Universidade de Lisboa

Faculdade de Ciências

Departamento de Física

Estimulação Magnética Transcraniana: Estudo da Localização das Populações Celulares Estimuladas num Modelo Heterogéneo Realista do Córtex Cerebral

Sofia Isabel de Castro e Silva

Doutoramento em Engenharia Biomédica e Biofísica

2009

Universidade de Lisboa

Faculdade de Ciências

Departamento de Física

Estimulação Magnética Transcraniana: Estudo da Localização das Populações Celulares Estimuladas num Modelo Heterogéneo Realista do Córtex Cerebral

Sofia Isabel de Castro e Silva

Tese orientada pelo Prof. Doutor Pedro Cavaleiro Miranda

Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica

Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Doutoramento em Engenharia Biomédica e Biofísica

2009

Índice

ÍNDICE ..... **I**

LISTA DE ABREVIATURAS ..... **V**

RESUMO ..... **VII**

ABSTRACT ..... **IX**

AGRADECIMENTOS ..... **XI**

CAPÍTULO 1: **13**

INTRODUÇÃO **13**

CAPÍTULO 2: **23**

SISTEMA NERVOSO E CÓRTEX CEREBRAL – CONCEITOS BÁSICOS **23**

2.1. O SISTEMA NERVOSO: CONCEITOS BÁSICOS 23
2.2. O CÓRTEX CEREBRAL 25
2.2.1. Definição, composição e organização celular *25*
2.2.2. Orientação dos neurónios em relação à superfície do córtex *26*
2.2.3. Organização funcional das camadas corticais *27*
2.3. O CÓRTEX MOTOR 28
2.3.1. Definição e localização *28*
2.3.2. Geometria *28*
2.3.3. Outras áreas associadas ao controlo motor e as conexões estabelecidas *29*

CAPÍTULO 3: **31**

ELECTROFISIOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E MECANISMOS DE ACTIVAÇÃO **31**

3.1. ELECTROFISIOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL 31
3.1.1. Base da excitabilidade das células neuronais *31*
3.1.2. Geração e propagação do potencial de acção *34*
3.1.3. Transmissão sináptica e geração de um potencial pós-sináptico *36*
3.2. INTERACÇÃO ENTRE AS CÉLULAS NEURONAIS E O CAMPO ELÉCTRICO APLICADO: A EQUAÇÃO DO CABO 36
3.2.1. Introdução *36*
3.2.2. A equação do cabo e os mecanismos de activação em TMS *37*

CAPÍTULO 4: **43**

PRINCÍPIOS FÍSICOS DA TMS **43**

4.1. PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS: AS EQUAÇÕES DE MAXWELL 43
4.2. ELECTROMAGNETISMO EM TMS 46
4.2.1. Fontes de campo electromagnético em TMS *46*
4.2.2. Tipos de impulsos de estimulação em TMS *48*
4.2.3. A aproximação quasi-estática em TMS *49*
4.3. O CAMPO ELÉCTRICO EM MEIOS HETEROGÉNEOS E ANISOTRÓPICOS 52
4.3.1. Introdução *52*
4.3.2. Efeito das heterogeneidades no campo eléctrico *52*
4.3.3. Efeito das anisotropias no campo eléctrico *55*

CAPÍTULO 5: **57**

MODELAÇÃO NUMÉRICA **57**

5.1. O MÉTODO DOS ELEMENTOS FINITOS 57
5.2. MODELAÇÃO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA DO CÓRTEX CEREBRAL 68

5.2.1. Introdução *68*
5.2.2. Geometria do Modelo Físico *68*
5.2.3. Propriedades Eléctricas do Volume Condutor e do Meio Envolvente *71*
5.2.4. Modelação da bobine e da fonte de corrente *73*
5.2.5. Discretização do modelo: A malha de elementos finitos *74*
5.2.6. Método de resolução *76*
5.3. VALIDAÇÃO DOS CÁLCULOS EM ELEMENTOS FINITOS 80
5.3.1. Introdução *80*
5.3.2. Validação da implementação em Mathematica do modelo de Tofts (1990) *81*
5.3.3. Trabalho de validação do software de Elementos Finitos *89*

CAPÍTULO 6: 97

PÓS-PROCESSAMENTO DOS RESULTADOS DO MODELO DE ELEMENTOS FINITOS PARA O CÁLCULO DOS MECANISMOS DE ACTIVAÇÃO DA TMS 97

6.1. INTRODUÇÃO 97
6.2. DADOS NECESSÁRIOS PARA O CÁLCULO DOS MECANISMOS DE ACTIVAÇÃO 98
6.2.1. Os mecanismos de activação *98*
6.2.2. Cálculo das projecções das funções de activação *99*
6.2.3. Cálculo das derivadas parciais de 1ª ordem das componentes do campo eléctrico *104*
6.2.4. Dados a exportar do Comsol *105*
6.3. EXPORTAÇÃO E PRÉ-PROCESSAMENTO DOS DADOS 106
6.4. AJUSTE NÃO LINEAR DE FUNÇÕES 108
6.4.1. Introdução *108*
6.4.2. Sequência geral de operações *109*
6.4.3. Detecção das interfaces *110*
6.4.4. Ajuste de funções *112*
6.5. CORRECÇÃO DO RUÍDO 121
6.5.1. Introdução *121*
6.5.2. Critérios gerais de correcção do ruído *122*
6.5.3. Etapas da programação *126*
6.5.4. Resultados *127*
6.5.5. Particularidades da correcção de cada derivada *128*
6.6. CONCLUSÃO 129

CAPÍTULO 7: 131

OS MECANISMOS DE ACTIVAÇÃO DA TMS INDUZIDOS NO MODELO DO CÓRTEX 131

7.1. INTRODUÇÃO 131
7.2. VALORES DE λ E LIMIAR DE ESTIMULAÇÃO 133
7.2.1. Valores de λ *133*
7.2.2. Limiar de Estimulação *135*
7.3. RESULTADOS 136
7.3.1. Modelo Heterogéneo versus Modelo Homogéneo *136*
7.3.2. Os mecanismos de estimulação no modelo heterogéneo *140*
7.4. DISCUSSÃO 141
7.4.1. Efeitos da heterogeneidade dos tecidos no campo eléctrico induzido *141*
7.4.2. Os mecanismos de estimulação no modelo heterogéneo *142*
7.4.3. Previsões acerca das populações neuronais estimuladas de acordo com o diâmetro das fibras *143*
7.4.4. Limitações do modelo *145*

CAPÍTULO 8: 147

DETERMINAÇÃO DOS MECANISMOS DE ACTIVAÇÃO E DAS POPULAÇÕES NEURONAIS ESTIMULADAS NUM MODELO DO CÓRTEX MOTOR USANDO IMPULSOS DE ESTIMULAÇÃO REALISTAS E MODELOS NEURONAIS 147

8.1. INTRODUÇÃO 147
8.2. TIPOS DE NEURÓNIOS MODELADOS 149
8.2.1. Introdução *149*

8.2.2. Localização e geometria *149*
8.2.3. Propriedades morfológicas e electrofisiológicas *151*
8.3. O CAMPO ELÉCTRICO AO LONGO DE CADA NEURÓNIO 153
8.4. DISCRETIZAÇÃO DA EQUAÇÃO DO CABO 154
8.5. RESULTADOS 155
8.5.1. O campo eléctrico ao longo dos neurónios *155*
8.5.2. Mecanismos e locais de activação *158*
8.5.3. Influência da forma da onda e da direcção da corrente na estimulação *159*
8.5.4. Efeitos das heterogeneidades nos locais e nos limiares de estimulação *162*
8.6. DISCUSSÃO 162
8.6.1. Mecanismos e locais de activação *162*
8.6.2. Interpretação dos resultados experimentais da literatura *164*
8.6.3. Limitações do modelo *167*
8.7. CONCLUSÃO 169

CAPÍTULO 9: 171

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS 171

BIBLIOGRAFIA 177

ANEXOS 183

ANEXO AO CAPÍTULO 5 185
ANEXO AO CAPÍTULO 6 189
A.6.1. Cálculo da projecção tangencial máxima de $-\nabla\vec{E}$ *189*
A.6.2. Algoritmo de construção do mapa de vectores $\vec{n}$ *192*
A.6.3. Construção do mapa de vectores $\vec{t}$ *195*
A.6.4. Algoritmos para criação da matriz de coordenadas para exportação de dados do Comsol *198*
A.6.5. Algoritmo para arrumar os dados do problema em arrays tridimensionais *199*
A.6.6. Algoritmo para separar os dados em regiões delimitadas pelas interfaces do modelo geométrico *200*
A.6.7. Algoritmos para ajuste de funções às componentes homogénea e heterogénea de E_x *e cálculo da derivada parcial de* E_x *ao longo de x* *202*
A.6.8. Algoritmos para correcção do ruído nos dados e nas derivadas *217*
ANEXO AO CAPÍTULO 7 231
A.7.1. Algoritmo para a determinação de S_{em} *231*
ANEXO AO CAPÍTULO 8 233
Parâmetros geométricos dos percursos neuronais *233*
Parâmetros morfológicos dos modelos neuronais *234*

Lista de Abreviaturas

TMS – Estimulação Magnética Transcraniana (do inglês “Transcranial Magnetic Stimulation”)

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

SMA – Área Motora Suplementar (do inglês “Supplementary Motor Area”)

BA – Área de Brodman (do inglês “Brodman’s Area")

M1 – Córtex Motor Primário

S1 – Córtex Somatossensitivo Primário

GGP – Grande Potencial Pós-sináptico

ATP – Adenosina Trifosfato

IPSP – Potencial Pós-sináptico Inibitório (do inglês “Inibitory Post-synaptic Potential”)

EPSP – Potencial Pós-sináptico Excitatório (do inglês “Excitatory Post-synaptic Potential”)

FEM – Método dos Elementos Finitos (do inglês “Finite Element Method”)

DOF – Grau de Liberdade (do inglês “Degree of Freedom”)

CSF – Líquido Cefalorraquidiano (do inglês “Cerebrospinal Fluid”)

GM – Substância Cinzenta (do inglês “Grey Matter”)

WM – Substância Branca (do inglês “White Matter”)

GMRES – Generalized Minimal Residual Method

ROI – Região de interesse (do inglês “Region of Interest”)

NaN – Not a Number

MMQ – Método dos Mínimos Quadrados

PA – Posterior-Anterior

AP – Anterior-Posterior

LM – Lateral-Medial

RMT – Limiar Motor de Repouso (do inglês “Resting Motor Threshold”)

AMT – Limiar Motor Activo (do inglês “Active Motor Threshold”)

MSO – *Output* Máximo do Estimulador (do inglês “Maximum Stimulator Output”)

Resumo

Nesta tese de doutoramento são apresentadas simulações numéricas da distribuição do campo eléctrico induzido por Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) no córtex cerebral e tecidos adjacentes. Este trabalho visa melhorar os cálculos já existentes na literatura e propor estimativas da localização das populações celulares estimuladas.

A localização das células estimuladas foi estimada sob duas abordagens. Na primeira, o campo eléctrico induzido foi usado para calcular os mecanismos de estimulação associados a segmentos neuronais rectos e longos e a terminações e dobras axonais. A amplitude dos mecanismos e o limiar de estimulação celular foram estimados considerando ainda os diâmetros dos axónios e a duração do estímulo. Os resultados sugerem que durante a estimulação do córtex motor com impulso monofásico PA e em condições de limiar motor, poderá ocorrer o recrutamento de células de diâmetro médio em toda a coroa da circunvolução (interneurónios) e no lábio da circunvolução (interneurónios e células piramidais), enquanto que as células piramidais de Betz poderão ser recrutadas ao longo de quase toda a profundidade do sulco. Os resultados sugerem ainda a importância das heterogeneidades para o recrutamento de algumas células.

Na segunda abordagem ao problema, foi estudada a resposta de modelos neuronais ao campo eléctrico calculado no primeiro trabalho. À distribuição espacial do campo foram adicionadas variações temporais de impulsos monofásicos (PA e AP) e bifásicos (AP-PA e PA-AP). Os resultados aqui obtidos reforçam a importância das dobras e das terminações axonais na estimulação cortical. No que concerne o recrutamento de células piramidais, as estimativas respeitantes à estimulação por impulso PA estão em maior conformidade com os resultados da literatura do que as obtidas com a primeira abordagem ao problema.

Apesar das limitações, este trabalho de modelação é uma metodologia útil na compreensão dos mecanismos de estimulação celular e na determinação das regiões corticais estimuladas em TMS.

Palavras-chave: campo eléctrico, modelação numérica, Estimulação Magnética Transcraniana, estimulação neuronal, córtex motor.

Abstract

In this doctorate thesis I present numerical simulations of the distribution of the electric field induced during Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) of the cerebral cortex and adjacent tissues. This work aims to improve previous calculations and propose estimates of the localization of the cellular populations stimulated.

The localization of the stimulated cells was estimated using two approaches. In the first one, the induced electric field was used to calculate the stimulation mechanisms related to straight and long neuronal segments, axonal terminations and axonal bends. The magnitude of the mechanisms and the stimulation threshold were estimated considering axonal diameters and the duration of the stimulus. Results suggest that during monophasic PA stimulation of the motor cortex, and under motor threshold conditions, recruitment of medium sized cells may occur along the whole crown of the gyrus (interneurons) and in the lip of the sulcus (interneurons and pyramidal cells), while recruitment of Betz cells may occur approximately along the whole depth of the sulcus. Results suggest also that heterogeneities are important for the recruitment of some cells.

In the second approach to the problem, the response of neuronal models to the electric field calculated in the first simulations was studied. Time variations corresponding to monophasic (AP and PA) and biphasic (AP-PA and PA-AP) stimulus where added to the spatial distribution of the electric field. The results reinforce the importance of bends and axonal terminations in cortical stimulation under TMS. Concerning the recruitment of pyramidal cells, estimates related to PA monophasic stimulation are in better agreement with experimental results reported in the literature than the estimates obtained under the first approach to the problem.

In spite of the limitations, this modelling work is a useful methodology for understanding the mechanisms of cellular stimulation and for the assessment of the cortical regions stimulated during TMS.

Keywords: electric field, numerical modelling, Transcranial Magnetic Stimulation, neuronal stimulation, motor cortex.

Agradecimentos

Este trabalho de doutoramento representou a primeira grande experiência profissional que me permitiu confirmar, na primeira pessoa, que há tarefas e projectos na nossa vida que não podem ser concretizados sem a ajuda daqueles que nos rodeiam. Não posso deixar de nomear todos aqueles que, de uma forma ou de outra, me ajudaram ao longo deste caminho. Assim, os meus agradecimentos são os seguintes:

Ao Professor Doutor Pedro Cavaleiro Miranda, meu orientador de doutoramento, pela forma calorosa com que sempre me tratou e pelo rigor e pela honestidade científica com que orientou o meu trabalho.

Ao Professor Doutor Eduardo Ducla-Soares, pelo respeito com que trata todos os alunos que se cruzam com ele e pelo seu entusiasmo e apoio, que foram para mim cruciais logo no início do doutoramento.

To Doctor Peter Basser, for his active participation as a co-author of this work.

À Fundação para a Ciência e a Tecnologia, por me terem concedido a bolsa de estudos.

À Helga, pela amizade, pela paciência, pelo companheirismo, por todas as partilhas... E por todos os incentivos que me deu ao longo destes anos, um deles crucial até para a obtenção da bolsa!

Ao Ricardo e à Paula, meus colegas de grupo, pela sua amizade e companheirismo, e cuja simples presença no gabinete representou, muitas vezes, a alegria do meu dia de trabalho.

À Beatriz e à Ana Sousa, por todo o apoio que sempre me prestaram.

Aos colegas do IBEB: Paula, Ricardo, Susana, Mónica, Nuno Matela, Nuno Oliveira, Sandra, Teresa, Paula Alexandra, Paula Tavares, Rui, Hugo, Luís Freire e Luís Janeiro, os da minha "geração" e outros que foram chegando, e aos Professores Alexandre Andrade e Pedro Almeida, a todos eles, por terem feito do IBEB um excelente local para trabalhar, uma segunda casa.

Aos amigos que conheci na Igreja Cristã de Lisboa e outros que vieram depois, em particular, à Carla Martins, à Susana, ao Zé Miguel, à Bete, ao Ronaldo, à Claire, ao Tuka, à Carla Rebelo, ao Sérgio Manuel, à Eunice, à Diana e ao Ricardo, pelas palavras de apoio, pelo entusiasmo, por terem sidos meus companheiros e por terem participado na construção da minha fé e de algum

conhecimento bíblico que fui adquirindo, sem os quais este trabalho não teria nunca chegado a bom porto.

À Paula e ao Milton, por terem lido a tese e terem contribuído de forma significativa para o melhoramento da mesma.

Ao Milton, pelo apoio, entusiasmo e paciência que nos tem dedicado, a mim e à minha tese…

Aos meus avós António e Rosalina, meus padrinhos, pelo apoio que me deram e que me ajudou a pagar os meus estudos.

E, finalmente, aos meus pais e ao meu irmão. Ao meu irmão, pela sua amizade e por acreditar em mim e no valor do meu trabalho. E aos meus pais, por tudo o que me proporcionaram, desde sempre, pelo amor e pelo lar feliz, e por ainda hoje, 30 anos depois, continuarem a exercer um amor que ultrapassou as minhas maiores expectativas de filha.

Este trabalho foi financiado pela FCT, com a bolsa de doutoramento de referência SFRH/BD/13815/2003.

Capítulo 1:
Introdução

A Estimulação Magnética Transcraniana, ou TMS (do inglês "Transcranial Magnetic Stimulation") é uma técnica não invasiva de estimulação, ou activação, das células neuronais. A acção da TMS é conseguida pela indução de um campo eléctrico nos tecidos cerebrais através da aplicação de um campo magnético variável no tempo. Este campo magnético, por sua vez, é obtido pela descarga do condensador de um circuito eléctrico RLC através de um enrolamento de fio condutor (o indutor), o qual se designa, em TMS, por bobine de estimulação.

De entre as várias aplicações da TMS, destaca-se, em primeiro lugar, a sua utilidade como ferramenta de diagnóstico em vários contextos clínicos. Administrada num impulso único ("single pulse TMS") ou em pares de impulsos ("paired pulse"), a TMS tem utilidade comprovada no diagnóstico de doenças como a mielopatia, a esclerose lateral amiotrófica e a esclerose múltipla (Chen et al., 2008). Esta técnica parece ainda ser útil no diagnóstico da epilepsia (como ferramenta complementar a outras já estabelecidas na prática clínica), através da averiguação do nível de excitabilidade do córtex motor, e ainda no estudo da plasticidade cerebral que ocorre em processos de reabilitação e aprendizagem (Hallett, 2000). Um exemplo de tais estudos é o da determinação da extensão ("mapping") do tecido cortical dedicado à contracção de um determinado músculo ou à execução de um dado movimento, onde a TMS é usada para averiguar se houve aumento ou diminuição dessa extensão. Ao nível de aplicações como ferramenta de tratamento, a TMS parece ter um efeito positivo – embora ainda não comprovado – em doenças cerebelares, demência, desordens do nervo facial e desordens motoras, AVC, epilepsia, e ainda no tratamento de enxaquecas e dor crónica (Chen et al., 2008). No contexto da investigação em neurociências, destaca-se o importante papel que a TMS pode ter na resolução do problema de estabelecer uma relação causal entre a actividade neuronal numa determinada região do cérebro e a execução de uma dada tarefa (Walsh e Pascual-Leone, 2003). A TMS pode ser usada para criar, localmente, "lesões virtuais", i.e., interrupções temporárias e reversíveis da actividade neuronal numa dada área cerebral, que permitem estudar o papel que uma dada área do cérebro tem na execução de uma tarefa (Walsh e Pascual-Leone, 2003; Kobayashi e Pascual-Leone, 2003).

As células neuronais, que constituem o alvo da estimulação magnética, realizam as suas funções de transmissão e armazenamento de informação através da propagação de potenciais de acção, que consistem em diferenças de potencial eléctrico entre o meio intra-celular e o meio extra-celular, que se propagam ao longo do neurónio para serem transmitidas a outros neurónios,

através das sinapses. As características electrofisiológicas das células neuronais sugeriram, há muito, que estas células podem ser perturbadas por correntes eléctricas aplicadas intra- ou extra-celularmente. De facto, mostra-se que as células neuronais podem ser activadas por campos eléctricos externos (ver, por exemplo, Roth, 1994), i.e., que um desvio na diferença de potencial transmembranar, em relação ao seu valor de repouso, provocado pela aplicação intra- ou extra-celular de uma corrente eléctrica, ou pela sujeição do meio extra-celular a um gradiente de campo eléctrico, pode causar o disparo de um potencial de acção no neurónio alvo. Consoante o local de geração do potencial de acção, ao longo do neurónio, poderá ocorrer transmissão do mesmo a um neurónio adjacente. Este é o mecanismo de acção da TMS.

A capacidade da TMS de estimular o córtex cerebral humano ficou estabelecida em 1985, no artigo em que Barker e seus colaboradores propuseram esta técnica (Barker et al., 1985). No entanto, como se verá, a questão de saber com rigor a extensão e a localização das populações neuronais estimuladas em TMS continua em aberto. Tendo em conta a teoria que descreve os mecanismos de interacção entre o campo eléctrico induzido e as células neuronais (revista em Roth, 1994), o problema de conhecer com rigor a localização e a extensão das populações neuronais estimuladas deriva directamente do problema de conhecer com rigor a distribuição espacial do campo eléctrico induzido no córtex cerebral, e do seu gradiente.

O campo eléctrico total induzido num volume condutor é o resultado de duas contribuições: o campo induzido pelo campo magnético gerado pela corrente eléctrica na bobine, e o campo devido à acumulação de cargas eléctricas, que ocorre nas interfaces entre meios com diferentes condutividades eléctricas. É de notar que esta acumulação de cargas só ocorre se o campo não for estritamente paralelo a todas as superfícies do volume condutor. Se o volume condutor for homogéneo e isotrópico, e se o campo eléctrico for sempre paralelo à superfície do volume condutor, então não há acumulação de cargas. Nesse caso, o campo induzido dentro do volume condutor é o mesmo que seria induzido no vácuo.

O campo eléctrico induzido por TMS começou por ser calculado num meio infinito e homogéneo. Grandori e Ravazzani (1991) calcularam o campo induzido por bobines de geometria simples – circulares, em forma de oito e combinações de bobines circulares – num meio infinito, homogéneo e isotrópico. Se considerarmos a cabeça como uma esfera homogénea e isotrópica, o campo eléctrico induzido por uma bobine circular colocada sobre a cabeça e centrada com o eixo de simetria da mesma é igual ao campo induzido no vácuo. Este foi um dos primeiros trabalhos que permitiu apreciar a distribuição espacial do campo induzido em TMS e mantém a sua relevância até aos dias de hoje, dado que as bobines circulares e em forma de oito continuam a ser as mais utilizadas.

Tofts (1990) também apresentou cálculos do campo induzido por bobines circulares, desta vez num meio homogéneo e isotrópico, mas semi-infinito. O uso de bobines circulares na simulação permitiu a Tofts (1990) usufruir da fórmula de Smythe (1968) que resulta da simplificação introduzida pela geometria da bobine na expressão do potencial magnético vectorial. O autor usou dois posicionamentos da bobine em relação à superfície do volume condutor: paralela e perpendicular. Para a bobine perpendicular, foi necessário calcular a contribuição do campo devido à acumulação de carga na superfície do volume condutor. O autor mostrou as distribuições espaciais do campo eléctrico e da densidade de corrente, assim como alguns valores máximos. Este trabalho, ao modelar uma interface entre dois meios (ar e volume condutor) e ao considerar um caso em que necessariamente ocorre acumulação de carga, permitiu quantificar os efeitos dessa contribuição para o campo eléctrico total. Uma consequência importante dessa acumulação é que a componente do campo eléctrico total perpendicular à superfície do meio semi-infimito é nula.

Esselle e Stuchly (1992) calcularam o campo eléctrico e as suas derivadas espaciais de primeira ordem, induzidos por bobines de várias geometrias num volume condutor semi-infinito, homogéneo e isotrópico. O campo gerado por um elemento de corrente da bobine é calculado analiticamente. Depois, as contribuições dos N elementos de corrente que constituem uma discretização da bobine, são somadas. Tal como em Tofts (1990), verificou-se que, para este modelo semi-infinito do volume condutor, o campo eléctrico é sempre paralelo à interface ar/tecido, qualquer que seja a orientação da bobine em relação a essa interface. Esselle e Stuchly (1992) notaram ainda que o campo eléctrico e as suas derivadas, gerados num dado ponto P do volume condutor, são independentes da distância da bobine à superfície do volume condutor (i.e., a interface ar/tecido), dependendo apenas da distância da fonte de corrente (bobine) ao ponto onde se está a considerar o valor do campo (ponto P).

Outro trabalho relevante de computação do campo eléctrico induzido por TMS é o de Roth et al. (1991), onde foi introduzido um modelo esférico com três camadas para representar o escalpe, o crânio e o cérebro. Os autores calcularam o campo eléctrico total para várias posições da bobine em relação ao modelo esférico da cabeça, tendo necessariamente em conta, para algumas destas disposições, o campo devido à acumulação de carga. Note-se que, até à publicação do artigo referido (Roth et al., 1991), a componente do campo eléctrico devido à acumulação de carga só ocasionalmente tinha sido considerada em trabalhos de modelação. No trabalho apresentado nesse artigo o campo foi calculado numericamente, dada a necessidade de resolver a equação de Laplace para o potencial eléctrico escalar. Os resultados obtidos permitiram concluir que, para a maioria das geometrias e orientações das bobines, a acumulação de carga deve ser tida em conta no cálculo do campo eléctrico total. Em particular, a acumulação de carga na interface tecido/ar

faz com que a componente radial do campo induzido total seja nula. Em termos das limitações do modelo, os autores levantaram a questão de que as simplificações do seu modelo esférico, no que toca à geometria do córtex e à distorção introduzida por essa geometria na distribuição espacial do campo eléctrico, poderão não ser válidas e poderá ser necessário usar o método dos elementos finitos para resolver modelos mais complexos, que descrevam a forma exacta da superfície do córtex (Roth et al., 1991).

A importância do modelo geométrico e eléctrico do volume condutor para a distribuição do campo eléctrico induzido em TMS foi analisada com mais detalhe em alguns trabalhos posteriores ao de Roth et al (1991), dos quais se destacam três: Kobayashi et al. (1997), Liu e Ueno (2000) e Miranda et al. (2003). Kobayashi et al. (1997) simularam, *in vitro*, as interfaces entre dois tecidos com condutividades eléctricas distintas (músculo e gordura), adjacentes a um nervo do braço. Usando este modelo, os autores conseguiram reproduzir as discrepâncias face à teoria da estimulação de nervos, tal como obtidas noutros trabalhos. De facto, alguns estudos (como, por exemplo, Ruohonen et al., 1996) mostravam que, *in vivo*, comparativamente com a estimulação longitudinal de nervos periféricos, a estimulação transversal dos nervos periféricos pode ser facilmente alcançada. Esta observação contraria a maioria dos estudos experimentais, como o de Rushton (1927), que validavam a aplicação da equação do cabo à estimulação de neurónios. Kobayashi et al. (1997) verificaram que, quando a bobine é colocada transversalmente à direcção do nervo periférico, a diferença de condutividades eléctricas entre os dois meios, músculo e gordura, origina um cátodo virtual na região da interface, que não existiria no caso de o nervo se encontrar imerso num meio homogéneo, usando a mesma orientação da bobine. Esse cátodo virtual permitiu explicar os resultados até então vistos como inconsistentes. Os resultados de Kobayashi et al. (1997) foram mais tarde reproduzidos por Liu e Ueno (2000), num trabalho de modelação computacional, confirmando assim a importância das heterogeneidades na estimulação de nervos periféricos. Este trabalho de simulação levado a cabo por Kobayashi et al. (1997), com vista ao estudo dos efeitos das heterogeneidades dos tecidos, embora realizado numa geometria muito distinta da do córtex cerebral, mostrou que é impossível prever com exactidão o resultado da estimulação magnética em tecidos biológicos com geometrias complexas e distribuições heterogéneas das condutividades eléctricas, se essas mesmas geometrias e heterogeneidades eléctricas não forem tidas em conta.

Miranda et al. (2003), num trabalho de modelação numérica, estudaram os efeitos das heterogeneidades e das anisotropias do cérebro no campo eléctrico induzido por TMS. Em relação às heterogeneidades, os autores mostraram teoricamente que na interface entre o córtex e o líquido cefalorraquidiano, ou CSF (do inglês “cerebrospinal fluid”), o campo eléctrico pode chegar a aumentar por um factor de 1.63 no córtex, face ao seu valor num meio homogéneo.

Este tipo de aumento ocorre junto à interface entre os dois tecidos, do lado do tecido com menor condutividade eléctrica. No mesmo estudo, foram ainda obtidos resultados de modelação numérica próximos dos obtidos na previsão teórica. Simulando a interface entre o CSF e o córtex cerebral, com recurso a uma inclusão isotrópica de condutividade eléctrica semelhante à do CSF (1.79 S/m; ver Baumman et al., 1997; Awada et al., 1998), imersa numa esfera isotrópica de condutividade eléctrica constante (0.4 S/m) e próxima da do córtex cerebral (ver, por exemplo, Robillard e Poussart, 1977; Gabriel et al., 1996b; Gonçalves et al., 2003), verificaram que o campo eléctrico induzido por TMS, do lado de fora da inclusão e junto a uma das faces da mesma, de orientação aproximadamente perpendicular à direcção da corrente induzida, aumenta por um factor de 1.43 em relação ao seu valor numa esfera homogénea. Os autores argumentaram que esta situação de aumento do campo no meio envolvente à inclusão (córtex cerebral) pode ocorrer, por exemplo, no córtex motor, dando possivelmente origem a focos de activação neuronal impossíveis de prever usando um modelo homogéneo da cabeça.

Os estudos levados a cabo por Kobayashi et al. (1997), Liu e Ueno (2000) e Miranda et al. (2003), entre outros, sustentam a necessidade de recorrer a modelos computacionais que simulem de forma realista a geometria e as condutividades eléctricas dos tecidos da cabeça, uma vez que a distribuição espacial do campo eléctrico induzido por TMS nesses tecidos é fortemente dependente dessas propriedades e características.

Os modelos empregues no cálculo da distribuição do campo eléctrico em TMS têm vindo a evoluir no sentido de incluir o máximo de informação possível acerca dos tecidos biológicos, como se pode verificar em trabalhos como o de Cerri et al. (1995) e o de Wagner et al. (2004), onde o campo eléctrico induzido é calculado tendo em conta modelos geométricos realistas e uma distribuição heterogénea da condutividade eléctrica na cabeça. O trabalho de Wagner et al. (2004), apesar de incluir um modelo inteiro da cabeça humana, é bastante limitado no que toca à geometria do cérebro, já que não foram modelados os sulcos corticais, considerados como sendo responsáveis por uma distorção significativa do campo eléctrico (Miranda et al., 2003). O modelo de Cerri et al. (1995) é um modelo completo da cabeça humana, criado a partir de imagens de ressonância magnética, onde a geometria do córtex cerebral foi preservada. O modelo é bom, embora a resolução (de 3.4 mm de lado para cada elemento cúbico de volume) possa ainda ser melhorada. De qualquer forma, Cerri et al. (1995) limitaram-se a apresentar os cálculos do campo eléctrico, sem tecer quaisquer considerações acerca da localização das populações neuronais estimuladas por esse campo.

Posteriormente, foram publicados outros trabalhos com modelos geométricos realistas e de elevada resolução do cérebro (Holdefer et al., 2006), ou exclusivamente do córtex cerebral (Manola et al., 2005), onde a questão da estimulação celular é analisada. No entanto, esses

trabalhos são dedicados exclusivamente ao caso da estimulação eléctrica. A estimulação eléctrica é uma técnica parente da estimulação magnética, onde as correntes eléctricas são administradas aos tecidos cerebrais por meio de eléctrodos colocados sobre o escalpe, ou por meio de eléctrodos intra-cranianos, tendo como consequência uma distribuição espacial das correntes induzidas bastante distinta, em amplitudes e direcção, daquela que é produzida pela estimulação magnética. O facto da corrente administrada em estimulação eléctrica ser contínua (DC) ou em impulsos curtos, mas em forma de "onda quadrada", enfatiza ainda mais as diferenças, já que o impulso de estimulação magnética é variável no tempo e a resposta celular ao campo aplicado depende da forma temporal da onda. Assim sendo, as conclusões dos trabalhos de Manola et al. (2005) ou de Holdefer et al. (2006) não podem ser extrapoladas para o caso da TMS.

Os trabalhos mais recentes nesta área, e aplicados à estimulação magnética, são os de De Lucia et al. (2007) e Chen e Mogul (2009). Em ambos os casos, o campo eléctrico induzido por TMS é calculado num modelo completo e de elevada resolução da cabeça humana. De entre todos os trabalhos aqui referidos, o de Chen e Mogul (2009) é aquele que apresenta o modelo cerebral mais rigoroso, com o qual podem ser obtidas as distribuições espaciais do campo eléctrico e de outros parâmetros relevantes para a estimulação neuronal (Roth, 1994), com os quais se pode estimar a localização das populações neuronais estimuladas. No entanto, essa análise não foi feita pelos respectivos autores, que se restringiram à construção do modelo geométrico e ao cálculo da distribuição espacial do campo eléctrico para algumas situações possíveis da distribuição de condutividades eléctricas no córtex cerebral. No trabalho apresentado por De Lucia et al. (2007), as estimativas da localização das populações celulares estimuladas são feitas com base no pressuposto de que é o campo eléctrico que governa a estimulação, e não o seu gradiente, e a área estimulada é calculada tendo como limiar 50% da intensidade máxima do campo. A grande mais valia deste último artigo é a de apresentar um estudo comparativo entre o campo eléctrico induzido num modelo anisotrópico da distribuição de condutividades (obtida a partir do tensor de difusão) e o campo induzido num modelo equivalente, mas isotrópico. Os resultados desse estudo podem ser usados para estimar o erro cometido ao desprezar o efeito das anisotropias.

Como já foi referido, para determinar a extensão e a localização das populações neuronais estimuladas é necessário, para além da determinação rigorosa da distribuição do campo eléctrico induzido nos tecidos cerebrais, que se entre em linha de conta com a interacção entre o campo eléctrico e as células. Pode mostrar-se que a interacção do campo eléctrico com as células neuronais pode ser descrita através da equação do cabo. Foram já efectuados alguns trabalhos de aplicação da equação do cabo à interacção entre o campo eléctrico induzido em TMS e as

células neuronais, que permitiram estabelecer os parâmetros do campo eléctrico que são relevantes para a estimulação neuronal em várias configurações geométricas das células (ver Rall, 1977, para uma revisão histórica desta área de investigação, e Roth, 1994, para uma revisão completa de todos os mecanismos intervenientes na estimulação neuronal, magnética e eléctrica).

O assunto dos mecanismos de interacção campo-células será tratado com maior detalhe no Capítulo 3 desta tese. No entanto, importa aqui destacar que a resposta passiva das membranas celulares a um campo eléctrico aplicado – ou seja, a resposta sub-limiar, da variação local do potencial eléctrico transmembranar – é determinada por uma constante de espaço, λ, associada ao diâmetro da fibra neuronal, e por uma constante de tempo, τ, associada às impedâncias (capacitivas e resistivas) da membrana neuronal, e que traduz a dependência da resposta neuronal com a duração do estímulo electromagnético e com a variação temporal desse mesmo estímulo, i.e., a forma da onda (ver, por exemplo, Basser e Roth, 1991).

Na presente tese de doutoramento, o campo eléctrico induzido por estimulação magnética foi calculado num modelo de elevada resolução de um sulco cortical e tecidos adjacentes. A construção do modelo físico do problema teve em linha de conta vários parâmetros: a extensão eficaz do campo eléctrico em TMS do córtex motor; a profundidade e a espessura médias do sulco central, onde se localiza o córtex motor primário; as condutividades médias do córtex cerebral e dos tecidos envolventes (substância branca e líquido cefalorraquidiano); e ainda os parâmetros relativos à bobine de estimulação e à corrente eléctrica na bobine. Este modelo forneceu uma estimativa realista dos vários mecanismos de estimulação, associados ao campo eléctrico e ao seu gradiente, na região de interesse para a estimulação do córtex motor primário. A quantificação desses mecanismos foi efectuada através de duas abordagens. Na primeira abordagem, que é uma abordagem estática, os mecanismos de estimulação foram quantificados tendo em conta as constantes de comprimento, λ, das fibras alvo. Adicionalmente, a resposta de eventuais células a um impulso monofásico realista foi estimada indirectamente, pela previsão da amplitude da resposta passiva de um determinado modelo neuronal (Basser e Roth, 1991) a uma onda quadrada com duração igual à do impulso magnético real. Na segunda abordagem, foram considerados os percursos geométricos de eventuais células alvo no modelo do sulco aqui proposto, e a esses percursos neuronais foi adicionado um modelo neuronal com propriedades electrofisiológicas baseadas na literatura, de forma a poder resolver a equação do cabo para cada um destes modelos neuronais e obter as suas respostas individuais a impulsos electromagnéticos com variação temporal realista.

O objectivo principal deste trabalho de doutoramento consistiu em melhorar os cálculos já existentes na literatura relativos à distribuição do campo eléctrico induzido no córtex cerebral

por TMS e propor estimativas quanto à localização das populações celulares recrutadas em estimulação magnética do córtex motor. Essas estimativas deverão contribuir para a interpretação dos resultados experimentais reportados na literatura. Dado que a pertinência deste estudo de modelação assenta, em parte, na distorção que é introduzida na distribuição do campo eléctrico pela geometria e propriedades eléctricas dos tecidos, esses efeitos são também analisados nos resultados obtidos na presente investigação, com vista a confirmar o que já foi enfatizado em trabalhos anteriores.

Este é um trabalho de modelação análogo ao que Manola et al. (2005) apresentaram para a estimulação eléctrica do córtex motor, e que, como já foi referido, não é redundante em relação a esse, dadas as diferenças existentes entre os dois tipos de estimulação. Por outro lado, apesar do modelo geométrico usado neste trabalho se restringir a um sulco cerebral e tecidos circundantes, em oposição aos trabalhos que empregam modelos completos da cabeça humana (Cerri et al., 1995; Wagner et al., 2004; De Lucia et al., 2007; Chen et al., 2009), a extensão de córtex considerada é suficiente para analisar a região de interesse (ROI) da TMS na área da mão do sulco central (Yousry et al., 1997; Terao e Ugawa, 2002) e os resultados com ele obtidos são relevantes e originais, pela elevada resolução do modelo numérico na ROI e pelo esforço empregue na obtenção de estimativas da localização das populações neuronais estimuladas, com base, não apenas na amplitude do campo eléctrico, mas considerando uma larga parcela dos parâmetros de estimulação possíveis. A utilidade comprovada da TMS na prática clínica ajuda a reforçar a pertinência deste trabalho e de outros como este, já que estes conduzem, em última análise, ao aperfeiçoamento da técnica, i.e., ao conhecimento exacto dos efeitos da mesma no córtex cerebral. Por sua vez, o potencial uso da TMS beneficiará de igual forma da determinação rigorosa dos locais de activação eficazes, já que esta limitação é um dos factores que tem impedido a confirmação dessas hipotéticas aplicações (Hallett, 2000).

Esta Tese encontra-se organizada em nove Capítulos. Os Capítulos 2, 3 e 4 são dedicados aos fundamentos do problema que se pretende resolver com este trabalho. Assim, no Capítulo 2 é feita uma apresentação sucinta da estrutura do Sistema Nervoso, dando especial destaque à organização anatómica e funcional do Córtex Cerebral. Com esse Capítulo pretende-se não só contextualizar o leitor com os termos da Neurofisiologia, como também fazer notar as particularidades da organização das células dentro do córtex, as quais foram incorporadas no cálculo dos mecanismos de activação da TMS (Capítulo 6). No Capítulo 3 é apresentada a Electrofisiologia do Sistema Nervoso Central e os Mecanismos de Activação, explicando quais as propriedades físicas das células neuronais que permitem a interacção dessas células com os campos eléctricos. No Capítulo 4 são apresentados e desenvolvidos os conceitos de Electromagnetismo subjacentes à Estimulação Magnética, incluindo a Instrumentação utilizada

para a geração do impulso de corrente usado como estímulo, e o comportamento dos campos eléctricos em meios heterogéneos e anisotrópicos. Os Materiais e os Métodos são apresentados nos Capítulos 5 e 6. No Capítulo 5 é apresentado o trabalho de Modelação Numérica, onde são abordados os princípios básicos do Método dos Elementos Finitos, e onde é descrito em detalhe o modelo do córtex utilizado, o método de resolução particular do software usado neste trabalho e os cálculos de validação efectuados, e onde a qualidade do modelo numérico é discutida. O Capítulo 6 diz respeito ao trabalho de Pós-Processamento dos resultados do cálculo numérico. Aí são descritas as várias etapas desse trabalho, relativo à obtenção do gradiente do campo eléctrico. Os Capítulos 7 e 8 são dedicados à apresentação dos Resultados e à Discussão dos mesmos. Assim, no Capítulo 7 são apresentados os resultados relativos à distribuição espacial do campo eléctrico induzido e do seu gradiente, e analisados os efeitos das heterogeneidades eléctricas do modelo do córtex na distribuição espacial do campo eléctrico. As estimativas apresentadas nesse capítulo, para a localização das populações celulares estimuladas, são as obtidas com a primeira abordagem ao problema. No Capítulo 8 são apresentadas e discutidas as estimativas para a localização e para a extensão, em profundidade, das populações neuronais estimuladas, com base na segunda abordagem ao problema. Finalmente, no Capítulo 9 são apresentadas as Conclusões deste trabalho e as Perspectivas Futuras para esta área da investigação Biomédica.

Capítulo 2:

Sistema Nervoso e Córtex Cerebral – Conceitos Básicos

2.1. O Sistema Nervoso: conceitos básicos

O sistema nervoso é constituído pelo sistema nervoso central (SNC) e pelo sistema nervoso periférico (SNP). O SNC é composto pelo cérebro e pela espinhal medula, enquanto que o SNP é composto por todos os gânglios e nervos periféricos. Este segundo divide-se em dois sistemas principais: o SNP *somático*, que tem como função fornecer a informação sensorial ao SNC e executar as ordens motoras dadas pelo SNC, e o SNP *autonómico*, responsável pelo controlo motor dos órgãos internos, do músculo liso (presente, por exemplo, no coração), e das glândulas exócrinas.

