

**Engenharia Biomédica**  
**Departamento de Engenharia Electrotécnica e de Computadores (DEEC)**  
**Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto (FEUP)**  
**Porto, Portugal**

**ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA (TMS): ASPECTOS COM RELEVÂNCIA  
EM ENGENHARIA BIOMÉDICA (INSTRUMENTAÇÃO MÉDICA), NEUROPSICOBIOLOGIA  
EXPERIMENTAL E NEUROPSIQUIATRIA CLÍNICA (COM PARTICULAR ÊNFASE NA  
TERAPÊUTICA DA DEPRESSÃO)**

**Eduardo Manuel dos Santos Belchior Gonçalves**

**Disertação de Mestrado em Engenharia Biomédica**  
**(Orientação: Professor Diamantino Freitas, do DEEC da FEUP)**

**Porto**

**2006**

## ÍNDICE

	PÁGINA
LISTA DE FIGURAS	4
RESUMO	6
1 - INTRODUÇÃO	7
1.1 – MOTIVAÇÃO E OBJECTIVOS	7
1.2 - BREVE RESENHA HISTÓRICA DO USO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA DO TECIDO NERVOSO	8
2 – FUNDAMENTOS BIOFÍSICOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA	11
2.1 – CAMPO ELÉCTRICO INDUZIDO	11
2.2 – ELECTROFISIOLOGIA DA EXCITAÇÃO NEURONAL	14
2.2.1 – MODELO DE LINHA DE TRANSMISSÃO	14
2.2.2 – FACTORES GEOMÉTRICOS QUE AFECTAM A EXCITABILIDADE	15
2.2.3 – RELAÇÃO INTENSIDADE-DURAÇÃO	15
2.2.4 – <i>LOCUS</i> DE EXCITAÇÃO EM ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA CEREBRAL	16
2.3 – CORRENTES INDUZIDAS	16
2.4 - EXCITAÇÃO NEURONAL	17
2.5 - RELAÇÕES ENTRE ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA E MAGNETOENCEFALOGRAFIA	20
3 – ASPECTOS DE SEGURANÇA E ÉTICA RELACIONADOS COM A UTILIZAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA	22
3.1 – ASPECTOS GERAIS DE SEGURANÇA	22
3.1.1- ASPECTOS DE SEGURANÇA RELACIONADOS COM CONVULSÕES	23
3.1.2 - EFEITOS COGNITIVOS	24
3.1.3 -EFEITOS SOBRE AS EMOÇÕES	25
3.1.4 -EFEITOS SOBRE OBJECTOS PARAMAGNÉTICOS OU CONDUTORES COLOCADOS DENTRO OU SOBRE A CABEÇA	25
3.1.5 – GRAVIDEZ	25
3.1.6 - EXPOSIÇÃO DE CRIANÇAS	25
3.1.7 - EFEITOS SOBRE A AUDIÇÃO	26
3.1.8 – CEFALÉIAS	26
3.1.9 - EFEITOS SOBRE O TECIDO NERVOSO	26
3.1.10 -EFEITOS SOBRE A SAÚDE DECORRENTES DA EXPOSIÇÃO A CAMPOS MAGNÉTICOS	26
3.1.11 -EFEITOS SOBRE MEIOS MAGNÉTICOS E DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS	27
3.1.12 -EFEITOS CARDIOVASCULARES	27
3.2 – DIRECTRIZES E NORMAS DE SEGURANÇA RECOMENDADAS	27
3.3 – CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	29
3.3.1 – REQUISITOS PARA A INVESTIGAÇÃO	29
3.3.2 – SUJEITOS DE INVESTIGAÇÃO PORTADORES DE DOENÇA	29
3.3.3 – SUJEITOS DE INVESTIGAÇÃO NORMAIS VOLUNTÁRIOS	30
4 – APLICAÇÕES	31
4.1 – INVESTIGAÇÃO BÁSICA EM NEUROCIÊNCIA	31
4.2 – USO CLÍNICO	31
4.3 – USO TERAPÊUTICO	32
4.4 – APLICAÇÃO ESPECÍFICA DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA EM PSIQUIATRIA – TRATAMENTO DA DEPRESSÃO	32

4.4.1 – MECANISMOS DE ACCÇÃO (RESULTADOS DA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL E HUMANA)	32
4.4.2 – PATOFISIOLOGIA DA DEPRESSÃO	36
4.4.3– ENQUADRAMENTO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NO ARSENAL TERAPÊUTICO E PROBLEMÁTICA DA DEPRESSÃO	38
<b>5 - ESTUDO DA INSTRUMENTAÇÃO ESPECÍFICA PARA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA</b>	<b>40</b>
5.1 -MODELOS DE ESTIMULADORES MAGNÉTICOS E DE BOBINAS	40
5.2 - UNIDADE PRINCIPAL	44
5.2.1 – LIGAÇÕES DA PARTE PRIMÁRIA	45
5.2.2 – LIGAÇÕES DA PARTE DE ALTA TENSÃO (HV)	45
5.2.3 – LIGAÇÕES DA PARTE DE CONTROLO	46
5.2.4 – FONTE DE ALIMENTAÇÃO (PSU)	46
5.2.5 – PLACA DO SISTEMA	49
5.2.6 – SISTEMA DE VISUALIZADORES	52
<b>6 – ESTUDO DO ESTADO DA ARTE E PERSPECTIVAS FUTURAS QUANTO À UTILIZAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA</b>	<b>53</b>
6.1 - ESTADO DA ARTE E TENDÊNCIAS	53
6.2 - OPTIMIZAÇÃO DA MONITORIZAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA (TMS): TMS COM MONITORIZAÇÃO CONTEMPORÂNEA, DA ACTIVIDADE CEREBRAL, POR ESPECTROSCOPIA LASER DE BANDA PERTO DO INFRA-VERMELHO (NIRS)	53
7 – CONCLUSÕES/DISCUSSÃO	55
ORIENTADOR DE DISSERTAÇÃO	55
AGRADECIMENTOS	56
BIBLIOGRAFIA	57
ANEXOS	68

## LISTA DE FIGURAS

### 5.1 - MODELOS E ORIENTAÇÃO DAS BOBINAS

Figura 1. Campos Eléctricos (E) e correspondentes Densidades de Correntes Induzidas (representadas por setas), por Bobinas de Estimulação Magnética Transcraniana (TMS), com 4 cm de diâmetro - de configurações circular [(bc) e (be)] e em “oitó”/“borboleta” (bb), colocadas, de acordo com orientação paralela à superfície da calote craniana [(a) e (c)], e de forma perpendicular (b) - em modelo esférico da cabeça, de três camadas concêntricas [respeitantes ao escalpe (es), à calote craniana (cc) e ao cérebro (ce)]. Em (c) é ilustrado o maior grau de Densidade relativa de Correntes Induzidas - isto é, de maior “focalidade” - conseguido com o uso, no âmbito da TMS, de uma Bobina em forma de “oitó” (bb). [As Correntes Induzidas estão representadas por bandas e setas, de acordo com planos cónicos (a maior profundidade no cérebro correspondem menores valores de suas distribuições e intensidades; o valor do comprimento da seta é directamente proporcional à Densidade relativa de Corrente Induzida; e, o plano de cálculo no cérebro situa-se a 2 cm de profundidade)] - pág. 41

Figura 2. Bobina de configuração circular (modelo MC125 do fabricante Dantec/Medtronic). Gráfico superior: Curva de variação da relação dB/dt em função da distância vertical da superfície da bobina z. Gráfico inferior: Curva de variação da relação dB/dt em função de um deslocamento radial r (a partir do centro da bobina) para as duas distâncias verticais da superfície da bobina z = 20 mm e z = 2 mm - pág. 42

Figura 3. Bobina de configuração em “oitó” (“borboleta”) (modelo MC-B70 do fabricante Dantec/Medtronic). Gráfico superior: Curva da relação dl/dt em função da distância vertical da superfície da bobina z. Curva inferior: Curva de variação da relação dB/dt em função de um deslocamento radial r (a partir do centro da bobina) para as duas distâncias verticais da superfície da bobina z = 20 mm e z = 2 mm - pág. 44

### ANEXOS

Figura 4. Vista geral do Sistema de Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) respeitantes ao modelo de Estimulador Magnético MagLite-r25, do fabricante Dantec Medical A/S-Medtronic Functional Diagnostics A/S, Skovlunde-Dinamarca (de quem o autor obteve autorização para reprodução dos esquemas e diagramas electrónicos do mesmo instrumento) - pág. 69

Figura 5. Vistas gerais do painel frontal e posterior (em cima) e do interior - incluindo a Bobina, mais frequentemente usada, de configuração em “oitó” (em baixo) - do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 70

Figura 6. Vista geral da Unidade Principal do Estimulador Magnético MagLite-r25, constituída pelas: Parte Primária, que inclui a Placa de Controlo da Unidade de Fonte Alimentação (PSU) e a Placa de Interrupção/Comutação da PSU (no canto superior esquerdo); Parte de Alta Tensão (HV), que inclui os condensadores de HV (ao centro); e, Parte de Controlo, que inclui as Placas de Snubber e de Controlo (no flanco direito e painel frontal) (no painel frontal, está ilustrado o Conector da Bobina, de cor alaranjada; o painel posterior também inclui o ventilador e o dissipador de calor) - pág. 71

Figura 7. Diagrama de blocos das ligações da Parte Primária do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 72

Figura 8. Vista (em cima) e Diagrama da Placa (em baixo) de Snubber do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 73

Figura 9. Diagrama de blocos das ligações da Parte de Alta Tensão (HV) do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 74

Figura 10. Diagrama da Placa de Alta Tensão (HV) do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 75

Figura 11. Diagrama do Relé de Alta Tensão (HV) do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 76

Figura 12. Diagrama de blocos da Unidade de Fonte de Alimentação (PSU) do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 77

Figura 13. Diagrama das ligações das Placas de Controlo e de Interrupção/Comutação da Unidade de Fonte de Alimentação (PSU) do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 78

Figura 14. Vista (em cima) e Diagrama dos componentes (em baixo) da Placa de Controlo da Unidade de Fonte de Alimentação (PSU) do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 79

Figura 15. Diagrama do Factor Pré-Regulador da Unidade de Fonte de Alimentação (PSU) do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 80

Figura 16. Diagrama dos componentes da Placa de Interrupção/Comutação da Unidade de Fonte de Alimentação (PSU) do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 81

Figura 17. Diagrama da Placa de Interrupção/Comutação da Unidade de Fonte de Alimentação (PSU) do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 82

Figura 18. Diagrama do Controlador do Conversor de tipo Elevador (Step-up) do Estimulador Magnético MagLite-r25 (emendado nosso: R75 = 4K75) - pág. 83

Figura 19. Diagrama de blocos das ligações da Parte de Controlo do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 84

Figura 20. Diagrama de blocos da Placa de Controlo do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 85

- Figura 21. Diagrama de blocos das Partes de Alta Tensão (HV) e de Controlo do Estimulador Magnético MagLite-r25 – pág. 86
- Figura 22. Vista (à esquerda) e Diagrama de componentes (à direita) da Placa de Controlo do Estimulador Magnético MagLite-r25 - pág. 87
- Figura 23. Diagrama da Unidade de Fonte de Alimentação (PSU) e do Sistema de Monitorização da Temperatura da Bobina do Estimulador Magnético MagLite-r25 – pág. 88
- Figura 24. Diagrama do Controlo dos Díodos Emissores de Luz (LEDs) Bicolores e do Filtro de Entrada do Estimulador Magnético MagLite-r25 – pág. 89
- Figura 25. Diagrama da Placa de Controlo do Sistema de Disparo (Trigger) do Estimulador Magnético MagLite-r25 – pág. 90

## **RESUMO**

O objecto de estudo da presente dissertação é a técnica de Estimulação Magnética Transcraniana.

A Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) consiste no uso de campos magnéticos potentes, rapidamente variáveis, para induzir, no cérebro, campos eléctricos, permitindo, deste modo, a interferência, não invasiva, com o funcionamento deste órgão.

Nesta dissertação é apresentada uma resenha histórica do uso da técnica de TMS, são estudados os fundamentos físicos em que se baseia a TMS (campo eléctrico e corrente induzidos), são revistas as suas aplicações em Neurociência e Neuropsiquiatria - particularmente, no tratamento do Síndrome Depressivo - e é desenvolvido o estudo da instrumentação específica de TMS, mediante a análise da arquitectura de um estimulador magnético, numa perspectiva de Engenharia Biomédica.

Conclui-se este estudo com referência ao estado da arte e às perspectivas futuras quanto ao estabelecimento de uma prática clínica directamente relacionada com utilização da TMS.

## **ABSTRACT**

The subject of this dissertation is Transcranial Magnetic Stimulation.

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) consists in the use of rapid changing powerful magnetic fields that induce electric fields, in the brain, allowing, by this mean, the non invasive interference with brain functioning.

In this dissertation, it will be presented a short historical report and the physical foundations (induced electric field and currents) on the use of TMS, and it will be reviewed TMS applications in Neuroscience and Neuropsychiatry, particularly in the treatment of Depressive Syndrome. Then, it will be developed the study of TMS specific instrumentation, though the analysis of the architecture of a magnetic stimulator, within a Biomedical Engineering scope.

The concluding remarks will focus on the study of the state of art of TMS and future perspectives concerning the establishment of a clinical practice directly related with the use of TMS.

## **RESUMÉ**

Le sujet de cette dissertation est la Stimulation Magnétique Transcranienne.

La Stimulation Magnétique Transcranienne (TMS) consiste en l'utilisation de champs magnétiques puissants, rapidement variables, pour induire dans le cerveau, des champs électriques, permettant ainsi l'interférence non invasive avec le fonctionnement de cet organe.

Tout d'abord on présentera un bref résumé historique sur l'usage de la TMS, on verra les fondements physiques (champ électrique et courants induits) de la TMS, puis on fera une révision sur les applications de la TMS en Neurosciences et en Neuropsychiatrie, plus particulièrement dans le traitement du Syndrome Dépressif. Ensuite, on développera l'étude de l'instrumentation spécifique de la TMS, à travers l'analyse de l'architecture d'un instrument stimulateur magnétique, du point de vue de l'Ingénierie Biomédicale.

La conclusion de cet étude se fera en tenant compte de l'état de l'art de la TMS et des futures perspectives concernant l'établissement d'une pratique clinique ayant une relation directe avec l'utilisation de la TMS.

# 1 – INTRODUÇÃO

## 1.1 – MOTIVAÇÃO E OBJECTIVOS

As elevadas taxas de recorrência e morbilidade e o conhecimento incompleto dos mecanismos etiopatogénicos da grande maioria das doenças neuropsiquiátricas é um dos principais motivos do estudo ora em apreço, cujo objecto é a técnica de Estimulação Magnética Transcraniana (TMS). A TMS consiste no uso de campos magnéticos potentes, rapidamente variáveis, para induzir, no cérebro, campos eléctricos. A TMS repetitiva (rTMS) consiste na administração, na mesma área do cérebro, de estímulos várias vezes por segundo, durante vários segundos consecutivos; os aspectos da rTMS, designados como parâmetros de estimulação, incluem: o número de estímulos por segundo; a intensidade dos estímulos; a duração do trem de estimulação; o intervalo entre trens; o número total de trens; o número total de estímulos por sessão ou para uma determinada área de estimulação cerebral.

Constitui motivação adicional o facto de a terapêutica biofísica usada no Síndrome Depressivo, a Electroconvulsivoterapia (ECT), acarretar efeitos colaterais actualmente perspectivados como arriscados (risco anestésico; indução de crise convulsiva; cefaleia e amnésia pós-terapêuticas).

O conhecimento da instrumentação específica para TMS/rTMS também constitui motivo da presente dissertação; nesta, é desenvolvido o estudo conducente à compreensão científico-técnica dos princípios de funcionamento de instrumentos estimuladores dos tecidos biológicos electro-condutores, das suas arquitecturas de Engenharia Biomédica (Instrumentação Médica), e dos detalhes do seu funcionamento técnico. Para tal, foi adquirido um exemplar de um destes equipamentos, existentes no mercado, o primeiro a ser utilizado em Portugal, e iniciou-se uma análise do mesmo. A arquitectura de Engenharia Biomédica de um estimulador magnético não varia substancialmente de fabricante para fabricante (Magstim, Neotonus, Cadwell, Digitimer, Schwarzer, Neuronetics, Nexstim e Dantec/Medtronic); contudo, a opção de estudo recaiu sobre o modelo de estimulador magnético MagLite r-25, do fabricante dinamarquês Dantec/Medtronic, pelo facto de este apresentar, em visualizador, o gradiente  $dI/dt$ , aspecto da maior importância, uma vez que este indicador tem alcance dosimétrico (energia de estimulação). A disponibilização da informação sobre a arquitectura deste instrumento foi solicitada ao fabricante, que acedeu, com a sua autorização exclusivamente para efeitos da análise que integra esta dissertação.

Com presente estudo da estimulação magnética dos tecidos nervosos, particularmente, os cerebrais, pretende-se demonstrar um trabalho desenvolvido, ao longo de anos, de integração do Electromagnetismo, da Electrónica e da Neurologia e Psiquiatria, e, com isso, a validação e justificação do objectivo mais importante que consiste na implementação, em Portugal de uma prática clínica relacionada com o uso da técnica de TMS, quer na sua vertente de instrumentação diagnóstica, quer na sua vertente terapêutica, no âmbito geral da Neuropsiquiatria, particularmente, no tratamento do Síndrome Depressivo. Neste contexto, a TMS é comparada à ECT.

Do ponto de vista diagnóstico, a TMS constitui um meio não invasivo de testar o funcionamento cerebral. Alguns dos pormenores deste funcionamento, também são revelados através da medição dos campos electromagnéticos, fora da cabeça, ou das suas alterações metabólicas ou hemodinâmicas, usando-se a Electroencefalografia (EEG), a Magnetoencefalografia (MEG), a Tomografia de Emissão de Positrões (PET) e a Ressonância Magnética Nuclear (MRI).

A TMS é uma técnica de instrumentação muito importante em Neurociência, porque - contrariamente às outras técnicas (designadamente, a MRI funcional) que

somente permitem estabelecer correlações -, é a única que demonstra nexos de causalidade (se a actividade na área cerebral associada é suprimida pela administração da TMS, e o sujeito desempenha pior a correspondente tarefa-alvo, este facto constituirá a evidência/prova de que a área cerebral, que foi sujeita à aplicação da TMS, é usada no desempenho da tarefa-alvo estudada). Ao consubstanciar um meio de manipulação directa e de interferência do funcionamento normal e anómalo do cérebro, a TMS tem utilidade terapêutica em Medicina Neuropsiquiátrica. Neste trabalho, é apresentada uma proposta no sentido da monitorização, por Espectroscopia Laser de Banda Perto do Infra-Vermelho (NIRS), da actividade cerebral durante a administração de TMS/rTMS.

## **1.2 - BREVE RESENHA HISTÓRICA DO USO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA DO TECIDO NERVOSO**

O rápido estabelecimento da estimulação magnética do sistema nervoso, como instrumento clínico, ocorreu após o seu desenvolvimento na Universidade de Sheffield, por Anthony F. Barker, quem, em 1985, concretizou a primeira demonstração da estimulação magnética do córtex cerebral.

Desde Galvani e Volta, em 1790, que se sabe que os nervos e os músculos podem ser estimulados por correntes eléctricas externamente aplicadas. Contrariamente à estimulação eléctrica - em que se faz uso de agulhas ou eléctrodos de superfície -, a estimulação magnética não se fundamenta na passagem directa de corrente eléctrica para os tecidos biológicos a partir de uma fonte eléctrica externa.

O mecanismo de estimulação, a nível celular, é o mesmo, tanto para a estimulação magnética como para a estimulação eléctrica. Em ambas as técnicas a carga electro-iónica flui para dentro de uma membrana celular excitável, resultando na despolarização e no início de um potencial de acção, que se propaga ao longo da estrutura. A estimulação eléctrica consiste em “injectar”, com agulha ou eléctrodos implantados, corrente eléctrica no corpo, através da sua superfície. A carga de um estimulador eléctrico é transportada por electrões fluindo nos fios condutores até aos eléctrodos, e é transferida para um fluxo de iões na interface eléctrodo-tecido biológico. Uma fracção da carga destes iões fluirá para as membranas excitáveis, e poderá resultar em despolarização.

No que respeita a estimulação magnética, um pulso de campo magnético induzirá um campo eléctrico no tecido biológico, que determinará um fluxo de corrente iónica. Se forem cumpridos determinados requisitos de adequação, nomeadamente, amplitude, características espaciais e duração desta corrente induzida, ocorrerá então a estimulação (Anthony F. Barker 1996). A estimulação magnética baseia-se no princípio científico da indução mútua, descoberta por Michael Faraday, em 1831. Faraday demonstrou que uma corrente era induzida num circuito secundário quando este se aproximava de um circuito primário, em que fluía uma corrente variável em ordem ao tempo. No caso da estimulação magnética, o tecido electricamente condutor constitui o circuito secundário, enquanto que o primário consiste na bobina estimuladora na qual o estimulador magnético faz passar pulsos de corrente eléctrica. O Campo Magnético (B) é proporcional à corrente eléctrica que flui na bobina, e a corrente electro-iónica induzida no tecido biológico é proporcional à taxa/“velocidade” de variação do B (dB), de acordo com a relação de Michael Faraday, representada na equação seguinte:

$$-\frac{dB}{dt} = \nabla \times E$$

O primeiro exemplo de um efeito fisiológico de um campo magnético variável em ordem ao tempo foi relatado por d'Arsonval (1896) que observou a produção de fosfenos e de



vertigem quando a cabeça de um voluntário foi colocado numa bobina estimulando a uma frequência de 42Hz.

Em 1965, Bickford e Freeming relataram a estimulação magnética não invasiva de nervos periféricos de animais e de humanos; contudo, a utilização de uma onda de campo magnético oscilatória impossibilitava o registo dos potenciais de acção do nervo ou do músculo, devido à produção de interferência entre o campo estimulador e o equipamento de registo, tendo esta linha de trabalho de investigação sido abandonada.

Barker et al. decidiram perseguir o objectivo clínico de construção de um estimulador magnético prático que usava pulsos de campo suficientemente curtos para permitir o registo dos potenciais de acção evocados do nervo e do músculo. Em 1982, este grupo relatou a concretização da estimulação de nervos superficiais no punho com registo de potenciais evocados supra-máximos na eminência thénar usando um sistema de descarga de condensador com tensão eléctrica de 500V, com uma capacidade de 6000  $\mu$ F, (com um tempo de atingimento de pico de corrente eléctrica/de campo magnético de 180  $\mu$ s; as respostas supra-máximas são atingidas com um banco de condensadores em descarga a partir de uma tensão eléctrica de 340 V, de que resulta um pico de corrente eléctrica na bobina de 6800 A e um pico de B, no centro da bobina, de 2,2T).

Usando um estimulador magnético de alta tensão eléctrica, mais eficiente, Anthony F. Barker et al., da Universidade de Shiefield, descreveram a primeira estimulação magnética do córtex motor humano (foi colocada uma bobina, de diâmetro externo de 100mm, acima do vertex, e foram registados potenciais evocados motores no músculo abductor do dedo mínimo, usando eléctrodos de superfície) (Anthony F. Barker et al 1985).

Para uma dada bobina estimuladora, numa posição fixa relativamente ao nervo em estudo, e, assumindo que a membrana da célula nervosa é equivalente a um condensador sem perdas, poderá ser demonstrado que a quantidade da carga eléctrica transferida para a membrana é proporcional ao valor do pico de campo magnético (B) e à raiz quadrada do valor da Energia Magnética na bobina (Anthony F. Barker 1987). Contudo, na prática, as membranas celulares não se comportam como condensadores sem perdas. A presença de uma resistência de fuga na membrana celular determina que o valor de cada carga eléctrica aplicada sofra decaimento, com o tempo [resultando na clássica curva força do estímulo-duração (Reilly 1992)].

Um pulso de campo magnético que atinge rapidamente o seu pico permite que menos tempo seja disponibilizado para que ocorra fuga de carga eléctrica, e favorece a despolarização a níveis inferiores de pico de campo magnético (e de energia magnética). Deste facto decorrem vantagens práticas, com diminuição dos requisitos de armazenamento de energia (eléctrica) e do consumo de energia (eléctrica) pelo estimulador magnético, assim como da quantidade de calor dissipado na bobina estimuladora.

Os estimuladores magnéticos em que, em menores tempos se atinge o pico de campo magnético ( $\sim 60 \mu$ s), necessitam de aproximadamente metade da energia (eléctrica) armazenada.

Um estimulador magnético que atinge o pico de campo magnético, em dois tempos diferentes, permite a medição da Constante de Tempo ( $\tau = R.C$ ) da membrana celular do neurónio, sendo esta informação útil no estudo de situações clínicas em que é acometida a membrana neuronal (por exemplo, doenças desmielinizantes) (de acordo com Barker e al., tanto para os nervos periféricos como os neurónios do córtex cerebral, o valor normal de  $\tau = 150 \mu$ s).

A forma de bobina estimuladora usada, com maior frequência, é a circular, que tem a vantagem de ser de mais fácil construção e de poder ser posicionada convenientemente sobre diversificadas regiões do organismo humano.

As suas desvantagens mais importantes prendem-se com a incerteza relativa respeitante ao local exacto a ser estimulado e a sua falta de selectividade. Num meio homogéneo, as

linhas de fluxo de corrente eléctrica induzida são circulares. Todas as estruturas que possuem o mesmo limiar de estimulação e que se encontram posicionadas tangencialmente a uma dessas linhas (com um dado raio) terão igual probabilidade de serem estimuladas. Adicionalmente, à medida que aumenta a amplitude do estímulo, o sítio de estimulação mover-se-à, afastando-se da bobina estimuladora, ao longo do nervo, devido à forma da função de activação (Garnham et al., 1995).

A precisão do sítio de estimulação magnética e a selectividade podem ser optimizadas. A magnitude de penetração (profundidade) e a comodidade, que constituem dois dos mais importantes atributos da estimulação magnética, comparativamente à estimulação eléctrica convencional, tornar-se-ão menores à medida que o tamanho da bobina estimuladora for diminuindo. Contudo, colocar-se-ão problemas técnicos consideráveis na construção de bobinas com diâmetro médio inferior a 20 mm, que não sofrerão rápido sobreaquecimento e implicarão uma diminuição das energias de indução requeridas.

A outra configuração de bobina estimuladora, que é amplamente utilizada, é a de configuração em “oito” (“borboleta”), inicialmente proposta por Ueno et al. (1988).

Esta configuração consiste na colocação de duas bobinas circulares, lado a lado e conectadas de maneira que a corrente eléctrica, provinda do estimulador magnético, flui em ambas, em direcções opostas.

As linhas de corrente induzidas no tecido biológico tendem a adicionar-se imediatamente abaixo da posição onde as duas bobinas se aproximam, de que resultam correntes induzidas, debaixo do centro da bobina com configuração em “oito”, tipicamente de intensidade com o dobro do valor existente debaixo dos arcos externos das bobinas constituintes, tornando mais provável a ocorrência de estimulação debaixo do centro deste tipo de bobina. Esta geometria da bobina estimuladora pode ser utilizada no mapeamento das representações corticais (Levy et al 1991) e na estimulação de estruturas circundadas por áreas de tecido biológico condutor, de valor equiparável ou superior ao da bobina.

Na prática, a aplicação das bobinas estimuladoras com configuração em “oito”, no sistema nervoso periférico, está condicionada à necessidade de um bom acoplamento magnético entre as bobinas e o tecido biológico. As bobinas estimuladoras com configuração em “oito” mais pequenas integram duas bobinas circulares de diâmetro individual de 25mm. Se estas bobinas duplas forem colocadas, por exemplo, no punho, posicionadas com o seu centro sobre o nervo cubital, então uma pequena porção do campo magnético, a partir de uma bobina passará, através do braço, e então a selectividade desta configuração mostrar-se-à diminuída.

A corrente induzida no tecido biológico será maximizada se todo o campo magnético, a partir da bobina, passar para o organismo sendo este requisito atingido com a colocação da bobina estimuladora com o seu eixo perpendicular à superfície da pele. Também, é possível conseguir a estimulação através da colocação da superfície da bobina estimuladora perpendicular à superfície da pele e paralela ao nervo a ser estimulado.

Esta colocação apresenta a vantagem de melhorar a selectividade, mas associa-se a fraco acoplamento do campo magnético com o tecido biológico (a ser estimulado). Como resultado, a profundidade de penetração encontra-se diminuída e as energias de estimulação requeridas são maiores (e, por este motivo, esta orientação é utilizada raramente).

Colocam-se alguns desafios técnicos no desenho da arquitectura de um estimulador magnético. Há necessidade de libertação de energia de valor em redor de 500 J, para uma bobina que se encontra na vizinhança imediata do paciente, num tempo aproximado de 100  $\mu$ s, assim como do uso de tensões eléctricas elevadas, superiores a 4 KV, para se atingir a inductância da bobina (valendo tipicamente 10-40  $\mu$ H), e conseguir um rápido tempo para se atingir o pico de corrente eléctrica, na ordem de 5 KA (dependendo do estimulador magnético e da configuração da sua bobina). Os estimuladores magnéticos de pulso simples originais disponibilizam estímulos magnéticos a uma taxa de repetição de,

aproximadamente 0,3 Hz, dissipando internamente a energia de cada pulso, à medida que o campo magnético vai decrescendo até zero. O aquecimento da bobina não constitui um problema maior, para estas taxas de repetição de pulso (a não ser que sejam utilizadas bobinas muito pequenas, durante períodos de tempo prolongados). Recentemente, cresceu o interesse na utilização de estimuladores magnéticos que podem produzir pulsos de saída a frequências de dezenas de Hz. A estas maiores taxas de repetição, o aquecimento da bobina poderá constituir um problema significativo, cuja resolução far-se-á mediante o uso de bobinas mais largas, construídas com fio condutor mais espesso, e/ou de sistema interno de arrefecimento (por água ou óleo).

Comparativamente à estimulação eléctrica, a estimulação magnética apresenta três tipos de desvantagens. O equipamento é pesado (de transporte incómodo) e oneroso. As taxas de repetição de pulso mais rápidas são mais difíceis de atingir. O local de estimulação magnética é menos bem definida (do que o correspondente à estimulação eléctrica, que faz uso de eléctrodos estreitamente espaçados).

A principal vantagem da estimulação magnética, relativamente à estimulação eléctrica convencional, consiste na sua capacidade de estimulação do cérebro sem determinar desconforto. Actualmente, os nervos periféricos profundos e os nervos faciais podem ser submetidos a estimulação magnética. A ausência de dor, que caracteriza a estimulação magnética, deve-se a uma combinação de vários factores: maior profundidade de penetração; inexistência no tecido de altas densidades de corrente localizadas; ausência na pele de corrente que a atravessa; e, capacidade do campo magnético em penetrar estruturas de elevada resistência eléctrica (como o escalpe). Não é necessário nenhum contacto eléctrico com o corpo, assim como não é necessária a preparação da pele. A estimulação magnética também não é afectada pelo vestuário. Assim, os tecidos nervosos podem ser estimulados com uma bobina estimuladora colocada a alguns centímetros de distância do corpo, o que permite aplicações na investigação de regiões traumatizadas e tecidos biológicos expostos, assim como a estimulação através de barreiras assépticas.

## **2 – FUNDAMENTOS BIOFÍSICOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA**

### **2.1 – CAMPO ELÉCTRICO INDUZIDO**

Os neurónios são susceptíveis de serem excitados por um Campo Magnético (B), externo, variável em ordem ao Tempo (t), o que se consegue, com a Estimulação Magnética Transcraniana (TMS), através da aplicação de pulsos de Corrente Eléctrica [I(t)] que percorre uma bobina colocada acima da cabeça, sendo que a fonte de activação é o Campo Eléctrico (E), induzido no tecido cortical cerebral, de acordo com a forma diferencial da lei de Faraday:

$$\nabla \times E = -\frac{dB}{dt}$$

A indução magnética  $B$ , produzida na Bobina depende do vector  $dI$ , ao longo das espiras da Bobina (em que  $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7}$  H/m é a permeabilidade do vazio), de acordo com a lei de Biot-Savart:

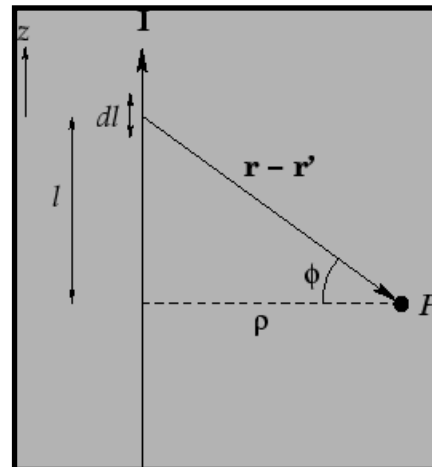
$$B = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \frac{Idl.(r - r')}{|r - r'|^3}$$

Em que:

$$l = \rho . \tan \phi$$

$$dl = \frac{\rho}{\cos^2 \phi} . d\phi$$

$$|r - r'| = \frac{\rho}{\cos \phi}$$



Os pulsos da intensidade de corrente ( $I$ ) são gerados com um circuito constituído por um condensador ligado em série com uma bobina, através de um Tiristor (THY), que, em estado de condução eléctrica permitirá a descarga do condensador, sobre a bobina, transferindo a Energia Eléctrica, correspondente a uma tensão eléctrica de aproximadamente 2,5 KV e a uma onda de corrente eléctrica de forma sinusoidal amortecida, de valores compreendidos entre os 5 e os 10 KA, durante um lapso de tempo de 300  $\mu$ s.

O Campo Eléctrico ( $E$ ) induzido é mais intenso junto da bobina, estimulando uma área do córtex cerebral, com um diâmetro tipicamente de poucos centímetros. Os pulsos de TMS desencadeiam a despolarização coerente dos neurónios da correspondente área estimulada. A nível microscópico, o Campo Eléctrico ( $E$ ) afecta a tensão transmembranar dos neurónios, e, conseqüentemente, os seus canais iónicos membranares sensíveis à tensão (electro-iónica).

As respostas macroscópicas, evocadas por TMS, incluem:

- actividade electromagnética neuronal evocada, que pode ser detectada por Electroencefalografia (EEG) e Magnetoencefalografia (MEG);
- alterações do fluxo sanguíneo e do metabolismo cerebral, detectáveis por Ressonância Magnética Nuclear (MRI) e Tomografia de Emissão de Positrões (PET);
- contrações musculares detectáveis por Electromiografia (EMG) (Potenciais Evocados Motores); e,
- alterações cognitivo-comportamentais e psíquicas.

Após os trabalhos pioneiros de Barker et al., da Universidade de Sheffield, em 1985, foram introduzidos desenvolvimentos técnicos nos estimuladores magnéticos com o uso de uma bobina de configuração em “oito” (“borboleta”) e a implementação da TMS repetitiva (rTMS), isto é, da TMS capacitada para a disponibilizar de trens de estímulos a frequências entre 1 e 50 Hz.

Genericamente, a forma do Campo Eléctrico  $E$  induzido, no tecido biológico, depende da forma e do local de orientação da bobina de indução, em referência ao tecido que se pretende submeter aos efeitos da TMS, assim como da condutividade eléctrica da estrutura do mesmo.

O Campo Eléctrico total integra duas componentes: o Campo Eléctrico Primário ( $E_1$ ) e o Campo Eléctrico Secundário ( $E_2$ ). O  $E_1$  é induzido por  $B(t)$ , através da bobina, em tecidos electricamente condutores, determina uma densidade de corrente  $J = E_1 . \sigma$ , em que  $\sigma$  representa a condutividade eléctrica. Quaisquer modificações de  $\sigma$  ao longo

da via de  $J$  causam não-uniformidade do fluxo das cargas eléctricas, criando um potencial electrostático, cujo gradiente negativo é o  $E_2 = -\nabla V$ .

Em MEG, o modelo esférico do crânio é a aproximação à geometria da condutividade do do crânio que se utiliza com maior frequência, estando demonstrada a sua adequação relativamente às porções superficiais do mesmo.

Em virtude de a MEG - em que são usadas bobinas como sensores do Campo Magnético B gerado por correntes electro-iónicas associadas com a activação neuronal – constituir a técnica inversa da TMS, muitos resultados obtidos, relacionados com a MEG, têm relevância no âmbito da TMS.

Com o mesmo formalismo matemático, que, na MEG, fornece os resultados respeitantes ao sinal dos sensores (devido às conhecidas correntes intra-cranianas), obtem-se o Campo Eléctrico  $E$  induzido, no cérebro, pela TMS. Este tipo de problema (anterógrado) - que é explicitamente solucionado para formas simples de condutores eléctricos (como as esféricas ou as esferoidais) - consiste na relação que permite a obtenção do valor do campo eléctrico  $E$ , na distância radial  $r$ , através do cálculo do fluxo acoplado, na bobina, ao Campo Magnético ( $B$ ), devido a uma corrente dipolar arbitrária (isto é, a um curto elemento de corrente), imerso no tecido biológico em  $r$ :

$$E(r) = -\frac{dI}{dt}L(r)$$

Nesta equação, a solução do Campo Eléctrico  $E$ , na TMS, é obtida assumindo-se o uso, da bobina da MEG - como estimuladora (tal como na TMS), ao invés de sensora - na medição do fluxo, a partir do teorema da reciprocidade (que relaciona teoricamente a MEG e a TMS):

$$\int_v J_p(r).E(r)dv = -\frac{dI(t)}{dt} \int_c B_j(r').da(r')$$

e, da equação:

$$\Phi = \int_c B_j.da = \int_v L.J_p.dv$$

Em que:  $J_p$  é a distribuição de corrente primária num condutor de volume  $V$ , aproximando-se do crânio, que produz o campo magnético externo em  $r'$ ,  $B_j$ ;  $I(t)$  é a corrente na bobina;  $da$  é um vector normal a uma superfície arbitrária abrangendo as espiras da Bobina de indução;  $\Phi$  é o fluxo magnético através de uma bobina sensora da MEG, devido a  $J_p$ ; e,  $L$ , é uma função de sensibilidade.

