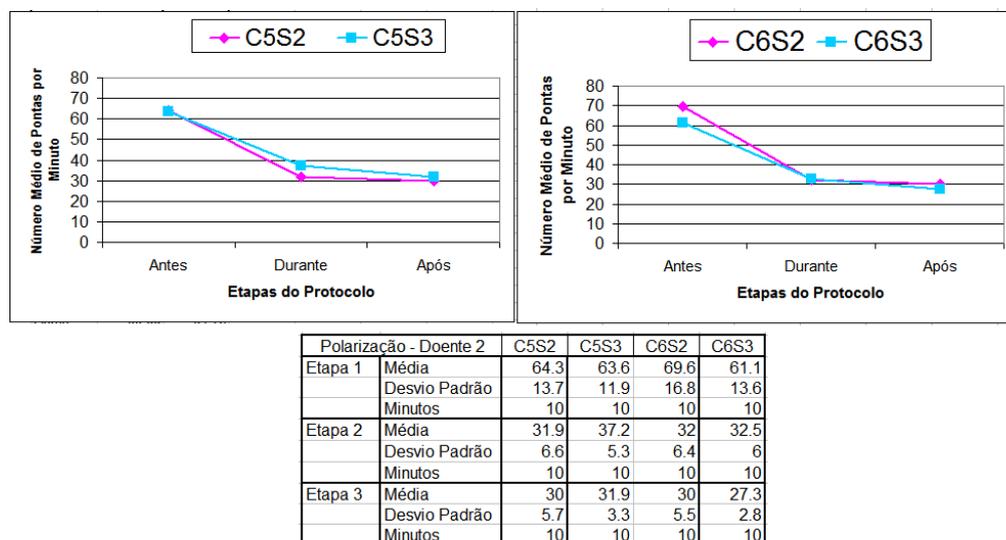


Figura 6.20: As variáveis da Tabela C5S1, C5S2, C5S3, C6S1, C6S2 e C6S3 representam o número de pontas interictais por minuto contadas nos eléctrodos C_5 e C_6 nas sessões 2 e 3. Para cada uma das variáveis é apresentada a média e o desvio padrão do número de pontas interictais por minuto nas três etapas de 10 minutos (Antes, Durante e Após a polarização) no doente 2. Os Gráficos representam uma evolução ao longo do tempo do número médio de pontas interictais por minuto nos eléctrodos C_5 e C_6 .

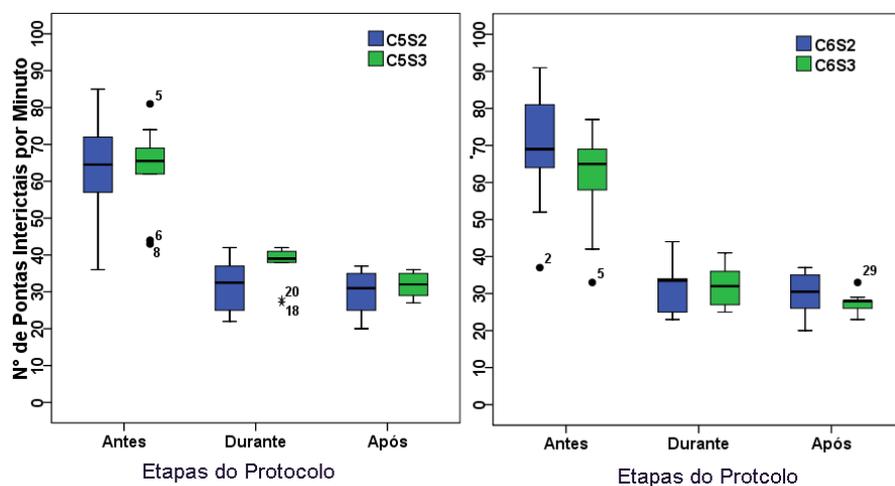


Figura 6.21: Análise da dispersão do número de pontas interictais por minuto nos eléctrodos C_5 e C_6 , através da construção de diagramas de extremos e quartis para cada uma das etapas de 10 minutos (Antes, Durante e Após) nas duas sessões (C5S2, C5S3, C6S2 e C6S3).

6.4 Discussão

Na presente investigação introduzimos um sistema que possibilita o registo do EEG e a polarização neuronal em simultâneo e apresentamos um estudo da sua aplicação na quantificação

da actividade paroxística, em pacientes com epilepsia. O sistema utiliza eléctrodos de EEG, colocados numa touca de EEG, para registo do EEG e aplicação da PN, e ferramentas de remoção *online* e *offline* do artefacto introduzido pela PN no registo do EEG. A aplicação de um sistema de polarização DC transcraniana e registo concomitante do EEG é inédito em humanos, bem como a sua aplicação na epilepsia. Os trabalhos da literatura que recorrem ao registo do EEG (por exemplo, [Fregni et al., 2006b]) apenas o registam antes, imediatamente depois e alguns dias depois da sessão de PN.

Apesar da polarização catódica, geralmente, diminuir a excitabilidade cortical ([Creutzfeldt et al., 1962], [Bindman et al., 1962], [Bindman et al., 1964]), este efeito depende da direcção da corrente ([Creutzfeldt et al., 1962], [Purpura and McMurtry, 1965]) e da orientação da superfície cortical em relação às fontes de corrente. Nos humanos, as circunvoluções da superfície cortical tornam difícil a previsão do efeito da polarização na actividade epiléptica. Deste modo, o registo contínuo do EEG durante o processo oferece a possibilidade de uma rápida 1) avaliação dos efeitos globais da polarização e 2) detecção de respostas indesejáveis onde, nestas condições, seria possível a interrupção imediata da polarização.

Uma vez que a determinação experimental directa do fluxo de corrente intracraniana na polarização neuronal humana não é possível com o actual estado da arte, utilizámos a modelação numérica de elementos finitos para a escolha da melhor montagem de eléctrodos, tendo em conta a região de interesse e do valor da intensidade de corrente a aplicar. Estes modelos permitem o cálculo da distribuição do campo eléctrico no cérebro, em particular, por baixo do cátodo e dos ânodos (Figura 6.10). Assim, recorrendo à modelação numérica, é possível confirmar as vantagens da utilização dos eléctrodos pequenos, em particular, dos de EEG, na polarização neuronal, não só em termos de focalidade, uma vez que, é afectada uma região mais pequena por baixo do eléctrodo de EEG do que quando são utilizados eléctrodos maiores ([Faria et al., 2008], [Miranda et al., 2009], [Faria et al., 2009a]), mas também porque o valor do campo eléctrico por baixo do cátodo é maior do que por baixo dos três ânodos. Com efeito, os resultados obtidos na Figura 6.11 mostram que o campo eléctrico perto do cátodo decai rapidamente, nos pontos do arco localizados apenas a poucos centímetros do cátodo, independentemente da localização do ânodo ([Faria et al., 2009a]). Estes resultados mostram que, se pretendermos maximizar o fluxo de corrente na zona cortical do foco epiléptico, o cátodo deve ser colocado por cima ou a poucos centímetros da sua projecção no escalpe, dependendo também da orientação das células relativamente ao campo eléctrico. Se tivermos em consideração que a análise detalhada do registo da actividade paroxística no EEG resultante de um foco epiléptico cortical requer, na maior parte dos casos, a colocação dos eléctrodos de registo na zona da sua (do foco epiléptico) projecção no escalpe, os eléctrodos de polarização e registo terão de ser colocados em posições adjacentes, ou seja, o eléctrodo de polarização (o cátodo) deve ser colocado por cima da zona de representação do foco epiléptico no escalpe, e os eléctrodos de registo devem ser colocados nas zonas imediatamente adjacentes. Surge, assim, a motivação para o sistema proposto, que envolve a utilização de eléctrodos com área, significativamente inferior aos convencionalmente utilizados ([Priori et al., 1998], [Nitsche and Paulus, 2000]) na aplicação da polarização neuronal.

Uma das principais desvantagens da utilização dos eléctrodos de EEG na polarização neuronal prende-se com o elevado valor da magnitude do campo eléctrico no escalpe. O valor obtido nas arestas dos eléctrodos em contacto com o escalpe é cerca de cinco vezes superior nos eléctrodos de EEG em relação ao determinado na montagem tradicional (dois eléctrodos de 35 cm² colocados

um no córtex frontal e o outro no córtex motor). Por outro lado, uma das principais vantagens da utilização de eléctrodos de EEG é a de que estes possibilitam a monitorização das impedâncias eléctrodos/escalpe, a garantia de um valor baixo para a resistência dos eléctrodos ($\leq 5 \text{ k}\Omega$) e uma boa estabilidade do gel em contacto com o escalpe ao longo do tempo, o que contribui para um contacto mais uniforme entre o gel e o escalpe.

O estudo realizado com os 15 voluntários mostrou uma boa tolerabilidade para as correntes até 1 mA e eléctrodos de EEG (cf. Figura 6.8). As baixas impedâncias destes eléctrodos, assim como uma ligação eléctrica mais estável ao escalpe, garantida pela utilização do gel condutor utilizado na prática da Neurofisiologia, em detrimento do soro fisiológico, são melhorias que, no nosso ponto de vista, tornam a aplicação do sistema proposto mais segura.

O registo do EEG perto do cátodo durante a aplicação da polarização neuronal apresenta artefactos significativos (Figura 6.7a-b) que impedem quase totalmente a leitura do EEG. Estes artefactos foram removidos utilizando a ferramenta *online* (Figura 6.14) implementada no software da Neuroscan mas revelou-se menos eficiente do que a ferramenta de remoção do artefacto *offline* (Figura 6.7b-c). Esta utiliza a ICA e consegue a remoção completa do artefacto, permitindo uma análise detalhada da actividade epiléptica e dos ritmos cerebrais. A implementação de uma ferramenta otimizada para a remoção do artefacto *online* teria um grande interesse mas vai para além do objectivo deste trabalho.

Neste estudo foram utilizados eléctrodos de EEG de área (1.1 cm^2) por onde foi aplicada uma corrente de 1 mA. Os resultados numéricos obtidos com o modelo esférico de quatro camadas mostram que a magnitude do campo eléctrico no ponto alvo localizado na superfície do cérebro por baixo do centro do cátodo (P_6), quando é injectada uma corrente de 1 mA, varia entre 0.54 V/m e 0.21 V/m, respectivamente, quando o quociente $\sigma_{\text{escalpe}} = \sigma_{\text{cérebro}}$ varia de 20 a 80. Num estudo de modelação análogo, utilizando a montagem tradicional (dois eléctrodos de 35 cm^2) e o mesmo valor para a corrente injectada, a magnitude do campo eléctrico variou entre 0.26 V/m e 0.13 V/m para os diferentes valores do quociente $\sigma_{\text{escalpe}} = \sigma_{\text{cérebro}}$. A comparação destes dois estudos de modelação mostram que o uso de eléctrodos de EEG resulta num campo eléctrico no cérebro que é aproximadamente o dobro do obtido quando são utilizados dois eléctrodos de 35 cm^2 e a mesma intensidade de corrente. Deste modo, a injeção de 1 mA utilizando eléctrodos de EEG terá sensivelmente, o mesmo efeito no cérebro, que a injeção de 2 mA quando são usados dois eléctrodos de 35 cm^2 . Este valor para a intensidade de corrente (2 mA) tem sido utilizado sem efeitos secundários significativos ([Iyer et al., 2005]). A comparação destes valores (primeiras duas linhas da Tabela da Figura 6.13) foi efectuada com os valores obtidos na literatura: 1) no registo com eléctrodos de profundidade implantados no hipocampo de pacientes epilépticos, quando uma corrente de 1 mA era injectada nos lobos frontais [Dymond et al., 1975] e 2) em modelos de epilepsia *in vitro*, em sessões de polarização cortical directa descritos em [Jefferys, 1981], [Gluckman et al., 1996], [Ghai et al., 2000], [Francis et al., 2003] (últimas cinco linhas da Tabela da Figura 6.13). Os resultados numéricos mostram que o sistema proposto utiliza valores do campo eléctrico significativamente inferiores aos obtidos experimentalmente para modular a actividade cortical e para reduzir a actividade epiléptica. A determinação dos valores da intensidade de corrente na polarização cortical necessários para modular a actividade epiléptica cortical humana requer estudos experimentais, uma vez que os dados disponíveis na literatura ainda não respondem de forma clara a esta questão.

A aplicação do sistema proposto permitiu a quantificação com precisão dos eventos interictais

nos dois doentes com epilepsia. A análise da variação temporal do número de pontas por minuto nos eléctrodos C₅, C₄ (doente 1) e C₅, C₆ (doente 2), nos 10 minutos antes, durante e depois da sessão de polarização, nas três sessões encontra-se apresentada nas Figuras 6.16 e 6.19. Note-se que só foi possível a contabilização do número de pontas por minuto durante o sono, sendo que em algumas sessões este facto inviabilizou esta contagem. A análise estatística destes resultados demonstra a capacidade da polarização neuronal para modular a actividade paroxística interictal na epilepsia humana (ver Figuras 6.17 e 6.20). Os resultados permitem confirmar a eficácia do sistema proposto ($I = 1$ mA, estando a montagem de eléctrodos de EEG otimizada para a localização do focos epiléptico de cada doente). A análise do efeito da PN na actividade paroxística interictal do doente 1 mostra uma redução para 40% – 85%, da etapa 1 para a etapa 2, do número médio de pontas no eléctrodo C₅, nas três sessões analisadas. A actividade paroxística interictal, no eléctrodo C₄, do hemisfério contralateral, permaneceu inalterada. A contagem do número de pontas do doente 2 mostra uma redução para 45 – 60%, da etapa 1 para a etapa 2 da actividade paroxística interictal, no eléctrodo C₅, consistente nas sessões analisadas. Esta actividade permaneceu reduzida durante os 10 minutos pós-polarização decrescendo ainda cerca de 10%. Os paroxismos contralaterais, medidos no eléctrodo C₆, sofreram uma redução muito semelhante. Em ambos os doentes, os resultados obtidos foram consistentes com as características dos seus focos epilépticos.

Os resultados obtidos na presente investigação são motivadores e mostram que a aplicação da polarização neuronal através do sistema proposto apresenta perspectivas promissoras como terapia alternativa segura aos métodos convencionais para doentes com actividade paroxística contínua. O desenvolvimento cognitivo e funcional nestes doentes é constantemente afectado por esta actividade ([Arzimanoglou et al., 2004]), pelo que qualquer contributo para a sua redução traduz-se num ganho cognitivo e funcional significativo para o doente. Para os resultados ganharem mais consistência será necessário aumentar a amostra de doentes, realizar testes cognitivos antes e depois dos protocolos de polarização a fim de se poder quantificar também o ganho e o efeito da PN no desenvolvimento cognitivo e funcional deste tipo de doentes e explorar novos protocolos, por exemplo, tendo em conta novos valores para a intensidade de corrente e duração da polarização.

Capítulo 7

Conclusões e Futuros Desenvolvimentos

Apesar da polarização neuronal ser utilizada desde há alguns anos na investigação em neurofisiologia, cognitiva/comportamental e clínica, os métodos que permitem a optimização dos parâmetros da sua aplicação nas diversas áreas não estão ainda totalmente esclarecidos. É assim necessário um conhecimento mais detalhado sobre a definição: 1) da melhor montagem de eléctrodos (número, tamanho, forma, distância e localização dos eléctrodos); 2) da intensidade da corrente injectada; 3) da sua focalidade e distribuição espacial da magnitude e direcção da densidade de corrente na região que se pretende polarizar; 4) da duração óptima da sessão de polarização; 5) do mecanismo de interacção entre o campo eléctrico induzido e o tecido neuronal e 6) da sua potencialidade na aplicação em algumas patologias, nomeadamente, da sua eventual capacidade para modular a actividade paroxística interictal em epilepsia. A investigação destes temas tem aumentado ao longo dos anos, no entanto, existem ainda poucos grupos de investigadores que utilizam a modelação numérica para tentar responder a algumas destas questões e apenas um estudo na literatura que aplica a polarização neuronal na epilepsia humana.

Neste projecto de doutoramento foram investigados alguns dos pontos anteriores (1 – 4 e 6) e dado um contributo para a compreensão dos mecanismos de funcionamento da polarização neuronal. Para isso foi utilizada uma abordagem teórica, no processo de optimização da aplicação desta técnica. A modelação numérica pode assim contribuir para, de uma forma mais imediata, 1) melhorar a compreensão dos mecanismos biofísicos envolvidos na injeção de uma corrente DC no escalpe e 2) determinar a influência dos parâmetros que definem uma dada montagem de eléctrodos na aplicação da polarização neuronal. Tendo em conta que a influência destes parâmetros é extremamente difícil de determinar em experiências *in vivo*, o papel da modelação numérica é insubstituível neste processo de optimização. Ao contrário das experiências clínicas, os parâmetros da modelação são totalmente controláveis e, deste modo, a influência de cada parâmetro pode ser estudada de forma independente. Contudo, os resultados da modelação devem ser interpretados com precaução uma vez que alguns parâmetros da modelação ou não são exactamente conhecidos, ou são totalmente desconhecidos e alguns podem ainda variar consoante cada indivíduo.

A utilização do modelo esférico de 4 camadas é limitada, pois este não incorpora a informação anatómica da cabeça humana. No entanto, as características dos modelos construídos, ou seja, os valores das condutividades dos meios e as dimensões de cada camada, foram definidas a partir da literatura mais recente. Uma das vantagens de utilizar o modelo das esferas concêntricas da cabeça

prende-se com a possibilidade de comparar directamente diferentes montagens de eléctrodos sem adicionar a complexidade da geometria da cabeça. Naturalmente, a construção de modelos realistas da cabeça que incorporem a informação anatómica de cada indivíduo baseada nas imagens de MRI ([Wagner et al., 2007], [Chen and Mogul, 2009], [Datta et al., 2009]) e os valores das condutividades eléctricas dos meios obtidos através do tensor de difusão: DT-MRI ([Miranda et al., 2003]), permitirá um ganho em termos de exactidão no cálculo da densidade de corrente e da sua influência ao nível anatómico-cortical, com o custo de um esforço computacional acrescido. Realce-se que a diferença entre o valor do potencial no escalpe usando o modelo esférico e o modelo realista da cabeça, varia, tipicamente, entre 10 – 20% (cf. [Nunez and Srinivasan, 2005]).

Existem dois modelos mais realistas da cabeça que são aplicados na polarização neuronal ([Wagner et al., 2007], [Datta et al., 2009]). Ambos apresentam a estrutura da cabeça baseada em imagens de MRI, mas enquanto que o primeiro apenas acrescenta, em relação ao modelo das 4 camadas, a divisão do cérebro em matéria cinzenta e branca, o segundo, possui um detalhe anatómico bastante superior. Os valores da densidade de corrente no cérebro obtidos com ambos os modelos estão em concordância com os obtidos com os modelos esféricos e apresentados nos Capítulos 4 e 5, apesar do erro de escala nos valores da densidade de corrente apresentado em [Wagner et al., 2007].

Os resultados obtidos através da modelação numérica devem ser considerados estimativas e comparados com os valores obtidos, por exemplo, noutros modelos da literatura. A integração dos resultados teóricos com os dados clínicos e experimentais tem assim extrema importância para a optimização dos parâmetros que caracterizam a polarização neuronal.