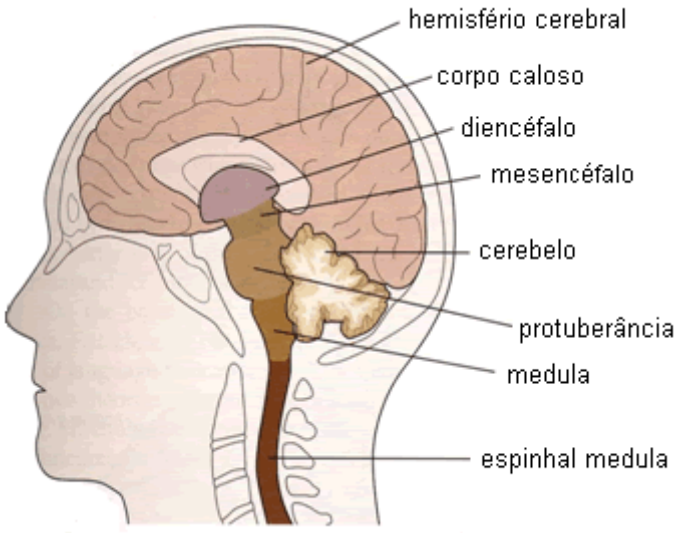

Figura 2.1: Vista sagital da localização de várias estruturas do sistema nervoso central humano. Adaptada de http://www.sensory-systems.ethz.ch/CNS_Overview.htm.

O sistema nervoso central pode ainda ser dividido num conjunto mais amplo de estruturas e regiões cerebrais (**Figura 2.1**). Esse conjunto compreende: a espinhal medula; a medula, que consiste na extensão rostral da espinhal medula; a protuberância; o cerebelo; o mesencéfalo, que consiste na parte mais pequena do tronco cerebral; o diencéfalo; e finalmente, os hemisférios cerebrais. Os hemisférios cerebrais, por sua vez, estão divididos em duas grandes estruturas anatómicas: o córtex cerebral, ou substância cinzenta, e a substância branca. No córtex cerebral encontra-se a maior parte dos corpos celulares dos neurónios cerebrais (**Figura 2.2**), enquanto que a substância branca é essencialmente composta pelos feixes de axónios de células neuronais que se projectam entre as várias regiões corticais ou entre regiões corticais e regiões sub-

corticais (como o tálamo ou a espinhal medula). No que diz respeito à anatomia funcional, cada hemisfério encontra-se dividido em quatro lobos, conhecidos por lobo frontal, lobo parietal, lobo temporal e lobo occipital (**Figura 2.3**).

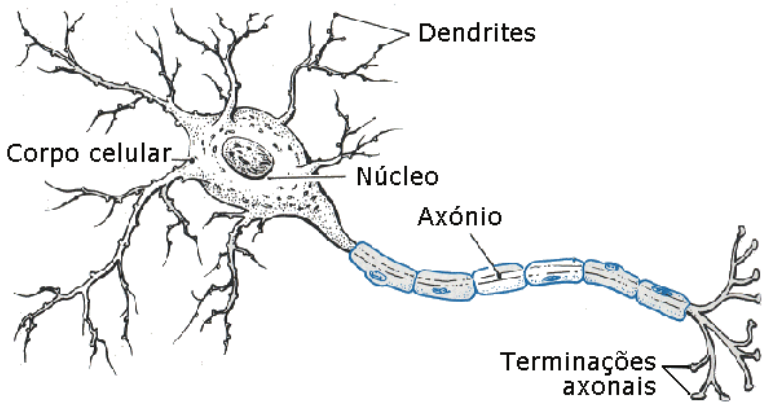

Figura 2.2: Ilustração de um neurónio, onde se destacam o corpo celular, o núcleo da célula, as dendrites, o axónio e as terminações axonais. Adaptada de http://www.getrealscience.com/HartBio07/.

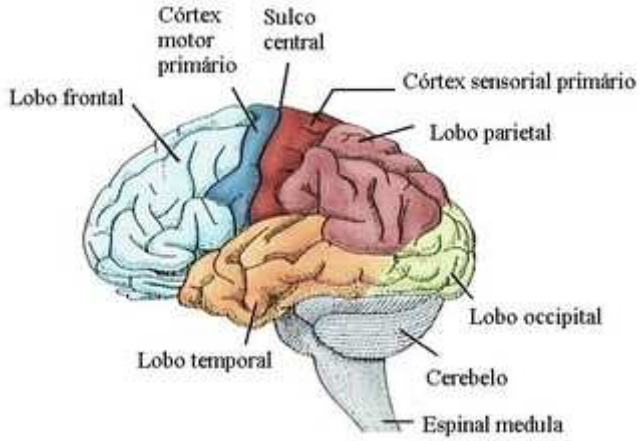

Figura 2.3: Ilustração do cérebro humano, destacando os lobos cerebrais e o córtex motor primário, o córtex somatossensitivo primário e o sulco central. O córtex motor primário, ou área M1, fica localizado na parede anterior do sulco central, enquanto que o córtex somatossensitivo primário (S1) fica localizado no lobo parietal, na parede posterior do sulco central. A área BA 6 fica localizada imediatamente antes de M1. Adaptada de http://ap_mentehumana.blogs.sapo.pt/2920.html.

A localização de um neurónio no cérebro associa-se à localização do seu corpo celular. Assim, diremos que os neurónios localizados em cada um dos lobos de um hemisfério cerebral são intervenientes na execução de um tipo de tarefa específico. Por exemplo, os neurónios do lobo frontal estão associados a tomadas de decisão e planeamento, enquanto que ao lobo parietal se associam as funções relacionadas com a execução de movimentos e com a recepção de estímulos sensoriais e produção de resposta aos mesmos.

2.2. O córtex cerebral

2.2.1. Definição, composição e organização celular

O córtex cerebral é a camada mais superficial do cérebro, onde se encontram os núcleos das células neuronais. Cerca de 95% da área cortical nos seres humanos é composta pelo tipo de córtex conhecido por neocórtex. Os restantes 5% do córtex cerebral, compostos pelo arquicórtex e pelo paleocórtex, encontram-se exclusivamente em estruturas profundas do cérebro, como o hipocampo ou o bolbo olfactivo. Na estimulação magnética, apenas o neocórtex é atingido pelo campo eléctrico. Como tal, no contexto deste trabalho de investigação o neocórtex será entendido como sendo o próprio córtex cerebral.

O córtex cerebral é composto por 75% de neurónios piramidais. Esta percentagem é constante ao longo de todo o neocórtex (Nolte, 2002). Os corpos celulares dos neurónios corticais têm entre 10 μm e 100 μm de diâmetro. As células de maiores dimensões são designadas por células de Betz e encontram-se exclusivamente no córtex motor.

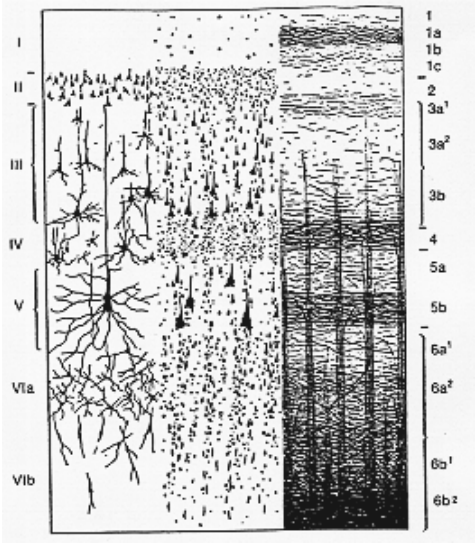

Figura 2.4: Organização celular do córtex vista através de três métodos de coloração. As numerações verticais à esquerda e à direita da figura são equivalentes e referem-se às seis camadas corticais. Adaptada de http://web.sc.itc.keio.ac.jp/anatomy/brodal/chapter12.html.

Existem duas grandes classes de neurónios no córtex cerebral: os neurónios piramidais e os interneurónios. Quase todas as células piramidais têm axónios compridos que saem do córtex para se ligarem a neurónios noutras zonas corticais ou em regiões sub-corticais do cérebro (Standring, 2005). As restantes células neuronais, designadas por interneurónios, são mais pequenas, sendo que os seus corpos celulares não ultrapassam os 10 μm de diâmetro. Os axónios dos interneurónios são pequenos e permanecem, na sua maioria, dentro do córtex (Nolte, 2002). Os interneurnónios são em parte responsáveis pela conectividade intra-cortical.

Transversalmente, o córtex cerebral encontra-se organizado em seis camadas de células, numeradas de I a VI (**Figura 2.4**). Estas camadas possuem composições celulares que se distinguem umas das outras pelo recurso a diversos métodos de coloração (**Figura 2.4**). Assim, a camada I, também conhecida por camada molecular, é rica em axónios e apresenta baixa densidade de corpos celulares. Contém também as dendrites apicais dos neurónios piramidais de camadas corticais inferiores. A camada II, ou camada granular externa, contém elevada densidade de corpos celulares pequenos. A camada IV, designada por camada granular interna, tem uma estrutura semelhante à da camada II. No que toca à camada III, designada por camada piramidal externa, o seu conteúdo tem uma preponderância de corpos celulares piramidais de diâmetro médio, enquanto que a camada V, conhecida por camada piramidal interna, para além de uma elevada abundância de corpos celulares piramidais médios, possui também corpos celulares piramidais de grandes dimensões. Finalmente, a camada VI, ou camada multiforme, é conhecida por ter muitas células caracterizadas pelos seus corpos celulares em forma de fuso. Entre a camada III e a camada VI encontram-se duas regiões que se distinguem pela abundância de fibras mielinizadas horizontais (**Figura 2.4**, coluna da direita; ver, por exemplo, Brodal, 1998, pág. 584). Estas duas regiões são designadas por bandas de Baillarger superior e inferior (**Figura 2.4**).

Existem cinco tipos de córtex cerebral, que se distinguem quanto à morfologia das respectivas camadas de células. Desses cinco destacam-se apenas dois: o córtex agranular e o córtex granular. O córtex agranular distingue-se pela abundância generalizada de células piramidais de grandes dimensões. Este tipo de córtex atinge a espessura máxima de 4,5 mm e está fundamentalmente associado ao córtex motor. O córtex granular, por sua vez, é caracterizado pelo facto de as suas células piramidais serem pequenas em todas as camadas. Em consequência disto, a espessura total deste tipo de córtex pode ser de apenas 1,5 mm. Este tipo de córtex está fundamentalmente associado às áreas sensoriais. Os restantes tipos de córtex (frontal, parietal e polar) têm características mais homogéneas entre si.

2.2.2. Orientação dos neurónios em relação à superfície do córtex

Para estimar os efeitos da TMS no córtex motor, é necessário conhecer a composição do córtex em termos do tipo de células, das suas abundâncias relativas e dos padrões de disposição destas células em relação à superfície do córtex. A organização colunar e a organização laminar do córtex (por exemplo, **Figura 2.4**) sugerem-nos *a priori* que os eixos dos neurónios, definidos por corpo celular, axónio e dendrite apical, deverão estar orientados segundo uma de duas direcções preferenciais: a organização colunar sugere-nos uma orientação perpendicular em relação à superfície cortical, enquanto que a organização laminar nos sugere uma orientação paralela, ou tangencial, das fibras neuronais em relação a essa mesma superfície.

Constata-se, efectivamente, que a maioria dos neurónios corticais se encontra alinhado segundo uma dessas duas direcções preferenciais. As células piramidais dispõem-se, na sua quase totalidade, perpendicularmente às paredes do córtex. No que toca aos interneurónios, também conhecidos por células estreladas, os seus axónios podem encontrar-se dispostos ao longo de qualquer direcção, dentro do córtex. No entanto, as células estreladas espinhadas, que constituem o grupo mais abundante de células estreladas, na maioria dos casos têm os seus axónios dispostos perpendicularmente à superfície do córtex. No que toca às células estreladas não espinhadas, os seus axónios dispõem-se, na sua grande maioria, ao longo de uma de duas direcções preferenciais: a perpendicular ou a tangencial (Standring, 2005). Há ainda uma outra classe de fibras que contribuem, de forma preponderante, para a conectividade intra-cortical, que são os colaterais dos axónios piramidais (Brodal, 1998). A grande maioria destas fibras encontra-se orientada ao longo de linhas perpendiculares à superfície do córtex, enquanto que as restantes se dispõem, preferencialmente, ao longo de linhas paralelas à superfície do córtex (Mountcastle, 1997).

2.2.3. Organização funcional das camadas corticais

Cada camada do córtex estabelece conexões distintas. Da mesma forma que os aferentes para o córtex têm um padrão laminar de terminação distinto, também os eferentes do córtex têm um padrão laminar de origem próprio. Embora haja uma sobreposição considerável, pode dizer-se que: 1) a camada III é a maior fonte de fibras corticoespinhais; 2) a camada V é a origem das fibras que ligam o córtex a núcleos sub-corticais e é também a origem das fibras que se projectam do córtex para o tronco cerebral e para a espinhal medula; e 3) a camada VI é a origem das fibras corticotalâmicas. Verifica-se também que no córtex motor predominam as células piramidais de grandes dimensões, desde a camada II até à camada V. No que toca ao córtex somatossensitivo primário, sabe-se que este tem poucos eferentes axonais de grande comprimento. Isto deve-se ao facto de que as fibras neste córtex se projectam essencialmente para áreas corticais adjacentes, como as áreas somatossensitivas de associação ou o córtex motor primário.

Ainda relativamente às conexões estabelecidas pelo córtex cerebral, é de salientar que os aferentes vindos de outras zonas do córtex terminam maioritariamente nas camadas II e III. Estes são designados por *associativos*, quando são provenientes do hemisfério ipsilateral, ou *comissurais*, quando são provenientes do hemisfério contralateral. As fibras associativas, ou de associação, podem ter diversos tamanhos, desde as muito pequenas, que não chegam a sair do córtex, até às maiores, que se projectam, através da substância branca, para um outro lobo do cérebro. Estas fibras dispõem-se em feixes bem definidos. Há ainda fibras de tamanho

intermédio, em forma de U, que mergulham na substância branca e contornam um sulco para alcançar a circunvolução mais próxima.

2.3. O córtex motor

2.3.1. Definição e localização

O córtex motor é a região cortical afecta ao controlo de movimentos voluntários e involuntários. Na classificação de Brodmann, o córtex motor compreende duas áreas cerebrais: a BA 4, também conhecida por M1, que compreende exclusivamente o córtex motor primário; e a BA 6, que compreende o córtex pré-motor e a área motora suplementar, ou SMA (do inglês "supplementary motor area"). A BA 4 encontra-se localizada na parede anterior do sulco central (**Figura 2.3**; **Figura 2.5**) e ocupa toda a extensão – lateral-medial e anterior-posterior – da mesma. A BA 6, por sua vez, localiza-se anteriormente a M1, no lobo frontal (**Figura 2.3**; **Figura 2.5**) e ocupa toda a circunvolução pré-central. Ambas as regiões existem nos dois hemisférios cerebrais, em localizações intra-hemisféricas equivalentes.

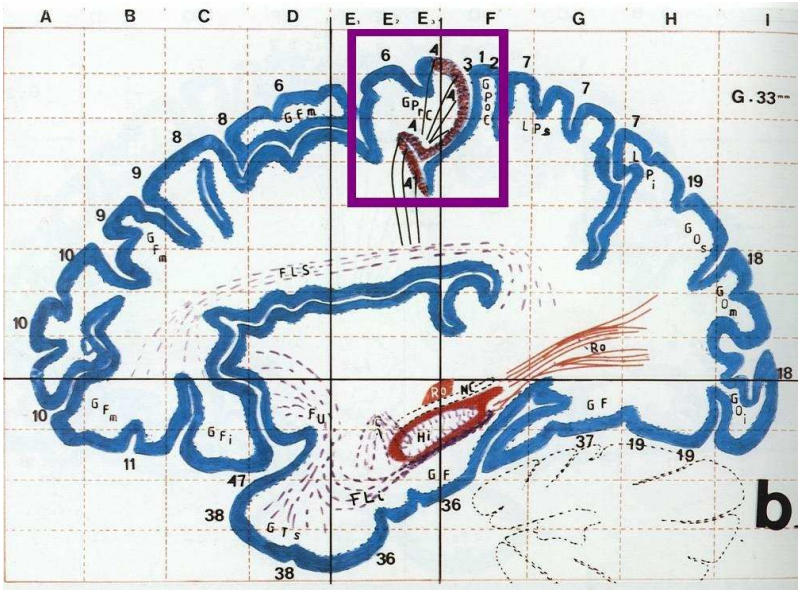

Figura 2.5: Ilustração de uma secção lateral do córtex cerebral que atravessa a área da mão do córtex motor. Os números indicam as áreas de Brodmann. É possível apreciar a forma de gancho do sulco central na área da mão da BA 4 (dentro do rectângulo a roxo). O feixe de fibras na BA 4 (ver rectângulo a roxo) ilustra a parte do tracto corticospinhal que protrai de M1 em direcção à espinhal medula. Adaptada de Talairach e Tournoux (1988).

2.3.2. Geometria

A região cortical ocupada pelo córtex motor – ou seja, o sulco central e a circunvolução pré-central – fica localizada na parte posterior do lobo frontal, adjacente ao lobo parietal (**Figura**

2.3). A anatomia do sulco central é bastante sinuosa, especialmente na região da mão, que é a mais interessante para a TMS.

Na região da mão, o sulco central tem uma forma característica, análoga a um gancho, quando vista em cortes laterais (sagitais) do cérebro (**Figura 2.5**), e a forma de um Ω (ou de um ε invertido), quando vista em cortes axiais do cérebro (Talairach e Tournoux, 1988; Yousry et al., 1997). Como se verá nos capítulos subsequentes, a geometria cortical é um parâmetro relevante para a estimulação magnética, já que esta, aliada às diferenças de condutividade eléctrica dos tecidos cerebrais, causa distorções significativas no campo eléctrico induzido por TMS nos tecidos (Capítulo 4), através do qual os neurónios corticais são estimulados (Capítulo 3).

2.3.3. Outras áreas associadas ao controlo motor e as conexões estabelecidas

Para além do córtex motor, há um conjunto de outras áreas cerebrais que intervêm na produção de movimento, quer seja pelo planeamento dos movimentos a executar (o "programa motor"), quer seja pelo controlo da sequência de execução dos movimentos planeados. O conjunto de todas as áreas cerebrais envolvidas na produção de movimentos designa-se por sistema motor.

O sistema motor funciona de forma hierárquica. Em traços gerais, no caso de movimentos que surjam na sequência de estímulos sensoriais (por exemplo, visão ou tacto), o input sensorial é enviado do córtex somatossensitivo primário, ou S1 (áreas BA 1, 2 e 3; **Figura 2.5**), para o córtex somatossensitivo de associação (áreas BA 5 e 7; **Figura 2.5**), onde este *input* sensorial é integrado e são produzidos os programas motores. Depois, esses programas são enviados para a SMA, onde são armazenados. A SMA envia os programas motores ao córtex pré-motor, e este envia-os para M1, donde são enviados para a espinhal medula, através do tracto corticospinhal, causando a subsequente contracção muscular. A coordenação temporal da sequência de movimentos é realizada pelo cerebelo (**Figura 2.1**), através do tálamo (estrutura não representada na figura). O sistema motor tem ainda um nível de funcionamento paralelo, já que o córtex pré-motor também envia eferentes para a espinhal medula. Na verdade, verifica-se que apenas 1/3 do tracto corticospinhal provém de M1; os restantes 2/3 provêm da BA 6 e ainda de S1.

O modo de funcionamento do sistema motor traduz-se no seguinte padrão de conexões corticais em torno do sulco central: a BA 6 recebe *inputs* do lobo parietal anterior (BA 5 e 7) e envia os seus eferentes para M1 e para a espinhal medula; o córtex somatossensitivo primário (BA 1, 2 e 3) envia eferentes para as áreas BA 5 e 7, mas também para M1 (Esser et al., 2005). Assim, o córtex motor primário recebe *inputs* do córtex pré-motor e de S1. O seu *output* é enviado ao tálamo, ao cerebelo, e à espinhal medula, compondo o tracto corticospinhal.

Embora no contexto deste trabalho de doutoramento não seja, à partida, relevante o conhecimento dos detalhes do funcionamento do sistema motor e da produção de movimentos voluntários – já que na TMS os músculos são recrutados involuntariamente, pelo sujeição do córtex motor a um campo eléctrico externo – as conexões axonais e/ou sinápticas estabelecidas pelas várias áreas cerebrais, e, em particular, as conexões de M1 com as áreas corticais adjacentes, são os "fios condutores" por onde se propagam e são transmitidos os potenciais de acção evocados pela TMS. Estes fios condutores e as suas interrupções sinápticas condicionam o padrão de respostas, ao nível do tipo de ondas evocadas – I ou D (Capítulo 7) – e respectivas latências, durante a estimulação magnética do córtex motor.

Capítulo 3:

Electrofisiologia do Sistema Nervoso Central e Mecanismos de Activação

3.1. Electrofisiologia do Sistema Nervoso Central

3.1.1. Base da excitabilidade das células neuronais

A informação transmitida entre as células neuronais, o potencial de acção, consiste num desvio do potencial eléctrico do meio intra-celular em relação ao potencial eléctrico do meio extra-celular. O potencial de acção (**Figura 3.1**) propaga-se ao longo do axónio e transmite-se de uma célula para a outra através das sinapses, que constituem os pontos de ligação entre os neurónios (**Figura 3.2**). Os potenciais recebidos através das sinapses designam-se por potenciais pós-sinápticos. Cada neurónio pode receber, em cada instante, milhares desses potenciais, através das sinapses que se encontram espalhadas pela superfície da membrana que cobre a árvore dendrítica e o corpo celular do neurónio receptor.

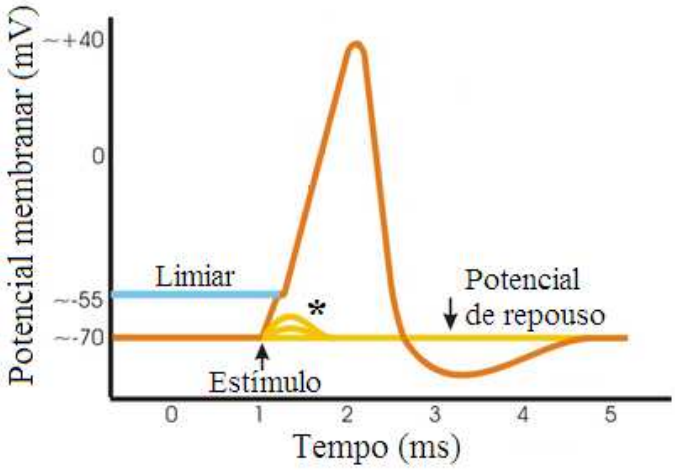

Figura 3.1: Variação temporal do potencial membranar durante um potencial de acção. O potencial de acção é desencadeado quando o potencial membranar aumenta acima do valor de Limiar (~ -55 mV). O potencial de acção pode ser gerado no cone gerador do axónio ou por um Estímulo externo, em qualquer ponto ao longo do axónio. Adaptada de http://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential.

Uma vez recebidos, os potenciais pós-sinápticos convergem para o corpo celular da célula pós-sináptica e são somados temporal e espacialmente. O sinal resultante dessa soma, designado por Grande Potencial Pós-sináptico (GPP), é convertido em potenciais de acção, gerados no cone gerador do axónio. Estes potenciais de acção são disparados a uma frequência que é directamente proporcional à amplitude do GPP. Toda a informação recolhida pelo neurónio, concentrada no GPP, é assim transmitida aos neurónios com os quais este estabelece sinapses.

O potencial eléctrico da membrana celular, ou potencial transmembranar, é dado pela diferença de potencial eléctrico entre o meio intra-celular e o meio extra-celular. A membrana neuronal tem um potencial eléctrico de equilíbrio, também conhecido por potencial de repouso (**Figura 3.1**). Os potenciais de acção são disparados sempre que o potencial eléctrico da membrana aumenta, em relação ao seu valor de repouso, acima de um determinado valor de limiar (**Figura 3.1**). Abaixo desse valor, a despolarização sofrida pela membrana não é suficiente para desencadear um potencial de acção, e, ao fim de algum tempo, essa despolarização acaba por decair para o potencial de repouso (asterisco na **Figura 3.1**).

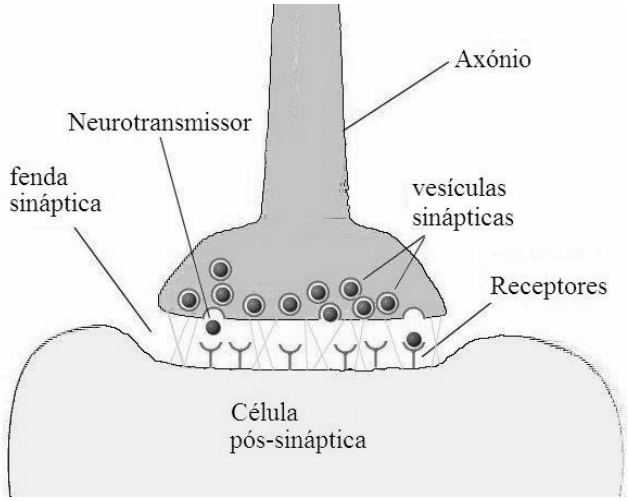

Figura 3.2: Sinapse. Adaptada de http://origins.swau.edu/papers/complexity/trilo/gifs/synapse.html.

O potencial de repouso da membrana neuronal está relacionado com a permeabilidade da membrana a determinados iões existentes nos meios intra- e extra-celular. Uma vez que a bi-camada lipídica que constitui a membrana celular dos neurónios é fundamentalmente impermeável às espécies iónicas em causa, a permeabilidade da membrana é garantida pela existência de canais de iões e permeases (proteínas transmembranares transportadoras de iões). Estes possibilitam o fluxo de iões entre os meios intra- e extra-celular.

A permeabilidade da membrana celular de um neurónio é distinta para cada espécie iónica. Por exemplo, a permeabilidade da membrana neuronal ao potássio é muito superior à permeabilidade às outras espécies iónicas, devido à existência de canais de fuga de potássio, que se encontram permanentemente abertos.

A membrana plasmática neuronal está munida de bombas de sódio-potássio, estruturas proteicas dedicadas a repor continuamente as concentrações intra-celulares de sódio (Na^+) e de potássio (K^+). As bombas de sódio-potássio transportam os iões Na^+ e K^+ contra os respectivos gradientes electroquímicos, entre os meios intra- e extra-celular, repondo assim os gradientes de concentração de equilíbrio para estes dois tipos de iões. É de notar que este transporte de iões não ocorre espontaneamente, já que implica consumo de energia, através do uso de moléculas

de adenosina trifosfato (ou ATP). Os iões de potássio têm a possibilidade de sair para o meio extra-celular através dos canais de fuga, a favor do respectivo gradiente de concentração. Os fluxos iónicos estabilizam-se quando a força eléctrica, que contraria este fluxo de potássio, iguala a força gerada pelo gradiente de concentração. Neste ponto diz-se que a membrana atingiu o seu potencial de repouso. No equilíbrio, a membrana celular do neurónio encontra-se polarizada em relação ao meio extra-celular, porque o potencial de repouso do meio intra-celular, em relação ao do meio extra-celular, é negativo.

O potencial de repouso, V_r, da membrana neuronal é dado pela equação de Goldman-Hodgkin-Katz (**3.1**), onde é considerado o efeito das três espécies iónicas fundamentais para a electrofisiologia do neurónio:

$$V_r = V_i - V_o = \frac{RT}{F} \times \ln\left(\frac{P_K [K]_o + P_{Na} [Na]_o + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_o} \right). \qquad (3.1)$$

Na equação (**3.1**), V_r é a diferença entre o potencial intra-celular, V_i, e o potencial extra-celular, V_o, em repouso (equilíbrio); $[K]_i$, $[Na]_i$ e $[Cl]_i$ são as concentrações interiores e $[K]_o$, $[Na]_o$ e $[Cl]_o$ são as concentrações exteriores, dos iões potássio, sódio e cloro, respectivamente; P_K, P_{Na} e P_{Cl} são os coeficientes de permeabilidade aos iões potássio, sódio e cloro, respectivamente; R é a constante dos gases (≈ 1.986 cal·mol^{-1}·K^{-1}), T é a temperatura (em kelvin), F é a constante de Faraday (≈ 96485 C·mol^{-1}) e $\ln$ é o logaritmo neperiano (ver, por exemplo, Aidley, 1998). Verifica-se que as espécies iónicas Na^+ e Cl^- têm um peso pouco significativo na determinação do valor de V_r, uma vez que a permeabilidade da membrana ao ião potássio é muito superior à permeabilidade da membrana aos outros iões (Aidley, 1998). Assim, pondo P_K em evidência, em (**3.1**), obtém-se:

$$V_r = V_i - V_o = \frac{RT}{F} \times \ln\left(\frac{[K]_o + \frac{P_{Na}}{P_K}[Na]_o + \frac{P_{Cl}}{P_K}[Cl]_i}{[K]_i + \frac{P_{Na}}{P_K}[Na]_i + \frac{P_{Cl}}{P_K}[Cl]_o} \right). \qquad (3.2)$$

Uma vez que as fracções $\frac{P_{Na}}{P_K}$ e $\frac{P_{Cl}}{P_K}$ em (**3.2**) têm valores muito pequenos, torna-se então possível aproximar V_r pelo potencial eléctrico de equilíbrio dos iões K^+, dado pela equação de Nernst (**3.3**):

$$V_r = \frac{RT}{F} \times \ln\left(\frac{[K]_o}{[K]_i}\right). \quad (3.3)$$

Assim, o potencial de equilíbrio da membrana celular de um neurónio é determinado, em grande medida, pelo potencial de equilíbrio do potássio. Note que a equação de Nernst é derivada com base no pressuposto de que os canais existentes na membrana plasmática são todos permeáveis a um só e mesmo ião (ver, por exemplo, Kandel, 2000, pág. 129). Embora este pressuposto não corresponda inteiramente à realidade, para os canais de potássio a aproximação é bastante razoável, acima de um determinado valor da concentração de potássio (Aidley, 1998, págs. 26-27).

Embora qualquer alteração na permeabilidade da membrana a qualquer um dos iões referidos (potássio, sódio e cloro) provoque uma alteração, ainda que pequena, no potencial eléctrico transmembranar, ou membranar, os únicos iões com um papel significativo para a actividade eléctrica neuronal são os iões Na^+ e K^+.

3.1.2. Geração e propagação do potencial de acção

O potencial de acção é a resposta da membrana celular a um aumento local do seu potencial eléctrico. A este aumento dá-se o nome de despolarização (asterisco na **Figura 3.1**). A despolarização serve de estímulo a canais de sódio e a canais de potássio, ambos dependentes da voltagem (i.e., do potencial membranar). No estado de repouso da membrana, estes canais iónicos encontram-se fechados. É a despolarização local da membrana que estimula a abertura desses canais, desde que a amplitude da despolarização atinja o limiar de estimulação, imposto pelas condutâncias específicas da membrana neuronal às várias espécies iónicas. O valor do potencial de repouso varia de neurónio para neurónio; no entanto, de um modo geral, o limiar de estimulação de qualquer neurónio é atingido quando o potencial da membrana aumenta cerca de 20 mV acima do seu valor de repouso, seja este qual for (Basser e Roth, 1991). A abertura dos canais de sódio e dos canais de potássio vai permitir aumentar o fluxo desses iões através da membrana. Os iões vão deslocar-se a favor dos respectivos gradientes electro-químicos: os iões de sódio fluem para o meio intra-celular, aumentando o potencial eléctrico da membrana, enquanto que os iões de potássio fluem para o meio extra-celular, contrariando o efeito do fluxo dos iões de sódio, no sentido da repolarização da membrana celular. A abertura destes dois tipos de canais não é simultânea. Os canais de sódio respondem ao estímulo quase instantaneamente. Cerca de 1 milissegundo (ms) depois da sua abertura, os canais de sódio ficam inactivos, cessando o fluxo destes iões através da membrana. À medida que o potencial da membrana vai aumentando, os canais de sódio vão abrindo sequencialmente, já que cada canal tem um valor de limiar de activação específico. Quando o potencial da membrana atinge uma amplitude de

cerca de 40-50 mV (**Figura 3.1**), inicia-se a fase de repolarização da membrana, devido à abertura dos canais de potássio dependentes da voltagem e devido à inactivação dos canais de sódio. Os canais de potássio respondem lentamente ao estímulo de despolarização. A permeabilidade ao K^+ atinge o seu valor máximo quase simultaneamente à inactivação dos canais de Na^+.

Na fase de repolarização da membrana, os canais de sódio e os canais de potássio fecham-se quando o potencial eléctrico membranar atinge o seu valor de repouso. No entanto, como os canais de potássio têm uma resposta lenta aos estímulos, um fluxo adicional de K^+ em direcção ao meio extra-celular causa uma diminuição do potencial da membrana em relação ao seu valor de repouso. O intervalo de tempo que decorre desde esta hiperpolarização da membrana até à repolarização da mesma (i.e., até se atingir novamente o valor de repouso do potencial transmembranar) designa-se por período refractário. Durante este período não é possível desencadear potenciais de acção. O período refractário garante ainda que a propagação dos potenciais de acção, quando gerados por transmissão sináptica, seja unidireccional. É de referir que na activação de neurónios através de estímulos externos (como em TMS), a propagação dos potenciais de acção desencadeados no axónio é bi-direccional (ver, por exemplo, Basser e Roth, 1991).

A propagação espacial do potencial de acção dá-se porque a despolarização local da membrana se transmite a porções adjacentes da mesma e o mecanismo de geração do potencial de acção repete-se, pela abertura e fecho dos canais de sódio e dos canais de potássio, dependentes da voltagem, existentes ao longo do axónio. Desta forma, o potencial de acção vai-se propagando, inalterado, até chegar às terminações do axónio. Depois da passagem do potencial de acção, as bombas de sódio-potássio expelem os iões Na^+ em excesso no meio intra-celular e devolvem ao meio intra-celular os iões K^+ que foram expelidos durante a geração do potencial de acção.

Os axónios encontram-se geralmente revestidos de mielina, uma camada essencialmente lipídica, constituída por células gliais, e que funciona como um isolante eléctrico, aumentando a velocidade de propagação dos potenciais de acção e reduzindo o fenómeno da perda de amplitude do potencial de acção ao longo do axónio. Um axónio assim revestido diz-se mielinizado. A camada de mielina tem interrupções espaçadas, designadas por nós de Ranvier, nos quais se encontram os canais iónicos e as bombas de sódio-potássio. A mielina não é um isolante perfeito, pelo que é necessária a manutenção da amplitude do potencial de acção. Esta manutenção ocorre nos nós de Ranvier.

3.1.3. Transmissão sináptica e geração de um potencial pós-sináptico

O potencial pós-sináptico é o resultado da transmissão de informação de um neurónio para outro, através da sinapse. A chegada de um potencial de acção ao terminal pré-sináptico do axónio estimula a libertação de neurotransmissores para a fenda sináptica (**Figura 3.2**). Se a sinapse for inibitória, os neurotransmissores libertados ligam-se a canais de aniões – principalmente de cloro, Cl^- – ou a canais de potássio dependentes do ligando, existentes na membrana sub-sináptica do neurónio receptor. A abertura dos canais de aniões desencadeia um fluxo de iões de carga eléctrica negativa para o meio intra-celular, hiperpolarizando a membrana celular. A abertura de canais de K^+ desencadeia um fluxo de K^+ do meio intra-celular para o meio extra-celular, o que também conduz à hiperpolarização da membrana. A esta hiperpolarização dá-se o nome de potencial pós-sináptico inibitório (ou IPSP, do inglês "Inibitory Post-Synaptic Potential"). Se a sinapse for excitatória, os neurotransmissores libertados na fenda sináptica ligam-se a canais de Na^+, cuja abertura gera uma pequena despolarização local da membrana, designada por potencial pós-sináptico excitatório (ou EPSP, do inglês "Excitatory Post-Synaptic Potential"). Os potenciais pós-sinápticos propagam-se passivamente para o segmento inicial do axónio, onde são integrados para formar o GPP. Os EPSP contribuem para aumentar a amplitude do GPP, enquanto que os IPSP reduzem a amplitude do GPP, reduzindo assim a probabilidade deste potencial de soma dar origem a um potencial de acção.

3.2. Interacção entre as células neuronais e o campo eléctrico aplicado: a Equação do Cabo

3.2.1. Introdução

Na Secção 3.1, foi abordado o fundamento da excitabilidade natural dos neurónios. Essa excitabilidade está associada à transmissão de sinais eléctricos entre os neurónios através das sinapses, e é governada essencialmente por canais de iões existentes na membrana neuronal. Os canais existentes na membrana pós-sináptica são canais dependentes do ligando, enquanto que os canais existentes nos nós de Ranvier do axónio são canais dependentes da voltagem, i.e., da diferença de potencial eléctrico transmembranar.

Na actividade neuronal espontânea ou voluntária, os potenciais de acção são gerados no cone gerador do neurónio. No entanto, sabe-se que é possível activar células neuronais, *in vitro* ou *in vivo*, desencadeando o disparo de potenciais de acção, pela sujeição dessas células a campos eléctricos externos (para uma revisão histórica do tema, ver, por exemplo, Walsh e Pascual-

Leone, 2003). Na estimulação eléctrica, parece ser possível desencadear o disparo de potenciais de acção em qualquer componente da célula: na árvore dendrítica, no corpo celular ou no axónio (Rushton, 1927; Ranck, 1975). No entanto, em estimulação magnética transcraniana, o axónio é a estrutura do neurónio mais passível de ser estimulada, em detrimento das dendrites e do corpo celular (Nagarajan et al., 1993).

Rushton (1927) foi um dos primeiros investigadores do século XX a sistematizar as características específicas da interacção entre um campo eléctrico aplicado e os nervos ou axónios: com as suas experiências, conseguiu derivar uma expressão matemática para a despolarização sofrida por um nervo recto sujeito a um campo eléctrico constante, para diferentes comprimentos de nervo exposto a esse campo, e provou ainda que um nervo recto é mais facilmente estimulado por campos eléctricos paralelos ao eixo do nervo do que por campos eléctricos perpendiculares a esse eixo. Paralelamente a isso, sabe-se que a orientação do campo eléctrico mais favorável para a ocorrência de estimulação é a de um campo direccionado das dendrites para as terminações axonais (Roth, 1994). Estas e outras observações, referentes aos parâmetros envolvidos na resposta de um nervo a um campo eléctrico aplicado, lançaram as bases para o estudo sistemático dos mecanismos de estimulação de neurónios por campos eléctricos externos.

Dada a geometria e as propriedades electrofisiológicas do axónio, parece razoável tentar descrever essas propriedades electrofisiológicas recorrendo a uma equação do cabo. A aplicação do modelo do cabo ao axónio pode ser encontrada em (Rall, 1977). A grandeza física que está em causa é o potencial eléctrico transmembranar, V , e a sua variação ao longo do comprimento do axónio e ao longo do tempo $\left(V\left(x,t\right)\right)$. O desvio de V em relação ao seu valor de repouso – i.e., a despolarização sofrida localmente pela membrana do axónio – é a chamada "resposta do axónio ao estímulo". O modelo do cabo aplicado ao axónio prevê tanto a resposta passiva – i.e., abaixo do limiar de estimulação – como a resposta activa, dada pelas equações de Hodgkin e Huxley (Rall, 1977). A resposta de um axónio a um estímulo externo depende da duração desse estímulo. Por exemplo, para uma corrente eléctrica aplicada, de amplitude constante, a resposta V do axónio é baixa se o estímulo for de curta duração e aumenta, até estabilizar num valor máximo, se o estímulo for suficientemente longo. Essa é a resposta de estado estacionário. No que se segue, será apresentado um resumo da teoria do modelo do cabo aplicado à TMS, analisando as soluções do modelo para as diferentes configurações dos neurónios corticais, em regime de resposta passiva e de estado estacionário.

3.2.2. A equação do cabo e os mecanismos de activação em TMS

A equação do cabo para um nervo recto sujeito a um estímulo externo é dada por

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - V - \tau \frac{\partial V}{\partial t} = F \,. \qquad (3.4)$$

Na equação (**3.4**) o termo F designa-se por "função de activação" (Rattay, 1986) e representa o estímulo a que o nervo se encontra sujeito, e V é a resposta passiva do axónio ao estímulo F, consistindo no desvio do potencial transmembranar, V_m, em relação ao seu valor de repouso, V_r $\left(V = V_m - V_r\right)$. Para a estimulação de nervos rectos e infinitamente longos, com eléctrodos, o termo F é dado por $\lambda^2 \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2}$, sendo ϕ o potencial eléctrico extra-celular (Rattay, 1986). Para a estimulação magnética de nervos rectos e infinitamente longos, ficou demonstrado que o termo F é dado por $-\lambda^2 \frac{\partial E_x}{\partial x}$, sendo E_x a componente do campo eléctrico induzido, $\vec{E}$, ao longo da direcção x do eixo do nervo, ou axónio (Roth e Basser, 1990). Este resultado corrobora observações experimentais anteriores de que a orientação do axónio em relação ao campo eléctrico é um dos parâmetros importantes para a ocorrência de estimulação (Rushton, 1927). No caso em que o estímulo é de longa duração, verifica-se que o termo F determina a amplitude da despolarização local da membrana no estado estacionário, ou seja,

$$V(x_0) = -\lambda^2 \frac{\partial E_x(x_0)}{\partial x}, \qquad (3.5)$$

onde x_0 é o local ao longo do axónio onde o gradiente do campo eléctrico tem o pico negativo de maior amplitude.

Se as fibras neuronais tiverem pequenas dimensões, como é o caso de muitas fibras no córtex cerebral, a estimulação deixa de ser dada pela expressão (**3.5**) (Nagarajan et al., 1993). De facto, à escala destas fibras pequenas, o campo eléctrico induzido pelas bobines de estimulação varia lentamente, pelo que o termo (**3.5**), quando devido exclusivamente à variação da corrente eléctrica na bobine, tem uma amplitude muito baixa (Roth, 1994; Miranda et al., 2007). No entanto, Tranchina e Nicholson (1986) mostraram que a estimulação de neurónios pode ocorrer mesmo na ausência de gradientes de campo eléctrico intensos. De facto, verifica-se que a estimulação dos neurónios corticais pode ocorrer nas terminações e nas dobras dos axónios (Tranchina e Nicholson, 1986; Amassian et al., 1992; Nagarajan et al., 1993; Maccabee et al., 1993), bem como em segmentos do axónio onde ocorra uma diminuição ou um aumento do diâmetro da fibra, como acontece nas ramificações (Roth, 1994), ou mesmo no segmento inicial do axónio, devido à diferença de condutividades ente o axónio e o corpo celular (Tranchina e Nicholson, 1986), analogamente ao que acontece nas variações de diâmetro das fibras. A

equação do cabo também dá uma medida da despolarização local, $V(x_0)$, sofrida pela membrana nestes casos em que, devido à alteração na configuração específica do axónio, o campo eléctrico ao longo do axónio também muda. Para cada uma destas alterações na morfologia ou na orientação espacial da fibra neuronal, que ocorrem num dado ponto x_0, a amplitude de estado estacionário da despolarização que ocorre nesse local é dada pelas seguintes expressões:

$$V(x_0) = -\lambda E_x(x_0) \tag{3.6}$$

nas terminações, e

$$V(x_0) = -\lambda \frac{E_x(x_0)}{2} \tag{3.7}$$

nas dobras acentuadas a 90º (Roth, 1994). Como a maioria das células piramidais faz uma dobra de cerca de 90º à saída do córtex (Kammer et al., 2007), considera-se aqui que a expressão $V(x_0) = -\lambda \frac{E_x(x_0)}{2}$ é uma boa estimativa para a amplitude da despolarização que ocorre nas dobras de todos os neurónios piramidais do córtex motor.