Quanto à aplicação do teorema da reciprocidade, admitem-se, como consignadas em TMS, as seguintes condições: os cálculos de ambos os lados são concretizáveis para a mesma geometria; a reciprocidade é aplicável a espaços lineares e não homogéneos e a espaços anisotrópicos com tensores de permissividade e de permeabilidade simétricos. A corrente  $I(t)$  é de baixa frequência, isto é, quasi-estática.

As correntes primárias perpendiculares ao campo principal não se acoplam ao fluxo no sensor, facto que previne a localização de tais fontes no cérebro, com a MEG. O inverso também é verdadeiro para a TMS: nenhum campo é induzido em direcções perpendiculares ao campo principal.

Uma vez que a TMS não logra a estimulação, a não ser de forma indirecta, transsináptica, nem a “focalidade” nas estruturas cerebrais profundas, então, da reciprocidade, decorre que o modelo esférico também deverá ser aplicado - tal como em MEG - no âmbito da TMS.

Este modelo deverá ser usado de modo que a esfera corresponda ao raio local da curvatura da superfície interna do escalpe, perto da área de interesse.

A lei de Ampère-Laplace, que é contrapartida contínua da lei de Biot-Savart, implica que, em todas as formas de condutor axialmente simétricas, o Campo Eléctrico induzido ao longo de qualquer eixo rotacional, desvanece naquele eixo, e este nunca se orienta na direcção do centro da esfera.

O contorno dos limites da condutividade do crânio pode ser obtido através da imagiologia de Ressonância Magnética Nuclear (MRI) cranio-encefálica, o que permitirá a reconstrução de modelos realísticos da geometria da condutividade, embora a MRI não forneça o valor da condutividade nem informação sobre possível anisotropia de condutância.

Os modelos simplificados esféricos demonstraram ser satisfatórios na explanação de aspectos macroscópicos do Campo Eléctrico E induzido, particularmente quando a área de interesse é superficial e o modelo geométrico está razoavelmente de acordo com a curvatura local do crânio.

## 2.2 - ELECTROFISIOLOGIA DA EXCITAÇÃO NEURONAL

O Campo Eléctrico E determina a disponibilização, nos espaços intra-celular e extra-celular, de cargas [(“eléctricas”)/electro-iónicas] livres, em movimento coerente (qualquer porção da membrana celular, que interrompa este movimento de cargas, torna-se despolarizada ou hiperpolarizada).

A modelação da TMS a nível celular é de cariz muito qualitativo, dadas a complexidade das formas celulares assim como os efeitos da actividade (por exemplo, ruído) neuronal de fundo (“background”).

### 2.2.1 – MODELO DE LINHA DE TRANSMISSÃO

O comportamento subliminar do potencial transmembranar V, medido a partir do potencial de repouso, é descrito pela equação da linha de transmissão [f(x,t)], em que  $\lambda$  e  $\tau$  são respectivamente, o comprimento e a Constante do Tempo da fibra, x é uma medida da distância ao longo do axónio neuronal, em que a função de activação, f descreve as fontes de excitação (cujo cálculo requer informação sobre a bobina, e sua localização, e sobre o tecido circundante da fibra) (encontrando-se o axónio em estado de despolarização com f negativa, e de hiperpolarização com f positiva):

$$f(x,t) = \lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \tau \frac{\partial V}{\partial t} - V$$

Esta equação é aplicável tanto para axónios encurvados assim como, na sua forma compartimentada, a axónios mielinizados e de comprimento finito. A dinâmica axonal, descrita pelo modelo de Hodgkin-Huxley, pode ser incluída na equação de linha de transmissão.

Tendo em conta que o valor do Campo Eléctrico E dentro do axónio pode ser assumido como sendo axial, a resultante função de activação - também conhecida como função de activação de Rattay (f) - em estimulação magnética, é:

$$f = \lambda^2 \cdot \frac{\partial E(x)}{\partial x}$$

[em que onde  $\partial E(x)/\partial x$  é o gradiente da componente do Campo Eléctrico E ao longo do axónio, não ocorrendo qualquer activação com um Campo Eléctrico uniforme ao longo do axónio].

Contudo, o anterior formalismo matemático demonstrou ser incompleto, uma vez que a componente de E transversa, em relação ao axónio,  $E_t$ , também, afecta V, e a diferença de potencial através do axónio é da ordem de  $2REt$  (em que R é o raio do axónio), pelo que a anterior equação é substituída pela de f modificada:

$$f = \lambda^2 \cdot \frac{\partial E(x)}{\partial x} - 2REt$$

Resultados de estudos comparativos sobre a localização do córtex sensitivo, com a TMS e outros métodos, evidenciam que a activação ocorre no máximo de E; Krings et al. compararam resultados de estudos de mapeamento, com TMS, com resultados de estimulação cortical directa, tendo concluído pela existência de uma concordância, entre ambos, que se cifra dentro de uma faixa espacial menor que 5-10 mm; os locais de valor máximo de E, na TMS, resultante dos estudos de localização com a MEG e a PET, entram em congruência, para uma faixa espacial de 10-20 mm.

A intensidade e a direcção do E induzido no cérebro afectam a intensidade e o *locus* de activação; a activação motora é mais intensa quando o Campo Eléctrico E cortical, no girus pré-central contra-lateral, é postero-anterior, o que poderá significar que a TMS do córtex motor primário activa preferencialmente elementos do bordo posterior do sulco pré-central que são paralelos ao E induzido nas terminações dos neurónios (ou nos seus troços encurvados).

A nível celular, a TMS é tida como mais excitatória dos axónios, comparativamente ao corpo celular (ou outras partes constituintes dos neurónios), uma vez que os resultados de medição da cronaxia e dos intervalos para facilitação, nas excitações periférica motora axonal e cerebral, são similares.

A razão entre as componentes do campo eléctrico transversal e do gradiente é independente do tamanho do axónio.

## 2.2.2 – FACTORES GEOMÉTRICOS QUE AFECTAM A EXCITABILIDADE

A excitabilidade neuronal modifica-se de acordo com diversos factores geométricos, como, por exemplo, terminação, curvatura, arborização, não uniformidades neuronais, e não uniformidades de condutividade volumétrica.

Em especial, os troços ou terminações axonais encurvados desempenham um papel crucial em TMS; elevados valores eficazes de  $\partial E_x/\partial x$  são atingidos nessas terminações, mesmo em campos eléctricos homogéneos; em axónios finos e curvos, a contribuição relativa da componente do campo eléctrico transversal  $E_t$  é pequena, comparativamente a  $\partial E_x/\partial x$ .

Simulações computacionais e experimentações *in vitro* sugerem que, se a bobina fôr colocada perto da terminação do axónio ou se o axónio fôr curto, a membrana axonal será despolarizada preferencialmente na terminação, pela componente do campo eléctrico paralela ao axónio.

## 2.2.3 – RELAÇÃO INTENSIDADE-DURAÇÃO

A membrana celular comporta-se como um integrador com fuga (leaky), com uma Constante de Tempo  $\tau = 150 \mu s$ , pelo que, quanto menor fôr a duração do pulso de estimulação, menor será a energia requerida para a excitação. Por outro lado, a mínima

intensidade de pulso será atingida quando a duração efectiva do pulso for maior que o tempo de cronaxia do neurónio.

Curvas de relações Energia-Duração e Intensidade-Duração para a TMS, para uma indutância da bobina e uma resistência do circuito constantes e uma capacidade variável, evidenciam que a eficiência é máxima para pulsos breves e intensos (requerendo esta solução uma baixa capacidade e uma alta tensão de condensador).

#### **2.2.4 – LOCUS DE EXCITAÇÃO EM ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA CEREBRAL**

Tal como os mecanismos de activação, o *locus* de excitação em TMS assume grande importância, quando se toma em linha de conta uma distribuição óptima de E para activação de áreas do córtex cerebral específicas ou quando se pretende interpretar medições.

As dimensões, características das formas dos neurónios corticais, são pequenas, quando comparadas com as distâncias em que o Campo Eléctrico E induzido varia.

Os neurónios corticais parecem ser activados nas terminações axonais, onde o gradiente efectivo do campo eléctrico, ao longo do axónio, pode ser elevado. Em consequência, a activação por TMS tem maior probabilidade de ocorrer no máximo do campo eléctrico externamente aplicado; o contributo do mecanismo de activação transversa é pequeno, uma vez que os axónios são finos. Por outro lado, o Campo Eléctrico E pode ser máximo nas regiões de condutividade baixa, o que poderá ajudar na determinação do sítio de estimulação, mas, também, complicar o estudo dos mecanismos de activação.

#### **2.3 – CORRENTES INDUZIDAS**

Imediatamente após a primeira demonstração bem sucedida de Estimulação Magnética Transcraniana (TMS), surgiu o interesse no conhecimento do(s) parâmetro(s), relacionado(s) com as Correntes Eléctricas induzidas, que produziam a estimulação do cérebro.

Tornou-se evidente que o parâmetro que, com maior importância, contribui para a TMS é o gradiente eléctrico ao longo de um axónio neuronal. O gradiente eléctrico é definido como a taxa de variação espacial da densidade de Corrente Eléctrica, numa direcção particular, habitualmente perpendicular à direcção do fluxo de corrente, fornecendo informação sobre a “rapidez” com que, com a distância, a densidade de corrente varia, numa direcção particular, num instante de tempo. A Densidade de Corrente, isto é a quantidade de corrente eléctrica que atravessa uma unidade de área do condutor, e Campo Eléctrico (E) relacionam-se segundo a forma geral da lei de Ohm: Campo Eléctrico (E) = Resistividade ( $\rho$ ) x Densidade de Corrente. Uma vez que a um menor gradiente eléctrico se associa uma menor probabilidade de estimulação magnética e que a um Campo Eléctrico (E) uniforme se associa um gradiente nulo, ao longo de uma linha recta, o ponto de máxima densidade de corrente não é necessariamente o ponto de estimulação máxima, numa fibra nervosa rectilínea. Contudo, as fibras nervosas no cérebro são curvas, o que implica a existência de extensos gradientes eléctricos, mesmo num Campo Eléctrico (E) uniforme, de que resulta que, no cérebro, o ponto de estimulação deverá estar próximo do ponto de máxima densidade de corrente (extensos gradientes eléctricos somente podem existir onde são extensos o Campo Eléctrico E ou a densidade de corrente).

Uma vez que a TMS respeita axónios curvos no cérebro, tomar-se-à em consideração somente a densidade de corrente (não o gradiente eléctrico). Assim, a uma mais extensa densidade de corrente associar-se-à uma maior probabilidade de estimulação (as distribuições mais extensas de densidade de corrente indicam as áreas de estimulação magnética máxima).



As linhas de fluxo de corrente induzida num condutor, de forma arbitrária, expandem-se de forma a preencher o volume inteiro no condutor (isto é, uma distribuição de corrente é influenciada pela forma dos limites desse volume condutor). Estas linhas são contínuas, e fecham-se sobre si mesmas, de que decorre que deve haver, pelo menos, um ponto nulo em que o fluxo de corrente é igual a zero. Uma vez que as linhas de campo magnético, que induzem a corrente, se dispersam e encurvam para fora, a partir da bobina estimuladora, pode ser demonstrado que a corrente induzida também se dispersa, externamente, do mesmo modo, e é insusceptível de “focalização” (na mesma asserção em que os raios luminosos podem ser sujeitos a “focalização”).

A “focalidade” é o grau (qualitativo) de concentração de uma corrente eléctrica numa área-alvo. Numa situação de boa “focalidade”, uma alta densidade de corrente passa através da área-alvo, e uma corrente de menor densidade retorna em ambos os lados da área-alvo; numa situação de má “focalidade”, algumas áreas vizinhas da área-alvo também recebem uma densidade de corrente similar à que recebe a área-alvo (o que configura a situação que deverá ser evitada). De uma forma geral, a “focalidade” é uma função da forma do condutor de volume, assim como do tamanho, forma e orientação da bobina estimuladora.

A forma de condutor de volume com interesse em TMS é a forma esférica, porque esta se aproxima da configuração da cabeça humana. Uma propriedade importante das correntes induzidas magneticamente, numa esfera, por qualquer bobina de TMS, relaciona-se com uma noção usada no âmbito da Magnetoencefalografia (MEG): uma fonte de corrente eléctrica, numa esfera condutora, orientada radialmente em relação à sua superfície, produz um campo magnético nulo em qualquer zona do espaço exterior à esfera (a aceção inversa/recíproca desta propriedade também é verdadeira: não pode haver corrente induzida orientada radialmente numa esfera, independentemente do tipo e da orientação da bobina estimuladora; todas as correntes na esfera devem estar orientadas tangencialmente em relação à superfície; do facto de a corrente no centro da esfera ser sempre radial relativamente à superfície decorre que a corrente induzida no centro da esfera deverá ser sempre igual a zero; à medida que se se aproxima do centro da esfera, a densidade de corrente decrescerá até atingir o valor nulo, no centro).

Uma vez que a cabeça humana se afasta contudo da esfericidade perfeita, a corrente radial e no centro não estará completamente ausente. Esta ausência de corrente radial é importante em TMS, porque restringe e dá forma à “focalidade” (e selectividade) da estimulação magnética. Os elementos nervosos do córtex humano, que estão orientados de forma que favorecem a estimulação por corrente radial (por oposição à corrente tangencial), apresentam-se menos susceptíveis de serem estimulados magneticamente.

Optimizar-se-à a “focalidade” na cabeça humana, fazendo variar a forma e a orientação da bobina estimuladora e estudando as correspondentes distribuições de densidade de corrente.

## **2.4 – EXCITAÇÃO NEURONAL**

Os potenciais bioeléctricos são produzidos no decurso da actividade electroquímica das células excitáveis que integram os sistemas neuro-endócrino e muscular. Do ponto de vista eléctrico, estas células apresentam um potencial de repouso, e, quando apropriadamente estimuladas, um potencial de acção.

A célula excitável mantém uma diferença de potencial eléctrico estável entre os seus ambientes interno e externo. O potencial de repouso do meio interno cifra-se em 50-100mV (em relação ao meio externo).

A membrana celular é um complexo lipoproteico, de espessura fina (7-15 nm), que é impermeável às proteínas intracelulares e a outros aniões orgânicos (A<sup>-</sup>).

A permeabilidade da membrana, em estado de repouso, ao ião Potássio ( $P_K$ ) é 50 - 100 vezes maior que a sua permeabilidade ao ião sódio ( $P_{Na}$ ). Então, o correspondente desequilíbrio de concentração cria um gradiente de difusão, que é dirigido através da membrana celular, no sentido do meio externo, e o movimento do ião potássio ( $K^+$ ), ao longo deste gradiente de difusão (enquanto que o componente aniónico, que não se difunde, permanece dentro da célula), estabelece-se de acordo com uma direcção tal que faz o interior da célula tornar-se mais negativo, relativamente ao exterior da célula (isto é, a carga positiva é removida do interior da célula).

A membrana celular pode ser descrita electricamente como um condensador com fuga, isto é a membrana celular age como um separador de carga, pese embora contenha um material dieléctrico (o próprio complexo lipoproteico que a constitui), que permite um fluxo iónico de fuga trans-membranar através dos poros. O campo eléctrico suportado pelo condensador membranar está dirigido para dentro, da positividade para a negatividade, através da membrana celular, e tende a inibir o efluxo de iões carregados positivamente - como o  $K^+$  - e o influxo de iões carregados negativamente - como o ião Cloreto ( $Cl^-$ ). Assim, as forças de difusão e eléctrica, que agem através da membrana celular, são opostas, atingindo-se, então, um estado estável. O potencial de membrana em que existe este estado (considerando o  $K^+$  como a espécie iónica mais importante envolvida no estado de repouso, isto é  $P_K \gg P_{Na}$ ) é designado potencial de equilíbrio para o potássio,  $E_K$ , sendo calculado a partir da equação de Nernst, à temperatura corporal de 37°C (em que  $E_K$  é medido em Volt, R representa a constante universal dos gases, T é a temperatura absoluta em Kelvin, n representa a valência de  $K^+$ , F é a constante de Faraday, e  $[K]_o$  e  $[K]_i$  são as concentrações extracelulares e intracelulares de  $K^+$  em moles por litro):

$$E_K = \frac{R \cdot T}{n \cdot F} \ln \frac{[K]_o}{[K]_i} = 0,0615 \log_{10} \frac{[K]_o}{[K]_i}$$

Esta equação fornece uma razoável aproximação ao potencial de repouso da membrana celular, o que indica que a membrana celular em repouso é efectivamente uma membrana de potássio.

A manutenção do estado estável de desequilíbrio iónico entre os meios interno e externo da célula requer o transporte activo contínuo das espécies iónicas que se difundem para fora e para dentro da célula, de acordo com os seus gradientes passivos de difusão. O mecanismo activo de transporte localiza-se na espessura da membrana celular e é constituído por uma bomba  $Na^+ - K^+$ , que, de forma activa, transporta  $Na^+$  para fora da célula e  $K^+$ , para dentro da célula, numa relação de  $3Na^+ : 2K^+$ , sendo a energia, requerida para o funcionamento desta bomba, fornecida por uma fonte comum de energia celular, como a molécula de Tri-Fosfato de Adenosina (ATP).

Assim, os factores que influenciam o fluxo de iões, através da membrana celular, são: a) gradientes de difusão; b) campo eléctrico dirigido para dentro da célula; c) estrutura membranar (existência de poros); e, d) transporte activo de iões contra um gradiente electroquímico estabelecido.

A distribuição de iões em cada um dos lados da membrana celular e a estrutura desta ( $P_K$ ,  $P_{Na}$ ,  $P_{Cl}$ ) são responsáveis pelo potencial de repouso. O influxo de  $Na^+$  não compensa o efluxo de  $K^+$ , porque, no estado de repouso,  $P_{Na} \ll P_K$ . O  $Cl^-$  difunde-se para dentro da célula, de acordo com o seu gradiente de concentração, mas o seu movimento é contrabalançado pelo gradiente eléctrico.

Uma outra propriedade da célula excitável consiste na sua capacidade para conduzir um potencial de acção, quando estimulada adequadamente. O estímulo considera-se adequado se a decorrente despolarização na membrana celular é suficiente para ultrapassar o

potencial limiar da membrana, e evocar um potencial de acção de “tudo-ou-nada”, que viaja, sem sofrer atenuação, a uma velocidade de condução constante, ao longo da membrana da célula excitável. A propriedade do “tudo-ou-nada” do potencial de acção significa que o potencial da membrana celular sofre uma mudança no potencial, a partir do nível de repouso, de uma certa quantidade, para uma duração fixa de tempo. Para uma fibra nervosa,  $\Delta v = 120 \text{ mV}$ , a duração é aproximadamente 1 ms (e aumentos subsequentes da intensidade ou da duração do estímulo, para além dos requeridos para exceder o nível limiar, produzem o mesmo resultado). A origem do potencial de acção reside na natureza, dependente da tensão e do tempo, das permeabilidades da membrana celular - ou, de forma equivalente em termos eléctricos, das condutividades membranares - a iões específicos, nomeadamente,  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  (com a despolarização membrana, a permeabilidade da membrana ao  $\text{Na}^+$ ,  $P_{\text{Na}^+}$  - ou, de modo equivalente, a conductância da membrana ao  $\text{Na}^+$ ,  $g_{\text{Na}^+}$  - está significativamente aumentada). Como resultado, o  $\text{Na}^+$  entra rapidamente no meio interno da célula, determinando subsequente despolarização, que, por seu turno, leva a um aumento de  $g_{\text{Na}^+}$  ( $g_{\text{Na}^+}$  depende da tensão eléctrica através da membrana celular). Se o limiar membrana é ultrapassado, o processo torna-se auto-regenerativo e determina despolarização difusora (runaway). Nestas circunstâncias, o potencial de membrana tende a aproximar-se do potencial de Nernst do ião Sódio,  $E_{\text{Na}^+}$ , que tem um valor de + 60mV.

Durante a porção inicial do potencial de acção, a membrana celular não pode responder a nenhum estímulo, sendo este intervalo conhecido como período refractário absoluto, seguindo-se-lhe o período refractário relativo, em que um potencial de acção pode ser evocado por um estímulo supra-limiar intenso. A existência do período refractário produz um limite superior à frequência a que uma célula excitável poderá ser repetitivamente descarregada (um axónio tem um período refractário absoluto de 1 ms e um limite superior de descarga repetitiva de menos de 1000 impulsos/s).

Para um potencial de acção que se propaga ao longo de uma única fibra nervosa, a região desta que sofre a transição para o estado activo - região activa -, num instante de tempo, é pequena relativamente ao comprimento da fibra.

Na região a jusante da região activa, o potencial óhmico cai através da membrana celular, devido ao facto de a corrente solenoidal, que flui através da membrana, ser de polaridade tal que reduz a magnitude do potencial transmembrana (isto é, que despolariza a membrana celular).

Um problema fundamental em Electrofisiologia tem a ver com a imersão de uma única célula activa num condutor de volume (uma solução salina simulando a composição dos fluidos corporais), integrando duas partes: a) a fonte bioeléctrica; e, b) o seu meio envolvente ou a sua carga eléctrica.

A fonte é a fibra nervosa não mielinizada, activa, única. O condutor de volume é considerado infinito, em extensão, isto é, é grande em relação à magnitude do campo eléctrico que envolve a fibra nervosa. As linhas de fluxo de corrente que emanam da fibra activa entram no meio (que a banha), que apresenta uma resistividade específica  $\rho$ ; este padrão de fluxo de corrente é congruente com a distribuição de carga.

Uma vez que se assume que o potencial de acção viaja, em curso descendente, na fibra, a uma velocidade de condução constante, uma forma de onda temporal,  $v_m(t)$  pode ser facilmente convertida numa distribuição espacial, em que  $z$  é a distância axial ao longo da fibra. Para um potencial de acção simples, monofásico, a forma de onda de potencial associada, na superfície externa da membrana celular, é de natureza trifásica, de uma maior extensão temporal que o potencial de acção e muito menor em magnitude pico-a-pico. Os potenciais no meio extracelular de uma fibra única, sofrem queda da sua magnitude com o aumento da distância radial, a partir da fibra (a tensão de  $-70 \mu\text{V}$ , à superfície, desce para  $-20 \mu\text{V}$ , a uma distância radial de  $500 \mu\text{m}$ ) se, para o caso de um condutor de volume infinito, aumenta, o potencial no ponto de campo aumenta, como

sucederia no caso em que o condutor de volume se tornasse mais pequeno (o ponto de campo reside dentro do condutor de volume). Nestes casos, a resistência total extracelular ao fluxo de corrente, a partir da fonte bioeléctrica de corrente constante, é maior. Assim, a partir da lei de Ohm, aplicada a este condutor de volume cilíndrico passivo, o potencial no meio extracelular está aumentado.

Em Electrofisiologia é importante a relação entre os potenciais intracelular e extracelular, especialmente para uma célula activa longa, como a fibra nervosa. Esta relação é facilmente verificada se se assume que um potencial de acção viaja, a uma velocidade constante, ao longo desta fibra longa. Os eventos temporal e espacial podem então ser interconvertidos [os potenciais devem adquirir a forma  $f(z-u.t)$ , em que  $z$  é a distância axial ao longo da fibra,  $t$  é o tempo e  $u$  é a velocidade de propagação]. Adoptando-se então um resultado da teoria clássica de condutor aplicado ao problema de um condutor de volume (Clark e Plonsey 1968), constata-se que a corrente transmembranar por unidade de comprimento de fibra,  $i_m$  é fornecida pela equação seguinte:

$$i_m = \frac{1}{R_o + R_i} \times \frac{d^2 v_m(z)}{dz^2}$$

Em que:  $R_o$  e  $R_i$  são as resistências, por unidade de comprimento, extracelular e intracelular, respectivamente;  $v_m$  é o potencial transmembranar. Uma vez que  $R_o$  e  $R_i$  são constantes,  $i_m$  é directamente proporcional à segunda derivada de  $v_m$  em ordem a  $z$ , isto é, o fluxo de corrente para fora da membrana celular, dentro do condutor de volume, por unidade de comprimento de fibra, é proporcional à segunda derivada espacial do potencial de acção. Verifica-se que  $v_m(z)$  é monofásica e a segunda derivada [ $d^2 v_m(z)$ ] é trifásica, o meio extracelular é simplesmente resistivo, e, por conseguinte, o potencial de campo extracelular,  $v_o(r,z;t_0)$ , é proporcional a  $i_m$  e, então, também a  $d^2 v_m(z)/dz^2$ .

Rosenfalck (1969) desenvolveu uma relação entre o potencial extracelular,  $v_o$ , num ponto de campo arbitrário,  $p(r,z)$  e num tempo de observação também arbitrário,  $t_o$ .

$$v_o(r, z, t_o) = \frac{\alpha^2 \sigma_i}{4\sigma_o} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{(d^2 v_i / dz'^2)|_{t_o}}{\sqrt{r^2 + (z' - z)^2}} dz'$$

Em que:  $r$  é a distância radial ao ponto de campo, a partir do eixo da fibra nervosa;  $\alpha$  é o raio da fibra;  $\sigma_o$  e  $\sigma_i$  são as condutividades específicas dos meios externo e interno, respectivamente; e,  $z'$  é a posição de um elemento de corrente, uniforme, com ângulo  $\phi'$ , que contribui para o potencial em  $z$ .

## 2.5 – RELAÇÕES ENTRE ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA E MAGNETOENCEFALOGRAFIA

A Magnetoencefalografia (MEG) é uma técnica usada na caracterização não invasiva da electrofisiologia cerebral. O magnetoencefalograma é o registo dos campos magnéticos cerebrais produzidos pelos fluxos de corrente electro-iónica intra-neuronais. Os trabalhos pioneiros, em MEG, de David Cohen, no Massachusetts Institute of Technology, em 1968, permitiram evidenciar o equivalente magnético do ritmo electroencefalográfico alfa. Seguiu-se-lhes o desenvolvimento da tecnologia do SQUID (Superconducting Quantum Interference Device), por James E. Zimmerman, que trouxe à tecnologia dos sensores magnéticos (biomagnetómetros) uma maior sensibilidade para sinais magnéticos muito

fracos. Contrariamente a outras técnicas, a MEG fornece uma medida directa da electrofisiologia cerebral (com uma resolução temporal da actividade cerebral de acordo com uma escala de milissegundo). A MEG e a Electroencefalografia (EEG) complementam-se, divergindo nos respectivos perfis de sensibilidade espacial. Os sinais da MEG atravessam os tecidos sem sofrerem distorção; reflectem o fluxo de corrente nos dendritos apicais dos neurónios piramidais que estão orientados paralelamente em relação à superfície craniana. No seu percurso desde a fonte até ao eléctrodo transductor colocado no escalpe, os sinais da EEG sofrem distorção; reflectem, simultaneamente, as actividades tangenciais e radiais.

A localização cerebral da maioria das fontes de sinais da MEG é conseguida através do uso de modelos simples destas. Uma corrente eléctrica variável no tempo produz um campo magnético variável no tempo. O campo magnético extra-craniano reflecte, selectivamente, as correntes electro-iónicas intra-celulares dos dendritos dos neurónios orientados paralelamente à superfície do crânio. Na geração deste campo magnético, verifica-se uma maior contribuição das suas correntes pós-sinápticas (em parte, porque a sua duração é mais longa que a dos potenciais da acção).

Somente com a activação síncrona de alguns milhares de neurónios vizinhos se atinge uma magnitude de densidade de fluxo magnético cerebral (somada) susceptível de ser detectada, apesar de ainda se cifrar na ordem das centenas de femtoTesla (fT).

Dada a elevada sensibilidade requerida, perante a pequeníssima magnitude dos sinais neuromagnéticos a serem detectados, as bobinas do biomagnetómetro são constituídas por materiais supercondutores; pretende-se que os fracos campos magnéticos detectados induzam correntes eléctricas que não sofram dissipação (sob a forma de calor), nos seus componentes resistivos. Para cumprir este desiderato, as espiras das bobinas são construídas com fio de Niobium, substância que se torna supercondutora a uma temperatura (T) de  $-258^{\circ}\text{C}$  ( $T = 4\text{ K}$ ); as bobinas são mantidas neste estado por imersão em hélio líquido, contido num vaso isolado criogenicamente, conhecido como Dewar (neste estado, os materiais supercondutores apresentam uma resistência praticamente nula ao fluxo de corrente eléctrica, e, conseqüentemente, não apresentam efeito de Joule, à passagem da corrente eléctrica).

Os sistemas sensores dos biomagnetómetros acoplados ao SQUID são tão sensíveis aos sinais magnéticos que facilmente sofrem saturação com os sinais magnéticos provenientes de fontes de ruído magnético. Por esta razão, os biomagnetómetros tornam-se operacionais somente dentro de salas magneticamente isoladas.

O sinal de saída de cada sensor do biomagnetómetro é uma onda de tensão eléctrica variável no tempo, que reflecte as variações locais detectadas da densidade de fluxo magnético em função do tempo.

O modelo que é utilizado, com maior frequência, na análise dos sinais neuromagnéticos é o do dipolo numa esfera, assumindo-se que o crânio é um condutor de volume esfericamente simétrico e que o campo magnético registado pode ser modelizado como se fosse gerado por uma fonte pontual de dipolo de corrente. De acordo com este modelo, é possível o uso de algoritmos computacionais para identificar a localização, a orientação e a intensidade do dipolo de corrente que melhor corresponde (numa perspectiva estatística) ao padrão de campo magnético medido. A adequação do uso do modelo dipolar poderá ser verificada por inspecção visual dos mapas de contorno isomagnético, associada com a avaliação da correlação existente entre o modelo dipolar e as medidas de campo.

O sistema de coordenadas da MEG, centrado no crânio, em que a localização do dipolo é especificada, é definido pelos pontos pré-auriculares esquerdo e direito e pelo da ponte do nariz (nasion), identificáveis na Ressonância Magnética Nuclear (MRI). Esta e a MEG podem ser alinhadas, através de algoritmos computacionais, de modo que as fontes dipolares da MEG podem ser sobrepostas directamente às imagens anatómicas relevantes da MRI.

A MEG tem sido utilizada, com maior frequência, na localização da actividade epileptiforme, no mapeamento pré-cirúrgico do córtex sensorial e na localização de zonas de hipoperfusão circundantes da área de enfarte (zona de penumbra isquémica) nos acidentes vasculares cerebrais.

São vários os aspectos de acordo com quais a TMS se relaciona com a MEG e a EEG:

- 1) o formalismo matemático que governa a TMS e a MEG é o mesmo;
- 2) a MEG/EEG, assim como a Tomografia de Emissão de Positrões (PET) e a MRI funcional, pode ser utilizada no planeamento dos parâmetros de estimulação;
- 3) a EEG, conjuntamente com a TMS, poderá ser usada para avaliar a conectividade entre circuitos do córtex cerebral; e,
- 4) alguns resultados da tecnologia de MEG podem ser aplicados à TMS.

A TMS é o inverso da MEG, o que significa que o Campo Eléctrico E, induzido no tecido biológico, por TMS pode ser obtido usando as equações que fornecem o fluxo magnético produzido por um elemento (dipolo) de corrente no tecido biológico. Devido a esta reciprocidade (Plonsey 1972; Mahmivuo 1980; Ruohonem et al 1995 e 1996; Ravazzani et al 1996), muitos resultados obtidos em conexão com a MEG têm relevância para a TMS, e vice-versa (uma relação análoga existe entre a EEG e a estimulação eléctrica).

### **3 - ASPECTOS DE SEGURANÇA E ÉTICA RELACIONADOS COM A UTILIZAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA**

#### **3.1 – ASPECTOS GERAIS DE SEGURANÇA**

Os aspectos de Segurança, associados com a utilização da TMS, têm tanto mais importância quanto se pretende estabelecer uma prática clínica directamente relacionada com o seu uso em Clínica Humana. O seu uso clinico-terapêutico da TMS encontra-se aprovado no Canadá e em Israel.

De acordo com a agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA), a TMS, a frequências maiores que 1 Hz, acarreta risco significativo.

Os protocolos deverão excluir sujeitos portadores de objectos intracranianos metálicos ou magnéticos. O Campo Magnético da bobina de TMS fará atrair objectos ferromagnéticos e repelir objectos condutores não magnéticos; esta força aumentará rapidamente de acordo com o tamanho e a condutividade dos objectos; a TMS nunca deverá ser administrada na vizinhança de quaisquer instrumentos electrónicos implantados, porque poderá interferir com o seu funcionamento.

Na TMS de pulso único ou de pares de pulsos (de pulsos emparelhados), o pulso ou os pulsos é(são) administrado(s) de modo não rítmico, e não mais do que uma vez a cada lapso temporal de segundos, sendo esta forma de estimulação usada em contexto de investigação fisiológica ou com objectivo diagnóstico. Parece consensual a ideia de que a TMS de pulso único pode ser administrada, de forma segura, na maioria dos indivíduos.

Os efeitos adversos, que não as convulsões, associados à utilização da TMS de pulso único restringem-se a desconforto no local de colocação da bobina de estimulação, cefaleias e aumento temporário do limiar auditivo (sem o uso de tampões auriculares) (Pascual-Leone et al., 1992, 1993).

Do ponto de vista de segurança, neste contexto, constituem requisitos mínimos: a colheita de história clínica breve que integre informação sobre a presença de metais no crânio e nos olhos, de dispositivos electrónicos implantados e de linhas intracardíacas; a utilização de tampões auriculares, de modo a prevenir o aumento do limiar auditivo (Counter, 1994; Counter e Borg, 1992; Counter et al., 1990, 1991; Pascual-Leone et al., 1992, 1993).

### 3.1.1 - ASPECTOS DE SEGURANÇA RELACIONADOS COM CONVULSÕES

Embora tenham ocorrido convulsões, com a administração de TMS de pulso único, em pacientes com lesões no córtex cerebral, alguns investigadores confrontaram-se com a dificuldade de produção de convulsões com a estimulação administrada directamente a focos epilépticos (Hufnagel et al., 1990).

A rTMS pode produzir alterações cognitivas duradouras e convulsões.

A frequência de administração de rTMS é uma determinante crítica no que respeita aos efeitos adversos que pode causar. A rTMS na gama dos 5-10 Hz aumenta temporariamente a excitabilidade do córtex motor (Pascual-Leone et al., 1994); a rTMS de baixa frequência, isto é, com estimulação a uma frequência igual ou inferior a 1 Hz, parece diminuir temporariamente a excitabilidade cortico-espinhal (Chen et al., 1997).

A intensidade absoluta do pulso estimulante não é um parâmetro dosimétrico seguro, uma vez que o limiar convulsivo varia amplamente na população normal, sendo necessário o uso de uma medida da sensibilidade individual. O limiar de Potencial Evocado Motor (PEM), que corresponde à intensidade mínima de pulso estimulante suficiente para suscitar uma resposta motora, é um indicador fiável de tal sensibilidade, sendo definido como a intensidade mínima de estimulação capaz de induzir, pelo menos, cinco em dez PEMs -com, pelo menos, 50  $\mu$ V - no músculo abdutor pollicis brevis; o limiar da contracção visível deste músculo é também entendido como uma medida fiável da activação cortico-espinhal (Pridmore et al., 1998).

Os limites de segurança sobre a intensidade da rTMS são fornecidos em ordem ao limiar de PEM, e, adicionalmente, outros parâmetros de segurança da rTMS incluem a frequência da rTMS, a duração do trem de rTMS, e (quando são administrados trens de rTMS) o intervalo entre trens (Chen et al., 1997; Pascual-Leone et al., 1993; Wassermann, 1998).

Nenhum dos sujeitos que experimentaram convulsões induzidas pela rTMS sofreram sequelas físicas duradouras; os respectivos registos de Electroencefalografia (EEG), obtidos imediatamente após a convulsão, apresentavam o esperado retardamento da actividade bioelectrogénica cerebral (que remitiu às 24-48 horas).

O córtex motor primário parece ser o mais epileptogénico, contudo devem ser observados os mesmos cuidados de segurança quando é a rTMS é administrada a áreas corticais menos excitáveis.

Outros procedimentos de minimização do risco de convulsões nos estudos com a rTMS incluem a realização de um exame neurológico, a determinação prévia do limiar motor e a monitorização quanto ao aparecimento de sinais prodrómicos relacionados com a eminência de uma crise convulsiva durante a própria sessão de rTMS.

A não ser que os benefícios esperados sejam francamente superiores aos riscos assumidos, as seguintes categorias de indivíduos não deverão ser incluídos na investigação de rTMS:

- a) indivíduos portadores de encefalopatias focais ou generalizadas (tumor, acidente vascular cerebral, meningite, encefalite) ou de traumatismo craniano epileptogénico (alterações patentes no exame neurológico indicam a investigação imagiológica prévia à administração de rTMS);
- b) indivíduos portadores de epilepsia não controlada;
- c) indivíduos com familiares de primeiro grau que sejam portadores de epilepsia idiopática;
- d) pacientes sujeitos a quem lhe está a ser administrada medicação que diminui o limiar convulsivo (fármacos antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos);
- e) indivíduos com história de consumo excessivo de etanol e que o interrompem bruscamente, assim como consumidores de substâncias epileptogénicas (cocaína);

f) indivíduos que, em virtude de serem portadores de doença cardíaca significativa e/ou pressão intracraniana aumentada, apresentem risco aumentado de sequelas pós-convulsivas.