O estudo efectuado no Capítulo 3 apresenta uma demonstração analítica detalhada da resolução do problema apresentado em [Rush and Driscoll, 1968] e [Rush and Driscoll, 1969]. Nestes dois trabalhos os autores prevêem a distribuição do potencial eléctrico estático (Φ) no cérebro, crânio e escalpe a partir de dois eléctrodos pontuais colocados à superfície do escalpe. Adicionalmente, os resultados apresentados neste Capítulo permitem a comparação dos resultados do modelo apresentado em [Rush and Driscoll, 1968] e [Rush and Driscoll, 1969], com os do mesmo modelo construído no *Mathematica* e no COMSOL e apresentado neste Capítulo da dissertação. Foi assim possível validar os resultados obtidos pelo software de elementos finitos e verificar que a solução encontrada para este problema se aproxima da obtida com o *Mathematica* e da encontrada nos artigos em estudo, uma vez que a percentagem do erro relativo ao máximo cometida pelo COMSOL em relação ao *Mathematica*, no cálculo do potencial eléctrico, foi inferior a 2.3%. Concluiu-se que este software constitui uma ferramenta numérica fiável e poderosa com potencial uso na modelação dos parâmetros físicos da polarização neuronal.

Depois de validado o software numérico utilizado na presente investigação (COMSOL), este foi utilizado na construção dos modelos de elementos finitos da cabeça humana nos Capítulos 4 e 5. No Capítulo 4 mostrámos que existe uma relação não linear entre a corrente injectada, a área do eléctrodo e a densidade de corrente num dado ponto alvo fixo no cérebro, que pode ser descrita, considerando determinadas montagens de eléctrodos, por uma curva $I - A$ ([Miranda et al., 2009]). Este trabalho permitiu contrariar a ideia generalizada na literatura de que a densidade de corrente no escalpe é uma função linear da densidade de corrente no cérebro e que esta pode ser calculada através do quociente I/A . Os resultados apresentados no Capítulo 4 permitem alertar para esta questão a comunidade científica que utiliza a polarização neuronal, uma vez que a densidade de corrente é considerada o parâmetro que determina a eficácia e os padrões de segu-

rança na polarização neuronal. Adicionalmente, clarificam com detalhe esta questão recorrendo à modelação numérica e mostram que são necessárias novas formas para o cálculo da densidade de corrente no cérebro e no escalpe, propondo a utilização de *curvas I-A* que podem ser calculadas usando modelos realistas da cabeça ou obtidas experimentalmente, quando a corrente é ajustada para diferentes tamanhos de eléctrodos ou quando é realizada a comparação do efeito de diferentes combinações de corrente e área do eléctrodo ([Miranda et al., 2009]).

Uma das desvantagens da utilização na polarização neuronal de montagens de dois eléctrodos com igual tamanho prende-se com a baixa focalidade desta técnica. A ideia proposta num estudo clínico em humanos (ver [Nitsche et al., 2007]) de que é possível aumentar a focalidade desta técnica, utilizando montagens de eléctrodos com sistemas mistos foi explorada no Capítulo 5. Estes sistemas mistos são caracterizados pela utilização de um eléctrodo mais pequeno, que é colocado na zona de interesse, e de um eléctrodo de área maior (ou mais do que um eléctrodo de tamanho pequeno), colocado(s) na zona onde não se pretende polarizar. A escolha deste tipo de montagens permite melhorar a focalidade desta técnica uma vez que possibilita a redução dos efeitos funcionais por baixo do(s) eléctrodo(s) que é(são) colocado(s) na zona onde não se pretende polarizar. Deste modo, o sistema misto facilita a interpretação dos efeitos funcionais da polarização, pois restringe os seus efeitos a zonas corticais mais bem definidas, facto de especial importância na prática clínica, nomeadamente no tratamento da epilepsia ([Nitsche et al., 2007]). A investigação realizada no Capítulo 5 através do Método dos Elementos Finitos, dividiu-se em três partes e permitiu confirmar a vantagem da utilização de uma montagem de eléctrodos com um sistema misto. A modelação de eléctrodos realistas levou-nos à construção do modelo do eléctrodo de esponja e do eléctrodo de EEG, este último usado habitualmente na prática da Neurofisiologia. Assim, na Secção I, do Capítulo 5, comprovámos o aumento da focalidade da polarização neuronal quando era utilizado um sistema misto constituído por um eléctrodo de esponja e um de EEG na zona de interesse. Mostrámos ainda que, com este sistema, é possível garantir um determinado valor para a densidade de corrente num ponto alvo no cérebro por baixo do eléctrodo de EEG, com menos corrente injectada, do que quando é utilizada uma montagem tradicional com dois eléctrodos de esponja de igual tamanho. Depois de aferidas as vantagens de um sistema misto na PN, este foi explorado na Secção II, do Capítulo 5. Os resultados corroboram os anteriores e apresentam um estudo exaustivo sobre o efeito da variação do tamanho e da distância entre dois eléctrodos na distribuição da densidade de corrente no cérebro. Conclui-se desse estudo que a escolha da melhor montagem de eléctrodos depende da zona cortical que se pretende polarizar. É assim possível obter um maior efeito em profundidade quando os eléctrodos estão mais afastados, e um maior efeito à superfície quando estes estão mais próximos. É visível um ganho em termos de focalidade da PN não só quando o tamanho do eléctrodo colocado na zona de interesse é inferior (1 cm^2) mas também quando a diferença entre as áreas dos dois eléctrodos é maior. No entanto, uma das desvantagens da utilização de eléctrodos pequenos prende-se com os elevados valores da densidade de corrente obtidos na interface eléctrodo/escalpe, nomeadamente na periferia dos eléctrodos ([Miranda et al., 2006]). Os resultados obtidos revelam que a densidade de corrente na periferia dos eléctrodos de EEG é cerca de seis vezes maior do que o respectivo valor obtido na periferia dos eléctrodos maiores (35 cm^2). No Capítulo 5 propomos a utilização de eléctrodos mais pequenos, nomeadamente dos eléctrodos de EEG, no contexto da PN, pois facilitam a monitorização das impedâncias eléctrodo/escalpe garantindo, deste modo, o controlo da segurança da sua utilização numa sessão de PN; em particular, podem assim ser evi-

tadas as queimaduras no escalpe por baixo da periferia dos eléctrodos. Assim, depois de aferidas as mais valias da utilização de um sistema misto de eléctrodos mais pequenos na PN, na Secção III comparámos diferentes montagens de eléctrodos de EEG colocados no Sistema Internacional 10 – 10. Confirmámos, em comparação com a localização tradicional dos eléctrodos para polarização do córtex motor (Ânodo - região frontal e Cátodo - córtex motor), que a montagem mais focal na PN para polarização do córtex motor é aquela em que o cátodo está colocado na zona de interesse e rodeado de 4 ânodos ([Faria et al., 2009a], [Datta et al., 2009]). Assim, no Capítulo 5, foi realizado um estudo inédito que permite a quantificação das vantagens da utilização de um sistema misto com eléctrodos pequenos na PN. Foram introduzidos pela primeira vez na literatura os eléctrodos de EEG para aplicação da PN e identificadas as vantagens desta escolha: 1) as posições dos eléctrodos podem facilmente ser identificadas pelo Sistema Internacional 10 – 10, 2) existe um ganho em termos de focalidade, 3) possibilitam o registo do EEG em simultâneo com a aplicação da PN e a monitorização das impedâncias eléctrodo/escalpe e 4) permitem a construção de sistemas com multi-eléctrodos e, conseqüentemente, o aumento do leque de aplicações desta técnica.

A aplicação do sistema misto de eléctrodos de EEG na polarização catódica das regiões centrais foi explorada numa aplicação clínica na epilepsia refractária à terapia farmacológica. A investigação descrita no Capítulo 6 propõe um sistema metodológico inédito que: 1) possibilita a realização do registo contínuo da actividade epileptogénica durante a sessão da PN; 2) permite a quantificação com precisão dos eventos interictais e 3) permite ainda a optimização da montagem de eléctrodos de polarização, de acordo com diferentes tipos de focos epilépticos intracranianos. O artefacto existente no EEG provocado pela injeção de corrente, que impossibilita a quantificação da actividade paroxística interictal, foi removido através da utilização da ICA e foi assim recuperado um EEG onde era possível realizar esta quantificação. O sistema foi testado em 15 voluntários o que permitiu aferir a sua tolerabilidade, nomeadamente, quando uma corrente de 1 mA era injectada, e testar a possibilidade de recuperar um registo do EEG, perto dos eléctrodos de polarização, claro e legível. O sistema proposto foi aplicado em dois doentes com epilepsia refractária: o doente 1 caracterizado por uma epilepsia de ponta-onda contínua durante o sono, com paroxismos independentes em cada hemisfério, e o doente 2, por um síndrome de Landau-Kleffner (SLK), com actividade paroxística contínua de sincronização bilateral, também durante o sono. Neste estudo pretendeu-se explorar a eventual capacidade da PN para redução da actividade paroxística interictal. Assim, o doente 1 apresentou uma redução da actividade paroxística interictal prévia no eléctrodo C₅, consistente nas 3 sessões de polarização realizadas, e não apresentou qualquer alteração no hemisfério contralateral. No doente com SLK (doente 2), obteve-se também uma redução da actividade paroxística interictal prévia no eléctrodo C₅, consistente nas 2 sessões de polarização analisadas. Esta actividade permaneceu reduzida, neste doente, durante os 10 minutos depois de terminar a polarização. Os paroxismos contra-laterais sofreram uma redução semelhante. Os resultados confirmam assim a capacidade da polarização DC transcraniana para modular a actividade paroxística interictal na epilepsia humana e abrem perspectivas promissoras da técnica como uma terapia alternativa aos métodos convencionais.

A presente investigação atingiu os objectivos iniciais e contribuiu para um aumento da compreensão dos mecanismos de actuação da PN. Nomeadamente, permitiu responder a questões sobre: a focalidade desta técnica, a distribuição espacial da magnitude e direcção da densidade de corrente na zona que se pretende polarizar e a sua variação tendo em conta o número, tamanho,

forma, distância e localização dos eléctrodos e a intensidade de corrente. Adicionalmente, permitiu a aplicação do sistema misto de eléctrodos. Este foi estudado recorrendo à modelação numérica apresentada no Capítulo 5 e aplicado na prática clínica, onde os benefícios terapêuticos da PN na redução da actividade paroxística interictal foram assim comprovados.

No final desta jornada fica ainda muito por explorar à volta das aplicações da polarização neuronal. Apresentam-se, de seguida, algumas ideias de trabalho futuro.

Construção de Sistemas de Multi-Canais

Até agora, na literatura referente à polarização neuronal, as montagens tradicionais utilizadas envolviam dois eléctrodos de esponja com 25 cm^2 ou 35 cm^2 . A introdução neste trabalho de montagens de eléctrodos para aplicação da polarização neuronal, onde os eléctrodos de esponja são substituídos por eléctrodos de EEG, que são colocados numa touca de EEG, no Sistema Internacional 10 – 10, permite a exploração de novas aplicações da polarização neuronal. As montagens de eléctrodos propostas nos Capítulos 4 e 5 são constituídas por dois ou mais eléctrodos onde a corrente é injectada através de um único eléctrodo. Existem alguns estudos de modelação numérica utilizando vários tamanhos e configurações de dois eléctrodos, ([Miranda et al., 2006], [Wagner et al., 2007], [Datta et al., 2008], [Faria et al., 2008], [Faria et al., 2009a]), no entanto existem ainda poucos estudos no que respeita à modelação da distribuição da densidade de corrente no cérebro e experimentação de sistemas de polarização com multi-canais. O passo seguinte consistirá em considerar um sistema físico com múltiplos eléctrodos onde a corrente é injectada através de mais do que um eléctrodo. A utilização deste tipo de sistema recorrendo a um conjunto de vários eléctrodos permite a utilização de vários pontos de injeção de corrente no escalpe, e deste modo, alterar a excitabilidade, em simultâneo, de diferentes partes do cérebro consideradas de interesse no tratamento específico de uma determinada patologia. Será interessante então comparar as montagens anteriores, propostas nos Capítulos 4 e 5, com os sistemas multi-canais. Será privilegiada a escolha de montagens de eléctrodos que possam ser promissoras em termos da sua aplicação na prática clínica. Note-se que as conclusões retiradas da comparação das várias montagens de eléctrodos acima propostas permitirão fazer um estudo comparativo, do ponto de vista físico, sobre as potencialidades de cada uma das montagens, quer em termos da distribuição da magnitude e direcção da densidade de corrente no cérebro em profundidade, quer em termos da focalidade conseguida. A utilização do Sistema Internacional 10 – 5 ([Oostenveld and Praamstra, 2001]) poderá também trazer uma mais valia, pois permite restringir o efeito da polarização neuronal a zonas corticais ainda mais bem definidas. Este estudo poderá ser enriquecido com a aplicação à clínica de algumas das montagens estudadas no tratamento de algumas patologias.

Para encontrar a melhor montagem e localização de eléctrodos num sistema de multi-canais, tendo em conta uma determinada região alvo, será necessário recorrer a métodos numéricos de resolução do problema inverso que poderão ser escolhidos dentro da teoria existente para a resolução do problema inverso no EEG. A utilização de um modelo mais realista da cabeça humana permitirá melhorar a exactidão do cálculo da distribuição da densidade de corrente no volume condutor, bem como ter em consideração as verdadeiras dimensões da cabeça, assim como as propriedades eléctricas dos diferentes compartimentos da cabeça. Existem na literatura dois modelos realistas da cabeça ([Chen and Mogul, 2009], [Datta et al., 2009])) que apresentam uma signifi-

ficativa precisão ao nível cortical e onde as fronteiras entre tecidos de diferentes condutividades e orientações estão bem definidas. A construção de um modelo realista com o mesmo nível de precisão é assim essencial e permitirá a validação dos resultados obtidos neste projecto com o modelo esférico aplicado na polarização neuronal. Deste modo, um conhecimento detalhado da distribuição da densidade de corrente no cérebro na PN, recorrendo a um modelo realista da cabeça, aliado ao conhecimento dos mecanismos de interacção entre o campo eléctrico e os neurónios, deverá permitir prever a extensão e localização das populações neuronais efectivamente polarizadas e contribuir para um aumento da compreensão dos mecanismos de funcionamento da polarização neuronal.

Anexos

Apêndice A

Anexo I - Código *Mathematica*

« Graphics'PlotField3D'
« Graphics'PlotField'
« Graphics'Legend'
« Calculus'VectorAnalysis'

(*Código que permite calcular a densidade de corrente e o potencial eléctrico gerado por dois eléctrodos pontuais colocados a superfície do escalpe.*)

(*Definição das equações do potencial eléctrico*)

(*Intensidade da corrente aplicada: 1 miliampere.*)
t = 0.001;

(*Definição dos coeficientes dos potenciais eléctricos de cada uma das superfícies: cérebro, crânio e escalpe.*)

$$\begin{aligned} An[n_-, sb_-, ss_-, st_-, a_-, b_-, c_-] := \\ = ((2 * n + 1)^3 / (2 * n)) / (((sb/ss + 1) * n + 1) * ((ss/st + 1) * n + 1) + (sb/ss - 1) * \\ * (ss/st - 1) * n * (n + 1) * (a/b)^{(2*n+1)} + (ss/st - 1) * (n + 1) * ((sb/ss + 1) * n + 1) * \\ * (b/c)^{(2*n+1)} + (sb/ss - 1) * (n + 1) * ((ss/st + 1) * (n + 1) - 1) * (a/c)^{(2*n+1)}); \end{aligned}$$
$$\begin{aligned} Sn[n_-, sb_-, ss_-, st_-, a_-, b_-, c_-] := ((An[n, sb, ss, st, a, b, c]/c^n) * (1 + sb/ss) * \\ n + 1) / (2 * n + 1); \end{aligned}$$

$$Un[n_, sb_, ss_, st_, a_, b_, c_] := ((An[n, sb, ss, st, a, b, c]/c^n) * n * (1 - sb/ss) * a^{(2*n+1)})/(2 * n + 1);$$

$$Tn[n_, sb_, ss_, st_, a_, b_, c_] := (An[n, sb, ss, st, a, b, c]/(c^n * (2 * n + 1)^2)) * (((1 + sb/ss) * n + 1) * ((1 + ss/st) * n + 1) + n * (n + 1) * (1 - sb/ss) * (1 - ss/st) * (a/b)^{(2*n+1)});$$

$$Wn[n_, sb_, ss_, st_, a_, b_, c_] := (n * An[n, sb, ss, st, a, b, c]/(c^n * (2 * n + 1)^2)) * ((1 - ss/st) * ((1 + sb/ss) * n + 1) * b^{(2 * n + 1)} + (1 - sb/ss) * ((1 + ss/st) * n + ss/st) * a^{(2 * n + 1)});$$

(*Potenciais eléctricos modelados.*)

(*Potencial eléctrico no cérebro.*)

$$phib[sb_, ss_, st_, a_, b_, c_, theta_, tAE_, r_] := (t/(2 * \pi * st * c)) * NSum[An[n, sb, ss, st, a, b, c] * (r/c)^n * (LegendreP[n, Cos[theta + tAE]] - LegendreP[n, Cos[theta - tAE]]), {n, 1, 24}]$$

(*Potencial eléctrico no crânio.*)

$$phis[sb_, ss_, st_, a_, b_, c_, theta_, tAE_, r_] := (t/(2 * \pi * st * c)) * NSum[(Sn[n, sb, ss, st, a, b, c] * r^n + Un[n, sb, ss, st, a, b, c] * r^{-(n+1)}) * (LegendreP[n, Cos[theta + tAE]] - LegendreP[n, Cos[theta - tAE]]), {n, 1, 24}];$$

(*Potencial eléctrico no escalpe.*)

$$phit[sb_, ss_, st_, a_, b_, c_, theta_, tAE_, r_] := (t/(2 * \pi * st * c)) * NSum[(Tn[n, sb, ss, st, a, b, c] * r^n + Wn[n, sb, ss, st, a, b, c] * r^{-(n+1)}) * (LegendreP[n, Cos[theta + tAE]] - LegendreP[n, Cos[theta - tAE]]), {n, 1, 24}];$$

(*Comando que permite definir o potencial eléctrico correspondente a cada uma das regiões em estudo: cérebro, crânio e escalpe.*)

$$phibc[sb_ , ss_ , st_ , a_ , b_ , c_ , theta_ , tAE_ , r_] := phib[sb, ss, st, a, b, c, theta, tAE, r] * (UnitStep[a - r]);$$

$$phisc[sb_ , ss_ , st_ , a_ , b_ , c_ , theta_ , tAE_ , r_] := phis[sb, ss, st, a, b, c, theta, tAE, r] * (1 - UnitStep[a - r]) * (UnitStep[b - r]);$$

$$phitc[sb_ , ss_ , st_ , a_ , b_ , c_ , theta_ , tAE_ , r_] := phit[sb, ss, st, a, b, c, theta, tAE, r] * (1 - UnitStep[b - r]) * (UnitStep[c - r]);$$

(*Potencial eléctrico total na cabeça.*)

(*Função que permite definir consoante o valor de r, a região do volume condutor em relação à qual se pretende calcular o potencial eléctrico.*)

$$phitotal[sb_ , ss_ , st_ , a_ , b_ , c_ , theta_ , tAE_ , r_] :=$$

$$phibc[sb, ss, st, a, b, c, theta, tAE, r] + phisc[sb, ss, st, a, b, c, theta, tAE, r] +$$

$$phitc[sb, ss, st, a, b, c, theta, tAE, r];$$

(*Cálculo do valor do potencial eléctrico de um ponto localizado no crânio, de coordenadas (0,0,0.0825)*)

$$phitotal[0.045, 0.0056, 0.045, 0.08, 0.085, 0.092, ArcTan[0.0825, 0], -\pi/2, 0.0825]$$

(*Gráficos das linhas equipotenciais ao longo das três camadas do volume condutor*)

(*Gráficos do potencial eléctrico no cérebro, crânio e escalpe.*)

(*Eléctrodos colocados na posição 0° e 180°*)

(*O comando Contours permite desenhar as linhas equipotenciais especificadas.*)