Outra situação passível de gerar activação neuronal no cérebro é a do salto sofrido pelo campo eléctrico nas interfaces entre tecidos de condutividades eléctricas distintas, como a interface entre o córtex cerebral e a substância branca. Esta interface é atravessada pela maioria das células piramidais (Standring, 2005, pág. 289). No caso destes neurónios, a despolarização sofrida no local da interface é dada pela expressão (**3.8**),

$$V(x_0) = -\lambda \frac{\Delta E_x(x_0)}{2} \tag{3.8}$$

(Miranda et al., 2007), onde ΔE_x é a variação, ou salto, através da interface, da componente ao longo de x do campo eléctrico induzido nos tecidos.

Finalmente, para as bifurcações ou outros segmentos onde ocorra variação de diâmetro, a expressão para a variação local do potencial transmembranar é a seguinte:

$$V(x) = E_x \left(\frac{r_a^2 - r_b^2}{\frac{r_b^2}{\lambda_b} - + \frac{r_a^2}{\lambda_a}} \right) \exp\left(-\frac{x}{\lambda_b} \right) \tag{3.9}$$

para $x > 0$, ou seja, do lado da bifurcação tomado como positivo (Roth, 1994), onde r_a e r_b são os raios da fibra antes e depois da bifurcação, respectivamente, λ_a e λ_b são as constantes de comprimento da fibra, antes e depois da bifurcação, e exp é a função exponencial de base neperiana. Se o raio da fibra diminui de *a* para *b*, ocorre uma despolarização no lado positivo da fibra (i.e., o de menor raio). A amplitude máxima da despolarização V (**3.9**) ocorre no local exacto da bifurcação (neste caso, $x = 0$) e depende da proporção entre r_a e r_b. A expressão (**3.9**) pode ser aplicada nas terminações axonais, que são ramificações do axónio onde ocorre diminuição do raio da fibra.

Consideremos a seguinte relação entre a constante de comprimento, λ, e o diâmetro externo, d_0, de um axónio (Basser e Roth, 1991; Rushton, 1951):

$$\lambda = 117 d_0 . \qquad (3.10)$$

É de referir que a relação (**3.10**) foi derivada para um tipo particular de célula (neurónio mielinizado de coelho; Basser e Roth, 1991) e a sua generalidade não está garantida. Ainda assim, tomemos (**3.10**) como a relação existente entre d_0 e λ. Se o axónio se ramificar em três terminações, poderemos considerar que o diâmetro de cada uma das terminações, d_b, corresponde a 1/3 o diâmetro da fibra-mãe, d_a. Ora, neste caso, ter-se-ia que a amplitude da despolarização sofrida pelo axónio no local da bifurcação seria $V(x_0) = -0.67 \lambda E_x(x_0)$, sendo $\lambda = \lambda_a$ a constante de comprimento do axónio antes da bifurcação e sendo x_0 a posição da bifurcação; se o axónio tiver 8 terminações (cada uma com diâmetro $d_b = (1/8) d_a$), a despolarização que ocorre em cada uma das terminações será $V(x_0) = -0.87 \lambda E_x(x_0)$, usando o raciocínio do caso anterior. Uma abordagem alternativa e eventualmente mais provável é a de existir uma relação entre a secção da fibra-mãe, A_a, e a secção das ramificações, A_b. Supondo então que $A_b = (1/3) A_a$, tem-se que $V(x_0) = -0.42 \lambda E_x(x_0)$, enquanto que se houver 8 ramificações e a relação entre as secções for $A_b = (1/8) A_a$, tem-se que $V(x_0) = -0.65 \lambda E_x(x_0)$. Usando a hipótese da proporcionalidade entre as secções, os valores de despolarização obtidos são inferiores aos obtidos com a hipótese da proporcionalidade entre os diâmetros.

De um modo geral, os cálculos anteriores sugerem que as bifurcações são locais onde ocorrem despolarizações de amplitude comparável às das despolarizações geradas nas terminações do axónio ou nas dobras, pelo que a sua contribuição para a estimulação de neurónios no córtex deve ser tida em conta. Este é um mecanismo sistematicamente negligenciado na literatura,

possivelmente devido à escassez de informação relativa às terminações e outras ramificações axonais, como os colaterais intra-corticais. Por este motivo também aqui este estudo não será aprofundado, ficando apenas a chamada de atenção para a eventualidade de uma contribuição adicional para os locais de estimulação dos neurónios corticais durante a TMS.

Capítulo 4:

Princípios Físicos da TMS

4.1. Princípios Fundamentais: As Equações de Maxwell

O seguinte conjunto de quatro equações (**4.1**) – (**4.4**) constitui as chamadas equações de Maxwell em notação diferencial e no caso geral da presença de um meio físico que não o vácuo:

$$\nabla \times \vec{H} = \vec{J} + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t}, \tag{4.1}$$

$$\nabla \bullet \vec{B} = 0, \tag{4.2}$$

$$\nabla \times \vec{E} + \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} = \vec{0}, \tag{4.3}$$

$$\nabla \bullet \vec{D} = \rho. \tag{4.4}$$

Em (**4.1**) – (**4.4**), $\vec{H}$ é o campo magnético, $\vec{D}$ é o vector deslocamento eléctrico, $\vec{B}$ é a densidade de fluxo magnético, e $\vec{E}$ é o campo eléctrico, enquanto que $\vec{J}$ e ρ são as fontes de campo – densidade de corrente eléctrica e densidade de carga eléctrica, respectivamente. Na presença de um meio físico, o vector deslocamento eléctrico é dado por

$$\vec{D} = \varepsilon_0 \vec{E} + \vec{P}, \tag{4.5}$$

sendo $\vec{P}$ a polarização sofrida pelo meio físico quando sujeito ao campo eléctrico $\vec{E}$, e ε_0 a permitividade eléctrica do vácuo. Em meios lineares, homogéneos e isotrópicos, a polarização é proporcional a $\vec{E}$ e $\vec{D}$ passa a ser dado por (Jackson, 1999)

$$\vec{D} = \varepsilon_0 \vec{E} + \varepsilon_0 \chi_e \vec{E} = \varepsilon_0 (1 + \chi_e) \vec{E}, \tag{4.6}$$

ou seja,

$$\vec{D} = \varepsilon_0 \varepsilon_r \vec{E} = \varepsilon \vec{E}, \tag{4.7}$$

sendo χ_e a susceptibilidade eléctrica do meio, e $\varepsilon = \varepsilon_r \varepsilon_0$ a permitividade eléctrica do meio. Assume-se que, em termos da polarização eléctrica, os tecidos biológicos se comportam como

materiais lineares (Plonsey e Heppner, 1967). Esta suposição é válida para campos electromagnéticos pouco intensos (Jackson, 1999), como é o caso dos campos associados à TMS. Além disso, neste trabalho, todos os tecidos biológicos são modelados como sendo homogéneos e isotrópicos (ver Capítulo 5).

O vector campo magnético $\vec{H}$ é dado por

$$\vec{H} = \frac{1}{\mu_0}\vec{B} - \vec{M}\ , \tag{4.8}$$

sendo μ_0 a permeabilidade magnética do vácuo e $\vec{M}$ a magnetização do meio. Na ausência de materiais ferromagnéticos e para campos pouco intensos, $\vec{M}$ é proporcional ao campo magnético aplicado $\vec{B}$ e tem-se (Jackson, 1999)

$$\vec{H} = \frac{1}{\mu}\vec{B} = \frac{1}{\mu_r \mu_0}\vec{B}\ . \tag{4.9}$$

Para o efeito, a presença de materiais ferromagnéticos nos tecidos biológicos é negligenciável (Plonsey e Heppner, 1967), pelo que se pode assumir a simplificação anterior, em (**4.9**).

As quatro equações de Maxwell (**4.1**) – (**4.4**) sumarizam todos os fenómenos electromagnéticos no regime clássico (não relativista). A equação (**4.2**), da inexistência de monopólos magnéticos, implica, matematicamente, que $\vec{B}$ pode ser escrito em termos do rotacional de um potencial vectorial, $\vec{A}$:

$$\vec{B} = \nabla \times \vec{A}\ . \tag{4.10}$$

O vector $\vec{A}$ designa-se por potencial magnético vectorial. Conjugando o resultado anterior (**4.10**) com a equação de Faraday (**4.3**), da indução de um campo eléctrico por uma densidade de fluxo magnético variável no tempo, verificamos que o campo eléctrico $\vec{E}$ também se pode escrever em termos do potencial vectorial $\vec{A}$ e de um potencial escalar electrostático, ϕ:

$$\vec{E} = -\frac{\partial \vec{A}}{\partial t} - \nabla \phi\ . \tag{4.11}$$

As equações de Maxwell não homogéneas, (**4.1**) e (**4.4**), relacionam os campos com as fontes de campo $\vec{J}$ e ρ. Por um lado, a equação de Gauss (**4.4**) mostra a relação entre o vector deslocamento eléctrico e a densidade de cargas eléctricas livres no meio. A equação de Ampère-

Maxwell (**4.1**), por sua vez, agrupa todas as fontes de campo magnético, a saber, as correntes eléctricas de condução ($\vec{J}$) e as correntes de deslocamento ($\partial\vec{D}/\partial t$). Uma versão mais detalhada de (**4.1**) permite ver que há várias fontes de corrente de condução a considerar:

$$\nabla \times \vec{H} = \sigma\left(\vec{E} + \vec{v} \times \vec{B}\right) + \vec{J}^{\,e} + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t}. \qquad (4.12)$$

Na equação (**4.12**), $\vec{v}$ é a velocidade das cargas livres do material, quando este se desloca em relação ao campo magnético, e $\vec{J}^{\,e}$ representa uma fonte de corrente externa. Em TMS, a velocidade das cargas em relação ao campo magnético é nula, pelo que o termo associado a essa grandeza, em (**4.12**), desaparece. O termo $\sigma\vec{E}$ diz respeito às correntes eléctricas induzidas no meio, quer por indução de Faraday (**4.3**), quer por acumulação de cargas no meio (**4.4**).

O campo eléctrico induzido por variação temporal de $\vec{B}$ dá origem, ele próprio, a um outro campo magnético (lei de Biot-Savart) que se opõe a $\vec{B}$. O resultado é uma atenuação de $\vec{B}$ à medida que este atravessa o meio condutor. A distância δ percorrida no meio condutor, ao fim da qual a amplitude de $\vec{B}$ é igual a $1/e$ do seu valor inicial, designa-se por "skin depth" e é dada por (Roth et al., 1991b; Jackson, 1999, págs. 219-220)

$$\delta = \sqrt{\frac{2}{\mu\omega\sigma}}. \qquad (4.13)$$

Como pode ser observado em (**4.13**), o grau de atenuação sofrido por $\vec{B}$ num tecido biológico ou noutro material depende da condutividade eléctrica σ do material e da sua permeabilidade magnética, bem como da frequência angular ω do próprio campo.

Substituindo as relações (**4.10**) e (**4.11**) nas equações (**4.1**) e (**4.4**), obtemos a solução de um dado problema electromagnético em termos de $\vec{A}$ e ϕ. Acrescente-se que estes potenciais, tal como estão definidos em (**4.10**) e (**4.11**) não estão univocamente determinados. Assim, há que impor um constrangimento aos potenciais $\vec{A}$ e ϕ. Um dos constrangimentos mais usados é conhecido por calibração (ou "gauge") de Coulomb, que consiste em impor a condição

$$\nabla \bullet \vec{A} = 0. \qquad (4.14)$$

Pelo teorema de Helmoltz, a imposição (**4.14**) é suficiente para que os potenciais fiquem univocamente definidos (Comsol, 2008).

4.2. Electromagnetismo em TMS

4.2.1. Fontes de campo electromagnético em TMS

Em TMS, um campo magnético $\vec{B}$, variável no tempo, é gerado pela passagem da corrente eléctrica I através do indutor de um circuito RLC, que constitui o chamado estimulador magnético (Basser e Roth, 1991; **Figura 4.1**). Neste contexto, o indutor do circuito designa-se por bobine de estimulação. Esta bobine pode ter várias geometrias, mas as mais comuns são as bobines circulares (como a da **Figura 4.1**), e as bobines em forma de oito.

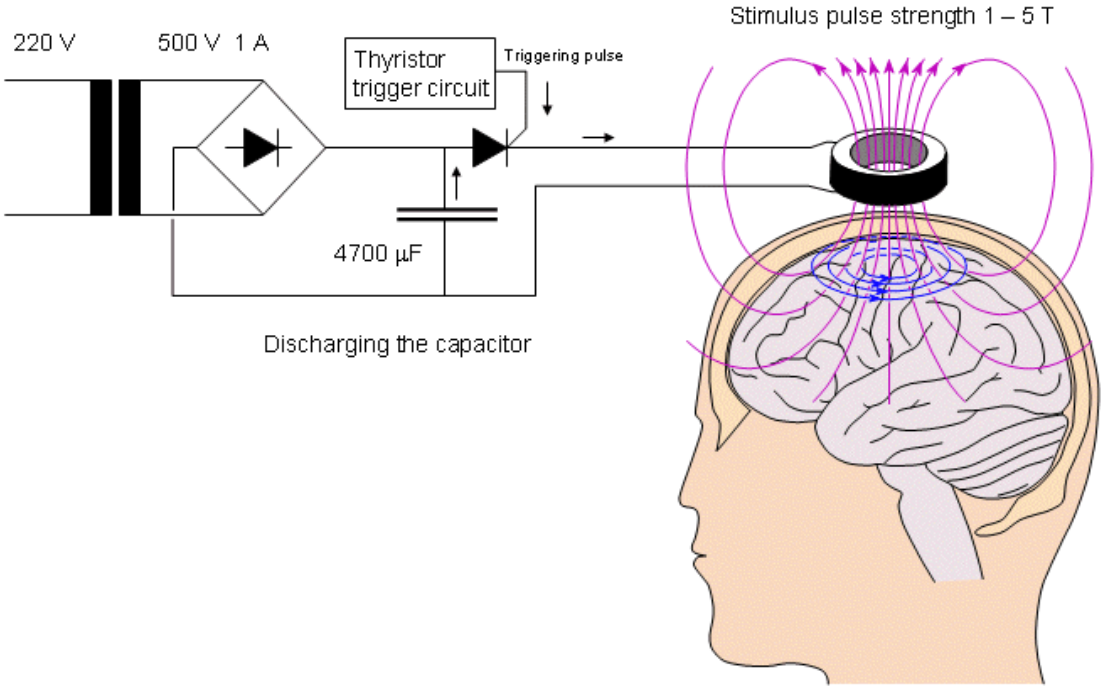

Figura 4.1: Esquematização do circuito gerador do impulso magnético com o qual se estimula o córtex cerebral, em TMS. As linhas do campo magnético $\vec{B}$ (a lilás) são perpendiculares à direcção da corrente eléctrica na bobine, enquanto que as linhas de campo eléctrico $\vec{E}_i$ (a azul, no cérebro) são paralelas a essa corrente. No caso de uma bobine circular, como na figura, as linhas de campo eléctrico são circulares e concêntricas com a bobine. Adaptada de http://www.bem.fi/book/22/22.htm.

A variação temporal da corrente I que passa na bobine, no caso de um circuito RLC sobre-atenuado, é dada por (Basser e Roth, 1991)

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{V_0}{L} e^{-\omega_1 t}\left(\cosh(\omega_2 t) - \frac{\omega_1}{\omega_2}\sinh(\omega_2 t)\right), \qquad (4.15)$$

onde V_0 é a diferença de potencial no condensador e ω_1 e ω_2 são as frequências características do circuito, dadas por (Basser e Roth, 1991)

$$\omega_1 = \frac{R}{2L}, \tag{4.16}$$

$$\omega_2 = \sqrt{\left(\frac{R}{2L}\right)^2 - \frac{1}{LC}}, \tag{4.17}$$

onde R, L e C representam, respectivamente, a resistência, a indutância e a capacidade dos componentes do circuito do estimulador. À variação temporal da corrente eléctrica na bobine dá-se o nome de impulso de estimulação.

O campo magnético $\vec{B}$ dá origem, por indução de Faraday, a um campo eléctrico $\vec{E}_i$. As correntes induzidas nos tecidos cerebrais (**Figura 4.1**) vão conduzir à acumulação de cargas eléctricas nas interfaces entre tecidos de diferentes condutividades, dando origem a um campo electroestático secundário, $\vec{E}_c$ (Roth et al., 1991b). O fenómeno da geração destes campos eléctricos secundários em TMS será abordado em mais detalhe na secção seguinte (Secção 4.3).

Retomando então as equações de Maxwell (**4.1**) – (**4.4**) e aplicando-as a este contexto, verifica-se que o campo magnético total $\vec{H}$ em TMS é dado por

$$\nabla \times \vec{H} = \sigma \vec{E} + \vec{J}^e + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t}, \tag{4.18}$$

sendo $\vec{J}^e$ a densidade de corrente na bobine e $\vec{E}$ o campo eléctrico total, dado por

$$\vec{E} = \vec{E}_i + \vec{E}_c = -\frac{\partial \vec{A}}{\partial t} - \nabla \phi, \tag{4.19}$$

sendo $\vec{A}$ e ϕ os potenciais do problema (magnético e eléctrico, respectivamente). Como já foi visto (Secção 4.1), os potenciais $\vec{A}$ e ϕ calculam-se usando as equações de Maxwell não homogéneas, (**4.1**) e (**4.4**), ou, alternativamente, podem também ser calculados usando o par de equações dado por (**4.1**) e a sua divergência (ver Capítulo 5).

O percurso dos campos electromagnéticos em TMS fica cumprido pela interacção do campo eléctrico $\vec{E}$ com as células neuronais, através dos mecanismos já apresentados no Capítulo anterior.

Como será discutido na Secção 4.2.3, em TMS é válida a aproximação quasi-estática, que permite desprezar as contribuições do campo eléctrico e das correntes de deslocamento para o campo magnético, implicando que (**4.18**) se reduza à equação

$$\nabla \times \vec{H} = \vec{J}^{\,e} . \tag{4.20}$$

Assim, o campo magnético é dado exclusivamente em função da corrente $\vec{J}^{\,e}$ na bobine. Este facto tem um grande impacto a nível da modelação deste problema físico, já que, para as geometrias simples das bobines comuns (circulares ou em forma de oito), o cálculo do campo magnético (ou do potencial magnético) se reduz a um cálculo analítico (Smythe, 1968).

4.2.2. Tipos de impulsos de estimulação em TMS

Um circuito RLC é um oscilador atenuado. O grau de atenuação da oscilação é controlado pelo factor de atenuação (do inglês "damping ratio"), ζ,

$$\zeta = \frac{R}{2}\sqrt{\frac{C}{L}} . \tag{4.21}$$

Regulando o valor de ζ é possível obter um impulso designado por monofásico, que consiste em ¼ de ciclo da sinusóide seguido de ½ ciclo da sinusóide, sendo que este ½ ciclo tem uma amplitude muito inferior à da primeira fase do impulso (**Figura 4.2 b**, linha a cheio; ver também Kammer et al., 2001). Para um grau de atenuação menor, podem obter-se impulsos polifásicos (**Figura 4.2 b**, linha picotada; ver também Kammer et al., 2001). A forma do impulso de estimulação é um tópico muito relevante em TMS, já que a resposta cortical a diferentes impulsos – monofásicos e bifásicos – é muito distinta (ver, por exemplo, Di Lazzaro et al., 2001a; Di Lazzaro et al., 2004).

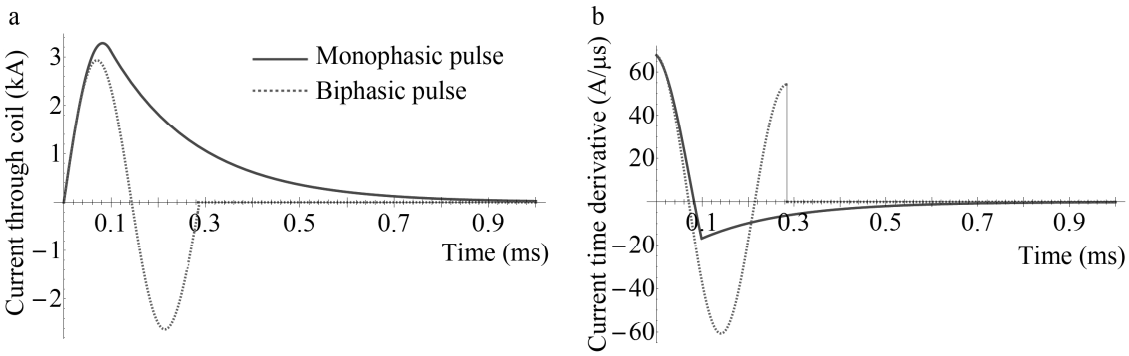

Figura 4.2: Gráficos de dois impulsos de corrente, monofásico (linha a cheio) e bifásico (linha picotada), usados em TMS (a) e das respectivas derivadas temporais (b). À derivada temporal da corrente eléctrica (b) é que se dá o nome de impulso de estimulação magnética. Gentilmente cedida por Ricardo Salvador.

Outro parâmetro importante da TMS é a duração do impulso de estimulação. Para impulsos monofásicos, a duração τ é o tempo que decorre desde o início do impulso até ao primeiro zero de $\frac{dI(t)}{dt}$, e é dada por (Basser e Roth, 1991)

$$\tau = \frac{1}{2\omega_2} \ln\left(\frac{\omega_1 + \omega_2}{\omega_1 - \omega_2}\right). \qquad (4.22)$$

A duração τ do impulso afecta o limiar de estimulação, V_{Th}, das membranas neuronais. O limiar de estimulação decresce com o aumento da razão $\frac{\tau}{\tau_m}$ e atinge um valor estacionário de cerca de 20 mV, para valores suficientemente grandes de $\frac{\tau}{\tau_m}$ (Basser e Roth, 1991), sendo τ_m a constante de tempo da membrana neuronal (cerca de 150 μs; Barker et al., 1991). Este fenómeno tem como consequência que, para obter o disparo de um potencial de acção com um impulso de curta duração, é necessário que o impulso tenha uma amplitude muito mais elevada do que a que seria necessária usando um impulso suficientemente longo.

4.2.3. A aproximação quasi-estática em TMS

A aproximação quasi-estática consiste em considerar que os campos se comportam como campos em regime estático e se propagam instantaneamente. Neste caso, não há atrasos entre as fontes de campo e os campos. Este regime pode ser assumido desde que a frequência de oscilação dos campos, ω, seja pequena, e desde que os materiais atravessados (neste caso, os tecidos biológicos) sejam essencialmente resistivos. Veremos que esta aproximação é válida em TMS e veremos também a consequência desta aproximação nas equações de Maxwell.

Recordemos a equação (**4.18**). No caso dos campos serem harmónicos, com frequência angular $\omega = 2\pi f$, a equação (**4.18**) pode escrever-se da seguinte forma:

$$\nabla \times \vec{H} = \sigma\vec{E} + \vec{J}^{\,e} + j\omega\vec{D} = \sigma\vec{E} + \vec{J}^{\,e} + j\omega\varepsilon\vec{E}, \qquad (4.23)$$

ou seja,

$$\nabla \times \vec{H} = (\sigma + j\omega\varepsilon)\vec{E} + \vec{J}^{\,e} = \sigma^*\vec{E} + \vec{J}^{\,e}. \qquad (4.24)$$

O factor multiplicativo $\sigma^* = \sigma + j\omega\varepsilon = \sigma\left(1 + \frac{j\omega\varepsilon}{\sigma}\right)$ em (**4.24**) é a condutividade complexa do tecido biológico.

A frequência de oscilação de um impulso de TMS tem um valor médio de cerca de 5 kHz e um valor máximo de cerca de 10 kHz. Para $f = 10$ kHz, Plonsey e Heppner (1967) reportam os seguintes valores médios para as propriedades eléctricas e magnéticas dos tecidos biológicos: a condutividade eléctrica σ é da ordem de 1 S/m e a razão entre as correntes de deslocamento e

as correntes de condução, $\left|\frac{j\omega\varepsilon}{\sigma}\right|$, é da ordem de 0.15. Usando outras referências da literatura, foi possível estimar a permitividade relativa ε_r como sendo de, aproximadamente, 10^4 (ver Capítulo 5, Secção 5.2.3). Para este último valor de ε_r, a razão $\left|\frac{j\omega\varepsilon}{\sigma}\right|$ apresenta um valor médio ainda mais baixo (da ordem de 5×10^{-3}). A permeabilidade magnética μ, devido à ausência de materiais magnéticos nesses tecidos (Plonsey e Heppner, 1967), é da ordem da permeabilidade do vácuo, $\mu \approx \mu_0$.

Perante estes valores médios das propriedades eléctricas dos tecidos biológicos, é possível fazer a aproximação $\left|\frac{j\omega\varepsilon}{\sigma}\right| << 1$, que conduz à aproximação $(\sigma + j\omega\varepsilon)\vec{E} = \sigma\left(1 + \frac{j\omega\varepsilon}{\sigma}\right)\vec{E} \cong \sigma\vec{E}$. Assim, a primeira aproximação quasi-estática permite reduzir (**4.24**) a

$$\nabla \times \vec{H} = \sigma\vec{E} + \vec{J}^{\,e}, \tag{4.25}$$

o que é equivalente a desprezar o termo $\frac{\partial \vec{D}}{\partial t}$ da equação de Ampère-Maxwell (**4.1**).

A segunda aproximação que se pode fazer neste contexto diz respeito à atenuação sofrida pelo campo magnético ao atravessar o tecido biológico. Tendo em conta os valores médios das propriedades eléctricas e magnéticas apresentados nos parágrafos anteriores, o factor de atenuação ("skin depth") δ é de cerca de 5 metros (m). Dado que as dimensões máximas de um tecido biológico no corpo humano são da ordem de 1 m, podemos então concluir que a atenuação sofrida por $\vec{B}$ em TMS é negligenciável. Isto equivale a desprezar a contribuição de $\sigma\vec{E}$ para o campo magnético, e a equação (**4.25**) fica então reduzida a

$$\nabla \times \vec{H} = \vec{J}^{\,e}. \tag{4.26}$$

Usando (**4.10**) e (**4.9**), podemos resolver a equação (**4.26**) em ordem ao potencial magnético $\vec{A}$:

$$\frac{1}{\mu_0}\nabla \times \left(\nabla \times \vec{A}\right) = \vec{J}^{\,e} \Leftrightarrow \frac{1}{\mu_0}\left[\nabla\left(\nabla \bullet \vec{A}\right) - \nabla^2\vec{A}\right] = \vec{J}^{\,e}. \tag{4.27}$$

Usando a calibração de Coulomb, $\nabla \bullet \vec{A} = 0$, em (**4.27**) obtém-se

$$-\frac{1}{\mu_0}\nabla^2\vec{A} = \vec{J}^{\,e} \Leftrightarrow \nabla^2\vec{A} = -\mu_0\vec{J}^{\,e}. \tag{4.28}$$

A aproximação quasi-estática descrita permite transformar o problema electromagnético (**4.1**) num problema estático para o campo magnético, (**4.28**). A equação (**4.28**) mostra que o campo magnético em TMS pode ser dado exclusivamente em função da corrente eléctrica ($\vec{J}^{\,e}$) na bobine.

Para calcular o potencial electrostático ϕ pode usar-se a divergência da equação de Ampère-Maxwell (**4.1**),

$$\nabla \bullet \left(\nabla \times \vec{H}\right) = 0 \Leftrightarrow \nabla \bullet \left(\sigma + j\omega\varepsilon\right)\vec{E} + \nabla \bullet \vec{J}^{\,e} = 0\,. \tag{4.29}$$

Para o cálculo de ϕ, a única aproximação que se usa é a de desprezar a contribuição das correntes de deslocamento. Aplicando a relação $\left|\frac{j\omega\varepsilon}{\sigma}\right| << 1$ em (**4.29**), tem-se então o seguinte:

$$\begin{aligned} &\nabla \bullet \left(\sigma\vec{E}\right) = -\nabla \bullet \vec{J}^{\,e} = 0 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow \nabla \bullet \left(\sigma\vec{E}\right) = 0. \end{aligned} \tag{4.30}$$

Aplicando (**4.19**) na equação anterior, e, tendo também em consideração que a condutividade eléctrica na cabeça humana não é constante, resulta numa derivação de (**4.30**) análoga a outra publicada recentemente (HIVE Deliverable D1.1, 2009, pág. 14; http://hive-eu.org),

$$\begin{aligned} &\nabla \bullet \left(\sigma\vec{E}\right) = \sigma\left(\nabla \bullet \vec{E}\right) + \vec{E}\left(\nabla\sigma\right) = 0 \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow -\left(\nabla\sigma\right)\frac{\partial\vec{A}}{\partial t} - \left(\nabla\sigma\right)\nabla\phi - \sigma\frac{\partial}{\partial t}\left(\nabla \bullet \vec{A}\right) - \sigma\nabla^2\phi = 0. \end{aligned} \tag{4.31}$$

Aplicando a calibração de Coulomb em (**4.31**) e agrupando os termos, tem-se finalmente que

$$\sigma\nabla^2\phi + \left(\nabla\sigma\right)\nabla\phi = -\left(\nabla\sigma\right)\frac{\partial\vec{A}}{\partial t}\,. \tag{4.32}$$

Da resolução da equação (**4.32**) obtém-se a distribuição do campo electrostático (ou campo devido à acumulação de carga), $-\nabla\phi$. É de notar que num modelo heterogéneo e isotrópico dos tecidos cerebrais, o gradiente da condutividade eléctrica, $\nabla\sigma$, só tem valores diferentes de zero nas interfaces entre tecidos adjacentes, e é nessas interfaces, precisamente, que ocorre a acumulação de carga eléctrica. No caso do modelo homogéneo e isotrópico, a equação (**4.32**) reduz-se à equação de Laplace.

4.3. O campo eléctrico em meios heterogéneos e anisotrópicos

4.3.1. Introdução

Foi já referido que, em TMS, a acumulação de cargas eléctricas nas interfaces entre tecidos de condutividades eléctricas distintas dá origem a um campo electrostático (Roth et al., 1991b), que corresponde ao termo $-\nabla\phi$ no campo eléctrico total $\vec{E}$ (ver (**4.19**)). É de esperar que a geometria complexa do córtex cerebral distorça fortemente o campo eléctrico, ao longo das interfaces entre o córtex e os dois tecidos adjacentes (CSF e substância branca). Este problema foi considerado recentemente por Miranda et al. (2003), onde foi feita uma análise qualitativa e quantitativa do efeito das heterogeneidades dos tecidos no campo eléctrico, em TMS, com base na teoria. Essa teoria será sucintamente recordada nesta Secção 4.3. O objectivo desta Secção é o de realçar a importância dos efeitos das heterogeneidades que, aliados à escassez de modelos suficientemente detalhados (discutida no Capítulo 1), validam a pertinência deste trabalho de doutoramento. No final desta Secção será ainda abordado o tema dos efeitos das anisotropias e da sua importância relativa, embora estas não tenham sido incluídas no modelo que aqui se apresenta.

4.3.2. Efeito das heterogeneidades no campo eléctrico

Consideremos uma interface recta entre dois tecidos biológicos homogéneos e isotrópicos, sujeitos ao campo eléctrico induzido em TMS (**Figura 4.3**). De acordo com a aproximação quasi-estática, estes tecidos podem ser assumidos como sendo puramente resistivos, pelo que a densidade de corrente eléctrica nos tecidos, devida ao campo eléctrico $\vec{E}_i$ (**4.19**), pode ser dada pela simples aplicação da lei de Ohm (Miranda et al., 2003)

$$\vec{J}_i = \sigma\vec{E}_i = -\sigma\frac{\partial\vec{A}}{\partial t}. \tag{4.33}$$

Suponhamos então dois tecidos com condutividades σ_1 e σ_2, com $\sigma_1 > \sigma_2$. A densidade de corrente no meio 1 é

$$\vec{J}_{i1} = \sigma_1\vec{E}_{i1}, \tag{4.34}$$

enquanto que no meio 2 se tem $\vec{J}_{i2} = \sigma_2\vec{E}_{i2}$, sendo $\vec{E}_{i1}$ e $\vec{E}_{i2}$ os valores do campo eléctrico induzido no meio 1 e no meio 2, respectivamente. Junto à interface, tem-se que

$$\vec{E}_{i2} = \vec{E}_{i1}. \tag{4.35}$$

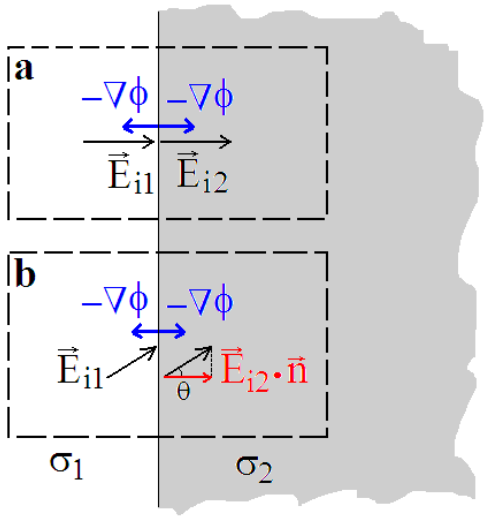

Figura 4.3: Esquema de interface recta entre dois tecidos com condutividades σ_1 (branco) e σ_2 (cinzento). $\vec{E}_{i1}$ e $\vec{E}_{i2}$, campo eléctrico induzido junto à interface, nos meios 1 e 2, respectivamente; $-\nabla\phi$, campo devido à carga; $\vec{E}_{i2}\bullet\vec{n}$, projecção de $\vec{E}_{i2}$ ao longo da normal ($\vec{n}$) à interface. As caixas a tracejado delimitam dois casos possíveis: a) caso de campo eléctrico perpendicular à interface; b) caso de inclinação genérica (θ) do campo em relação à interface.

A **Figura 4.3** esquematiza a situação de uma interface recta entre os meios 1 e 2, em dois casos possíveis: o caso em que o campo induzido é perpendicular à interface (**Figura 4.3 a**) e o caso genérico em que o campo faz um ângulo $\theta \neq 0^o$ com a normal $\vec{n}$ à interface (**Figura 4.3 b**). Ainda na mesma figura, os vectores de campo eléctrico nos meio 1 e 2, $\vec{E}_{i1}$ e $\vec{E}_{i2}$, têm ponto de aplicação na interface, embora, por motivos de simplificação de interpretação, e em analogia à esquematização usada por Miranda et al. (2003), estes vectores tenham sido aplicados fora interface.

Suponhamos que o campo eléctrico induzido é perpendicular à interface. A lei da continuidade da corrente impõe que a componente normal de $\vec{J}$ seja contínua através da interface, ou seja,

$$\vec{J}_1 \bullet \vec{n} = \vec{J}_2 \bullet \vec{n} \ , \qquad (4.36)$$

onde $\vec{J}_1$ é a densidade de corrente total no meio 1, junto à interface (analogamente, para $\vec{J}_2$). Uma vez que esta continuidade (**4.36**) não é verificada pelas densidades de corrente originais, $\vec{J}_{i1}$ (**4.34**) e $\vec{J}_{i2}$ (já que $\sigma_1 > \sigma_2$), a continuidade é garantida pela acumulação de cargas eléctricas na interface. A acumulação de carga resulta no aparecimento de um campo eléctrico estático, $-\nabla\phi$, que, por simetria, tem sentidos opostos dos dois lados da interface (**Figura 4.3**). Assim, a densidade de corrente total passa a ser dada por

$$\vec{J}_1 = \sigma_1 \vec{E}_1 = -\sigma_1 \frac{\partial \vec{A}_1}{\partial t} - \sigma_1 \nabla \phi_1 , \qquad (4.37)$$

no meio 1, e

$$\vec{J}_2 = \sigma_2 \vec{E}_2 = -\sigma_2 \frac{\partial \vec{A}_2}{\partial t} - \sigma_2 \nabla \phi_2 , \tag{4.38}$$

no meio 2. Já sabemos que $\frac{\partial \vec{A}_1}{\partial t} = \frac{\partial \vec{A}_2}{\partial t}$ e que $\nabla \phi_1 = -\nabla \phi_2$. Além disso, como $\vec{J}_{i1} \bullet \vec{n} > \vec{J}_{i2} \bullet \vec{n}$, o sinal de $\nabla \phi_1$ em (**4.37**) vai ser tal que oponha $\nabla \phi_1$ a $\vec{J}_{i1}$, reduzindo a diferença entre $\vec{J}_{i1} \bullet \vec{n}$ e $\vec{J}_{i2} \bullet \vec{n}$. Assim, a densidade de corrente total junto à interface, no meio 1, é dada por

$$\vec{J}_1 = -\sigma_1 \frac{\partial \vec{A}}{\partial t} + \sigma_1 \nabla \phi , \tag{4.39}$$

enquanto que no meio 2 essa densidade de corrente total junto à interface é dada por

$$\vec{J}_2 = -\sigma_2 \frac{\partial \vec{A}}{\partial t} - \sigma_2 \nabla \phi . \tag{4.40}$$

Aplicando estas considerações à equação da continuidade (**4.36**), encontramos a seguinte expressão para o campo electrostático:

$$\nabla \phi = \left(\frac{\sigma_1 - \sigma_2}{\sigma_1 + \sigma_2} \right) \frac{\partial \vec{A}}{\partial t} , \tag{4.41}$$

onde o produto interno com $\vec{n}$ foi omitido já que se está a considerar um campo induzido paralelo a $\vec{n}$. Aplicando a expressão (**4.41**) na expressão do campo eléctrico total (**4.19**), verificamos que o campo junto à interface, do lado do meio 1, é

$$\vec{E}_1 = -\frac{\partial \vec{A}}{\partial t} + \left(\frac{\sigma_1 - \sigma_2}{\sigma_1 + \sigma_2} \right) \frac{\partial \vec{A}}{\partial t} = -\frac{2\sigma_2}{(\sigma_1 + \sigma_2)} \frac{\partial \vec{A}}{\partial t} , \tag{4.42}$$

onde $\frac{2\sigma_2}{(\sigma_1 + \sigma_2)} < 1$, enquanto que o campo junto à interface no meio 2 é dado por

$$\vec{E}_2 = -\frac{\partial \vec{A}}{\partial t} - \left(\frac{\sigma_1 - \sigma_2}{\sigma_1 + \sigma_2} \right) \frac{\partial \vec{A}}{\partial t} = -\frac{2\sigma_1}{(\sigma_1 + \sigma_2)} \frac{\partial \vec{A}}{\partial t} , \tag{4.43}$$

onde $\frac{2\sigma_1}{(\sigma_1 + \sigma_2)} > 1$. Verifica-se assim que o campo eléctrico sofre uma distorção devido às diferenças de condutividade: a amplitude do campo é reduzida do lado da interface com maior

condutividade eléctrica, e é aumentada, do mesmo valor, no lado de menor condutividade. Na interface entre o córtex e o líquido cefalorraquidiano, o campo eléctrico no córtex pode chegar a aumentar por um factor de 1.63 (Miranda et al., 2003). Este é um aumento muito significativo e que pode afectar a dosagem dos campos administrados em experiências de TMS (Miranda et al., 2003) e a própria interpretação dos resultados dessas experiências. Se o campo não for estritamente perpendicular à interface, o factor multiplicativo $\left(\frac{\sigma_1-\sigma_2}{\sigma_1+\sigma_2}\right)$ é afectado por $\cos(\theta)$, pelo que a amplitude do campo devido à acumulação de carga eléctrica na interface é menor (**Figura 4.3 b**). Em consequência disso, as variações de amplitude do campo na interface são menores (Miranda et al., 2003).

4.3.3. Efeito das anisotropias no campo eléctrico

Na lei de Ohm geral, a condutividade eléctrica σ deve ser escrita como sendo um tensor $\underline{\underline{\sigma}}$. Assim, (4.33) passa a escrever-se

$$\vec{J}=\underline{\underline{\sigma}}\vec{E}=\underline{\underline{\sigma}}\left(-\frac{\partial\vec{A}}{\partial t}-\nabla\phi\right), \tag{4.44}$$

onde $\underline{\underline{\sigma}}$ é dado por

$$\underline{\underline{\sigma}}=\begin{bmatrix}\sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz}\\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz}\\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & \sigma_{zz}\end{bmatrix}. \tag{4.45}$$

Se os tecidos biológicos forem isotrópicos, $\sigma_{kk}=\sigma$ e $\sigma_{kj}=0$, se $k\neq j$. Se os tecidos biológicos forem anisotrópicos, os coeficientes diagonais de $\underline{\underline{\sigma}}$ podem ser diferentes entre si e os coeficientes não diagonais podem ser diferentes de zero. Como consequência, a densidade de corrente $\vec{J}$ num tecido anisotrópico não é paralela ao campo eléctrico, como seria se o tecido fosse isotrópico. Outra consequência da anisotropia manifesta-se nas interfaces entre dois tecidos anisotrópicos. A continuidade da componente de $\vec{J}$ normal à interface (**4.36**) vai alterar não só a amplitude do campo eléctrico na interface, como também a sua direcção (ver, por exemplo, Miranda et al., 2003).

Neste trabalho de doutoramento, os tecidos cerebrais foram modelados como sendo isotrópicos, embora as suas condutividades possam ter uma forte componente anisotrópica, como acontece na substância branca. Apesar disso, um estudo recente sugere que o efeito global das

anisotropias dos tecidos cerebrais no campo eléctrico induzido em TMS é o de uma alteração máxima da sua amplitude de cerca de 10%, face a um modelo isotrópico equivalente (De Lucia et al, 2007). Por sua vez, a extensão e a localização da região estimulada – calculadas com base no pressuposto de que a estimulação neuronal ocorre desde que o valor local do campo eléctrico seja igual ou superior a 50% do valor máximo obtido – não parecem sofrer alterações significativas entre um modelo anisotrópico e um modelo isotrópico (De Lucia et al, 2007). Esses resultados sugerem que, para a TMS, as anisotropias são menos relevantes do que as heterogeneidades, embora só um estudo mais dedicado permita confirmar tal hipótese.