A rTMS deverá administrada em sala provida de equipamento de emergência e de administração de oxigénio.

Antes da administração da sessão inicial, deverá ser determinado o limiar de PEM. Os sujeitos poderão ser questionados sobre acontecimentos que podem alterar o risco de convulsões, como, por exemplo, as horas de sono na noite anterior, a mudança do esquema de tratamento medicamentoso (incluindo, consumo abusivo de medicamentos, auto-medicação), o abuso de substâncias tóxicas psicoactivas (incluindo, etanol). Os sujeitos deverão estar sentados confortavelmente. Deverá estar sempre presente um técnico de saúde, sendo necessária a concretização de avaliação periódica do estado mental do sujeito.

Durante a estimulação de outras regiões, que não o córtex motor, dever-se-à inspecionar os membros contralaterais ao local de estimulação, particularmente a extremidade distal do membro superior, uma vez que a instalação de actividade motora evocada poderá indiciar a difusão da excitação ao córtex motor. Alguns autores defendem a monitorização electromiográfica (EMG) dos músculos da mão e do braço, quanto a PEM (Wassermann, 1998).

Em experiências de rTMS, em sítios que não o córtex motor, é de esperar o aparecimento de actividade EMG - devida a difusão intra-cortical da excitação, a partir do foco de actividade epiléptica, a qualquer distância significativa da área motora primária - antes da inevitabilidade da generalização da convulsão.

A Electroencefalografia (EEG) não é usada, como rotina, na monitorização da administração de rTMS; o artefacto eléctrico produzido pelo pulso estimulante de rTMS sobrepõe-se ao sinal de EEG. Uma convulsão provocada não acarreta prognóstico adverso.

### **3.1.2 – EFEITOS COGNITIVOS**

Vários estudos demonstraram que a TMS de pulso único não determina efeitos adversos na função cognitiva; contudo, a rTMS pode produzir disrupções transitórias de várias funções cognitivas.

A rTMS tende a produzir diminuição do tempo de reacção motora e melhoria da memória verbal. O resultado mais pronunciado tem sido o aumento da frequência de actividade de “tamborilar” dos dedos da mão contralateral ao local da estimulação. Um estudo inicial de Pascual-Leone et al. (1993) apontava para uma tendência para um retardamento da evocação de história, com a estimulação a 20 Hz, e para um aumento significativo da fluência verbal. Sugeriu-se que a rTMS poderá incrementar algumas funções comportamentais, através de efeitos estimulatórios duradouros ou de inactivação dos mecanismos inibitórios.

Até à data, o único estudo sobre os efeitos da exposição crónica de sujeitos neurologicamente normais à TMS - que incluiu a utilização de uma escala de auto-avaliação cognitiva, da escala de inteligência para adultos de Wechsler III, da escala de perfil de estados de humor de Meckair et al. (1971) e da Bateria de Avaliação Computorizada da Califórnia (que inclui testes de velocidade cognitiva e motora) - não revelou a existência de quaisquer anomalias decorrentes dessa mesma exposição (Wassermann, 06/1998, observações não publicadas). Contudo, num estudo desenhado para explorar o efeito da rTMS, administrada em regiões frontais e parietais, sobre a nomeação gráfica - em que voluntários saudáveis foram expostos a 150 trens de rTMS (duração de trem de 750 ms; frequência de 15 Hz; intensidade de 120% do limiar de PEM) a cada uma de quatro posições do escalpe (duração aproximada do estudo de 3h) - registou-se uma diminuição significativa dos resultados em testes de memória lógica, que



se correlacionaram com a instalação de alterações da função cerebral, determinadas pela rTMS administrada em doses subconvulsivas. Colocou-se então a hipótese de que os efeitos cognitivos eram devidos a actividade epiléptica subconvulsiva ou que o limiar para os efeitos adversos sobre a memória poderia estar próximo do limiar convulsivo.

Assim, protocolos de investigação de rTMS, em que são administrados trens de intensidade elevada, a curtos intervalos de tempo, durante períodos longos, devem ser evitados, a não ser com o propósito (de pesquisa) de tratamento de doença.

### **3.1.3 – EFEITOS SOBRE AS EMOÇÕES**

Até à data, não se relatou o aparecimento de ideias, intenção, planos e/ou tentativas de suicídio durante o tratamento com rTMS (George et al., 1997).

Submetidos a sessões únicas de rTMS, administrada ao córtex pré-frontal, os sujeitos podem apresentar mudanças na alegria, tristeza ou ansiedade, que duram menos que um dia, com reacções específicas dependentes do local e da frequência de estimulação (George et al., 1996, 1997; Greenberg et al., 1997; Martin et al., 1997; Pascual-Leone et al., 1996). Episódios de choro foram observados em alguns sujeitos que receberam rTMS muito intensa, no córtex pré-frontal esquerdo, em estudos sobre paralisia da fala (Michelucci et al., 1994; Pascual-Leone et al., 1991).

### **3.1.4 – EFEITOS SOBRE OBJECTOS PARAMAGNÉTICOS OU CONDUTORES COLOCADOS DENTRO OU SOBRE A CABEÇA**

A TMS pode determinar o movimento de objectos paramagnéticos colocados na cabeça e nos olhos. A sujeitos portadores de implantes metálicos não paramagnéticos (clips para aneurismas) colocados perto do local de estimulação, não deverá ser administrada rTMS, devido à possibilidade de aquecimento por correntes induzidas. A existência de objectos condutores - incluindo, eléctrodos - implantados dentro ou sobre o cérebro coloca um outro problema potencial também em relação com a TMS de pulso único, dada a sua apetência teórica para se constituírem como via de resistência eléctrica baixa para correntes induzidas e densidades de carga locais elevadas, o que poderá determinar lesão tecidular.

### **3.1.5 - GRAVIDEZ**

Desconhecem-se os efeitos potenciais da TMS sobre o feto quando esta é administrada à mãe. A mulher grávida não deverá ser exposta a TMS (ou a outras fontes de campos magnéticos potentes), a não ser que se julgue que o benefício clínico potencial se sobrepõe claramente ao risco associado.

### **3.1.6 - EXPOSIÇÃO DE CRIANÇAS**

A TMS tem aplicações diagnósticas em crianças; em alguns estudos do sistema motor em desenvolvimento foi utilizada a TMS, para avaliação comparativa dos efeitos motores da estimulação em diferentes idades (Muller et al., 1997; Nezu et al., 1997); a estimulação repetida com a rTMS pode acarretar efeitos particulares no cérebro em desenvolvimento (as crianças parecem mais vulneráveis à indução de alterações neuronais associadas à Potenciação de Longo Termo).

### **3.1.7 - EFEITOS SOBRE A AUDIÇÃO**

A descarga da bobina de TMS gera um clique de alta frequência, que poderá causar lesão da cóclea. À exposição à rTMS associa-se aumento temporário do limiar auditivo, especialmente com frequências elevadas, que perdura entre cinco minutos e quatro horas (Pascual-Leone et al., 1992 e 1993). O uso de tampões auriculares parece conferir proteção contra alterações do limiar auditivo.

### **3.1.8 - CEFALÉIAS**

A TMS de pulso único e a rTMS podem causar dor local, resultante da estimulação de nervos periféricos faciais e do escalpe assim como de músculos que se encontrem no trajecto das linhas de fluxo magnético criadas pela bobina estimuladora. A TMS poderá determinar cefaleia de tensão (muscular) em 10-20% dos sujeitos (George et al., 1996, 1999). Em geral, a TMS determina dor perto da região frontal; o grau de desconforto é proporcional à intensidade, à frequência e à duração da estimulação. A estimulação da região occipital com TMS de pulso único ou rTMS pode precipitar a instalação de aura em portadores de enxaqueca. Noutros portadores deste tipo de cefaleia, a rTMS tem alcance terapêutico.

### **3.1.9 - EFEITOS SOBRE O TECIDO NERVOSO**

Com uma única excepção (Matsumiya et al., 1992), os estudos histológicos nos animais (Counter, 1994; Ravuborg et al., 1990; Sgro et al., 1991) e uma biópsia de tecido humano, após a exposição à TMS, falharam em demonstrar a existência de alterações patológicas. No estudo de excepção, Matsumiya et al. (1992) relataram alterações microvacuolares no córtex de ratos expostos a até 100 pulsos de estimulação a 2,8 T, o que revelou ser três vezes superior ao relatado limiar motor (contudo, os autores não excluem a possibilidade destes resultados excepcionais terem sido determinados por artefacto de fixação da peça histológica em estudo).

Os exames de Ressonância Magnética Nuclear cranio-encefálica realizados em pacientes portadores de depressão, antes e depois de dez sessões de vinte minutos de rTMS, não demonstraram a existência de quaisquer alterações (Nahas et al., 1998). De um ponto de vista teórico, existe a possibilidade de determinação de efeitos deletérios, no tecido cerebral, por estimulação eléctrica do cérebro; exemplos incluem a histotoxicidade através da hiperexcitação em massa dos neurónios (excitotoxicidade) ou do aquecimento tecidular; contudo, o consenso entre peritos é de que o perigo de lesão tecidular, por aparelhos de TMS de uso corrente, é negligenciável (Wassermann et al 1998).

Uma vez que a densidade de carga máxima gerada pelos aparelhos de TMS correntes se cifra na ordem de 2-3  $\mu\text{C}/\text{m}^2$  e que a estimulação contínua com 50 Hz está para além da gama efectiva de operação da maioria dos estimuladores magnéticos, a probabilidade de produção de excitotoxicidade com a rTMS é muito remota.

### **3.1.10 - EFEITOS SOBRE A SAÚDE DECORRENTES DA EXPOSIÇÃO A CAMPOS MAGNÉTICOS**

O Conselho Nacional de Pesquisa Norte-Americano (1996) concluiu que não se prova a existência de riscos para a saúde associados à exposição prolongada a campos magnéticos de intensidade baixa, como os produzidos por linhas de transmissão de potência e por fontes domésticas; demais a mais, a incidência de cancro não parece aumentada em pessoas como os técnicos de Ressonância Magnética Nuclear (que apresentam história de

exposição prolongada a campos magnéticos de intensidade similar à dos campos magnéticos produzidos pela TMS).

### **3.1.11 - EFEITOS SOBRE MEIOS MAGNÉTICOS E DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS**

Relógios, cartões de crédito, “pagers” e meios magnéticos de armazenamento de informação poderão ser adversamente afectados por campos magnéticos, pelo que deverão ser colocados à distância da bobina estimuladora. Particularmente séria poderá ser a interferência da TMS com o funcionamento de aparelhos de controlo de marcapassos cardíacos (“pacemakers”) e de bombas de medicamentos.

### **3.1.12 - EFEITOS CARDIOVASCULARES**

Os estudos de Foerster et al. (1997) demonstraram que, durante a administração da rTMS, se verificava uma resposta inespecífica do Sistema Nervoso Autónomo, com frequência cardíaca aumentada e pressão arterial diminuída; contudo, não se registaram efeitos colaterais cardiovasculares significativos, durante a estimulação.

## **3.2 - DIRECTRIZES E NORMAS DE SEGURANÇA RECOMENDADAS**

As directrizes recomendadas, assim como as normas, respeitantes a uma utilização, com segurança, da técnica de rTMS, são sistematizadas de acordo com as normas regulamentares consignadas pelo Departamento de Dispositivos Médicos da agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA), e reflectem os conteúdos das Declarações sobre Gestão do Risco associado à administração da rTMS, emitidas pela Comissão de Consenso da Sociedade Internacional para a Estimulação Transcraniana (ISTS) (actualizada em 15/07/2003), Comissão de rTMS da Federação Internacional de Neurofisiologia Clínica (IFCN) (actualizada em 31/01/2004) e Colégio Real Australiano e Neo-Zelandês de Psiquiatras (actualizada com uma periodicidade anual).

Algumas directrizes de segurança, de carácter geral, prendem-se fundamentalmente com a necessidade de evitar, com a administração da TMS de pulso único ou da rTMS, a geração de actividade bioelectrogénica cerebral anómala, designadamente, crises convulsivas, dada a importância do impacto psicossocial que estas têm no bem-estar do sujeito.

A difusão da excitação no cérebro poderá levar ao desencadeamento de crises convulsivas tonico-clónicas generalizadas. Para administração da rTMS com segurança, deverá ser considerado um compromisso entre a Intensidade Máxima (IM) e a Taxa de Repetição de Pulso (TRP), sendo a difusão da excitabilidade evitada se, a IM de 100% do Limiar Motor (LM), a TRP for inferior a 10 Hz, e a IM de 150 % do LM, a TRP for inferior a 1 Hz.

A duração do intervalo entre trens de pulsos e o seu número modificam os limites de segurança.

A administração da TMS a áreas cerebrais não motoras poderá determinar uma forte activação cerebral, sem que esta se faça acompanhar obrigatoriamente de sensações subjectivas ou de efeitos observáveis, pelo que será mais adequado limitar a administração da TMS à intensidade calculada do Campo Eléctrico e sua distribuição (não existe experiência sobre limiar convulsivo quando ocorre difusão da activação por todo o tecido cerebral).

É recomendado o uso, pelo examinador e pelo sujeito/paciente, de dispositivos protectores da audição.

A bobina nunca deverá ser conectada ou desconectada antes da descarga total do condensador do estimulador magnético, e, tal como os seus cabos, deverá ser objecto de

manutenção preventiva, assim como a caixa (invólucro) do estimulador magnético não deverá ser aberta por pessoas tecnicamente não habilitadas.

Numa perspectiva de investigação científica contínua, no âmbito da TMS/rTMS, é importante que o investigador documente todos os efeitos potencialmente perigosos, assim como os correspondentes parâmetros de estimulação associados à sua produção (um adequado trabalho de documentação, neste contexto, revela-se crucial na actualização das directrizes de segurança de utilização desta técnica).

As principais Normas de Segurança de aplicação da TMS dizem respeito a princípios e atitudes a adoptar pelos investigadores perante os sujeitos de investigação.

1) Os investigadores devem começar por utilizar a modalidade de TMS a que associa menor risco de convulsão (a TMS não repetitiva e a rTMS de menor frequência poderão induzir igualmente o efeito desejado).

2) Os investigadores devem aderir a um conjunto bem desenvolvido de critérios de exclusão. Efeitos adversos ocorreram em sujeitos cuja história familiar era positiva para epilepsia ou em sujeitos que estavam sob o efeito de medicação que baixava o seu limiar convulsivo. Atenção especial deve ser prestada aos padrões aplicáveis à mulher fértil sujeita de investigação de rTMS, incluindo a implementação da prevenção da concepção ou a avaliação do seu estado de gravidez, uma vez que uma convulsão poderá pôr em risco o embrião/feto.

3) Os investigadores são responsáveis pelo fornecimento de toda a informação respeitante ao consentimento informado, na perspectiva dos sujeitos de investigação, o que inclui a discussão sobre as possíveis repercussões psicossociais da convulsão (somente a existência de consentimento informado total e voluntário justifica a investigação de rTMS em pessoas cujas carreiras possam depender do investigador).

4) Os investigadores devem estar bem treinados no uso da rTMS, e a investigação somente deverá ser concretizada em ambiente clínico, provido de equipamento para controlo de convulsões (pelo menos, um membro da equipa de investigação deverá ser um médico, capacitado para prevenir e tratar convulsões).

5) Os investigadores deverão garantir a continuidade da avaliação dos sujeitos de investigação (os estudos de rTMS poderão ser acompanhados pelo uso apropriado de Electromiografia e Electroencefalografia).

6) A investigação deve ser conduzida dentro dos melhores limites multidimensionais de segurança, para a intensidade, a frequência e a duração dos trens da rTMS, sendo da responsabilidade da comunidade de investigação da rTMS o desenvolvimento de limites de segurança, baseados na evidência, para a uma boa condução de uma investigação de rTMS (os limites de segurança deverão constituir matéria de constante revisão e actualização, à luz dos efeitos adversos relatados).

7) Os investigadores deverão colocar margens adicionais de segurança - com diminuição da intensidade, da frequência e da duração dos trens de rTMS - quando estiverem envolvidos sujeitos normais voluntários e outros indivíduos que não irão receber benefício directo da investigação. Estudos de investigação com tendência a gerar conhecimento generalizado menos válido - isto é, respeitante a avanço terapêutico e a testagem de hipóteses sobre o funcionamento cerebral pouco significativos - requerem o uso de margens de segurança adicionais.

8) Os investigadores deverão realizar uma avaliação objectiva da situação clínica do paciente, depois da rTMS. Apesar de, até à data, não terem sido relatados significativos (nem duradouros) efeitos colaterais da rTMS, não deverá ser posta de parte a hipótese de instalação deste tipo de efeitos, nomeadamente, alterações ou défices cognitivos (quando estes estão envolvidos, não é suficiente, para os investigadores, os relatos pessoais dos sujeitos, uma vez que a sua capacidade de auto-avaliação está em défice, pelo que se tornará necessária uma contínua avaliação clínica objectiva).

9) Os investigadores deverão continuar a efectuar, com regularidade, avaliações clínicas dos sujeitos, após a conclusão da investigação, uma vez que os riscos a longo prazo da rTMS são desconhecidos (a níveis máximos de estimulação, é possível a ocorrência, no sujeito, de alterações neurológicas e histológicas duradouras, determinantes de alterações cognitivas ou do seu limiar convulsivo).

10) Os investigadores e os fabricantes dos equipamentos de rTMS deverão identificar prontamente e implementar medidas no sentido de ser evitado o uso abusivo da rTMS, por investigadores e público leigo.

11) A comunidade científica de investigação de rTMS, designadamente a Sociedade Internacional para a Estimulação Transcraniana (ISTS), é responsável pelo desenvolvimento e manutenção de uma base de dados que inclui um registo internacional de evolução de efeitos adversos respeitantes à investigação nesta área.

### **3.3 – CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

#### **3.3.1 – REQUISITOS PARA A INVESTIGAÇÃO**

O principal requisito de implementação de um protocolo de investigação é o consentimento informado.

A necessidade do consentimento informado respeita a natureza da escolha do sujeito, em aceitar ou recusar participar num projecto de investigação em TMS, devendo esta ser livre, voluntária e baseada em toda a informação relevante fornecida.

Uma vez que a rTMS é uma técnica de uso relativamente recente, deverá ser disponibilizada informação sobre a imprevisibilidade dos riscos, para o sujeito de investigação, decorrentes da sua administração.

Os riscos para o sujeito de investigação devem ser razoáveis em relação aos benefícios antecipados quanto ao conhecimento generalizado que poderá decorrer da própria investigação. Embora as regulamentações correntes privilegiem a autonomia do sujeito de investigação na determinação do carácter de genuinidade e liberdade de que se reveste o fornecimento do seu consentimento perante o balanço entre riscos e benefícios, os seus julgamentos e expectativas deverão contudo ser razoáveis, perante o investigador e os membros da comissão de ética.

Deverá haver justiça na distribuição das desvantagens e dos benefícios da investigação.

#### **3.3.2 – SUJEITOS DE INVESTIGAÇÃO PORTADORES DE DOENÇA**

Um grande conjunto de sujeitos admissíveis num protocolo de investigação de rTMS inclui indivíduos que padecem de doenças neurológicas e psiquiátricas, aos quais a rTMS poderá fornecer benefícios clínicos significativos. Este grupo integra adultos portadores de epilepsia mioclónica progressiva e crianças portadoras de epilepsia mioclónica juvenil. Estas pessoas confrontam-se diariamente com os riscos físicos e psicossociais associados a uma convulsão e os riscos decorrentes do uso de dosagens elevadas de medicação anticonvulsiva. Nestes indivíduos, a rTMS poderá constituir um método de testagem da eficácia de novos agentes farmacológicos, com acção antiepiléptica, assim como sinalizar novos meios de controlo das convulsões.

Nos pacientes que sofrem de depressão resistente, refractária à terapêutica farmacológica, está habitualmente indicada a Electroconvulsivoterapia (ECT), que não é destituída de riscos, cuja natureza se prende com a convulsão e a utilização de anestesia geral (risco de paragem cardíaca). Os efeitos colaterais associados à utilização da ECT incluem amnésia, cefaleias e reacções aos fármacos. Este tipo de riscos e efeitos colaterais não se associa à administração de rTMS.

A rTMS também poderá fornecer benefício directo a pacientes portadores de perturbação obsessivo-compulsiva e outras doenças psiquiátricas incapacitantes.

Para além da categoria de pacientes voluntários para os quais a rTMS poderá acarretar benefício clínico directo, existe um grupo de pacientes em quem a administração de rTMS, não surte efeito terapêutico mas, poderá revelar-se útil na compreensão da etiopatogenia das doenças de que são portadores. Incluem-se, neste grupo, pacientes que sofrem de doença de Parkinson, embora o actual estado da arte da investigação sugira que a rTMS poderá determinar algum efeito, pelo menos transitoriamente, na remissão sintomatológica. Neste caso, o indivíduo portador de doença de Parkinson confronta-se com a presença de prévias dificuldades psicossociais que contrabalançam o impacto que uma eventual convulsão acarreta.

### 3.3.3 – SUJEITOS DE INVESTIGAÇÃO NORMAIS VOLUNTÁRIOS

Embora não existam evidências que sugeriram que as convulsões induzidas por rTMS venham a sofrer recorrência num indivíduo não epilético, os estudos em animais demonstraram a instalação da diminuição do limiar de excitabilidade neuronal, pelo que não se poderá afirmar, com segurança, que um sujeito normal voluntário não irá sofrer uma crise convulsiva, determinada pela rTMS.

A possibilidade de desencadeamento de convulsão poderá determinar ansiedade no sujeito de investigação. Porém, à rTMS associa-se a esperança de benefícios significativos quanto ao avanço do conhecimento científico sobre o funcionamento normal e anómalo do cérebro e sobre o tratamento clínico das doenças neurológicas e psiquiátricas. A participação, em programas de investigação de rTMS, de sujeitos normais deverá ser permitida quando existir a probabilidade de produção de conhecimento generalizado de importância vital para a compreensão da neuropsicofisiologia humana ou para a melhoria dos condicionalismos que uma doença determina.

Até à data, a TMS de pulso único somente desencadeou convulsões num paciente portador de epilepsia. A rTMS de frequência elevada induziu convulsões em sujeitos normais.

A TMS poderá determinar uma cefalalgia, não perigosa mas, incómoda, de intensidade moderada, presumivelmente causada pela activação e correspondente contracção dos músculos da cabeça e nuca, que cede à administração de um fármaco analgésico de média potência.

A administração da TMS acompanha-se da emissão de um ruído breve (clique), que, junto da bobina, poderá atingir 100 dB, numa banda de frequências de 2-7 kHz.

O aumento de temperatura do cérebro, determinado pela TMS, cifra-se em  $10^{-6}$  °C por pulso, sendo improvável a indução de quaisquer efeitos deletérios. O valor máximo de dissipação de potência, em todo o cérebro, associado à administração de rTMS, ronda 3 mW/Hz.

Diversos parâmetros biomédicos - incluindo, pressão arterial, frequência cardíaca, equilíbrio, marcha, prolactina sérica e cortisol sérico - não sofreram alterações estatisticamente significativas, subsequentemente à administração da TMS.

Também não se registaram alterações significativas nos testes cognitivos; contudo, as tarefas de nomeação e fluência verbal podem ser perturbadas transitoriamente, no decurso da administração da TMS.

Efeitos colaterais, de documentação consistente, correlacionáveis com a TMS, consistiram em alterações da função imunitária (linfócitos T) e dos níveis da Hormona Estimuladora da Tiróide (TSH), após a administração da TMS a nível do Córtex Pré-Frontal.

O registo de Electroencefalografia (EEG), subsequente à administração da TMS, revelou-se normal.

O registo de EEG não é um adequado indicador de segurança, dada a sua falta de sensibilidade à disfunção celular ligeira. Contudo, a monitorização por EEG durante a

administração de rTMS poderá ser útil, de modo a se proceder à sua imediata interrupção aquando da ocorrência de anomalias epileptiformes.

Os poucos estudos histopatológicos cerebrais concretizados não demonstraram quaisquer alterações irreversíveis correlacionadas com a TMS. Em estudo realizado com dois pacientes portadores de epilepsia refractária ao tratamento farmacológico, com indicação para lobectomia temporal terapêutica – sujeitos a rTMS, de 2000 pulsos a uma frequência de 20 Hz -, as peças cirúrgicas não revelaram quaisquer lesões histológicas atribuíveis à TMS. Um estudo de experimentação animal, em ratinhos, demonstrou a existência de alterações microvacuolares, após o uso de TMS de intensidades de estímulo elevadas; contudo, estes resultados foram objecto de crítica por parte de outros autores. Um outro estudo, em gatos, não revelou quaisquer alterações agudas adversas, quanto ao fluxo sanguíneo cortical, pressão sanguínea e frequência cardíaca, após o uso de TMS.

A TMS poderá determinar contracções musculares, de tipo abalo mioclónico (jerking), do braço, crises espontâneas de choro e hemianópsia transitória.

## **4 – APLICAÇÕES**

### **4.1 - INVESTIGAÇÃO BÁSICA EM NEUROCIÊNCIA**

O registo dos Potenciais Evocados Motores (PEMs) contribuiu para que a TMS se tivesse transformado num instrumento de uso de rotina no estudo da condução do estímulo nervoso cerebral através das vias motoras (descendentes).

O uso crescente da TMS, no âmbito da investigação básica, integra, entre outras: a supressão transitória da detecção visual, a interferência na actividade discursiva (fala), a indução de erros de memória verbal, a interferência na aprendizagem, a localização de funções cerebrais e a exploração da excitabilidade cortical e da conectividade entre áreas cerebrais.

No âmbito da Neuropsiquiatria Experimental, a TMS é usada com o intuito de interromper, de modo não invasivo, a função de regiões corticais específicas (e a produzir lesões artificiais temporárias), permitindo assim a identificação funcional de áreas do cérebro com importância para a concretização da correspondente tarefa/performance cognitivo-comportamental em estudo.

No contexto do estudo do processamento cerebral de informação (externa), a TMS poderá ser usada para melhorar ou piorar desempenhos (“performances”), através da disrupção, respectivamente de sinais irrelevantes (quanto mutuamente competitivos) ou relevantes.

Com a TMS começou a ser estudada a neuroplasticidade da topografia do córtex cerebral em sujeitos voluntários normais, assim como em pacientes que sofreram amputações ou acidentes vasculares cerebrais.

Com a rTMS demonstrou-se que o córtex visual de invisuais processa informação funcionalmente relevante.

### **4.2 - USO CLÍNICO**

As primeiras aplicações da TMS restringiram-se à medição dos limiares de excitabilidade e ao estudo da condução dos estímulos nervosos, em pacientes portadores de défices motores. A TMS permitiu colocar em evidência a alteração dos limiares de excitabilidade e das latências de resposta em diversas situações clínicas, incluindo a espondilose cervical, a doença do neurónio motor e a esclerose múltipla.

A instalação de défices motores é habitual nos acidentes vasculares cerebrais e nas lesões traumáticas cranio-encefálicas e da espinal medula, pelo que a TMS poderá ser utilizada na aquisição de evidência objectiva quanto à gravidade da destruição da via piramidal, estudo este que complementarmente as alterações anatómicas - revelada por exame de

ressonância magnética nuclear cranio-encefálica - e clínica - baseada no comprometimento agudo; as respostas à TMS, administrada precocemente, poderão reflectir o prognóstico de recuperação de um acidente vascular cerebral.

A TMS demonstrou ser um meio, rápido e não oneroso, para localização de áreas corticais, funcionalmente importantes, em pacientes com indicação para intervenção neurocirúrgica (cerebral).

A TMS revelou utilidade no âmbito da investigação farmacológica - indicadores relacionados com a TMS como, por exemplo, alterações espacio-temporais na reactividade cortical e nas respostas excitatórias e inibitórias fornecem evidência adicional sobre a eficácia funcional da medicação (por exemplo, a dos agentes agonistas do sistema gabaérgico versus bloqueadores dos canais iónicos de sódio, no tratamento da epilepsia).

Puri et al. descobriram uma aceleração das respostas à TMS em pacientes portadores de psicose esquizofrénica não tratada, o que indicia o valor desta técnica no âmbito da vertente diagnóstica da Medicina Psiquiátrica.

### **4.3 - USO TERAPÊUTICO**

O maior avanço científico relacionado com a administração da rTMS prende-se com a confirmação da sua utilidade terapêutica em pacientes portadores de síndrome depressivo refractário à psicofarmacoterapia. Mark George e al. relataram benefícios robustos, em dois, e benefícios moderados, noutros dois, de um total de seis, pacientes. Álvaro Pascual-Leone e al. demonstraram a instalação de um benefício consistente e duradouro (de algumas semanas), em onze, de um total de dezassete, pacientes.

Em ensaios clínicos de tratamento experimental da depressão com a rTMS, foram administrados diariamente cerca de 1000 pulsos de 10 Hz, durante vários dias consecutivos, a nível do Córtex Pré-Frontal (CPF) dorsolateral esquerdo.

A rTMS constitui um método de intervenção terapêutica que poderá substituir a Electroconvulsivoterapia (ECT), não acarretando os seus efeitos colaterais, nem requerendo as condições que estão associados à sua administração.

O tratamento com a TMS também foi estudado noutras doenças psiquiátricas, incluindo a perturbação obsessiva-compulsiva e a psicose esquizofrénica (Nimrod Grisaru et al.).

A rTMS mostrou-se útil no alívio sintomático de algumas doenças neurológicas; melhora a inibição motora e o tremor da doença de Parkinson, assim como a espasticidade da esclerose múltipla; a rTMS de 1 Hz poderá normalizar o limiar de excitabilidade em regiões epileptogénicas.

### **4.4 – APLICAÇÃO ESPECÍFICA DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA EM PSIQUIATRIA – TRATAMENTO DA DEPRESSÃO**

#### **4.4.1 – MECANISMOS DE ACÇÃO (RESULTADOS DA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL E HUMANA)**

O Choque Electroconvulsivo (CEC), no ratinho, é usado como modelo da Electroconvulsivoterapia (ECT) nos seres humanos, sendo certos a eficácia e o uso generalizado desta técnica terapêutica no síndrome depressivo grave.

O CEC, no ratinho, produz vários efeitos comportamentais robustos, em que se destacam o aumento da estereotipia induzida pela apomorfina, diminuição do tempo de imobilidade no teste da piscina de Porsolt (que se integra no modelo de desespero/“desesperança” da depressão) e o aumento do limiar convulsivo para a estimulação subsequente. Este aumento, após o CEC e a ECT tem sido postulado como estando relacionado com o mecanismo de acção de outros agentes terapêuticos anticonvulsivantes das doenças afectivas, como a carbamazepina e o ácido valpróico. Grisaru et al. investigaram em que



medida a rTMS teria, ou não, efeitos similares aos da ECT, nestes modelos (de experimentação animal) de depressão.

O CEC determina efeitos comportamentais bem definidos, no ratinho, alguns deles específicos, outros comuns a outros agentes antidepressivos. Embora permaneça generalizada a ideia de que a convulsão é o requisito mais importante para que ocorram os efeitos terapêuticos da ECT, trabalhos recentes de Sackeim et al. colocaram em questão este postulado clássico. A TMS é um método não convulsivante de despolarização dos neurónios e difere da estimulação eléctrica subconvulsiva do cérebro, devido à superioridade de penetração dos campos magnéticos gerados, no tecido cerebral. Devido aos tamanhos relativos da bobina estimuladora (grande) e da cabeça do ratinho (pequena), todo o cérebro deste é exposto aos campos eléctricos induzidos pelos pulsos de campo magnético estimulador.

A rTMS induz alterações específicas das concentrações e taxas de renovação (“turnover”) das monoaminas cerebrais. As concentrações de dopamina aumentam significativamente no striatum e no hipocampo, e diminuem no córtex frontal, dez segundos após exposição à rTMS. Estas alterações acompanhavam-se por decréscimos significativos da taxa de renovação de dopamina, no striatum e no hipocampo, e um aumento desta, no córtex frontal. As concentrações do metabolito da serotonina ácido 5-hidro-indol-acético sofreram alterações exclusivamente no hipocampo.

Um padrão paralelo de alterações das concentrações das monoaminas cerebrais foi detectado após a administração de CEC, que sustenta o papel da rTMS como técnica terapêutica antidepressiva.

O mecanismo de “kindling” envolve a administração breve e repetida, de estimulação electrofisiológica, de alta frequência, do cérebro, em intensidades subliminares que eventualmente poderá evocar convulsões. Este mecanismo tem sido usado como modelo de epileptogénese e de memória neuronal de longo termo. Os parâmetros de “kindling”, no contexto da estimulação intra-cerebral da amígdala in vivo, são similares aos parâmetros envolvidos na indução, em preparações de hipocampo in vitro, do mecanismo designado como Potenciação de Longo Termo (PLT). O mecanismo de “quenching” é um fenómeno que envolve a estimulação electrofisiológica de baixa frequência, por períodos de tempo mais longos (por exemplo, 1Hz, durante 15 minutos), exercendo efeitos preventivos no desenvolvimento de “kindling” e inibindo a manifestação de convulsões induzidas por “kindling”, através do aumento da pós-descarga da amígdala e do seu limiar convulsivo. Os parâmetros de “quenching” na amígdala são similares aos parâmetros envolvidos na indução, no hipocampo, de Depressão de Longo Termo (DLT).

Estas alterações neuroplásticas (PLT e DLT) são persistentes, mas reversíveis, ao nível da função sináptica (os efeitos da PLT são revertidos pela DLT, e vice-versa).

Em modelos animais, foram descritas várias alterações neurobiológicas associadas com o processo de “kindling”. Este induz a expressão dos chamados Genes Precoces Imediatos, designadamente o gene c-fos, subsequentemente, dos Genes Tardios Efectores.

A seguir a um número suficiente de convulsões induzidas, poderão tornar-se evidentes convulsões espontâneas, isto é, convulsões que ocorrem na ausência de estimulação electrofisiológica exógena.

A despotencialização (submissão a “quenching”) de um sistema previamente potencializado (previamente sujeito a “kindling”) surte efeitos diferentes e/ou mais duradouros, do que a submissão a “quenching” de um sistema que se apresenta em níveis basais de excitabilidade.

O aumento do limiar convulsivo induzido por submissão a “quenching” da amígdala é mais duradouro que o aumento induzido pela ECT, de que decorre a possibilidade de descoberta de parâmetros de rTMS que possam substituir os da ECT em determinadas formas de síndrome depressivo.

Os dados sobre a dependência da frequência e a dependência da duração das características de estimulação para DLT versus PLT e para “quenching” versus “kindling” sugerem que algumas das mesmas variáveis poderão afectar a excitabilidade neuronal conseguida com a estimulação extra-craniana através da rTMS.

Em alguns pacientes, verificou-se que a rTMS a uma frequência de 20Hz surtia efeito antidepressivo, conjuntamente com a normalização do prévio hipometabolismo cerebral. Inversamente, Wassermann, Kimbrell, George et al. observaram que a estimulação a uma frequência de 1 Hz diminuía a utilização de glucose, em diversas regiões frontais, no striatum ipsilateral em relação à estimulação e no foco contralateral da estimulação do córtex motor.

Tendo por base estudos de “kindling” e “quenching”, verifica-se que pacientes deprimidos com padrões de hipermetabolismo cerebral apresentam melhor resposta terapêutica a estimulações de 1Hz, enquanto pacientes deprimidos com padrões de hipometabolismo cerebral respondem melhor a estimulações de frequência superior a 1 Hz.

Tendo em conta o facto de a neuroplasticidade dependente da história (clínica) e da experiência individual constituir um factor na alteração a longo termo, nos modelos (in vitro e in vivo) de aprendizagem e memória, é importante a avaliação neuropsicológica sistemática do paciente deprimido durante a estimulação de rTMS.

Através da despotencialização (dessensibilização) de conteúdos de memória traumáticos - que, no paciente deprimido (portador de hipermnésia parcial afectiva), determinam cognições antecipatórias negativas (potencialmente, precipitantes do suicídio) -, a utilização concomitante de procedimentos de psicoterapia e rTMS poderá modificar, de forma neuroplástica, circuitos neuronais hebbianos patotogénicos/patoplásticos na doença depressiva.

O facto de o paciente deprimido permanecer vigil - contrariamente ao que lhe acontece ao submeter-se a uma sessão de ECT -, permite que, durante a estimulação de rTMS, ocorra uma interacção sinérgica entre esta técnica e a de psicoterapia.

Apesar de parecer que a convulsão é requerida (ECT) para promover alterações neuroplásticas adaptativas, Post et al. (1997) postulam que a rTMS de média a baixa frequência é capaz de exercer influência directa (quer excitatória quer inibitória) em alguns dos mesmos sistemas neuronais, gerando, assim, alterações na expressão génica (gene c-fos) (sem o prévio requisito da indução convulsiva).

Em virtude de a rTMS poder gerar estimulação cerebral relativamente focalizada, a intensidades subconvulsivas, torna-se possível modificar a frequência, a intensidade e a localização do estímulo, de tal forma que as alterações da excitabilidade neuronal são atingidas directamente (contrariamente à ECT, em que essas alterações ocorrem secundariamente à ocorrência de convulsão).

Comparativamente à ECT, à rTMS associam-se cinco categorias de vantagens:

- 1) não necessidade de indução anestésica;
- 2) não obrigatoriedade de geração de crise convulsiva;
- 3) não produção de amnésia;
- 4) capacidade de controlo da frequência de estimulação; e,
- 5) capacidade de controlo da localização de estimulação.