(*A utilização do comando $ArcTan[x, y]$ dá-nos o arco tangente de $\frac{y}{x}$, tendo em conta em que quadrante o ponto (x,y) está localizado.*)

$$P = ContourPlotA[phitotal[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, ArcTan[z, y], -\pi/2,$$

```

 $\sqrt{y^2 + z^2}$ , {y, -0.092, 0.092}, {z, -0.092, 0.092}, ContourShading -> False,
PlotPoints -> 200,
Contours -> {0.0000000001, 0.001, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005, 0.0075, 0.03, 0.04, 0.05, 0.1}];

```

(*Comandos que permite desenhar as três circunferências que definem o cérebro, o crânio e o escalpe.*)

```

p1 = ParametricPlot[{0.08 * Cos[t], 0.08 * Sin[t]}, {t, 0, 2Pi}];
p2 = ParametricPlot[{0.085 * Cos[t], 0.085 * Sin[t]}, {t, 0, 2Pi}];
p3 = ParametricPlot[{0.092 * Cos[t], 0.092 * Sin[t]}, {t, 0, 2Pi}];

```

(*Comando que permite que as três circunferências anteriores apareçam numa só janela*)

```
Q = Show[P, p1, p2, p3];
```

(*Comando que permitem o desenho das linhas equipotenciais especificadas em cada uma das camadas do volume condutor.*)

```

q1 = ContourPlot[phibc[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, ArcTan[z, y], -Pi/2,
 $\sqrt{y^2 + z^2}$ ], {y, -0.08, 0.08}, {z, -0.08, 0.08}, ContourShading -> False,
PlotPoints -> 200,
Contours -> {0.0000000001, 0.001, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005, 0.0075, 0.03, 0.04, 0.05, 0.1}];

```

```

q2 = ContourPlot[phisc[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, ArcTan[z, y], Pi/2,
 $\sqrt{y^2 + z^2}$ ], {y, -0.085, 0.085}, {z, -0.085, 0.085}, ContourShading -> False,
PlotPoints -> 200,
Contours -> {0.0000000001, 0.001, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005, 0.0075, 0.03, 0.04, 0.05, 0.1}];

```

```

q3 = ContourPlot[phist[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, ArcTan[z, y], Pi/2,
 $\sqrt{y^2 + z^2}$ ], {y, -0.092, 0.092}, {z, -0.092, 0.092}, ContourShading -> False,

```

PlotPoints - > 200,

Contours - > {0.0000000001, 0.001, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005, 0.0075, 0.03, 0.04, 0.05, 0.1}];

(*Comando que permite a visualização das três circunferências acima definidas juntamente com as linhas equipotenciais desenhadas em cada uma das camadas do volume condutor.*)

(*O comando *Aspect*->*Automatic*, faz com que a forma do desenho pedido seja conservada.*)

R = *Show*[*p1*, *p2*, *p3*, *q1*, *q2*, *q3*, *AspectRatio* - > *Automatic*];

(*Exportação dos dados do Mathematica*)

(*Exportação dos dados do Comsol ao longo da recta *r1*, *r2* e do plano *x=0*, no caso em que os eléctrodos estão localizados em 0° e 180° e 60° e 120°.*)

(*RECTA1 - Constrói a variável que contém todos os pontos ao longo da recta definida em $x = 0$ e $z = 0, -0.085 < y < 0.085$ *)

normVR1Table =

Table[{*y*, *phitotal*[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, *ArcTan*[0.0000001, *y*], $-\pi/2$, $\sqrt{y^2}$]}],

{*y*, -0.085, 0.085, 0.085}];

(*Comando que devolve a tabela, dá o output*)

(**normVR1Table**)

(*Comando que permite exportar a tabela para um ficheiro .txt ou .dat*)

(**Export*["*normVR1.dat*",*normVR1Table*];*)

(*RECTA2 - Constrói a variável que contém todos os pontos ao longo da recta definida em $x = 0$ e $y = 0, -0.096 < z < 0.096$ *)

(**normVR2Table* =

Table[{*z*, *phitotal*[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, *ArcTan*[*z*, 0], $-\pi/2$, $\sqrt{z^2}$]}],

{*z*, -0.096, 0.096, 0.0096}];*)

(*Comando que devolve a tabela, dá o output*)

(*normVR2Table*)

(*Comando que permite exportar a tabela para um ficheiro .txt ou .dat*)

(*Export["normVR2.dat",normVR2Table];*)

(*Plano-P - Constrói a variável que contém todos os pontos ao longo do plano definido por $x = 0$ *)

normVPTable =

Table[{*y*, *z*, *phitotal*[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, *ArcTan*[*z*, *y*], $-\pi/2$, $\sqrt{y^2 + z^2}$]},
{*y*, -0.092, 0.092, 0.001}, {*z*, -0.092, 0.092, 0.001}];

normVpalc = *Table*[0, {*i*, 1, 185 * 185}];

ytable = *Table*[*y*, {*y*, -0.092, 0.092, 0.001}];

ztable = *Table*[*z*, {*z*, -0.092, 0.092, 0.001}];

(*Comando que permite armazenar os dados numa tabela de forma a ser possível a exportação dos mesmos para o MATLAB*)

k = 0;

For[*i* = 1, *i* ≤ 185, *i* + +, {*For*[*j* = 1, *j* ≤ 185, *j* + +, {*k* + +; *normVpalc*[[*k*]] =
phitotal[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, *ArcTan*[*ztable*[[*j*]], *ytable*[[*i*]], $-\pi/2$,
 $\sqrt{ytable[[i]]^2 + ztable[[j]]^2}$]}}];

For[*i* = 1, *i* ≤ *Length*[*normVPTable*], *i* + +,

If[*Abs*[*normVPTable*[[*i*, 1]]] < 10^{-6} , *normVPTable*[[*i*, 1]] = 0];

```

For[i = 1, i ≤ Length[normVPTable], i ++,
If[Abs[normVPTable[[i, 2]]] < 10-6, normVPTable[[i, 2]] = 0];

For[i = 1, i ≤ Length[normVPTable], i ++,
If[Abs[normVPTable[[i, 3]]] < 10-6, normVPTable[[i, 3]] = 0];

(*Comando que devolve a tabela, dá o output*)

normVPTable

(*Comando que permite exportar a tabela para um ficheiro .txt ou .dat *)

Export["normVpalc.txt", normVpalc, "Table"];

Export["coordy.txt", ytable, "Table"];

Export["coordz.txt", ztable, "Table"];

(*Cálculo da densidade de corrente*)

(*Definição do tipo de coordenadas que se está a utilizar, com vista a utilização do comando
Grad*)

SetCoordinates[Spherical[r, theta, phi]];

(*Cálculo da densidade de corrente:  $J = \sigma * E = -\sigma * \text{grad}(\text{phitotal})$ *)

(*Cálculo da densidade de corrente no cérebro*)

(*Função auxiliar*)

auxb[c_, theta_, tAE_, r_, n_] =

Grad[(r/c)n * (LegendreP[n, Cos[theta + tAE]] - LegendreP[n, Cos[theta - tAE]])];

(*Componente radial da densidade de corrente*)

Jbr[sb_, ss_, st_, a_, b_, c_, theta_, tAE_, r_, sigma_] :=

- sigma * ((t/(2 * pi * st * c)) * NSum[An[n, sb, ss, st, a, b, c] *

```

$auxb[c, theta, tAE, r, n][[1], \{n, 1, 40\}];$

(*Componente theta da densidade de corrente*)

$Jbtheta[sb, ss, st, a, b, c, theta, tAE, r, sigma] :=$

$- sigma * ((t / (2 * pi * st * c)) * NSum[An[n, sb, ss, st, a, b, c] *$

$auxb[c, theta, tAE, r, n][[2], \{n, 1, 40\}]);$

(*Cálculo do valor da componente radial e theta da densidade de corrente no ponto (0, 0, 0.078)*)

$Jbr[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, ArcTan[0.078, 0], -pi/2, 0.078, 0.45]$

$Jbtheta[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, ArcTan[0.078, 0], -pi/2, 0.078, 0.45]$

(*Cálculo do valor da componente radial e theta da densidade de corrente no ponto (0, 0.078, 0)*)

$Jbr[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, ArcTan[0.0000001, 0.078],$

$- pi/2, 0.078, 0.45]$

$Jbtheta[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, ArcTan[0.0000001, 0.078],$

$- pi/2, 0.078, 0.45]$

(*Cálculo da densidade de corrente no crânio*)

$SetCoordinates[Spherical[r, theta, phi]];$

$auxcr1[c, theta, tAE, r, n] = Grad[(r^n) * (LegendreP[n, Cos[theta + tAE]] -$

$L LegendreP[n, Cos[theta - tAE]])];$

$auxcr2[c, theta, tAE, r, n] = Grad[(r^{-(n+1)}(LegendreP[n, Cos[theta + tAE]] -$

$L LegendreP[n, Cos[theta - tAE]])];$

(*Componente radial da densidade de corrente*)

$Jsr[sb, ss, st, a, b, c, theta, tAE, r, sigma] := -sigma * (t / (2 * pi * st * c)) *$

$N\text{Sum}[S_n[n, sb, ss, st, a, b, c] * \text{auxcr1}[c, theta, tAE, r, n][[1]] + U_n[n, sb, ss, st, a, b, c] * \text{auxcr2}[c, theta, tAE, r, n][[1]], \{n, 1, 40\}];$

(*Componente theta da densidade de corrente*)

$J\text{stheta}[sb, ss, st, a, b, c, theta, tAE, r, sigma] := -sigma * (t / (2 * pi * st * c)) *$

$N\text{Sum}[S_n[n, sb, ss, st, a, b, c] * \text{auxcr1}[c, theta, tAE, r, n][[2]] + U_n[n, sb, ss, st, a, b, c] * \text{auxcr2}[c, theta, tAE, r, n][[2]], \{n, 1, 40\}];$

$Jsr[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, \text{ArcTan}[0.0825, 0], -\pi/2, 0.0825, 0.0056]$

$J\text{stheta}[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, \text{ArcTan}[0.0825, 0], -\pi/2, 0.0825, 0.0056]$

$\text{SetCoordinates}[\text{Spherical}[r, theta, phi]];$

$\text{auxe1}[c, theta, tAE, r, n] = \text{Grad}[(r^n)(\text{LegendreP}[n, \text{Cos}[theta + tAE]] -$

$\text{LegendreP}[n, \text{Cos}[theta - tAE]]);$

$\text{auxe2}[c, theta, tAE, r, n] = \text{Grad}[(r^{-(n+1)})(\text{LegendreP}[n, \text{Cos}[theta + tAE]] -$

$\text{LegendreP}[n, \text{Cos}[theta - tAE]]);$

(*Componente radial da densidade de corrente*)

$Jer[sb, ss, st, a, b, c, theta, tAE, r, sigma] := -sigma * (t / (2 * pi * st * c)) *$

$N\text{Sum}[T_n[n, sb, ss, st, a, b, c] * \text{auxe1}[c, theta, tAE, r, n][[1]] + W_n[n, sb, ss, st, a, b, c] * \text{auxe2}[c, theta, tAE, r, n][[1]], \{n, 1, 40\}];$

(*Componente theta da densidade de corrente*)

$J\text{etheta}[sb, ss, st, a, b, c, theta, tAE, r, sigma] := -sigma * (t / (2 * pi * st * c)) *$

$N\text{Sum}[T_n[n, sb, ss, st, a, b, c] * \text{auxe1}[c, theta, tAE, r, n][[2]] + W_n[n, sb, ss, st, a, b, c] * \text{auxe2}[c, theta, tAE, r, n][[2]], \{n, 1, 40\}];$

$Jer[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, \text{ArcTan}[0.0885, 0], -\pi/2, 0.0885, 0.45]$

Jetheta[0.45, 0.0056, 0.45, 0.08, 0.085, 0.092, *ArcTan*[0.0885, 0], $-\pi/2$, 0.0885, 0.45]

Null

Apêndice B

Anexo II - Contornos

Ficheiro que permite distribuir os valores das entradas de uma matriz coluna para uma matriz quadrada tipo grelha construída pelo *meshgrid* que se segue:

```
[Y,Z]=meshgrid(-0.092:0.001:0.092,-0.092:0.001:0.092);
```

Comando que permite manipular os dados de modo a que a legenda apareça em mV:

```
data=data*1000;
```

Inicialização da função a zeros.

```
matfuncaoc=zeros(185,185);
```

Ciclo que permite para cada *i* distribuir em blocos de 185 entradas os valores do potencial eléctrico para uma matriz quadrada designada por *matfuncao** (**=c ou m*), a distribuição é feita em linha.

Os dados do CCOMSOL e do *Mathematica* são adquiridos de forma diferente. No caso do *Mathematica* a *matfunçãom* vai ser preenchida por colunas, no caso do COMSOL a *matfunçãoc* é preenchida por linhas.

```
for i=1:185
matfuncaoc(i,1:185)=c((185*(i-1)+1):185*i,1);
end;
for i=1:185
matfuncaom(1:185,i)=m((185*(i-1)+1):185*i,1);
end;
```

O comando *contourf* permite desenhar os contornos da função, o comando *clabel* permite visualizar a legenda, o comando *colorbar* permite pintar o fundo da imagem.

```
[Y,Z]=contourf(matfuncaoc,[0.00000001 1 2 3 4 5 7.5 20 30 40 50 100]);  
clabel(Y,Z),colorbar
```

Apêndice C

Anexo III - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2

C.1 Secção II

C.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Magnitude da Densidade de Corrente em Profundidade

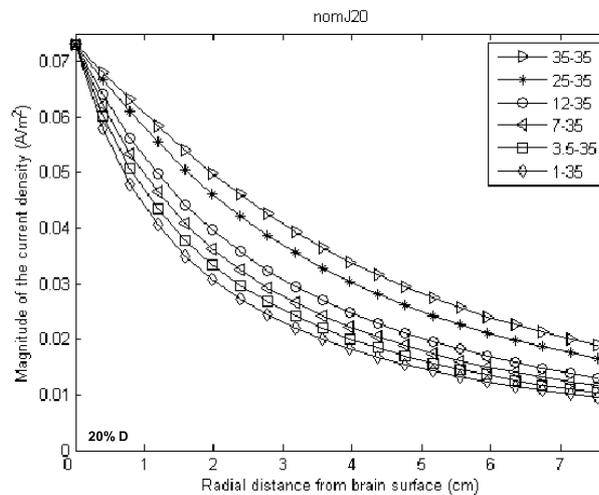


Figura C.1: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 20% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

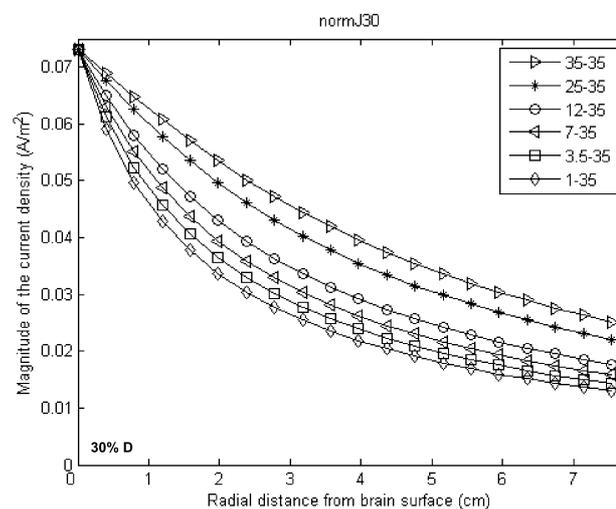


Figura C.2: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 30% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

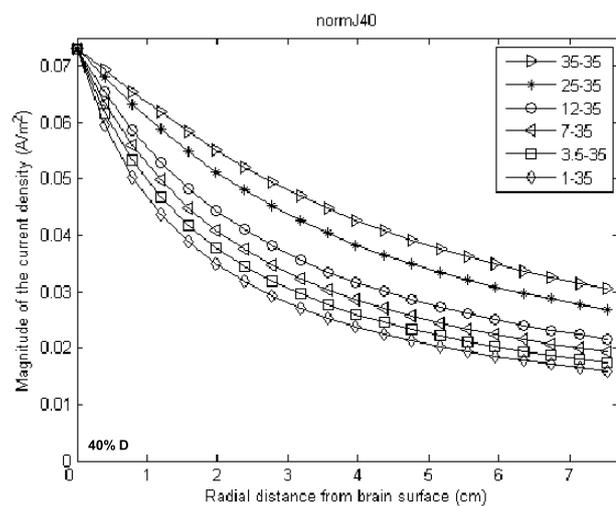


Figura C.3: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 40% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

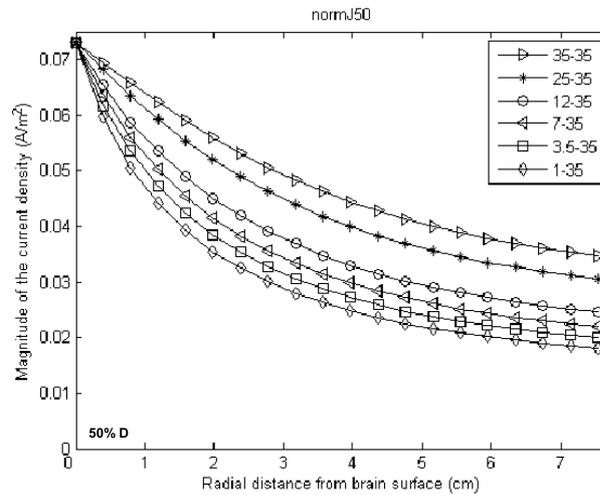


Figura C.4: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 50% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

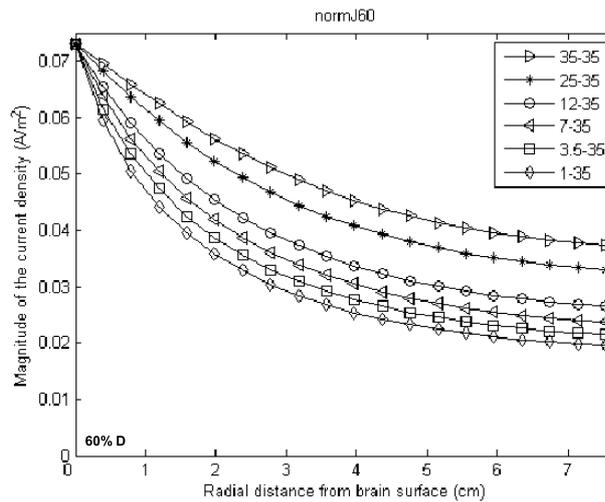


Figura C.5: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 60% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

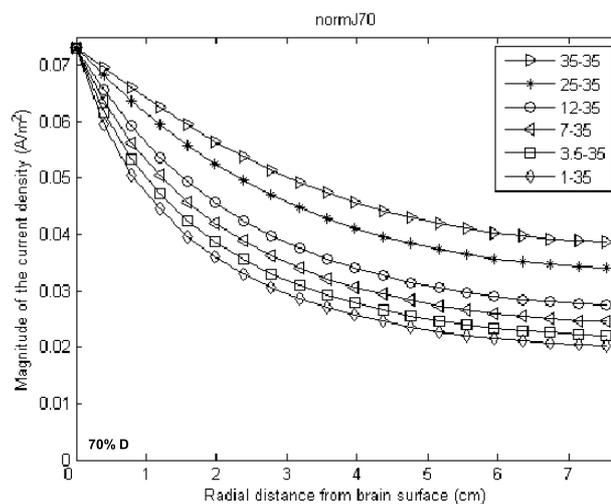


Figura C.6: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 70% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