Capítulo 5:

Modelação Numérica

5.1. O Método dos Elementos Finitos

O método dos elementos finitos, ou FEM (do inglês "Finite Element Method") é um método numérico adequado para a resolução de problemas físicos para os quais não existe solução analítica. Através do FEM obtém-se uma solução aproximada $\tilde{\phi}$ para o problema descrito pela equação diferencial genérica (**5.1**)

$$L(\phi(x,y,z)) = f(x,y,z), \text{ para } (x,y,z) \in \Omega, \qquad (5.1)$$

no qual se impõem também condições nas fronteiras ao problema de domínio limitado Ω. Na equação (**5.1**) L é um operador diferencial linear, ϕ, $\tilde{\phi}$ e f são funções de (x,y,z), e $\Omega \subset IR^3$ é o domínio do problema a resolver. Para obter a solução aproximada $\tilde{\phi}$ considera-se, de início, uma função de teste definida como combinação linear de funções de expansão, v_j, definidas em Ω:

$$\tilde{\phi}(x,y,z) = \sum_{j=1}^{N} c_j v_j(x,y,z). \qquad (5.2)$$

Os polinómios são opções comuns para a escolha das funções v_j. Assim, a resolução do problema (**5.1**) passaria por encontrar os coeficientes c_j da expansão anterior (**5.2**). No entanto, em domínios tridimensionais, é difícil definir uma função de teste $\tilde{\phi}$ única para todo o domínio: a função ϕ pode ter uma variação espacial muito complexa, o que torna muito difícil ou mesmo impossível encontrar uma função aproximada que descreva adequadamente essa variação. Se se dividir (ou discretizar) o domínio Ω num conjunto de M pequenos subdomínios, os elementos finitos, então dentro de cada subdomínio a função de aproximação $\tilde{\phi}$ pode ser mais simples. Assim, se os elementos finitos forem suficientemente pequenos, pode mesmo ser possível aproximar a solução ϕ por polinómios de primeiro grau (Jin, 1993).

Em domínios tridimensionais, os elementos finitos mais comuns são os tetraédricos ou hexagonais. O método dos elementos finitos consiste precisamente em aproximar a solução exacta do problema (**5.1**) por uma solução aproximada $\tilde{\phi}$ que é calculada nos vértices dos

elementos finitos, ou nos vértices e ainda noutros pontos das arestas, no caso dos elementos finitos de ordem superior à primeira. No entanto, os elementos finitos vectoriais, que são usados para o cálculo de grandezas vectoriais, têm um modo de funcionamento diferente. Para estes, o cálculo das grandezas é efectuado considerando todo o comprimento da aresta, e não somente alguns pontos da mesma. As etapas essenciais do FEM são as seguintes:

1. Discretização do domínio: construção de uma malha de elementos finitos;

2. Selecção das funções de aproximação ou interpolação: dentro de cada subdomínio, ou elemento finito, a função ϕ vai ser aproximada por funções polinomiais;

3. Formulação do sistema de equações: escolha do tipo de formulação (variacional ou residual) e imposição das condições de fronteira ao sistema de equações a resolver;

4. Resolução do problema.

As etapas básicas do FEM, em particular as etapas de selecção das funções de interpolação e de formulação do sistema de equações vão ser aqui sucintamente descritas usando o mesmo exemplo em 1D e em 3D. No que se segue, ϕ passará a designar exclusivamente a solução numérica (até aqui designada por $\tilde{\phi}$).

Discretização do domínio:

A discretização de Ω consiste então em dividir o domínio em subdomínios regulares, designados por elementos finitos. A discretização de Ω, ou malha, é um conjunto de M elementos finitos, cada um com n nodos. A **Figura 5.1** ilustra a discretização de um domínio Ω. Neste caso, o domínio bidimensional foi discretizado numa malha de elementos triangulares.

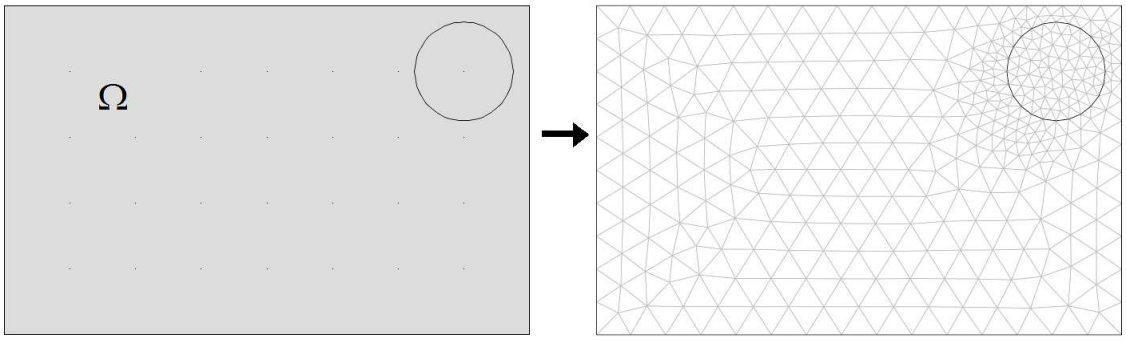

Figura 5.1: Ilustração do processo de discretização de um domínio bidimensional. A malha criada (figura do lado direito) não é homogénea, porque o software atribui automaticamente elementos mais pequenos às regiões curvas e às regiões estreitas do domínio.

Em 1D, os elementos finitos são sub-intervalos do segmento de recta que define o domínio. Se as funções de interpolação escolhidas forem de 1ª ordem (ou lineares), cada elemento finito tem apenas 2 nodos, que são as extremidades do elemento; se as funções de interpolação forem de 2ª ordem, o elemento passa a ter 3 nodos (as extremidades e o ponto médio do elemento). O número de nodos dos elementos da malha aumenta com a ordem das funções de interpolação escolhidas para resolver o problema. Se as funções de interpolação escolhidas forem de 1ª ordem, os elementos finitos são também de primeira ordem, ou lineares. Em 2D e em 3D, os elementos finitos lineares têm um número de nodos correspondente ao número de vértices, pelo que os elementos triangulares da **Figura 5.1** (2D) têm 3 nodos cada, enquanto que os elementos tetraédricos lineares usados em malhas tridimensionais têm 4 nodos cada. No entanto, como cada nodo é partilhado por vários elementos finitos, o número total de nodos N de uma malha é inferior à soma dos nodos dos M elementos dessa malha.

A malha de elementos finitos não tem de ser homogénea. Na verdade, o tamanho dos elementos finitos deve ser adequado à região do domínio a que os mesmos se destinam: em regiões onde a qualidade da solução seja mais crítica (numa região definida como região de interesse), os elementos finitos deverão ser mais pequenos; em regiões menos fulcrais para a análise do problema que se está a tratar, os elementos finitos podem ser maiores. A qualidade da malha, no que diz respeito ao tamanho dos elementos finitos, deve ser optimizada, quer para garantir a qualidade da solução nas regiões de interesse, quer para reduzir o tempo de cálculo (o que se consegue, em parte, pelo aumento do tamanho dos elementos finitos).

O problema de fronteira em 1D:

Consideremos o seguinte problema de fronteira unidimensional (Jin, 1993):

$$-\frac{d}{dx}\left(\alpha\frac{d\phi}{dx}\right)+\beta\phi = f, \quad x\in\,]0,l[, \tag{5.3}$$

com condições de fronteira

$$\phi\big|_{x=0} = p, \tag{5.4}$$

$$\left[\alpha\frac{d\phi}{dx}+\gamma\phi\right]_{x=l} = q, \tag{5.5}$$

sendo a equação (**5.4**) uma condição de 1º tipo ou de Dirichlet e a equação (**5.5**) uma condição do 3º tipo. A função $\phi=\phi(x)$ é a incógnita do problema e α, β e f são funções conhecidas.

Selecção das funções de interpolação:

Em cada elemento e da malha, a função ϕ pode ser aproximada por um polinómio de 1º grau:

$$\phi^e(x) = a^e + b^e x. \tag{5.6}$$

A equação (**5.6**) representa a função de interpolação associada ao elemento e ($e = 1, 2, ..., M$). As constantes a^e e b^e são específicas do elemento e. Em 1D, cada elemento finito linear tem 2 nodos, com coordenadas x_1^e e x_2^e. A função de interpolação nos nodos do elemento e tem os seguintes valores, ϕ_1^e e ϕ_2^e:

$$\phi_1^e = a^e + b^e x_1^e, \tag{5.7}$$

$$\phi_2^e = a^e + b^e x_2^e. \tag{5.8}$$

Se resolvermos as equações (**5.7**) e (**5.8**) em ordem a a^e e b^e e substituirmos as expressões encontradas em (**5.6**), obtemos uma expressão de ϕ^e com dependência explícita nas constantes ϕ_1^e e ϕ_2^e:

$$\phi^e(x) = a^e + b^e x = \frac{\phi_1^e}{l^e} x_2^e - \frac{\phi_2^e}{l^e} x_1^e + \left(\frac{\phi_2^e - \phi_1^e}{l^e} \right) x, \tag{5.9}$$

ou seja,

$$\begin{aligned} \phi^e(x) &= \frac{\left(x_2^e - x\right)}{l^e} \phi_1^e + \frac{\left(x - x_1^e\right)}{l^e} \phi_2^e = \\ &= N_1^e(x)\phi_1^e + N_2^e(x)\phi_2^e = \sum_{j=1}^{2} N_j^e(x)\phi_j^e, \end{aligned} \tag{5.10}$$

sendo $l^e = x_2^e - x_1^e$ o comprimento do elemento finito e. As funções N_1^e e N_2^e designam-se por funções de interpolação. Neste caso são polinómios de 1º grau na variável x. Estas funções N_j^e têm valores diferentes de zero apenas dentro do elemento e. Como é fácil de interpretar, o somatório em (**5.10**) contém um termo por cada nodo do elemento finito. Em IR^3, onde consideraremos elementos tetraédricos, os somatórios correspondentes têm 4 termos, referentes aos 4 nodos de cada elemento tetraédrico. As constantes ϕ_j^e são os valores da função a determinar (a solução do problema (**5.3**)) nos nodos de cada elemento da malha. Estas

constantes são designadas por graus de liberdade do problema. O conjunto dos valores dos graus de liberdade nos nodos da malha é a solução aproximada do problema, devolvida pelo software de elementos finitos.

Formulação do sistema de equações:

No FEM, há dois grandes tipos de formulação do sistema de equações: a formulação variacional (ou método de Ritz) e a formulação residual (ou método de Galerkin). Apresenta-se de seguida uma breve descrição de cada uma destas formulações. No entanto, será dado mais ênfase à formulação residual, dado que essa é a formulação empregue no software de elementos finitos usado neste trabalho de doutoramento, o Comsol Multiphysics (www.comsol.com).

1. Formulação variacional

A formulação variacional consiste na minimização do funcional F do problema (**5.3**), dado por

$$F(\phi)=\sum_{e=1}^{M} F^{e}\left(\phi^{e}\right), \tag{5.11}$$

onde $F^{e}\left(\phi^{e}\right)$ é o funcional associado a cada elemento finito e ($e=1,2,...,M$), dado por (Jin, 1993)

$$\begin{aligned} F^{e}\left(\phi^{e}\right) &= \frac{1}{2}\int_{x_1^e}^{x_2^e}\left[\alpha\left(\frac{d\phi^{e}}{dx}\right)^{2}+\beta\left(\phi^{e}\right)^{2}\right]dx-\int_{x_1^e}^{x_2^e}\phi^{e} f dx = \\ &= \frac{1}{2}\int_{x_1^e}^{x_2^e}\left[\alpha\left(\sum_{j=1}^{2}\phi_j^{e}\frac{dN_j^{e}}{dx}\right)^{2}+\beta\left(\sum_{j=1}^{2}\phi_j^{e}N_j^{e}\right)^{2}\right]dx-\int_{x_1^e}^{x_2^e}\sum_{j=1}^{2}\phi_j^{e}N_j^{e} f dx . \end{aligned} \tag{5.12}$$

A minimização deste funcional obtém-se igualando a zero a derivada do funcional em relação aos graus de liberdade (Jin, 1993), ou seja,

$$\frac{\partial F^{e}}{\partial \phi_j^{e}}=0 . \tag{5.13}$$

Para cada elemento e há duas derivadas parciais de F^{e}, porque há dois graus de liberdade. Integrando por partes o primeiro termo do segundo membro de (**5.12**) e derivando em ordem a ϕ_j^{e}, obtém-se

$$\frac{\partial F^e}{\partial \phi_i^e} = \sum_{j=1}^{2} \phi_j^e \int_{x_1^e}^{x_2^e} \left(\alpha \frac{dN_j^e}{dx} \frac{dN_i^e}{dx} + \beta N_j^e N_i^e \right) dx - \int_{x_1^e}^{x_2^e} N_i^e \, f dx, \qquad i = 1, 2 . \tag{5.14}$$

Em notação matricial, a derivada do funcional para o elemento e é dada por

$$\begin{bmatrix} \dfrac{\partial F^e}{\partial \phi_1^e} \\ \dfrac{\partial F^e}{\partial \phi_2^e} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} K_{11}^e & K_{12}^e \\ K_{21}^e & K_{22}^e \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} \phi_1^e \\ \phi_2^e \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} b_1^e \\ b_2^e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \tag{5.15}$$

ou seja,

$$\left\{ \frac{\partial F^e}{\partial \phi^e} \right\} = \left[K^e \right] \times \left\{ \phi^e \right\} - \left\{ b^e \right\} = \{0\}, \;\; e = 1, ..., M \;, \tag{5.16}$$

onde a entrada K_{ij}^e da matriz $\left[K^e \right]$ é dada por $K_{ij}^e = \int_{x_1^e}^{x_2^e} \left(\alpha \frac{dN_i^e}{dx} \frac{dN_j^e}{dx} + \beta N_i^e N_j^e \right) dx$ e a entrada b_i^e da matriz $\left\{ b^e \right\}$ é dada por $b_i^e = -\int_{x_1^e}^{x_2^e} N_i^e \, f dx$. A equação (**5.16**) é a formulação variacional para o elemento finito e. A resolução do sistema de M elementos finitos implica ainda a reunião ou *assemblagem* das M equações matriciais (**5.16**), tendo em conta a disposição dos elementos no domínio e a partilha de nodos entre si (para uma explicação mais detalhada das etapas básicas do processo de assemblagem, ver, por exemplo, Ferreira, 2009, Cap. 1). Dado que o funcional do sistema, (**5.11**), é igual à soma dos funcionais nos M elementos finitos, a assemblagem passa pela soma das matrizes $\left\{ \frac{\partial F^e}{\partial \phi^e} \right\}$ expandidas às dimensões apropriadas de modo a incluírem todos os N graus de liberdade do domínio do problema: a matriz $\left[K^e \right]$ deve ser expandida da dimensão 2×2 para a dimensão $N \times N$, e as matrizes $\left\{ \phi^e \right\}$ e $\left\{ b^e \right\}$ devem ser expandidas da dimensão 2×1 para a dimensão $N \times 1$. A minimização do funcional do problema pode então ser escrita em termos do seguinte sistema de equações matriciais:

$$\left\{ \frac{\partial F}{\partial \phi} \right\} = \sum_{e=1}^{M} \left\{ \overline{\frac{\partial F^e}{\partial \phi^e}} \right\} = \sum_{e=1}^{M} \left[\overline{K^e} \right] \times \left\{ \overline{\phi^e} \right\} - \left\{ \overline{b^e} \right\} = \{0\}, \tag{5.17}$$

onde as barras horizontais nas matrizes identificam as matrizes expandidas. A resolução do sistema de equações matriciais (**5.17**) (com a devida imposição das condições de fronteira (**5.4**)

e (**5.5**), cujos detalhes se omitem aqui) fornece os valores ϕ_j ($j = 1,..., N$) da incógnita ϕ do problema (**5.3**) nos nodos da malha escolhida (Jin, 1993).

2. Formulação residual

Como já foi visto, a função ϕ é uma aproximação da solução exacta do problema (**5.3**) com condições de fronteira (**5.4**) e (**5.5**). Retomando a forma geral $L(\phi) = f$ do problema (**5.3**), sendo $\tilde{\phi}$ a solução aproximada de ϕ, tem-se que $L(\tilde{\phi}) \neq f$, porque só a solução exacta resultaria na igualdade. A diferença entre o primeiro e o segundo membros da equação (**5.3**) designa-se por resíduo, r:

$$r = -\frac{d}{dx}\left(\alpha \frac{d\phi}{dx}\right) + \beta\phi - f \ . \tag{5.18}$$

Existe um resíduo associado a cada grau de liberdade ϕ_j^e do problema. A resolução do problema de elementos finitos (**5.3**) através da formulação residual consiste em minimizar a soma dos resíduos ponderados. O resíduo associado a cada grau de liberdade é dado por:

$$R_i^e = \int_{x_1^e}^{x_2^e} w_i r dx = \int_{x_1^e}^{x_2^e} w_i \left[-\frac{d}{dx}\left(\alpha \frac{d\phi^e}{dx}\right) + \beta\phi^e - f \right] dx, \qquad i = 1, 2 \ . \tag{5.19}$$

Na equação (**5.19**), a função w_i é a função de ponderação, que, no método de Galerkin, se escolhe como sendo igual à função de interpolação associada ao grau de liberdade, ou seja, $w_i = N_i^e$ (Jin, 1993). Portanto, em (**5.19**) temos o seguinte:

$$R_i^e = -\int_{x_1^e}^{x_2^e} N_i^e \alpha \frac{d^2\phi^e}{dx^2} dx + \int_{x_1^e}^{x_2^e} N_i^e \beta\phi^e dx - \int_{x_1^e}^{x_2^e} N_i^e f dx \ . \tag{5.20}$$

Integrando o primeiro termo do segundo membro de (**5.20**) por partes (de forma a reduzir o grau da derivada de ϕ^e) e substituindo ϕ^e por (**5.10**), obtém-se o seguinte:

$$R_i^e = \sum_{j=1}^{e} \phi_j^e \int_{x_1^e}^{x_2^e} \left(\alpha \frac{dN_i^e}{dx}\frac{dN_j^e}{dx} + \beta N_i^e N_j^e \right) dx - \int_{x_1^e}^{x_2^e} N_i^e f dx - g_i^e \ , \tag{5.21}$$

sendo $g_i^e = \mp\alpha \left.\frac{d\phi^e}{dx}\right|_{x=x_i^e}$ o termo que resulta da integração por partes. A equação (**5.21**) é o resíduo para o grau de liberdade ϕ_i^e. Para cada elemento, há um número de resíduos igual ao número de graus de liberdade. Portanto, a equação matricial dos resíduos do elemento e é dada por

$$\begin{bmatrix} R_1^e \\ R_2^e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} K_{11}^e & K_{12}^e \\ K_{21}^e & K_{22}^e \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} \phi_1^e \\ \phi_2^e \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} b_1^e \\ b_2^e \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} g_1^e \\ g_2^e \end{bmatrix}, \tag{5.22}$$

ou seja,

$$\{R^e\} = [K^e] \times \{\phi^e\} - \{b^e\} - \{g^e\}. \tag{5.23}$$

Como já foi referido, a resolução do problema (**5.3**) – (**5.5**) pelo método residual efectua-se igualando a zero a soma dos resíduos ponderados dos M elementos, ou seja, pela resolução do sistema de equações matriciais

$$\{R\} = [K] \times \{\phi\} - \{b\} - \{g\} = \{0\}, \tag{5.24}$$

ou seja,

$$\{R\} = \sum_{e=1}^{M} \overline{\{R^e\}} = \sum_{e=1}^{M} \left(\overline{[K^e]} \times \overline{\{\phi^e\}} - \overline{\{b^e\}} - \overline{\{g^e\}} \right) = \{0\}, \tag{5.25}$$

onde a barra horizontal nas matrizes $\overline{[K^e]}$, $\overline{\{\phi^e\}}$, $\overline{\{b^e\}}$ e $\overline{\{g^e\}}$ denota a expansão das respectivas matrizes $[K^e]$, $\{\phi^e\}$, $\{b^e\}$ e $\{g^e\}$ para as dimensões apropriadas (tal como foi efectuado para a formulação variacional). O software de elementos finitos resolve o sistema de equações (**5.25**), depois da necessária imposição das condições fronteira (**5.4**) e (**5.5**). O resultado final é o cálculo dos coeficientes da matriz $\{\phi\}$, ou seja, os valores da função ϕ nos nodos da malha.

O problema de fronteira em 3D:

Em 3D, o problema de fronteira da equação (**5.3**) representa-se pela seguinte equação diferencial:

$$-\frac{\partial}{\partial x}\left(\alpha_x \frac{\partial \phi}{\partial x}\right) - \frac{\partial}{\partial y}\left(\alpha_y \frac{\partial \phi}{\partial y}\right) - \frac{\partial}{\partial z}\left(\alpha_z \frac{\partial \phi}{\partial z}\right) + \beta\phi = f, \ (x, y, z) \in \Omega \subseteq IR^3, \tag{5.26}$$

com condições apropriadas na fronteira $\partial\Omega$ do domínio Ω do problema (os detalhes podem ser vistos em Jin, 1993, Capítulo 5).

Selecção das funções de interpolação em 3D:

Para problemas tridimensionais, os elementos finitos mais comuns, e os usados neste trabalho de modelação, são os elementos tetraédricos lineares (ou de 1ª ordem). Os elementos tetraédricos lineres têm 4 nodos, pelo que cada elemento finito dá origem a 4 graus de liberdade e a 4 funções de interpolação $N_j^e(x,y,z)$. Seguindo um processo equivalente ao já descrito para problemas unidimensionais, em cada elemento finito e aproxima-se a função ϕ por um polinómio de 1º grau em IR^3:

$$\phi^e(x,y,z) = a^e + b^e x + c^e y + d^e z\,. \tag{5.27}$$

Como o elemento e tem 4 nodos, especificamos o valor de ϕ^e em cada um desses nodos. A função de teste ϕ^e tem os seguintes valores nos nodos do elemento e:

$$\phi_1^e = a^e + b^e x_1^e + c^e y_1^e + d^e z_1^e, \tag{5.28}$$

$$\phi_2^e = a^e + b^e x_2^e + c^e y_2^e + d^e z_2^e, \tag{5.29}$$

$$\phi_3^e = a^e + b^e x_3^e + c^e y_3^e + d^e z_3^e, \tag{5.30}$$

$$\phi_4^e = a^e + b^e x_4^e + c^e y_4^e + d^e z_4^e. \tag{5.31}$$

Resolvendo as equações (**5.28**) – (**5.31**) em ordem às constantes a^e, b^e, c^e e d^e, e substituindo em (**5.27**) as expressões encontradas, obtemos a expressão de ϕ^e com dependência explícita nos graus de liberdade ϕ_j^e:

$$\phi^e(x) = \sum_{j=1}^{4} N_j^e(x,y,z)\phi_j^e\,, \tag{5.32}$$

onde N_j^e são as funções de interpolação.

Formulação residual do sistema de equações em 3D:

O resíduo que surge na equação (**5.26**) como resultado da discretização do problema é o seguinte:

$$r = -\frac{\partial}{\partial x}\left(\alpha_x \frac{\partial \phi}{\partial x}\right) - \frac{\partial}{\partial y}\left(\alpha_y \frac{\partial \phi}{\partial y}\right) - \frac{\partial}{\partial z}\left(\alpha_z \frac{\partial \phi}{\partial z}\right) + \beta\phi - f\,. \tag{5.33}$$

Os resíduos ponderados para cada nodo i ($i = 1, 2, 3, 4$) do elemento e são dados por

$$\begin{aligned} R_i^e &= \iiint_{V^e} N_i^e r dV = \\ &= \iiint_{V^e} N_i^e \left(-\frac{\partial}{\partial x}\left(\alpha_x \frac{\partial \phi}{\partial x}\right) - \frac{\partial}{\partial y}\left(\alpha_y \frac{\partial \phi}{\partial y}\right) - \frac{\partial}{\partial z}\left(\alpha_z \frac{\partial \phi}{\partial z}\right) + \beta\phi - f \right) dV\,, \end{aligned} \tag{5.34}$$

onde as funções são integradas no volume V^e do elemento tetraédrico. Por substituição de (**5.32**) em (**5.34**), e integrando por partes os três primeiros termos do 2º membro de (**5.34**), obtém-se o seguinte:

$$\begin{aligned} R_i^e &= \sum_{j=1}^{4} \phi_j^e \iiint_{V^e} \left(\alpha_x \frac{\partial N_i^e}{\partial x}\frac{\partial N_j^e}{\partial x} + \alpha_x \frac{\partial N_i^e}{\partial x}\frac{\partial N_j^e}{\partial x} + \alpha_x \frac{\partial N_i^e}{\partial x}\frac{\partial N_j^e}{\partial x} + \beta N_i^e N_j^e \right) dV \\ &- \iiint_{V^e} N_i^e f dV - \oiint_{S^e} N_i^e \vec{D} \bullet \vec{n}^e dS, \end{aligned} \tag{5.35}$$

ou seja,

$$R_i^e = \sum_{j=1}^{4} \phi_j^e K_{ij}^e - b_i^e - g_i^e\,, \tag{5.36}$$

onde $b_i^e = \iiint_{V^e} N_i^e f dV$, $g_i^e = \oiint_{S^e} N_i^e \vec{D} \bullet \vec{n}^e dS$, $\vec{D} = \left(\alpha_x \frac{\partial \phi}{\partial x}\hat{e}_x + \alpha_y \frac{\partial \phi}{\partial y}\hat{e}_y + \alpha_z \frac{\partial \phi}{\partial z}\hat{e}_z \right)$, S^e é a superfície de fronteira de V^e e $\vec{n}^e$ é a normal exterior à superfície S^e. Portanto, a matriz de resíduos ponderados para o elemento e é a seguinte:

$$\left\{R^e\right\}_{4\times 1} = \begin{bmatrix} R_1^e \\ R_2^e \\ R_3^e \\ R_4^e \end{bmatrix} = \left[K^e\right]_{4\times 4} \times \left\{\phi^e\right\}_{4\times 1} - \left\{b^e\right\}_{4\times 1} - \left\{g^e\right\}_{4\times 1},\ e = 1,\ldots,M\,. \tag{5.37}$$

Para a resolução do problema (**5.26**) resta apenas efectuar a assemblagem das matrizes (**5.37**) dos resíduos de todos elementos da malha, impor as condições de fronteira e igualar a soma dos resíduos a zero. O sistema de equações matriciais final será

$$\{R\} = [K]\{\phi\} - \{b\} - \{g\} = \{0\}, \tag{5.38}$$

ou seja,

$$[K]\{\phi\} = \{b\} + \{g\}, \tag{5.39}$$

onde $[K] = \sum_{e=1}^{M} \left[\overline{K^e}\right]$, sendo $\left[\overline{K^e}\right]$ a matriz $\left[K^e\right]$ expandida da dimensão 4×4 para a dimensão $N \times N$, sendo N o número de nodos da malha, em numeração global.

Resolução do sistema de equações:

No Comsol Multiphysics, depois de impostas as condições de fronteira adequadas, o sistema de equações (**5.39**) é resolvido por eliminação de Gauss, transformando a matriz $[K]$ numa matriz triangular superior. A resolução do sistema de equações (**5.39**) resulta no cálculo dos coeficientes da matriz $\{\phi\}$, ou seja, os valores de ϕ nos nodos da malha.

Tipos de elementos finitos:

No trabalho de modelação numérica levado a cabo nesta tese, foram usados elementos lagrangeanos e elementos vectoriais. Os elementos lagrangeanos são os mais comuns. São adequados para a resolução de problemas com incógnita ϕ escalar. O funcionamento destes elementos enquadra-se no que já foi aqui descrito acerca do método dos elementos finitos, destacando-se em particular o facto de que numa malha com elementos finitos lagrangeanos os graus de liberdade $\{\phi\}$ do problema são associados aos vértices dos elementos. Os elementos finitos vectoriais distinguem-se dos elementos lagrangeanos pelo facto dos graus de liberdade do problema serem associados às arestas dos elementos, e não somente a alguns pontos dessas arestas. Esta particularidade é que os torna adequados à resolução de problemas com variável ϕ vectorial, como é o caso, por exemplo, da equação de Biot-Savart para a determinação do potencial magnético vectorial, $\vec{A}$. No software Comsol Multiphysics, ou simplesmente Comsol, um problema genérico de cálculo do campo eléctrico $\vec{E} = -\frac{\partial \vec{A}}{\partial t} - \nabla V$ é resolvido numa malha de elementos lagrangeanos para o cálculo do potencial eléctrico escalar, V, e numa malha de elementos vectoriais para o cálculo do potencial magnético vectorial, $\vec{A}$.

5.2. Modelação da Estimulação Magnética do Córtex Cerebral

5.2.1. Introdução

Nesta secção do capítulo 5 é apresentada uma descrição exaustiva do modelo geométrico e físico do córtex e tecidos circundantes criado para este trabalho, bem como do modelo geométrico e físico da bobine de estimulação e da respectiva corrente eléctrica.

5.2.2. Geometria do Modelo Físico

O modelo do cérebro (**Figura 5.2;** Silva et al., 2008) consiste num cilindro com três camadas representando o líquido cefalorraquidiano (ou CSF, do inglês "cerebrospinal fluid"), a substância cinzenta (ou GM, do inglês "gray matter") e a substância branca (ou WM, do inglês "white matter"). A camada cortical tem 3 mm de espessura, valor ponderado entre os máximos (Nolte, 2002; Paxinos e Mai, 2004) e mínimos descritos na literatura (Meyer et al., 1996; Amunts et al., 1997; Fischl e Dale, 2000; Butman e Floeter, 2007), e o seu envelope encontra-se à profundidade mínima de 2 cm da superfície do modelo. Neste contexto, a superfície do modelo pode ser entendida como sendo o escalpe humano. O valor de 2 cm escolhido para a profundidade do córtex está em conformidade com o valor médio de 19.3 ± 2.3 mm encontrado na literatura para a profundidade do córtex motor (Stokes et al., 2005), embora esta profundidade seja bastante variável de pessoa para pessoa (ver, por exemplo, Stokes et al., 2007, onde são apresentados valores médios para a profundidade de M1 na ordem dos 15 mm). A camada cortical é dotada de um sulco recto que, por razões de simplificação na modelação, se estende ao longo do diâmetro do cilindro. Este sulco pretende modelar o Sulco Central, onde se encontra o córtex motor primário (M1 ou BA 4) e regiões associadas, como o córtex pré-motor, a área motora suplementar e o córtex somatossensitivo, ou S1 (Talairach e Tournoux, 1998). O destaque dado ao córtex motor prende-se com o facto de ser esta a região cortical historicamente mais representativa para a estimulação magnética transcraniana, dado que é aquela para a qual a interpretação dos mecanismos subjacentes à resposta evocada (o potencial motor evocado, ou MEP, do inglês "motor evoked potential") parece ser mais simples (ver, por exemplo, Walsh e Pascual-Leone, 2003). O sulco aqui modelado tem 21 mm de profundidade, um valor ponderado com base na apreciação de várias secções do sulco central na região da mão (Yousry et al., 1997; Talairach e Tournoux, 1998).

A região de interesse (ROI) deste modelo é a região do sulco imediatamente por baixo do centro da bobine, onde o campo eléctrico induzido é mais intenso (**Figura 5.3**). Esta região encontra-se delimitada por um paralelepípedo (**Figura 5.2**) com as seguintes dimensões:

$\Delta x \times \Delta y \times \Delta z = 3 \times 5 \times 4\,\mathrm{cm}^3$. Esta ROI foi definida tendo em conta as dimensões da região do sulco central dedicada à mão (Yousry et al., 1997). Partindo ainda dos pressupostos de que 1) a região cortical estimulada deverá encontrar-se centrada com o máximo do campo eléctrico induzido (ver, por exemplo, Roth et al., 1991b) e 2) de que a extensão da região cortical estimulada por bobines em forma de oito convencionais é pequena (Komssi e Kahkonen, 2006) e deverá incluir apenas neurónios afectos ao controlo de um determinado músculo (Di Lazzaro et al., 2004), espera-se que a área cortical analisada com este paralelepípedo inclua toda a área activada directamente pelo impulso de estimulação magnética. Assim, os parâmetros do campo eléctrico relevantes para a estimulação magnética serão avaliados exclusivamente no volume limitado por este paralelepípedo. Sabe-se que a actividade neuronal inicialmente desencadeada nesta região é transmitida posteriormente a outras regiões corticais (Komssi et al., 2002; Komssi e Kahkonen, 2006), mas o estudo dessa actividade cortical posterior não pertence ao âmbito deste trabalho.

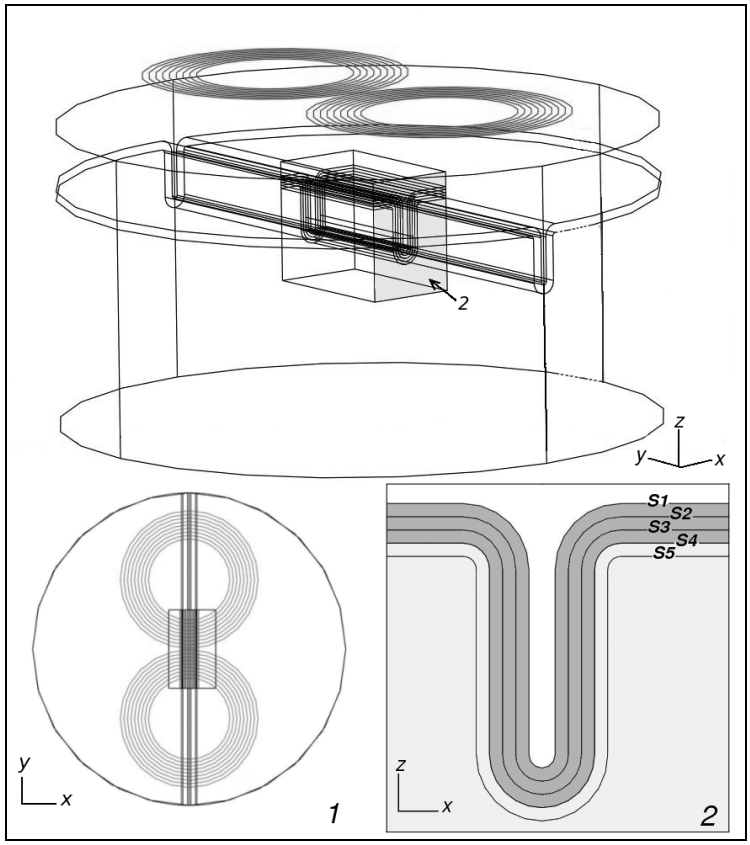

Figura 5.2: Geometria do modelo do sulco cortical e da bobine de estimulação. O modelo visto de cima (inserção 1) permite ver a posição da bobine em relação à ROI. A inserção 2 é uma ampliação do plano assinalado com uma seta na figura principal, onde se podem ver as 5 superfícies (*S1*-*S5*) incluídas para permitir melhor visualização dos resultados. Adaptada de Silva et al. (2008).

Na região do sulco contida na ROI foram incluídas 3 superfícies adicionais, tangentes às paredes do sulco (**Figura 5.2**, **inserção 2**). Estas superfícies foram dispostas de forma a que as cinco superfícies se distanciem de 1 mm entre elas. Estas superfícies permitem apreciar a

variação espacial dos parâmetros de activação (o campo eléctrico e o seu gradiente) no interior do sulco e ao longo da extensão do mesmo (i.e., ao longo do eixo dos yy). As cinco superfícies, designadas *S1*-*S5*, têm a seguinte correspondência anatómica: *S1* é a interface CSF/córtex; *S4* é a interface córtex/substância branca; *S5* é uma superfície colocada 1 mm abaixo de *S4*, na substância branca. Quanto a *S2* e a *S3*, elas correspondem, aproximadamente, à parte inferior (ventral) da camada III do córtex e à parte superior da camada VI, respectivamente. Entre estas duas superfícies encontra-se a camada V e as bandas de Baillarger superior e inferior. Para uma localização das várias camadas do córtex motor ao longo da espessura cortical ver, por exemplo, Paxinos e Mai, 2004 (pág. 999, Tabela 27.2).

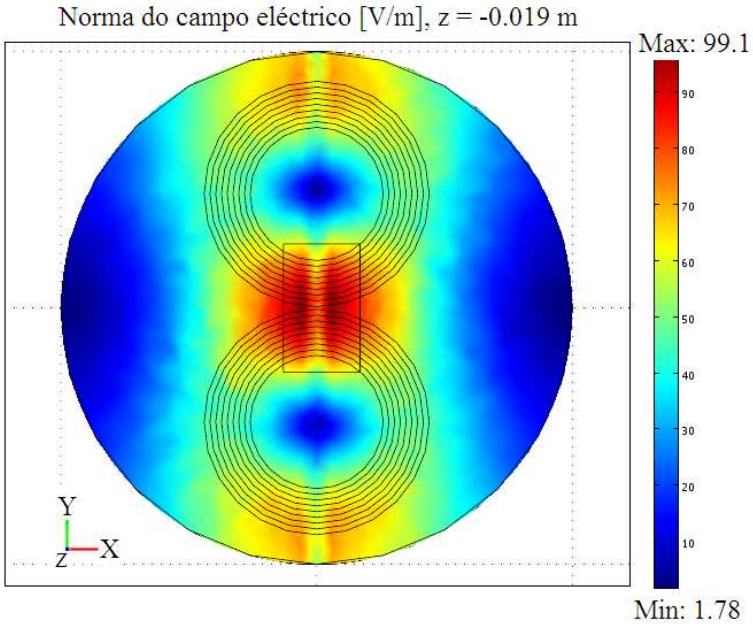

Figura 5.3: Corte axial do modelo, à profundidade $z = -0.019$ m, apresentando a norma do campo eléctrico, $\left\|\vec{E}\right\|$. O corte permite ver que os valores máximos de $\left\|\vec{E}\right\|$ se encontram centrados com a ROI (o rectângulo no centro da figura).

A bobine de estimulação (Silva et al., 2008) é uma bobine em forma de oito convencional, construída com base na bobine Magstim 70 mm (P/N 9790), tal como é descrita por Thielscher e Kammer (2002) e Thielscher e Kammer (2004). Cada braço da bobine tem 8 espiras circulares sem espessura. Os raios interior e exterior da bobine são, respectivamente, 2.6 cm e 4.4 cm (**Figura 5.2**, **inserção 1**). O plano da bobine é paralelo à superfície do volume condutor (plano xOy) e encontra-se a 1 cm desta mesma superfície. O eixo de simetria da bobine (eixo dos xx) é perpendicular ao eixo longitudinal do sulco (eixo dos yy; **Figura 5.2**, **inserção 1**).

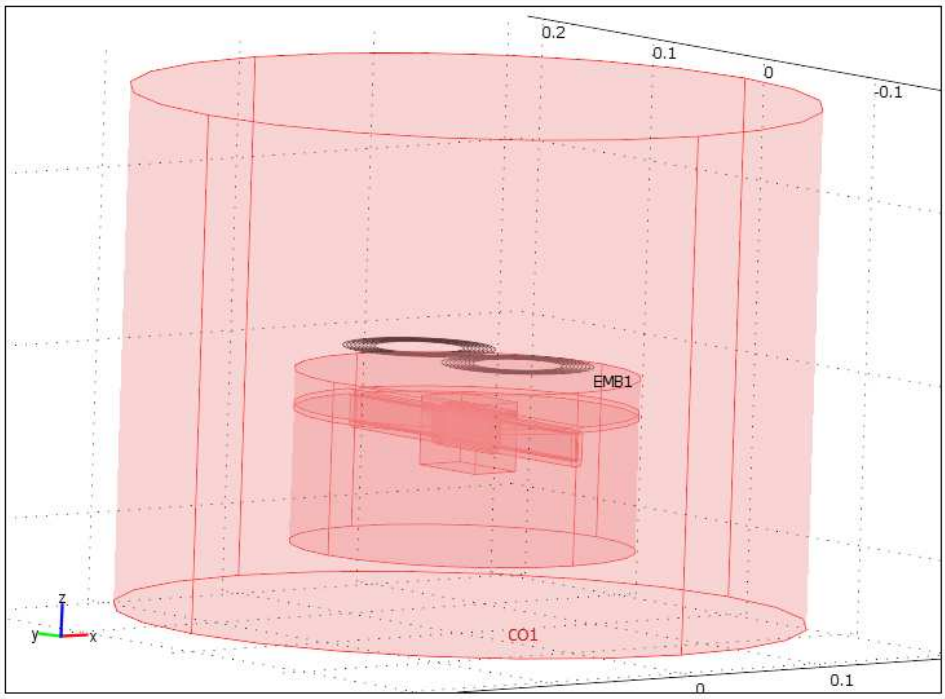

Figura 5.4: Visão geral do modelo geométrico, incluindo o volume condutor (cilindro menor), a bobine de estimulação e as fronteiras do modelo (cilindro maior).

A região de ar circundante ao volume condutor (**Figura 5.4**) é um cilindro de raio $r_e = 0.2$ m e altura $h_e = 0.3$ m, centrado verticalmente com o plano da bobine ($z = 0.01$ m) e centrado longitudinalmente com o eixo de simetria da bobine. O raio r_e deste cilindro exterior é tal que a norma A_ϕ do potencial magnético vectorial, à distância r_e do eixo da bobine é, no máximo, igual a 1.35% do valor máximo de A_ϕ (medido no centro da bobine, $A_\phi(0,0,0.01)$). Este valor máximo de erro em relação a $A_\phi(0,0,0.01)$ ocorre ao longo do eixo dos xx. No plano da bobine e ao longo das outras direcções o erro é inferior a 1% (ver **Tabela A.5.1, Anexo**). A altura total h_e do cilindro exterior é tal que à distância $z = \frac{h_e}{2}$ do centro da bobine a norma do potencial magnético vectorial é inferior a 0.075% do seu valor máximo, ou seja, $\frac{A_\phi(z = h_e/2)}{A_\phi(z = 0.01)} = 0.075\%$ (**Tabela A.5.1**). Estes valores foram considerados suficientemente bons, no que diz respeito aos efeitos de distorção do campo magnético pela imposição das fronteiras finitas.

5.2.3. Propriedades Eléctricas do Volume Condutor e do Meio Envolvente

Os vários tecidos cerebrais foram modelados como sendo isotrópicos. Esta escolha tem impacto no tensor de condutividade eléctrica, $\underline{\underline{\sigma}}$. Dado que se considera que a condutividade de cada

tecido é igual em todas as direcções, passamos a poder modelar a condutividade como sendo uma grandeza escalar, σ:

$$\underline{\underline{\sigma}} = \begin{bmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & \sigma_{zz} \end{bmatrix} \xrightarrow{diag} \begin{bmatrix} \sigma_{11} & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_{22} & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{33} \end{bmatrix}, \tag{5.40}$$

e

$$\sigma_{kk} = \sigma, \text{ para } k = 1, 2, 3. \tag{5.41}$$

A condutividade eléctrica depende ainda da frequência da corrente eléctrica que atravessa o tecido (Gabriel et al., 1996a-c; Foster, 2000). No entanto, para a gama de frequências da TMS, $f < 10$ kHz, a condutividade dos tecidos biológicos varia pouco (Foster, 2000). Tendo em conta a literatura analisada, os valores de condutividade eléctrica adoptados neste trabalho foram os seguintes: $\sigma_{CSF} = 1{,}79$ S/m para o líquido cefalorraquidiano, $\sigma_{GM} = 0{,}33$ S/m para o córtex cerebral, e $\sigma_{WM} = 0{,}15$ S/m para a substância branca (**Tabela A.5.2**, em **Anexo**). Estes valores aqui propostos são valores médios, resultantes da comparação entre valores recolhidos *in vivo* e valores recolhidos *in vitro*, e tendo em conta o facto da condutividade de um tecido biológico medida *in vitro* poder ter um valor cerca de 50% inferior ao seu valor *in vivo* (Foster, 2000). À camada de ar circundante ao volume condutor foi atribuída a condutividade $\sigma_{Ar} = 0{,}002$ S/m.