Ainda em relação à ECT, com a rTMS também ocorrem a oportunidade de uso da comunicação retroalimentadora do paciente e a capacidade para a monitorização directa e discreta dos efeitos fisiológicos, clínicos e colaterais, de um modo rápido e discreto; o paciente poderá agir, mentalizar e evocar conteúdos de memória, com o objectivo último de tratamento em contexto de psicoterapia integrada com a rTMS (modulação da excitabilidade e da plasticidade neuronal dependentes da experiência/modificação de circuitos hebbianos dependentes da experiência).

As modificações da DLT e da PLT não são específicas da função sináptica, tendendo - tal como a própria formação de memória - a ser dependentes da actividade ou da experiência

(Cain et al 1989; Christie et al 1994; Linden et al 1994; Malenka 1995; Li et al 1997). Por outras palavras, alterações duradouras em alguns sistemas ocorrem, na sua totalidade ou em parte, devido à actividade desses sistemas durante o lapso de tempo em que decorre a manipulação experimental ou planeada. Neste sentido, a ECT é desprovida de acção sobre a patofisiologia básica da doença depressiva (como evidenciado pela reemergência de episódios recorrentes de doença depressiva após a conclusão de uma série de sessões de ECT).

A rTMS é não só capaz de operar modificações neuroquímicas dependentes de limiar, como também, ao utilizar as características dependentes da experiência, de exercer modificações plásticas nos circuitos neuronais patofisiológicos apropriados (que subjazem às próprias situações clínicas neuropsiquiátricas específicas); a rTMS é capaz de alterar directamente mediadores críticos da plasticidade fisiológica e estrutural no Sistema Nervoso Central, nomeadamente, factores neurotróficos, de que é exemplo o Factor Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), que detém um papel crucial no processo de PLT (Korte al., 1996).

Na medida em que se pode submeter, a processo de “quenching”, alguns circuitos neuronais, caracterizados pela sua hiperexcitabilidade, directamente relacionados com conteúdos de memória traumáticos - existentes nos síndromas depressivo e de stress pós-traumático -, será necessário que o uso da rTMS ocorra durante o próprio procedimento de evocação desses conteúdos. A rTMS, a uma frequência de 1Hz, induz despotencialização, aparentada a DLT, de circuitos neuronais críticos, envolvidos no armazenamento de conteúdos de memória traumáticos, nomeadamente, na amígdala e no hipocampo. A rTMS a uma frequência de 1Hz despotencializa (de forma aparentada à DLT) cognições depressivas e ruminações obsessivas; à rTMS, a uma frequência de 20Hz associa-se a potencialização de cognições positivas; aliás, a utilização da rTMS, a frequências mais altas, poderá até ser encarada como incrementadora e facilitadora das intervenções psicoterapêuticas (nomeadamente, as que se prendem com a exploração de interpretações cognitivas alternativas de acontecimentos de vida, ou com o reexame desses acontecimentos à luz de uma perspetivação de tipo “resolução de problemas”).

Com as técnicas já disponíveis de Imagiologia Cerebral - Tomografia de Emissão de Positrões (PET), Ressonância Magnética Nuclear (MRI) e Espectroscopia de Ressonância Magnética (MRS) - consegue-se a detecção de alterações regionais das funções fisiológicas e bioquímicas cerebrais, e, o seu uso combinado com a rTMS - com a sua inerente capacidade para a focalização da estimulação ou inibição de determinadas áreas cerebrais -, permitirá uma mais fiável monitorização do sucesso, a médio e a longo prazo, do sucesso da resposta terapêutica do cérebro à rTMS.

A depressão envolve a desregulação de um conjunto de estruturas cerebrais, algumas das quais se localizam em profundidade e não são directamente acessíveis à bobina estimuladora. Estudos recentes de imagiologia Cerebral, em conjunção com a TMS, demonstraram que a intervenção estimuladora “focalizada” cortical altera a actividade de estruturas cerebrais remotas, através de efeitos transsinápticos (Fox et al., 1997; Pans et al., 1997).

De modo similar ao da psicoterapia, o uso da rTMS também pode ser contextualizada nos procedimentos de terapêutica psicofarmacológica.

A TMS - ao revelar-se como uma intervenção relativamente focalizada - tem potencialidades para modular selectivamente a actividade de áreas cerebrais envolvidas nos circuitos (de regulação) do humor. Uma área cerebral muito estudada no contexto do tratamento da depressão, com a TMS, é o Córtex Pré-Frontal Dorso-Lateral (CPFDL), localizado na porção lateral do giro frontal médio, sendo acessível à bobina estimuladora e estando estreitamente interconectado com estruturas límbicas implicadas no desempenho de um papel importante na modulação do humor e no síndrome depressivo major (Soares e Mann, 1997). Stallings et al. (1997) relataram que a rTMS a uma frequência de 20Hz do

CPFDL alterava a perfusão cerebral no local de estimulação e produzia um padrão de efeitos remotos dependente da dose, com diminuição na actividade do córtices cingulado anterior e temporal anterior e aumento na actividade do tronco cerebral e áreas cerebrais orbito-frontais.

Em dois ensaios, controlados com placebo, com rTMS (George et al., 1997; Pascual-Leone et al., 1996) foi demonstrada a eficácia da rTMS de frequência elevada, a nível do CPFDL esquerdo, na melhoria da sintomatologia do síndrome depressivo major. Posteriormente dois centros (Klein et al., 1999; Tormos et al., 1998) demonstraram a eficácia antidepressiva da TMS de frequência baixa (1Hz) (em princípio, associada a um perfil de efeitos colaterais mais seguro, comparativamente à TMS de frequência elevada), a nível do CPFDL direito.

Assim, a rTMS reduz a sintomatologia depressiva através de: excitação do CPFDL esquerdo (com frequência de 10-20Hz); ou, inibição do CPFDL direito (com frequência de 1Hz).

#### 4.4.2 – PATOFISIOLOGIA DA DEPRESSÃO

Os avanços da Biologia Celular e Molecular permitem elucidar os mecanismos intracelulares através dos quais as monoaminas cerebrais agem para controlar o funcionamento dos neurónios. A Serotonina (5-HT) e a Noradrenalina (NE) são duas das monoaminas cerebrais que estão envolvidas na manutenção da resposta aos fármacos antidepressivos. Uma consequência dos tratamentos psicofarmacológicos antidepressivos e dos níveis elevados de 5-HT e/ou NE é a activação dos neuroreceptores de monoaminas. A activação persistente destes receptores levará a adaptações de outros receptores que contribuirão para a acção terapêutica retardada dos tratamentos psicofarmacológicos antidepressivos [diminuição dos sítios de ligação dos ligandos dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos ( $\beta$ -AR), no sistema límbico/hipocampo; “subregulação” (“down-regulation”) dos sítios de ligação dos neuroreceptores 5-HT<sub>2</sub>; aumento da função dos receptores pós-sinápticos 5-HT<sub>1A</sub>, no hipocampo].

Por outro lado, os tratamentos psicofarmacológicos antidepressivos de longo termo resultam na activação sustentada de cascatas de transdução de sinal intracelular que medeiam as acções dos receptores de monoaminas.

As vias de transdução de sinal com interesse no tratamento antidepressivo dividem-se em duas grandes categorias. A primeira categoria inclui as vias que são controladas pelos segundos mensageiros acoplados ao receptor - Adenosina-3-5-Mono-Fosfato cíclico (AMPC), Ião Cálcio ( $Ca^{2+}$ ) e Óxido Nítrico -, e que são habitualmente reguladas pelos neurotransmissores clássicos, como as monoaminas, os aminoácidos e os neuropéptidos. A segunda categoria inclui as vias que são controladas por receptores que contêm ou interagem com Kinases de Proteína Tirosina (PKA), e que são reguladas por factores neurotróficos e citoquinas; a activação destes receptores determina a regulação de outras cascatas intracelulares, como a de Kinase de Proteína Activada por Mitogéneo (cascata da MAP Kinase). Uma destas vias, que é regulada pelos sistemas da 5-HT e da NE, é a cascata de transdução de sinal do AMPC. A activação do receptor leva à formação de AMPC, através do acoplamento do subtipo estimulador (s) da proteína G (Gs) à ademilicilase; subsequentemente, os efeitos do AMPC são mediados pela activação da PKA dependente do AMPC; a subsequente regulação da função celular traduzir-se-à na fosforilação de proteínas específicas, de entre as quais, no núcleo celular, o factor de transcrição AMPC Response Element-Binding Protein (CREB), que medeia várias acções do sistema do AMPC sobre a expressão genética e pode representar um alvo intracelular comum para outros agentes farmacológicos (os subtipos de neuroreceptores, de 5-HT e de NE, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>c</sub> e  $\alpha_1$ -adrenérgicos também podem activar o CREB, através da estimulação das PKAs dependentes do  $Ca^{2+}$ ).

Os níveis de CREB no hipocampo estão aumentados, em virtude dos tratamentos antidepressivos prolongados, incluindo os psicofarmacológicos e os Choques Electroconvulsivos (CECs).

A activação de CREB pode levar à regulação de séries específicas de genes, no hipocampo, que estão envolvidos na acção dos tratamentos antidepressivos; recentemente, identificaram-se, como duas estruturas genéticas importantes, as correspondentes ao Factor Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e ao seu receptor TrKB. O BDNF é uma neurotrofina, membro da família dos factores de crescimento de nervo - integrando o Factor de Crescimento do Nervo (GNF) e as neurotrofinas 3 e 4 -, que aumenta a sobrevivência e o crescimento dos neurónios serotoninérgicos, no cérebro adulto. A breve exposição de preparações de hipocampo ao BDNF reforça certas conexões sinápticas. A activação dos receptores trKB determina a activação da actividade da PKA (localizada no domínio intracelular dos receptores).

Em síntese, neurotrofinas, neuroplasticidade e sobrevivência neuronais estão envolvidas no tratamento da depressão. A administração de psicofármacos antidepressivos ou de CEC aumenta a expressão de BDNF e de trKB, no hipocampo; além disso, o BDNF aumenta o crescimento de neurónios serotoninérgicos e noradrenérgicos, e protege-os da lesão neurotóxica.

O stress crónico de índole diversa (de restrição ou psicossocial) ou os tratamentos glucocorticóides causam atrofia, ou mesmo, a morte de neurónios vulneráveis, no hipocampo de ratinhos e de primatas não humanos. Os neurónios piramidais CA<sub>3</sub> do hipocampo parecem ser os mais vulneráveis ao stress. Por outro lado, a “subregulação” do BDNF pode contribuir para a atrofia dos neurónios do hipocampo, em resposta ao stress. Os casos de depressão associada com o stress podem resultar de atrofia ou morte de neurónios piramidais da região CA<sub>3</sub> do hipocampo, podendo este facto ser uma consequência, pelo menos, em parte, da diminuição dos níveis disponíveis de BDNF. Os elevados níveis de glucocorticóides também desempenham um papel crucial na lesão, induzida pelo stress, dos neurónios CA<sub>3</sub>. O tratamento farmacológico antidepressivo pode reverter esta atrofia, através do aumento da expressão e da função do BDNF.

Também se verifica que a administração prolongada de CEC determina arborização dos neurónios granulares do hipocampo, sendo esta resposta celular mediada pela expressão aumentada do BDNF.

Evidências recentes sugerem que a depressão clínica poderá decorrer da falência, no cérebro, do crescimento de neurónios novos - neurogénese -, numa área específica. Contrariamente ao postulado clássico, Joseph Altam, do Massachusetts Institute of Technology, não acreditava que, no cérebro adulto, não nasciam neurónios novos, e, em 1960, foi o primeiro a demonstrar que, no cérebro de ratos adultos, ocorria neurogénese. Existem duas regiões cerebrais em que os neurónios continuam a nascer, durante toda a vida: o bulbo olfactivo (que processa a informação proveniente dos órgãos sensoriais do olfacto); e, o giro dentado do hipocampo, região do cérebro em que a neurogénese, a renovação de neurónios, é necessário, por forma a processar e armazenar informações novas. As células cerebrais recém-nascidas amadurecem na camada de células granulares do hipocampo, e enviam dendritos para os campos celulares da zona CA<sub>3</sub>, entre outras estruturas do hipocampo, passando, assim a constituir parte, efectivamente, integrante dos circuitos básicos do cérebro.

Os acontecimentos de vida causadores de tensão psicológica, de stress, são os factores etiológicos mais significativos - com a possível excepção dos factores de predisposição genética - na etiopatogenia da depressão clínica. O hipocampo é uma estrutura cerebral crítica tanto quanto à sua característica hipersensibilidade aos efeitos deletérios do stress quanto ao seu papel no desencadeamento da depressão clínica. A taxa de renovação (“turnover”) dos neurónios no hipocampo ajuda na explicação do início, da recaída, da recorrência, da exacerbação, por um lado, e da remissão clínica, por outro, da depressão.

De acordo com Gould et al., a situação de stress determina um aumento dos níveis circulantes de glucocorticóides, que, por sua vez, suprimem o normal nascimento de neurónios no giro dentado. Trabalhos adicionais de Robert Sapolsky et al. e de Bruce McEwen et al. demonstraram que o stress e os glucocorticóides determinam alterações morfológicas e, mesmo, a morte das células da zona CA<sub>3</sub> do hipocampo. Ivette Sheline et al. relataram volumes de hipocampus diminuídos num grupo de mulheres idosas portadoras de episódios recorrentes de depressão major, e colocaram a hipótese de que esta perda celular no hipocampo é determinada pela neurotoxicidade induzida pelos glucocorticóides. Curiosamente, os psicofármacos que aumentam a neurotransmissão serotoninérgica - como, por exemplo, a fluoxetina (Prozac) - estimulam a divisão celular e desencadeiam a neurogénese, no Sistema Nervoso Central, durante o seu desenvolvimento (Jacobs et al.). Ronald Duman et al. confirmaram e estenderam estes resultados: os psicofármacos serotoninérgicos e noradrenérgicos e o CEC crónico aumentam a proliferação celular no giro dentado do ratinho; esta proliferação concretiza-se, pelo menos, de forma parcial, por acção sobre o subtipo de neuroreceptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub>. De acordo com esta perspectiva patofisiológica da depressão os correlatos estruturais de neuroplasticidade integram não só a clássica (hebbiana) reorganização sináptica como também a neurogénese e a adicção dos correspondentes neurónios novos a circuitos neuronais importantes.

Acresce que os défices de memória manifestados pelos portadores de depressão clínica indiciam o envolvimento do hipocampo, facto que se mostra congruente com esta perspectiva.

Em síntese, é de esperar que a administração de rTMS - que partilha os mesmos mecanismos de acção do CEC (no ratinho) - surta efeitos moleculares e celulares similares, no síndrome depressivo, pelo menos, o associado com o stress, assim como detenha, além do efeito neuroplástico sináptico, capacidade neuroplástica neurogenerativa.

#### **4.4.3 - ENQUADRAMENTO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NO ARSENAL TERAPÊUTICO E PROBLEMÁTICA DA DEPRESSÃO**

A seguir à hipertensão arterial, a depressão é a situação médica que, com maior frequência, é encontrada no âmbito do exercício da Clínica Geral.

A maioria dos casos de síndrome depressivo major, quando não devidamente tratada, acarreta diminuição de produtividade, declínio do ponto de vista funcional global e aumento da mortalidade.

A depressão major caracteriza-se pela presença de depressão do humor ou de perda do interesse em, praticamente, todas as actividades de vida diária do sujeito, por, pelo menos, duas semanas, acompanhada por, pelo menos, três ou quatro dos sintomas seguintes (perfazendo um total de, pelo menos, cinco sintomas): insónia ou hipersónia; sentimentos de inutilidade ou de culpa excessiva; fadiga ou perda de energia; diminuição da capacidade de pensamento ou de concentração; mudança substancial do apetite ou do peso; agitação ou retardamento psicomotor; e, ideias recorrentes relacionadas com morte ou suicídio (quarta edição revista do Manual Estatístico e de Diagnóstico de Doenças Mentais, DSM-IV-TR, da Associação Americana de Psiquiatria) .

O rastreio de depressão, no contexto de Clínica Geral, deve ser implementado entre pacientes cujo perfil sintomatológico sugere a existência de risco acrescido, particularmente, em indivíduos portadores de história pessoal ou familiar de depressão, de problemas médicos múltiplos, de sintomatologia de etiopatogenia não esclarecida, de dor crónica, ou que consomem excessivamente serviços médicos.

Alguns sintomas de depressão confundem-se com os que caracterizam outras doenças médicas, como diabetes, doença da tiróide ou doença oncológica. Várias substâncias

farmacológicas e tóxicas podem desencadear a manifestação de sintomatologia depressiva (depressão secundária).

Os pacientes moderadamente ou gravemente deprimidos carecem da instituição imediata de um programa terapêutico.

A medicação antidepressiva e a psicoterapia estruturada constituem intervenções terapêuticas eficazes no síndrome depressivo maior.

A premência e a intensidade do tratamento antidepressivo são tanto mais necessárias quanto o paciente for portador, em comorbidade, de outros problemas médicos (a depressão piora o prognóstico associado a doenças presentes, em comorbidade, particularmente as do foro cardiológico).

Uma vez que a presença de compromisso neurocognitivo moderado, com déficit de concentração e retardamento psíquico (bradifrenia), poderá resultar de depressão ou de demência, será importante implementar um/a ensaio/prova terapêutico/a antidepressivo/a.

Todos os fármacos antidepressivos são igualmente eficazes, quanto à sua capacidade para operar a remissão da sintomatologia depressiva. Contudo, individualmente, os agentes farmacológicos com acção antidepressiva revelam-se eficazes em somente 50-60% dos pacientes .

A terapia cognitivo-comportamental e a psicoterapia interpessoal são intervenções terapêuticas que se têm revelado relativamente eficazes no tratamento da sintomatologia depressiva. A terapia cognitiva incide na identificação e mudança de pensamentos auto-críticos ou de carga pessimista, que habitualmente precipitam ou perpetuam o quadro clínico de depressão.

A terapia comportamental enfatiza o crescente envolvimento do sujeito deprimido em actividades recompensadoras e gratificantes e na inibição de condutas que reforçam a depressão.

A terapia interpessoal tem por objectivo a clarificação e a resolução de dificuldades interpessoais, como disputa e transição de papéis, isolamento social e luto prolongado.

As psicoterapias de inspiração psicodinâmica não se têm mostrado eficazes no tratamento de pacientes deprimidos, em contexto de prestação de cuidados de saúde primários.

A imediata referência a um Serviço de Urgência de Psiquiatria está indicada perante a existência de sintomatologia psicótica, a complicar o quadro clínico de depressão (depressão com delírios e/ou alucinações), assim como perante o perigo, em relação a outrem e/ou a si próprio, que o portador de depressão possa indiciar (manifestação de ideação, intenção e/ou planificação suicida).

A depressão é um síndrome com dimensão de Saúde Pública. É enorme a quantidade de pacientes portadores de depressão que não respondem ao tratamento medicamentoso (não contando com a quantidade de pacientes que não têm acesso ao tratamento e que se estima em cerca de 50%). Um portador de depressão é considerado resistente ao tratamento quando não responde a, pelo menos, dois ensaios com medicamentos antidepressivos pertencentes a duas classes diferentes (com acção serotoninérgica e noradrenérgica), tomados nas dosagens e durante o período de tempo consignados nos guias de tratamento emitidos pelas agências de regulamentação farmacêutica. Neste contexto, e a partir de um tipo de intervenção biofísica mais invasivo, no sentido do menos (ou, mesmo, não) invasivo, estão sequencialmente indicadas: a Estimulação Cerebral Profunda (DBS), que consiste na estimulação eléctrica de núcleos cerebrais profundos, através de eléctrodos implantados (estando oficialmente aprovada no tratamento da doença de Parkinson refractária ao tratamento medicamentoso); a Estimulação do Nervo Vago (VNS), que consiste na estimulação eléctrica do nervo vago, através de eléctrodos inseridos neste nervo, a partir de dispositivo electrónico colocado subcutaneamente na cavidade torácica (estando oficialmente aprovada no tratamento da epilepsia refractária ao tratamento medicamentoso); a Electroconvulsivoterapia (ECT); e, a Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) (com, ou sem, coadjuvação de terapêutica medicamentosa).

## 5 - ESTUDO DA INSTRUMENTAÇÃO ESPECÍFICA PARA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

### 5.1 - MODELOS DE ESTIMULADORES MAGNÉTICOS E DE BOBINAS

O estudo da instrumentação específica para Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) tem por base a análise da arquitectura electrónica de um estimulador magnético de rTMS. A opção recaiu sobre o modelo MagLite r-25 de estimulador magnético do fabricante Dantec/Medtronic. Contrariamente a outros equipamentos existentes no mercado, do mesmo e de outros fabricantes (Magstim, Neotonus, Cadwell, Digitimer, Schwarzer, Neuronetics, Nexstim), e cujas arquitecturas não variam substancialmente entre si, este modelo de estimulador magnético de rTMS apresenta visualizador do gradiente  $dI/dt$ . Este aspecto reveste-se de grande importância, uma vez que detém alcance dosimétrico (energia de estimulação). A integração da documentação técnica, respeitante à arquitectura electrónica do modelo de estimulador magnético em análise, na presente dissertação foi devidamente autorizada pelo respectivo fabricante.

Estão disponíveis no mercado dois tipos de estimulador magnético: o de pulso único; e o de rTMS, que gera trens de estímulos a frequências de 1-60 Hz.

Em TMS/rTMS, usam-se três formas de onda de pulso:

- 1) monopolar, isto é, onda de pulso com rápido aumento, a partir da linha de base, zero, até um valor de pico, e subsequente decréscimo lento até à linha de base;
- 2) bipolar, isto é, onda de pulso sinusoidal amortecida; e,
- 3) sinusoidal, amortecida, multi-cíclica.

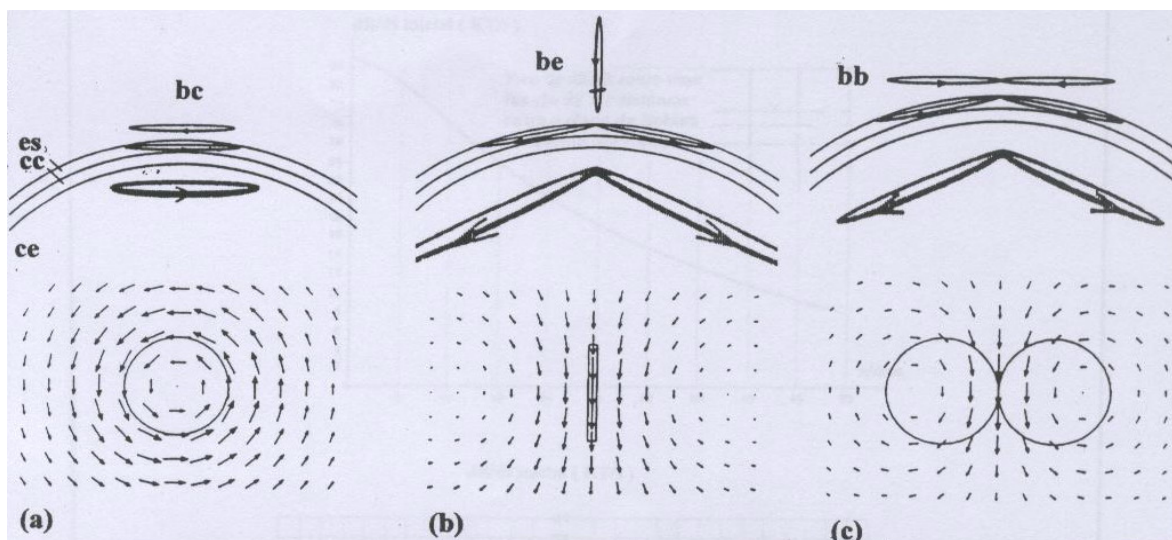
A função de carga dos condensadores de um estimulador magnético pode requerer que, nos trens de Rtms, sejam utilizadas correntes bipolares. Em alguns modelos de estimulador magnético do fabricante Dantec/Medtronic a direcção inicial da corrente na bobina poderá ser modificada.

A duração do pulso de corrente é habitualmente 600  $\mu$ s, para a onda monopolar, e 200-300  $\mu$ s, para a onda bipolar. A tensão de funcionamento de um estimulador magnético é tipicamente 2-3 KV, e a sua potência de consumo, à intensidade máxima do estímulo, é 2-3 KW.

O estimulador magnético de rTMS do fabricante Dantec/Medtronic poderá funcionar a frequências de 10-60 Hz, a 40-100% da intensidade máxima dos pulsos singulares, e o seu funcionamento contínuo está, devido ao aumento da temperatura da sua bobina, condicionado à disponibilização de 100-1000 pulsos na sua potência máxima. Porém, com a implementação de uma rotina adequada de arrefecimento da bobina, a duração do trem de estímulos poderá tornar-se ilimitada. As bobinas têm habitualmente um diâmetro que varia entre 50 mm e 150 mm. São constituídas por 10-30 espiras concêntricas de fio de cobre de secção rectangular, de área  $1 \times 5 \text{ mm}^2$ , de que resulta um valor de Indutância de 15-30  $\mu$ H. As configurações de bobina de estimulação estandarizadas são a circular e em “oito” (“borboleta”). Geralmente, bobina é o principal componente de um estimulador magnético a ser optimizado. Um modo de optimização da bobina, com minimização da potência de consumo do estimulador magnético, consiste em modificar a sua espiralização. A espiralização solenoidal da bobina associa-se a melhoria da sua eficácia, comparativamente à (habitual) espiralização plana. A capacidade para concentrar, “focalizar”, o Campo Eléctrico induzido, em pequenas áreas do córtex cerebral, carece de atenção especial. A “focalidade” e a intensidade de estimulação dependem do tamanho (raio) e da configuração (circular ou em “oito”) da bobina, assim como da orientação (do plano) da bobina em relação à superfície da calote craniana (perpendicular ou paralela) e da distância em que se encontra a estrutura cerebral que se pretende submeter ao efeito da TMS. A bobina de configuração em “oito” detém maior grau de “focalidade”,



relativamente à bobina de forma circular. Verifica-se um decaimento rápido, a uma taxa constante, da “focalidade” e intensidade de estimulação da bobina, com a crescente profundidade em que se encontra a estrutura cerebral que se pretende submeter ao efeito da TMS (para um valor pequeno do raio da bobina) (Figura 1).



**Figura 1. Campos Eléctricos (E) e correspondentes Densidades de Correntes Induzidas (representadas por setas), por bobinas de Estimulação Magnética Transcraniana (TMS), com 4 cm de diâmetro - de configurações circular [(bc) e (be)] e em “oito”/”borboleta” (bb), colocadas, de acordo com orientação paralela à superfície da calote craniana [(a) e (c)], e de forma perpendicular (b) - em modelo esférico da cabeça, de três camadas concêntricas [respeitantes ao escalpe (es), à calote craniana (cc) e ao cérebro (ce)]. Em (c) é ilustrado o maior grau de Densidade relativa de Correntes Induzidas - isto é, de maior “focalidade” - conseguido com o uso, no âmbito da TMS, de uma Bobina em forma de “oito” (bb). [As Correntes Induzidas estão representadas por bandas e setas, de acordo com planos cónicos (a maior profundidade no cérebro correspondem menores valores de suas distribuições e intensidades; o valor do comprimento da seta é directamente proporcional à Densidade relativa de Corrente Induzida; e, o plano de cálculo, no cérebro, situa-se a 2 cm de profundidade)].**

A bobina modelo MC125 do fabricante Dantec/Medtronic está concebida para estimular o tecido nervoso de camadas profundas. Tem uma forma circular. A presença de marcas de reposicionamento e botão de disparo de pulso no manípulo facilita a sua utilização clínica. Associam-se-lhe mais algumas características gerais: possibilidade de grande número de estimulações antes da elevação da sua temperatura atingir a temperatura limite; nível baixo de ruído de disparo (clique) do pulso. Tem as seguintes propriedades mecânicas: 13 espiras; 600 g de peso da cabeça da Bobina; cabo com comprimento de 1,3 m. Quanto às características das espiras da Bobina, estas apresentam 10 mm de raio interior, 60 mm de raio exterior, 6 mm de altura da espiral. A encapsulação íntegra, no mínimo, 2 mm de PVC. A espiralização da Bobina está simetricamente colocada na cápsula. Discriminam-se algumas das suas características magnéticas e eléctricas: a) configuração geral para ser utilizada a uma temperatura ambiente de 22 °C; b) dB/dt inicial máximo de 46 KT/s (que é medido perto da superfície do invólucro da Bobina); c) duração activa de pulso de 70 µs (que representa ¼ do período total da onda sinusoidal); d) número de estimulações, antes de se atingir a temperatura limite, de 300 pulsos (a potência média de saída corresponde a 75 % do valor máximo e a cadência de repetição média é 5 pulsos/s); e) e, pico de Campo Magnético B de 1,9 T (que nunca ultrapassa este valor, seja em que direcção for, para

reduzir o stress do Fluxo Magnético na direcção do sujeito que se submete à estimulação) (Figura 2).

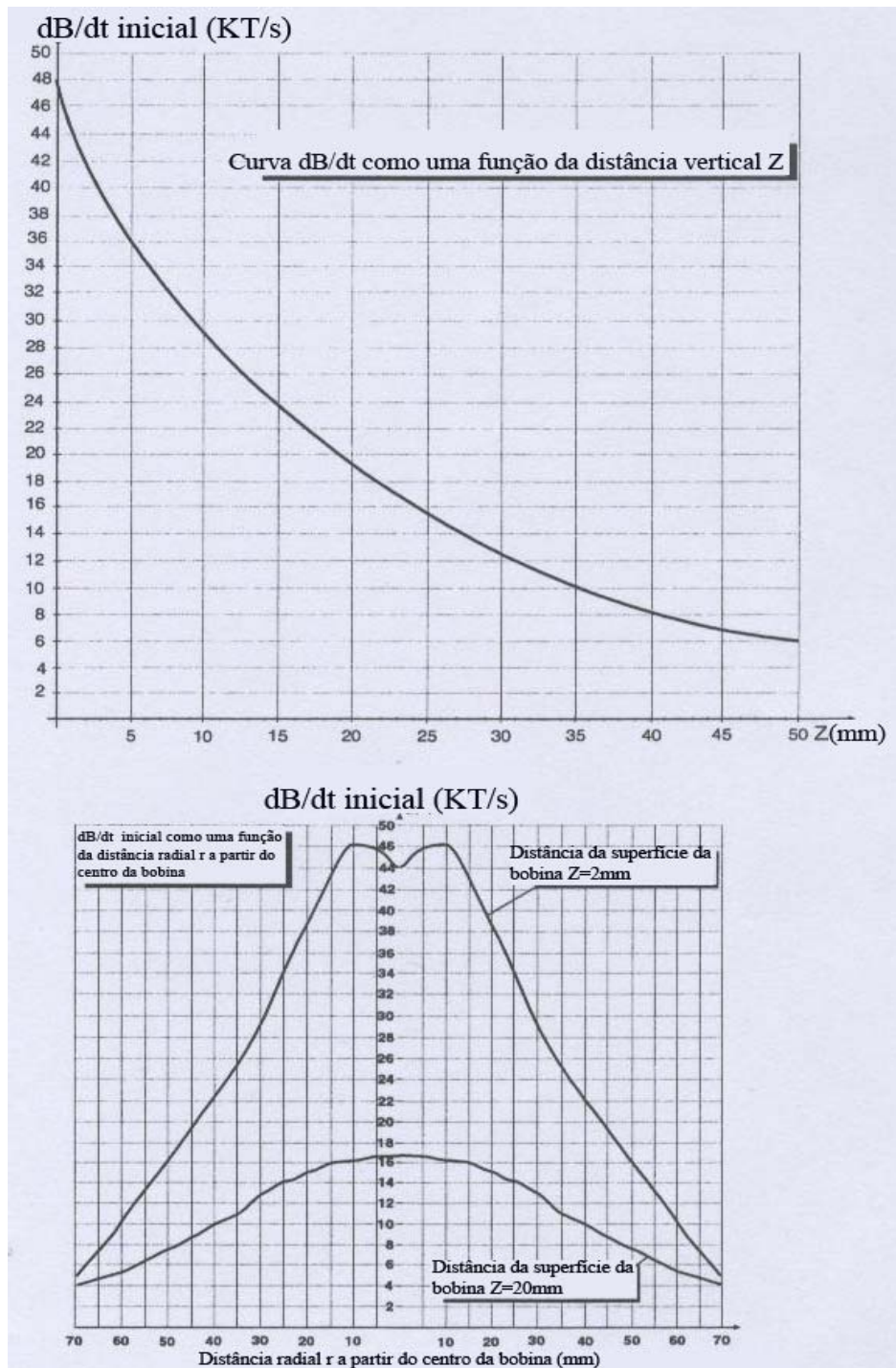
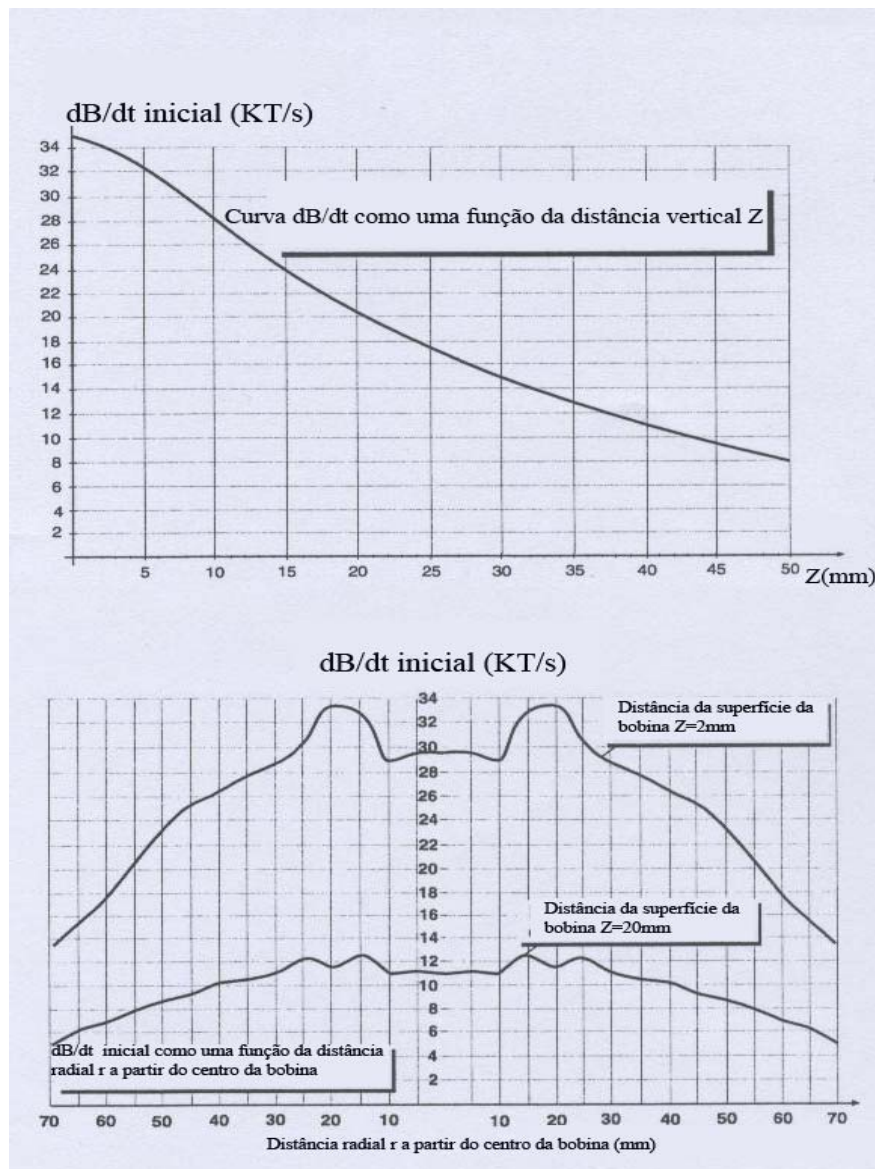


Figura 2. Bobina de configuração circular (modelo MC125 do fabricante Dantec/Medtronic). Gráfico superior: Curva de variação da relação dB/dt em função da distância vertical da superfície da bobina z. Gráfico inferior: Curva de variação da relação dB/dt em função de um deslocamento radial r (a partir do centro da bobina) para as duas distâncias verticais da superfície da bobina z = 20 mm e z = 2 mm.

A bobina modelo MC-B70 do fabricante Dantec/Medtronic está concebida para estimular o tecido cerebral a um nível mais profundo. Tem uma configuração em “oito” (“borboleta”) Marcas de orientação para posicionamento e botões de disparo de pulso no manípulo facilitam a sua operação clínica. Associam-se-lhe mais algumas características gerais: possibilidade de grande número de estimulações antes da elevação da sua temperatura atingir a temperatura limite (habitualmente, 300 pulsos); nível baixo de ruído de disparo do pulso (clique); botão de disparo de fácil acesso e indicador no manípulo; e, marcas de orientação. Tem as seguintes propriedades mecânicas: duas vezes 10 espiras; 900 g de peso da cabeça da Bobina; e, cabo de comprimento de 1,3 m Quanto às características das espiras da Bobina, apresentam 10 mm de raio interior, 50 mm de raio exterior, 6 mm de altura da espiral, 2 mm, no mínimo, de espessura de PVC de encapsulação, e a espiralização da Bobina está simetricamente colocada na cápsula. Discriminam-se algumas das suas características magnéticas e eléctricas: a) configuração geral para ser utilizada a uma temperatura ambiente de 22 °C; b) dB/dt inicial máxima de 35 KT/s (que é medida perto da superfície do invólucro da Bobina); c) duração activa de pulso de 72 µs (que representa  $\frac{1}{4}$  do período total da onda sinusoidal); d) número de estimulações antes de se atingir a temperatura limite de 300 pulsos (a potência média de saída corresponde a 75% do valor máximo e a cadência de repetição média é de 5 pulsos/s); e, e) pico de Campo Magnético B de 1,5 T (que não ultrapassa este valor seja em que direcção fôr, para reduzir o stress do Fluxo Magnético na direcção do sujeito que se submete à estimulação) (Figura 3).