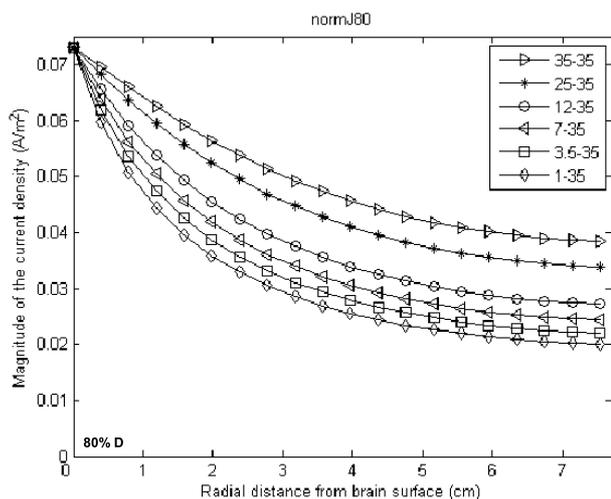


Figura C.7: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 80% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

Apêndice D

Anexo IV - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2

D.1 Secção II

D.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Componente Tangencial da Densidade de Corrente em Profundidade

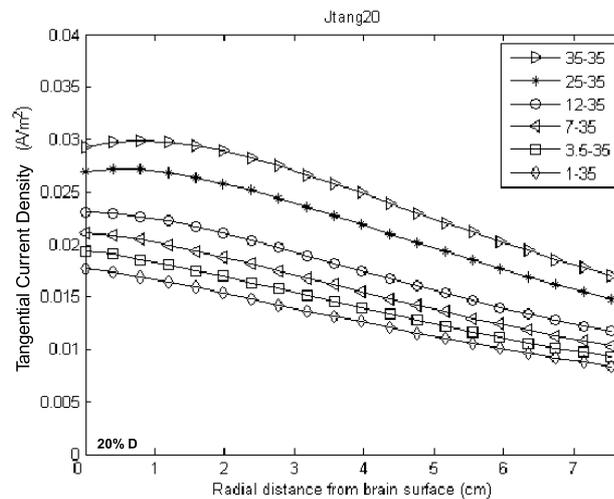


Figura D.1: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 20% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

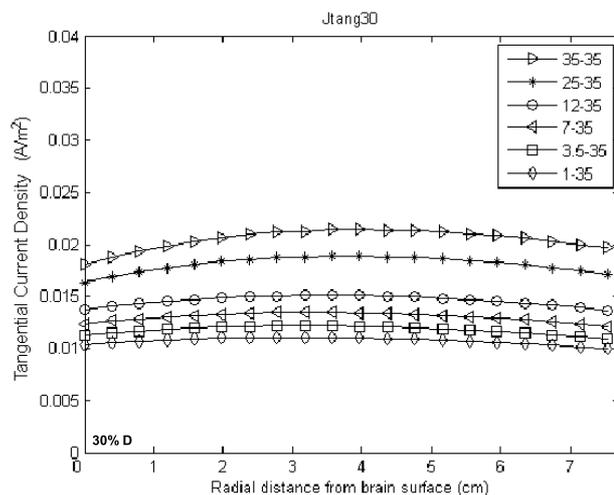


Figura D.2: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 30% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

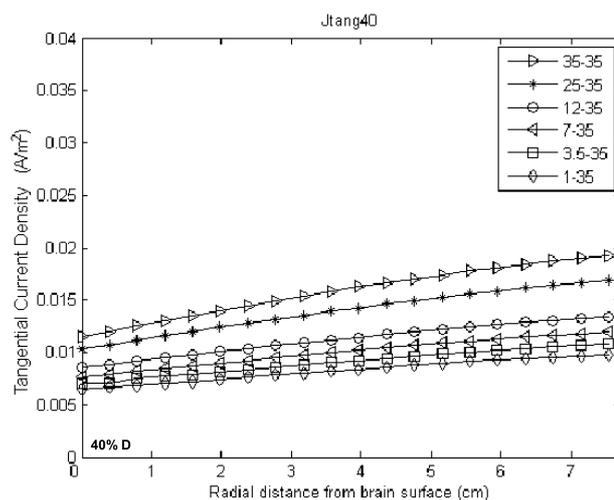


Figura D.3: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 40% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

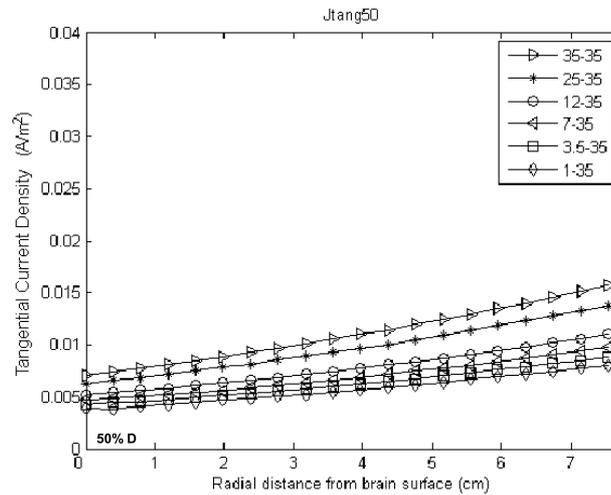


Figura D.4: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 50% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

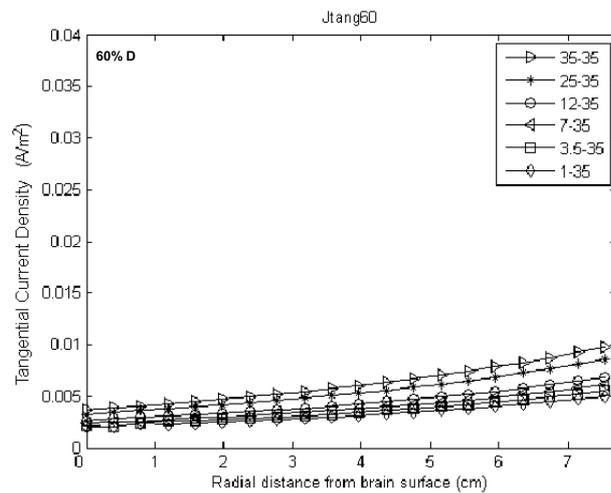


Figura D.5: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 60% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

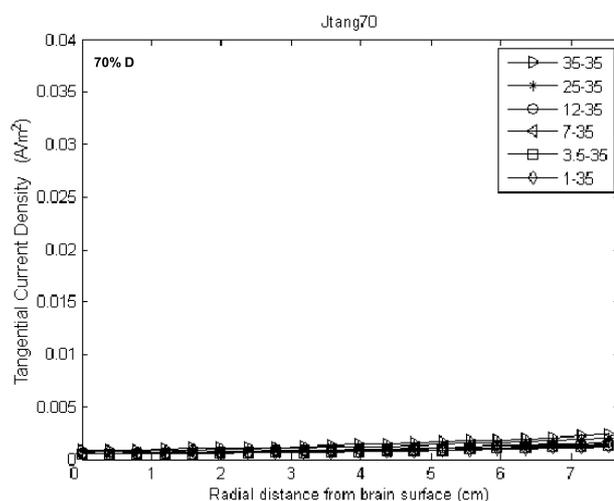


Figura D.6: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 70% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

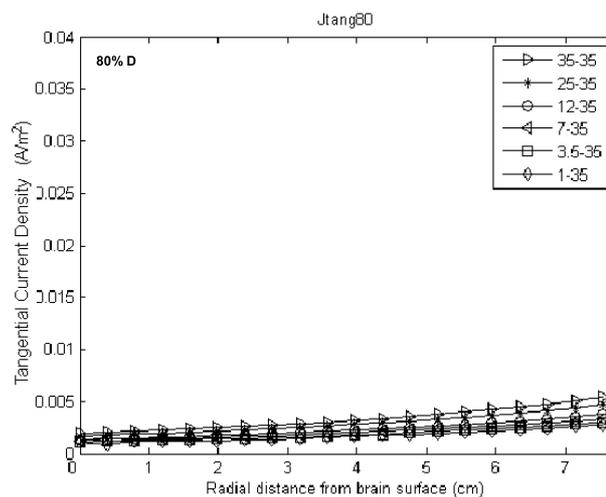


Figura D.7: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 80% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

Apêndice E

Anexo V - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2

E.1 Secção II

E.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Componente Radial da Densidade de Corrente em Profundidade

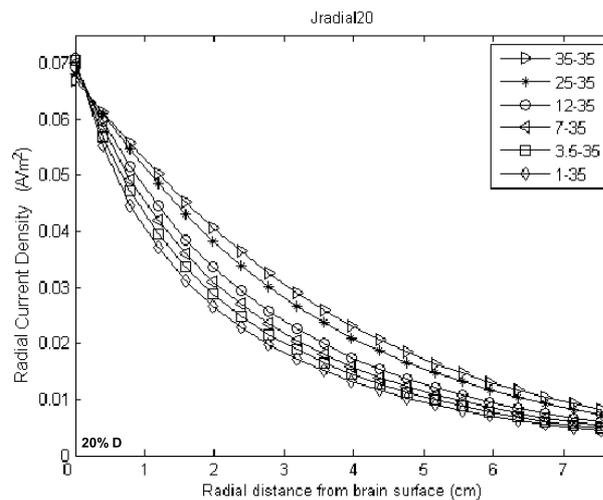


Figura E.1: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m²) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 20% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência (0.073 A/m²) em todas as montagens.

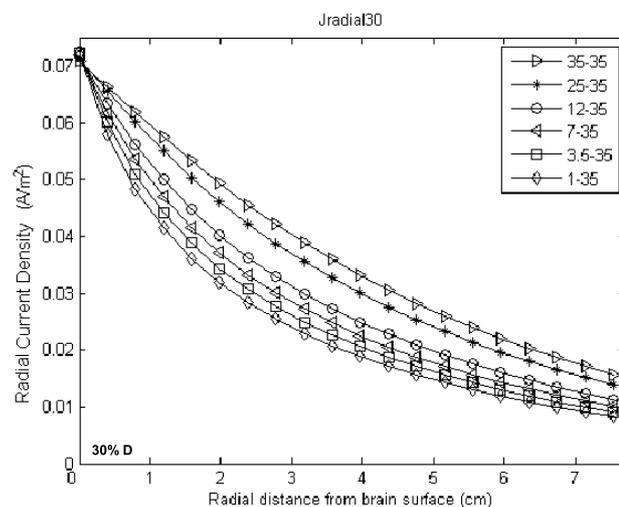


Figura E.2: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 30% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

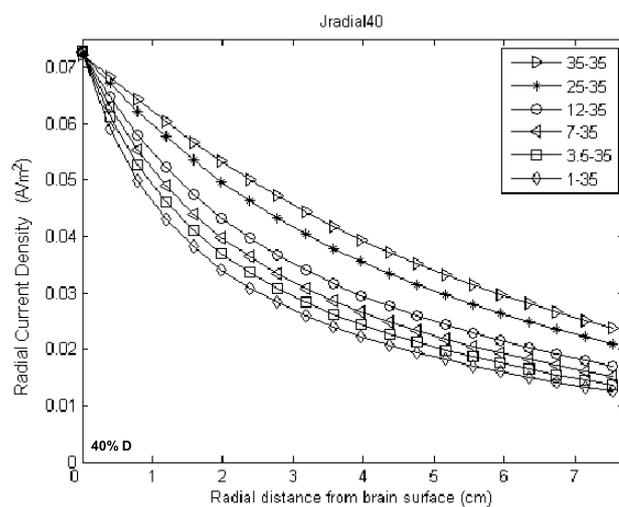


Figura E.3: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 40% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

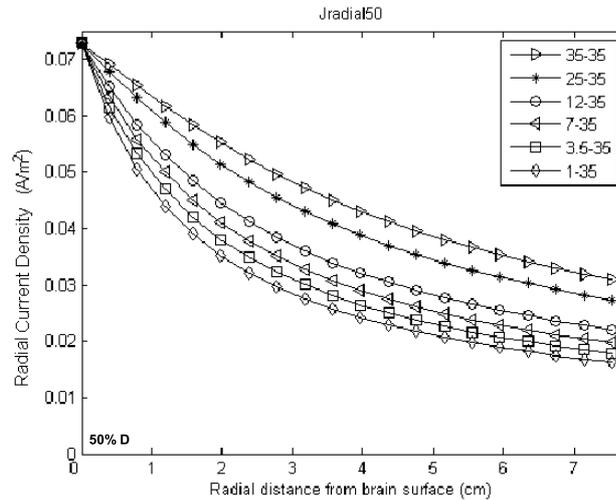


Figura E.4: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 50% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

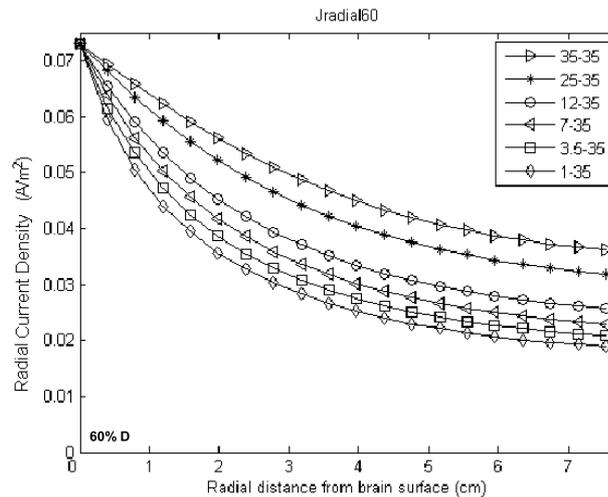


Figura E.5: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 60% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

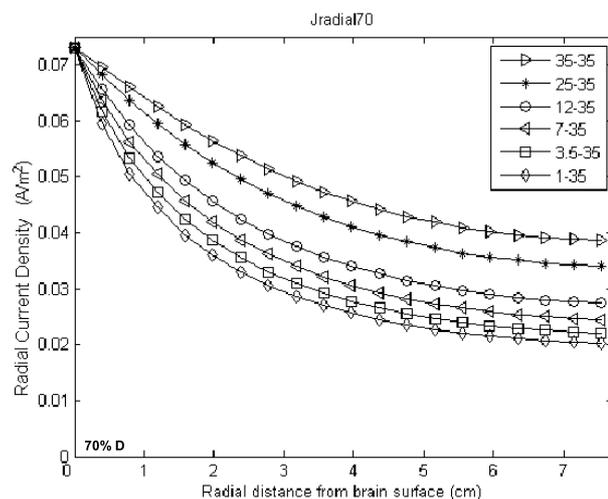


Figura E.6: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 70% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

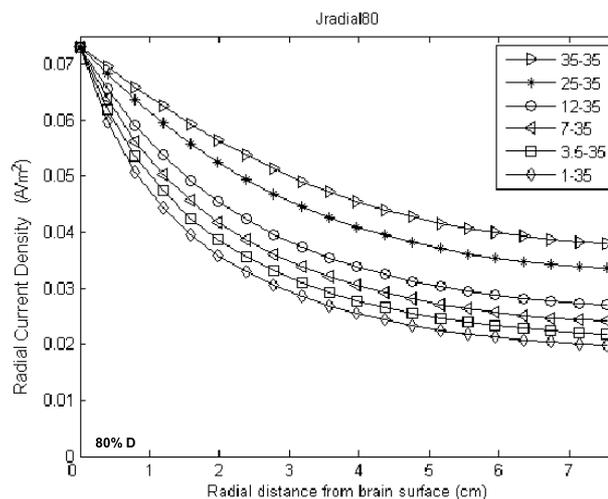


Figura E.7: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo da recta radial (SII). Os eléctrodos encontram-se separados 80% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

Apêndice F

Anexo VI - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2

F.1 Secção II

F.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Magnitude da Densidade de Corrente ao Longo de AII1

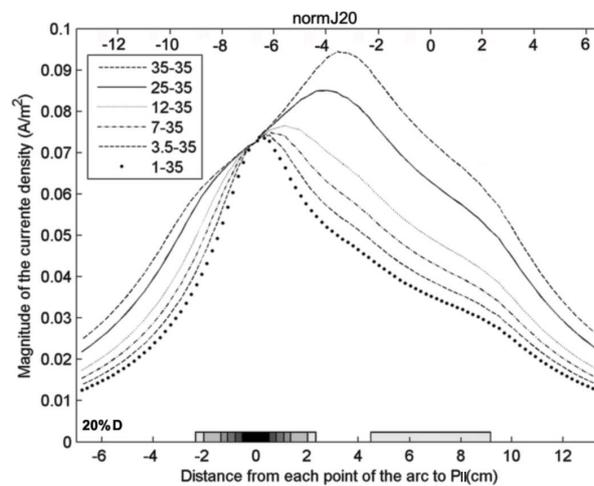


Figura F.1: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 20% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

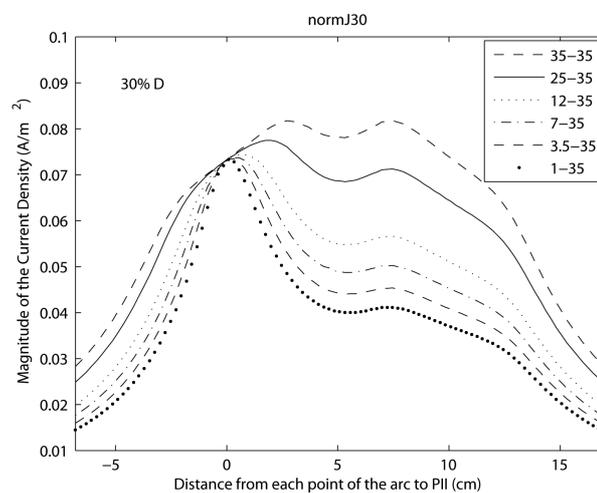


Figura F.2: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 30% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

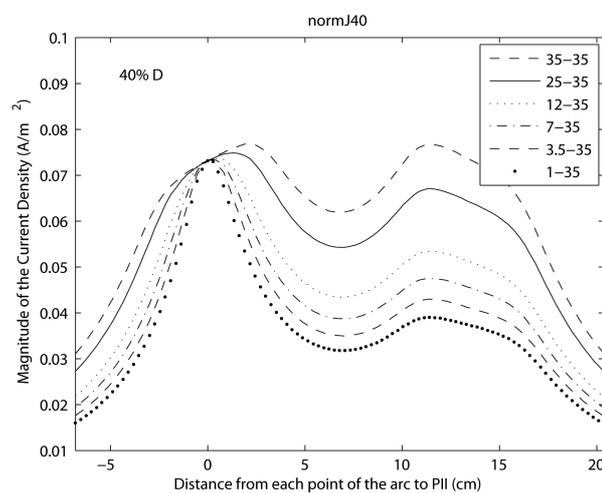


Figura F.3: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 40% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

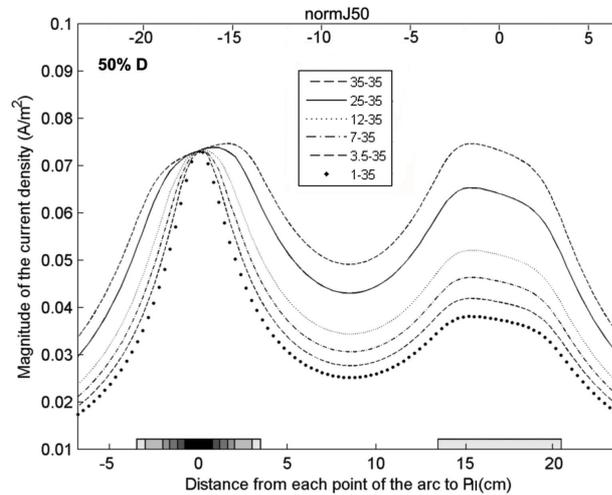


Figura F.4: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 50% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