Neste trabalho de modelação, não foram considerados o crânio e o escalpe. A condutividade do crânio é cerca de 1/40 da condutividade da substância cinzenta (Gonçalves et al., 2003), pelo que se considera que o crânio não influencia a distribuição do campo eléctrico no córtex: devido à sua baixa condutividade, o crânio funciona como uma pré-camada de ar (Roth et al., 1991b). Assim, o efeito de acrescentar ao modelo computacional as camadas equivalentes ao crânio e ao escalpe seria negligenciável (Roth et al., 1991a, b). Em contrapartida, as camadas que fazem fronteira com o córtex cerebral – ou seja, o CSF e a substância branca – são muito importantes, já que o efeito da distorção do campo eléctrico nas interfaces entre esses tecidos e o córtex pode ser muito significativo (Miranda et al., 2003).

Para a permitividade eléctrica relativa, ε_r, foi escolhido o valor $\varepsilon_r = 10^4$ para os três tecidos biológicos modelados, sendo este um valor adequado para a gama de frequências do impulso de estimulação magnética, 5-10 kHz (Surowiec et al., 1986; Gabriel et al., 1996a-c; Foster, 2000; Wagner et al., 2004). Para este valor de permitividade eléctrica e para os valores de

condutividade eléctrica escolhidos verifica-se que o termo $\frac{\sigma}{\omega\varepsilon_r\varepsilon_0}$ varia entre 10 e 50, podendo por isso considerar-se $\frac{\sigma}{\omega\varepsilon_r\varepsilon_0} >> 1$. Esta desigualdade, discutida no Capítulo 4, implica que os tecidos biológicos em causa podem ser considerados como sendo puramente resistivos.

5.2.4. Modelação da bobine e da fonte de corrente

No Comsol não é necessário modelar o estimulador magnético, uma vez que a corrente pode ser atribuida directamente às espiras da bobine. Neste trabalho, a corrente foi modelada como sendo sinusoidal, com uma taxa de variação máxima, $\left|dI/dt\right|_{\max} = 67$ A/μs, valor que corresponde ao limiar de estimulação médio do córtex motor para um impulso de corrente monofásico com direcção posterior-anterior (PA) da corrente induzida no córtex (Kammer et al., 2001). Estas definições introduzem-se no Comsol da seguinte forma:

1) Escolhe-se o Modo de Aplicação *Quasi-Statics 3D, Time Harmonic Analysis*;

2) A definição do Modo de Aplicação determina os parâmetros a definir. Uma vez que a corrente na bobine é dada por

$$I = i_0 e^{j\omega t} = i_0 e^{2j\pi ft}, \tag{5.42}$$

basta definir i_0 e f. A amplitude da corrente, i_0, tem de ser introduzida em cada segmento de espira da bobine, bem como a sua direcção, i.e., $+i_0$ ou $-i_0$, consoante o sentido de circulação da corrente em cada espira e consoante a orientação de cada segmento de espira. Para a frequência da corrente, escolheu-se o valor $f = 5$ kHz. Sendo T o período da sinusóide $\left(T = \frac{1}{f}\right)$, efectua-se o seguinte cálculo para obter a amplitude da corrente, i_0:

$$\frac{dI}{dt} = j\,\omega i_0\, e^{j\omega t}; \tag{5.43}$$

$$67 \text{ A/μs} = \left|\frac{dI}{dt}\right|_{\max} = \left|j\,\omega i_0\, e^{j\omega t}\right| = \omega i_0 \Leftrightarrow i_0 = \frac{1}{\omega}\left|\frac{dI}{dt}\right|_{\max}; \tag{5.44}$$

$$i_0 = 2133 \text{ A}. \tag{5.45}$$

O uso de uma corrente sinusoidal não deve ser entendido como a modelação de um impulso de estimulação bifásico. A corrente sinusoidal deve ser entendida como uma simplificação nos cálculos. A análise efectuada nesta fase do trabalho é essencialmente espacial, embora a duração do estímulo tenha sido considerada, mas apenas de forma aproximada. Posteriormente (Capítulo 8) será abordada a minha colaboração num trabalho onde a dinâmica dos impulsos de corrente e a das membranas celulares são tidas em conta. No presente trabalho de modelação, a corrente eléctrica sinusoidal foi dotada de algumas características de um impulso monofásico PA, nomeadamente a direcção da corrente induzida (PA) e a taxa de variação máxima, $\left|dI/dt\right|_{\max}$. Dado que o campo eléctrico induzido é proporcional a $\frac{dI}{dt} = j\omega i_0 e^{j\omega t}$, verifica-se que $\left|dI/dt\right|_{\max}$ determina a amplitude instantânea máxima do campo eléctrico induzido. Assim, o valor máximo do campo eléctrico induzido no modelo FEM aqui apresentado é aproximadamente igual ao valor máximo do campo induzido numa cabeça real, durante a TMS do córtex motor e em condições de limiar motor.

A duração média do impulso de estimulação também foi usada para melhorar a estimativa do limiar de estimulação das membranas neuronais, e assim analisar os resultados (a distribuição espacial de $\vec{E}$ e de $\nabla\vec{E}$) em termos das populações neuronais estimuladas. Este tópico será desenvolvido no Capítulo 7.

5.2.5. Discretização do modelo: A malha de elementos finitos

Tipo e ordem dos elementos finitos:

Os elementos da malha são vectoriais de 1ª ordem para o potencial magnético vectorial, $\vec{A}$, e lagrangeanos tetraédricos de 1ª ordem para o potencial eléctrico escalar, V.

A aproximação de 1º grau é muito usada, uma vez que aproximações de ordem superior (quadrática ou cúbica, por exemplo) exigem formulações muito complicadas para o sistema de equações (Jin, 1993). No entanto, quando se compara a solução analítica de problemas simples com as soluções numéricas obtidas em malhas de 1ª, 2ª e 3ª ordem, todas com o mesmo número de nodos, conclui-se que as aproximações de ordem superior à 1ª dão resultados significativamente melhores do que a aproximação de 1ª ordem (ver, por exemplo, Jin, 1993, Cap. 3, secção 3.6.3). Neste trabalho tentou-se contornar esta limitação dos elementos de 1ª ordem através da geração de uma malha com elementos suficientemente pequenos na região de interesse.

Tamanho dos elementos finitos:

No paralelepípedo que contorna a região de interesse, o tamanho médio, h, das arestas dos elementos finitos é de 1.9 mm. Junto às paredes do sulco e no interior do mesmo, o tamanho médio dos elementos finitos é de 1.1 mm, sendo que o tamanho mínimo nessa região é de 0.7 mm. (**Figura 5.5**). Na Secção 5.3 será analisada a qualidade da solução numérica obtida, no Comsol Multiphysics, com uma malha com tamanho médio dos elementos comparável ao da malha da ROI no modelo do sulco (**Figura 5.4**), para dois problemas físicos de solução conhecida (Tofts, 1990).

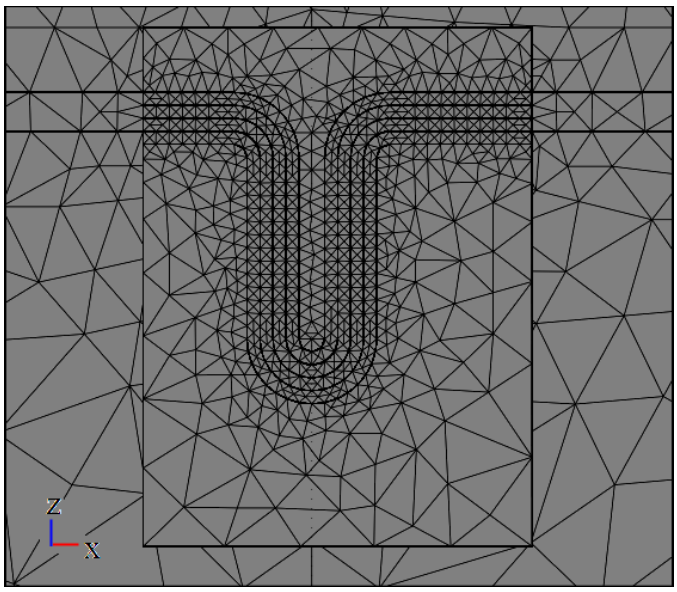

Figura 5.5: Vista frontal da malha na ROI. A malha é mais fina dentro e em torno do sulco do que nas regiões circundantes.

Qualidade da malha:

Para elementos tetraédricos, a qualidade q^e do elemento e da malha é uma função do comprimento h_i^e $(i = 1,..,6)$ das arestas do tetraedro:

$$q^e = \frac{72\sqrt{3}V^e}{\left(\left(h_1^e\right)^2 + \left(h_2^e\right)^2 + \left(h_3^e\right)^2 + \left(h_4^e\right)^2 + \left(h_5^e\right)^2 + \left(h_6^e\right)^2\right)^{3/2}}, \tag{5.46}$$

onde V^e é o volume do tetraedro. Para um tetraedro regular, $q^e = 1$. No entanto, desde que $q^e > 0.1$, considera-se que a qualidade da malha não afecta a qualidade da solução numérica do problema (Comsol, 2008). Na região de interesse, a qualidade mínima dos elementos é $q_{\min}^{ROI} = 0.253$, portanto considera-se que, ao nível da malha, a qualidade dos resultados apresentados nesta Tese (Capítulo 7) está garantida.

Estatísticas da malha:

A malha global do modelo (**Figura 5.4**) tem 402520 elementos finitos e 606210 graus de liberdade (DOFs, do inglês "degrees of freedom"). A qualidade mínima dos elementos da malha é $q_{\min}^{global} = 0.1280$.

5.2.6. Método de resolução

Formulação do problema físico no Comsol:

O problema consiste no cálculo do campo eléctrico, $\vec{E}$, induzido por indução electromagnética no volume condutor que representa o córtex cerebral e tecidos envolventes (**Figura 5.2**, **Figura 5.4**), pelo impulso de corrente eléctrica na bobine de estimulação. O Comsol calcula, em primeira instância, os potenciais V e $\vec{A}$, pela resolução de duas equações: a equação de Ampère-Maxwell,

$$\nabla \times \vec{H} = \vec{J} = \sigma\left(\vec{E} + \vec{v} \times \vec{B}\right) + j\omega\vec{D} + \vec{J}^{\,e}, \qquad (5.47)$$

e a equação da sua divergência,

$$\nabla \bullet \left(\nabla \times \vec{H}\right) = \nabla \bullet \left(\sigma\left(\vec{E} + \vec{v} \times \vec{B}\right) + j\omega\vec{D} + \vec{J}^{\,e}\right) = 0\,. \qquad (5.48)$$

Nas equações (**5.47**) e (**5.48**), $\vec{v}$ é a velocidade do volume condutor em relação à densidade de fluxo magnético, $\vec{B}$; $\vec{D}$ é o vector deslocamento eléctrico, $\vec{H}$ é o campo magnético; $\vec{E}$ é o campo eléctrico; σ é a condutividade eléctrica do meio e ω é a frequência angular das fontes de campo. O vector $\vec{J}^{\,e}$ representa a densidade de corrente externa (ou aplicada), que no caso deste problema é dada exclusivamente pela corrente eléctrica na bobine.

Como já foi referido na secção anterior, o problema físico (ou problema de fronteira) foi resolvido assumindo uma variação sinusoidal (ou harmónica) da corrente eléctrica na bobine, o que implica uma variação harmónica de ambos os campos, magnético e eléctrico. No Comsol, existe um Modo de Aplicação vocacionado para problemas electromagnéticos harmónicos no tempo. Neste pacote de resolução numérica, um problema quasi-estático como o da TMS é resolvido sem anular explicitamente o termo $j\omega\vec{D}$ da equação de Ampère-Maxwell (que seria nulo num problema estático), embora, dada a baixa frequência f da fonte de corrente, o termo $j\omega\vec{D}$ não vá contribuir para o campo magnético. Por outras palavras, não ocorrerá atenuação do campo magnético devido à presença do tecido (Capítulo 4).

As equações (**5.47**) e (**5.48**) encontram-se na sua forma geral. Em TMS, o termo $\sigma\vec{v}\times\vec{B}$ (**5.47**) é nulo, já que o volume condutor está parado em relação à fonte de campo magnético (ou seja, a bobine). A relação entre a densidade de fluxo magnético, $\vec{B}$, e o campo magnético, $\vec{H}$, é dada por $\vec{B}=\mu_0(\vec{H}+\vec{M})$, sendo $\vec{M}$ a magnetização do meio, que para o efeito se considera nula ($\vec{M}=\vec{0}$). Como foi visto no Capítulo anterior, a magnetização nos tecidos biológicos é desprezável (Plonsey e Heppner, 1967). Por sua vez, o vector deslocamento, $\vec{D}$, é dado por $\vec{D}=\varepsilon\vec{E}$, sendo $\varepsilon=\varepsilon_r\varepsilon_0$ a permitividade eléctrica do meio e ε_0 a permitividade eléctrica do vácuo. Recorde-se ainda (Capítulo 4) que os campos eléctrico e magnético são dados em termos dos potenciais eléctrico e magnético por $\vec{B}=\nabla\times\vec{A}$ e $\vec{E}=-j\omega\vec{A}-\nabla V$. Substituindo estas relações nas equações (**5.47**) e (**5.48**) obtemos as seguintes equações, com dependência explícita nos potenciais V e $\vec{A}$:

$$\nabla\times\left(\mu_0^{-1}\nabla\times\vec{A}\right)+\left(\sigma+j\omega\varepsilon_0\right)\nabla V+\left(j\omega\sigma-\omega^2\varepsilon_0\right)\vec{A}=\vec{J}^{\,e}, \tag{5.49}$$

$$-\nabla\bullet\left(\left(\sigma+j\omega\varepsilon_0\right)\nabla V+\left(j\omega\sigma-\omega^2\varepsilon_0\right)\vec{A}-\vec{J}^{\,e}\right)=0. \tag{5.50}$$

Para calcular os potenciais V e $\vec{A}$, o software de elementos finitos Comsol resolve as duas equações anteriores, (**5.49**) – (**5.50**). Como o problema de encontrar um par de potenciais $\left(V,\vec{A}\right)$ que satisfaçam as equações (**5.49**) – (**5.50**) não tem solução única, impõe-se adicionalmente que a divergência de $\vec{A}$ seja nula:

$$\nabla\bullet\vec{A}=0. \tag{5.51}$$

A equação (**5.51**) é conhecida por calibração (ou *gauge*) de Coulomb. De acordo com o Teorema de Helmoltz, a imposição do valor de $\nabla\bullet\vec{A}$ é suficiente, neste caso, para que o problema acima descrito tenha solução única (Comsol Multiphysics *User Guide*).

Condições de fronteira:

As condições de fronteira do problema são as definidas por defeito pelo Comsol para um modelo electromagnético quasi-estático, tridimensional e em modo de análise harmónica, e são as seguintes:

1. Condições de fronteira na superfície do cilindro de ar ("fronteiras externas"): $\vec{n}\times\vec{A}=\vec{0}$ (isolamento magnético) e $V=0$ ("terra");

2. Condições de fronteira nas superfícies do volume condutor que modela os tecidos da cabeça ("fronteiras internas"): $\vec{n}\times\left(\vec{H}_1-\vec{H}_2\right)=\vec{0}$ e $\vec{n}\bullet\left(\vec{J}_1-\vec{J}_2\right)=\vec{0}$, ou seja, condições de continuidade, magnética e eléctrica, respectivamente, entre os meios 1 e 2 separados por qualquer uma das superfícies em causa, sendo $\vec{H}$ o campo magnético e $\vec{J}$ a densidade de corrente eléctrica.

Grandezas físicas calculadas:

No fim do cálculo de elementos finitos, o Comsol armazena, não só a solução $\left(V,\vec{A}\right)$, mas também todas as grandezas relacionadas, como $\vec{E}$, $\vec{B}$ e $\vec{J}$ (sendo que $\vec{J}=\sigma\vec{E}$).

Método e Algoritmo de resolução:

Como já foi referido, o Comsol emprega a formulação residual (método de Galerkin) para a resolução FEM das equações do problema físico. O problema físico (ou de fronteira) a resolver é um problema estático e linear. O algoritmo de resolução, ou *Solver*, empregue para resolver este problema é um algoritmo iterativo que emprega o método GMRES (do inglês "Generalized Minimal Residual"). No Comsol, ao próprio algoritmo de resolução dá-se o nome de "GMRES". No que diz respeito à simetria do problema (i.e., a simetria da matriz de rigidez, $[K]$, do problema), o GMRES é adequado para todo o tipo de problemas (simétricos ou não simétricos) e é também adequado para problemas com elevado número de graus de liberdade.

Os algoritmos de resolução iterativos requerem o uso de um pré-condicionador. O pré-condicionador usado é o *Incomplete LU*. O *Incomplete LU* é um pré-condicionador genérico que resolve qualquer sistema de equações lineares, simétrico ou não simétrico. É uma escolha adequada quando se desconhece a simetria do problema.

A etapa de pré-condicionamento:

Suponhamos um sistema de equações lineares dado por

$$K\phi=b. \qquad (5.52)$$

O pré-condicionador é uma matriz M que se aproxima da matriz K de forma grosseira. Na equação (**5.52**), a letra ϕ é usada para designar a função incógnita do problema. O sistema linear pré-condicionado é dado por

$$M^{-1}K\phi=M^{-1}b. \qquad (5.53)$$

Uma vez que $M \approx K$, tem-se que $M^{-1}K \approx I_N$, sendo I_N a matriz identidade de ordem N. Desta forma, o pré-condicionador acelera o cálculo da matriz ϕ, já que $M^{-1}K\phi \approx I_N\phi = \phi$, logo $M^{-1}K\phi \approx \phi$.

O algoritmo de resolução GMRES:

O algoritmo de resolução tem a função de resolver o sistema pré-condicionado (**5.53**). Para resolver o problema (**5.53**) usa-se uma função de teste $\tilde{\phi}$ que aproxima a função ϕ. O resíduo que surge no sistema de equações (**5.53**) devido a esta aproximação é

$$res = M^{-1}K\tilde{\phi} - M^{-1}b = M^{-1}\left(K\tilde{\phi} - b\right). \tag{5.54}$$

Como foi já referido, no método de Galerkin a resolução do sistema de equações processa-se pela procura da função $\tilde{\phi}$ que minimiza a soma dos resíduos, *res* . O critério de convergência do algoritmo iterativo GMRES é o seguinte:

$$\rho\left|M^{-1}\left(b - K\tilde{\phi}\right)\right| < tol\left|M^{-1}b\right|, \tag{5.55}$$

sendo $\left|M^{-1}\left(b - K\tilde{\phi}\right)\right| = |res|$ o módulo do resíduo, ρ um factor na estimativa do erro, e tol a tolerância relativa. Estes factores têm valores indicados por defeito pelo fabricante ($\rho = 400$; $tol = 10^{-6}$). Dado que o fabricante indica que os parâmetros dos algoritmos de resolução já se encontram optimizados para a maioria dos problemas, os valores dos parâmetros referidos (ρ, tol) não foram alterados. Considera-se assim que o algoritmo terá convergido para a solução correcta $\tilde{\phi}$ quando o critério (**5.55**) tiver sido atingido. O algoritmo parte de valores iniciais para a variável $\tilde{\phi}$. Ao fim de um ciclo de 50 iterações, se o critério de convergência (**5.55**) ainda não tiver sido atingido, o algoritmo recomeça o cálculo para novos valores iniciais da variável. Este processo é repetido até que se atinja um número máximo de iterações, cujo valor por defeito é 10 000. Se ao fim de 10 000 iterações o critério de convergência (**5.55**) não for atingido, o cálculo termina e é devolvida uma mensagem de erro. Nestas condições, a solução $\tilde{\phi}$ encontrada é considerada como estando incorrecta.

Os valores iniciais das variáveis do problema de TMS a resolver, (**5.49**) – (**5.50**), são todos iguais a zero:

$$V(t=0) = A_k(t=0) = 0 \text{, onde } k = x, y, z. \tag{5.56}$$

O pré-condicionador Incomplete LU:

O *Incomplete LU* efectua uma factorização LU incompleta da matriz K do sistema (**5.52**), transformando-a na matriz $M = LU$. Simultaneamente, no processo de factorização, o pré-condicionador vai procedendo à rejeição dos coeficientes K_{ij} cujo valor seja inferior a um dado valor de limiar, ditado pelo parâmetro "Tolerância de Rejeição", ou *Drop Tolerance* ($drop\ tol$). O parâmetro $drop\ tol$ varia entre 0 e 0.2. A escolha do valor de $drop\ tol$ afecta o tempo de cálculo e a convergência do algoritmo GMRES: Uma $drop\ tol$ muito pequena ($drop\ tol \to 0$) resulta numa matriz M mais rigorosa (uma vez que houve rejeição de poucos coeficientes K_{ij} da matriz K), mas o consumo de memória do processador é maior. Por sua vez, um valor mais elevado de $drop\ tol$ resulta numa matriz M mais esparsa e isso poderá implicar a não convergência do algoritmo de resolução. Depois de alguns testes, foi decidido utilizar $drop\ tol = 0.002$, um valor que favorece a qualidade da matriz pré-condicionada em detrimento do tempo de cálculo.

5.3. Validação dos cálculos em Elementos Finitos

5.3.1. Introdução

Neste trabalho criou-se um modelo semi-analítico baseado nos cálculos de Tofts (1990). Este modelo foi implementado no *Mathematica* (www.wolfram.com) e no Comsol. Os resultados do Comsol em termos das componentes cartesianas do campo eléctrico induzido são comparados com os resultados obtidos no *Mathematica*. Por sua vez, a qualidade das integrações numéricas efectuadas no *Mathematica* foi também testada, por comparação desses resultados com os de Tofts (1990). Com este trabalho pretende-se validar os resultados obtidos para o cálculo do campo eléctrico induzido por TMS no modelo do córtex cerebral apresentado (**Figura 5.4**), comparando malhas com qualidades e tamanho dos elementos de valores semelhantes, nas regiões de interesse. Se no modelo do sulco a qualidade da malha for boa (i.e., $q_{\min}^{sulco} > 0.1$) e o tamanho dos elementos for comparável ao tamanho dos elementos no modelo de validação, ou menor, admitir-se-á que a solução obtida no modelo do sulco é melhor ou de qualidade comparável à do modelo de validação.

5.3.2. Validação da implementação em *Mathematica* do modelo de Tofts (1990)

5.3.2.1. Objectivo

Neste trabalho implementou-se o modelo semi-analítico discutido por Tofts (1990) no software *Mathematica*. O objectivo deste trabalho é testar a performance do software e em particular do algoritmo *NIntegrate*, comparando os resultados obtidos com esta implementação, em termos da densidade de corrente induzida num meio condutor por uma bobine de estimulação magnética, com os resultados apresentados por Tofts (1990).

5.3.2.2. Teoria

Bobine circular paralela à superfície de um meio condutor semi-infinito:

O potencial magnético vectorial $\vec{A}$ gerado num ponto $P=(x,y,z)$ pela corrente eléctrica I numa bobine circular com n espiras é dado pela lei de Biot-Savart,

$$\vec{A}=\frac{\mu n}{4\pi}\oint_C \frac{I d\vec{l}}{r}=\frac{\mu n}{4\pi}\oint_C \frac{d\vec{l} I}{r}, \tag{5.57}$$

onde r é a distância do ponto P ao segmento $d\vec{l}$ da bobine (**Figura 5.6**). Na equação (**5.57**) assume-se que as n espiras têm todas o mesmo diâmetro e o integral calcula-se no percurso circular C definido por uma espira.

O potencial magnético $\vec{A}$ é paralelo à direcção da corrente eléctrica. Para uma bobine circular, o potencial magnético tem um perfil circular e concêntrico com a bobine. Considerando que a bobine se encontra num plano paralelo a xOy, e analisando a **Figura 5.6**, verifica-se que $\vec{A}$ apresenta apenas componentes segundo x e y e é dado por

$$\vec{A}=A_x\hat{e}_x+A_y\hat{e}_y=A_\phi\cos(\phi)\hat{e}_x-A_\phi\sin(\phi)\hat{e}_y, \tag{5.58}$$

onde a norma de $\vec{A}$, A_ϕ, no ponto P, é dada por (Smythe, 1968)

$$A_\phi=\frac{\mu n I}{\pi\sqrt{m}}\sqrt{\frac{a}{\rho}}\left(\left(1-\frac{m}{2}\right)K[m]-E[m]\right). \tag{5.59}$$

Neste contexto, ϕ é o ângulo azimutal do segmento arbitrário $d\vec{l}$ com o eixo dos xx.

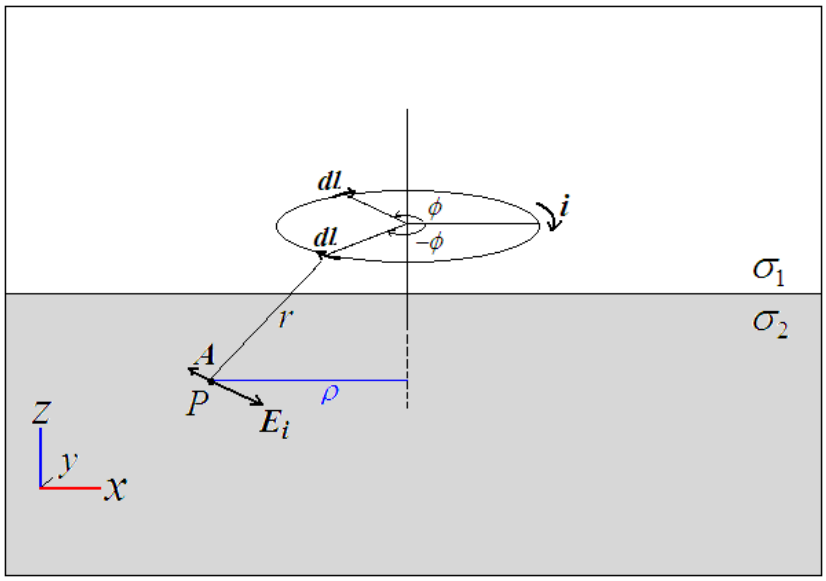

Figura 5.6: Esquematização de bobine circular paralela à interface entre os meios 1 e 2, para o cálculo do campo eléctrico, $\vec{E}_i$, induzido no ponto arbitrário P pela corrente eléctrica i que circula na bobine.

Na equação (**5.59**), a é o raio da bobine, ρ é a distância do ponto P ao eixo de simetria da bobine $\left(\rho=\sqrt{(x-x_0)^2+(y-y_0)^2}\right)$ e (x_0, y_0, z_0) são as coordenadas do centro da bobine (**Figura 5.6**); $K[m]$ e $E[m]$ são integrais elípticos de 1ª e de 2ª ordem, respectivamente, para os quais o parâmetro m é dado por $m=\frac{4a\rho}{\left[(a+\rho)^2+(z-z_0)^2\right]}$ (Tofts, 1990).

O campo eléctrico induzido, $\vec{E}_i$, devido à corrente na bobine é dado por $\vec{E}_i=-\frac{\partial\vec{A}}{\partial t}$. Uma vez que o campo é paralelo à interface e os meios 1 e 2 se consideram homogéneos e isotrópicos, pela equação da continuidade da corrente não há acumulação de carga na interface. Assim, a densidade de corrente num meio condutor isotrópico de condutividade σ, neste caso, é dada simplesmente por $\vec{J}_i=\sigma\vec{E}_i$. No problema representado na **Figura 5.6**, há dois meios com condutividades σ_1 e σ_2. No caso particular do problema em estudo, considera-se $\sigma_1=0$ S/m (ar ou vácuo) e $\sigma_2=0.2$ S/m.

Bobine perpendicular à interface entre o ar (meio 1) e meio condutor (meio 2):

Se o plano da bobine for perpendicular à interface entre o meio condutor e o ar (**Figura 5.7**), há acumulação de carga na interface, pelo que o campo eléctrico total num ponto arbitrário $P=(x, y, z)$ passa a ser dado por

$$\vec{E}_t = \vec{E}_i + \vec{E}_c = -\frac{\partial \vec{A}}{\partial t} - \nabla V \,, \tag{5.60}$$

onde V é o potencial eléctrico escalar e $\vec{E}_c$ é o termo do campo eléctrico devido à densidade de carga eléctrica acumulada na superfície. Consideremos então que a bobine circular se encontra no plano $y = 0$, com o seu centro em $(x_0, y_0, z_0) = (0,0,0.06)$ metros (m). Usando o Teorema de Gauss e a equação da continuidade da corrente eléctrica através da interface (Capítulo 4), pode mostrar-se que o termo $\vec{E}_c$ no ponto P é dado por (Tofts, 1990)

$$\vec{E}_c = \iint_{z=0} \frac{\Sigma d\vec{S}\vec{r}}{4\pi\varepsilon_0 r^3} = \iint_{z=0} \frac{\partial A_n}{\partial t} \frac{d\vec{S}\vec{r}}{2\pi r^3} \,, \tag{5.61}$$

onde Σ é a densidade superficial de carga eléctrica, A_n é a componente de $\vec{A}$ perpendicular ao plano de acumulação de carga, medida num ponto arbitrário $Q = (x_1, y_1, 0)$ localizado no plano (i.e., $A_n = A_z(z=0)$), r é a distância do ponto P ao ponto Q, $r = \sqrt{(x-x_1)^2 + (y-y_1)^2 + z^2}$, e $\vec{r}$ é o vector posição de P em relação a Q, $\vec{r} = (x-x_1)\hat{e}_x + (y-y_1)\hat{e}_y + z\hat{e}_z$. Atendendo à **Figura 5.7**, verifica-se que

$$A_n = A_z(x_1, y_1, 0) = A_\phi \times \cos(\theta) = \left(\frac{x_1 - x_0}{\rho}\right) A_\phi \,, \tag{5.62}$$

sendo $\rho = \rho(x_1, z_1) = \sqrt{(x_1 - x_0)^2 + (z_0)^2}$ a distância do ponto Q ao centro da bobine.

Considerando uma corrente eléctrica sinusoidal na bobine (ver Secção 5.2.4), a derivada temporal de A_n é então dada por

$$\frac{\partial A_n}{\partial t} = \omega A_n = \omega \left(\frac{x_1 - x_0}{\rho}\right) A_\phi \,. \tag{5.63}$$

Adaptando a equação (**5.59**) ao caso da bobine perpendicular, tem-se que

$$A_\phi = A_\phi(x_1, y_1, 0) = \frac{\mu i_0}{\pi\sqrt{m}} \sqrt{\frac{a}{\rho}} \left(\left(1 - \frac{m}{2}\right) K[m] - E[m] \right), \tag{5.64}$$

onde $m = m(x_1, y_1, z_1) = \dfrac{4a\rho}{\left[(a+\rho)^2 + (y_1 - y_0)^2\right]}$ e $\rho = \rho(x_1, z_1)$.

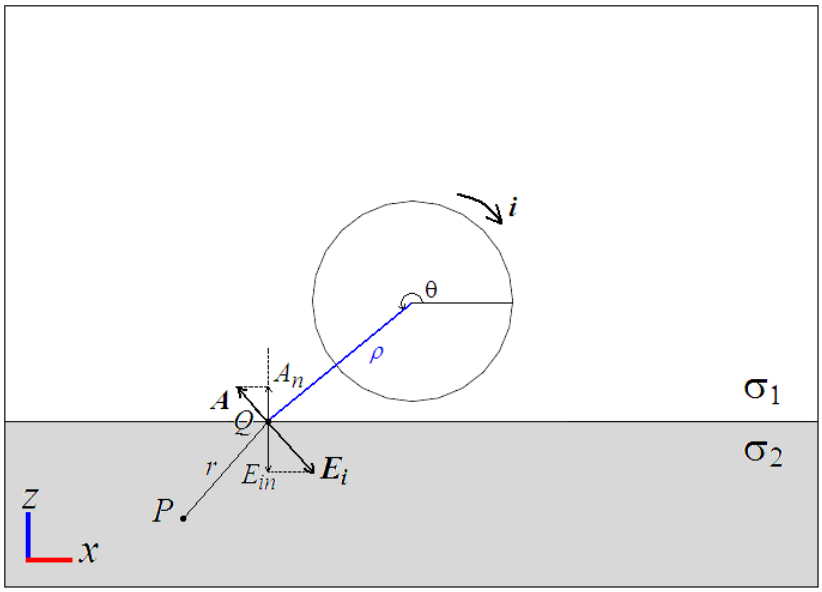

Figura 5.7: Esquematização de bobine circular perpendicular à interface entre os meios 1 e 2, para o cálculo do campo eléctrico, $\vec{E}_i$, induzido no ponto arbitrário P pela corrente eléctrica i que circula na bobine.

Finalmente, as componentes cartesianas de $\vec{E}_c$ são dadas por:

$$E_{cx} = \iint_{z=0} \frac{\partial A_n}{\partial t} \frac{(x - x_1)dx_1 dy_1}{2\pi r^3}, \tag{5.65}$$

$$E_{cy} = \iint_{z=0} \frac{\partial A_n}{\partial t} \frac{(y - y_1)dx_1 dy_1}{2\pi r^3}, \tag{5.66}$$

$$E_{cz} = \iint_{z=0} \frac{\partial A_n}{\partial t} \frac{z dx_1 dy_1}{2\pi r^3}. \tag{5.67}$$

As integrações em (**5.65**) – (**5.67**) são efectuadas ao longo de toda a superfície do volume condutor (plano $z = 0$). A densidade de corrente eléctrica total, por sua vez, é dada por

$$\vec{J} = \sigma\left(\vec{E}_i + \vec{E}_c\right). \tag{5.68}$$

Neste trabalho de validação a bobine tem apenas uma espira circular de raio $a = 0.05$ m e a amplitude da corrente eléctrica, I, é $I = i_0 = 3183$ A, considerando um estimulador típico com um output máximo dado por $\frac{dI}{dt} = 100$ A/μs (Tofts, 1990; Roth et al., 1991b). Para o cálculo da densidade de corrente induzida, foram considerados os mesmos valores de condutividade eléctrica do problema da bobine paralela, ou seja, $\sigma_1 = 0$ S/m (ar ou vácuo) e $\sigma_2 = 0.2$ S/m (**Figura 5.7**).

5.3.2.3. Modelação em *Mathematica*

No que toca à implementação das fórmulas atrás descritas no *Mathematica*, só o cálculo das componentes de $\vec{E}_c$ é que merece uma atenção especial, por ser um cálculo numérico, enquanto que os cálculos de todas as outras variáveis são analíticos.

Integração numérica com o algoritmo NIntegrate:

Para o cálculo das componentes cartesianas do campo devido à carga, (**5.65**) – (**5.67**), foi utilizado o algoritmo de integração *NIntegrate*, do *Mathematica*:

$$G = NIntegrate\left[g(x,y),\{x,x_{\min},x_{\max}\},\{y,y_{\min},y_{\max}\},options\right]. \qquad (5.69)$$

Na equação (**5.69**) G é o resultado numérico do integral duplo $\int_{x_{\min}}^{x_{\max}} dx \int_{y_{\min}}^{y_{\max}} g(x,y)dy$ e *options* são os valores de alguns dos parâmetros do algoritmo de integração *NIntegrate* que podem ser especificados pelo utilizador. No caso de não ser declarado nenhum parâmetro em (**5.69**), para além dos intervalos de integração, o algoritmo assume os valores por defeito. Na **Tabela 5.1** são apresentados alguns dos parâmetros da função *NIntegrate* cujos valores podem ser escolhidos pelo utilizador, juntamente com os seus valores por defeito.

Tabela 5.1

Parâmetro	**Valor por defeito**	**Observações**
`AccuracyGoal`	Infinito	Rigor pretendido para F
`Exclusions`	Nenhum	Partes da região de integração a excluir
`MaxPoints`	Automático	Nº total máximo de pontos da amostragem
`MaxRecursion`	Automático	Nº máximo de subdivisões recursivas
`MinRecursion`	0 (zero)	Nº mínimo de subdivisões recursivas
`PrecisionGoal`	Automático	Nº de dígito (precisão) pretendido para F
`WorkingPrecision`	MachinePrecision (= 16)	Precisão usada nos cálculos

Foi estudada a dependência da qualidade do resultado G (**5.69**) com alguns dos parâmetros da **Tabela 5.1**, nomeadamente `MinRecursion`, `MaxRecursion` e `WorkingPrecision`. Os valores testados para cada um destes parâmetros são os que constam na **Tabela 5.2**.

Tabela 5.2

Parâmetro	Valores inspeccionados
`MinRecursion`	0 (Automático), 3, 6
`MaxRecursion`	0, 6 (Automático), 12
`WorkingPrecision`	16 (Automático), 18

Não se verificou qualquer alteração na qualidade do resultado da integração, pelo que se concluiu que podem ser utilizados os valores por defeito. No que toca aos outros parâmetros (**Tabela 5.1**), poderia ter sido relevante averiguar a dependência da qualidade do resultado com o número máximo de pontos da amostragem (`MaxPoints`). No entanto, uma vez que o manual de utilizador do software *Mathematica* não indica qual é o valor usado por defeito para este parâmetro, optou-se por não o utilizar explicitamente. Assim, a qualidade da solução foi testada tendo em conta apenas os parâmetros acima referidos (**Tabela 5.2**) e os intervalos de integração.

Escolha dos intervalos de integração:

No *Mathematica*, os intervalos de integração das componentes cartesianas do campo eléctrico $\vec{E}_c$ (**5.61**) têm de ser truncados, uma vez que o integral (**5.61**) só pode ser calculado por aproximação numérica. O campo devido à carga, $\vec{E}_c$, é uma função de A_ϕ, cujo valor depende da distância à bobine. Desta forma, a truncagem na integração em (**5.61**) deve ser feita suficientemente longe da bobine (quer ao longo do eixo dos xx, quer ao longo do eixo dos yy), onde A_ϕ tenha um valor suficientemente pequeno tal que o erro cometido na aproximação seja aceitável.

Consideremos então a bobine da **Figura 5.7**. Seja r_x a distância medida ao longo de uma recta colocada no plano da bobine ($y = 0$), paralela ao eixo dos xx, e que passa pelo centro da bobine ($z = 0.06$ m). Na **Tabela A.5.3** (Anexo ao Capítulo 5) são apresentados valores de $A_\phi(r_x)$ e estes são comparados com o valor de A_ϕ em $r_x = 2a$. O valor máximo teórico de A_ϕ ocorre em $r_x = a$ (sendo a raio da bobine) e é igual a $A_\phi(r_x = a) = \infty$. Não sendo possível obter estimativas de erro usando $A_\phi(r_x = a)$ como termo de comparação, utilizou-se o valor $A_\phi(r_x = 2a) = 2.78 \times 10^{-4}$ Wb/m, um valor já bastante baixo. Na **Tabela A.5.3**, a variável r_x é apresentada em termos de a. A variação de A_ϕ descrita na **Tabela A.5.3** tem a seguinte representação gráfica (**Figura 5.8**):

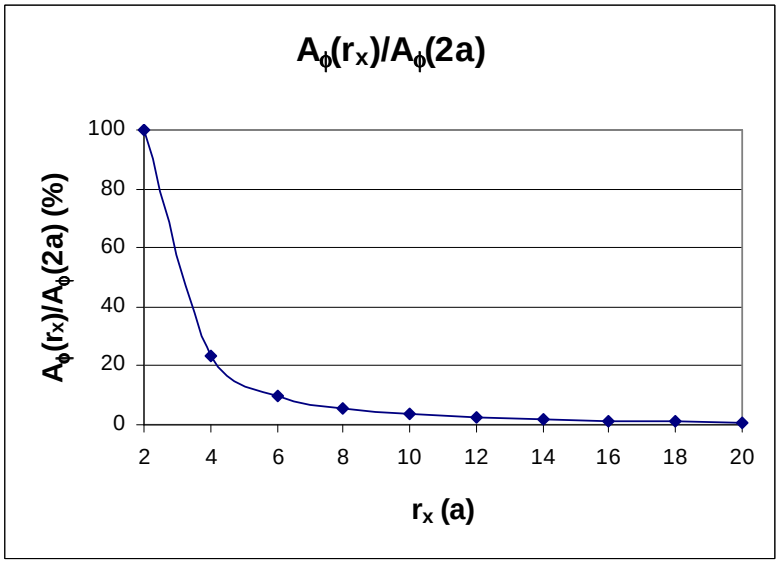

Figura 5.8: Normalização de $A_\phi(r_x)$ em termos de $A_\phi(r_x = 2a)$. A_ϕ é a norma do potencial magnético, r_x é a distância medida ao centro da bobine, ao longo do eixo dos xx, e a é o raio da bobine.

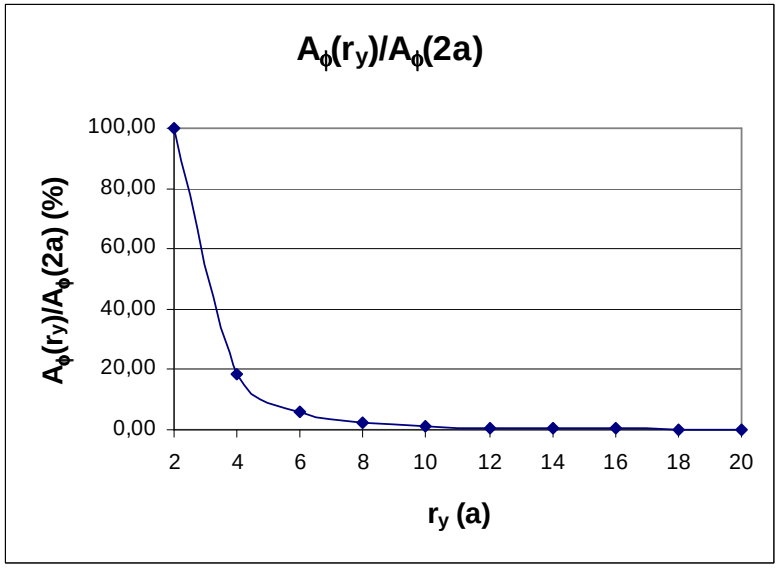

Figura 5.9: Normalização de $A_\phi(r_y)$ em termos de $A_\phi(r_y = 2a)$. A_ϕ é a norma do potencial magnético, r_y é a distância medida ao centro da bobine, ao longo do eixo dos yy, e a é o raio da bobine.