**Figura 3. Bobina de configuração em “oito” (“borboleta”) (modelo MC-B70 do fabricante Dantec/Medtronic). Gráfico superior: Curva da relação dB/dt em função da distância vertical da superfície da bobina z. Gráfico inferior: Curva de variação da relação dB/dt em função de um deslocamento radial r (a partir do centro da bobina) para as duas distâncias verticais da superfície da bobina z = 20 mm e z = 2 mm.**

## 5.2 - UNIDADE PRINCIPAL [FIGURAS 4, 5 E 6 (ANEXOS)]

O diagrama de blocos da Unidade Principal ilustra a estrutura geral do estimulador magnético (MagLite), e a Bobina estimuladora/transdutora (Bobina). Em países em que se praticam tensões de rede baixas, isto é, 100-130 V, o sistema é suprido por um transformador de isolamento especial. A unidade de saída alberga tensões de valores que podem atingir 1,8 KV, e o pico de corrente, na Bobina, atinge 6 KA. A Unidade de Fonte de Alimentação (PSU) está equipada com um interruptor (de modo primário) de suprimento de potência capaz de disponibilizar um pico de potência máximo de 4 KW. O primário da PSU inclui um condensador de armazenamento - com um suprimento de Corrente Contínua (DC) de tensão de 400 V - com energia total de 300 J. Na Unidade Principal do MagLite estão incluídas três secções, electricamente isoladas: Parte Primária; Parte de Alta Tensão (HV); e, Parte de Controlo.

### **5.2.1 - LIGAÇÕES DA PARTE PRIMÁRIA [FIGURAS 7 E 8 (ANEXOS)]**

As ligações da Parte Primária referem-se às conexões realizadas com tensões de rede/linha. O MagLite foi projectado para funcionar a partir de uma tensão nominal de rede de 230 V AC, em que variações até  $\pm 15\%$  são aceitáveis. Resultados mais elevados serão, contudo, obtidos com tensões, de entrada, de valores superiores a 220 V. Uma vez que o MagLite é capaz de trabalhar com níveis de potência de entrada correspondentes a valores, no máximo, de 3 KW AC, poderão ser suportados picos de corrente de rede/linha de valores, no máximo, de 15 A. O painel posterior do MagLite inclui as entradas dos condutores de ligação à rede/linha, o interruptor de ligação/potência, os fusíveis e as conexões de terra/massa. Os fusíveis, estão projectados para valores de corrente de 10 A, o que significa que, no caso de ocorrer uma sobrecarga de corrente, o circuito abrir-se-á. Para reiniciar o funcionamento, bastará premir o botão do centro, depois de se ter desligado o MagLite. A Placa Snubber/de Filtros (Supressores) contem filtros de rede/linha adicionais. A tensão de rede/linha passa, a partir do pino 1,3 PF1, através de filtragem, ao pino 8,16 PF7, na Placa de Controlo da PSU. O transformador de alimentação TR1 fornece tensão a todos os circuitos de controlo do MagLite. A tensão de isolamento geral, no TR1, é de 4 KV. A única saída de 17 V - que fornece a parte de HV - é isolada com uma tensão de 8 KV. Todas as funções de controlo são alimentadas por fonte de potência de tipo linear, resistente ao stresse, de alta fiabilidade, analógica, e, o circuito de carga do condensador de HV está instalado em redor de uma fonte de alimentação eficiente, a funcionar em modo de interrupção/comutação primária. O sistema de carga está localizado nas duas placas do circuito, Placa de Controlo da PSU e Placa de Interrupção/Comutação da PSU. O TR1 é um transformador, de núcleo em anel, de tamanho médio, localizado na base da caixa do MagLite, estando equipado com um disjuntor térmico. Para o caso da temperatura do núcleo exceder 100 °C, este abrirá o circuito Primário e voltará a fechar quando a temperatura do núcleo do transformador cair abaixo de, aproximadamente, 80 °C (este transformador destina-se a funcionar com baixas perdas, por forma a que esta situação raramente ocorra). As duas Placas de Controlo estão ligadas à massa, através de cabos separados que são essenciais à manutenção do adequado funcionamento do MagLite, diminuindo o ruído de interferência, durante a carga do condensador, e a sua descarga, durante a Estimulação Magnética Transcraniana (TMS).

### **5.2.2 - LIGAÇÕES DA PARTE DE ALTA TENSÃO (HV) [FIGURAS 9, 10 E 11 (ANEXOS)]**

O MagLite é capaz de carregar um grande condensador, a uma tensão HV de valor elevado, e, subsequentemente, descarregá-lo numa Bobina, através de um interruptor Díodo/Tiristor (DIO/THY). O grande condensador, de cor prateada, instalado no centro do MagLite, é carregado com energia, pela fonte de alimentação, a funcionar em modo de interrupção/comutação, da parte Primária. A corrente de carga é injectada, a partir da Placa de Interrupção da PSU, através de PS21. Os condutores que saem, do condensador de alta tensão, para a Placa de Controlo da PSU, PF21, são usados, principalmente, para medir o nível actual da tensão e para descarregar o condensador. O condensador de alta tensão é carregado até uma tensão correspondente ao nível seleccionado, pelo utilizador, no painel frontal, através do grande botão negro, rotativo, de Configuração do Nível de Saída (Output Level Setup). A tensão máxima vale 1,8 kV AC. A tensão deste condensador, não é fixa em relação a um sistema de referência (de rede/linha, terra/massa) e apresenta flutuações, estando apenas ligada à terra/massa, através de dois condensadores de 4n7F, simétricos, e de duas resistências de 10 M $\Omega$  (Placa de Controlo da PSU). Assim que o condensador de HV estiver carregado, ao nível desejado, a estimulação poderá ser

concretizada; durante a operação, o grande conector de potência, de cor alaranjada, está ligado à Bobina (assumindo-se que está a usar-se uma Bobina circular, de modelo MC-125, com uma auto-indutância de cerca de 10  $\mu\text{H}$ ). Quando o grande THY capsular, branco, na unidade DIO/THY, é activado, estabelecer-se-à a condução, e a corrente percorrerá o condensador de alta tensão através do pólo positivo, passando pelas Bobina e regressando, através do THY ao pólo negativo do condensador. Durante o tempo deste percurso de corrente, um circuito de ressonância LCR estará constituído, e a onda de corrente começará a configurar uma função sinusoidal. Quando o condensador de HV se encontrar descarregado (a 0 V), a corrente, através da Bobina, será máxima. O circuito LCR será interrompido quando a corrente da Bobina, através do DIO, se tornar nula, e isto, deve-se ao facto de não ser exequível o disparo do THY por mais do que, aproximadamente, 10 % do período total de tempo. Quando o circuito LCR for interrompido desta forma, a tensão, através do THY, sofrerá um salto, a partir de 0 V, para atingir o valor de tensão total do condensador,  $V_1$ . Se este salto, na tensão, não for, de algum modo, evitado, o elevado gradiente  $dV/dt$  determinará, novamente, o disparo do THY, e, o circuito LCR não será interrompido. O circuito único RC, integrado na placa Snubber, determina a prevenção de novo disparo do THY, devido a este salto.

### **5.2.3 - LIGAÇÕES DA PARTE DE CONTROLO**

As principais funções de Controlo são apresentadas no Painel Frontal do MagLite. O utilizador poderá configurar o modo de operação, através da rotação ou do premir de um botão. O controlo do painel frontal e os indicadores estão ligados à placa do sistema, através de um cabo em fita. O grande conector de potência, de cor alaranjada (que liga a Bobina ao MagLite) e o pequeno interruptor/comutador (que detecta a presença do correspondente conector), constituem uma unidade que está ligada de forma separada à Placa do Sistema. O Sensor de Corrente (localizado em redor da ligação de potência do condensador de alta tensão à unidade DIO/THY), está ligado à Placa de Controlo, e mede o gradiente de corrente,  $dI/dt$ . A unidade DIO/THY é controlada através de um pequeno transformador de isolamento (de tensão de 8 KV) posicionado perto da base da unidade DIO/THY, e está ligada, à Placa do Sistema. As Placas do Sistema e Controlo da PSU estão conectados por meio de um pequeno cabo em fita. A maioria das ligações de controlo funcionarão “à-prova-de-erro”, isto é, se alguma conexão não estiver presente, o MagLite será incapaz de proceder à estimulação. Todas as funções de controlo são pormenorizadas na secção da Placa do Sistema.

### **5.2.4 - FONTE DE ALIMENTAÇÃO (PSU) [FIGURAS 12, 13, 14, 15, 16, 17 E 18 (ANEXOS)]**

A Unidade/Sistema de Fonte de Alimentação (PSU) do MagLite divide-se em duas partes: 1) a pequena fonte de alimentação, construída em redor do transformador de núcleo toroidal, TR1, usada para gerar alimentações ordinárias, lineares, para todos os circuitos de controlo; 2) a fonte de alimentação principal, usada na carga do condensador de HV, até à correspondente tensão de 1,8 KV, funcionando em modo primário de interrupção/comutação, e, integrando os circuitos de controlo, localizados na Placa de Controlo da PSU, e os componentes de interrupção/comutação localizados, no interior da caixa blindada, sobre a Placa de Interrupção/Comutação da PSU. Todos os componentes de interrupção/comutação de elevadas correntes e tensões são objecto de blindagem, por forma a se conseguir a redução da interferência - com propósitos externos de Compatibilidade Electromagnética - e a fim de evitar erros nos controladores, durante períodos com elevados gradientes  $dI/dt$  e  $dV/dt$ . A Placa de Interrupção/Comutação da PSU está localizada sobre o grande dissipador de calor, de cor negra, visível no painel

posterior do MagLite e funciona como suporte de todos os componentes de interrupção/comutação [quando removido, constitui, então, a Unidade de Interrupção/Comutação (Placa de Interrupção/Comutação da PSU e dissipador de calor)]. A PSU divide-se em três secções: Circuito de Correção do Factor de Potência, PFC (parte A); SMPS elevadora de HV (parte B); e Controlo de HV (parte C).

A principal função do Circuito Corrector do Factor de Potência (PFC) é fazer o consumo de energia do circuito de carga parecer uma carga resistiva, perante a rede, isto é, a corrente da rede/linha é dada a forma de uma onda sinusoidal, com um duplo propósito: maximizar a potência útil de consumo e reduzir a interferência sobre a rede. Se o PFC não fosse usado, a corrente da rede/linha teria valores de pico que se cifriam, pelo menos, no dobro dos actualmente gerados pelo MagLite, assim como uma corrente RMS entre 30% e 50% maior. Uma vez ligado o MagLite, uma tensão de 230 V AC irá aparecer em PF1, depois de ultrapassar o interruptor/comutador de rede/linha, os fusíveis e os filtros. Na Placa de Controlo da PSU, a tensão da rede/linha passará somente na Placa de Interrupção/Comutação da PSU e no transformador, de núcleo em anel, TR1. C40/L1 e VDR1 funcionam de forma a suprimir o ruído que tem como fonte os componentes de interrupção/comutação. Os fusíveis F3 e F4 estão inseridos de modo a restringir a potência de TR1, a um nível razoável, correspondente a uma corrente de 1 A, comparativamente à dos fusíveis principais do painel posterior (correspondentes a uma corrente de 10 A). O conversor do PFC é de tipo elevador. A tensão da rede é rectificadada, pela ponte D9, localizada na Placa de Interrupção/Comutação da PSU. Após a rectificação, a tensão – positiva, oscilatória (high-ripple) - é submetida à operação de elevação, efectuada pelos três componentes de interrupção/comutação L1/Q5/D16. De seguida, a energia é armazenada num grande condensador electrolítico, de cor negra, C500, sob uma tensão de 390 V DC. A duração do pulso de comutação de Q5 é controlada por IC14 (um circuito integrado, controlador do PFC, construído pelo fabricante Unitrode Corporation). A duração do pulso varia, de modo a gerar uma onda de corrente de forma sinusoidal, a partir da rede/linha. O PFC toma em linha de conta a tensão AC eficaz actual (através do pino 8) - isto é, a baixas tensões de rede/linha corresponderão mais elevadas correntes de rede/linha, e vice-versa -, tendo por objectivo, independentemente do valor da tensão de rede/linha, a manutenção, a um nível estável, do consumo de potência. A frequência de comutação é ajustada de modo a ter um valor de 50 KHz, sendo este ajuste concretizado através da selecção do valor apropriado para C38. O conversor de elevador, de HV, está sincronizado com o circuito do PFC - através da operação de IC12 e IC11B -, para reduzir a interferência. O circuito de PFC funciona em regime de auto-controlo, isto é, a operação de elevação é controlada, exclusivamente, pela tensão actual entre os terminais do grande condensador C500. Como o circuito de carga do condensador de HV drena uma considerável quantidade de energia, a partir de C500, o controlador aumenta a corrente de rede, e vice-versa. Uma vez concretizado o desligamento do Maglite, a resistência R2 (com valor de 27 K $\Omega$ /15 W) descarrega C500 até um nível correspondente de tensão abaixo de 50 V, dentro de um lapso de tempo de 3 segundos. Para reduzir a corrente de rede/linha, na fase de ligação inicial do MagLite, três técnicas diferentes são utilizadas: 1) na Placa de Interrupção/Comutação da PSU, D14/D15/R8/R9 são usados para carregar C500 - antes do encerramento do relé RL1 - a um nível, aproximadamente, correspondente ao pico de tensão da rede/linha; 2) após alguma demora - gerada pelo circuito de início suave (soft start), em redor de Q11/Q12 -, o relé é ligado, sendo que NTC1 reduz a corrente transitória de entrada (in rush), gerada quando RL1 fecha (em sincronismo com o fecho dos contactos de RL1, o pino ENA de IC14 é tomado alto, ligando, então, o controlador do PFC ); e, 3) o controlador do PFC também contém um algoritmo para reduzir a duração do pulso, nos segundos iniciais após a ligação do MagLite.

O SMPS de elevação de alta tensão constitui um circuito, simples mas, potente. A tensão de 390 V DC, de C500, é transformada em onda de forma quadrada, pela intervenção

exclusiva da ponte em H (H-bridge), localizada na Placa de Interrupção/Comutação da PSU, Q1/Q2/Q3/Q4, sendo que esta transformação é sincronizada com o circuito de PFC, por IC12 e IC11B. Quando o conversor da ponte em H se encontrar operacional, Q1+Q4 ou Q2+Q3 são activados, para gerar o balanço (swing) da tensão total de  $\pm 390$  V, através do transformador de Step-up TR5. A corrente, provinda de C500, para a ponte em H é monitorizada através de um transformador de intensidade. Todos os quatro FETs de potência, Q1/Q2/Q3/Q4, são controlados pelo circuito integrado, “driver” de potência, IC1, através de um transformador de isolamento, TR4. Um diodo ultra-rápido, UF5407, e uma rede de filtro RC são colocados em cada um dos quatro FETs. As portas estão protegidas por diodos zener duplos, de tensão de 15 V. A resistência R40, com especificação de potência de 100 W, tem por objectivo a redução das correntes de pico elevadas através dos FETs de potência, quando se liga ou desliga o transformador TR5.

O Controlador do Conversor Step-up, o circuito integrado IC10, controlador da ponte em H, tem algumas características importantes. Se o terminal SYNC é colocado em alto, é forçosamente retirada energia, às saídas, isto é, nenhum dos FETs de potência conduz; cada vez que o terminal SYNC é colocado em baixo, uma das saídas é activada. IC10 alterna (toggles) entre as duas saídas, para criar a onda quadrada. As entradas do Sensor de Corrente (pinos 3+4) interrompem as saídas A e B, se a corrente através da ponte em H atinge o limite de corrente definido pela tensão aplicada no pino 1. As saídas mantêm-se desactivadas até que um novo pulso de SYNC seja recebido. O controlador é configurado de modo a serem utilizadas as máximas durações de pulso, de forma a serem produzidos correntes de pico elevadas através do transformador. Deste modo, poder-se-á, rapidamente, obter a máxima corrente de secundário através da bobina L2. O sinal de SYNC STEP é uma rampa originária do controlador do PFC. Um comparador, IC12, modela a rampa transformando-a em onda quadrada, à saída, no seu pino 7, sendo que esta onda é usada para desencadear em IC11B, de disparo único, o fornecimento de um pulso de duração de 2,5  $\mu$ s. A saída OSC, ao pino 10 de IC11, é, então, um sinal de frequência de 50 KHz, com um período de 2,5  $\mu$ s. Quando o sinal STEP-UP ENABLE se torna alto, o flip-flop IC20A sincroniza-se com o sinal OSC, e, então, transmite o sinal OSC ao terminal SYNC de IC10. A resposta do controlador, IC10, consiste na manutenção da sua desactivação, durante esse lapso temporal de 2,5  $\mu$ s, e, subsequentemente, em alternar (toggle), alto, entre as duas saídas A e B. A frequência resultante da onda quadrada, de  $\pm 390$  V, é, então, somente de 25 KHz. O Sensor de Corrente - um transformador sensível à corrente através de C500 - gera uma corrente secundária cuja intensidade é 1/33 da corrente de C500. Esta corrente passa através de R71-R73, para gerar uma tensão proporcional. O diodo D13 e a resistência R60 servem para reiniciar (reset) a corrente do transformador, durante um estado de não carregamento. A tensão através de R71-R73 é filtrada por R61 e C22, para suprimir a crista dominante do pico de corrente. O limite da corrente de pico é, aproximadamente, 18 A, a que corresponde um pico de potência de, aproximadamente, 7 KW (= 18 A x 390 V).

O transformador TR5 realiza uma transformação de Step-up de 1:4,9 da tensão de 390 V, resultando uma tensão de saída de, aproximadamente, 1,9 KV. A HV de AC é rectificadas através da ponte de diodos, que integra 20 diodos, DH1-DH20, e 20 resistências, RH1-RH20. Após o rectificador, um simples filtro LC é utilizado no percurso da energia transmitida ao principal condensador de alta tensão. O filtro LC reduz o fluxo electromagnético que passa para o exterior da caixa blindada.

A parte correspondente ao Controlo de HV mede a tensão do condensador de HV, compara-a com o nível de referência seleccionado pelo utilizador, e, procede à decisão de carregar ou descarregar o condensador (ou nada fazer). O nível de referência - seleccionado, pelo utilizador, no grande botão rotativo, negro, do painel frontal - é transmitido à Placa de Controlo da PSU, como uma frequência entre 0 e 10 KHz, sendo que esta frequência entra em PF5, como frequência Fint, e, atravessa a barreira isoladora,



através da fibra óptica, de D4 a D11. O circuito receptor IC3A modela o sinal (fraco), a partir do foto-díodo, D11, e isola-o para o conversor F para V, em redor de IC2. Este circuito gera uma tensão proporcional,  $V_{ref}$ , entre 0 e 10 V. A tensão máxima DC, através do condensador de HV, poderá ser ajustada, usando a resistência R51. A tensão através do condensador de HV chega ao conector PF21. A rede R2/R3/C4/C5 serve para contrabalançar a HV, tendo em conta as tensões de potência e de terra/massa. A HV é dividida, através de R1/R29/R48, e ultrapassa o IC tampão IC4B, sendo a saída, deste IC,  $V_{cap}$ . Os três díodos D30/D31/D32 protegem a entrada do amplificador operacional (OP-AMP) quando a tensão do condensador de HV se torna negativa, durante as estimulações. Os dois sinais  $V_{ref}$  e  $V_{cap}$  servem como entrada para os comparadores decisórios IC3C+D. O valor de  $V_{cap}$  tem que se encontrar dentro de uma pequena janela em redor do valor de  $V_{ref}$ , por forma a ser aceite. Se o valor de  $V_{cap}$  for muito baixo, o condensador de HV deverá ser carregado. Se a tensão do condensador for muito alta, o condensador de HV deverá ser descarregado. É condição de trabalho dos comparadores decisórios de HV o facto de o sinal EN/ ser baixo. Se, por qualquer motivo, o MagLite se encontrar no estado de Desligado (Disabled), o sinal EN/ torna-se alto. Se for este o caso, o carregamento do condensador de HV será inibido, por IC7D, e a descarga será forçada por IC6B. O circuito de descarga compreende um relé de HV, de tipo “Normalmente Fechado”, isto é, se o fornecimento de tensão falhar, o sistema descarregará dentro de 5 segundos, sendo que esta descarga se realiza através das quatro resistências de potência R42/R43/R44/R45 e do relé RL1. Se uma decisão de carga for tomada, o comando irá passar, através da fibra óptica, de D7 a D9, caso o sistema se encontrar no estado de Ligado (Enabled). Na parte primária, o sinal do foto-díodo D9 é ligado ao sinal de Estado de Ligado do Conversor de Step-up, ENABLE STEP-UP CONVERTER, a partir da Placa de Controlo. Este sinal está normalmente activo, mas, após cada estimulação, ocorre um bloqueio do circuito de carga, com uma duração de 1 ms. Se todas as condições estiverem reunidas, o sinal de ENABLE STEP-UP CONVERTER iniciará o procedimento acima descrito (Conversor de Step-up de HV). Se for tomada uma decisão de descarga, o circuito, de disparo único, IC5B, concretizará um pulso de duração de 22 ms, dirigido ao relé RL1. Desta maneira, a duração mínima de pulso, de qualquer comando de descarga, é de 22 ms. Durante a descarga, a via do carregamento é bloqueada. Quando a tensão do condensador de HV se encontrar entre os valores do intervalo de aceitação, em redor de  $V_{ref}$ , o sinal de Estado de HV (HV STATUS) passará alto, para o Quadro de Controlo ( a via é D6/D8/Q4/PF5 ). Um pequeno termóstato está localizado no interior do dissipador de calor, montado no Quadro de Interrupção/Comutação da PSU. Se, neste ponto, a temperatura ultrapassar 90 °C, será gerado o sinal de Erro da PSU, PSU ERROR, através de PF15/IC8/PF5.

## **5.2.5 - PLACA DO SISTEMA [FIGURAS 19, 20, 21, 22, 23, 24 E 25 (ANEXOS)]**

### **Temperatura da Bobina**

A temperatura da Bobina é monitorizada por um pequeno sensor térmico inserido no conjunto de instalação da Bobina. O sensor térmico é um instrumento de alta precisão, fornecendo uma corrente proporcional, de acordo com a relação  $1 \mu A/^{\circ}C$ , sendo que esta corrente é convertida numa tensão proporcional, no OP-AMP IC24B e nos componentes circundantes. No ponto de teste Temperatura da Bobina, COIL-TEMP, a saída é escalada (scaled) de modo a fornecer  $100 mV/^{\circ}C$ , em que 0 V é  $0^{\circ}C$ . Os condensadores C22 e C23 actuam no sentido de suprimir o ruído durante a estimulação. O sinal COIL-TEMP é usado como entrada para o comando ( driver ) do mostrador do Gráfico de Barras IC18. Este circuito comanda, de forma directa, os seis mostradores, no painel frontal, de Díodos Emissores de Luz (LEDs). A temperatura à qual o mostrador LED vermelho se acende, indicando  $40^{\circ}C$ , pode ser ajustada, utilizando P4. Se nenhum sensor estiver presente (ausência de Bobina ou rotura dos fios da Bobina), o sinal COIL-TEMP torna-se negativo,

sendo este estado detectado por Q12, e a mensagem de Erro de Não Sensor, NO-SENSOR-ERROR, é passada ao Controlo de Estado. No caso da temperatura da Bobina exceder o limite, de 40 °C, o LED vermelho, no Gráfico de Barras, acenderá, e o sinal de Erro de Temperatura da Bobina, COIL-TEMP-ERROR, será passado ao Controlo de Estado, sendo que este sinal, também, emergirá à ocorrência, por qualquer motivo, de curto-circuito dos condutores do sensor, isto é, os circuitos de controlo, somente, aceitam uma corrente válida à entrada de PC11, para operar.

#### **Fonte de Alimentação (PSU)**

Todos os fornecimentos internos de potência (de alimentação) usados em funções de controlo, no MagLite, baseiam-se em reguladores lineares standard, de elevada fiabilidade. O Quadro do Sistema é alimentado por duas saídas de 13V, a partir do transformador TR1. Estão disponíveis tensões de + 5 V, + 12 V e - 12 V. O ICs reguladores – IC27, IC28 e IC29 – são arrefecidos por dissipadores de calor. Também, estão disponíveis pontos de teste para tensões e terra/massa. IC26 é uma referência de tensão, de alta precisão, fornecendo uma saída de 10 V. A tensão da rede/linha é monitorizada pelo circuito comparador, construído em redor de IC24C. Se a tensão da rede/linha cair abaixo de 190 V AC, o sinal de Erro de Rede/Linha, MAINS-ERROR, passará alto para o Controlo de Estado. Em caso de erro no Controlo de Estado, o aparelho é colocado no estado de Desligado ( Disabled ), inviabilizando, então, as estimulações.

#### **Configuração (Setup) da Tensão do Condensador de Potência**

O botão de Configuração do Nível de Saída (Output Level Setup), no painel frontal, controla a tensão dos condensadores de HV da maneira que, seguidamente, se descreve. 1) O potenciômetro, no painel frontal, está conectado à referência de precisão, fornecendo, então, uma tensão proporcional, sendo que esta tensão passa, através do conversor de frequência, IC1, para fornecer uma frequência proporcional, dentro da gama 0-10 KHz; a uma tensão de condensador baixa corresponde uma frequência baixa, e vice-versa, e, assim, a tensão nos condensadores será nula, se, por algum motivo, se se encontrar perdida a conexão do controlo de frequência. 2) A frequência Fint é passada ao Quadro de Controlo da PSU, através do cabo em fita, inserido em PC5. 3) Aquando da concretização da estimulação, ocorre bloqueio de carga do condensador de HV, durante 1 ms, de forma a reduzir o stresse exercido sobre os componentes de carga de HV; o circuito envolvente de IC30A gera o pulso, de 1 ms, que é passado, através de PC5, ao Quadro de Controlo da PSU.

#### **Deteção de MIN-OUT**

O MagLite somente poderá ser Ligado (Enabled) se o botão de Configuração do Nível de Saída (Output Level Setup), se encontrar na posição de Mínimo, MIN. A tensão de entrada, a partir do potenciômetro, no painel frontal, é monitorizada por IC24A. O OP-AMP está, aqui, configurado como comparador. Somente quando o botão estiver colocado na posição de MIN o sinal MIN-OUT assumirá o seu nível alto.

#### **Controlo de Estado**

No MagLite, múltiplas partes são monitorizadas. A principal função da Unidade de Controlo de Estado é assegurar que o aparelho não possa ser Ligado (Enabled), para realizar estimulações, se alguma condição de erro estiver presente; então, o Sinal de Estado, STATUS, é utilizado na inibição do disparo do THY de potência, e para descarregar o condensador de HV. IC10 é uma porta lógica OU (OR), de oito entradas, que soma todos os diferentes sinais de erro, sendo que, se algum dos sinais de erro se tornar alto, o sinal STATUS, também, se tornará alto. Em caso de erro, a saída de IC8A tornar-se-à, forçosamente, alta, tornando, então, alto o sinal Armado, ARMED. Quando não se encontram presentes quaisquer sinais de erro, o botão de Pronto, READY, no painel frontal, poderá gerar, uma entrada de relógio, ao IC8A, fazendo-o oscilar, alternadamente (toggle) entre os dois estados Ligado/Desligado (Enabled/Disabled). Se o MagLite estiver Ligado (Enabled), pressionando o botão Ligado/Desligado

(Enabled/Disabled) desligar-se-à o aparelho; pressionando o mesmo botão, somente Ligar-se-à (Enables) o MagLite Desligado ( Disabled ) se o sinal de MIN-OUT for alto. Quando está alto, o sinal ARMED é usado para reiniciar (reset) o Gerador de Time (Tempo) Out, desligar o circuito de Disparo (Trigger), e descarregar o condensador de HV.

#### **Gerador de Time (Tempo) Out, Contador de Pulso Máximo e Oscilador**

Um oscilador, construído em redor de IC5C, é usado para fornecer, uma frequência de 3,41 Hz, ao sistema contador. A frequência pode ser ajustada em P2. O Gerador de Time Out, IC21, calcula esta função de oscilação (de 3,41 Hz). Sempre que um pulso de disparo é recebido, o contador é reiniciado, e, igualmente, o sistema é Desligado (Discastes). Se o sistema for deixado sem ser usado, por mais de 5 minutos, o contador atingirá o estado alto Q11, e o sinal Q11 irá alimentar o Controlo de Estado, como sinal de TIME OUT.

#### **Drive de Tiristor (THY) e Intervalo Mínimo de Pulso**

Quando um pulso de disparo qualificado é recebido (sinal TRIG AQR estando alto) e o sistema se encontra Ligado/Enabled (sinal ARMED estando baixo), o IC, de disparo único, IC15A é despoletado, sendo que este disparo único determina um pulso de duração de 25  $\mu$ s. A saída Q deste IC é usada como comando (drive) do circuito Drive de THY, baseado no FET de baixa potência Q8. A saída, a partir de IC15A, é objecto de mudança de nível, através de C37 e R60, para fornecer, uma (completa) tensão, de comando (drive), de 24 V, ao transformador de disparo, que se encontra em frente da porta do Tiristor (THY) de potência. No estado de Espera (Standby), a tensão de dreno (drain) de Q8, é + 12 V, e, a tensão anódica, de D13, é - 12 V. Quando o pino 6 de IC15A se torna alto, Q8 liga, causando, então, queda da tensão, do dreno, para - 12 V, e, deste modo, o ânodo de D13 atinge a tensão de - 36 V, resultando, então, uma (completa) tensão de 24 V, através de PC14. O sinal é tomado de PC14 e injectado num pequeno transformador de isolamento, instalado perto da Unidade THY/DIO; este transformador de disparo tem uma razão de 2:1, determinando uma excursão de tensão de 12 V, na porta/cátodo do THY de potência. A duração de pulso de 25  $\mu$ s é seleccionada para assegurar uma ligação segura do THY de potência, ainda que mantendo o pulso suficientemente curto, para não ser retida corrente na Bobina, por um lapso de tempo superior a um ciclo de seno completo. Quando ocorre a estimulação, o sinal TRIG - OUT encontrar-se-á alto, durante, aproximadamente, 25  $\mu$ s. Este sinal é utilizado para controlar diversos circuitos. Quando é concretizada uma estimulação, deverá decorrer um lapso de tempo de 200 ms, antes de ser possível a realização de outra estimulação. Esta operação é monitorizada pelo IC30B.

#### **Sinalizadores Bicolores**

O painel frontal do MagLite inclui LEDs bicolores, sendo todos eles comandados a partir de IC12, e consistindo em circuitos inversores de potência. A resistência em série, de 1 K $\Omega$ , permite fornecer uma corrente, de LED, de, aproximadamente, 10 mA, por diodo.

#### **Disparos (Triggers) Externos**

Os disparos (Triggers) externos IN/OUT são manuseados através do conector DIN de 5 pólos, no painel posterior. Quando uma estimulação é realizada, o sinal TRIG-OUT, é submetido a função de relé, através do comutador de nível Q14/D28, resultando um sinal compatível com TTL. Dependendo da posição do comutador B, a porta lógica OU Exclusivo, Exclusive-OR, IC25A, inverte ou, simplesmente, faz o tamponamento/amortecimento (buffers) do sinal TRIG-OUT. Os disparos de entrada são condicionados, por D30/Q13, para permitir a compatibilidade com os níveis de entrada de CMOS e TTL. Dependendo da posição do interruptor/comutador A, a porta lógica OU Exclusivo, Exclusive-OR, IC25B, inverte ou, simplesmente, faz o tamponamento/amortecimento (buffers) o sinal TRIG-IN. O IC25C assegura a activação das funções de Pull-Up ou Pull-Down, perante a ausência de uma fonte de disparo externa.

#### **Disparo (Trigger) Rejeitado**

Se os pulsos de disparo forem recebidos dentro de um intervalo de tempo inferior a 200 ms, o indicador Disparo Rejeitado, Trigger Rejected, adquire a cor vermelha. Cada pulso

de disparo chegado (manual ou externo) oscila, à entrada do IC17B. Se o pulso chegar durante o intervalo temporal de 200 ms, gerado por IC30B, o pulso será usado para disparar o IC, monoestável, IC15B, por forma a fornecer um pulso de duração de 1 s. O circuito não detém outro propósito que não o de informar o utilizador sobre a função de Mau Disparo.

#### **Alarme de HV**

O circuito de Alarme de alta tensão não corresponde a uma indicação actualizada da presença, ou não, de tensão no condensador de HV; não há qualquer medição, de tensão do condensador de HV, na Placa de Controlo, sendo que, em vez disso, o circuito detecta a presença/ausência de um conector de Bobina no conector de potência. Se o sinal de comutação, a partir de PC11, não estiver presente, um LED vermelho, do painel frontal, emitirá um sinal luminoso intermitente (de frequência de 1 Hz), e, nenhuma tensão estará presente para activar a PSU (a tensão de + 12 V). Quando o comutador estiver aberto, Q2 deixará de conduzir, resultando um sinal alto à entrada RST de IC2, que determinará uma oscilação de frequência de 1 Hz, controladora do LED vermelho, através da fonte de corrente D4/D5/Q3. Este circuito é apoiado por C5. Se o MagLite for desligado e a Bobina desconectada, então, o LED vermelho continuará a emitir um sinal luminoso intermitente, durante um lapso de tempo de 10 s, indicando que ainda poderá estar presente Alta Tensão (HV). Normalmente, o condensador de HV estará completamente descarregado dentro dos cinco segundos de interrupção de funcionamento do MagLite. Q1 é utilizado como comutador na linha de tensão de 12 V. Quando o interruptor/comutador estiver aberto, Q1 deixará de conduzir, e, a tensão de + 12 V, tornar-se-á baixa. A tensão de + 12 V, gated, é usada na alimentação dos circuitos de activação do Quadro de Controlo da PSU. Este pequeno circuito acarreta segurança extraordinária, na via de informação de descarga, para o Quadro de Controlo da PSU.

### **5.2.6 - SISTEMA DE VISUALIZADORES**

O mostrador de LED verde fornece um valor, medido, do gradiente  $dI/dt$  realmente implicado, após a concretização da estimulação, sendo esta medição efectuada através de um pequeno transformador, de núcleo em toro, instalado sobre o percurso do grande cabo de potência, desde o condensador de alta tensão, até ao Comutador Deslizante de Potência (Slide Power Switch).

Este transformador apresenta características específicas, a saber:

- a) o seu núcleo é constituído por ferrite;
- b) o seu enrolamento primário consiste numa única espira, isto é, o grande cabo de potência passa através do núcleo anelado e o sinal de saída do seu enrolamento secundário assume uma forma de onda, proporcional ao gradiente  $dI/dt$ , similar a uma função co-seno.
- c) o sinal, a partir do Sensor de Corrente, é injectado em PC15, e, subseqüentemente, escalado (scaled) por P3. O IC IC35 é usado como um tampão (buffer), uma vez que a impedância de entrada de IC19 é de 10 K $\Omega$ .

O escalonamento (scaling) é realizado do seguinte modo:

- a) uma Bobina transdutora - por exemplo, a de modelo MC-125 -, com valor conhecido de auto-indutância (10,6  $\mu$ H), é conectada ao MagLite;
- b) o botão rotativo de Configuração de Nível de Saída, Output Level Setup, é rodado, até ao seu limite máximo, e a tensão, através do condensador de potência, é medida;
- c) o valor mostrado será, agora, ajustado, por forma a ser fornecida uma leitura da relação  $V_{cap}/L(\text{Indução})_{bob}(\text{Bobina})$ ;
- d) durante o ajustamento, estimulações são concretizadas, para serem verificados os resultados.

O componente principal do Controlo de Visualizadores é o IC19, AD7569, um subsistema AD de 8 bit. Este IC é utilizado para funcionar como um amplificador de

Amostragem(S)/Retenção(H), seguido de um conversor Analógico/Digital (A/D) e um conversor Digital/Analógico (D/A). Quando uma amostra de comando é apresentada ao pino 18, a parte conversora A/D converte o sinal analógico de entrada, no pino 23, e no pino 19, o sinal de Ocupado, BUSY, é activado tão cedo quanto o término da conversão. Este sinal é utilizado como entrada em IC22A - um IC, de disparo único, de duração de 8  $\mu$ s -, cuja saída força AD7569, primeiramente, a concretizar a leitura da saída do conversor A/D, depois, a realizar um comando escrito do byte lido, para o conversor D/A. Após este ciclo, a saída analógica do componente, ao pino 2, retém (holds) o valor, amostrado, da entrada. O IC IC22B é usado para efectivar um atraso de 8  $\mu$ s, entre o tempo em que o comando da estimulação - isto é, TRIG-OUT - é fornecido e o tempo em que o comando de S/H é fornecido a AD7569. Desta maneira, atrasos curtos, transitórios, durante o início da estimulação, poderão ser ignorados.

## **6 – ESTUDO DO ESTADO DA ARTE E PERSPECTIVAS FUTURAS QUANTO À UTILIZAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA**

### **6.1 - ESTADO DA ARTE E TENDÊNCIAS**

No âmbito da Terapêutica Neurocognitiva, a TMS demonstrou eficácia quanto à melhoria de: velocidade de processamento central/cerebral da informação; atenção selectiva; retenção e evocação de conteúdos mnésicos; formação de memória implícita (sendo esta mediada por centros cerebrais subcorticais); atenção espacial.

O seu uso clínico está aprovado no Canadá e em Israel, para tratamento do Síndrome Depressivo.