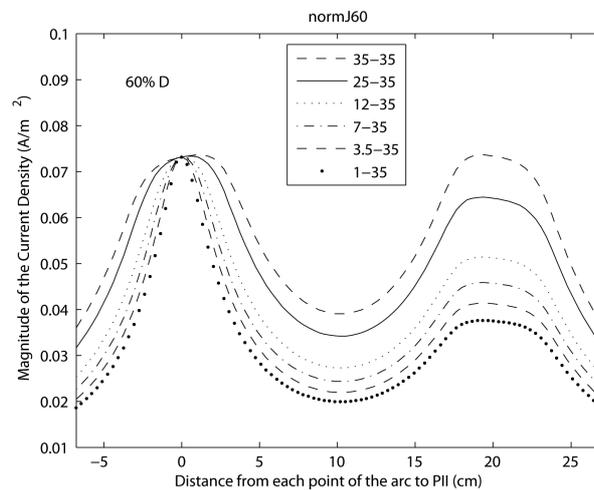


Figura F.5: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 60% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

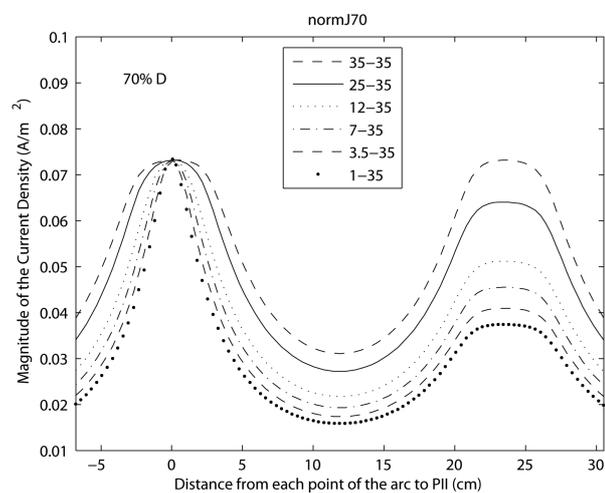


Figura F.6: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 70% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

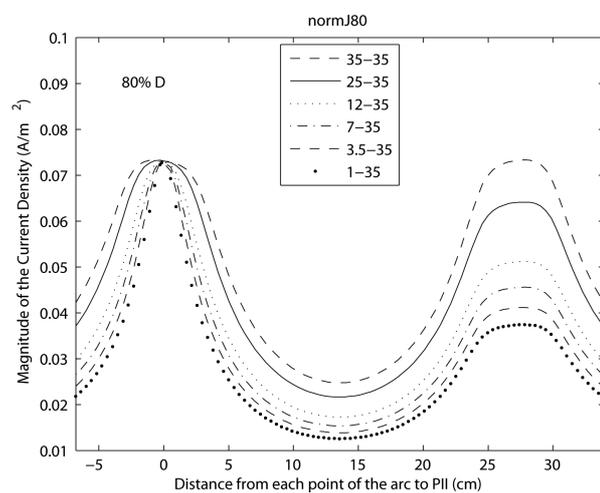


Figura F.7: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 80% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

Apêndice G

Anexo VII - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2

G.1 Secção II

G.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Componente Tangencial da Densidade de Corrente ao Longo de AII1

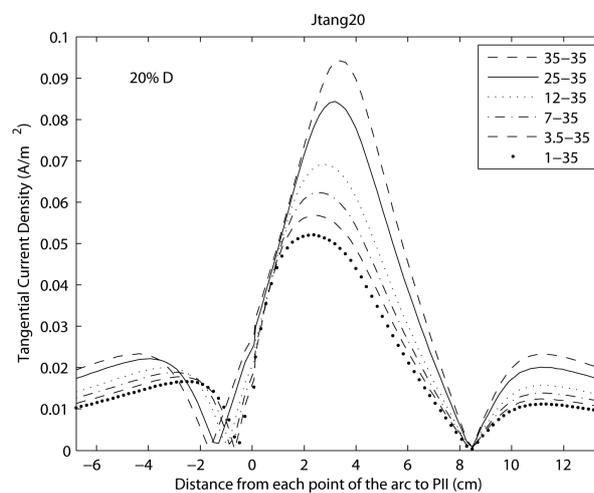


Figura G.1: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 20% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

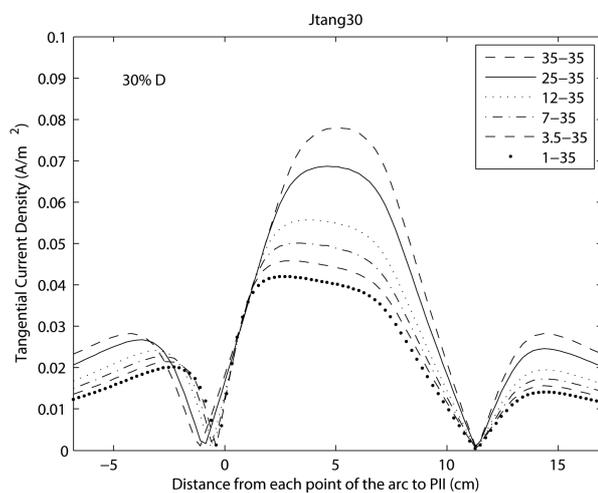


Figura G.2: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 30% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

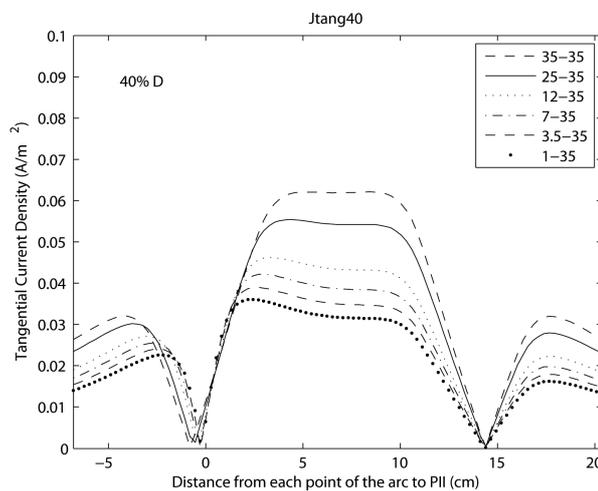


Figura G.3: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 40% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

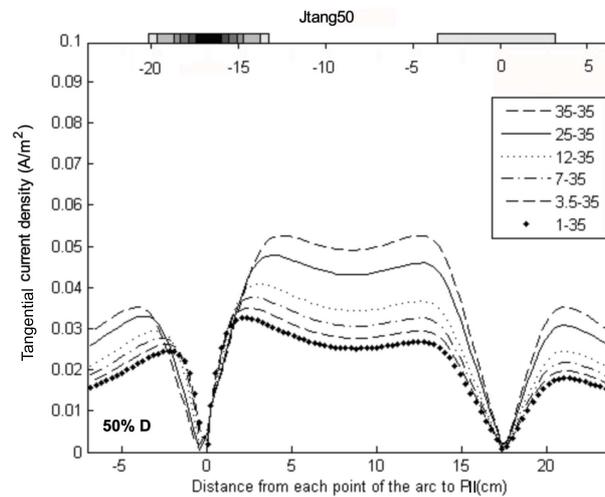


Figura G.4: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 50% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

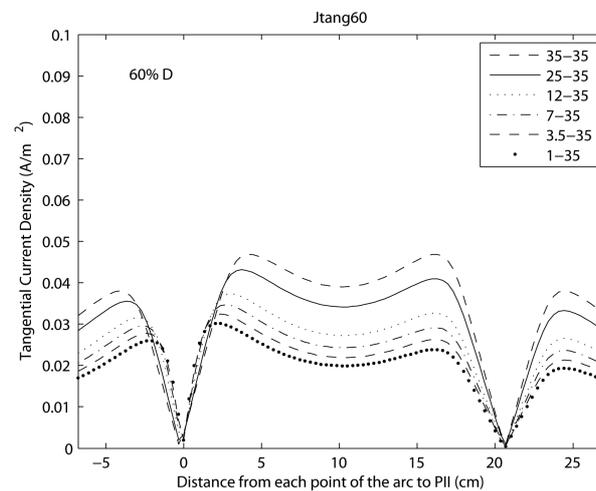


Figura G.5: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 60% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

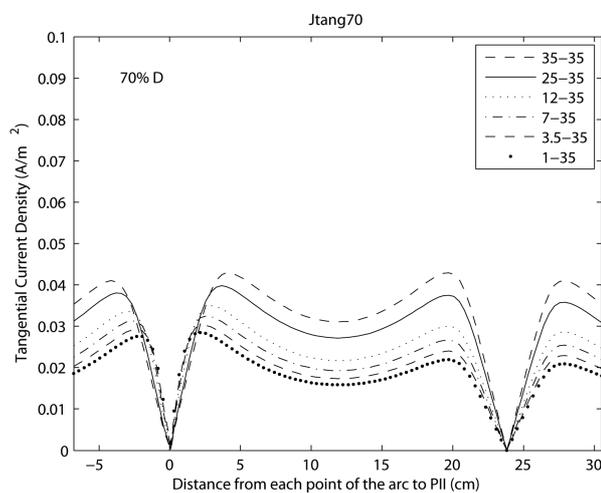


Figura G.6: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 70% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

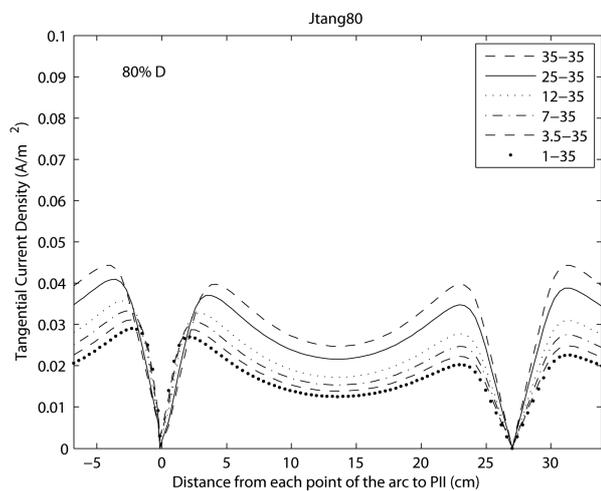


Figura G.7: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 80% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

Apêndice H

Anexo VIII - Capítulo 5 - Resultados

5.3 - Secção II 5.3.2

H.1 Secção II

H.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Componente Radial da Densidade de Corrente ao Longo de AIII

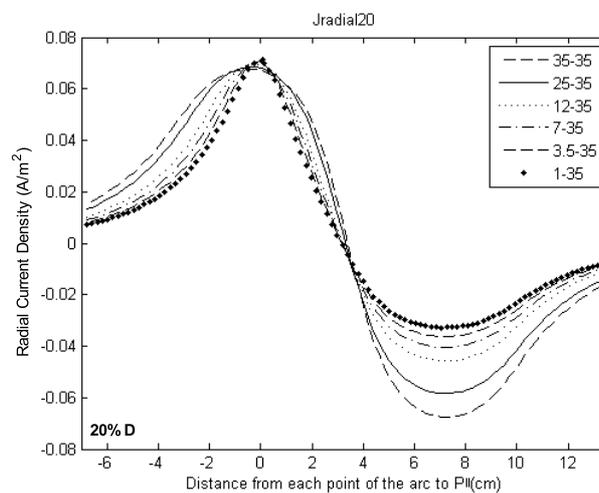


Figura H.1: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m²) ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AIII). Os eléctrodos encontram-se separados 20% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência (0.073 A/m²) em todas as montagens.

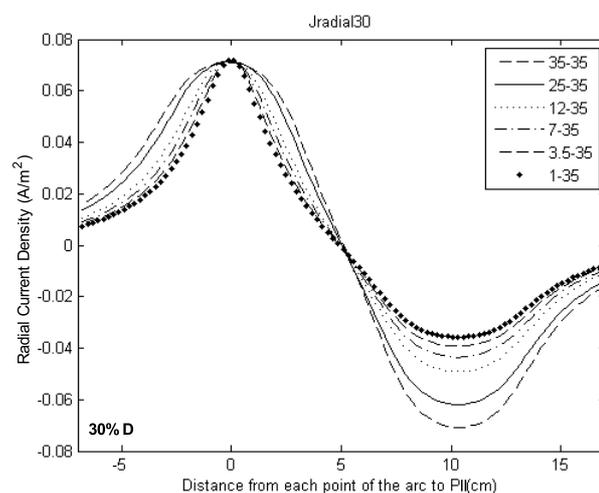


Figura H.2: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 30% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

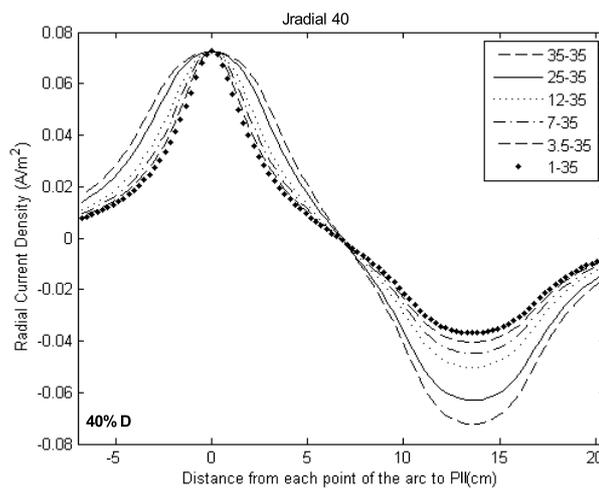


Figura H.3: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 40% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

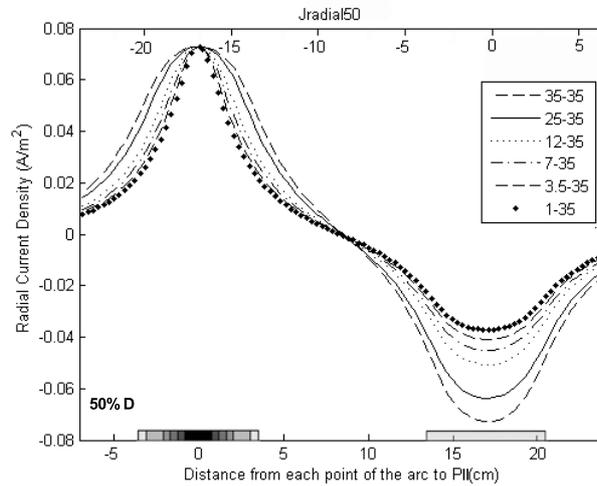


Figura H.4: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m²) ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AIII). Os eléctrodos encontram-se separados 50% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência (0.073 A/m²) em todas as montagens.

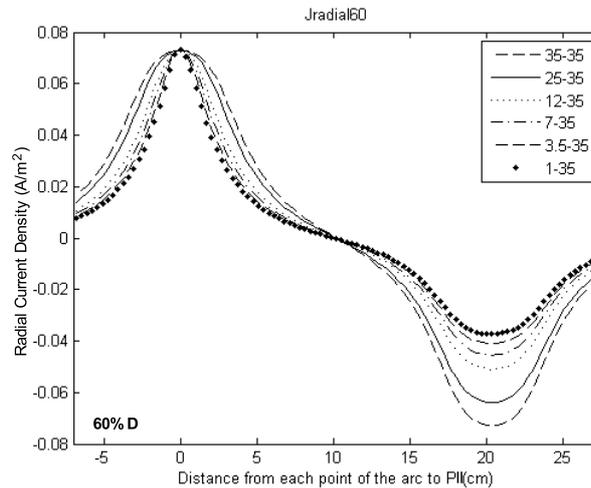


Figura H.5: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m²) ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AIII). Os eléctrodos encontram-se separados 60% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência (0.073 A/m²) em todas as montagens.

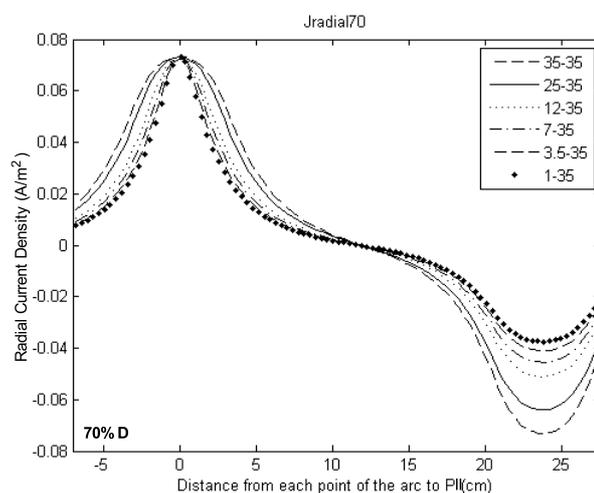


Figura H.6: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 70% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

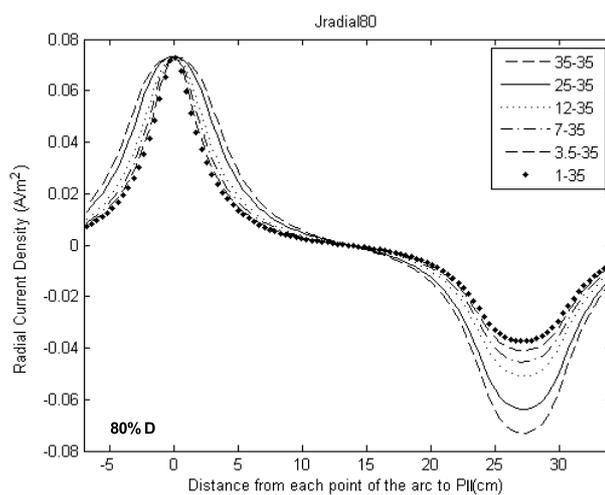


Figura H.7: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII1). Os eléctrodos encontram-se separados 80% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

Apêndice I

Anexo IX - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2

I.1 Secção II

I.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Magnitude da Densidade de Corrente ao Longo de AII2

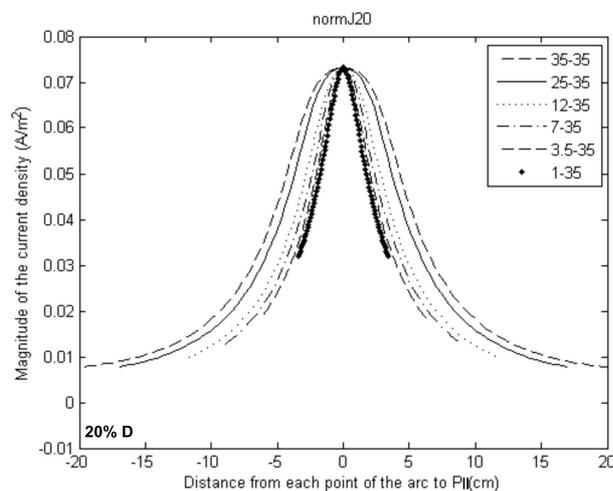


Figura I.1: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) na superfície do cérebro ao longo do arco ortogonal e que passa pelo centro do eléctrodo 1 (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 20% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

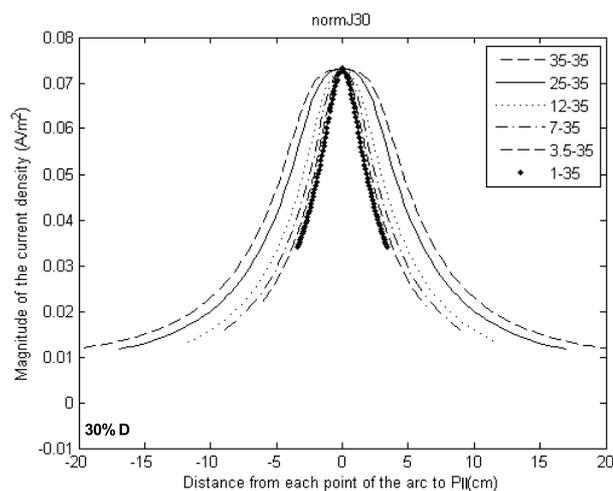


Figura I.2: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) na superfície do cérebro ao longo do arco ortogonal e que passa pelo centro do eléctrodo 1 (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 30% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