Consideremos agora a variação de A_ϕ ao longo de y. Seja r_y a distância medida ao longo de uma recta perpendicular ao plano da bobine, paralela ao eixo dos yy e que passa pelo ponto de coordenadas $(x, y, z) = (0,0,0.01)$m. Na **Tabela A.5.4** (Anexo ao Capítulo 5) são apresentados alguns valores de $A_\phi(r_y)$ e estes são comparados com $A_\phi(r_y = 2a) = 7.19 \times 10^{-5}$ Wb/m. Na **Tabela A.5.4**, r_y é apresentada em termos de a. A variação de A_ϕ descrita na **Tabela A.5.4** encontra-se representada na **Figura 5.9**.

Os intervalos de integração escolhidos foram $x, y \in [-0.3,0.3]$m, ou seja, $x, y \in [-6a,6a]$, com $a = 0.05$ m. Para $r_x = 3a$, $A_\phi(r_x) \approx 0.1A_\phi(2a)$ (**Tabela A.5.3**), enquanto que para $r_y = 3a$, $A_\phi(r_y) \approx 0.06A_\phi(2a)$ (**Tabela A.5.4**). Os valores de $A_\phi(r_x)$ e de $A_\phi(r_y)$ são fracções suficientemente pequenas (10% e 6%) dos valores com os quais foram comparadas, também eles muito pequenos. Note, uma vez mais, que o valor máximo de A_ϕ é infinito, em qualquer um dos casos. Estes resultados permitem concluir que o erro cometido na escolha de $x, y \in [-6a,6a]$ para os intervalos de integração é suficientemente pequeno, eliminando a necessidade de um intervalo de integração maior. Além disso, a comparação dos resultados da integração (**5.61**) com os resultados de Tofts (1990) (Secção 5.3.2.4) permite confirmar a validade desta escolha.

5.3.2.4. Resultados e Discussão

Na **Tabela 5.3** é apresentado um sumário dos resultados em termos dos valores máximos de densidade de corrente obtidos no meio condutor, nos dois casos apresentados (bobine paralela e bobine perpendicular). Os valores obtidos na implementação do problema em *Mathematica* são comparados com os valores descritos por Tofts (1990). Na **Tabela 5.3** é ainda apresentado o erro relativo, ε_{Abs}, do *Mathematica* em relação ao cálculo de Tofts (1990), dado por

$$\varepsilon_{Abs} = \left| \frac{\left\| \vec{J} \right\|_{\max}^{Math} - \left\| \vec{J} \right\|_{\max}^{Tofts}}{\left\| \vec{J} \right\|_{\max}^{Tofts}} \right| \times 100 . \qquad (5.70)$$

O erro ε_{Abs} (**5.70**) é um erro em valor absoluto e refere-se apenas à diferença relativa entre os valores máximos de densidade de corrente obtidos em cada caso (Tofts (1990) e *Mathematica*).

Tabela 5.3

Variável / Software	$\left\| \vec{J} \right\|_{\max}$ Bobine paralela	ε_{Abs} Bobine paralela	$\left\| \vec{J} \right\|_{\max}$ Bobine perpendicular	ε_{Abs} Bobine perpendicular
Mathematica	6.86 A/m^2	0.88%	4.04 A/m^2	1.46%
Tofts (1990)	6.8 A/m^2		4.1 A/m^2	

Discussão dos resultados:

Da análise da **Tabela 5.3** pode concluir-se que a diferença relativa entre os resultados obtidos por Tofts (1990) e os obtidos na implementação numérica em *Mathematica* é muito pequena. No caso do problema da bobine paralela à interface do volume condutor (problema analítico), a diferença é inferior a 1%, enquanto que no caso da bobine perpendicular, a diferença relativa é de 1.5%, valor que ainda se pode considerar muito baixo. Pode concluir-se que o software *Mathematica* dá resultados muito próximos aos do exemplo escolhido para validação (Tofts, 1990) e pode assim ser utilizado para validar os resultados do Comsol. Verificou-se também que o intervalo de integração escolhido para as variáveis em (**5.61**) é suficiente.

5.3.3. Trabalho de validação do software de Elementos Finitos

5.3.3.1. Modelo físico:

O modelo físico implementado para esta parte do trabalho de validação é o modelo da bobine perpendicular a uma interface plana e infinita que separa dois meios de condutividades σ_1 e σ_2 (**Figura 5.7**; Tofts, 1990), já apresentado na Secção 5.3.2, mas onde agora ambos os meios têm condutividades não nulas. A escolha dos valores de condutividade σ_1 e σ_2 tem como base as condutividades médias da substância branca e da substância cinzenta (Secção 5.2.2), pela relevância que tem, para este trabalho de doutoramento, uma interface entre estes dois meios. Assim, os valores escolhidos são $\sigma_1 = 0.33$ S/m (substância cinzenta) e $\sigma_2 = 0.15$ S/m (substância branca).

A expressão do campo devido à carga acumulada na superfície (**5.61**) tem agora de ser generalizada para o caso em que ambos os meios têm condutividades diferentes de zero. Da lei da conservação da carga eléctrica através de uma superfície tem-se que a componente da densidade de corrente $\vec{J}$ normal à superfície, i.e., $J_n = \vec{J} \bullet \vec{n}$, sendo $\vec{n}$ o versor normal à superfície, tem de ser igual dos dois lados da superfície, ou seja,

$$J_{1n} = J_{2n}. \tag{5.71}$$

Aplicando a lei de Ohm (**5.68**) em (**5.71**), tem-se então o seguinte

$$J_{1n} = \sigma_1 \left(E_{in1} + E_{cn1} \right) \text{ e} \tag{5.72}$$

$$J_{2n} = \sigma_2 \left(E_{in2} + E_{cn2} \right), \tag{5.73}$$

onde o subscrito n indica que se trata das componentes do campo eléctrico normais à interface, do lado do meio 1 (subscrito '1') e do lado do meio 2 (subscrito '2'). As componentes normais E_{in1} e E_{in2} são iguais a E_{iz}, componente cartesiana de $\vec{E}_i = -\dfrac{\partial \vec{A}}{\partial t}$ ao longo de z. Além disso, $E_{cn1} = -E_{cn2}$, pelas próprias características do campo eléctrico devido à carga acumulada numa superfície plana e infinita. Tendo em conta estes aspectos e substituindo (**5.72**) e (**5.73**) em (**5.71**), tem-se então o seguinte:

$$\begin{aligned} &\sigma_1\left(E_{iz} + E_{cn1}\right) = \sigma_2\left(E_{iz} - E_{cn1}\right) \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow E_{cn1} = \left(\frac{\sigma_2 - \sigma_1}{\sigma_2 + \sigma_1}\right) E_{iz}\,, \end{aligned} \tag{5.74}$$

que representa a componente normal à interface do campo devido à carga no meio condutor 1. No meio condutor 2, tem-se

$$E_{cn2} = \left(\frac{\sigma_1 - \sigma_2}{\sigma_2 + \sigma_1}\right) E_{iz}\,. \tag{5.75}$$

Aplicando a lei de Gauss, e tomando o ponto de vista de um ponto P localizado no meio condutor 2 (ou seja, $z \le 0$), tem-se que a densidade superficial de carga Σ que se acumula na interface entre os dois meios é (Tofts, 1990)

$$\Sigma = 2\varepsilon_0 E_{cn2} = 2\varepsilon_0 \left(\frac{\sigma_1 - \sigma_2}{\sigma_2 + \sigma_1}\right) E_{iz}\,, \tag{5.76}$$

onde

$$E_{iz} = E_{iz}\left(x_1, y_1, z_1 = 0\right) = A_\phi \frac{\left(x_1 - x_0\right)}{\rho} \tag{5.77}$$

é a componente segundo z do campo induzido pela bobine num ponto arbitrário $Q = \left(x_1, y_1, 0\right)$ da interface entre os dois meios. Na equação (**5.77**), $A_\phi = A_\phi\left(x_1, y_1, 0\right)$ (**5.64**), $\rho = \rho\left(x_1, z_1\right) = \sqrt{\left(x_1 - x_0\right)^2 + \left(z_0\right)^2}$ e $\vec{r} = \left(x - x_1, y - y_1, z\right)$. Assim, substituindo (**5.76**) e (**5.77**) em (**5.61**) tem-se que o campo devido à carga, gerado num ponto $P = \left(x, y, z\right)$, $z \le 0$, no caso em que há dois meios de condutividades não nulas σ_1 e σ_2, é dado finalmente por

$$\vec{E}_c = \iint_{z=0} \frac{\Sigma dS\vec{r}}{4\pi\varepsilon_0 r^3} = \frac{\omega}{2\pi}\left(\frac{\sigma_1 - \sigma_2}{\sigma_1 + \sigma_2}\right) \iint_{z=0} A_\phi \frac{\left(x_1 - x_0\right)}{\rho} \frac{\vec{r}}{r^3}\, dx_1 dy_1\,. \tag{5.78}$$

As componentes cartesianas de $\vec{E}_c$ obtêm-se por separação das componentes do vector $\vec{r}$ no conjunto de equações (**5.78**), tal como se fez para obter (**5.65**) – (**5.67**) a partir de (**5.61**). O campo eléctrico total, $\vec{E}_t$, num ponto $P=(x,y,z)$ é finalmente dado por

$$\vec{E}_t = \vec{E}_i + \vec{E}_c . \qquad (5.79)$$

5.3.3.2. Modelação em *Mathematica*

A implementação em *Mathematica* do problema atrás descrito é análoga às implementações descritas na Secção 5.3.2. Para o cálculo numérico das três equações integrais (**5.78**) foram usados os mesmos intervalos de integração ($x, y \in [-0.3, 0.3]$ m).

5.3.3.3. Modelação em Comsol

O modelo da **Figura 5.7** foi recriado no Comsol. Os parâmetros desse modelo são os que se descrevem de seguida.

Geometria:

A bobine encontra-se imersa no meio condutor 1, perpendicular à interface e a 1 cm de distância desta. Os dois meios condutores são paralelepípedos com as seguintes dimensões: $\Delta x = 0.5$ m ($r_x = 5a$), $\Delta y = 0.4$ m ($r_y = 4a$), $\Delta z(meio\,1) = 0.19$ m e $\Delta z(meio\,2) = 0.31$ m (portanto, $r_z = 5a$). Tendo em conta as **Tabelas A.5.2** e **A.5.3** (Anexo ao Capítulo 5), verifica-se que os erros cometidos na escolha destas dimensões (i.e., na truncagem dos intervalos de integração em (**5.78**)), em termos do valor de A_ϕ, são os que se apresentam na **Tabela 5.4**.

Tabela 5.4

	Direcção		
Variável	x	y	z
r_i, $i = x, y, z$	$5\,a$	$4\,a$	$5\,a$
$F(r_i) = \dfrac{A_\phi(r_i)}{A_\phi(2a)} \times 100$	14.6%	18.3%	14.6%

A escolha destas dimensões inferiores às modeladas na implementação do mesmo problema em *Mathematica* teve como objectivo a redução do número de graus de liberdade do problema FEM. As diferenças $F(r_i)$ aumentaram de 6-10% (para $r_x = r_y = 6a$) para cerca de 15-18%,

considerando conjuntamente a variação ao longo de x e a variação ao longo de y. Embora estas novas percentagens sejam já significativas, são percentagens calculadas sobre valores de A_ϕ muito pequenos (da ordem de 10^{-4} a 10^{-5} Wb/m) que têm de ser comparados com o valor máximo de A_ϕ, que é infinito. Assim, considera-se que, de um modo geral, a diferença entre os intervalos de integração no modelo implementado no *Mathematica* e os intervalos de integração do modelo implementado no Comsol não produz diferenças significativas no cálculo do campo eléctrico $\vec{E}_c$.

Malha de elementos finitos:

Foi escolhida uma malha fina. Para a interface entre os dois meios condutores foram escolhidos os seguintes parâmetros: tamanho máximo dos elementos = 0.004, e taxa de crescimento dos elementos = 1.4. Os elementos em torno da bobine também têm de ser especialmente refinados. Para tal escolheram-se os seguintes valores dos parâmetros mais relevantes: tamanho máximo dos elementos = 0.002, e taxa de crescimento dos elementos = 2.5. A malha final tem 531001 elementos tetraédricos de 1ª ordem e 809428 graus de liberdade, e a qualidade mínima dos elementos é $q_{\min}^{global} = 0.2483$.

5.3.3.4. Resultados

Os valores das componentes cartesianas do campo eléctrico total, $\vec{E}_t$ (**5.79**), obtidas nos cálculos em Comsol foram comparados com os valores equivalentes obtidos na implementação do mesmo modelo em *Mathematica*, em 3 planos particulares (**Tabela 5.5**).

Tabela 5.5

Plano	Coordenadas
1	z = -0.001 m; $x \in [-0.05,0.05]$ m; $y \in [-0.05,0.05]$ m;
2	z = -0.01 m; $x \in [-0.05,0.05]$ m; $y \in [-0.05,0.05]$ m;
3	z = -0.02 m; $x \in [-0.05,0.05]$ m; $y \in [-0.05,0.05]$ m;

Na **Tabela 5.6** encontram-se os valores médios de três medidas de erro, dos valores obtidos com o Comsol face aos valores obtidos com o *Mathematica*, para cada uma das componentes de $\vec{E}_t$ e em cada plano considerado. Na **Tabela 5.6**, E_k designa a componente cartesiana de $\vec{E}_t$ ao

longo da direcção k ($k = x, y, z$), e E_k^C e E_k^M designam os valores da variável E_k no Comsol e no *Mathematica*, respectivamente. As medidas de erro consideradas são as seguintes:

1) Valor médio do erro em valor absoluto, $\langle \varepsilon_{Abs} \rangle$, sendo ε_{Abs} dado por

$$\varepsilon_{Abs} = \left| \frac{E_k^C - E_k^M}{E_k^M} \right| . \tag{5.80}$$

O erro em valor absoluto (**5.80**) dá-nos uma ideia da amplitude dos desvios da solução numérica (Comsol) face à solução calculada em *Mathematica*;

2) Valor médio do erro, $\langle \varepsilon \rangle$, sendo ε dado por

$$\varepsilon = \frac{E_k^C - E_k^M}{E_k^M} . \tag{5.81}$$

O valor médio do erro ε (**5.81**), $\langle \varepsilon \rangle$, dá-nos uma ideia da aleatoriedade dos erros: se $\langle \varepsilon \rangle$ for positivo, a solução numérica está sobrestimada face à solução do *Mathematica* e se $\langle \varepsilon \rangle$ for negativo, a solução numérica está subestimada face à solução do *Mathematica*. Se $\langle \varepsilon \rangle \approx 0$ tem-se a indicação de que o erro tem uma distribuição aleatória ao longo do plano inspeccionado;

3) Erro médio em relação ao máximo, $\langle \varepsilon_{\max} \rangle$, sendo $\varepsilon_{\max}$ dado por

$$\varepsilon_{\max} = \frac{E_k^C - E_k^M}{E_k^M \big|_{\max}} . \tag{5.82}$$

O erro em relação ao máximo (**5.82**) é o erro do Comsol em relação a $E_k^M \big|_{\max}$, o valor máximo da variável correspondente obtido nesse plano, com o *Mathematica*. Esta é uma medida de erro normalizado, em que se subestimam os desvios $E_k^C - E_k^M$ que estejam associados a pontos onde a amplitude da variável E_k seja muito pequena.

A análise da **Tabela 5.6** permite tecer algumas considerações. Verifica-se, antes de mais, que os erros associados a E_y são muito elevados. Estes erros são justificados pelo facto de E_y ser uma variável cujos valores teóricos, nas regiões inspeccionadas, são muito pequenos. Por exemplo, no plano $z = -0.001$, tem-se que $\left\langle |E_y| / \|\vec{E}\| \right\rangle \approx 5.8\%$, onde a norma do campo eléctrico atinge o

valor máximo de $\left\|\vec{E}\right\|_{\max} \cong 36$ V/m. O software de elementos finitos tende a sobrestimar as variáveis nos locais onde os seus valores teóricos sejam nulos ou muito próximos de zero. Este é o caso da variável E_y. Os erros $\langle \varepsilon_{Abs} \rangle$ e $\langle \varepsilon \rangle$ associados a E_y (**Tabela 5.6**) são muito elevados. No entanto, quando se inspecciona o erro em relação ao máximo, ε_{Abs} (6ª coluna, **Tabela 5.6**), verifica-se que o seu valor médio para E_y é muito próximo de zero. O facto de o valor máximo de E_y, em cada plano considerado, ser pequeno em relação à norma do campo eléctrico (ver $E_y^C\big|_{\max}$, 2ª coluna da **Tabela 5.6**) mostra que, apesar de os erros $\langle \varepsilon_{Abs} \rangle$ e $\langle \varepsilon \rangle$ associados a E_y serem muito elevados, os desvios $E_y^C - E_y^M$ têm amplitudes muito pequenas e pouco importantes quando comparadas com a amplitude da norma do campo eléctrico.

Tabela 5.6

	E_k	$E_k^C\big\|_{\max}$ (V/m)	$\langle \varepsilon_{Abs} \rangle \pm s_\varepsilon$ (%), sendo $\varepsilon_{Abs} = \left\|\frac{E_k^C - E_k^M}{E_k^M}\right\|$	$\langle \varepsilon \rangle \pm s_\varepsilon$ (%), sendo $\varepsilon = \frac{E_k^C - E_k^M}{E_k^M}$	$\langle \varepsilon_{\max} \rangle \pm s_\varepsilon$ (%), sendo $\varepsilon_{\max} = \frac{E_k^C - E_k^M}{E_k^M\big\|_{\max}}$
Plano 1	E_x	36.5	4.5 ± 2.6	-4.3 ± 2.9	-1.74 ± 1.54
	E_y	3.1	53.5 ± 95.2	1.5 ± 109	0.74 ± 37
	E_z	14.5	7.1 ± 12.2	-2.04 ± 14	0.05 ± 2.9
Plano 2	E_x	28	5.6 ± 3.5	-5.01 ± 4.3	-2.54 ± 2.5
	E_y	2.4	87 ± 138	0.03 ± 163	-2.5 ± 49
	E_z	11.3	12.8 ± 19.8	-2.03 ± 23.4	0.08 ± 6.3
Plano 3	E_x	18.7	6.8 ± 4.3	-5.9 ± 5.5	-3.6 ± 3.7
	E_y	2.4	195 ± 398	2.8 ± 443	2.0 ± 76
	E_z	8	20 ± 28	-0.58 ± 34.2	-0.26 ± 8.8

Os erros mais elucidativos neste estudo são os que dizem respeito a E_x e a E_z. Nos planos 1 e 2, estes erros têm valores médios relativamente baixos (**Tabela 5.6**). Estes são os planos mais relevantes da comparação, uma vez que, pela sua proximidade à interface entre os dois meios, são os planos onde os elementos finitos têm dimensões mais próximas das dos elementos finitos na região do sulco no modelo apresentado nesta tese (**Figura 5.2**). Nestes planos, o erro médio em valor absoluto atinge valores máximos de 12.8% (valor de $\langle \varepsilon_{Abs} \rangle$ para E_z, **Tabela 5.6**, coluna 3); no entanto, o erro médio (coluna 4) e o erro médio em relação ao máximo (coluna 5) têm valores muito inferiores.

Tabela 5.7

Plano de comparação	Tamanho médio, $\langle h \rangle$ (mm)	Qualidade média, $\langle q \rangle$	$\langle \varepsilon_{Abs} \rangle \pm s_\varepsilon$ (%), sendo $\varepsilon_{Abs} = \left\| \frac{E^C - E^M}{E^M} \right\|$
1	4.7	0.744	3.9 ± 2.2
2	8.4	0.792	4.9 ± 3.1
3	13	0.781	6.1 ± 3.8

Na **Tabela 5.7** apresentam-se os valores médios do erro em valor absoluto e o respectivo desvio padrão, $\langle \varepsilon_{Abs} \rangle \pm s_\varepsilon$, correspondente à norma de $\vec{E}_t$, E, em cada plano de comparação, bem como a qualidade e tamanho médios, $\langle q \rangle$ e $\langle h \rangle$, respectivamente, dos elementos finitos nesses planos. Uma vez mais, os índices C e M identificam os valores da norma do campo eléctrico calculados no Comsol e no *Mathematica*, respectivamente.

A estimativa de erro fornecida pela medida $\langle \varepsilon_{Abs} \rangle$ dá-nos a margem superior do erro. Assim, podemos então concluir que os valores de erros médios globais do modelo de validação em Comsol, na região de interesse, variam entre 4 e 6%.

Comparação da qualidade e do tamanho dos elementos da malha no modelo do sulco com os da malha no modelo de validação:

A estimativa aqui apresentada para a qualidade da solução no modelo do sulco (**Figura 5.2**), baseia-se na qualidade e tamanho médio dos elementos finitos na região $x \in [-0.005, 0.005]$m, $y \in [-0.025, 0.025]$m e $z \in [-0.041, -0.02]$m, que é a parte da ROI que inclui exclusivamente o sulco. Portanto, a região inspeccionada tem de extensão as seguintes dimensões: $(\Delta x, \Delta y, \Delta z) = (1.0, 5.0, 2.1)$ cm. Nesta região, temos então que $\langle h \rangle_{sulco} \cong 1.1$ mm e com pequena dispersão em torno deste valor médio (**Figura 5.10**), e $\langle q \rangle_{sulco} = 0.725$, sendo que o valor mínimo da qualidade dos elementos nesta região é $q_{\min}^{sulco} = 0.2854$.

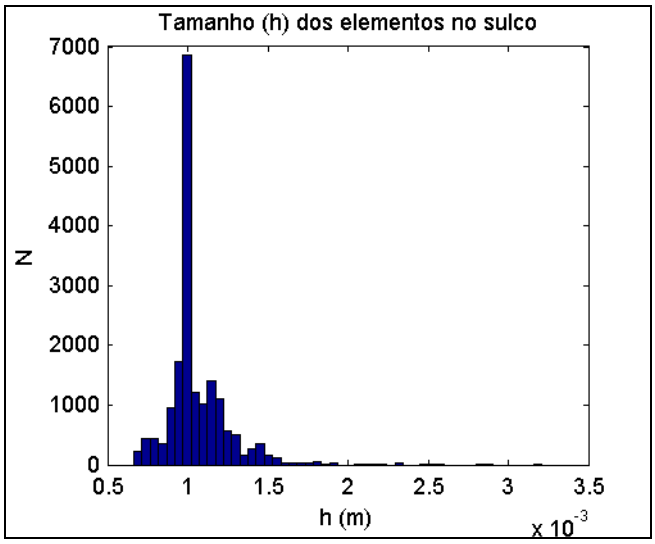

Figura 5.10: Histograma da dispersão de tamanhos h (m) dos elementos finitos no sulco.

No que toca ao efeito da qualidade dos elementos na qualidade da solução, há que garantir apenas que a qualidade de cada elemento seja superior a 0.1, como já foi referido anteriormente (Secção 5.2.5).

No que diz respeito ao tamanho dos elementos (parâmetro crítico na qualidade da solução), e comparando o valor referente ao modelo do sulco com o valor referente ao modelo de validação (**Tabela 5.7**) verifica-se que os elementos da malha do modelo do sulco na parte da ROI agora destacada, são bastante mais pequenos: uma melhoria de 5-8 mm para cerca de 1 mm, se utilizarmos para a comparação apenas os planos 2 e 3 (**Tabela 5.6** e **Tabela 5.7**). Estas comparações sugerem que o erro na solução do modelo do sulco, na região analisada, é inferior ao erro do modelo de validação, nas regiões consideradas (**Tabela 5.5**). Pode assim ser apresentada uma estimativa segura para esse erro médio na região do sulco, que será, no máximo, de 10%.

Capítulo 6:

Pós-Processamento dos Resultados do Modelo de Elementos Finitos para o Cálculo dos Mecanismos de Activação da TMS

6.1. Introdução

O presente capítulo descreve todo o trabalho levado a cabo para o cálculo da magnitude dos vários mecanismos de activação possíveis em TMS, no modelo do sulco (**Figura 5.2**), a partir da solução numérica do problema. A necessidade de levar a cabo este trabalho de pós-processamento dos dados FEM deveu-se ao facto de que, na altura da realização deste trabalho, o software Comsol não dispunha de elementos finitos de 2ª ordem, impossibilitando a obtenção das derivadas parciais do campo eléctrico, necessárias para o cálculo dos mecanismos de activação (**3.5**) – (**3.9**).

O trabalho aqui apresentado consistiu no cálculo das derivadas parciais $E_{ij} = \frac{\partial E_i}{\partial x_j}$ das componentes cartesianas E_i ($i = x, y, z$) do campo eléctrico, a partir da solução numérica obtida em Comsol, e recorrendo a ajustes de funções e derivação analítica das mesmas. A derivação analítica dos ajustes é o método mais apropriado para obter boas estimativas de E_{ij} uma vez que os dados numéricos não têm uma variação suave da amplitude, pelo que uma derivação discreta dos mesmos resultaria em derivadas de amplitude muito elevada. Para o processo de ajustes de funções aos dados, foram desenvolvidos vários algoritmos em MATLAB, cujo funcionamento é descrito ao longo das várias secções deste capítulo, e cujo código se encontra transcrito no Anexo ao Capítulo 6 (**Anexos A.6.2** a **A.6.7**).

Nas várias secções deste capítulo são apresentados os seguintes temas: 1) Dados necessários para a obtenção dos mecanismos de activação da TMS; 2) Ferramentas necessárias para a exportação dos dados do Comsol para o MATLAB e pré-processamento desses dados como preparação dos mesmos para o processo de cálculo das derivadas; 3) Método desenvolvido para o ajuste de funções aos dados e para a subsequente obtenção das derivadas parciais; e, finalmente, 4) Problema do ruído numérico nos dados e método de correcção desenvolvido.

6.2. Dados necessários para o cálculo dos mecanismos de activação

6.2.1. Os mecanismos de activação

Como foi visto no Capítulo 3, há vários mecanismos de activação, representados nas equações (**3.5**) – (**3.9**). Nas condições especificadas no Capítulo 3 (Secção 3.2), esses mecanismos de activação são soluções particulares da equação (**3.4**), associadas às diferentes configurações geométricas do neurónio em relação ao campo eléctrico $\vec{E}$, que podem dar origem a uma derivada espacial, $\frac{\partial E_x}{\partial x}$, da componente E_x do campo eléctrico, em relação ao eixo (x) do neurónio. Em todos os mecanismos de activação, está presente uma de duas funções: ou a componente do campo eléctrico em relação ao eixo do neurónio, ou a derivada parcial dessa mesma componente em relação a esse eixo.

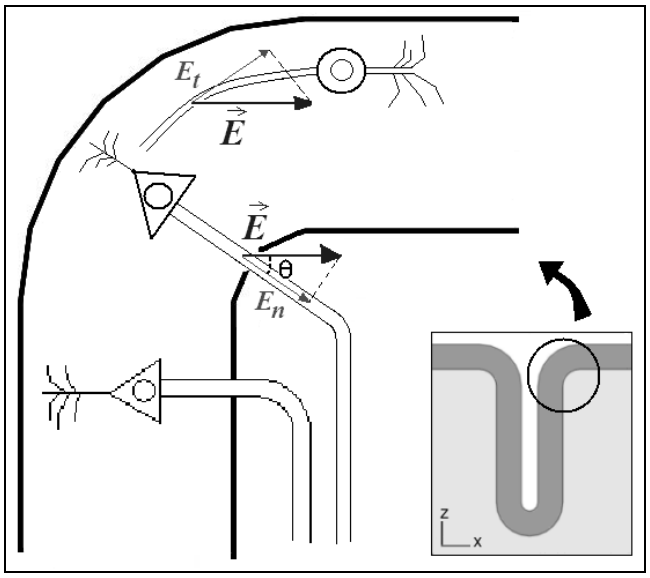

Figura 6.1: Detalhe de uma circunvolução cortical, com representação das direcções preferenciais dos neurónios. A componente do campo eléctrico tangencial ao eixo de um neurónio coincide com E_n se o neurónio é perpendicular ao córtex, e coincide com E_t se o neurónio é tangencial ao córtex. Adaptada de Silva et al. (2008).

Como foi visto no Capítulo 2 (Secção 2.2.2), há duas orientações preferenciais dos eixos dos neurónios corticais em relação à superfície do córtex: a direcção tangencial, ou paralela, e a direcção perpendicular, ou normal. Pode assim dizer-se que, de um modo geral, onde quer que um neurónio se encontre, dentro da ROI (ver Secção 5.2), ele estará alinhado segundo a normal ao córtex ou segundo uma direcção tangencial (**Figura 6.1**). Esta organização celular torna possível projectar as funções de activação da TMS ao longo dessas duas direcções, em relação à superfície do córtex (Silva et al., 2008). Assim, em vez de calcular as projecções das funções de activação em relação à direcção do eixo de cada neurónio, estas são projectadas, em cada ponto

(x, y, z) da ROI, em relação às direcções normal, $\vec{n} \equiv \vec{n}(x, y, z)$, e tangencial, $\vec{r} \equiv \vec{r}(x, y, z)$, associadas à geometria do córtex.

6.2.2. Cálculo das projecções das funções de activação

Projecções normais das funções de activação:

A normal à superfície do córtex, em cada ponto dessa superfície, é dada por um vector unitário $\vec{n}$ que só tem componentes no plano xOz :

$$\vec{n} = n_x \vec{e}_x + n_z \vec{e}_z . \tag{6.1}$$

A componente do campo eléctrico normal à superfície do córtex, E_n, é então dada por:

$$E_n = \vec{E} \bullet \vec{n} = E_x n_x + E_z n_z . \tag{6.2}$$

As generalizações dos mecanismos de activação (**3.5**) – (**3.9**) para células alinhadas segundo a normal à superfície do córtex obtêm-se pela substituição de E_x por E_n nessas mesmas equações.

A projecção de $\nabla\vec{E}$ ao longo do vector unitário $\vec{n}$ é dada por

$$proj_{\vec{n}} \nabla\vec{E} = \vec{n}^T \left(\nabla\vec{E}\right)\vec{n} , \tag{6.3}$$

onde $\vec{n}^T$ é a transposta de $\vec{n}$ (em representação matricial). A projecção de $-\nabla\vec{E}$ na direcção de $\vec{n}$, $-\vec{n}^T \left(\nabla\vec{E}\right)\vec{n}$, é a generalização da derivada direccional $-\frac{\partial E_x}{\partial x}$ que surge na equação (**3.5**), pelo que a amplitude da despolarização V sofrida num ponto do neurónio devido a esta derivada direccional do campo eléctrico passa a ser dada por

$$V = -\lambda^2 \left(\vec{n}^T \left(\nabla\vec{E}\right)\vec{n}\right). \tag{6.4}$$

A equação (**6.4**) é a generalização de (**3.5**) para neurónios perpendiculares à superfície do córtex. As generalizações das equações (**3.5**) – (**3.9**) são então dadas por:

$$V = -\lambda E_n , \tag{6.5}$$

para a despolarização que ocorre nas terminações das fibras neuronais;

$$V = -\lambda \frac{E_n}{2} , \tag{6.6}$$

para a despolarização que ocorre em dobras acentuadas dos axónios;

$$V = -\lambda \frac{\Delta E_n}{2}, \tag{6.7}$$

para a despolarização que ocorre nas interfaces entre dois meios de condutividades distintas; e, finalmente,

$$V = E_n \left(\frac{r_b^2 - r_a^2}{\frac{r_a^2}{\lambda_a} - \frac{r_b^2}{\lambda_b}} \right) \exp\left(-\frac{r}{\lambda_a} \right), \tag{6.8}$$

para a despolarização que pode ocorrer num ponto de variação do diâmetro da fibra neuronal – ou seja, uma ramificação – onde r é a posição desse ponto ao longo do eixo $\vec{n}$ do neurónio, r_a e r_b são os raios da fibra antes e depois da bifurcação, respectivamente, e λ_a e λ_b são as constantes de comprimento da fibra, antes e depois da bifurcação.

Construção do mapa de vectores $\vec{n}$:

O mapa de vectores $\vec{n}$ normais à superfície do sulco foi recriado artificialmente e foi estendido a todo o volume do sulco e até 3 mm para fora do sulco, na direcção da substância branca, e até 1 mm para cima do sulco, na direcção do CSF. Isto permite inspeccionar os valores das projecções normais das funções de activação dentro e fora do sulco, e não só na superfície deste. O modelo do sulco cortical usado neste trabalho é realista em termos das dimensões (profundidade e espessura), mas tem uma geometria estilizada, regular e simétrica em relação ao plano $x = 0$. Na **Figura 6.2**, onde pode ser apreciada a geometria do sulco no plano xOz, são destacados os três pontos, $P1$, $P2$ e $P3$, a partir dos quais se definem os raios de curvatura do sulco.

O esquema de construção da normal $\vec{n}$ na matriz de coordenadas do MATLAB é o seguinte:

Sejam $P1 = (x_1, z_1)$, $P2 = (x_2, z_2)$ e $P3 = (x_3, z_3)$ os centros dos raios de curvatura da geometria do sulco (**Figura 6.2**). A normal $\vec{n}(x, z)$ num ponto (x, z) tal que $x \in]x_1, 0[$ e $z \in]z_1, -0.019[$ m é dada por (**6.9**)

$$\vec{n}(x, z) = (n_x, n_z) = \left(\frac{x_1 - x}{\alpha}, \frac{z_1 - z}{\alpha} \right), \tag{6.9}$$

sendo

$$\alpha = \sqrt{(x_1 - x)^2 + (z_1 - z)^2} \qquad (6.10)$$

a constante de normalização.

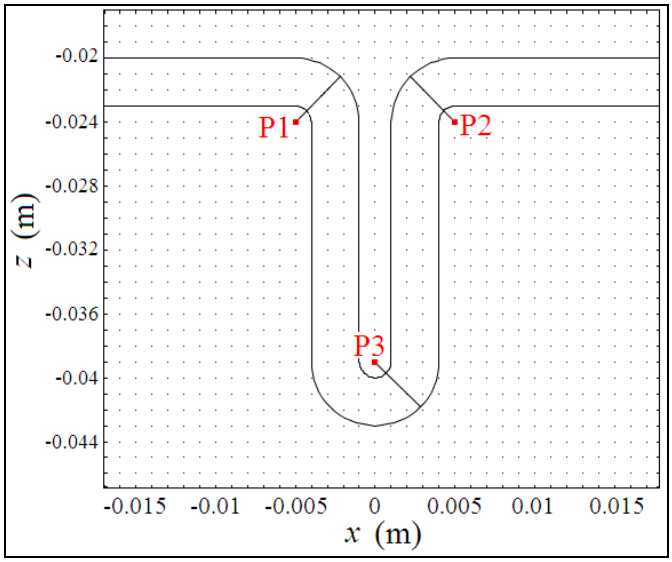

Figura 6.2: Geometria 2-D do modelo do sulco cortical. Destaque para os pontos $P1$, $P2$ e $P3$ que definem os raios de curvatura da geometria.

A normal em qualquer ponto (x, z) tal que $x \in]0, x_2[$ e $z \in]z_2, -0.019[$ obtém-se de forma análoga, porque (x_2, z_2) é o centro do raio de curvatura dessa região da geometria do sulco. No fundo do sulco, a definição é $\vec{n}(x,z)\big|_{regiao\ 4} = -\left(\frac{x_3 - x}{\alpha}, \frac{z_3 - z}{\alpha}\right)$, para a mesma definição de α (**6.10**) (ver definição da região 4 do sulco na **Figura a.6.1**, **Anexo A.6.2**). Nas regiões rectas do córtex, a normal só tem uma componente, n_x ou n_z, consoante o caso. Os detalhes do algoritmo para a criação deste mapa encontram-se em Anexo (algoritmo: `matriz_n`; **Anexo A.6.2**). As componentes n_x e n_z foram assim recriadas como matrizes de $61 \times 101 \times 81$ pontos definidas na ROI, embora só tenham valores diferentes de zero nas regiões especificadas. As duas matrizes podem ser visualizadas em simultâneo como campo vectorial, como se mostra nas **Figuras 6.3** e **6.4**.

O cálculo das projecções normais de $\vec{E}$ e de $\nabla\vec{E}$ reduz-se assim ao cálculo dos produtos matriciais $E_i .* n_k$ e $E_{ij} .* n_k$, respectivamente, com $k = x, z$ e $i, j = x, y, z$. A operação matricial representada por $A .* B$, usada neste caso, consiste na multiplicação das entradas (a_{ij}, b_{ij}) correspondentes, em matrizes $A_{m \times n}$ e $B_{m \times n}$ do mesmo tipo; ou seja, se $C_{m \times n} = A_{m \times n} .* B_{m \times n}$, então $c_{ij} = a_{ij} \cdot b_{ij}$.

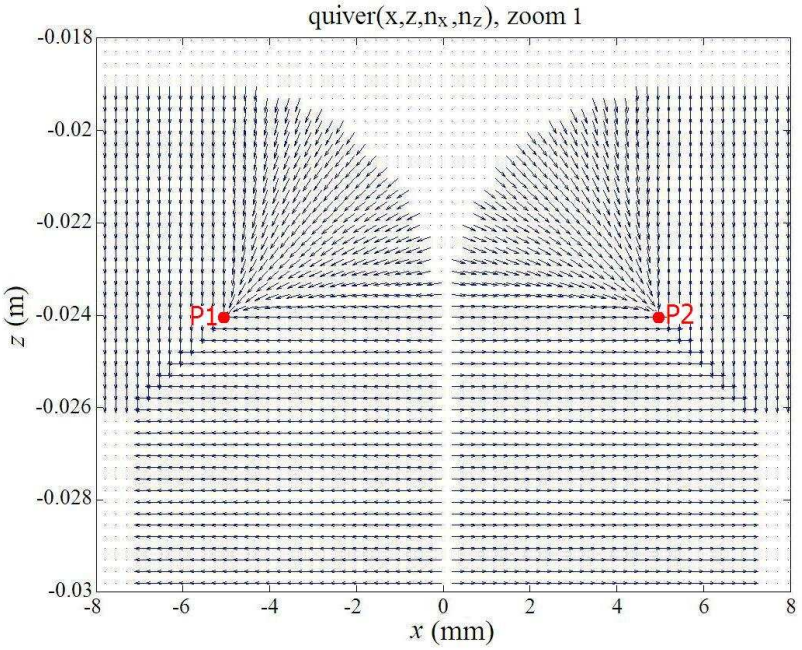

Figura 6.3: Detalhe do mapa da normal às superfícies do córtex construído com o script `matriz_n`. O gráfico `quiver` (x, z, n_x, n_z) é uma representação 2-D das componentes vectoriais n_x e n_z.

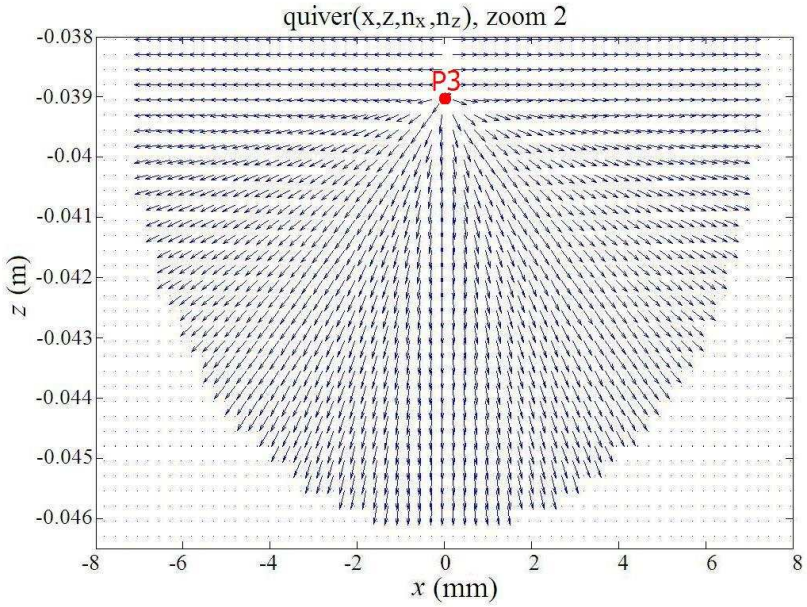

Figura 6.4: Mapa da normal ao córtex no fundo do sulco.

Projecções tangenciais das funções de activação:

Enquanto que a direcção normal a uma superfície é definida, em cada ponto, por um vector unitário $\vec{n}$, a tangente à superfície, em cada ponto, é dada por um plano. Uma vez que não existe uma direcção tangente única, as projecções tangenciais que aqui se apresentam resultam das escolhas que se fizeram.

Seja γ o plano tangente à superfície do córtex em cada ponto $P=(x,y,z)$ da superfície cortical (**Figura 6.5**). O conjunto de vectores $(\vec{e}_y,\vec{t})$, sendo $\vec{e}_y=(0,1,0)$, e sendo $\vec{t}=(t_x,0,t_z)$ um vector unitário tangente à superfície do córtex em cada ponto, constitui uma base no plano γ.

Para o campo eléctrico foi decidido considerar como componente tangencial, E_t, a norma da projecção de $\vec{E}$ segundo a base de vectores $(\vec{e}_y,\vec{t})$. Assim,

$$\begin{aligned}&\vec{E}_t=E_y\vec{e}_y+E_{tt}\vec{t}=E_y\vec{e}_y+(\vec{E}\bullet\vec{t})\vec{t}\Leftrightarrow\\&\Leftrightarrow\vec{E}_t=E_y\vec{e}_y+(E_xt_x+E_zt_z)\vec{t}.\end{aligned}\qquad(6.11)$$

A generalização do mecanismo de activação (**3.6**) para células tangentes à superfície do córtex é então dada por

$$V=-\lambda E_t,\qquad(6.12)$$

sendo $E_t=\|\vec{E}_t\|$ a norma do vector $\vec{E}_t$.

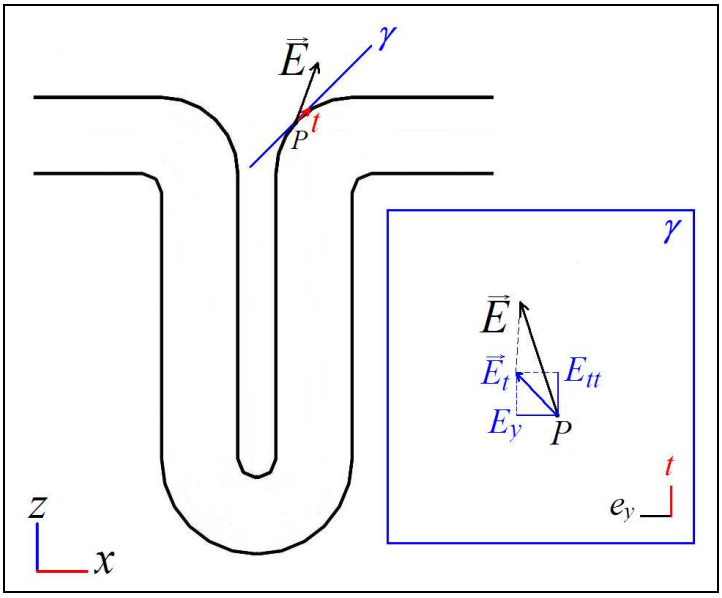

Figura 6.5: Projecção do vector campo eléctrico $\vec{E}$ no plano γ, tangente à superfície do córtex no ponto P. Na inserção estão representados: os vectores $\vec{t}$ e $\vec{e}_y$, que constituem uma base para o plano γ, o vector $\vec{E}_t$, que é a projecção de $\vec{E}$ no plano γ, e ainda os vectores $\vec{E}_y$ e $\vec{E}_{tt}$, que constituem as projecções de $\vec{E}_t$ segundo $\vec{e}_y$ e segundo $\vec{t}$, respectivamente.