Como instrumento de investigação em Neurociência Cognitiva a TMS futuramente será aplicada em estudos de: especialização funcional de áreas cerebrais implicadas no desempenho de tarefas-alvo; conectividade, interacção e integração funcional de circuitos neuronais; “timing” necessário para o envolvimento de área(s) cerebra(is)/circuitos neuronais numa determinada tarefa-alvo; neuroplasticidade e reorganização funcional do cérebro; seus efeitos sobre os sistemas de neurotransmissores.

### **6.2 – OPTIMIZAÇÃO DA MONITORIZAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA (TMS): TMS COM MONITORIZAÇÃO CONTEMPORÂNEA, DA ACTIVIDADE CEREBRAL, POR ESPECTROSCÓPIA LASER DE BANDA PERTO DO INFRA-VERMELHO (NIRS)**

A actividade do cérebro é caracterizada pela despolarização dos neurónios, de que resulta activação do metabolismo e aumento secundário do suprimento sanguíneo de glucose aos tecidos do Sistema Nervoso Central (SNC). A Espectroscopia de Banda Perto do Infra-Vermelho (NIRS) é uma tecnologia que utiliza a luz coerente (LASER) na banda do Infra-Vermelho, para determinar a oxigenação cerebral, o fluxo sanguíneo, e o estado metabólico do cérebro. Os óptodos são posicionados em lados opostos ou de acordo com ângulos agudos, da cabeça. A luz entra na cabeça através de um óptodo e uma fracção dos fótons é capturada por um segundo óptodo e direccionada, através de fibras ópticas, para um instrumento de medida. Múltiplos óptodos emissores e detectores/receptores poderão ser colocados numa banda cefálica, de modo a se conseguir imagens tomográficas do cérebro. O método baseia-se no facto de a luz próximo da banda do infra-vermelho (comprimento de onda de 700-1000 nm) poder ultrapassar facilmente a pele e o tecido ósseo. Faz uso das (características) bandas de absorção da hemoglobina oxigenada e desoxigenada e da enzima mitocondrial citocromo-oxidase (cit. a3). A NIRS possui uma grande afinidade

para o oxigénio (a redução do oxigénio ocorre somente após a queda da sua saturação, a níveis muito baixos e quando a maioria da hemoglobina se encontra desoxigenada). A profundidade de tecido cerebral que pode ser medida varia tipicamente entre 1 cm e 3 cm. A imagiologia funcional por NIRS é uma aplicação do método de “tempo de fuga”, que consiste na emissão de pulso breve de radiação LASER, na direcção de um tecido absorvente, e no registo da resposta temporal (“tempo de fuga”) dos fotões a uma determinada distância da fonte emissora, permitindo a separação dos efeitos devidos à absorção da luz dos efeitos devidos à dispersão da luz (usando-se, para o efeito, uma aproximação matemática baseada na teoria da difusão). Os efeitos da dispersão da luz, que poderão ser objecto de mapeamento óptico, adicionalmente ao estado da hemoglobina, iluminarão a interacção eléctrica e vascular que determina o estado funcional do cérebro. Estudos com animais demonstraram que a oxigenação da hemoglobina e da cit. a3 se correlacionam com variações do fluxo sanguíneo cerebral. O cit. a3 é o membro terminal da cadeia respiratória mitocondrial, sendo necessária a conversão de Adenosina Di-Fosfato (ADP) em Adenosina Tri-Fosfato (ATP). As mitocôndrias são essenciais à manutenção celular de um gradiente de tensão electro-iónica através da membrana celular, e a processos de controlo do ião Cálcio,  $Ca^{2+}$  intracelular. Do défice, na cadeia respiratória de transferência de electrões, da fosforilação oxidativa celular, com diminuição dos níveis moleculares da ATP decorrem várias consequências. A interferência na função da bomba de Sódio( $Na^+$ )/Potássio( $K^+$ )ATPase despolariza a membrana celular, o que permite a acumulação intracelular de  $Na^+$ ; este excesso de  $Na^+$  contraria o bloqueio, dependente de tensão electro-iónica, dos canais iónicos associados com os receptores glutamatérgicos de tipo N-Metil-D-Aspartato (NMDA), pelo Magnésio ( $Mg^{2+}$ ), de que decorre a abertura dos canais de  $Ca^{2+}$  (dependentes de tensão electro-iónica), com a entrada e a saída, na/da célula, de, respectivamente,  $Ca^{2+}$  e  $Na^+$ . Um défice do metabolismo energético mitocondrial também impede a expulsão da célula, do  $Ca^{2+}$ , assim como o seu comportamento intracelular no retículo endoplásmico, dependente de ATP, de que poderá decorrer a lipólise citoplasmática. Estudos demonstrando um aumento consistente da oxidação do cit. a3, durante a activação funcional não imagiológica indicam que a imagiologia regional do estado redox do cit. a3 pode evidenciar disfunção cerebral localizada. Noxas, como a hipóxia, a isquémia e a infecção desencadeiam uma cascata de acontecimentos que inclui a rápida despolarização neuronal, com libertação pré-sináptica do aminoácido neuro-excitatório, neuro-excitotóxico, glutamato. Seguir-se-á uma sobre-activação de múltiplos receptores pós-sinápticos glutamatérgicos, causando a mobilização intra-celular de  $Ca^{2+}$ , nos neurónios do SNC. A subsequente lesão determinada pelos radicais livres de oxigénio é a responsável pela manutenção do processo auto-lesivo. A inibição da cadeia respiratória mitocondrial poderá levar à fuga de Cit. a3 da mitocôndria, determinante de uma cascata citoplasmática que culminará na morte celular programada (apoptose). A detecção precoce destes eventos é importante na determinação dos tempos de intervenção terapêutica. A falha da activação funcional regional do cérebro, tal como demonstrada pela imagiologia por NIRS, poderá fornecer uma medida eficaz da iminência de falência energética mitocondrial, que envolvem variações da dispersão da luz, forem susceptíveis de serem reconhecidos, então será possível testar intervenções terapêuticas. E é neste contexto preciso que se insere a Estimulação Magnética Transcraniana (TMS), com a vantagem de, nesta conjunção com a NIRS, não se colocar quaisquer questões respeitantes a Compatibilidade Electromagnética.

## **7 - CONCLUSÕES/DISCUSSÃO**

A Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) consiste na excitação do cérebro humano através de indução electromagnética, permitindo a interferência, não invasiva, com o funcionamento deste órgão.

Nesta dissertação, são desenvolvidos os modelos dos aspectos físicos em que se fundamenta a técnica de TMS, e é realizado o estudo de um estimulador magnético, numa perspectiva da Engenharia de Instrumentação Médica.

Apesar de implicar - além do córtex cerebral -, circuitos subcorticais/límbicos, e de produzir efeitos imediatos e de longa duração, a actual amplitude de espectro de eficácia confirmada da TMS, em Terapêutica Psiquiátrica, está condicionada a uma compreensão incompleta quer dos seus efeitos neurobiológicos quer da Fisiopatologia das doenças neuropsiquiátricas.

No âmbito da Terapêutica Neurocognitiva, a TMS demonstrou eficácia quanto à melhoria de: velocidade de processamento central/cerebral da informação; atenção selectiva; retenção e evocação de conteúdos mnésicos; formação de memória implícita (mediada por centros cerebrais subcorticais); e, atenção espacial.

Em Psiquiatria, a TMS tem a sua eficácia confirmada no tratamento do Síndrome Depressivo (cursando, ou não, com Actividade Alucinatória Auditiva).

Quanto à optimização da arquitectura de Engenharia Electrónica da técnica de TMS, recomenda-se a atenção dos fabricantes para alguns aspectos.

Os tiristores utilizados nos circuitos de pulso magnético deverão ser capazes de suportar valores elevados dos gradientes  $dV/dt$  e  $dI/dt$  sem se tornar electricamente condutores, sendo aconselhável, para este efeito, a utilização de múltiplos tiristores ligados em série. Múltiplos Circuitos de Snubber deverão integrar os futuros estimuladores magnéticos, de modo a otimizar a protecção contra a sobrecarga de tensão.

Na construção das Bobinas, deverão ser usados, com maior frequência, condutores de maior diâmetro, de maneira a reduzir as forças mecânicas produzidas pela corrente eléctrica. As Bobinas deverão incorporar sensores de temperatura e sistema de arrefecimento. O aumento da resistência eléctrica traduzido pelo efeito de proximidade da pele poderá ser contrabalançado através do uso de espiralização de condutores entrelaçados (técnica “litz”). A espiralização tubular não acarreta um significativo aumento da resistência eléctrica, sendo até recomendada, de modo a permitir a circulação, dentro da própria espiralização, do líquido do sistema de arrefecimento. Os materiais usados no isolamento da Bobina (verniz, filme, papel “mylar”) deverão deter a necessária capacidade dieléctrica e resistir aos solventes utilizados no fabrico do seu invólucro (resina epoxi, espuma de poliuretano).

Futuros desenvolvimentos quanto ao entendimento dos mecanismos, através dos quais, a TMS altera a função neuronal, acarretarão um aumento da capacidade da TMS para responder às questões ora colocadas em Neurociência assim como, no âmbito da Neuropsiquiatria Clínica, para tratar uma maior diversidade de doenças neuropsiquiátricas. Neste contexto, perspectiva-se o uso futuro da técnica de Espectroscopia LASER de Banda Perto do Infra-Vermelho (NIRS), durante a administração da TMS, com o objectivo de monitorizar a actividade do cérebro.

### **ORIENTADOR DE DISSERTAÇÃO**

Prof. Diamantino Freitas, do Departamento de Engenharia Electrotécnica e de Computadores (DEEC) da Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto (FEUP), Portugal.

## AGRADECIMENTOS

Agradece-se ao Orientador de Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica - Prof. Diamantino Freitas, do Departamento de Engenharia Electrotécnica e de Computadores (DEEC) da Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto (FEUP) -, à empresa Dantec/Medtronic (Skovlunde, Dinamarca) e à Sociedade Internacional para a Estimulação Transcraniana [<http://www.ists.unibe.com>; [psi.unibe.ch/TMS.htm](http://psi.unibe.ch/TMS.htm) (de que o autor é membro co-fundador)], o suporte técnico disponibilizado.

Agradece-se, aos estabelecimentos académicos adiante discriminados, a oportunidade concedida de Formação e Investigação em Estimulação Magnética Transcraniana (TMS): Helsinki University/BioMag Institute - Finland; Harvard Medical School (HMS) - United States of America; Medical University of South Carolina (MUSC) - United States of America; Ben-Gurion University - Israel.

Aos docentes adiante nomeados, agradecem-se os esclarecimentos técnicos oportunos, assim como as devidas autorizações para reprodução de dados bibliográficos da sua autoria: Prof. Dr. José Luís Simões da Fonseca, Serviço de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal; Prof. Dr. Adriano Vaz Serra, Serviço de Psiquiatria dos Hospitais Universitários de Coimbra (HUC), Coimbra, Portugal; Prof. Dr. António Pacheco Palha, Serviço de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Hospital de São João, Porto, Portugal; Prof. Dra. Graça Ruano, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve, Faro, Portugal; Profs. Drs. Risto Ilmoniemi e Jarmo Ruohonen, BioMag Laboratory of the Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland; Prof. Dr. Jaakko Malmivuo, Ragnar Granit Institute, Tampere University of Technology, Tampere, Finland; Profs. Drs. Robert H. Belmaker e Nimrod Grisaru, Experimental Psychobiology Laboratory, Mental Health Ministry of Israel, Ben-Gurion University of the Negev, Beersheva, Israel; Prof. Dr. Anthony T. Barker, Directorate of Medical Physics and Clinical Technology of the Central Sheffield University Hospitals, Sheffield, United Kingdom; Prof. Dr. Alvaro Pascual-Leone, Transcranial Magnetic Stimulation Laboratory-Harvard Medical School, Boston, United States of America; Prof. Dr. David Cohen, Francis Bitter Magnet Laboratory, Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge-Boston, United States of America; Profs. Drs. Mark George e Ziad Nahas, Center for Advanced Imaging Research, Brain Stimulation Laboratory and Institute of Psychiatry of the Medical University of South Carolina (MUSC), Charleston, United States of America; Prof. Dr. Robert Post, Biological Psychiatry Branch of the National Institutes of Mental Health (NIMH), Bethesda, United States of America; Prof. Dr. Eric M. Wassermann, Brain Stimulation Unit of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) of the National Institute of Health (NIH), Bethesda, United States of America; e, Prof. Dr. Russell J. Andrews, Ames Associate, Neuromodulation and Neuroprotection Research Center, NASA Ames Research Center, Moffet Field, California, United States of America.



## BIBLIOGRAFIA

- Abdeen MA and Stuchly MA. Modelling of magnetic field stimulation of bent neurons. *IEEE Trans Biomed Eng.* 41, 1092-1095. 1994.
- Agnew WF, McCreery DB: Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor cortex evoked potentials. *Neurosurgery.* 20, 143-147. 1987.
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ: Basic mechanisms of magnetic coil excitation of nervous system in humans and monkeys and their applications, in *IEEE/EMBS 10<sup>th</sup> Annual Conference, New Orleans (Maturing Technologies and Emerging Horizons in Biomedical Engineering)*. Washington, DC, McGreggor & Warner. 10-17. 1988.
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ and Cracco JB. Cerebello-frontal cortical projections in humans studied with the magnetic coil. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 85, 265-272. 1992.
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell A, Eberle L. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 74, 458-462. 1989.
- Amassian, VE, Eberle L, Maccabee PJ, et al: Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 85, 291-301. 1992.
- Amassian VE, Henry K, Durkin H, Chice S, Cracco JB, Somasundaram M, Hassan N, Cracco RQ, Maccabee PJ and Eberle L. Human immune functions are differentially affected by left-sided versus right-sided magnetic stimulation of temporo-parieto-occipital cortex. *Neurology.* 44(Suppl 2), A133. 1994.
- Avery DH, Claypoole K, Robinson L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data. *J Nerv Ment Dis.* 187, 114-117. 1999.
- Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 8, 26-37. 1991.
- Barker AT, Freeston IL, Jalinous R and Jarratt JA. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of the human brain. *Lancet.* 1, 1325-1326. 1986.
- Barker AT, Freeston IL, Jalinous R and Jarratt JA. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery.* 20, 100-109. 1987.
- Barker AT, Garnham CW and Freeston IL. Magnetic nerve stimulation: the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output. In Levy WJ, Cracco RQ, Braker AT and Rothwell JC. Editors. *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience*. Amsterdam: Elsevier Science. 227-237. 1991.
- Barker AT, Jalinous R and Freeston I. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet.* 1, 1106-1107. 1985.
- Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, et al: Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery.* 20, 100-109. 1987.
- Barker AT, Garnham CW, Freeston IL: Magnetic nerve stimulation – the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output, in *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience ( Electroencepharography and Clinical Neurophysiology Supplement 43 )*. Edited by Levy WJ, Cracco RQ, Barker AT, et al. Amsterdam, Elseveir. 227-237. 1991.
- Barlow HB, Kohn HL and Walsh EG. Visual sensations aroused by magnetic fields. *Am J Physiol.* 148, 372-375. 1947.
- Bartholow R. Experimental investigations into the functions of the human brain. *Am J Med Sci.* 67, 305-313. 1874.
- Basser PJ and Roth BJ. Stimulation of myelinated nerve axon by electromagnetic induction. *Med Biol Eng Comput.* 29, 261-268. 1991.
- Basser PJ, Wijesinghe R and Roth BJ. The activating function for magnetic stimulation derived from a three-dimensional volume conductor model. *IEEE Trans Biomed Eng.* 39, 1207-1210. 1992.
- Beckers G and Zeki S. The consequences of inactivating areas V1 and V5 on visual motion perception. *Brain.* 118, 49-60. 1995.
- Beer B. Uber das Auftrafen einer objective Lichtempfindung in magnetischen Felde. *Klin Wochenschr.* 15, 108-109. 1902.
- Belmaker R, Fitzgerald P, George MS, Lisanby HS, Pascual-Leone A, Schlaepfer TE and Wassermann E. Managing the Risks of Repetitive Transcranial Stimulation. *CNS Spectrums.* 8(7):489. 2003
- Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Mercuri B and Manfredi M. Electrical and magnetic transcranial stimulation in patients with corticospinal damage due to stroke or motor neurone disease. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 81, 389-396. 1996.
- Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry.* 47, 332-337. 2000.

Bickford RG and Fremming BD. Neural Stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. 6<sup>th</sup> Int Conf Med Electr Biol Eng. Tokyo. Abstract 7-6. 1965.

Boechat-Barros R, Brasil-Neto JP. Transcranial magnetic stimulation in depression: results of bi-weekly treatment. *Rev Bras Psiquiatr.* 26, 100-102. 2004.

Bohning DE. Introduction and overview of TMS physics. Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry (edited by George MS and Belmaker RH). American Psychiatric Press. 2000.

Bohning DE, Pecheny AP, Epstein CM, et al: Mapping transcranial magnetic stimulation (TMS) fields in vivo with MRI. *Neuroreport.* 8, 2535-2538. 1997.

Bohning DE, Shastri A, Nahas Z, et al: 3 D vector magnetic field of TMS coil from in vivo multiple-slice MR Z-component phase maps (abstract). *Med Phys.* 25, A211. 1998.

Bohning DE, Shastri A, Nahas Z, Loberbaum JP, Andersen SW, Dannels WR, Haxthausen EU, Vincent DJ, George MS. Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation (TMS). *Invest Radiol.* 33, 336-340. 1998.

Bohning DE, Shastri A, McConnell KA, et al: A combined TMS/fMRI study of intensity dependent TMS over motor cortex. *Biol Psychiatry.* 45, 385-394. 1999.

Borojerd B, Phipps M, Kopylev L, Wharton CM, Cohen LG, Grafman J. Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology.* 56, 526-528. 2001.

Bostock H: The strength-duration relationship for excitation of myelinated nerve: computed dependence on membrane parameters. *J Physiol (London )* 341, 59-74. 1983.

Boutros NM, Gueorguieva R, Hoffman RE, Oren DA, Feingold A, Berman RM. Lack of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation (TMS) course for treatment-resistant depression. *Psychiatry Res* 113, 245-254. 2002.

Branson NM, Tofts PS: Analysis of the distribution of current induced by a changes magnetic field in a volume conductor. *Phys Med Biol.* 36, 161-168. 1991.

Brow P. Shocking safety concerns. *Lancet.* 348, 959. 1996.

Brasil-Neto JP, Boechat-Barros R, da Mota-Silveira DA. The use of slow-frequency transcranial magnetic stimulation (S-rTMS) in the treatment of depression at Brasilia University Hospital: preliminary findings. *Arq Neuropsiquiatr.* 61, 83-86. 2003.

Brunholzl C and Claus D. Central motor conduction time to upper and lower limbs in cervical cord lesions. *Arch Neurol.* 51. 245-249. 1994.

Caramia MD, Iani C and Bernardi G. Cerebral plasticity after stroke as revealed by ipsilateral responses to magnetic stimulation. *Neuroreport.* 7, 1756-1760. 1996.

Carter N and Zee DS. The anatomical localization of saccades using functional imaging studies and transcranial magnetic stimulation. *Curr Opin Neurol.* 10, 10-17. 1997.

Catafau AM, Perez V, Gironell A, et al. Single Positron Emission Computed Tomography (SPECT) mapping of cerebral activity changes induced by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in depressed patients: a pilot study. *Psychiatry Res.* 106, 151-160. 2001.

Cerri G, De Leo R, Moglie F and Schiavoni A. An accurate 3-D model for magnetic stimulation of the brain cortex. *J Med Eng Technol.* 19, 7-16. 1995.

Chan CY, Nicholson C: Modulation by applied electric fields of Purkinje and stellate cell activity in the isolated turtle cerebellum. *J Physiol ( London ).* 371, 89-114. 1986.

Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M and Cohen LG. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 105, 415-421. 1997.

Chokroverty S. *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology.* Boston: Butterworth. 1990.

Chokroverty S, Deutsch A, Guha C, Gonzalez A, Kwan P, Burger R and Goldberg J. Thoracic spinal nerve and root conduction: a magnetic stimulation study. *Muscle Nerve.* 18, 987-991. 1995.

Chokroverty S, Flynn D, Picone M, Chokroverty M and Belsh J. Magnetic coil stimulation of the human lumbosacral vertebral column: site of stimulation and clinical applications. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 89, 54-60. 1993.

Classen J, Witte OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H and Benecke R. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 94, 19-25. 1995.

Coburn B: Neural modelling in electric stimulation. *CRC Crit Rev Biomed Eng.* 17, 133-178. 1989.

Cohen D and Cuffin BN. Developing a more focal magnetic stimulator. Part I: some basic principles. *J Clin Neurophysiol.* 8, 102-111. 1991.

Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, Corwell B, Faiz L, Dambrosia J, Honda M, Sadato N, Gerloff C, Catalá MD and Hallett M. Functional relevance of crossmodal plasticity in blind humans. *Nature.* 389, 180-183. 1997.

Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, et al: Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation: technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 75, 350-357. 1990.

Conca A, Di Pauli J, Beraus W, et al. Combining high and low frequencies in rTMS antidepressive treatment: preliminary results. *Human Psychopharmacology.* 17, 253-356. 2002.

Conca A, Koppi S, König P, Swoboda E, Krecke N. Transcranial magnetic stimulation: a novel antidepressive strategy? *Neuropsychobiology*. 34, 204-207. 1996.

Counter SA, Borg E and Olofsson A. Oto-traumatic effects of computer simulated magnetic coil impulse noise: analysis of mechanisms. *Acta Oto-Laryngol*. 113, 699-705. 1993.

Conca A, Swoboda E, König P, et al. Clinical impacts of single transcranial magnetic stimulation (sTMS) as an add-on therapy in severely depressed patients under SSRI treatment. *Hum Psychopharmacol*. 15, 429-438. 2000.

Cracco RQ, Amassian VE, Maccabee PJ and Cracco JB. Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 74, 417-424. 1989.

Cracco RQ, Amassian VE, Maccabee PJ and Cracco JB. Flow of symbolic visual information from retina to vocalization. 6<sup>th</sup> Symp on Clinical Use of Magnetic Stimulation. Kyoto, Japan. 28-30. 1995.

Cros D, Day TJ and Shahani BT. Spatial dispersion of magnetic stimulation in peripheral nerves. *Muscle Nerve*. 13, 1076-1082. 1990.

Cuffin BN and Cohen D. Magnetic fields of a dipole in special volume conductor shapes. *IEEE Trans Biomed Eng*. 24, 372-381. 1977.

Dantec/Medtronic Functional Diagnostics A/S. Dantec/Medtronic Magnetic Stimulator MagLite Service Manual & Circuit Diagrams (covering instruments with serial # 801 and up). Reg.#9150B5671. Tonsbakken 16-18, DK-2740, Skovlunde-Denmark. April 1993.

D'Arsonval A. Dispositifs pour la mesure des courants alternés de toutes fréquences. *C R Soc Biol (Paris)*. 3, 450-457. 1896.

D'Inzeo G, Esselle KP, Pisa S and Stuchly MA. Comparison of homogeneous and heterogeneous tissue models for coil optimization in neural stimulation. *Radio Sci*. 30, 245-253. 1995.

Day BL, Thompson PD, Dick JP, Nakashima K and Marsden CD. Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci Lett*. 75, 101-106. 1987.

De Leo R, Cerri G, Balducci G, Moglie F, Scarpino O and Guidi M. Computer modelling of brain cortex excitation by magnetic field pulses. *J Med Eng Technol*. 16, 149-156. 1992.

Devinsky O. Electrical and magnetic stimulation of the central nervous system. Historical overview. *Adv Neurol*. 63, 1-16. 1993.

Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord*. 4, 94-95. 2002.

Dragasevic N, Potrebic A, Damjanovic A, Stefanova E, Kostic VS. Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation (S-rTMS) in depressed patients with Parkinson's disease: an open study. *Mood Disord*. 17, 528-532. 2002.

Dunlap K. Visual sensations from the alternating magnetic field. *Science*. 33, 68-71. 1911.

Durand D, Ferguson AS and Dalbasti T. Effect of surface boundary charge on neuronal magnetic stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 39, 58-64. 1992.

Durand D, Ferguson AS, Dalbasti T: Induced electric fields by magnetic stimulation in non-homogeneous conducting media, in *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 11<sup>th</sup> Annual Conference*. New York, IEEE. 1252-1253. 1989.

Eaton H. Electric field induced in a spherical volume conductor from arbitrary coils: application to magnetic stimulation and MEG. *Med Biol Eng Comput*. 30, 433-440. 1992.

Epstein CM, Lah JJ, Meador K, et al: Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology*. 47, 1590-1593. 1996.

Eschweiler GW, Wegerer C, Schlotter W, et al. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res*. 99, 161-172. 2000.

Esselle KP and Stuchly MA. Quasi-static electric field in a cylindrical volume conductor induced by external coils. *IEEE Trans Biomed Eng*. 41, 151-158. 1994

Esselle KP and Stuchly MA. Cylindrical tissue model for magnetic field stimulation of neurons: effects of coil geometry. *IEEE Trans Biomed Eng*. 42, 934-941. 1995.

Eyre J, Flecknell P, Kenyon B, Koh T and Miller S. Acute effects of electromagnetic stimulation of the brain on cortical activity, cortical blood flow, blood pressure and heart rate in the cat: an evaluation of safety. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 53, 507-513. 1990.

Fabre I, Galinowski A, Oppenheim C, et al. Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in vascular depression: an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 19, 833-842. 2004.

Fauth C, Meyer BU, Prosiel M, Zihl J and Conrad B. Seizure induction and magnetic stimulation after stroke. *Lancet*. 339, 362. 1992.

Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E. Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety*. 7, 65-68. 1998.

Ferguson AS, Durand D, Dalbasti T: Optimization of coil design for neuronal excitation by magnetic stimulation, in IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 11<sup>th</sup> Annual Conference. New York, IEEE. 1254-1255. 1989.

Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, et al. The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 10, 20-25. 1998.

Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, De Castela A, Kulkarni J. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 60, 145-153. 2003.

Foster KR, Schwan HP: Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review. *CRC Crit Rev Biomed Eng.* 17, 25-104. 1989.

Gamba HR, Delpy DT: Measurement of electrical current density distribution within the tissues of the head by magnetic resonance imaging. *Med Biol Comput.* 36, 165-170. 1998.

Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H, et al. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J Affect Disord.* 64, 271-275. 2001.

Garcia-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M, et al. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as add-on treatment in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 71, 546-548. 2001.

Garnham CW, Barker AT, Freeston IL: Measurement of the activity function of magnetic stimulation using combined electrical and magnetic stimuli. *J Med Eng Technol.* 19, 57-61. 1995.

Gates JR, Dhuna A, Pascual-Leone A. Lack of pathological changes in human temporal lobe after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia.* 33, 504-508. 1992.

Geddes LA. History of magnetic stimulation of the nervous system. *J Clin Neurophysiol.* 8, 3-9. 1991.

Geddes LA, Bourland JD: The strength-duration curve. *IEEE Trans Biomed Eng.* 32, 458-459. 1985.

Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 21, 105-110. 1997.

George MS, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in neuropsychiatry. American Psychiatric Press. 2000.

George MS, Nahas Z, Molloy M, et al. A Controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry.* 48, 962-970. 2000.

George MS, Stallings LE, Speer AM, et al: Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) changes relative perfusion locally and remotely. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 14, 161-170. 1999.

George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, Greenberg BD, Hallett M and Post RM. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry.* 154, 1752-1756. 1997.

George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppedn A, Ketter TA, Callahan A, Basser P, Hallett M and Post RM. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport.* 6, 1853-1856. 1995.

George MS, Wassermann EM, Williams WA, Stepped J, Pascual-Leone A, Basser P, Hellett M and Post RM. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J neurophysiol Clin Neurosci.* 8 172 – 180. 1996.

Gonçalves EM. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and its Use in Neuropsychiatry. *European Psychiatry - The Journal of the Association of European Psychiatrists (AEP).* Editors: Henning Sass and Philippe H. Robert. Vol. 21 – Suppl. 1. p. S196. March 2006.

Gonçalves EM. Towards DSM-V and ICD-11 Classifications of Mixed Episode/State (a Dipolar Structure/Disorder, a non-Bipolar Disorder Category). *Bipolar Disorders. Translational Neuroscience and Genetics.* Blackwell-Sinergy. vol. 8, issue s1, p. 60, doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00379\_25.x. August 2006.

Grandori F and Ravazzani P. Magnetic stimulation of the motor, cortex – theoretical considerations. *IEEE Trans Biomed Eng.* 38, 180-191. 1991.

Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schepfer TE, Altemus M, Wassermann EM, Post RM and Murphy D. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry.* 154, 867-869. 1997.

Grisaru N, Yaroslavsky U, Abarbanel J, Lambert T, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology.* 4, 287-288 (abstract). 1994.

Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is as effective as electroconvulsive therapy (ECT) in the treatment of non-delusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry.* 47, 314-324. 2000.

Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy (ECT) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in severe and resistant non-psychotic major depression. *Biol Psychiatry.* 53, 324-331. 2003.

Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a useful tool for clinical neurophysiology. *Ann Neurol.* 40, 344-345. 1996.

Hallet M and Chokroverty S. *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. Elsevier Inc. Philadelphia. 2005.

Hallett M, Cohen LG, Nilsson J and Panizza M. Differences between electrical and magnetic stimulation of human peripheral nerve and motor cortex. In Chokroverty S. Editors. *Magnetic Stimulation in clinical Neurophysiology*. Stoneham MA: Butterworth. 275-287. 1990.

Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC ; Singh KD, Barlow J, Hughes DG, Tallis RC and Thompsos DG. The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease. *Nature Med.* 2, 1217-1224. 1996.

Hamalainen M and Sarvas J. Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data. *IEEE Trans Biomed Eng.* 26, 165-171. 1989.

Hamalainen MS and Ilmoniemi RJ. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput.* 32, 35-42. 1994.

Hatefi Y. The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system. *Annu. Rev. Biochem.* 54, pp. 1015-1068. 1985

Heller L and van Hulsteyn DB. Brain stimulation using electromagnetic sources: theoretical aspects. *Biophys J.* 63, 129-138. 1992.

Herwig U, Lampe Y, Juengling FD, et al. Add-on rTMS for treatment of depression: a pilot study using stereotaxic coil-navigation according to Positron Emission Tomography (PET) data. *J. Psychiatr Res.* 37, 267-275. 2003.

Hinkle PC, Kumar MA, Resetar A and Harris DL. Mechanistic stoichiometry of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Biochemistry* 30, pp. 3579-3582. 1991.

Hitachi Medical Systems. *Principles of Optical Topography and Measurement of Near-Infrared Light*. 2006.

Hoflich G, Kasper S, Hufnagel A, et al: Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression - a report of two cases. *Human Psychopharmacology.* 8, 361-365. 1995

Holtzheimer PE, 3<sup>rd</sup>, Russo J, Claypoole KH, Roy-Byrne P, Avery DH. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety.* 19, 24-30. 2004.

Homberg V and Netz J. Generalised seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. *Lancet.* 2, 1223. 1989.

Hoppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures: high frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex, compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 253, 103-109. 2003.

Hyodo A and Ueno S. Nerve excitation model for localized magnetic stimulation of finite neuronal structures. *IEEE Trans Magn.* 32, 5112-5114. 1996.

Ilmoniemi RJ and Grandori F. Device for applying a programmable excitation electric field to a target. Patent FI/100458 (issued 15.12.1997), patent pending EP/94203134. Filed 13.10.1993.

Ilmoniemi RJ, Hamalainen MS and Knuutila J. The forward and inverse problems in the spherical model. In Weinberg H, Stroink G and Katila T. Editors. *Biomagnetism, Applications and Theory*. New York: Pergamon Press. 278-282. 1985.

Ilmoniemi RJ, Karhu J, Ruohonen J and Virtanen J. Method and apparatus for mapping cortical connections. Patent pending FI/964387 and PCT/F197/00664. Filed 30.10.1996.

Ilmoniemi RJ, Ruohonen J, Kamppuri J and Virtanen J. Stimulator head and method for attenuating noise from the stimulating coil. Patent pending FI/974371. Filed 28.11.1997.

Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, et al: Neuronal response to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport.* 8, 3537-3540. 1997.

Irwin DD, Rush S, Evinger R, Lepeschkin D, Montgomery B and Weggel R. Stimulation of cardiac muscle by a time-varying magnetic field. *IEEE Trans Magn.* 6, 321-322. 1970.

Izumi S, Takase M, Arita M, Masakado Y, Kimura A and Chino N. Transcranial magnetic stimulation-induced changes in EEG and responses recorded from the scalp of healthy humans. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 103, 319-322. 1997.

Jackson JD. *Classical Electrodynamics*. New York: John Wiley & Sons. 1975.

Jahanshahi M, Ridding MC, Limousin P, Fogel W, Dressler D, Fuller R, Brown RG, Brow P and Rothwell JC. Rapid rate transcranial magnetic stimulation – a safety study. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 105, 422-429. 1997.

Jalinous R. Technical and practical aspects of magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 8, 10-25. 1991.

Jalinous R. *Guide to Magnetic Stimulation*. Magstim Company Ltd. 1997.

Janicak PG, Dowd SM, Martis B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus Electroconvulsivetherapy (ECT) for major depression: preliminary results of a randomized trial. *Biol Psychiatry.* 51, 659-667. 2002.

Jennum P, Friberg L, Fuglsang-Frederiksen A and Dam M. Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 44, 269-273. 1994.

Ji RR, Schlapfer TE, Aizenman CD, et al: Repetitive magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95, 15635-15640. 1998.

Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry*. 55, 398-405. 2004.

Joy M, Scott G, Henkelman M: In-vivo detection of applied electric currents by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 7, 89-94. 1989.

Kandler R. Safety of transcranial magnetic stimulation. *Lancet*. 335, 469-470. 1990.

Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress Anxiety*. 19, 59-62. 2004.

Kew JJM, Ridding MC, Rothwell JC, Passingham RE, Leigh PN, Sooriakumaran S, Frackowiak RSJ and Brooks DJ. Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J. Neurophysiol*. 72, 2517-2524. 1994.

Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry*. 46, 1603-1613. 1999.

Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 56, 315-320. 1999.

Kirkaldie M, Pridmore S and Reid P. Bridging the skull: electroconvulsive therapy (ECT) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in psychiatry. *Convulsive Ther*. 13, 83-91. 1997.

Kobayashi M, Ueno S and Kurakawa T. Importance of soft tissue inhomogeneity in magnetic peripheral nerve stimulation. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 105, 406-413. 1997.

Koerselman F, Laman D, van Duijin H, van Duijin M, Willems M. A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychiatry*. 65, 1323-1328. 2004.

Kolbinger H, Hoflich G, Hufnagel A, et al: Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression - a pilot study. *Human Psychopharmacology*. 10, 305-310. 1995.

Kolin A, Brill NQ and Broberg PJ. Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field. *Proc Soc Exp Biol Med*. 102, 251-253. 1959.

Kong JA. *Theory of Electromagnetic Waves*. New York: John Wiley & Sons. 1975

Krassowska W and Neu JC. Response of a single cell to an external electric field. *Biophys J*. 66, 1768-1776. 1994.

Krings T, Buchbinder BR, Butler W, Chiappa KH, Jiang HJ, Rosen BR and Cosgrove GR. Stereotactic transcranial magnetic stimulation: correlation with direct electrical cortical stimulation. *Neurosurgery*. 41, 1319-1326. 1997.

Krings T, Naujokat C and Graf v Keyserlink D. Representation of cortical motor function as revealed by stereotactic transcranial magnetic stimulation. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 109, 85-93. 1998.

Kujirai T, Sato M, Rothwell JC and Cohen LG. The effect of transcranial magnetic stimulation on median nerve somatosensory evoked potentials. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 89, 227-234. 1993.

Lewko JP, Tarkka IM and Dimitrijevic MR. Neurophysiological assessment of the motor and sensory spinal pathways in chronic spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci*. 7, 225-234. 1995.

Lisanby SH, Pascual-Leone A, Sampson SM, Boylan LS, Burt T, Sackeim HA. Augmentation of sertraline antidepressant treatment with transcranial magnetic stimulation. *Biol Psychiatry*. 49, 81S. 2001.

Liu JL and Faust U. Analysis of coil parameters for magnetic stimulation. *Techn Health Care*. 2, 43-52. 1994.

Loo CK, Mitchell P, Croker VM, et al. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med*. 33, 33-40. 2003.

Loo CK, Mitchell P, Sachdev P, McDarmont B, Parker G, Gandevia S. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 156, 946-948. 1999.

Maass J and Asa M. Contactless nerve stimulation and signal detection by inductive transducer. *IEEE Trans Magn*. 6, 322-326. 1970.

Maccabee PJ, Amassian VE, Cracco RQ and Eberle LP. Mechanisms of neuromagnetic stimulation of peripheral nerve. In Nilsson J, Panizza M and Grandori F. Editors. *Advances in Magnetic Stimulation: Mathematical Modeling and Clinical Applications*. Pavia, Italy: Salvatore maugeri Foundation. 117-128. 1996.

Maccabee PJ, Amassian VE, Cracco RQ, Eberle LP and Rudell AP. Mechanisms of peripheral nervous system stimulation using the magnetic coil. *Electroenceph clin Neurophysiol Suppl*. 43, 344-361. 1991.

Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle L and Cracco RQ. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerves in vitro: locus of excitation. *J Physiol*. 460, 201-219. 1993.

Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle L, Rudell A, Cracco RQ, Lai K and Somasundaram M. Measurement of the electric field induced into inhomogeneous conductors by magnetic coils: application to human spinal neurogeometry. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 81, 224-237. 1991.