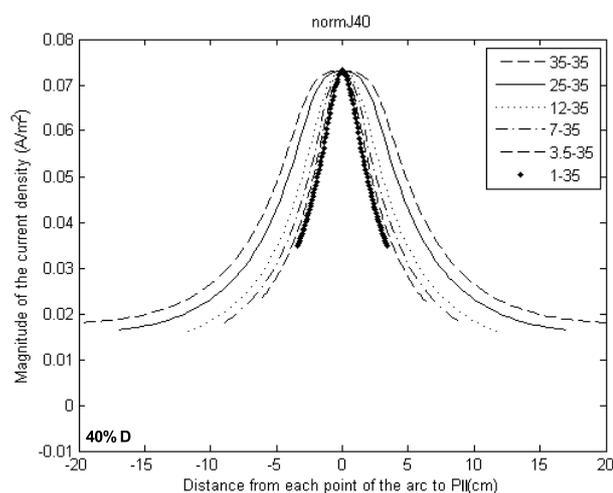


Figura I.3: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) na superfície do cérebro ao longo do arco ortogonal e que passa pelo centro do eléctrodo 1 (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 40% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

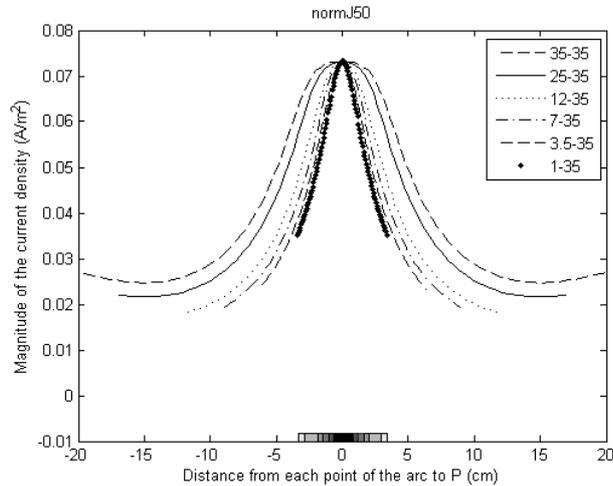


Figura I.4: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) na superfície do cérebro ao longo do arco ortogonal e que passa pelo centro do eléctrodo 1 (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 50% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

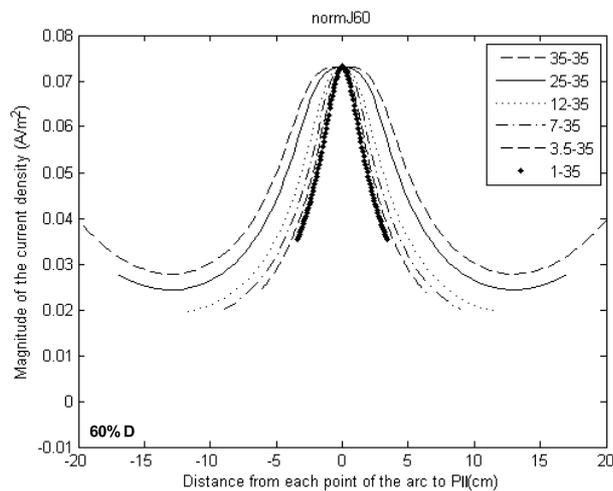


Figura I.5: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) na superfície do cérebro ao longo do arco ortogonal e que passa pelo centro do eléctrodo 1 (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 60% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

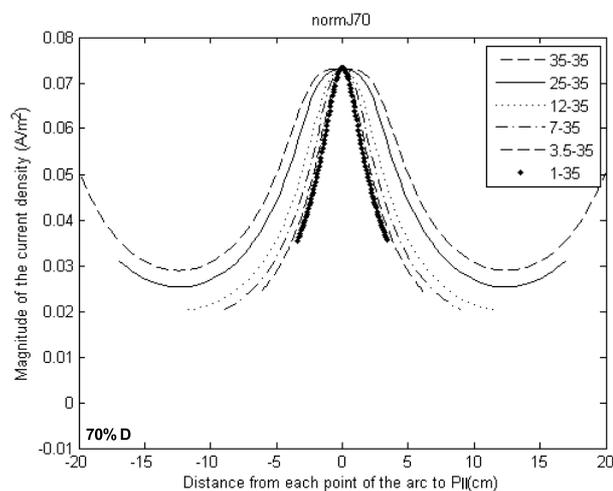


Figura I.6: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) na superfície do cérebro ao longo do arco ortogonal e que passa pelo centro do eléctrodo 1 (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 70% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

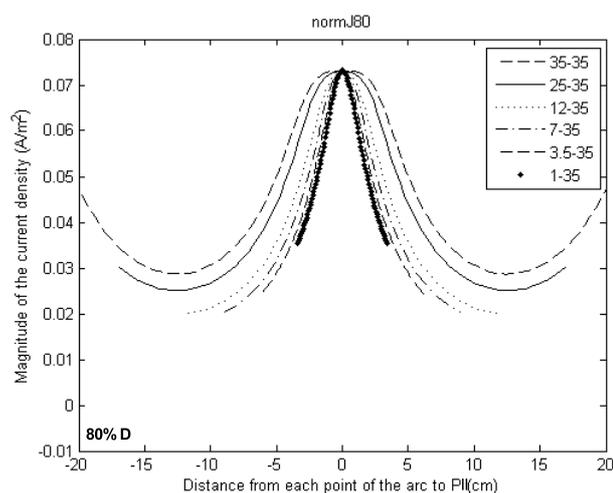


Figura I.7: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da magnitude da densidade de corrente (A/m^2) na superfície do cérebro ao longo do arco ortogonal e que passa pelo centro do eléctrodo 1 (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 80% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

Apêndice J

Anexo X - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2

J.1 Secção II

J.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Componente Tangencial da Densidade de Corrente ao Longo de AII2

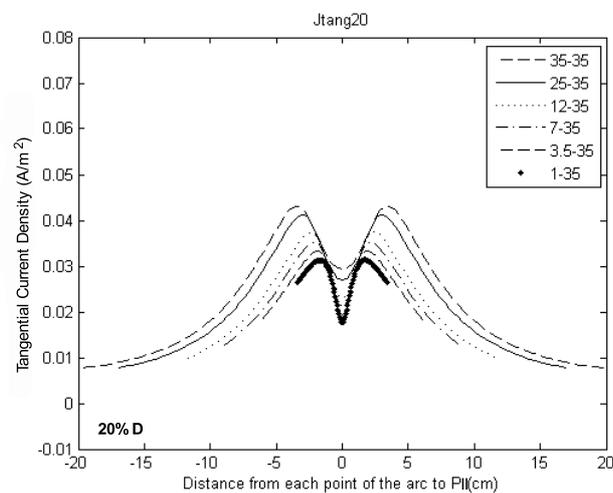


Figura J.1: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 20% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

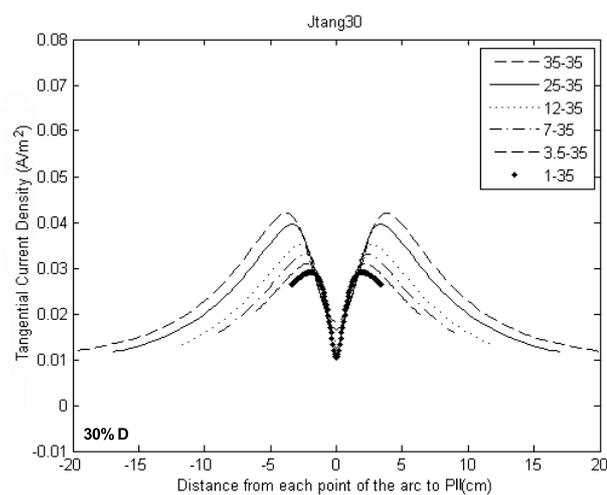


Figura J.2: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 30% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

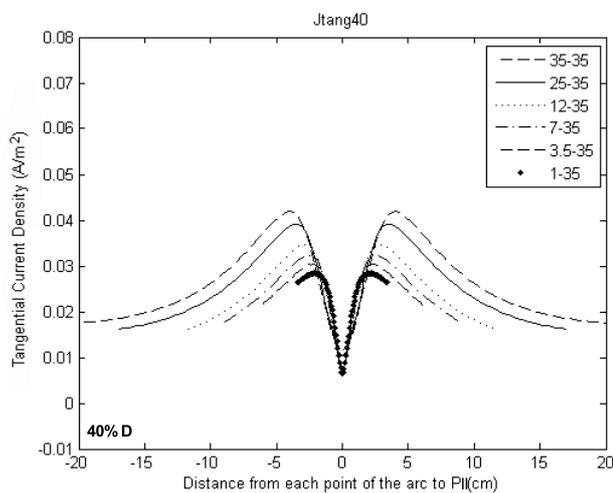


Figura J.3: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 40% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

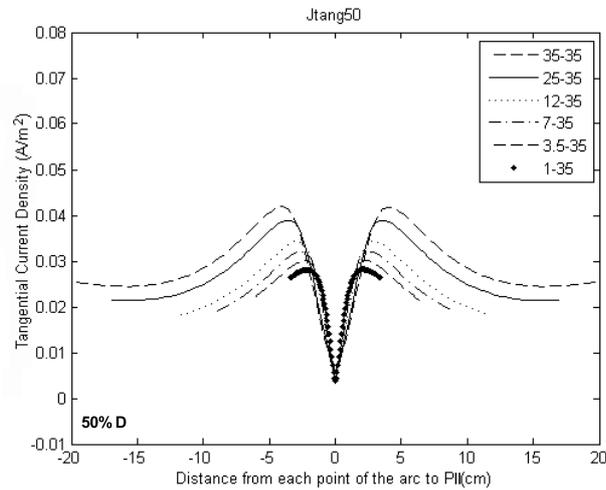


Figura J.4: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 50% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

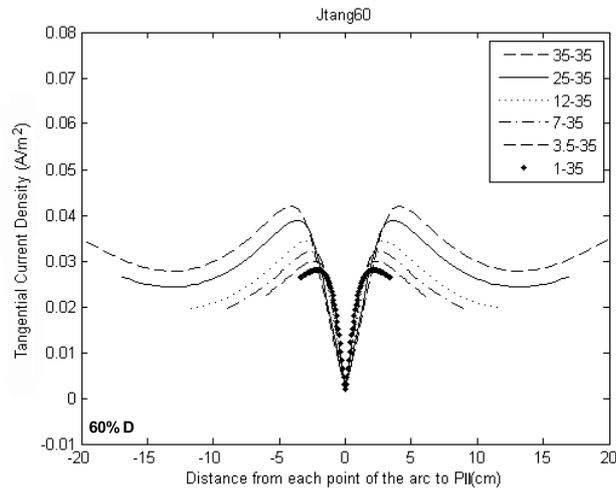


Figura J.5: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 60% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

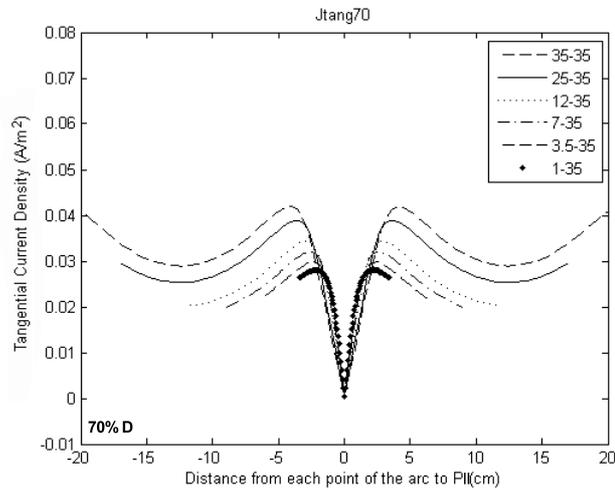


Figura J.6: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 70% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

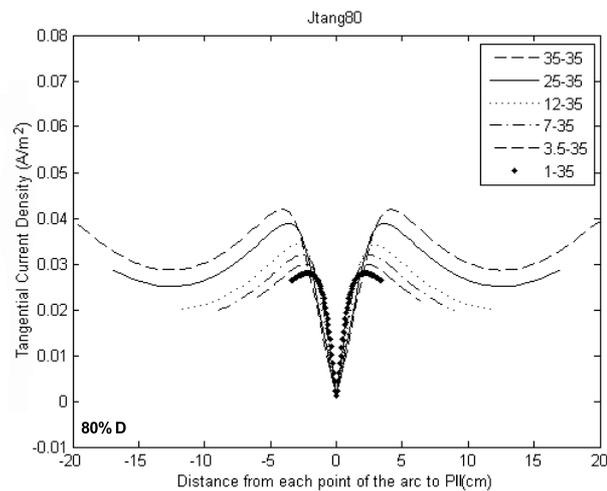


Figura J.7: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente tangencial da densidade de corrente (A/m^2) em profundidade ao longo do arco que passa entre os eléctrodos (AII2). Os eléctrodos encontram-se separados 80% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

Apêndice K

Anexo XI - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2

K.1 Secção II

K.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Variação da Componente Radial da Densidade de Corrente ao Longo de AII2

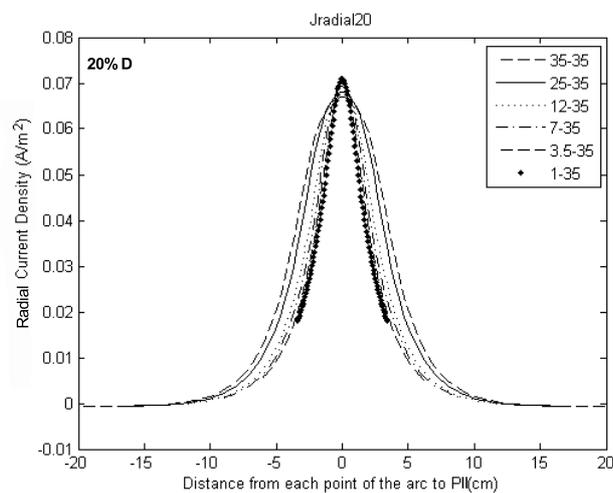


Figura K.1: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco AII2. Os eléctrodos encontram-se separados 20% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

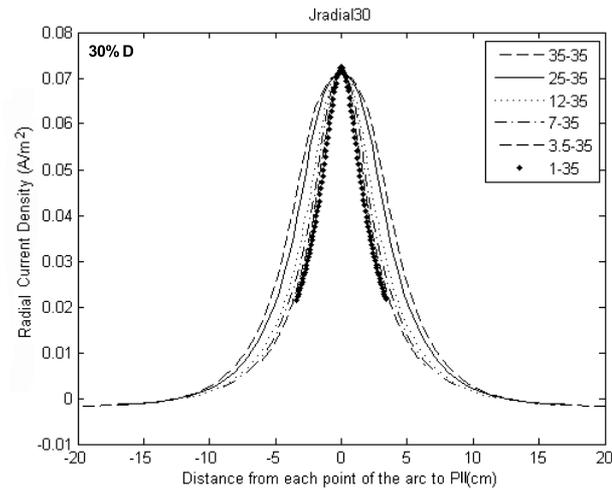


Figura K.2: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco AII2. Os eléctrodos encontram-se separados 30% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

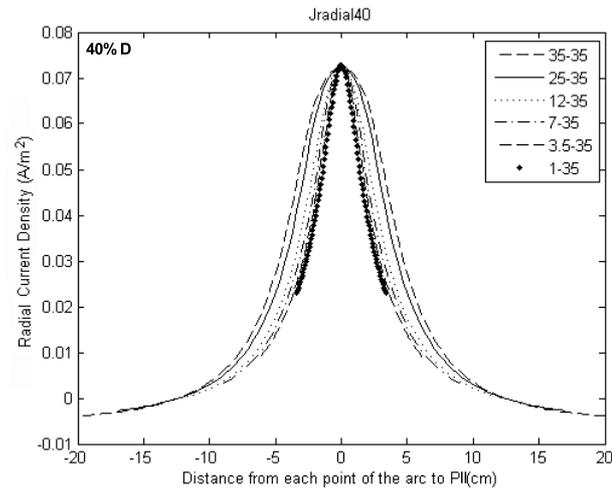


Figura K.3: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco AII2. Os eléctrodos encontram-se separados 40% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

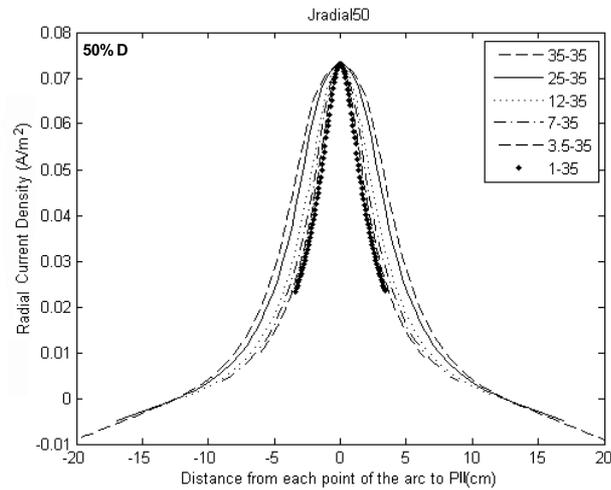


Figura K.4: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco AII2. Os eléctrodos encontram-se separados 50% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

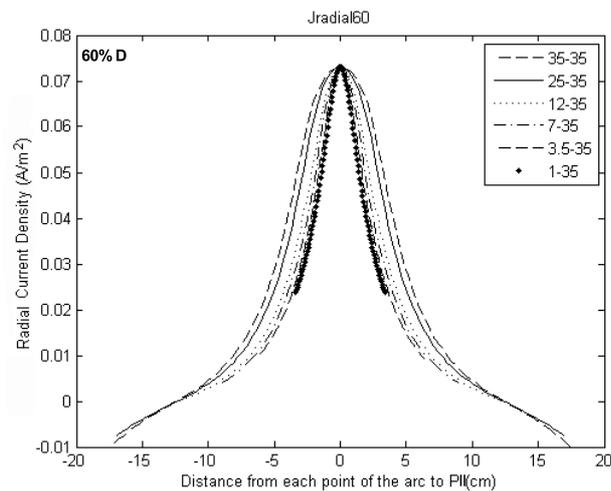


Figura K.5: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco AII2. Os eléctrodos encontram-se separados 60% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

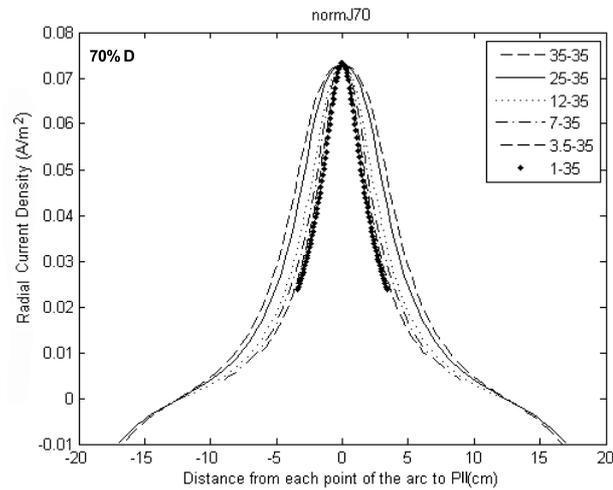


Figura K.6: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco AII2. Os eléctrodos encontram-se separados 70% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

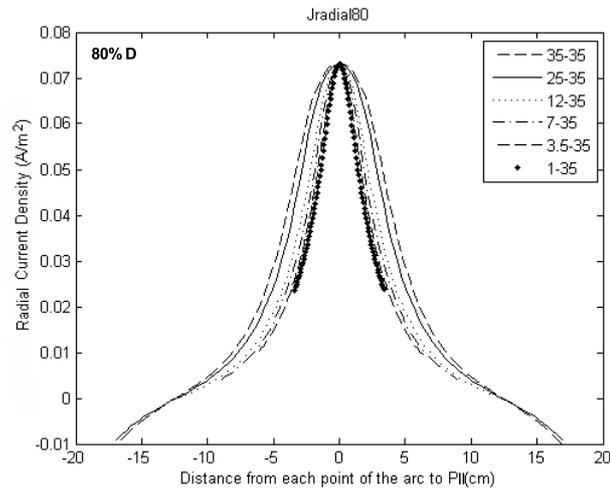


Figura K.7: Efeito da diminuição do tamanho do eléctrodo na distribuição da componente radial da densidade de corrente (A/m^2) ao longo do arco AII2. Os eléctrodos encontram-se separados 80% de D. A corrente injectada foi ajustada de modo a manter a densidade de corrente no ponto alvo PII igual ao valor de referência ($0.073 A/m^2$) em todas as montagens.