Para o gradiente $\nabla\vec{E}$ do campo eléctrico foi decidido considerar a componente tangencial de $-\nabla\vec{E}$ ao longo da qual este é máximo. Essa direcção tangencial é dada em cada ponto por um

vector $\vec{r} = (r_x, r_y, r_z) = \alpha\vec{t} + \beta\vec{e}_y$. A direcção deste vector, para cada ponto P da ROI, foi determinada com recurso ao método dos Multiplicadores de Lagrange (**Anexo A.6.1**). A generalização da equação (**3.5**) para células dispostas tangencialmente à superfície do córtex é, assim, dada por

$$V = -\lambda^2 \left(\vec{r}^{\,T} \left(\nabla\vec{E}\right)\vec{r}\right), \qquad (6.13)$$

análoga a (**6.4**), mas onde $\vec{r}$, neste contexto, define a direcção tangente à superfície do córtex, em cada ponto, ao longo da qual $-\nabla\vec{E}$ é máximo. Os mecanismos (**3.7**) e (**3.8**) não têm paralelo na direcção tangente à superfície do córtex, e o mecanismo (**3.9**) não será analisado neste estudo.

Construção do mapa de vectores $\vec{t}$:

O mapa de vectores $\vec{t}$ foi construído de forma análoga ao mapa de vectores $\vec{n}$. Os detalhes da programação encontram-se em Anexo (algoritmo: `matriz_t`; **Anexo A.6.3**).

6.2.3. Cálculo das derivadas parciais de 1ª ordem das componentes do campo eléctrico

As derivadas parciais de 1ª ordem, $E_{ij} = \dfrac{\partial E_i}{\partial x_j}$ $(i, j = x, y, z)$, das componentes cartesianas do campo eléctrico foram calculadas por ajustes de funções e derivação analítica das funções ajustadas. O cálculo destas derivadas teve em conta as características dos dados, que uma análise prévia permitiu revelar. Por um lado, as componentes homogéneas do campo eléctrico induzido, $E_i^h = -\dfrac{\partial A_i}{\partial t}$ $(i = x, y, z)$, que no contexto deste trabalho designaremos por *campo eléctrico homogéneo*, ou simplesmente *campo homogéneo*, têm uma variação espacial contínua e aproximadamente quadrática, como a **Figura 6.6** exemplifica. Assim, espera-se que estas componentes do campo eléctrico homogéneo possam ser bem ajustadas por polinómios de baixo grau. Por outro lado, as componentes $E_i^c = -\dfrac{\partial \phi}{\partial x_i}$ $(x_i = x, y, z)$ do campo eléctrico devido à carga acumulada, que aqui designaremos por *campo eléctrico heterogéneo*, ou simplesmente *campo heterogéneo*, são descontínuas e há evidências de que o seu decaimento a partir das interfaces é bem ajustado por uma exponencial (Miranda et al., 2007). Em conjunto, estas evidências sugerem ser proveitoso ajustar separadamente cada uma das componentes do campo eléctrico (homogénea e heterogénea) e somar o resultado no final.

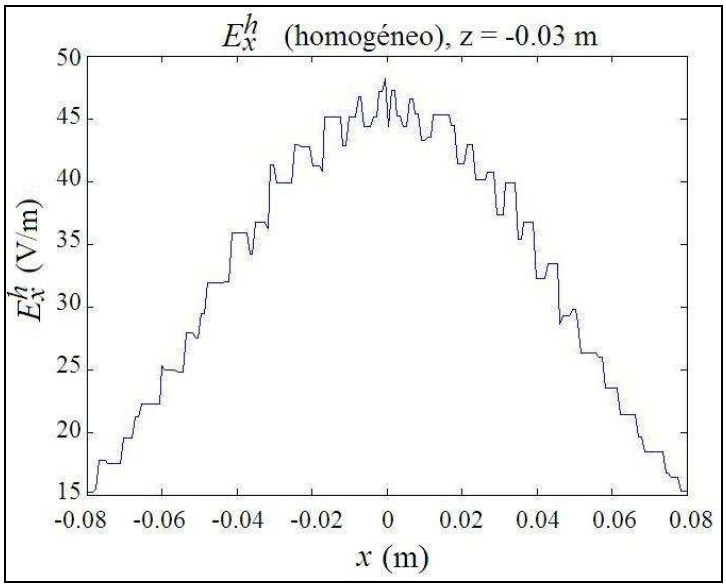

Figura 6.6: Variação da componente homogénea de E_x, E_x^h, ao longo do eixo dos xx. Esta variação pode ser ajustada por um polinómio de 2º grau.

6.2.4. Dados a exportar do Comsol

Os dados necessários para o cálculo dos mecanismos de activação (**6.4**) – (**6.8**), (**6.12**) e (**6.13**), exportados do Comsol para o MATLAB foram os seguintes: as coordenadas (x, y, z), as componentes cartesianas do campo eléctrico homogéneo, $\vec{E}^h = -\frac{\partial \vec{A}}{\partial t}$, as componentes cartesianas do campo eléctrico total, $\vec{E} = -\frac{\partial \vec{A}}{\partial t} - \nabla\phi$, e as condutividades eléctricas, σ. As condutividades foram utilizadas para identificar a posição das interfaces do modelo em cada linha e em cada coluna, e efectuar ajustes independentes entre cada duas interfaces consecutivas. Os dados foram retirados exclusivamente da ROI, região de destaque referida no Capítulo 5. Os intervalos de variação das coordenadas da matriz de exportação dos dados compreendem toda a extensão da ROI e o espaçamento entre dois pontos consecutivos é constante ao longo das 3 direcções, e é dado por $\Delta x_i = 0.5$ mm ($x_i = x, y, z$).

Intervalos de variação das coordenadas:

Verificou-se, em testes preliminares, que o Comsol exporta com alguns erros os dados nas interfaces que ocorrem ao longo da direcção x. Dado que o campo eléctrico é descontínuo nessas interfaces, o software de elementos finitos produz três valores para cada componente cartesiana E_i do campo eléctrico em cada ponto de uma interface: E_i_up num dos lados da interface, E_i_down no lado oposto, e ainda E_i, o valor médio. No processo de exportação dos dados, o valor atribuído a E_i nos pontos de uma interface não está bem definido e surge uma

mistura dos três valores possíveis. Assim, a matriz de coordenadas para exportação foi construída de modo a evitar o maior número possível de segmentos dessas interfaces. As interfaces evitadas são as paredes verticais do sulco, ou seja, os pontos $x = \pm 0.004\,\text{m}$ e $x = \pm 0.001\,\text{m}$, para $z \in [-0.024, -0.039]\,\text{m}$ (ver, por exemplo, **Figura 6.2**). Assim sendo, os intervalos de variação escolhidos para as coordenadas foram os seguintes: $x \in [-0.0133, 0.0167]\,\text{m}$, $z \in [-0.0533, -0.0133]\,\text{m}$ e $y \in [-0.025, 0.025]\,\text{m}$. Como $\Delta x_i = 0.5$ mm ($x_i = x, y, z$), tem-se assim um total de $61 \times 101 \times 81$ pontos. Esta escolha de coordenadas explica o pequeno desvio da posição da ROI em relação ao eixo de simetria da bobine, tal como se pode ver na inserção 1 da **Figura 5.2** (Capítulo 5).

É de referir que os valores máximos ou mínimos do campo eléctrico – consoante a condutividade eléctrica do subdomínio em questão – ocorrem nas interfaces. No entanto, uma inspecção a algumas linhas de dados permitiu verificar que a percentagem de amplitude do campo eléctrico que se perde em cada subdomínio, ao evitar as interfaces, é pequena (1%, no máximo).

6.3. Exportação e Pré-processamento dos dados

A matriz dos pontos (x, y, z) da ROI da qual se pretende exportar os valores de campo eléctrico e de condutividades eléctricas foi criada no MATLAB usando os seguintes algoritmos: 1) `matriz_input`, que gera os vectores de coordenadas *coordx*, *coordy* e *coordz*, que servem de input ao algoritmo `escrevefl_1`; 2) o algoritmo `escrevefl_1`, que, usando os valores das variáveis *coordx*, *coordy* e *coordz*, constrói uma matriz de coordenadas tridimensional com o formato requerido pela ferramenta de exportação do Comsol. Os algoritmos `matriz_input` e `escrevefl_1` foram gentilmente cedidos por Ricardo Salvador e encontram-se transcritos em Anexo (**Anexo A.6.4**).

Manuseamento dos dados exportados:

Os dados exportados do Comsol foram arrumados em *arrays* 3D para serem mais facilmente manuseados no MATLAB. O script é `arruma_dados` (ver **Anexo A.6.5**). O *array* tridimensional do MATLAB é uma matriz $A = (a_{ijk})$ com três índices: i, índice de linha; j, índice de coluna; e k, ao qual podemos designar por índice de "folha" (ver **Figura 6.7**). Nestes *arrays*, foi escolhido arrumar os dados de forma que a organização espacial dos mesmos no modelo físico do córtex cerebral (**Figura 5.2**) seja preservada, estabelecendo a seguinte analogia entre as coordenadas cartesianas e as dimensões do *array*:

Variação ao longo de uma linha (j , $j+1$, $j+2$, …) → variação ao longo do eixo dos xx;

Variação ao longo de uma coluna (i , $i+1$, $i+2$, …) → variação ao longo do eixo dos zz;

Variação ao longo das folhas (k , $k+1$, $k+2$, …) → variação ao longo do eixo dos yy.

A **Figura 6.7** ilustra a construção do *array* para os valores da coordenada x. Vemos que os coeficientes x_{ijk} da matriz X só dependem do índice de coluna, j ($x_{ijk} = x_j$), ou seja, só variam ao longo de uma linha. Os restantes *arrays* são construídos de forma análoga, com as devidas adaptações.

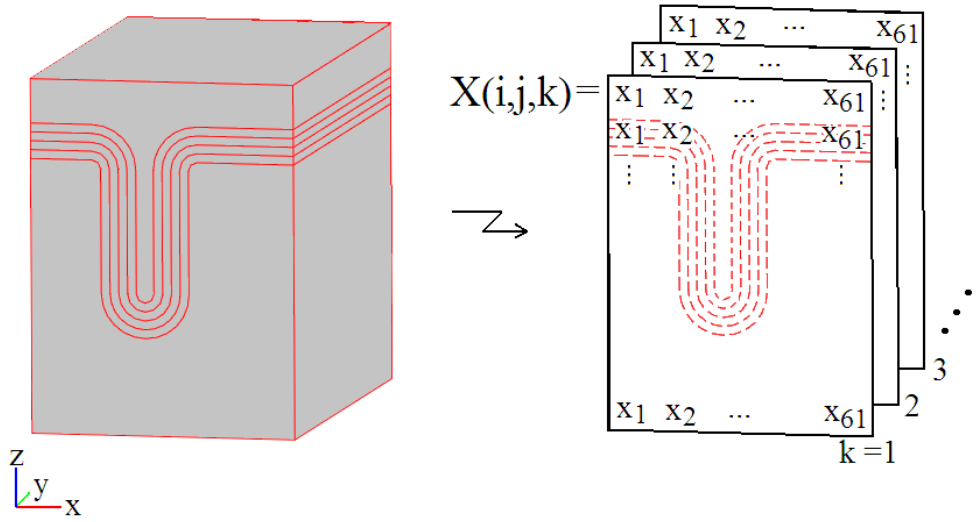

Figura 6.7: Representação esquemática da organização dos dados no MATLAB. A organização espacial dos dados no Comsol é recriada nos *arrays* do MATLAB, fazendo corresponder o eixo dos xx às linhas do *array* X, o eixo dos zz às colunas, e o eixo dos yy à 3ª dimensão do *array*.

Como será visto na Secção 6.4, o ajuste de funções para o cálculo das derivadas parciais $\frac{\partial E_i}{\partial x_j}$ vai ser efectuado, independentemente, ao longo de cada linha, para calcular as derivadas em ordem a x, e ao longo de cada coluna, para calcular as derivadas em ordem a z.

Para o cálculo das derivadas em ordem a y, a organização dos *arrays* muda, para facilitar os ajustes de funções ao longo de y. Os *arrays* passam a ter o seguinte paralelo geométrico:

Variação ao longo de uma linha (j , $j+1$, $j+2$, …) → variação ao longo do eixo dos xx;

Variação ao longo de uma coluna (i , $i+1$, $i+2$, …) → variação ao longo do eixo dos yy;

Variação ao longo das folhas (k , $k+1$, $k+2$, …) → variação ao longo do eixo dos zz.

Os *arrays* de dados neste trabalho têm a organização A = $\langle N_z \times N_x \times N_y \rangle$, que consideraremos como sendo a organização por defeito. Para transformar o *array* A num *array* Ap = $\langle N_y \times N_x \times N_z \rangle$, adequado para os ajustes em y, usa-se o comando `permute`. A instrução '`Ap = permute(A,[3 2 1])`' permite efectuar no *array* 'A' a transformação desejada. Depois de efectuar esta permutação dos vários *arrays* de dados, os ajustes são realizados ao longo das colunas, para posteriormente obter as derivadas ao longo da direcção Oy.

Possíveis erros no processo de exportação dos dados:

Nas matrizes exportadas do Comsol acontece, por vezes, alguns elementos da matriz serem substituídos por NaN (do inglês "Not a Number"). Este é um erro que se julga estar associado ao processo de exportação. Como o erro ocorre esporadicamente, o processo de correcção adoptado é semi-automático. Criou-se um algoritmo com um critério de correcção geral:

`if` $E_x(i,j,k)$ **`== NaN`**

$$E_x(i,j,k) = \frac{1}{4}\left(E_x(i+1,j,k) + E_x(i-1,j,k) + E_x(i,j+1,k) + E_x(i,j-1,k)\right); \qquad (6.14)$$

`end`

Esta correcção pressupõe que não há nenhum NaN entre os primeiros vizinhos do ponto $E_x(i,j,k)$. Os pontos (i,j,k) da matriz E_x que não verifiquem esta condição, podem ser corrigidos manualmente, atribuindo-lhes o valor médio dos primeiros vizinhos na mesma linha ou dos primeiros vizinhos na mesma coluna.

6.4. Ajuste não linear de funções

6.4.1. Introdução

Como já foi referido, as componentes homogéneas do campo eléctrico são contínuas e apresentam, de um modo geral, uma variação espacial simples, que pode ser bem ajustada por polinómios de baixo grau. Assim, ao longo de cada linha e de cada coluna, a variação espacial de E_i^h é definida por um único polinómio. Por sua vez, as componentes E_i^c do campo devido à carga eléctrica acumulada nas interfaces apresentam uma variação espacial que, em primeira aproximação, pode ser tomada como sendo uma exponencial do tipo $f(x) = Ae^{B(x-x_0)} + C$ que decai com a distância à interface x_0. De um modo geral, verifica-se então que as componentes

E_i^c são descontínuas em cada interface, pelo que é necessário ajustar uma curva diferente entre cada duas interfaces consecutivas. Tendo em conta estes aspectos, optou-se também por ajustar as componentes homogéneas e heterogéneas do campo eléctrico separadamente.

Nesta Secção 6.4 são apresentadas as etapas gerais de programação conducentes ao cálculo analítico das derivadas parciais E_{ij} do campo eléctrico, na primeira fase desse processo. Numa segunda fase, estas derivadas são posteriormente sujeitas a melhoramentos, quer por correcção de ruído numérico (ruído nos dados provenientes do Comsol) e de picos espúrios nas derivadas – sendo que ambos os tipos de ocorrências são, neste contexto, entendidos como "ruído" – quer por substituição das funções de ajuste por outras mais adequadas, nas linhas e nas colunas onde a qualidade dos primeiros ajustes seja baixa. Nesta secção é descrito o método de detecção das interfaces e o método de ajuste escolhido, destacando alguns detalhes dos algoritmos desenvolvidos e as particularidades de cada função $E_i \equiv E_i\left(x_j\right)$ que afectam a escolha das funções de ajuste. O método de correcção do ruído e o melhoramento dos ajustes serão abordados nas secções seguintes (Secções 6.5 e 6.6).

6.4.2. Sequência geral de operações

O trabalho de cálculo analítico de cada uma das 9 derivadas parciais E_{ij} compreende uma sequência de etapas. Foram desenvolvidos vários algoritmos, sendo alguns comuns ao cálculo de diferentes derivadas, enquanto que outros são específicos para cada derivada. Para ilustrar o processo do cálculo de cada uma destas derivadas, apresenta-se de seguida a sequência de etapas particularizada ao cálculo de $E_{xx} = \frac{\partial E_x}{\partial x}$, com indicação do nome do algoritmo usado, estabelecendo em simultâneo o paralelo com o cálculo de $E_{xz} = \frac{\partial E_x}{\partial z}$.

Todos os algoritmos aqui referidos encontram-se nos **Anexos A.6.6** e **A.6.7** (Anexo ao Capítulo 6).

Assim, a sequência geral de operações conducentes ao cálculo de E_{xx} é a seguinte:

1 – Separar as componentes homogénea e heterogénea de E_x, componente cartesiana do campo eléctrico total ao longo de x: $E_x = E_x^h + E_x^c$. Passamos assim a ter dois conjuntos de dados a ajustar: $\left(x, E_x^h\right)$ e $\left(x, E_x^c\right)$ ($\left(z, E_x^h\right)$ e $\left(z, E_x^c\right)$). Todas as variáveis e grandezas físicas usadas neste trabalho são identificadas no MATLAB por letras maiúsculas. Assim, os conjuntos de dados $\left(x, E_x^h\right)$ e $\left(x, E_x^c\right)$ podem também ser referidos por $\left(X, EXH\right)$ e $\left(X, EXC\right)$ ($\left(Z, EXH\right)$ e

(Z, EXC)), respectivamente. Para todos os outros conjuntos de dados são adoptadas notações idênticas.

2 – Detectar as interfaces que ocorrem em cada linha (coluna) das matrizes de dados relativas ao campo heterogéneo, $\left(x, E_x^c\right)$ ($\left(z, E_x^c\right)$). O algoritmo é '`splitline_x`'.

3 – Ajustar a componente homogénea, E_x^h, por um polinómio de baixo grau e calcular a derivada analítica desse polinómio. O algoritmo é '`calcula_dxex`'.

4 – Efectuar um ajuste exponencial independente em cada segmento de dados $\left(X(i, j: j+m, k), EXC(i, j: j+m, k)\right)$ ($\left(Z(i: i+n, j, k), EXC(i: i+n, j, k)\right)$), com $m+1$ ($n+1$) elementos, definido entre cada duas interfaces ou entre um dos extremos da linha (coluna), e a interface mais próxima; de seguida, calcular as derivadas analíticas das funções ajustadas aos dados. O algoritmo usado é o '`calcula_dxex`', que, para efectuar estes cálculos, chama as funções '`fitcurve1`', '`fitcurve2`' e '`fitcurvedemo_5`'.

5 – Verificar se há ruído numérico assinalável nos dados e/ou picos de amplitude anómalos nas derivadas; de seguida, corrigir as ocorrências de ruído. O algoritmo é '`corrige_dxex`'.

6 – Repetir as etapas 3 – 5, mas apenas nas linhas (colunas) de dados onde tenha sido detectado ruído. O algoritmo é '`calcula_dxex_small`', que chama as funções '`fitcurve1_small`', '`fitcurve2_small`' e '`fitcurvedemo_5`'.

7 – Averiguar a qualidade dos ajustes e melhorar os que não têm qualidade suficiente. O algoritmo é '`myrunstest_x`'.

8 – Somar as duas partes, homogénea e heterogénea, de cada derivada parcial.

A notação empregue para as variáveis é apresentada com mais detalhe nos comentários inseridos no código de cada algoritmo (**Anexos A.6.1** a **A.6.7**).

Como foi referido, a lista de etapas atrás descrita é comum ao cálculo das 9 derivadas parciais das componentes do campo eléctrico. Faz-se notar apenas que, no caso de E_z^h, não se efectua qualquer ajuste (etapa 2) uma vez que, teoricamente, $E_z^h = 0$.

6.4.3. Detecção das interfaces

Uma vez que o campo heterogéneo é descontínuo apenas nas interfaces do modelo do sulco, e uma vez que estas descontinuidades têm de ser preservadas no processo de ajuste de funções, os

dados foram submetidos a um algoritmo que os dispõe de forma a evidenciar essas mesmas interfaces, para que possam ser facilmente identificadas pelos algoritmos de ajuste de funções. As interfaces, ao longo de cada linha ou ao longo de cada coluna, são identificadas com recurso à matriz de condutividades eléctricas. No modelo do sulco e ao longo de uma linha (direcção x) há no máximo 4 interfaces. Ou seja, cada linha das matrizes de dados terá, no máximo, 5 subconjuntos de dados, cada um ajustado por uma função diferente. Em contrapartida, em todas as colunas das matrizes de dados há 2 interfaces, pelo que cada coluna será dividida em 3 subconjuntos de dados, cada um ajustado por uma função diferente. Para efectuar a identificação das interfaces ao longo de x e preparar os dados para serem ajustados ao longo das linhas, foi criado o algoritmo '`splitline_x`', ao qual foi dada a estrutura de função. A identificação das interfaces ao longo de z (colunas) é efectuada por outra função, que se omite por ser análoga a '`splitline_x`'.

`splitline_x`

A função '`splitline_x`' cria as estruturas *xdata*, *ydata* e $x\text{int}$, que são *arrays* de $\langle 81\times 61\times 505\rangle$ pontos, relativos às coordenadas e aos dados na ROI. Seja $A=(a_{ijk})$ um *array* de dados e seja *Adata* o *array* que resulta da operação `splitline_x[A]`. Nesta operação, cada folha $A(:,:,k)$ do *array* A é dividida em 5 novas folhas:

$$A(:,:,k)\rightarrow Adata(:,:,5*(k-1)+1:5*(k-1)+5). \qquad (6.15)$$

Em cada linha i de uma folha $Adata(:,:,p)$ só há valores válidos de $A(:,:,k)$ entre duas interfaces consecutivas do modelo geométrico ou entre uma interface e um dos limites da matriz ($i=1$ ou $i=61$). As restantes posições (i,j,p) de $Adata(:,:,p)$ são preenchidas com NaN. A **Figura 6.8** ilustra este procedimento, aplicado ao *array* de coordenadas X, para o qual o *array* de output é *xdata* (ver **Anexo A.6.6**).

O conjunto de valores de condutividade eléctrica presentes na matriz SIGMA tem cardinal igual a 3, que são os valores $\sigma_{CSF}=1{,}79$, $\sigma_{GM}=0{,}33$ e $\sigma_{WM}=0{,}15$ (ver Secção 5.2.3). O algoritmo percorre cada linha das matrizes de dados até encontrar uma diferença entre os valores de condutividade. O ciclo básico neste processo é da seguinte forma:

```
while (abs(SIGMA(i,j)-SIGMA(i,j-1))<0.01)&&(j<61)
     j=j+1;                                                    (6.16)
end
xdata(i,1:j-1,(h-1)*5+1)=X(i,1:j-1,h);
ydata(i,1:j-1,(h-1)*5+1)=EXC(i,1:j-1,h);
…
```

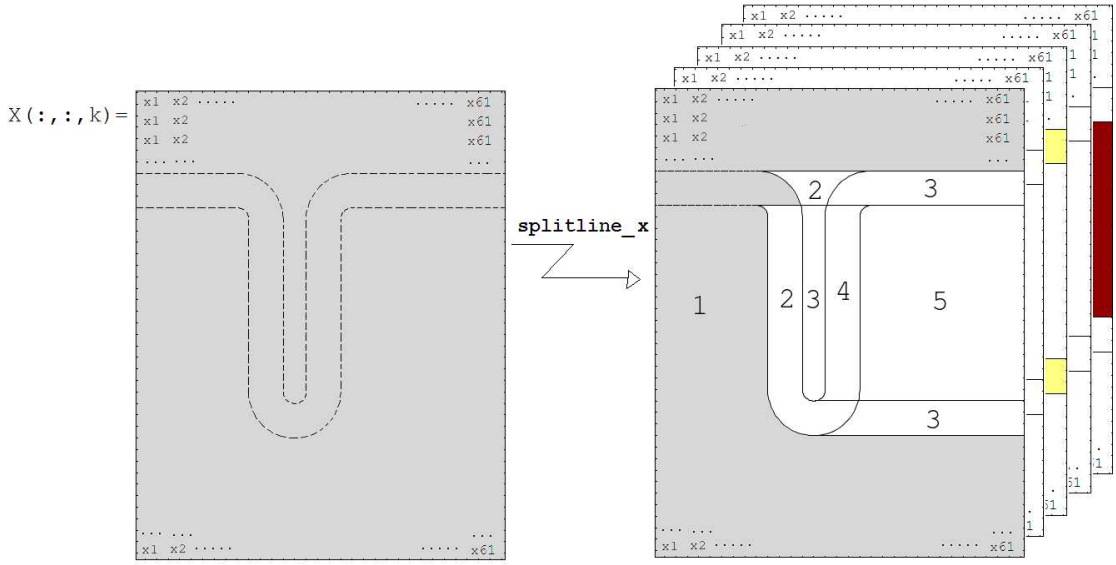

Figura 6.8: Esquematização do funcionamento do algoritmo `splitline_x`. Cada folha da matriz original *X*, *X*(:,:,k), é dividida em 5 novas folhas, *xdata*(:,:,5*(k-1)+1:5*(k-1)+5). A matriz *xdata*(:,:,p), com p = 5*(k-1)+1:5*(k-1)+5, só tem valores de *X* até à primeira interface de cada linha (a cinzento ou a colorido na figura da direita); as restantes posições das linhas de *xdata*(:,:,p) são preenchidas com NaN (a branco na figura da direita).

O ciclo é interrompido quando '`abs(SIGMA(i,j)-SIGMA(i,j-1))>=0.01`', ou seja, quando a interface é detectada. Quando a interface é detectada, todos os valores de *xdata* e de *ydata* desde a interface anterior até à presente interface são igualados aos correspondentes valores da matriz *X* e da matriz *EXC*, respectivamente. Consoante o valor de *j* (número de coluna) no momento da interrupção do ciclo anterior, o algoritmo decide se continua a avançar ao longo de uma linha ou se pára e avança para a linha seguinte. Note que o algoritmo está escrito em função do conhecimento prévio de que cada linha tem 0, 2 ou 4 interfaces.

O output da função `splitline_x` é seguidamente dado de input à função `calcula_dxex`, para o ajuste de funções e cálculo da derivada E_{xx}.

6.4.4. Ajuste de funções

6.4.4.1. O Método dos Mínimos Quadrados para o ajuste de funções

Os ajustes aos dados foram realizados utilizando o Método dos Mínimos Quadrados (MMQ). Seja $\{y_i\}$ o vector das observações (dados) e seja $\{\hat{y}_i\}$ o vector da função ajustada nos pontos de coordenadas $\{x_i\}$. A diferença entre y_i e $\hat{y}_i$ designa-se por resíduo, e_i. Resumidamente, o método dos mínimos quadrados consiste na minimização da soma, S, do quadrado dos resíduos, ou seja, a minimização de

$$S = \sum_{i=1}^{n} e_i^2 = \sum_{i=1}^{n} (y_i - \hat{y}_i)^2 , \qquad (6.17)$$

onde n é o número de pontos no vector de dados $\{y_i\}$.

Para os ajustes às componentes homogéneas do campo eléctrico, utilizou-se a função `polyfit` do MATLAB, uma função de ajuste de polinómios pelo MMQ. O uso da função `polyfit` requer apenas que o utilizador especifique o grau do polinómio a ajustar.

Para os ajustes às componentes heterogéneas do campo eléctrico, os algoritmos desenvolvidos empregam a função `fminsearch`, uma função de minimização do MATLAB. O código de implementação da função `fminsearch` foi adaptado de um *script* de exemplo que pode ser encontrado no manual do utilizador. A função `fminsearch` emprega o método Nelder-Mead ("Nelder-Mead Simplex Method"; Lagarias et al., 1998) e permite ajustar qualquer tipo de curva aos dados. O uso de `fminsearch` para o ajuste de uma dada curva $\hat{y}$ aos dados, y, tem a seguinte sintaxe:

`x = fminsearch(fun,x0,options)`, (6.18)

onde `x` é a solução, ou seja, os valores dos parâmetros da curva $\hat{y}$ que minimizam a função `fun`. A função `fun` é dada precisamente pela soma dos quadrados das diferenças (**6.17**), ou seja,

$$\texttt{fun} = S = \sum_{i=1}^{n} (y_i - \hat{y}_i)^2 . \qquad (6.19)$$

Ainda na expressão (**6.18**), `x0` é o vector das estimativas iniciais para os valores dos parâmetros de `fun`, enquanto que `options` representa a declaração dos parâmetros de `fminsearch`. Se `options` não for declarado explicitamente, são utilizados os valores por defeito do MATLAB.

A função de minimização `fminsearch` parte da estimativa inicial `x0` dos parâmetros e vai testando outros valores, iterativamente, até que o erro cometido na aproximação de y por $\hat{y}$ seja inferior ao limite imposto pelos parâmetros `TolFun` e `TolX`, tolerância de terminação no valor da função (`fun`) e tolerância de terminação no valor dos parâmetros (`x`), respectivamente.

No contexto deste trabalho, foram utilizados os valores por defeito para quase todos os parâmetros de `fminsearch`, excepto para os parâmetros `MaxFunEvals`, o número máximo de avaliações da função `fun`, e `MaxIter`, o número máximo de iterações efectuadas. Por

defeito, `MaxIter` = `MaxFunEvals` = 200*N_{var}, sendo N_{var} o número de parâmetros da curva ajustada. Como se verá, o número de parâmetros N_{var} das curvas usadas neste trabalho varia entre 3 e 5. De um modo geral, o valor dos parâmetros `MaxIter` e `MaxFunEvals` teve de ser aumentado para melhorar a convergência do algoritmo. Os valores usados em cada caso foram os que se apresentam na **Tabela 6.1**.

Tabela 6.1

Pacote de parâmetros	Parâmetro	
	`MaxFunEvals`	`MaxIter`
`options`	85000	70000
`options_userdef`	9000	5000

O processo iterativo é mantido até que se atinja o `MaxIter` ou até que se atinja um valor satisfatório para `fun` (valor este imposto por `TolFun`, cujo valor por defeito é 10^{-4}).

6.4.4.2. Qualidade dos ajustes

Foi necessário determinar a qualidade dos ajustes, uma vez que se verificou que em alguns casos os ajustes exponenciais não são adequados. Estes ajustes ocorriam, por exemplo, nas regiões curvilíneas do modelo, como as circunvoluções. Para confirmar a necessidade de escolher funções de ajuste mais adequadas para as regiões onde os ajustes exponenciais são notoriamente grosseiros, fez-se um pequeno estudo exploratório, calculando novamente o modelo do sulco no Comsol (**Figura 5.2**), mas com uma malha mais fina ao longo de 2 segmentos de recta colocados nas proximidades das circunvoluções. Este estudo exploratório foi realizado numa versão anterior do modelo, onde se empregava uma bobine circular. No entanto, as conclusões podem ser extrapoladas para o caso da bobine em forma de oito, uma vez que o campo induzido pela bobine circular por baixo das espiras, numa região com as dimensões da ROI deste trabalho, não é significativamente distinto do campo induzido pela bobine em forma de oito por baixo do ponto de junção dos dois braços da bobine. A variação complexa do campo eléctrico dentro do sulco é uma consequência da acumulação de cargas eléctricas nas várias interfaces atravessadas pelo mesmo, e essa é uma característica comum aos dois modelos. Assim, o estudo exploratório permitiu concluir que é efectivamente pertinente usar funções que ajustem melhor os dados, uma vez que uma malha mais fina confirmou uma variação espacial do campo eléctrico diferente da exponencial, inicialmente assumida.

A **Figura 6.9** ilustra uma dessas situações em que o ajuste exponencial aos dados no córtex (**Figura 6.9 A**) se mostrou desadequado para descrever a variação do campo eléctrico nesse

subdomínio. O estudo exploratório acima descrito permitiu encontrar funções adequadas para descrever a variação dos dados nestas situações excepcionais (**Figura 6.9 B**).

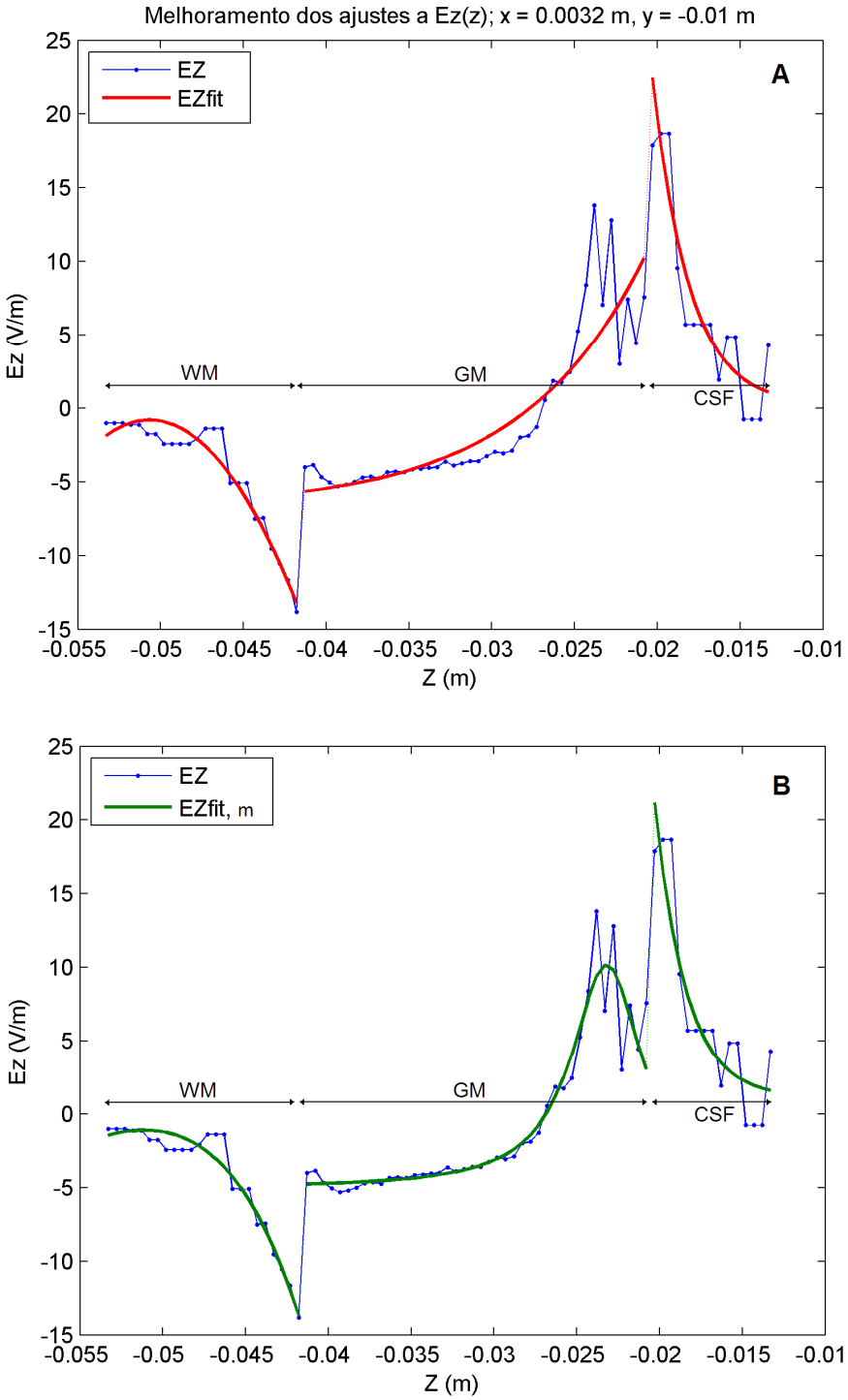

Figura 6.9: Exemplo da variação espacial de uma componente do campo eléctrico que requer um ajuste mais apropriado do que a exponencial. **A**: o ajuste exponencial aos dados no córtex ("GM") não é adequado. **B**: o ajuste exponencial em "GM" é substituído por uma lorentziana. EZ = $E_z(z)$; EZfit = ajuste a $E_z(z)$; EZfit, m = ajuste melhorado.

O teste escolhido para aferir a qualidade dos ajustes é conhecido em inglês por '*runs test*' e será aqui referido como 'teste das sequências'. O teste das sequências testa a aleatoriedade dos resíduos através da contagem do número de vezes que os resíduos de um dado ajuste mudam de sinal (Motulsky e Ransnas, 1987). Considera-se que o ajuste é tanto melhor quanto mais vezes os resíduos atravessarem o eixo.

O algoritmo desenvolvido para calcular este parâmetro da aleatoriedade dos resíduos de cada ajuste (`myrunstest_x`) foi baseado num algoritmo de outro autor, devidamente referenciado no código transcrito no **Anexo A.6.7**. O output deste algoritmo é uma matriz do parâmetro estatístico associado à distribuição binomial do vector de sequências (`run`). Esse parâmetro estatístico, aqui designado por '`z_score`', traduz a aleatoriedade dos resíduos de cada ajuste. O `z_score` compara-se com o quantil da gaussiana padronizada. Para um nível de significância de 0.05, o valor absoluto de `z_score` compara-se com o valor 1.96: se `abs(z_score)>1.96`, pode concluir-se que os resíduos não são aleatórios e que o ajuste em questão tem má qualidade.

Esta comparação do `z_score` com o quantil da gaussiana constitui o critério de selecção dos ajustes a melhorar. Esta etapa é realizada pelo algoritmo `fitcurvedemo_5`. Neste algoritmo, os ajustes para os quais `abs(z_score)>1.96` são calculados novamente, mas desta vez com uma poli-função (**6.25**) ou com uma função lorentziana (**6.27**). Como será referido nas secções seguintes (Secções 6.4.4.3 e 6.4.4.4), estas são funções que ajustam bem os dados nas regiões onde a curva exponencial é inadequada.

6.4.4.3. Detalhes da programação

Apresentam-se de seguida alguns aspectos do funcionamento de cada algoritmo usado para o ajuste de funções. Uma vez mais, as descrições aqui apresentadas estão particularizadas para o cálculo de uma das derivadas parciais apenas, mas a metodologia empregue para o cálculo das restantes derivadas parciais é análoga.

`calcula_dxex`

Este algoritmo está dividido em duas partes. Na 1ª parte são realizadas as seguintes operações:

1. Ajuste de um polinómio a EXH, usando para tal a função `polyfit`; O output de `polyfit` é o conjunto de parâmetros do polinómio ajustado.

2. Cálculo da derivada analítica de EXH, usando para tal a função `polyder`, ferramenta para derivação (analítica) de um polinómio ajustado por `polyfit`;

3. A função `polyval` avalia o output de `polyfit` e de `polyder` nos pontos de coordenadas do conjunto de dados.

A 2ª parte do algoritmo `calcula_dxex` diz respeito ao ajuste de funções a EXC, a componente heterogénea de EX. O algoritmo chama sequencialmente a seguinte série de algoritmos:

1. `fitcurve1`: ajusta uma exponencial aos dados até à primeira interface de cada linha. Caso não exista nenhuma interface nessa linha, então o algoritmo ajusta um polinómio de baixo grau. O output deste algoritmo é passado como input ao algoritmo seguinte;

2. `fitcurve2`: ajusta curvas aos restantes segmentos de cada linha dos dados. Para os segmentos que ocorrem entre duas interfaces, ajusta a soma de duas exponenciais, e para os segmentos que ocorrem entre uma interface e o fim da linha, ajusta uma única exponencial. O output deste algoritmo é passado como input ao algoritmo seguinte;

3. `myrunstest_x`: testa a qualidade dos ajustes efectuados nos pontos 1 e 2, usando um teste "runs", para testar a aleatoriedade dos resíduos. Calcula um parâmetro estatístico informativo dessa aleatoriedade para cada curva ajustada. O output deste algoritmo é passado como input ao algoritmo seguinte;

4. `fitcurvedemo_5`: avalia o parâmetro de aleatoriedade dos resíduos de cada ajuste. Os ajustes de má qualidade (resíduos não aleatórios) são calculados novamente, mas desta vez usando funções de ajuste mais adequadas.

Finalmente, são somadas as duas partes do campo eléctrico ajustado (EXfit = EXfit1 + EXfit2) e as duas partes da derivada (DxEX = DxEX1 + DxEX2).

Vejamos agora algumas particularidades do funcionamento de cada um dos algoritmos auxiliares a `calcula_dxex`.

`fitcurve1`

O funcionamento deste algoritmo consiste em duas etapas gerais:

1. Determinar o índice do 1º NaN que ocorre em cada linha, com recurso às funções `find` e `isnan` (is "Not a Number") do MATLAB. Por exemplo, para encontrar o 1º NaN da linha i na folha h (h = 1:101) de *xdata* (*array* correspondente à coordenada x), a sintaxe usada foi a seguinte:

```
indice = find(isnan(xdata(i,:,(h-1)*5+1)),1,'first'); (6.20)
```

2. Efectuar o ajuste de uma função usando como dados todos os pontos desde o início da linha até à coluna de índice j=`indice-1`. Se houver uma interface nessa linha (`if indice`), ajusta-se uma exponencial. Se não houver interfaces nessa linha (`else`), ajusta-se um polinómio, usando a função `polyfit`.

`fitcurve2`

Este algoritmo consiste na seguinte sequência de tarefas:

Avançar ao longo de cada linha enquanto houver NaN's. Assim que terminar a primeira sequência de NaN's, assinalar o valor de j. Depois avançar ao longo da linha até encontrar novamente NaN's. Assinalar novamente o valor de j, $j = k$. Se $k < 61$, ajustar a soma de duas exponenciais entre j e k; se $k = 61$ (é o fim da linha i) ajustar uma exponencial apenas, uma vez que não existe interface à direita a limitar o decaimento exponencial gerado na última interface.