Maccabee PJ, Eberle L, Amassian VE, et al: Spatial distribution of the electric field induced in a volume by round and figure "8" coils: relevance to activation of sensory nerve fibers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 76, 131-141. 1990.

Magnusson CE and Stevens HC. Visual sensations created by a magnetic field. *Am J Physiol.* 29, 124-136. 1911.

Malmivuo J and Plonsey R. *Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields.* Oxford University Press. New York. 1995.

Manes F, Jorge R, Morcuende M, Yamada T, Paradiso S, Robinson RG. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr.* 13, 225-231. 2001.

Mathis J, Seemann U, Weyh T, Jakob C and Struppler A. The boundary effect in magnetic stimulation. Analysis at the peripheral nerve. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 97, 238-245. 1995.

Matsumiya Y, Yamamoto T, Yarita M, Miyauchi S and Kling JW. Physical and physiological specification of magnetic pulse stimuli that produce cortical damage in rats. *J Clin Neurophysiol.* 9, 278-287. 1992.

Maxwell JC: *Treatise on Electricity and Magnetism*, 3<sup>rd</sup> edition (1891), 2 vols, reprint by Dover, New York. 19-54.

McNeal DR. Analysis of a model for excitation of myelinated nerve. *IEEE Trans Biomed Eng.* 23, 329-337. 1976.

McRobbie D, Foster MA: Thresholds for biological effects of time-varying magnetic fields. *Clinical Physics and Physiological Measurement.* 5, 67-78. 1984.

Merton PA and Morton HB, Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature.* 285, 227. 1980.

Menkes DL, Bodnar P, Ballesteros RA, Swenson MR. Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF-rTMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 67, 113-115. 1999.

Merton PA and Morton HB, Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature.* 285, 227. 1980.

Meyer BU and Roricht S. Scalp Potentials recorded over the sensorimotor region following magnetic stimulation over the cerebellum in man: considerations about the activated structures and their potential diagnostic use. *J Neurol.* 242, 109-112. 1995.

Meyer BU, Roricht S and Woiciechowsky C. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol.* 43, 360-369. 1998.

Michelucci R, Valzania F, Passarelli D, Santangelo M, Rizzi R, Buzzi AM, Tempestini A and Tassinari CA. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology.* 44, 1697-1700. 1994.

Mille MB, Fendrich R, Eliassen JC, Demirel S and Gazzaniga MS. Transcranial magnetic stimulation: delays in visual suppression due to luminance changes. *Neuroreport.* 7, 1740-1744. 1996.

Mills KR. Magnetic brain stimulation: a tool to explore the action of the motor cortex on single human spinal motoneurons. *Trends Neurosci.* 14, 401-405. 1991.

Mills KR, Murray NMF, Hess CW: Magnetic and electrical transcranial stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery.* 20, 164-168. 1987.

Miranda PC, de Carvalho M, Conceicao I, Sales Luis ML and Ducla-Soares E. A new method for reproducible coil positioning in transcranial magnetic stimulation mapping. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 105, 116-123. 1997.

Morioka T, Mizushima A, Yamamoto T, Tobimatsu S, Matsumoto S, Hasuo K, Fujii K and Fukui M. Functional mapping of the sensorimotor cortex: combined use of magnetoencephalography, functional MRI, and motor evoked potentials. *Neuroradiol.* 37, 526-530. 1995.

Mosimann UP, Marre SC, Werlen S, et al. Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the elderly: correlation between effect size and coil-cortex distance. *Arch Gen Psychiatry.* 59, 560-561. 2002.

Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res.* 126, 123-133. 2004.

Mottaghy FM, Keller CE, Gangitano M, et al. Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in depressed patients. *Psychiatry Res.* 115, 1-14. 2002.

Mouchawar GA, Nyenhuis JA, Bourland JD and Geddes LA. Guidelines for energy-efficient coils: coils designed for magnetic stimulation of the heart. *Electroenceph clin Neurophysiol Suppl.* 43, 255-267. 1991.

Mouchawar GA, Nyenhuis JA, Bourland JD, Geddes LA, Schaefer DJ and Riehl ME. Magnetic stimulation of excitable tissue: calculation of induced eddy currents with a three-dimensional finite-element model. *IEEE Trans Magn.* 29, 3355-3357. 1993.

Muri RM, Rivaud S, Vermersch AI, Leger JM and Pierrot-Deseilligny C. Effects of transcranial magnetic stimulation over the region of the supplementary motor area during sequences of memory-guided saccades. *Exp Brain Res.* 104, 163-166. 1995.

Nagarajan SS and Durand DM. Analysis of magnetic stimulation of a concentric axon in a nerve bundle. *IEEE Trans Biomed Eng.* 42, 926-933. 1995.

Nagarajan SS and Durand DM. A generalized cable equation for magnetic stimulation of axons. *IEEE Trans Biomed Eng.* 43, 304-312. 1996.

Nagarajan SS, Durand DM and Hsuing-Hsu K. Mapping location of excitation during magnetic stimulation: effects of coil position. *Ann Biomed Eng.* 25, 112-125. 1997.

Nagarajan SS, Durand DM and Warmann EN. Effects of induced electric fields on finite neuronal structures: a simulation study. *IEEE Trans Biomed Eng.* 40, 1175-1188. 1993.

Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord.* 5, 40-47. 2003.

Nahas Z, Li X, Kozel FA, et al. Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55-75 years of age: a pilot study. *Depress Anxiety.* 19, 249-256. 2004.

Nelson P. *Biological Physics - Energy, Information, Life.* W. H. Freeman and Company. New York. 2004.

Netz J, Lammers T and Homberg V. Reorganization of motor output in the non affected hemisphere after stroke. *Brain.* 120, 1579-1586. 1997.

Nielsen JF, Klemar B, Hansen HJ and Sinkjaer T. A new treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 58, 254-255. 1995.

Nilsson J, Panizza M and Grandori F. *Advances in Magnetic Stimulation: Mathematical Modeling and Clinical Applications.* Pavia, Italy: Salvatore Maugeri Foundation. 1996.

Nilsson J, Panizza M, Roth BJ, Basser PJ, Cohen LG, Caruso G and Hallett M. Determining the site of stimulation during magnetic stimulation of a peripheral nerve. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 85, 253-264. 1992.

Nyenhuis JA, Mouchawar GA, Bourland JD and Geddes LA. Energy considerations in the magnetic (eddy-current) stimulation of tissues. *IEEE Trans Magn.* 27, 680-687. 1991.

O'Connor M, Brenninkmeyer C, Morgan A, et al. Relative effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and electroconvulsivetherapy (ECT) on mood and memory: a neurocognitive risk-benefit analysis. *Cogn Behav Neurol.* 16, 118-127. 2003.

Olney RK, So YT, Goodin DS and Aminoff JA. A comparison of magnetic and electrical stimulation of peripheral nerves. *Muscle Nerve.* 13, 957-963. 1990.

Oberg PA. Magnetic stimulation of nerve tissue. *Med Biol Eng Comput.* 11, 55-64. 1973.

Orcutt N, Gandhi OP: A 3-D impedance method to calculate power deposition in biological bodies subjected to time-varying magnetic fields. *IEEE Trans Biomed Eng.* 35, 577-583. 1988.

Padberg F, di Michele F, Zwanzger P, et al. Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Neuropsychopharmacology.* 27, 874-878. 2002.

Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology.* 27, 638-645. 2002.

Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res.* 88, 163-171. 1999.

Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Grill SE, Demirci M and Hallett M. Differences between the time constant of sensory and motor peripheral nerve fibres: further studies and considerations. *Muscle Nerve.* 21, 48-54. 1998.

Pascual-Leone A, Catalá MD, et al. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology.* 46, 499-502. 1996.

Pascual-Leone A, Cohen LG, Brasil-Neto JP and Hallett M. Non-invasive differentiation of motor cortical representation of hand muscles by mapping of optimal current directions. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 93, 42-48. 1994.

Pascual-Leone A, Grafman J and Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science.* 263, 1287-1289. 1994.

Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato, S, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG and Hallett M. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 89, 120-130. 1993.

Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F and Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet.* 348, 233-237. 1996.



Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cohen LG and Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. I Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 44, 884-891. 1994.

Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Toro C, Wassermann EM and Hallett M. Resetting of essential tremor and postural tremor in Parkinson's disease with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve*. 17, 800-807. 1994.

Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T and Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci*. 17, 3178-3184. 1997.

Plonsey R, Heppner D: Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems. *Bull Math Biophys*. 29, 657-664. 1967.

Polk E, Postow E (eds): *Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields*. Boca Raton, FL, CRC Press. 1986.

Polson MJR, Barker AT and Freeston IL. Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Med Biol Eng Comput*. 20, 243-244. 1982.

Position Statement on Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) (Reviewed) (GC1/98, R40). The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. April 2002.

Pridmore S. Rapid transcranial magnetic stimulation and normalization of the dexamethason suppression test. *Psychiatry Clin Neurosci*. 53, 33-37. 1999.

Pridmore S, Bruno R, Turnier-Shea Y, Reid P, Rybak M. Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and electroconvulsivetherapy (ECT) treatment sessions in major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol*. 3, 129-134. 2000.

Pridmore S, Rybak M, Turnier-Shea Y, Reid P, Bruno R, Couper D. A naturalistic study of response in melancholia to transcranial magnetic stimulation (TMS). *German Journal of Psychiatry*. 2, 13-21. 1999.

Proceedings of NINDS and NICHD Workshop on Near Infrared Spectroscopy (NIRS) for Infant Cerebral Function Monitoring. Neuroscience Center of National Institute of Health (NIH). U.S.A. May 1999.

Puri BK, Davey NJ, Ellaway PH and Lewis SW. An investigation of motor function in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Brit J Psychiatry*. 169, 690-695. 1996.

Ranck JB: Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res*. 98, 417-440. 1975.

Rapisarda G, Bastings E, de Noordhaut AM, Pennisi G and Delwaide PJ. Can motor recovery in stroke patients be predicted by early transcranial magnetic stimulation. *Stroke*. 27, 2191-2196. 1996.

Rattay F. Analysis of models for external stimulation of axons. *IEEE Trans Biomed Eng*. 33, 974-977. 1986.

Rattay F and Aberham M. Modelling axon membranes for functional electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 40, 1201-1209. 1993.

Ravazzani P, Ruohonen J, Grandori F: Magnetic stimulation of the nervous system: induced electric field in unbounded, semi-infinite, spherical, and cylindrical media. *Ann Biomed Eng*. 24, 606-616. 1996.

Reilly JP. Peripheral nerve stimulation by induced electric currents: exposure to time-varying magnetic fields. *Med Biol Eng Comput*. 27, 101-110. 1989.

Ren C, Tarjan PP and Popovic DB. A novel electric design for electromagnetic stimulation - the slinky coil. *IEEE Trans Biomed Eng*. 42, 918-925. 1995.

Rimpilainen I, Pyykkö I, Blomstedt G, Kuurne T and Karma P. The site of impulse generation in transcranial magnetic stimulation of the facial nerve. *Acta Oto-Laryngol*. 113, 339-344. 1993.

Rosenberg PB, Mehndiratta RB, Mehndiratta YP, Wamer A, Rosse RB, Balish M. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 14, 270-276. 2002.

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH, Maertens de Noordhout A, Marsden C, Murray N, Rothwell JC, Swash M and Thömberg C. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 91, 79-92. 1994.

Roth BJ. Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. *Crit Rev Biomed Eng*. 22, 253-305. 1994.

Roth BJ and Basser P. A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. *IEEE Trans Biomed Eng*. 37, 588-597. 1990.

Roth BJ, Cohen LG, Hallett M: The electric field induced during magnetic stimulation, in *Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience* (EEG Supplement 43). Edited by Levy WJ, Cracco RQ, Barker AT et al. Amsterdam, Elsevier. 268-278. 1991.

Roth BJ, Cohen LG, Hallett M, Friauf W and Basser PJ. A theoretical calculation of the electric field induced by magnetic stimulation of a peripheral nerve. *Muscle Nerve*. 13, 734-741. 1990.

Roth BJ, Maccabee PJ, Eberle LP, Amassian VE, Hallett M, Cadwell J, Anselmi GD and Tatarian GT. In vitro evaluation of a 4-leaf coil design for magnetic stimulation of peripheral nerve. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 93, 68-74. 1994.

Roth BJ, Momen S and Turner R. Algorithm for the design of magnetic stimulation coils. *Med Biol Eng Comput.* 32, 214-216. 1994.

Roth BJ, Pascual-Leone A, Cohen LG and Hallett M. The heating of metal electrodes during rapid-rate magnetic stimulation: a possible safety hazard. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 85, 116-123. 1992.

Roth BJ, Saypol JM, Hallett M and Cohen LG. A theoretical calculation of the field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 81, 47-56. 1991.

Rothwell JC, Burke D, Hicks D, Stephen J, Woodforth I and Crawford M. Transcranial electrical stimulation of the motor cortex in man: further evidence for the site of activation. *J Physiol.* 481, 243-250. 1994.

Rothwell JC, Day BL and Amassian VE. Near threshold electrical and magnetic transcranial stimuli activate overlapping sets of neurones in humans. *J Physiol.* 452, 109P. 1992.

Rudiak D, Marg E: Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 93, 358-371. 1994.

Ruohonen J, Huotilainen M, Korvenoja A, Aronen H, Ilmoniemi RJ, Kahri P, Karp P, Lehmus S, Naatanen R and Virtanen J. Motor maps with whole-head MEG and magnetic stimulation. 3<sup>rd</sup> Eur Conf Eng Med. Firenze, Italy. 120. 1995.

Ruohonen J, Ilmoniemi RJ, Ollikainen M and Virtanen J. Method and apparatus for sham magnetic stimulation. Patent pending FI/981595. Filed 10.7.1998.

Ruohonen J, Panizza M, Nilsson J, et al: Transverse-field activation mechanism in magnetic stimulation of peripheral nerves. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 101, 167-174. 1996.

Rusinko JB, Sepulveda NG, Walker CF: Three-dimensional numerical solution of field distribution, in *Proceedings of the 37<sup>th</sup> Annual Conference on Engineering in Medicine and Biology.* Washington, DC, Alliance for Engineering in Medicine and Biology. 1984.

Sarvas J. Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Phys Med Biol.* 32, 11-22. 1987.

Saypol JM, Roth BJ, Cohen LG and Hallett M. A theoretical comparison of electric and magnetic stimulation of the brain. *Ann Biomed Eng.* 19, 317-328. 1991.

Schiffer F, Stinchfield Z, Pascual-Leone A. Prediction of clinical response to transcranial magnetic stimulation for depression by baseline lateral visual-field stimulation. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 15, 18-27. 2002.

Schouten EA, D'Alfonso AA, Nolen WA, De Haan EH, Wijkstra J, Kahn RS. Mood improvement from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry.* 156, 669-670. 1999.

Schule C, Zwanzger P, Baghai T, et al. Effects of antidepressant pharmacotherapy after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: an open follow-up study. *J Psychiatr Res.* 37, 145-153. 2003.

Scivill IJ, Barker AT and Freeston IL. Finite element modelling of magnetic stimulation of the spine. *Proc 18<sup>th</sup> Ann Int Conf IEEE EMBS.* Amsterdam, the Netherlands. 1996.

Scott GC, Joy MLG, Armstrong RL, et al: Sensivity of magnetic resonance current density imaging. *J Magn Reson.* 97, 235-254. 1994.

Seyal M, Browne JK, Masuoka LK, Gabor AJ. Enhancement of the amplitude of somatosensory evoked potentials following magnetic pulse stimulation of the human brain. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 88, 20-27. 1993.

Shajahan PM, Glabus MF, Steele JD, et al. Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 26, 945-954. 2002.

Starck J, Rimpilainen I, Pyykko I and Toppila E. The noise level in magnetic stimulation. *Scand J Audiol.* 25, 223-226. 1996.

Stikhina N, Lyskov EB, Lomarev MP, Aleksanian ZA, Mikhailov VO, Medvedev SV. Transcranial magnetic stimulation in neurotic depression. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 99, 26-29. 1999.

Stuchly MA and Esselle KP. Factors affecting neural stimulation with magnetic fields. *Bioelectromagnetics Supplement.* 1, 191-204. 1992.

Szuba MP, O'Reardon JP, Rai AS, et al. Acute mood and thyroid stimulating hormone (TSH) effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry.* 50, 22-27. 2001.

Terman FE. *Electronic and Radio Engineering.* New York: McGraw-Hill Book Company. 1995.

Tasaki I: *Physiology and Electrochemistry of Nerve Fibers.* New York, Academic Press. 1982.

Thompson SP. A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proc R Soc Lond [Biol].* B82, 396-399. 1910.

Tofts PS: The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Phys Med Biol.* 35, 1119-1128. 1990.

Tokimura H, Tokimura Y, Oliviero A, Asakura T and Rothwell JC. Speech-induced changes in corticospinal excitability. *Ann Neurol.* 40, 628-634. 1996.

Tranchina D, Nicholson C: A model for the polarization of neurons by extrinsically applied electric fields. *Biophys J.* 50, 1139-1156. 1986.

Triggs WJ, McCoy KJ, Greer R, et al: Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry*. 45, 1440-1446. 1999.

Ueno S, Tashiro T and Harada K. Localized stimulation of neural tissue in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Phys*. 64, 5862-5864. 1988.

Virtanen J, Ruohonen J, Ilmoniemi RJ and Naatanen R. Instrumentation for measuring electrical brain responses to transcranial magnetic stimulation. Helsinki University of Technology, Applied Electronics Laboratory. Research Report B1. 1998.

Walsh P. Magnetic stimulation of the human retina. *Fed Proc*. 5, 109-110. 1946.

Walsh V. Brain mapping: Faradization of the mind. *Curr Biol*. 8, R8-R11. 1998.

Walsh V and Cowey A. Magnetic stimulation studies of visual cognition. *Trends Cogn Sci*. 2, 103-110. 1998.

Walker JE. The mitochondrial transporter family. *Curr. Opin. Struct. Biol*. pp. 519-526. 1992.

Wang W and Eisenberg SR. A Three-dimensional finite element method for computing magnetically induced currents in tissues. *IEEE Trans Magn*. 30, 5015-5023. 1994.

Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 108, 1-16. 1998.

Wassermann EM, Blaxton TA, Hoffman E, Pascual-Leone A, Hallett M and Theodore WH. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dominant hemisphere can disrupt visual naming as well as speech in temporal lobe epilepsy patients. *Ann Neurol*. 40, T138. 1996.

Wassermann EM, Cohen LG, Flitman SS, Chen R and Hallett M. Seizure in healthy people with repeated "safe" trains of transcranial magnetic stimulation. *Lancet*. 347, 825. 1996.

Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K and Hallett M. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 101, 412-417. 1996.

Wassermann EM, Wang B, Zeffiro TA, Sadato N, Pascual-Leone A, Toro C and Hallett M. Locating the motor cortex on the MRI with transcranial magnetic stimulation and PET. *Neuroimage*. 3, 1-9. 1996.

Webster JG. *Medical Instrumentation - Application and Design*. 2<sup>nd</sup> Edition. John Wiley & Sons, Inc. New York. 1995.

Wunderlich G, Knorr U, Herzog H, Kiwit JCW, Freund H-J and Rudiger JS. Precentral glioma location determines the displacement of cortical hand representation. *Neurosurgery*. 42, 18-27. 1998.

Yamada H, Tamaki T, Wakano K, Mikami A and Transfeldt EE. Effect of transcranial magnetic stimulation on cerebral function in a monkey model. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 97, 140-144. 1995.

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ and Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*. 40, 367-378. 1996.

Zimmermann KP and Simpson RK. "Slinky" coils for neuromagnetic stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 101, 145-152. 1996.

## ANEXOS

Medtronic 

# MagLite r25



Medtronic Functional Diagnostics A/S  
Tonsbakken 16-18, DK-2740 Skovlunde, Denmark  
Tel: +45 44 57 90 00 Fax: +45 44 57 30 10  
E-mail: [neuro.mfd@medtronic.com](mailto:neuro.mfd@medtronic.com), <http://www.mfd.medtronic.com>

 DANTEC

Part No 9016M5731

DANTEC MEDICAL A/S  
Tonsbakken 16-18, DK-2740 Skovlunde, Denmark  
Phone: +45 44 92 31 32 - Telex: 35349 dantec dk - Telefax: +45 42 84 63 46

Printed in Denmark, April 1994 - Reg. No. 9150B5671

All rights reserved to make any changes deemed necessary without notice.

Figura 4. Vista geral do Sistema de Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) respeitantes ao modelo de Estimulador Magnético MagLite-r25, do fabricante Dantec Medical A/S-Medtronic Functional Diagnostics A/S, Skovlunde-Dinamarca (de quem o autor obteve autorização para reprodução dos esquemas e diagramas electrónicos do mesmo instrumento).



Figura 5. Vistas gerais do painel frontal e posterior (em cima) e do interior - incluindo a Bobina, mais frequentemente usada, de configuração em "oito" (em baixo) - do Estimulador Magnético MagLite-r25.

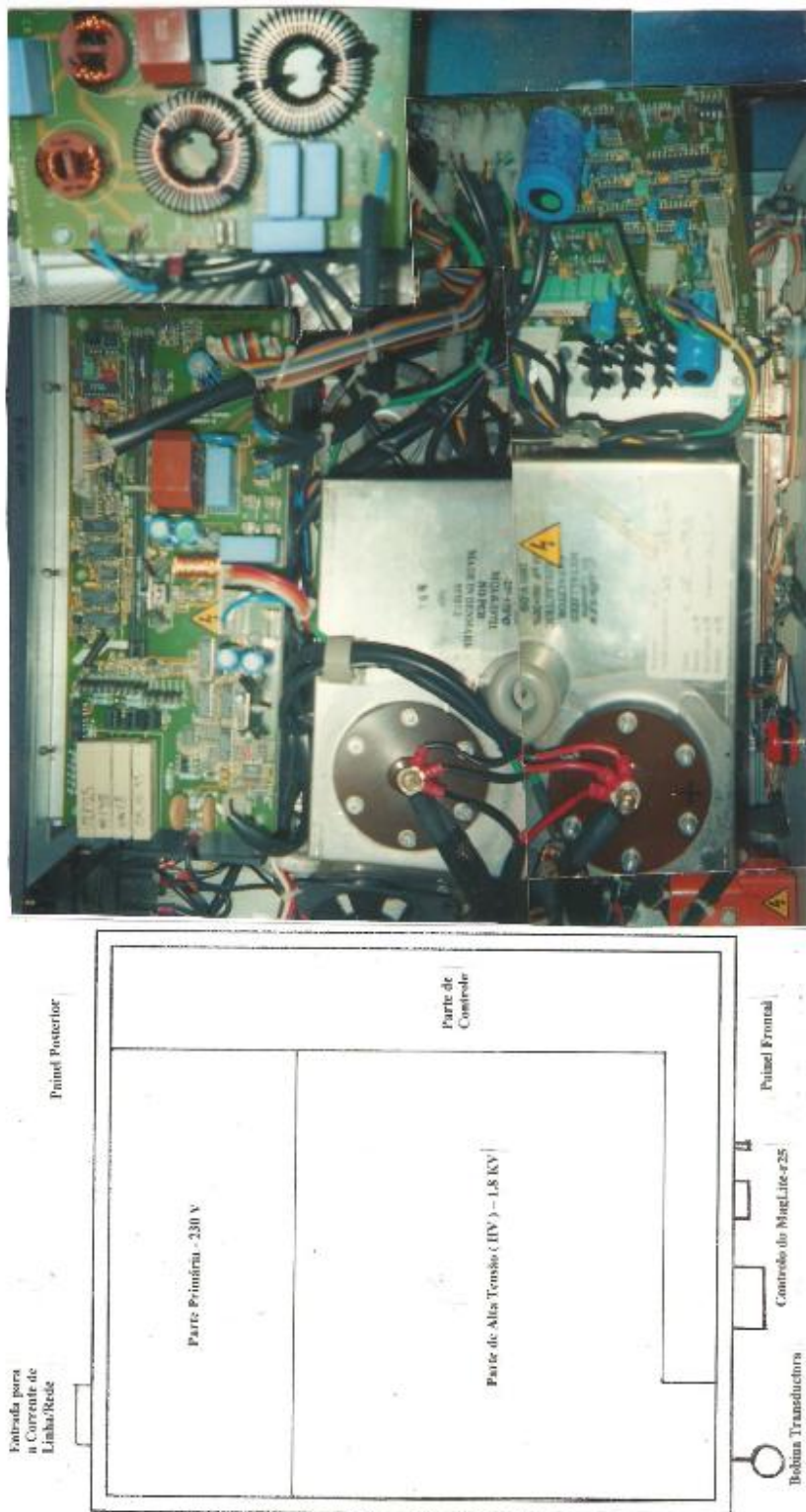


Figura 6. Vista geral da Unidade Principal do Estimulador Magnético MagLite-r25, constituída pelas: Parte Primária, que inclui a Placa de Controle da Unidade de Fonte Alimentação (PSU) e a Placa de Interrupção/Comutação da PSU (no canto superior esquerdo); Parte de Alta Tensão (HV), que inclui os condensadores de HV (ao centro); e, Parte de Controle, que inclui as Placas de Snubber e de Controle (no flanco direito e painel frontal) (no painel frontal, está ilustrado o Conector da Bobina, de cor alaranjada; o painel posterior também inclui o ventilador e o dissipador de calor).

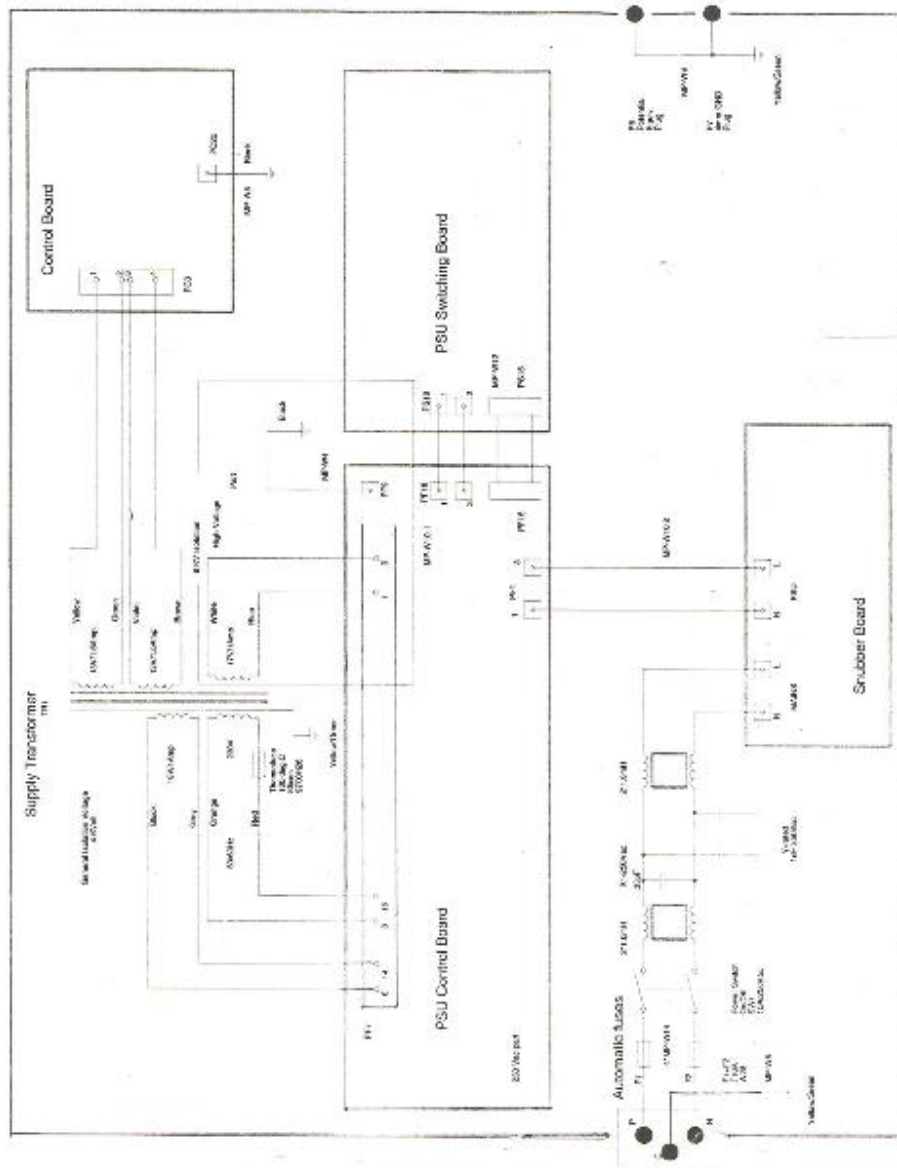


Figura 7. Diagrama de blocos das ligações da Parte Primária do Estimulador Magnético MagLite-r25.



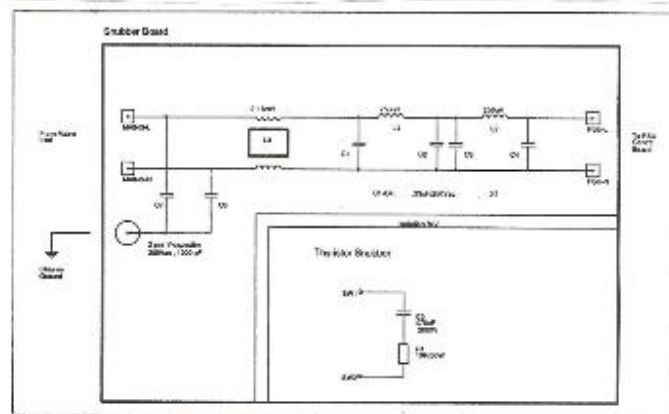
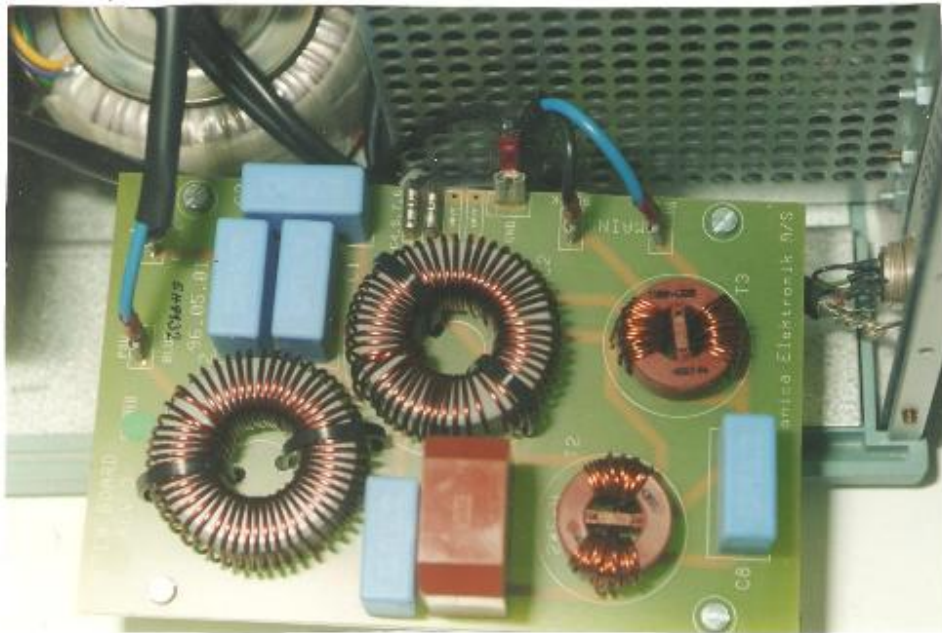


Figura 8. Vista (em cima) e Diagrama da Placa (em baixo) de Snubber do Estimulador Magnético MagLite-r25.

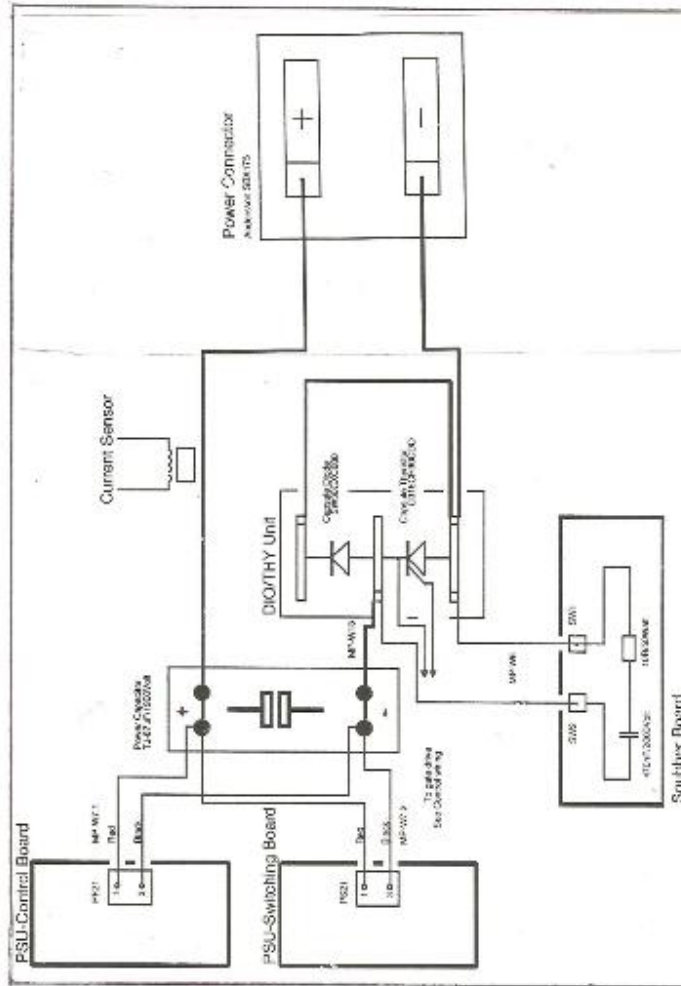


Figura 9. Diagrama de blocos das ligações da Parte de Alta Tensão (HV) do Estimulador Magnético MagLite-r25.

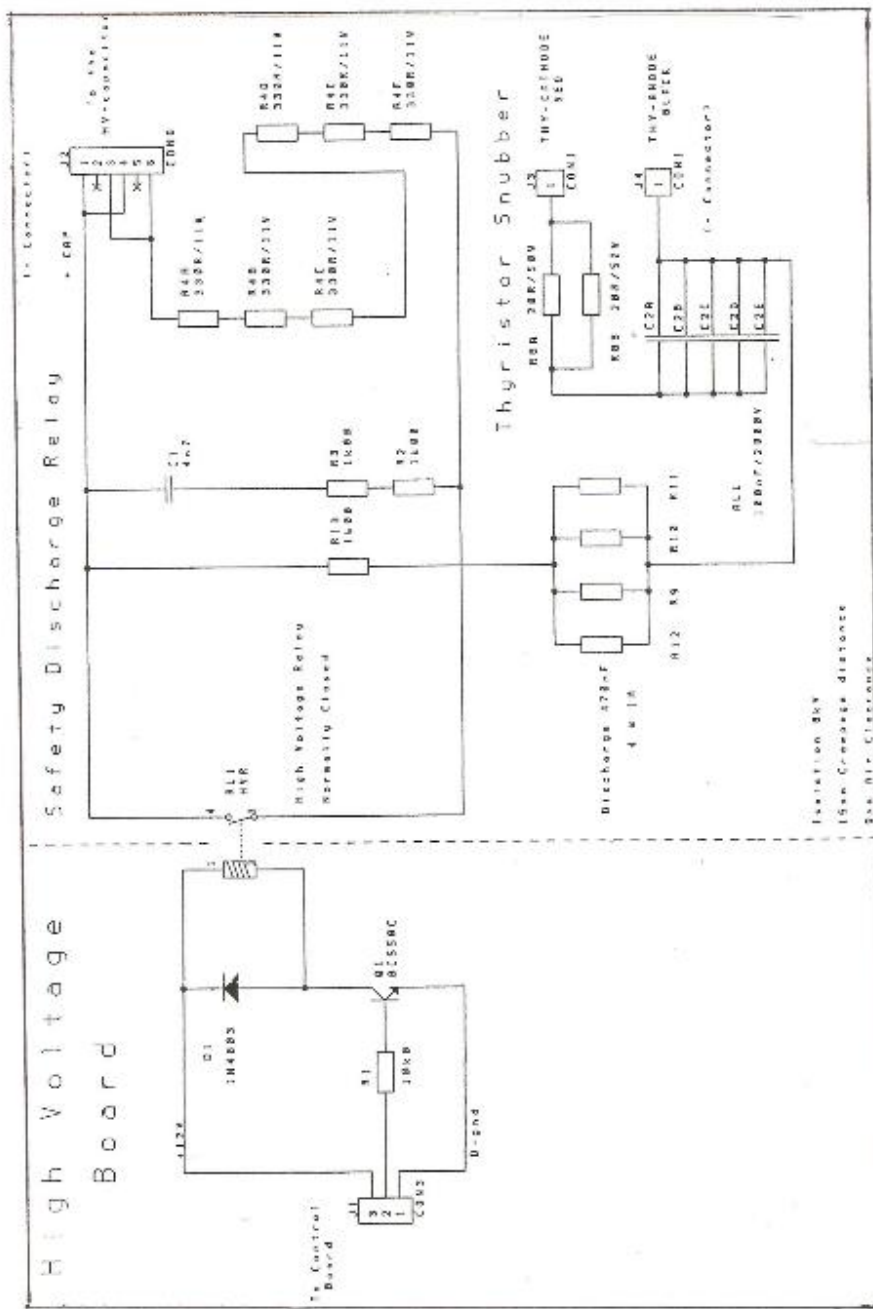


Figura 10. Diagrama da Placa de Alta Tensão (HV) do Estimulador Magnético MagLite-r25.