Apêndice L

Anexo XII - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2

L.1 Secção II

L.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na Distribuição da Densidade de Corrente: Comparação da Focalidade na Superfície do Cérebro (Estudo da Área - AII50)

Nesta Secção identificamos cada montagem de eléctrodos através da seguinte notação: $X A_{E1} A_{E2}$, onde X representa a distância entre os eléctrodos $E1$ e $E2$ ($X=\{20, 30, 40, 50, 60, 70, 80\}$), A_{E1} representa a área do eléctrodo 1 e $A_{E2} = 35 \text{ cm}^2$ (área do eléctrodo 2).

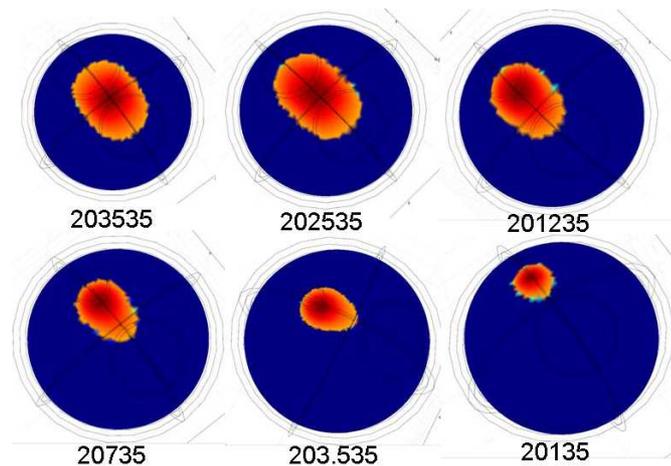


Figura L.1: Área da superfície do cérebro (cm^2) onde a potência da densidade de corrente é superior a 50% do seu valor máximo no cérebro (AII50) - regiões avermelhadas, quando os eléctrodos estão afastados 20% de D para as várias montagens em estudo. As regiões azuladas representam a distribuição da magnitude da densidade de corrente nas regiões onde a AII50 não tem representação. A área do eléctrodo 1 varia e a área do eléctrodo 2 está fixa e é igual a 35 cm^2 .

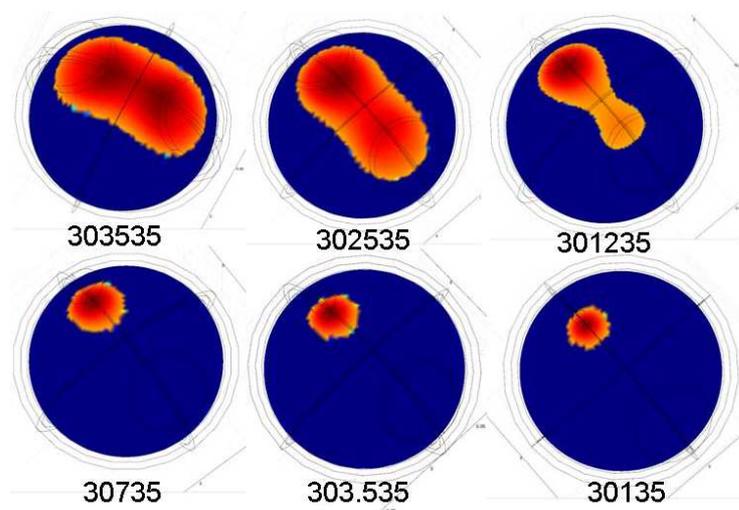


Figura L.2: Área da superfície do cérebro (cm^2) onde a potência da densidade de corrente é superior a 50% do seu valor máximo no cérebro (A_{II50}) - regiões avermelhadas, quando os eléctrodos estão afastados 30% de D para as várias montagens em estudo. As regiões azuladas representam a distribuição da magnitude da densidade de corrente nas regiões onde a A_{II50} não tem representação. A área do eléctrodo 1 varia e a área do eléctrodo 2 está fixa e é igual a 35 cm^2 .

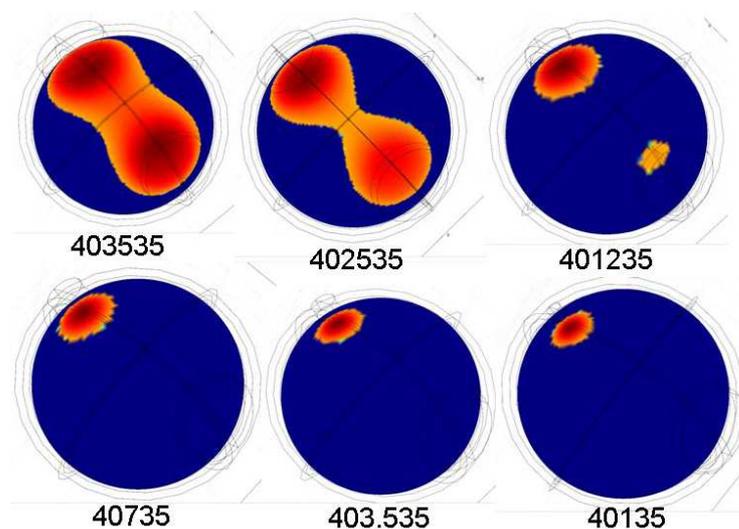


Figura L.3: Área da superfície do cérebro (cm^2) onde a potência da densidade de corrente é superior a 50% do seu valor máximo no cérebro (A_{II50}) - regiões avermelhadas, quando os eléctrodos estão afastados 40% de D para as várias montagens em estudo. As regiões azuladas representam a distribuição da magnitude da densidade de corrente nas regiões onde a A_{II50} não tem representação. A área do eléctrodo 1 varia e a área do eléctrodo 2 está fixa e é igual a 35 cm^2 .

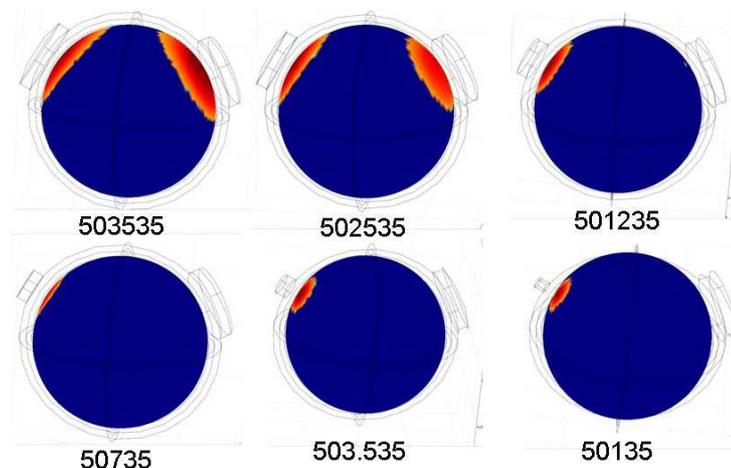


Figura L.4: Área da superfície do cérebro (cm^2) onde a potência da densidade de corrente é superior a 50% do seu valor máximo no cérebro (AII50) - regiões avermelhadas, quando os eléctrodos estão afastados 50% de D para as várias montagens em estudo. As regiões azuladas representam a distribuição da magnitude da densidade de corrente nas regiões onde a AII50 não tem representação. A área do eléctrodo 1 varia e a área do eléctrodo 2 está fixa e é igual a 35 cm^2 .

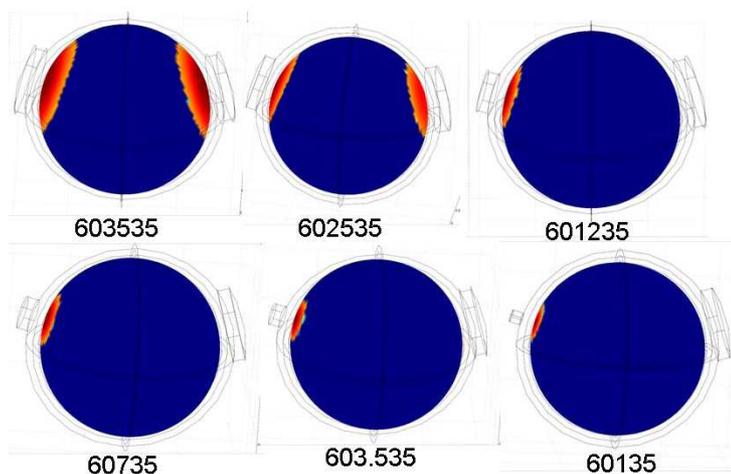


Figura L.5: Área da superfície do cérebro (cm^2) onde a potência da densidade de corrente é superior a 50% do seu valor máximo no cérebro (AII50) - regiões avermelhadas, quando os eléctrodos estão afastados 60% de D para as várias montagens em estudo. As regiões azuladas representam a distribuição da magnitude da densidade de corrente nas regiões onde a AII50 não tem representação. A área do eléctrodo 1 varia e a área do eléctrodo 2 está fixa e é igual a 35 cm^2 .

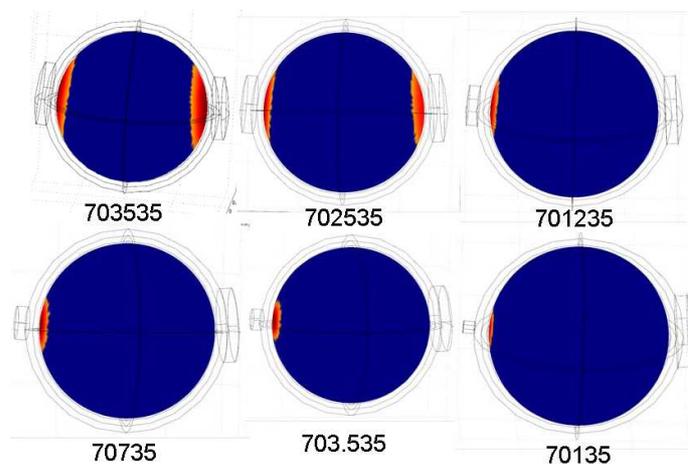


Figura L.6: Área da superfície do cérebro (cm^2) onde a potência da densidade de corrente é superior a 50% do seu valor máximo no cérebro ($\text{AII}50$) - regiões avermelhadas, quando os eléctrodos estão afastados 70% de D para as várias montagens em estudo. As regiões azuladas representam a distribuição da magnitude da densidade de corrente nas regiões onde a $\text{AII}50$ não tem representação. A área do eléctrodo 1 varia e a área do eléctrodo 2 está fixa e é igual a 35 cm^2 .

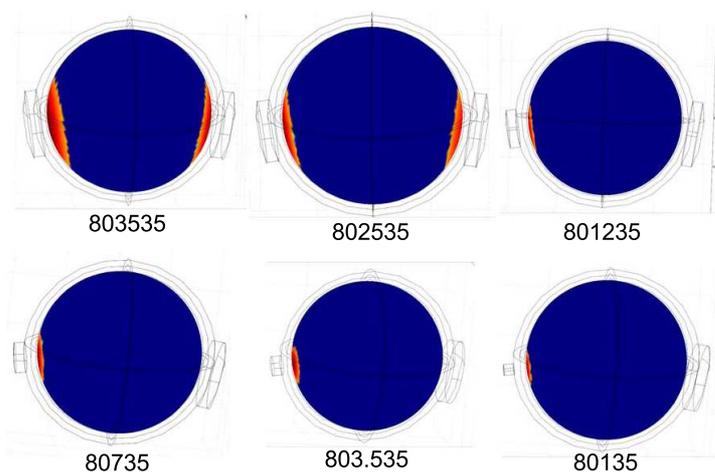


Figura L.7: Área da superfície do cérebro (cm^2) onde a potência da densidade de corrente é superior a 50% do seu valor máximo no cérebro ($\text{AII}50$) - regiões avermelhadas, quando os eléctrodos estão afastados 80% de D para as várias montagens em estudo. As regiões azuladas representam a distribuição da magnitude da densidade de corrente nas regiões onde a $\text{AII}50$ não tem representação. A área do eléctrodo 1 varia e a área do eléctrodo 2 está fixa e é igual a 35 cm^2 .

Apêndice M

Anexo XIII - Capítulo 5 - Resultados

5.3 - Secção II 5.3.2

M.1 Secção II

M.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: A Densidade de Corrente nas Arestas dos Eléctrodos em Contacto com o Escalpe

		Valor de normJ nas arestas dos eléctrodos em contacto com o escalpe (A/m ²)						
		20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%
1 cm ²	Evariável	6.2868	5.8486	5.7211	5.6827	5.6620	5.6593	5.6534
	E35	0.6172	0.5510	0.5334	0.5268	0.5248	0.5252	0.5241
3.5 cm ²	Evariável	2.9629	2.7266	2.6658	2.6435	2.6321	2.6200	2.6305
	E35	0.6853	0.6064	0.5869	0.5792	0.5762	0.5731	0.5758
7 cm ²	Evariável	2.1200	1.9321	1.8854	1.8699	1.8637	1.8608	1.8584
	E35	0.7690	0.6732	0.6498	0.6411	0.6381	0.6374	0.6368
12 cm ²	Evariável	1.7502	1.5644	1.5196	1.5034	1.4982	1.4946	1.4925
	E35	0.8810	0.7612	0.7312	0.7210	0.7167	0.7170	0.7159
25 cm ²	Evariável	1.4545	1.2325	1.1761	1.1607	1.1528	1.1515	1.1555
	E35	1.1638	0.9673	0.9195	0.9036	0.8988	0.8977	0.8980
35 cm ²	Evariável	1.3958	1.1180	1.0570	1.0342	1.0290	1.0274	1.0264
	E35	1.3959	1.1177	1.0572	1.0360	1.0283	1.0275	1.0271

Figura M.1: Compilação dos valores da magnitude da densidade de corrente nas arestas dos eléctrodos em contacto com o escalpe para todas as montagens em estudo.

Apêndice N

Anexo XIV - Capítulo 5 - Resultados 5.3 - Secção II 5.3.2

N.1 Secção II

N.1.1 Efeito da Alteração do Tamanho e da Distância entre Eléctrodos na PN: Estudo do Efeito do Crânio e do CSF na Distribuição da Densidade de Corrente

		Estudo da corrente que entra no brain e no csf (mA)																
		RE=35cm2		20%		30%		40%		50%		60%		70%		80%		
SE=	1 cm2	InjCurrent: Scalp	0.5643		0.26749	50.9%	0.3002	58.4%	0.3207	62.9%	0.3325	65.4%	0.3379	66.4%	0.3360	66.2%		
			0.2176	38.6%	0.3453	65.8%	0.3796	73.8%	0.4003	78.5%	0.4119	81.0%	0.4173	82.0%	0.4153	81.8%		
		InjCurrent: Scalp	0.624321		0.577916		0.5654		0.5610		0.5585		0.5549		0.5575			
SE=	3.5 cm2		0.2399	38.4%	0.29408	50.9%	0.3299	58.3%	0.3526	62.9%	0.3652	65.4%	0.3688	66.5%	0.3690	66.2%		
			0.3200	51.3%	0.37969	65.7%	0.4172	73.8%	0.4402	78.5%	0.4526	81.0%	0.4555	82.1%	0.4561	81.8%		
		InjCurrent: Scalp	0.7005		0.641272		0.6264		0.6211		0.6195		0.6179		0.6181			
SE=	7 cm2		0.2665	38.0%	0.3252	50.7%	0.3647	58.2%	0.3896	62.7%	0.4042	65.2%	0.4096	66.3%	0.4082	66.0%		
			0.3426	48.9%	0.4200	65.5%	0.4613	73.6%	0.4865	78.3%	0.5008	80.8%	0.5060	81.9%	0.5047	81.6%		
		InjCurrent: Scalp	0.7986		0.7236		0.7038		0.6969		0.6940		0.6941		0.6935			
SE=	12 cm2		0.3006	37.6%	0.3656	50.5%	0.4091	58.1%	0.4370	62.7%	0.4529	65.3%	0.4604	66.3%	0.4583	66.1%		
			0.4010	50.2%	0.4723	65.3%	0.5177	73.6%	0.5458	78.3%	0.5615	80.9%	0.5689	82.0%	0.5667	81.7%		
		InjCurrent: Scalp	1.0496		0.9143		0.8835		0.8724		0.8693		0.8671		0.8676			
SE=	25 cm2		0.3773	36.0%	0.4569	50.0%	0.5105	57.8%	0.5455	62.5%	0.5657	65.1%	0.5741	66.2%	0.5723	66.0%		
			0.5039	48.0%	0.5908	64.6%	0.6465	73.2%	0.6819	78.2%	0.7018	80.7%	0.7098	81.9%	0.7082	81.6%		
		InjCurrent: Scalp	1.2425		1.0534		1.0114		0.9973		0.9918		0.9905		0.9912			
SE=	35 cm2		0.4305	34.6%	0.5203	49.4%	0.5816	57.5%	0.6214	62.3%	0.6446	65.0%	0.6545	66.1%	0.6523	65.8%		
			0.5751	46.3%	0.6734	63.9%	0.7371	72.9%	0.7773	77.9%	0.8001	80.7%	0.8097	81.7%	0.80766	81.5%		

brain
csf

Figura N.1: Compilação dos valores absolutos e da percentagem de corrente que é injectada no escalpe que penetra no CSF e no cérebro para todas as montagens em estudo.

Bibliografia

- [1] Agnew W. E. and McCreery D. B., *Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials*, Neurosurgery, 20: 143-7, 1987.
- [2] Antal A., Kincses T., Nitschke M. A. and Paulus W., *Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man*, Experimental Brain Research, 150: 375-8, 2003.
- [3] Antal A., Kincses T., Nitschke M. A., Bartfai O. and Paulus W., *Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 45: 702-7, 2004a.
- [4] Antal A., Nitschke M. A., Kincses T., Kruse W., Hoffmann K.-P. and Paulus W., *Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans*, The European Journal of Neuroscience, 19: 2888-92, 2004b.
- [5] Ardolino G., Bossi B., Barbieri S. and Priori A., *Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain*, Journal of Physiology, 568 (2): 653-63, 2005.
- [6] Arzimanoglou A., Guerrini R. and Aicardi J., *Aicardi's Epilepsy in Children*, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- [7] Barrett R., Berry M., Chan T. F., Demmel J., Donato J. M., Dongarra J., Eijkhout V., Pozo R., Romine C. and Van der Vorst H., *Templates for Solution of Linear Systems Building Blocks for Iterative Methods*, Society for Industrial and Applied Mathematics, 2nd ed., 1993.
- [8] Baumann S. B., Wozny D. R., Kelly S. K. and Meno F. M., *The electrical conductivity of human cerebrospinal fluid at body temperature*, IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering, 44: 220-3, 1997.
- [9] Becker E. B., Carey G. F. and Oden J. T., *Finite Elements - An Introduction*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1981.
- [10] Bell A. J. and Sejnowski T. J., *An Information-Maximization Approach to Blind Separation and Blind Deconvolution*, Neural Computation, 7: 1129-59, 1995.

- [11] Benzi M., *Preconditioning Techniques for a Large Linear Systems: A Survey*, Journal of Computational Physics, 182: 418-77, 2002.
- [12] Bikson M., Bulow P., Stiller J. W., Datta A., Battaglia F., Karnup S. V. and Postolache T. T., *Transcranial direct current stimulation for major depression: a general system for quantifying transcranial electrotherapy dosage*, Current Treatment Options in Neurology, 10: 377-85, 2008.
- [13] Bikson M., Datta A. and Elwassif M., *Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation*, Clinical Neurophysiology, 120: 1033-4, 2009.
- [14] Bindman L. J., Lippold O. C. and Redfearn J. W., *Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents*, Nature, 196: 584-5, 1962.
- [15] Bindman L. J., Lippold O. C. and Redfearn J. W., *The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) During Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects*, The Journal of Physiology, 172: 369-82, 1964.
- [16] Boggio P. S., Nunes A., Rigonatti S. P., Nitsche M. A., Pascual-Leone A. and Fregni F., *Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients*, Restorative Neurology and Neuroscience, 25: 123-9, 2007.
- [17] Carbutaru R. and Durand D. M., *Toroidal coil models for transcutaneous magnetic stimulation of nerves*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 48: 434-41, 2001.
- [18] Chatrian G. E., Lettich E. and Nelson P. L., *Ten percent electrode system for topographic studies of spontaneous and evoked EEG activity*, The American Journal of EEG Technology, 25: 83-92, 1985.
- [19] Chen M. and Mogul D. J., *A structurally detailed finite element human head model for simulation of transcranial magnetic stimulation*, Journal of Neuroscience Methods, 179: 111-20, 2009.
- [20] Comsol, *Comsol Multiphysics version 3.5 User's guide*, Comsol, 2008.
- [21] Costain R., Redfearn J. W. and Lippold O. C., *A Controlled Trial of the Therapeutic Effect of Polarization of the Brain in Depressive Illness*, The British Journal of Psychiatry, 110: 786-99, 1964.
- [22] Creutzfeldt O. D., Fromm G. H. and Kapp H., *Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity*, Experimental Neurology, 5: 436-52, 1962.
- [23] Datta A., Elwassif M., Battaglia F. and Bikson M., *Transcranial current stimulation focality using disc and ring electrode configurations: FEM analysis*, Journal of Neural Engineering, 5: 163-74, 2008.

- [24] Datta A., Bansal V., Diaz J., Patel J., Reato D. and Bikson M. *Gyri-precise head model of transcranial DC stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad*, Brain Stimulation, in press, 2009.
- [25] Delorme A. and Makeig S., *EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis*, Journal of Neuroscience Methods, 134: 9-21, 2004.
- [26] Dundas J. E., Thickbroom G. W. and Mastaglia F. L., *Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes*, Clinical Neurophysiology, 118: 1166-70, 2007.
- [27] Dymond A. M., Coger R. W. and Serafetinides E. A., *Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy*, Biological Psychiatry, 10: 101-4, 1975.
- [28] Faria P., Miranda P. C. and Leal A., *Modeling different electrode configurations in tDCS using the Finite Element Method*, Conference Proceedings Biomag - Biomagnetism (Transdisciplinary Research and Exploration), 53-6, 2008.
- [29] Faria P., Leal A. and Miranda P. C., *Comparing different electrode configurations using the 10-10 international system in tDCS: a finite element model analysis*, Conference Proceedings IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, in press, 2009a.
- [30] Ferdjallah M., Bostick F. X. and Barr R. E., *Potential and Current Density Distributions of Cranial Electrotherapy Stimulation (CES) in a Four-Concentric-Spheres Model*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 43: N° 9, 1996.
- [31] Ferrucci R., Bortolomasi M., Vergari M., Tadini L., Salvoro B., Giacomuzzi M., Barbieri S. and Priori A., *Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression*, Journal of Affective Disorders, in press, 2009.
- [32] Francis J. T., Gluckman B. J. and Schiff S. J., *Sensitivity of neurons to weak electric fields*, The Journal of Neuroscience, 23: 7255-61, 2003.
- [33] Fregni F., Boggio P. S., Nitsche M. A., Bermanpohl F., Antal A., Feredoes E., Marcolin M. A., Rigonatti S. P., Silva M. T. A., Paulus W. and Pascual-Leone A., *Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory*, Experimental Brain Research, 166: 23-30, 2005a.
- [34] Fregni F., Boggio P. S., Mansur C. G., Wagner T., Ferreira M. J., Lima M. C., Rigonatti S. P., Marcolino M. A., Freedman S. D., Nitsche M. A. and Pascual-Leone A., *Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients*, Neuroreport, 16: 1551-5, 2005b.
- [35] Fregni F., Boggio P. S., Nitsche M. A., Marcolin M. A., Rigonatti S. P. and Pascual-Leone A., *Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation*, Biopolar Disord, 8: 203-4, 2006a.

- [36] Fregni F., Thome-Souza S., Nitsche M. A., Freedman S. D., Valente K.D. and Pascual-Leone A., *A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy*, *Epilepsia*, 47: 335-42, 2006b.
- [37] Fregni F., Boggio P. S., Lima M. C., Ferreira M. J., Wagner T., Rigonatti S. P., Castro A. W., Souza D. R., Riberto M., Freedman S. D., Nitsche M. A. and Pascual-Leone A., *A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury*, *Pain*, 122: 197-209, 2006c.
- [38] Fregni F., Boggio P. S., Santos M. C., Lima M. C., Vieira A. L., Rigonatti S. P., Silva M. T., Barbosa, E. R., Nitsche, M. A. and Pascual-Leone A., *Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease*, *Movement Disorders*, 21: 1693-702, 2006d.
- [39] Gandiga P., Hummel F. and Cohen L., *Transcranial DC stimulation (tDCs): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation*, *Clinical Neurophysiology*, 117: 845-50, 2006.
- [40] Ghai R. S., Bikson M., Durand D. M., *Effects of applied electric fields on low-calcium epileptiform activity in the CA1 region of rat hippocampal slices*, *Journal of Neurophysiology*, 84: 274-80, 2000.
- [41] Gluckman B. J., Neel E. J., Netoff T. I., Ditto W. L., Spano M. L. and Schiff S. J., *Electric field suppression of epileptiform activity in hippocampal slices*, *Journal of Neurophysiology*, 76: 4202-5, 1996.
- [42] Groves D. A. and Brown V. J., *Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects*, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29: 493-500, 2005.
- [43] Goldring S. and O'Leary J. L., *Experimentally derived correlates between ECG and steady cortical potential*, *Journal of Neurophysiology*, 14: 275-88, 1951.
- [44] Goncalves S. I., de Munck J. C., Verbunt J. P., Bijma F., Heethaar R. M. and Lopes da Silva F., *In vivo measurement of the brain and skull resistivities using an EIT-based method and realistic models for the head*, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 50: 754-67, 2003.
- [45] Hille B., *Ionic Channels of Excitable Membranes*, Sinauer Associates Inc, 1992.
- [46] Hughes, T. J. R., *The Finite Element Methods - Linear Static and Dynamic Finite Element Analysis*, Dover, New York, 2000.
- [47] Iyer M., Mattu U., Grafman J., Lomarev M., Sato S. and Wassermann E., *Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals*, *Neurology*, 64: 872-5, 2005.
- [48] Jackson, J. D., *Classical electrodynamics*, John Wiley, Sons, Inc, 3rd ed., 1998.

- [49] Jasper H. H., *The 10-20 electrode system of the International Federation*¹¹, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10: 370-375, 1958.
- [50] Jefferys J. G., *Influence of electric fields on the excitability of granule cells in guinea-pig hippocampal slices*, *The Journal of Physiology*, 319: 143-52, 1981.
- [51] Jenkins G. W., Kemnitz C. P. and Tortora G. J., *Anatomy and physiology*, John Wiley, Sons, Inc, 2007.
- [52] Jin, J., *The Finite Element Method in Electromagnetics*, John Wiley & Sons, Inc., 1993.
- [53] Kandel, E, Schawartz J. and Jessell T., *Essentials of neural science and behavior*, Prentice Hall International, Inc, 1995.
- [54] Kincses T. Z., Antal A., Nitsche M. A., Bártfai O. and Paulus W., *Facilitation of probabilistic classification learning bt transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human*, *Neuropsychologia*, 42: 113-7, 2004.
- [55] Koenigs M., Ukuieberuwa D., Campion P., Grafman J. and Wassermann E., *Bilateral frontal transcranial direct current stimulation: Failure to replicate classic findings in healthy subjects*, *Clinical Neurophysiology*, 120: 80-4, 2009.
- [56] Lang N., Nitsche M., Paulus W., Rithwell J. and Lemon R., *Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability*, *Experimental Brain Research* , 156: 439-43, 2004.
- [57] Liebetanz D., Nitsche M. A., Tergau F. and Paulus W., *Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability*, *Brain*, 125: 2238-47, 2002.
- [58] Liebetanz D., Klinker F., Hering D., Koch R., Nitsche M. A., Potschka H., Loscher W., Paulus W. and Tergau F., *Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy*, *Epilepsia*, 47: 1216-24, 2006.
- [59] Liebetanz D., Koch R., Mayenfels S., Konig F., Paulus W. and Nitsche M. A., *Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats*, *Clinical Neurophysiology*, 120: 1161-7, 2009.
- [60] Lippold O. C. and Redfearn J. W., *Mental Changes Resulting from the Passage of Small Direct Currents through the Human Brain*, *The British Journal of Psychiatry* , 110: 768-72, 1964.
- [61] Lolas F., *Brain polarization: behavioral and therapeutic effects*, *Biological Psychiatry*, 12: 37-47, 1977.
- [62] Lopes da Silva F., *Epileptogénese*, *Livro Básico da Epilepsia (Liga Portuguesa contra a Epilepsia)*, 1.3: 27-64, 2007.
- [63] Malmivuo J. and Plonsey R., *Bioelectromagnetism*, Oxford University, 1995.

- [64] Manola L., Roelofsen B. H., Holsheimer J., Marani E. and Geelen J. *Modelling motor cortex stimulation for chronic pain control: electrical potential field, activating functions and responses of simple nerve fibre models*, Medical and Biological Engineering and Computing, 43: 335-43, 2005.
- [65] Marshall L., Molle M., Hallschmid M. and Born J., *Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory*, The Journal of Neuroscience, 24 (44): 9985-92, 2004.
- [66] Matsunaga K., Nitsche M., Tsuji S. and Rothwell J., *Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans*, Clinical Neurophysiology, 115: 456-60, 2004.
- [67] McCreery D. B., Agnew W. F., Yuen T. G. and Bullara L., *Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 37: 996-1001, 1990.
- [68] Miranda P. C., Hallett M. and Basser P. J., *The electric field induced in the brain by magnetic stimulation: A 3-D finite element analysis of the effect of tissue heterogeneity and anisotropy*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 50 (9): 1074-85, 2003.
- [69] Miranda P. C., Lomarev M. and Hallett M., *Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation*, Clinical Neurophysiology, 117: 1623-29, 2006.
- [70] Miranda P.C., Faria P. and Hallett M., *What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS?*, Clinical Neurophysiology, 120: 1183-7, 2009.
- [71] Nitsche M. and Paulus W., *Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation*, The Journal of Physiology, 527(3): 633-9, 2000.
- [72] Nitsche M. and Paulus W., *Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans*, Neurology, 57: 1899-901, 2001.
- [73] Nitsche M. A., Nitsche M. S., Klein C. C., Tergau F., Rothwell J C and Paulus W., *Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex*, Clinical Neurophysiology, 114: 600-4, 2003a.
- [74] Nitsche M., Liebetanz D., Lang N., Antal A., Tergau F. and Paulus W., *Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCs) in humans*, Clinical Neurophysiology, 114: 2220-2, 2003b.
- [75] Nitsche M. A., Schauenburg A., Lang N., Liebetanz D., Exner C., Paulus W. and Tergau F., *Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human*, Journal of Cognitive Neuroscience, 15: 619-26, 2003c.
- [76] Nitsche M. A., Fricke K., Henschke U., Schlitterlau A., Liebetanz D., Lang N., Henning S., Tergau F. and Paulus W., *Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced*

- by transcranial direct current stimulation in humans*, The Journal of Physiology, 533: 293-301, 2003d.
- [77] Nitsche M., Liebetanz, D., Antal A., Lang N., Tergau F. and Paulus W., *Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation - technical, safety and functional aspects*, Supplements to Clinical Neurophysiology, 56: 255-76 2003e.
- [78] Nitsche M. A., Grundey J., Liebetanz D., Lang N., Tergau F. and Paulus W., *Catecholaminergic consolidation of motor cortex plasticity in humans*, Cerebral Cortex, 14: 1240-45, 2004a.
- [79] Nitsche M. A., Jaussi W., Liebetanz D., Lang N., Tergau F. and Paulus W., *Consolidation of externally induced human motor cortical neuroplasticity by d-cycloserine*, Neuropsychopharmacology, 29: 1573-8, 2004b.
- [80] Nitsche M. A., Niehaus L., Hoffmann K. T., Hengst S., Liebetanz D., Paulus W. and Meyer B. U., *MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex*, Clinical Neurophysiology, 115: 2419-23, 2004c.
- [81] Nitsche M. A., Liebetanz, D., Schlitterlau, A., Henschke, U., Fricke, K., Frommann, K., Lang, N., Henning, S., Paulus, W. and Tergau, F., *GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans*, European Journal of Neuroscience, 19: 2720-6, 2004d.
- [82] Nitsche M. A., Seeber A., Frommann K., Klein C. C., Rochford C., Nitsche M. S., Fricke K., Liebetanz D., Lang N., Antal A., Paulus W. and Tergau F., *Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex*, The Journal of Physiology, 568: 291-303, 2005.
- [83] Nitsche M. A., Lampe C., Antal A., Liebetanz D., Lang N., Tergau F. and Paulus W., *Dopaminergic modulation of DC-induced neuroplasticity in the human motor cortex*, European Journal of Neuroscience, 23: 1651-7, 2006.
- [84] Nitsche M. A., Doemkes S., Karakose T., Antal A., Liebetanz D., Lang N., Tergau F. and Paulus W., *Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex*, Journal of Neurophysiology, 97: 3109-17, 2007.
- [85] Nitsche M. A., Cohen L. G., Wassermann E. M., Priori A., Lang N., Antal A., Paulus, W., Hummel F., Boggio P., Fregni, F. and Pascual-Leone, A., *Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008*, Brain Stimulation, 1: 206-23, 2008.
- [86] Nitsche M. A., Kuo M. F., Karrasch R., Wachter B., Liebetanz D. and Paulus W., *Serotonin Affects Transcranial Direct Current-Induced Neuroplasticity in Humans*, Biological Psychiatry, in press, 2009a.
- [87] Nitsche M. A. and Paulus W., *Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives.*, Neurotherapeutics, 6: 244-50, 2009b.

- [88] Nunez P. L. and Srinivasan R., *Electric Fields of the Brain - The Neurophysics of EEG*, Book, 1-611, 2005.
- [89] Oostenveld R. and Praamstra P., *The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements*, *Clinical Neurophysiology*, 112: 713-9, 2001.
- [90] Palm U. K. D., Schiller S., Fintescu Z., Reisinger E., Nitsche M. and Padberg F., *Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS)*, *Brain Stimulation*, 1: 386-7, 2008.
- [91] Pinto D., Martins da Silva B. and Pinho e Costa P., *Genética das Epilepsias*, Livro Básico da Epilepsia (Liga Portuguesa contra a Epilepsia), 1.5: 81-108, 2007.
- [92] Poreisz C., Boros K., Antal A. and Paulus W., *Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients*, *Brain Research Bulletin*, 72: 208-14, 2007.
- [93] Priori A., Berardelli A., Rona S., Accornero N. and Manfredi M., *Polarization of the human motor cortex through the scalp*, *Neuroreport*, 9: 2257-60, 1998.
- [94] Priori A., *Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability*, *Clinical Neurophysiology*, 114: 589-95, 2003.
- [95] Purpura D. P. and McMurtry J. G., *Intracellular Activities and Evoked Potential Changes During Polarization of Motor Cortex*, *Journal of Neurophysiology*, 28: 166-85, 1965.
- [96] Ranck JB, Jr., *Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review*, *Brain Research*, 98: 417-40, 1975.
- [97] Rattay, F., *Analysis of models for external stimulation of axons*, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 33: 974-7, 1986.
- [98] Redfearn J. W., Lippold O. C. and Costain R., *A Preliminary Account of the Clinical Effects of Polarizing the Brain in Certain Psychiatric Disorders*, *The British Journal of Psychiatry*, 110: 773-85, 1964.
- [99] Roth, B. J., *Mechanisms for Electrical Stimulation of Excitable Tissue*, *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, Vol. 22(3/4): 253-305, 1994.
- [100] Roth, B. J., *What does the ratio of injected current to electrode area not tell us about tDCS?*, *Clinical Neurophysiology*, 120: 1037-8, 2009.
- [101] Rush, S. and Driscoll, D. A., *Current distribution in the brain from surface electrodes*, *Anesthesia and Analgesia*, 47: 717-23, 1968.
- [102] Rush, S. and Driscoll, D. A., *EEG electrode sensitivity—an application of reciprocity*, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 16: 15-22, 1969.
- [103] Saypol J. M., Roth B. J., Cohen L. G. and Hallett M., *A theoretical comparison of electric and magnetic stimulation of the brain*, *Annals of Biomedical Engineering*, 19: 317-28, 1991.

- [104] Schiller Y. and Najjar Y., *Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history*, *Neurology*, 70: 54-65, 2008.
- [105] Shorvon S., *Handbook of EPILEPSY TREATMENT - Forms, Causes and Therapy in Children and Adults*, Blackwell Publishing Ltd, 2005.
- [106] Silva S., Basser P. J. and Miranda P. C., *Elucidating the mechanisms and loci of neuronal excitation by transcranial magnetic stimulation using a finite element model of a cortical sulcus*, *Clinical Neurophysiology*, 119: 2405-13, 2008.
- [107] Smythe W. R., *Static and Dynamic Electricity*, New York: McGraw-Hill, 1950.
- [108] Starbala A. and Bawa S. H., *The role of the ketogenic diet in the management of epilepsy*, *Rocz Panstw Zakl Hig*, Vol. 58 (1): 139-44, 2007.
- [109] Stecker M. M., *Transcranial electric stimulation of motor pathways: a theoretical analysis*, Elsevier, *Computers in Biology and Medicine*, 35, 133-55, 2005.
- [110] Stok C. J., *The influence of model parameters on EEG/MEG single dipole source estimation*, Elsevier, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 34, 289-96, 1987.
- [111] Terzuolo C. A. and Bullock T. H., *Measurement of imposed voltage gradient adequate to modulate neuronal firing*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 42: 687-93, 1956.
- [112] Trivedi B., *Electrify your mind – literally*, *New Scientist*, Abril 2006.
- [113] Vines B. W., Nair D. G., Schlaug G., *Contralateral and ipsilateral motor effects after transcranial direct current stimulation*, *Neuroreport*, 17: 671-4, 2006.
- [114] Wagner T., Fregni F., Fecteau S., Grodzinsky A., Zahn M. and Pascual-Leone A., *Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study*, *NeuroImage*, 35: 1113-24, 2007.
- [115] Weiss S. R., Eidsath A., Li X. L., Heynen T. and Post R. M., *Quenching revisited: low level direct current inhibits amygdala-kindled seizures*, *Experimental Neurology*, 154: 185-92, 1998.
- [116] Yuen T. G. H., Agnew W. F., Bullara L. A., Skip Jaques B. S. and McCreery D. B., *Histological evaluation of neural damage from electrical stimulation: considerations for the selection of parameters for clinical application*. *Neurosurgery*, 9: 292-9, 1981.
- [117] Zienkiewicz O. C. and Taylor R. L., *The Finite Element Method. Volume 1: The Basis*, 5th ed, Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000.