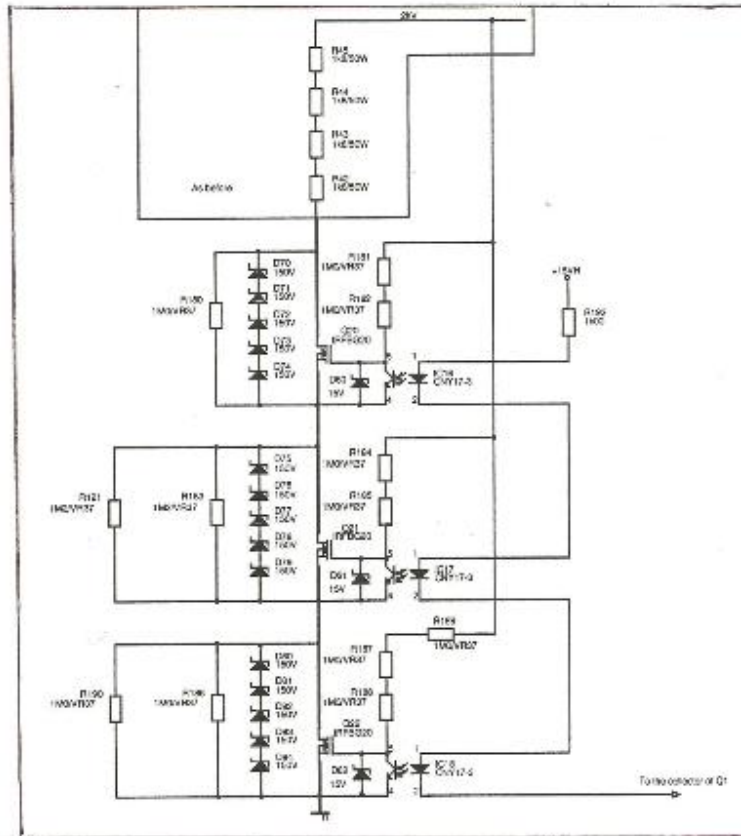


Figura 11. Diagrama do Relê de Alta Tensão (IIV) do Estimulador Magnético MagLite-r25.



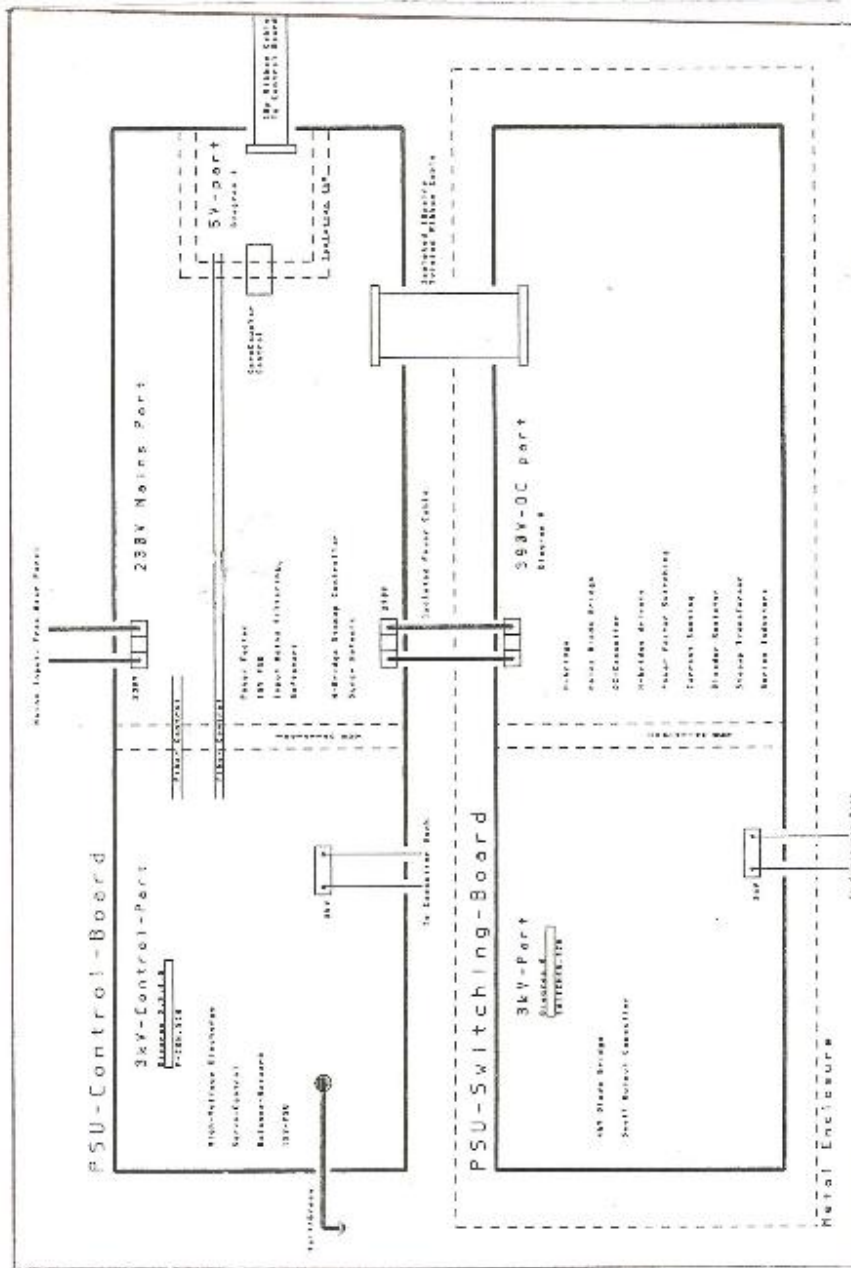


Figura 13. Diagrama das ligações das Placas de Controle e de Interrupção/Comutação da Unidade de Fonte de Alimentação (PSU) do Estimulador Magnético MagLite-r25.

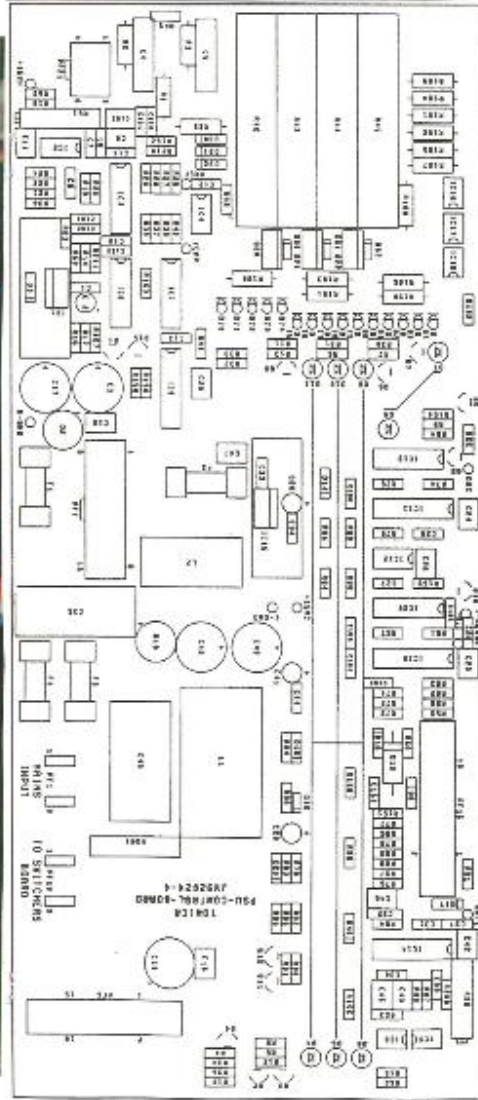


Figura 14. Vista (em cima) e Diagrama dos componentes (em baixo) da Placa de Controle da Unidade de Fonte de Alimentação (PSU) do Estimulador Magnético MagLite-r25.

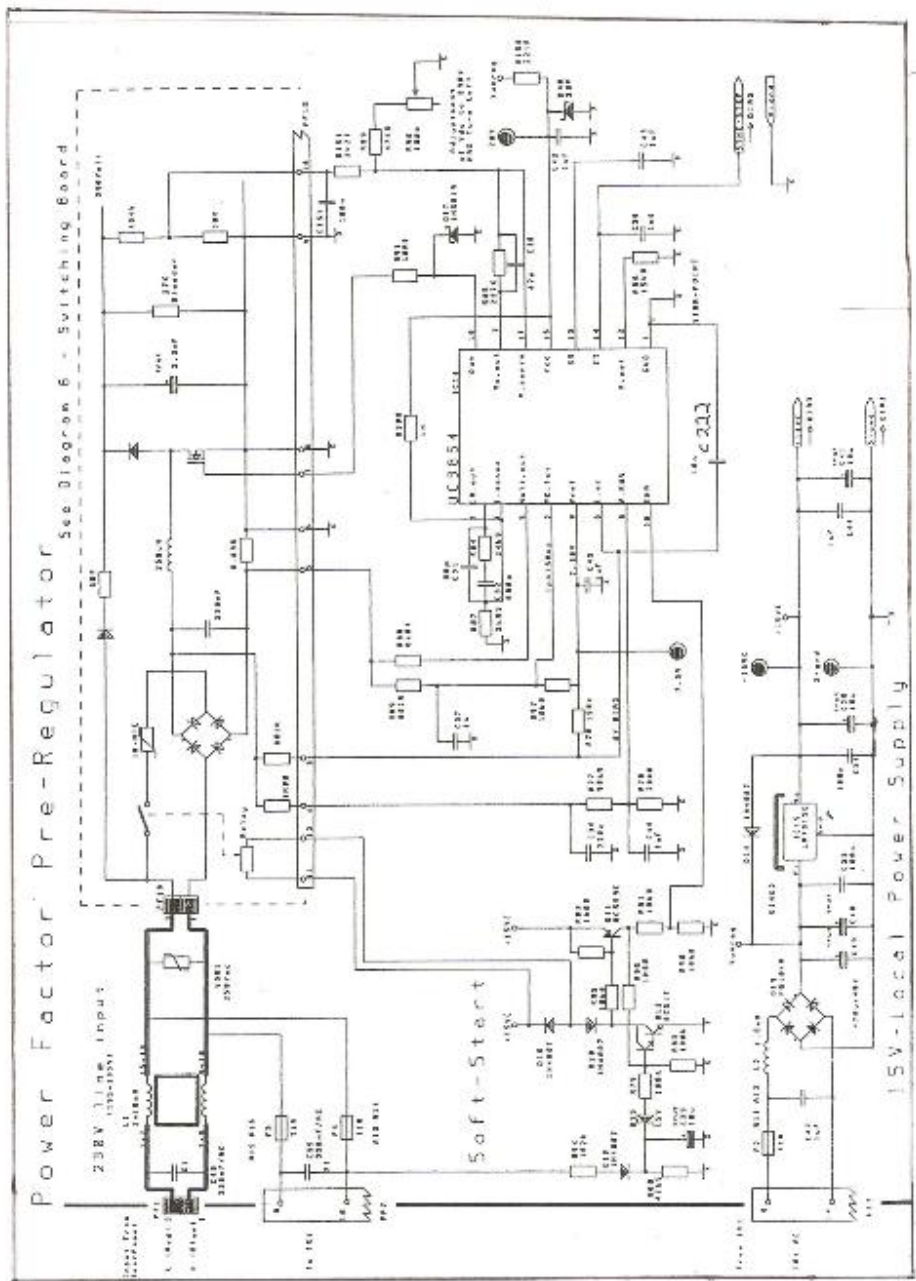


Figura 15. Diagrama do Factor Pré-Regulador da Unidade de Fonte de Alimentação (PSU) do Estimulador Magnético MagLite-r25.



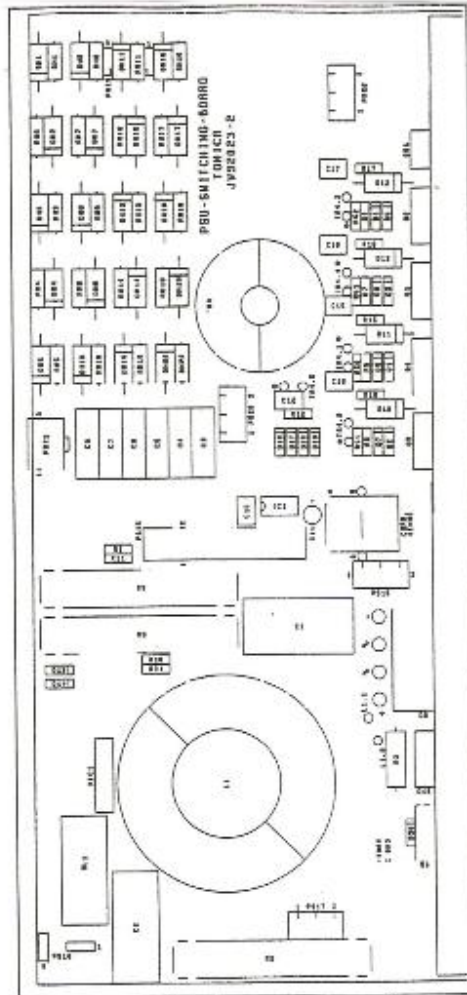


Figura 16. Diagrama dos componentes da Placa de Interrupção/Comutação da Unidade de Fonte de Alimentação (PSU) do Estimulador Magnético MagLite-r25.



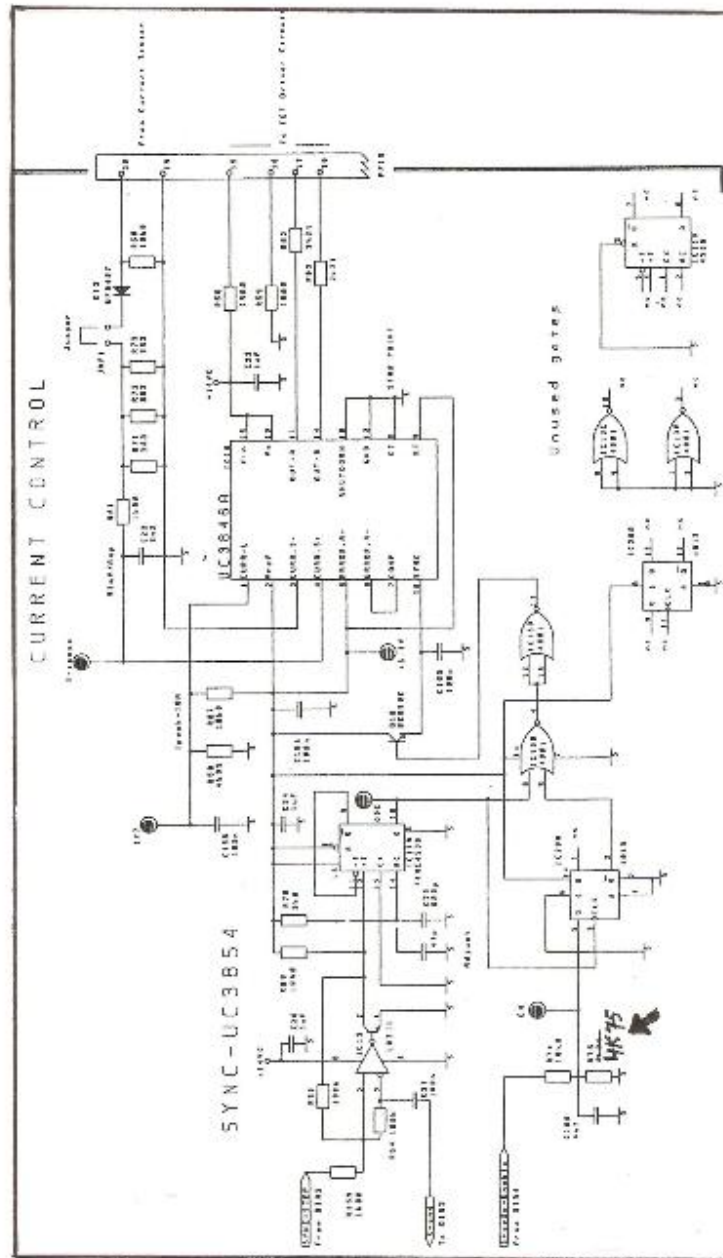


Figura 18. Diagrama do Controlador do Conversor de tipo Elevador (Step-up) do Estimulador Magnético MagI Itc-r25 (armado novo: R75 = 4K75).

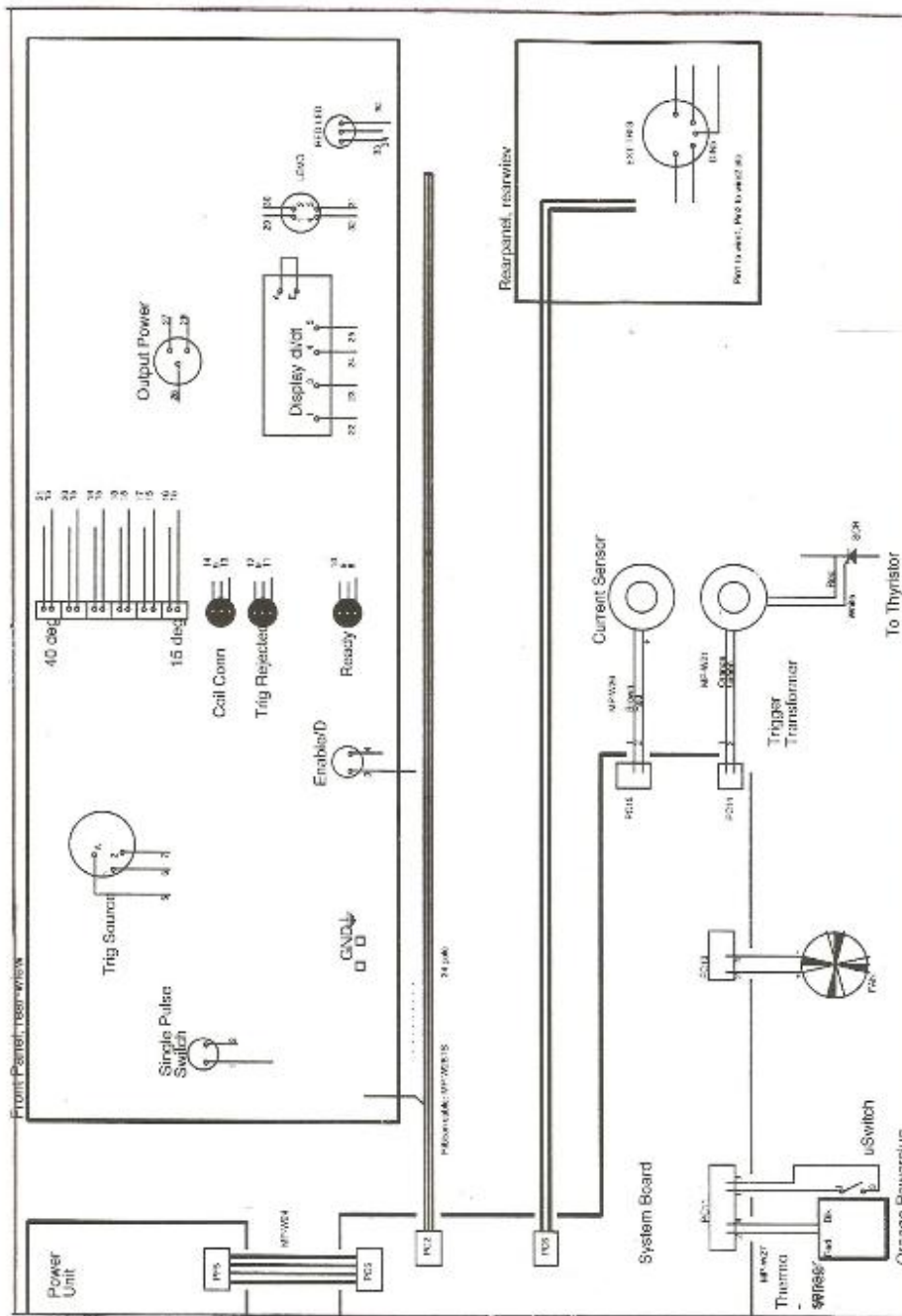


Figura 19. Diagrama de blocos das ligações da Parte de Controle do Estimulador Magnético MagLite-r25.



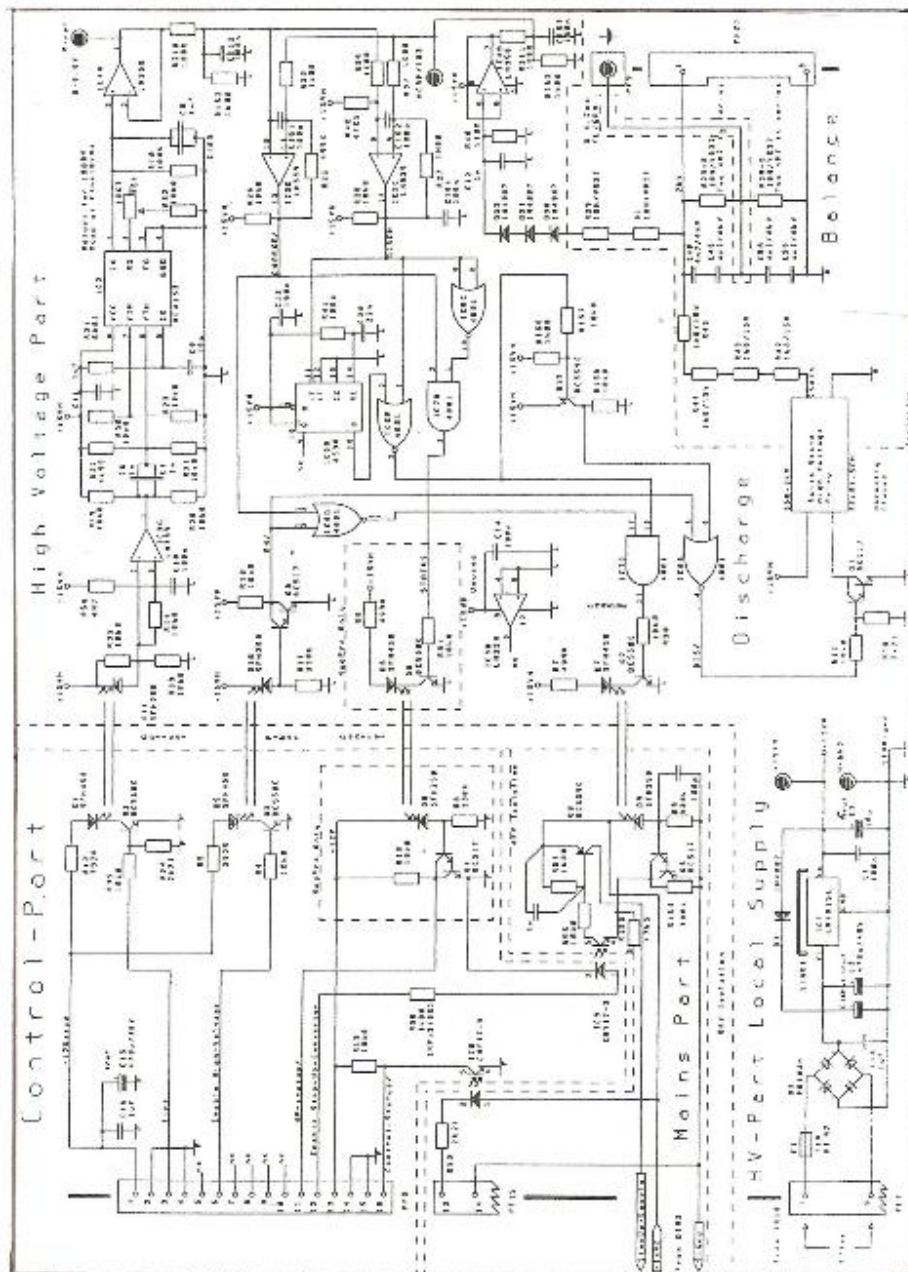


Figura 21. Diagrama de blocos das Partes de Alta Tensão (HV) e de Controlo do Estimulador Magnético MagLite-r25.

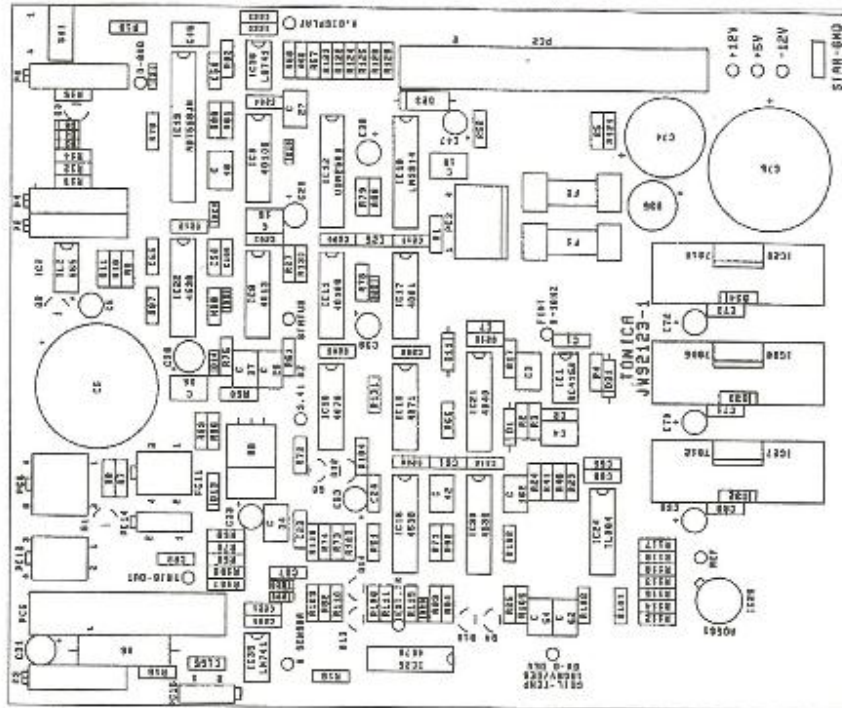


Figura 22. Vista (à esquerda) e Diagrama de componentes (à direita) da Placa de Controle do Estimulador Magnético MagLite-r25.

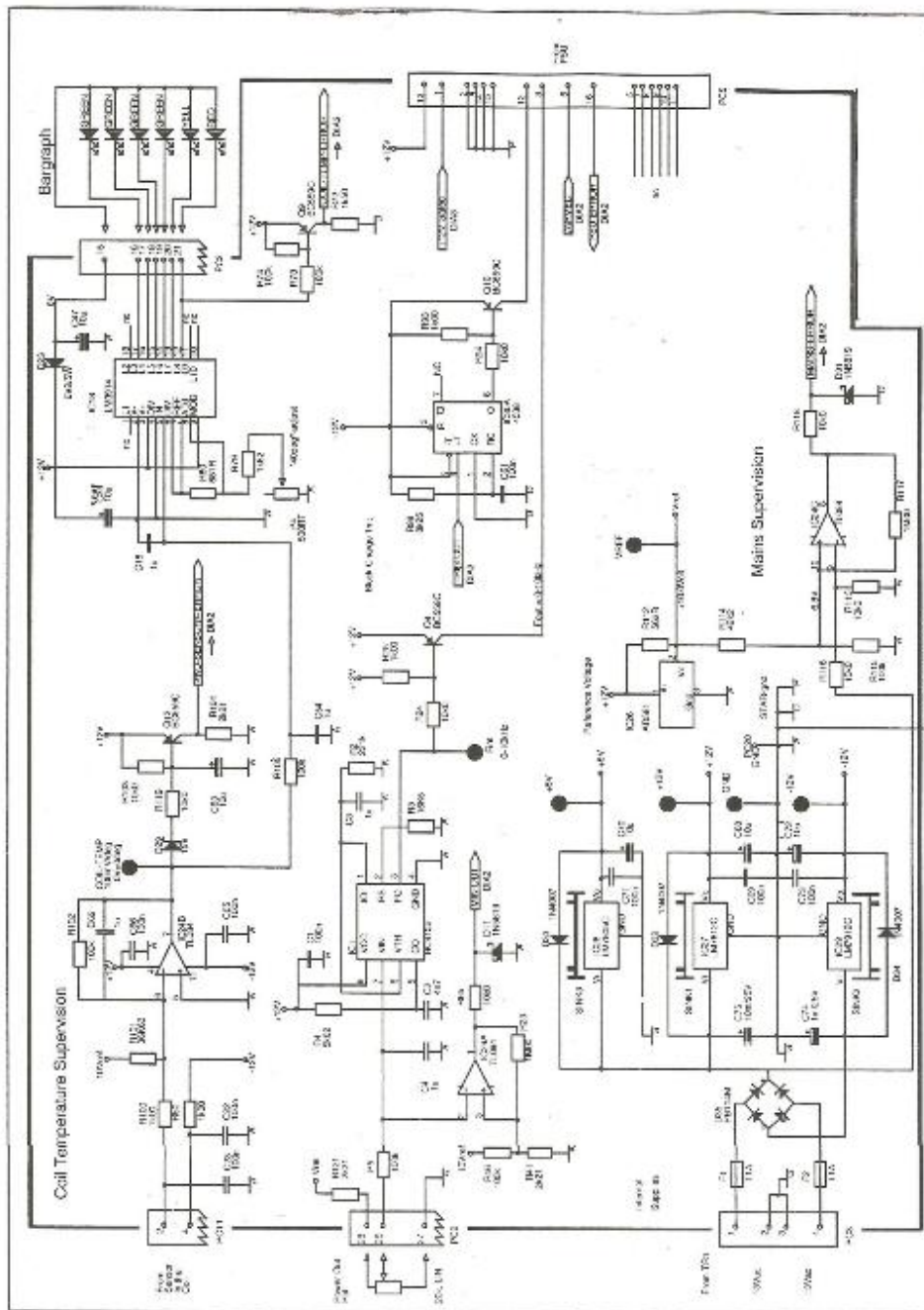


Figura 23. Diagrama da Unidade de Alimentação (PSU) e do Sistema de Monitorização da Temperatura da Bobina do Estimulador Magnético MagLite r25.



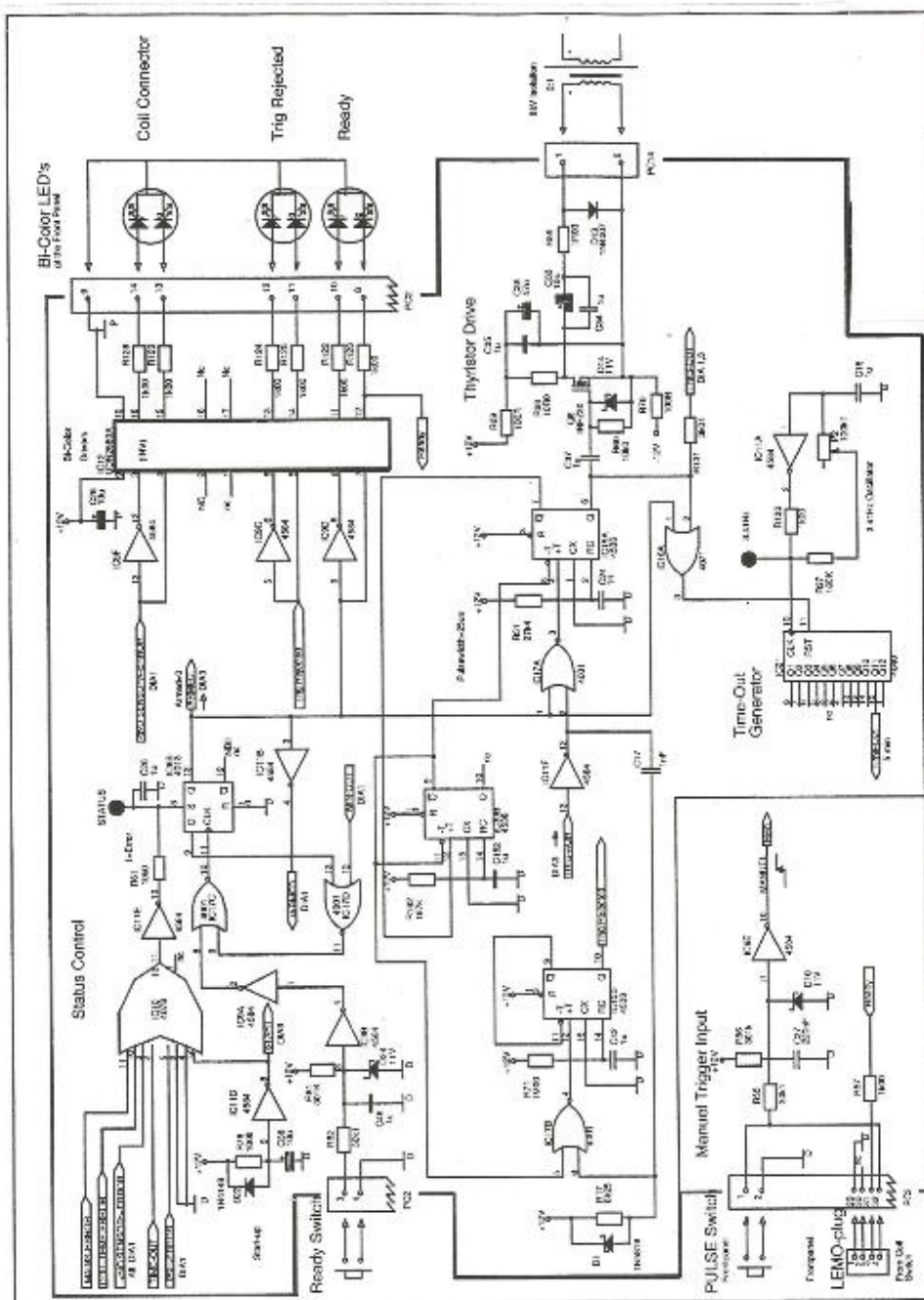


Figura 24. Diagrama do Controle dos Diodos Emissores de Luz (LEDs) Bicolores e do Filtro de Entrada do Estimulador Magnético MagLite-r25.

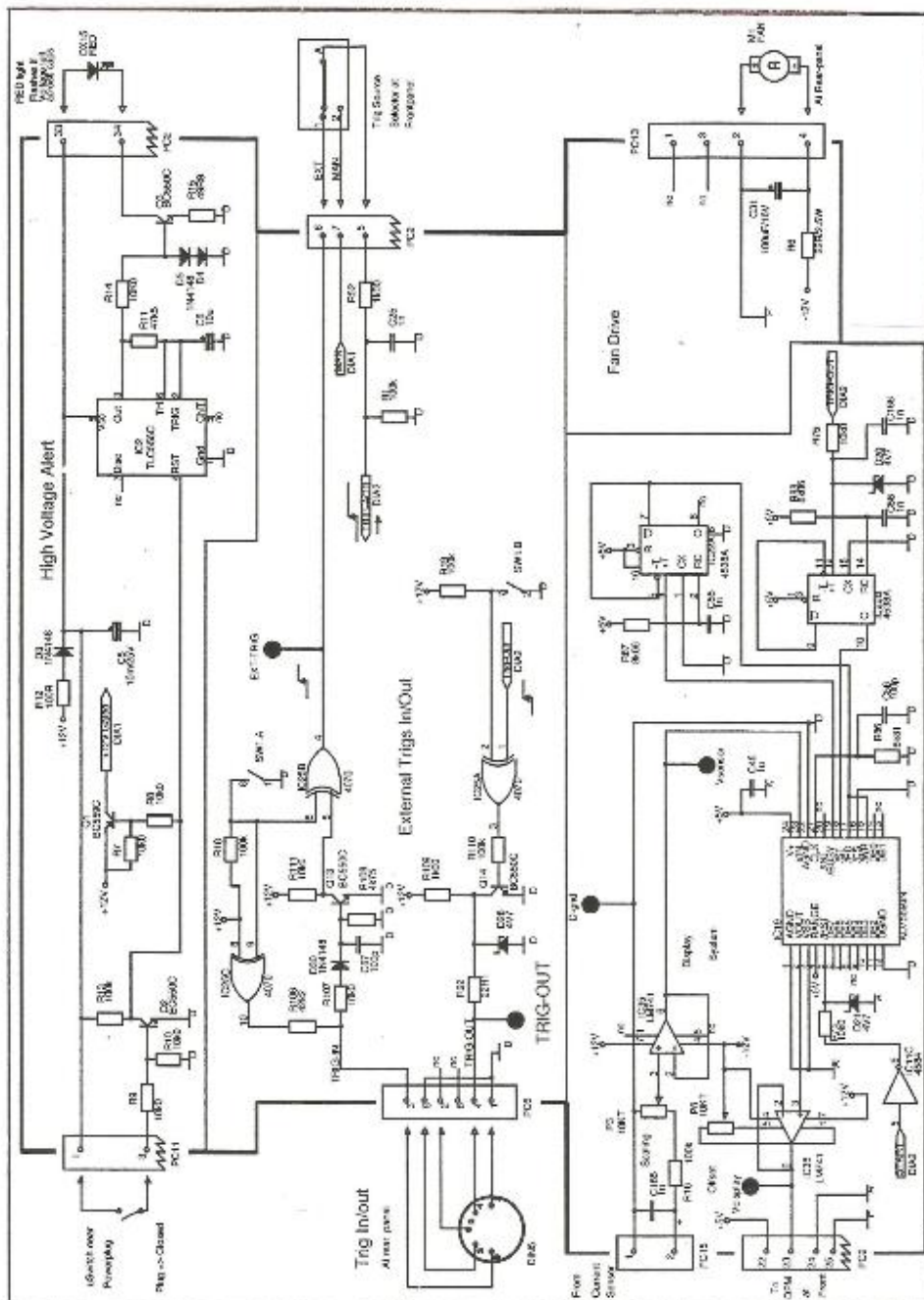


Figura 25. Diagrama da Placa de Controlo do Sistema de Disparo (Trigger) do Estimulador Magnético MagLite-r25.