`myrunstest_x`

Este algoritmo tem as seguintes etapas gerais:

1. Converter o vector de resíduos num vector binário (designado por '`logic`'), tendo em conta o sinal de cada resíduo (atribuir o valor "1" aos resíduos positivos e "0" aos resíduos negativos):

```
logic(1:n) = (residuos>0); (6.21)
```

2. Derivar o vector binário `logic` para obter apenas as mudanças de sinal dos resíduos, ou seja, as mudanças de "sequência". A derivada é zero quando não há mudança de sinal de `logic(i)` para `logic(i+1)`, e é igual a 1 ou -1 quando há mudança de sinal:

```
run = diff(logic); (6.22)
```

3. Calcular o valor absoluto do vector `run` e acrescentar um elemento a esse vector, correspondente à sequência inicial de resíduos, que deixou de ser contabilizada ao calcular a derivada:

```
run = abs(run); (6.23)
```

```
run = [1 run]; (6.24)
```

O vector `run` – vector das sequências – tem uma distribuição binomial. Nas restantes etapas do algoritmo, são calculadas as características dessa distribuição (valor médio e `z_score`).

`fitcurvedemo_5`

O algoritmo está dividido em duas partes: na 1ª parte inspecciona-se a qualidade de todos os ajustes que ocorrem até à 1ª interface de cada linha. Só são corrigidos ajustes em linhas onde haja interfaces do modelo geométrico do sulco, porque é onde se encontra a informação mais relevante. Nas restantes linhas os ajustes polinomiais são suficientes. Na 2ª parte do algoritmo, são tratados os ajustes que ocorrem entre pares de interfaces ou entre a última interface e o fim da respectiva linha. Em traços gerais, as etapas em cada uma das partes do algoritmo são as seguintes:

1. Em cada folha, encontrar os índices i das linhas onde a qualidade do ajuste seja baixa, através do critério "`abs(z_score)>1.96`";

2. Nas linhas onde o ajuste seja para corrigir, identificar novamente a extensão n dos dados a utilizar;

3. Calcular estimativas iniciais para os parâmetros $\{a,b,c,d\}$ da curva a ajustar, que será a polifunção de equação genérica

$$y(x)=\frac{a}{x}+bx^2+c\exp(x)+d\ ; \tag{6.25}$$

Estas estimativas são obtidas usando 4 pontos (x_i,y_i), $i=1,...,n$, dos dados, escolhidos aleatoriamente (usando a função `rand`) mas todos diferentes entre si, de forma a poder resolver o sistema de equações (**6.26**),

$$\begin{cases} \frac{1}{x_1}a+x_1^2b+\exp(x_1)c+d=y_1 \\ \frac{1}{x_2}a+x_2^2b+\exp(x_2)c+d=y_2 \\ \frac{1}{x_3}a+x_3^2b+\exp(x_3)c+d=y_3 \\ \frac{1}{x_4}a+x_4^2b+\exp(x_4)c+d=y_4 \end{cases}; \tag{6.26}$$

4. Calcular o novo ajuste usando a função `fminsearch` do MATLAB.

6.4.4.4. Escolha das funções de ajuste e grau dos polinómios

Nas sub-secções anteriores, foi descrita a metodologia de cálculo das derivadas parciais das componentes do campo eléctrico, tomando como exemplo o cálculo de E_{xx}. Como já foi referido, a metodologia é análoga para o cálculo de cada uma das 9 derivadas parciais E_{ij}, com as devidas diferenças, que surgem entre os ajustes ao longo das linhas e os ajustes ao longo das colunas. Por exemplo, os algoritmos para os ajustes ao longo de z ficam bastante simplificados pelo facto de que ao longo de qualquer coluna de uma matriz de dados existirem sempre duas interfaces (CSF/córtex e córtex/substância branca).

Excluindo estas diferenças óbvias, há ainda diferenças ao nível do grau dos polinómios escolhidos para cada componente cartesiana do campo eléctrico. A **Tabela 6.2** apresenta todas as funções utilizadas para os ajustes e o grau dos polinómios usados, em cada caso.

Tabela 6.2

Dados	Função ajustada		Dados	Função ajustada
$E_x^h(x)$	pol[a], n = 2		$E_x^c(x)$	pol, n = 4; exp[b]; exp1+exp2[c]; poli-função
$E_x^h(y)$	pol, n = 2		$E_x^c(y)$	pol, n = 2
$E_x^h(z)$	pol, n = 4		$E_x^c(z)$	exp; exp1+exp2; poli-função
$E_y^h(x)$	pol, n = 2		$E_y(x)$	pol, n = 4
$E_y^h(y)$	pol, n = 3		$E_y(y)$	pol, n = 4
$E_y^h(z)$	pol, n = 3		$E_y(z)$	pol, n = 4
$E_z^h(x)$	--		$E_z^c(x)$	pol, n = 4; exp; exp1+exp2; poli-função
$E_z^h(y)$	--		$E_z^c(y)$	pol, n = 4
$E_z^h(z)$	--		$E_z^c(z)$	exp; exp1+exp2; lor[d]

Legenda: a. pol = polinómio; b. exp: exponencial; c. exp1+exp2: soma de duas exponenciais; d. lor = lorentziana.

A metodologia para a escolha do grau dos polinómios, nos casos em que os ajustes polinomiais se aplicam, consistiu na inspecção visual da variação de cada componente E_i ($i = x, y, z$), ao longo de várias linhas e colunas, e na adequação de vários polinómios, ajustados a esses dados usando a ferramenta de ajuste "Basic Fitting" do MATLAB. Esta inspecção dos dados, num varrimento esparso, mas homogéneo, da ROI, teve como alvo obter uma generalização da variação espacial de cada componente E_i dentro da ROI, para se poder usar apenas um único grau polinomial, nos casos em que estes se aplicam.

Para casos mais delicados, em que nem os ajustes polinomiais nem os ajustes por exponenciais são adequados, a escolha foi feita recorrendo a um software de ajuste de curvas, disponível online (ZunZun.com, disponível em www.zunzun.com). Este software testa um pacote de curvas aos dados, pelo MMQ, devolvendo os parâmetros das curvas ajustadas e a soma dos quadrados dos resíduos, permitindo assim ao utilizador escolher qual o tipo de curva mais adequado aos seus dados. De todos os segmentos de dados ajustados neste software, foi possível seleccionar duas curvas relevantes para os nossos dados e fáceis de implementar em algoritmos de MATLAB. Essas curvas são a poli-função já referida (**6.25**) e a lorentziana com *offset*,

$$y(x)=\frac{a}{1+\left(\frac{x-b}{c}\right)}+d\,, \tag{6.27}$$

onde $\{a,b,c,d\}$ são os parâmetros da curva.

6.5. Correcção do ruído

6.5.1. Introdução

Nesta secção será apresentado o trabalho desenvolvido para a correcção do ruído numérico existente nos dados. O ruído aqui tratado é aquele que ocorre nas interfaces entre os vários tecidos – ou subdomínios – do modelo FEM do córtex cerebral, e que se verificou afectar significativamente os resultados, ao nível da amplitude do gradiente do campo eléctrico: dado que as funções ajustadas aos dados, entre as várias interfaces, são primordialmente funções exponenciais do tipo $f(x)=Ae^{B(x-x_0)}+C$, que decrescem a partir da interface x_0, os parâmetros $\{A,B,C\}$ da curva ajustada são muito influenciados pela amplitude do campo eléctrico no ponto x_0, por causa do efeito de "alavanca". Pretende-se por isso que o valor das várias componentes do campo eléctrico, de um lado e do outro de cada interface, estejam correctos, para que se possa obter uma estimativa das funções de activação da TMS tão correcta quanto possível. Além disso, verificou-se que a ocorrência deste tipo de ruído não é esporádica. Por estes dois motivos considerou-se importante empreender algum esforço na correcção deste tipo de ruído, o que também justifica a pertinência da descrição desse trabalho nesta tese de doutoramento.

O processo de correcção do ruído envolve apenas as componentes do campo eléctrico que são descontínuas nas interfaces, ou seja, E_x e E_z, juntamente com as respectivas derivadas parciais

ao longo das direcções afectas às interfaces, que são as direcções x e z. Como foi visto na secção anterior (Secção 6.4), a componente E_y é ajustada por polinómios, ao longo de qualquer direcção (x, y e z), bem como as funções $E_x(y)$ e $E_z(y)$, pelo que as derivadas parciais $\frac{\partial E_i}{\partial y}$ não são muito afectadas pela existência dos picos de ruído nas interfaces.

Desconhece-se o motivo da ocorrência deste ruído. Podemos apenas especular se estará associado a alguma debilidade na ferramenta de exportação do software Comsol Multiphysics que se manifesta na exportação de variáveis descontínuas. No entanto, essa é uma questão que ultrapassa o âmbito deste trabalho.

Os tópicos gerais abordados nesta secção são a escolha dos critérios de correcção do ruído, a metodologia e os algoritmos, e finalmente as especificidades de cada uma das derivadas parciais no que toca aos critérios de correcção.

6.5.2. Critérios gerais de correcção do ruído

Os critérios de correcção foram definidos posteriormente ao 1º cálculo das derivadas parciais $\frac{\partial E_i}{\partial x_j}$, e de forma empírica, por inspecção visual dos resultados. Os valores máximos esperados para as derivadas parciais das componentes do campo eléctrico são da ordem de 6×10^3 V/m^2 (resultados obtidos por Ludovic Correia, comunicação pessoal). Foram encontrados, em todas as derivadas calculadas, vários picos com uma ou duas ordens de grandeza superiores à ordem de grandeza máxima esperada. Estes picos nas derivadas surgiram associados a pontos nos dados (campo eléctrico) onde a amplitude é muito superior à dos pontos vizinhos. Concretizando, a derivada $\frac{\partial E_x^c}{\partial z}$ apresentava picos isolados com amplitude entre 10^5 V/m^2 e 10^6 V/m^2, sendo que estes picos estavam associados a pontos $E_x^c(i,j,k)$ tais que

$$\left|E_x^c(i,j,k) - E_x^c(i\pm1,j,k)\right| \geq 10 \qquad (6.28)$$

e

$$\left(E_x^c(i,j,k) - E_x^c(i+1,j,k)\right) * \left(E_x^c(i,j,k) - E_x^c(i-1,j,k)\right) > 0\,. \qquad (6.29)$$

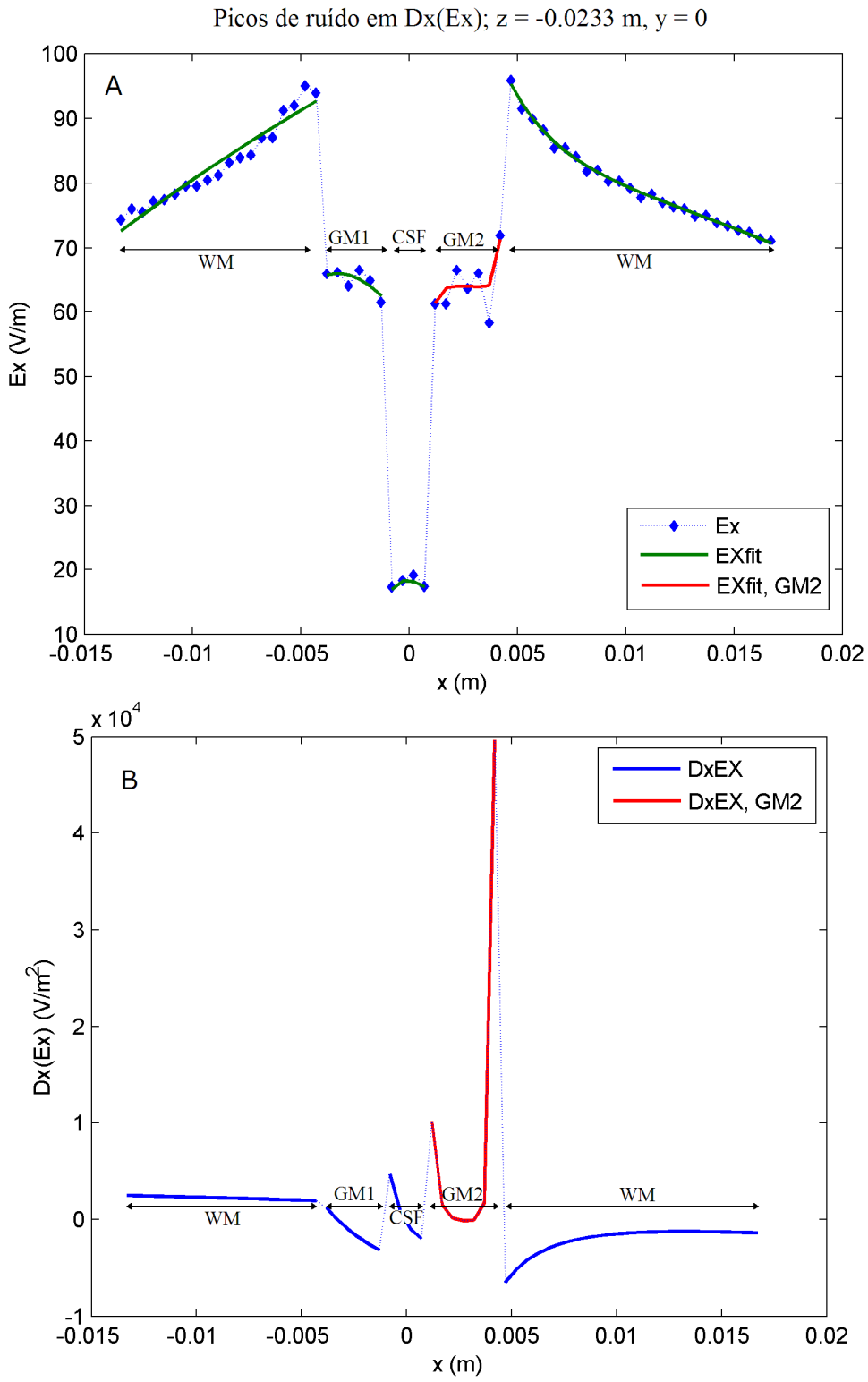

Figura 6.10: Ruído detectado na derivada. **A**: exemplo de ajuste a uma linha de E_x, onde se dá destaque ao segmento de pontos (linha vermelha) que dá origem ao pico espúrio na derivada (gráfico **B**, linha vermelha). Indicação dos subdomínios: WM, substância branca; GM, substância cinzenta; CSF, líquido cefalorraquidiano. As funções representadas são: EX, matriz de E_x; EXfit, E_x ajustado; Dx(Ex), derivada parcial $\partial E_x / \partial x$.

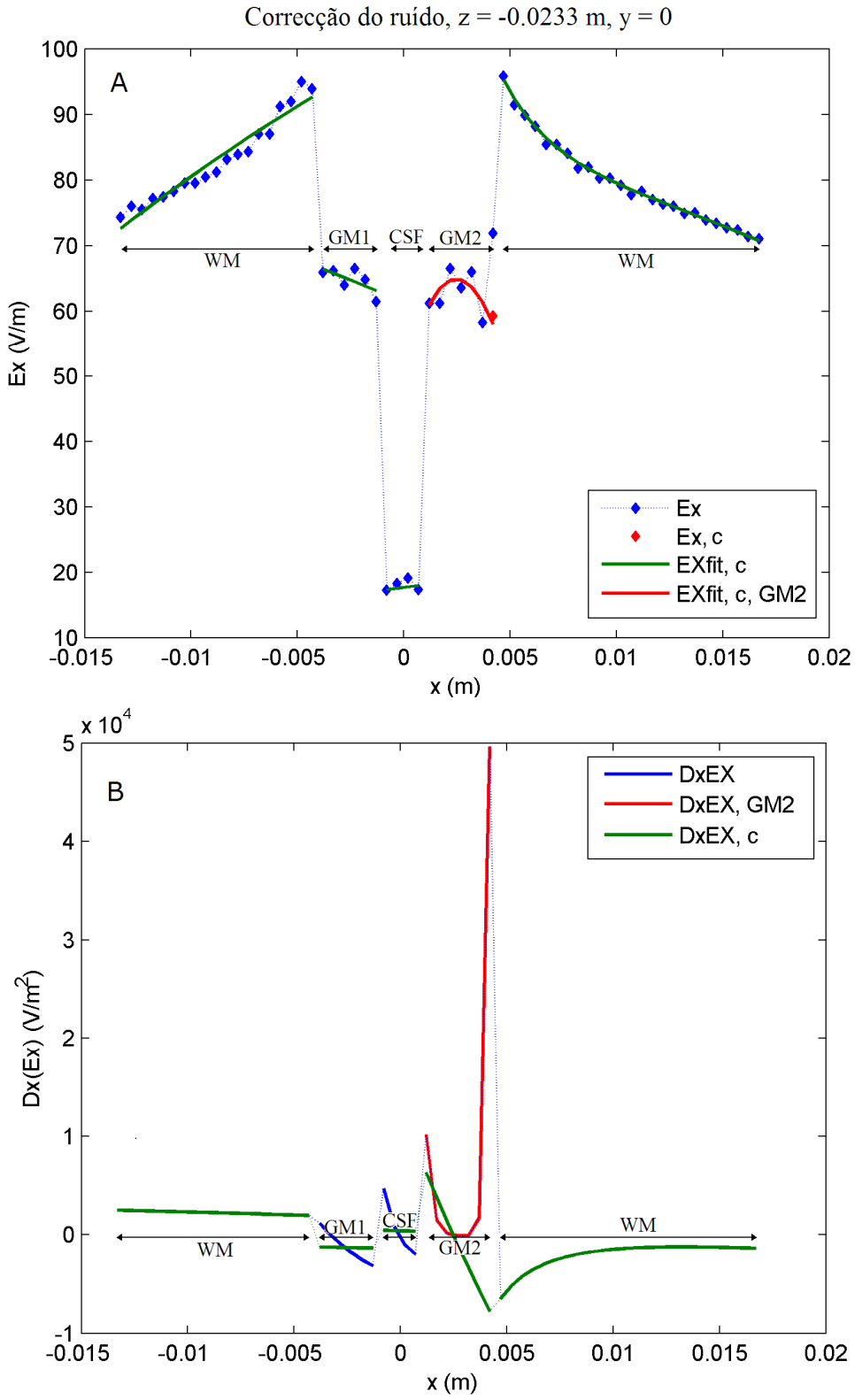

Figura 6.11: Resultado da correcção do ruído presente nos dados apresentados na Figura 6.10. **A**: Correcção do ruído em E_x e cálculo de um novo ajuste no segmento de dados (a vermelho) onde se encontrou um ponto com ruído. **B**: derivada $\partial E_x/\partial x$ dos ajustes em **A**. WM, substância branca; CSF, líquido cefalorraquidiano; GM, substância cinzenta. "EX", matriz de E_x; "EX, c", matriz de E_x corrigida (sem ruído); "EXfit", E_x ajustado; "EXfit, c": E_x, c, ajustado; "Dx(Ex)", derivada parcial $\partial E_x/\partial x$.

Em (**6.29**) o asterisco siboliza a multiplicação escalar. A inspecção visual da distribuição espacial de E_x^c ao longo de z (o que corresponde, nas matrizes, a variar o índice de linha, mantendo o índice de coluna fixo), também apoiou a ideia de que um salto de 10 V/m entre pontos adjacentes na matriz (**6.28**) é excessivo e não traduz a variação normal de E_x^c neste caso particular. Assim, neste caso, um dos critérios para a correcção dos valores de uma derivada parcial consistiu na detecção de um salto maior ou igual a 10 V/m na matriz de campo eléctrico correspondente.

Por sua vez, a correcção consistiu em atribuir aos pontos $E_x^c(i, j, k)$ que verificassem as condições (**6.28**) e (**6.29**) a amplitude do vizinho mais próximo que pertença ao mesmo subdomínio, ou seja, que pertença ao mesmo subconjunto de pontos limitados por duas interfaces consecutivas.

Verificou-se, no entanto, que os critérios de correcção (**6.28**) e (**6.29**) não permitem corrigir todos os picos espúrios nas derivadas. Assim, incluiu-se um segundo par de critérios de correcção de ruído, que consiste em identificar os picos na própria matriz da derivada. Por exemplo, na derivada $\frac{\partial E_x}{\partial x}$ foram detectados pontos $\frac{\partial E_x}{\partial x}(i, j, k)$ tais que

$$\left|\frac{\partial E_x}{\partial x}(i, j, k) - \frac{\partial E_x}{\partial x}(i, j \pm 1, k)\right| > 10^4 \qquad (6.30)$$

e

$$\left(\frac{\partial E_x}{\partial x}(i, j, k) - \frac{\partial E_x}{\partial x}(i, j+1, k)\right) * \left(\frac{\partial E_x}{\partial x}(i, j, k) - \frac{\partial E_x}{\partial x}(i, j-1, k)\right) > 0\,. \qquad (6.31)$$

Em (**6.31**) o asterisco simboliza a multiplicação escalar. As condições (**6.30**) e (**6.31**) definem os picos de derivada identificados neste trabalho de correcção de ruído. A **Figura 6.10** ilustra um exemplo desta situação. O ruído nesse caso é identificado pelo pico na derivada, e não na matriz do campo eléctrico.

Uma vez que nem todos os picos de derivada, definidos por (**6.30**) e (**6.31**), têm origem em picos de ruído no campo eléctrico tal como definidos por (**6.28**) e (**6.29**), decidiu-se aplicar ambos os pares de condições, como critérios de correcção de ruído, a cada matriz de campo eléctrico, E_i, e a cada matriz de derivada, E_{ij}.

6.5.3. Etapas da programação

A correcção do ruído consistiu em três etapas gerais: 1) a detecção da posição (i, j, k) dos picos de ruído, quer na matriz da derivada $\frac{\partial E_i}{\partial x_j}$, quer na matriz da componente do campo eléctrico correspondente, E_i; 2) a correcção dos valores de campo eléctrico $E_i(i, j, k)$ nos pontos onde o ruído foi detectado, por valores considerados "razoáveis"; e 3) a repetição do cálculo dos ajustes de funções nas linhas (ou colunas, no caso de ajustes ao longo de z) da matriz E_i onde foi detectado ruído, e consequente cálculo das novas derivadas $\frac{\partial E_i}{\partial x_j}$ nessas linhas (colunas).

Para este processo de correcção foram criados vários algoritmos, que se apresentam de seguida, realçando um ou outro aspecto de cada um.

`corrige_dxex`

Com este algoritmo corrige-se o ruído. O algoritmo está dividido em 4 etapas:

1. Criar uma matriz de zeros (matriz `pico_derivada`), com as mesmas dimensões das matrizes de dados ($N_z \times N_x \times N_y = 81 \times 61 \times 101$). De seguida, encontrar ruído na matriz E_x^c. Por cada elemento $E_x^c(i, j, k)$ com ruído, acrescentar um "1" ao correspondente elemento `pico_derivada(i,j,k)`.

2. Encontrar picos de ruído na matriz $\frac{\partial E_x}{\partial x}$. Por cada elemento $\frac{\partial E_x}{\partial x}(i, j, k)$ com ruído, acrescentar um "1" ao correspondente elemento `pico_derivada(i,j,k)`.

3. Criar a matriz dos índices-coluna das interfaces em cada linha (matriz `xinte`).

4. Corrigir os pontos de $E_x^c(i, j, k)$ onde há ruído, atribuindo a cada um desses pontos a amplitude do vizinho mais próximo que pertença ao mesmo subdomínio e que não seja também um ponto de ruído. Para tal usa-se a matriz das interfaces, `xinte`, e a posição dos vários pontos de ruído em relação às interfaces existentes nessa linha.

`splitline_x`

A matriz E_x^c corrigida é submetida a este algoritmo, para uma nova divisão de cada folha k ($k = 1, ..., 101$) de acordo com as interfaces existentes em cada linha (Secção 6.4.3).

`calcula_dxex_small`

Esta função substitui os ajustes nas linhas onde foi detectado ruído, por novos ajustes, usando a matriz de campo eléctrico E_x^c corrigida. Para tal chama as funções `fitcurve1_small`, `fitcurve2_small`, `myrunstest_x` e `fitcurvedemo_5`. Estas duas últimas funções são as já usadas na primeira fase do cálculo de ajustes e derivadas (Secção 6.4.4.3). As outras duas funções são adaptações das correspondentes funções `fitcurve1` e `fitcurve2`.

`fitcurve1_small`

Identifica as linhas de E_x^c onde foi detectado ruído e efectua ajustes apenas nessas linhas, conservando os restantes ajustes (calculados anteriormente por `calcula_dxex` e as suas funções auxiliares). Este algoritmo corrige apenas os ajustes dos segmentos de dados correspondentes ao primeiro subdomínio, i.e., entre o início da linha e a 1ª interface.

`fitcurve2_small`

Identifica as linhas de E_x^c onde foi detectado ruído e efectua ajustes apenas nessas linhas, conservando os restantes ajustes (calculados anteriormente por `calcula_dxex` e as suas funções auxiliares). Este algoritmo é responsável por alterar qualquer ajuste entre o 2º e o 5º subdomínios de cada linha. O algoritmo não é muito sofisticado, no sentido em que altera todos os ajustes das linhas onde foi detectado algum pico de ruído.

6.5.4. Resultados

A **Figura 6.11** ilustra os resultados deste processo de correcção de ruído. Na sequência do problema mostrado na **Figura 6.10**, na **Figura 6.11** mostra-se o resultado da correcção efectuada nessa mesma linha (linha 61/81 no plano $y = 0$, correspondente a z = -0.0233 m). O ajuste ao segmento de dados onde o ruído foi corrigido, bem como a derivada desse ajuste, aparecem a vermelho (**Figura 6.11**).

Comparando as duas figuras, vemos que só foi alterada a amplitude de um único ponto, o último ponto do segmento “GM2”. No entanto, esta pequena alteração teve um impacto importante na amplitude da derivada parcial $\frac{\partial E_x}{\partial x}$. A correcção efectuada, embora se baseie num critério empírico (a existência de um pico espúrio na derivada), pode ser justificada com base na teoria. De facto, espera-se que a amplitude de E_x dentro do córtex (“GM2”) diminua à medida que nos aproximamos da interface GM-WM, por causa da razão entre as condutividades eléctricas dos dois meios. Como se pode observar na **Figura 6.10 A**, essa é a tendência geral dos dados dentro

do subdomínio "GM2". A amplitude do último ponto desse subdomínio afasta-se claramente dessa tendência geral.

Verificamos ainda que a amplitude de $\frac{\partial E_x}{\partial x}$ também sofreu alterações nos outros subdomínios da linha representada na **Figura 6.10** e na **Figura 6.11**, e não apenas no subdomínio onde foi detectado ruído. Como já foi referido, os algoritmos de correcção dos ajustes, ou seja, `calcula_dxex_small`, `fitcurve1_small` e `fitcurve2_small`, calculam novamente todos os ajustes de uma linha onde exista ruído, mesmo que esse ruído só esteja presente num dos subdomínios dessa linha. Como a função `fminsearch` é empregue usando estimativas iniciais aleatórias para os parâmetros da curva a ajustar, é de esperar que haja diferenças nos valores finais dos parâmetros das curvas ajustadas, de cada vez que se correm os algoritmos de correcção. Esta é uma limitação dos algoritmos desenvolvidos, mas que se considera de pouca importância para os resultados finais deste trabalho.

6.5.5. Particularidades da correcção de cada derivada

De um modo geral, a metodologia de correcção de ruído é transversal a qualquer uma das quatro derivadas parciais, $\frac{\partial E_x}{\partial x}$, $\frac{\partial E_x}{\partial z}$, $\frac{\partial E_z}{\partial x}$ e $\frac{\partial E_z}{\partial z}$, mudando essencialmente os valores dos critérios de correcção e fazendo as devidas alterações para os casos em que os ajustes se processam ao longo das colunas das matrizes (para o cálculo das derivadas em ordem a z).

Tabela 6.3

Derivada	Critério 1: $L1$ (V/m)	Critério 2: $L2$ (V/m^2)
$\partial E_x/\partial x$	8	10^4
$\partial E_x/\partial z$	8	10^4
$\partial E_z/\partial x$	1.5	10^4
$\partial E_z/\partial z$	5	10^4

Os valores dos critérios de correcção para cada um dos quatro casos são apresentados na **Tabela 6.3**, tendo em consideração que a definição dos Critérios 1 e 2 (**Tabela 6.3**) é a seguinte:

Critério 1: $\left|E_i(i,j,k) - E_i(i,j\pm1,k)\right| \geq L1$ ou $\left|E_i(i,j,k) - E_i(i\pm1,j,k)\right| \geq L1$, para os ajustes ao longo de linhas ou ao longo de colunas, respectivamente, sendo $L1$ o limiar, em V/m, acima do qual a amplitude do ponto $E_i(i,j,k)$ é corrigida;

Critério 2: $\left|\frac{\partial E_i}{\partial x_j}(i,j,k)-\frac{\partial E_i}{\partial x_j}(i,j\pm 1,k)\right|>L2$ ou $\left|\frac{\partial E_i}{\partial x_j}(i,j,k)-\frac{\partial E_i}{\partial x_j}(i\pm 1,j,k)\right|>L2$, para os ajustes ao longo de linhas ou ao longo de colunas, respectivamente, sendo $L2$ o limiar, em V/m^2, acima do qual a amplitude do ponto $\frac{\partial E_i}{\partial x_j}(i,j,k)$ é corrigida.

6.6. Conclusão

No presente capítulo, foi apresentada toda a metodologia de cálculo das projecções tangencial e normal do campo eléctrico em relação ao córtex, e das derivadas parciais do campo eléctrico, de forma a obter a quantificação dos mecanismos de estimulação (**6.4**) – (**6.7**), (**6.12**) e (**6.13**). Nas expressões (**6.4**) – (**6.7**), (**6.12**) e (**6.13**), o campo eléctrico e o seu gradiente são devidamente ponderados por λ ou por λ^2, consoante o caso, passando a representar amplitudes de despolarizações locais (em mV) das membranas neuronais. Este é o ponto de partida para traçar estimativas sobre os locais de activação e as populações neuronais afectadas pela TMS no modelo do sulco cortical utilizado neste estudo (**Figura 5.2**).

Capítulo 7:

Os Mecanismos de Activação da TMS Induzidos no Modelo do Córtex

7.1. Introdução

Os mecanismos de activação da TMS, (**6.4**) – (**6.7**) e (**6.12**) – (**6.13**), foram calculados no modelo do córtex (**Figura 5.2**). Numa primeira fase, o modelo, que é heterogéneo, foi comparado com um modelo homogéneo equivalente, com o objectivo de averiguar os efeitos das heterogeneidades do presente modelo nas distribuições espaciais dos mecanismos de activação. Numa segunda fase, as distribuições espaciais dos mecanismos de activação no modelo heterogéneo foram quantificadas para valores da constante λ concordantes com a informação disponível na literatura. Desta forma, foi obtida uma primeira estimativa da importância relativa de cada mecanismo de activação no recrutamento de populações neuronais, e dos locais de acção de cada mecanismo.

Na TMS do córtex motor, há dois tipos fundamentais de resposta cortical: as ondas I ("indirectas"), que se pensa serem o resultado da activação transsináptica de neurónios do tracto corticospinhal, e as ondas D ("directas"), que, devido à sua curta latência, deverão ser o resultado da estimulação directa de axónios do tracto corticospinhal (Terao e Ugawa, 2002). Um estímulo monofásico aplicado sobre a região da mão do córtex motor primário (ou M1), com direcção posterior-anterior (PA) das correntes induzidas no cérebro, parece recrutar, com maior facilidade, as ondas I do que as ondas D. O recrutamento de ondas D só passa a ocorrer com maior frequência para intensidades do estímulo acima do limiar motor (Day et al., 1989; Di Lazzaro et al., 2004). No entanto, se o estímulo monofásico induzir correntes eléctricas com direcção lateral-medial (LM), as ondas D passam a ocorrer com maior frequência (Di Lazzaro et al., 2004). Esta diferença de resposta para diferentes direcções do estímulo poderá estar relacionada com a complexa geometria do sulco central na região da mão (Yousry et al., 1997).

O campo eléctrico induzido pela TMS no cérebro é essencialmente tangente ao escalpe, ao qual o envelope do córtex cerebral também é aproximadamente tangente. Uma vez que o campo eléctrico estimula preferencialmente fibras nervosas que lhe sejam paralelas (Capítulo 3), é de esperar que as correntes induzidas em TMS recrutem preferencialmente células que se alinhem tangencialmente ao escalpe, nomeadamente interneurónios e outras fibras intracorticais horizontais, localizados nas circunvoluções, ou neurónios perpendiculares (piramidais ou não piramidais), localizados em profundidade nas paredes dos sulcos.

O tipo de populações neuronais recrutadas em TMS, e particularmente em estimulação monofásica PA, depende da profundidade eficaz atingida pelo campo induzido. Day et al. (1989) interpretaram a prevalência de ondas I em TMS do córtex motor como sendo uma consequência do curto alcance do campo eléctrico. Day et al. (1989) defenderam ainda que as ondas I se deviam, essencialmente, ao recrutamento de interneurónios horizontais localizados na circunvolução pré-central, pondo assim de parte a possibilidade de que essas ondas se pudessem dever também à estimulação de células piramidais. Existem, no entanto, argumentos contra a hipótese de Day et al. (1989). Fox et al. (2004), num estudo simultâneo de TMS e PET, obtiveram respostas fisiológicas em profundidade, ao nível das paredes do sulco central, que parecem dever-se à activação de neurónios piramidais. Por outro lado, a hipótese de Day et al. (1989) de que a TMS PA recruta essencialmente interneurónios horizontais, não explica a dependência da resposta cortical com a orientação da bobine, tal como foi relatada por Mills et al. (1992), uma vez que a distribuição de orientações dos interneurónios horizontais é isotrópica (Fox et al., 2004). Como tal, a resposta cortical à TMS não se pode dever exclusivamente ao recrutamento de interneurónios horizontais na circunvolução. Ao aplicar os resultados do presente trabalho ao caso da estimulação monofásica PA do córtex motor, propondo previsões acerca das populações neuronais estimuladas e da profundidade máxima de estimulação, espera-se poder trazer alguma clarificação a este debate.

Para obter estimativas de recrutamento de células neste trabalho, para além de dispor das distribuições espaciais do campo eléctrico e do seu gradiente, é necessário dispor ainda de valores apropriados para a constante de comprimento λ, que consta nas expressões dos mecanismos de activação, (**6.4**) – (**6.7**) e (**6.12**) – (**6.13**), bem como de uma estimativa para o limiar de estimulação, V_{Th}, com o qual cada mecanismo de estimulação deve ser comparado para saber se há recrutamento neuronal ou não. Na literatura, a informação disponível acerca dos valores da constante de comprimento λ das membranas neuronais é muito escassa (Manola et al., 2007). No entanto, para os neurónios piramidais essa informação está disponível (Lassek, 1942). Considerando a gama de valores de λ nas células do tracto corticospinhal (Lassek, 1942) e tendo em conta que as células piramidais são os neurónios mais abundantes no córtex cerebral (Capítulo 2), como primeira aproximação será usado o valor $\lambda = 1$ mm como valor médio para todos os neurónios do córtex. Para averiguar a possibilidade de activação dos neurónios de maior diâmetro, que deverão ser mais facilmente estimulados do que os de menor diâmetro (Basser e Roth, 1991), usar-se-á também o valor $\lambda = 2$ mm, tendo como alvo esses neurónios (células de Betz). Quanto à estimativa para o limiar de estimulação, esta foi obtida com base na informação presente em (Basser e Roth, 1991). Os detalhes do método empregue encontram-se descritos no Anexo ao Capítulo 7 (**A.7.1**).

O trabalho descrito neste capítulo deu origem às seguintes comunicações e publicações:

- Silva S, Basser PJ, Miranda PC. *The activating functions for neuronal stimulation induced by TMS on a stylized model of the cerebral cortex,* apresentação sob a forma de póster na conferência BioMag 2006, Vancouver, Canadá.

- Silva S, Basser PJ, Miranda PC. *The Activation Function of TMS on a Finite Element Model of a Cortical Sulcus,* apresentação oral na 29th IEEE EMBS Annual International Conference, 2007, Lyon, França.

- Silva S, Basser PJ, Miranda PC. *The activation function of TMS on a finite element model of a cortical sulcus*. Conference Procceedings of the IEEE Eng Med Biol Soc. 2007;1:6656-6659.

- Silva S, Basser PJ, Miranda PC. *Elucidating the mechanisms and foci of neuronal excitation by Transcranial Magnetic Stimulation using a finite element model of a cortical sulcus*. Clinical Neurophysiology 2008;119:2405-2413.

7.2. Valores de λ e Limiar de Estimulação

7.2.1. Valores de λ

Cada mecanismo de activação actua em populações neuronais específicas, cujas membranas celulares, por sua vez, têm diferentes valores da constante de comprimento λ. Por exemplo, o mecanismo do salto do campo eléctrico (**6.7**) actua exclusivamente em células piramidais, pois estas são as únicas cujos axónios atravessam a parede do sulco. Por sua vez, o mecanismo (**6.5**), associado às terminações neuronais, actua somente em células cujas terminações se encontrem dentro do córtex cerebral, já que não há terminações neuronais na substância branca e as terminações que ocorram abaixo do córtex (por exemplo, no tálamo) não serão atingidas, porque a amplitude do campo eléctrico tem uma profundidade de alcance de apenas alguns centímetros (ver, por exemplo, Terao e Ugawa, 2002). O mecanismo (**6.5**), $-\lambda E_n$, ponderado pelo factor multiplicativo ½ (**6.6**), é também responsável pela estimulação de neurónios ao nível das dobras do axónio, dobras estas que ocorrem essencialmente em neurónios piramidais. Além disso, os mecanismos (**6.5**) e (**6.6**) actuam somente em células cujos eixos estejam alinhados segundo a direcção normal à superfície do córtex (Capítulo 2), pelo que as fibras com orientação paralela à superfície do córtex não serão alvo desses mecanismos.

Assim, sistematizando, tem-se então que as células alvo de $-\lambda E_n$ e do mecanismo de estimulação $-\lambda^2\left(\vec{n}^T\left(\nabla\vec{E}\right)\vec{n}\right)$, (**6.4**), são 1) células do tacto corticospinhal e fibras de associação cortico-corticais (ambos os grupos constituídos por células piramidais), uma vez que estas se propagam perpendicularmente à superfície do córtex e efectuam uma ou mais dobras no seu percurso, e 2) os interneurónios e os colaterais de axónios piramidais, que se alinham perpendicularmente à superfície do córtex; as células alvo do salto do campo eléctrico, como já foi referido, são todas as células piramidais, eferentes ou aferentes. No que toca a $-\lambda E_t$ e ao mecanismo (**6.13**), as células alvo são os axónios dos interneurónios paralelos ao córtex (i.e., à sua superfície), bem como os colaterais de axónios piramidais que também se propaguem paralelamente à superfície do córtex.

As fibras do tracto corticospinhal podem pertencer a um de três grupos, quando classificadas de acordo com o seu diâmetro externo, d_0, que, no caso dos axónios mielinizados, corresponde ao diâmetro do axónio incluindo a camada de mielina. Seguindo a classificação atribuída por Lassek (1942) tem-se que as fibras pequenas têm um diâmetro de 1-4 μm, as fibras médias têm diâmetros de 5-10 μm, e as fibras grandes são todas aquelas para as quais d_0 se encontra entre 11 e 20 μm (Lassek, 1942). Usando a relação de escala entre as grandezas λ e d_0, deduzida por Basser e Roth (1991),

$$\lambda = 117 d_0, \qquad (7.1)$$

podemos finalmente estimar os intervalos de valores de λ para cada grupo de fibras. Assim, para as fibras pequenas, λ tem valores na gama 0.12-0.47 mm, para as fibras médias, λ tem valores na gama 0.49-1.17 mm, e para as fibras grandes, λ tem valores na gama 1.29-2.34 mm.

Presume-se que as fibras horizontais (que são exclusivamente interneurónios ou colaterais de axónios piramidais) e as fibras de associação cortico-corticais tenham diâmetros globalmente inferiores aos das células corticospinhais (Manola et al., 2007), embora os valores dos diâmetros dessas duas populações neuronais sejam, em grande medida, desconhecidos. Aqui consideraremos que os grandes diâmetros (11-20 μm) estão reservados para as células corticospinhais, e que, portanto, as células das restantes populações têm diâmetros, ou pequenos, ou, quanto muito, médios. É de referir ainda que o diâmetro mais pequeno medido no tracto corticospinhal é de 1 μm, enquanto que, considerando todo o sistema nervoso central, foram já encontradas fibras (axónios) mielinizadas com diâmetros tão pequenos quanto 0.2 μm (Waxman e Bennett, 1972; Ritchie, 1982). Assim, as previsões acerca da estimulação de fibras

que não as do tracto corticospinhal deverão incluir este limite inferior para o diâmetro das mesmas.

7.2.2. Limiar de Estimulação

Como já foi referido (Capítulo 4), a resposta da membrana celular a um estímulo (campo eléctrico) depende da duração desse estímulo. Para provocar na membrana uma despolarização local de amplitude igual a 20 mV, que corresponde ao limiar de despolarização intrínseco típico das membranas neuronais (Basser e Roth, 1991), a amplitude de um estímulo de curta duração tem de ser maior do que a amplitude de um estímulo longo. Assumindo uma duração de estímulo de cerca de 150 μs, que é um valor típico em TMS (Barker et al., 1991), e usando o modelo passivo da equação do cabo para axónios mielinizados proposto por Basser e Roth (1991), estimou-se que a intensidade limiar do estímulo de 150 μs tem de ser tal que a despolarização de estado estacionário das membranas celulares seja de cerca de 52 mV. Este valor foi calculado com base na equação (26) de Basser e Roth (1991), para a variação temporal do potencial transmembranar $V(t)$ no local onde o gradiente negativo do campo eléctrico ao longo do eixo x dos axónios, $-\frac{\partial E_x}{\partial x}$, atinge o seu valor máximo,

$$V(t)=\frac{-S_{em}}{\beta-\alpha}\left\{\left[\frac{\alpha}{1-T\alpha}-\frac{\beta}{1-T\beta}\right]e^{-\frac{t}{T}}-\frac{\alpha}{1-T\alpha}e^{-\alpha t}+\frac{\beta}{1-T\beta}e^{-\beta t}\right\}, \qquad (7.2)$$

onde $S_{em}=\frac{\lambda^2}{V_T}\left.\frac{\partial E_x}{\partial x}\right|_{\max}$ corresponde ao número de estimulação electromagnética (Basser e Roth, 1991), que nos dá a razão entre a amplitude máxima do estímulo de TMS – ou seja, $\lambda^2\left.\frac{\partial E_x}{\partial x}\right|_{\max}$ – e o limiar de estimulação intrínseco de um neurónio ($V_T \approx 20$ mV). Os restantes parâmetros que constam da equação (**7.2**) estão todos associados à duração τ_c do impulso de estimulação (ver Capítulo 4) e à razão entre τ_c e a constante de tempo τ da membrana celular (Basser e Roth, 1991): $T=\frac{\tau}{\tau_c}$, $\alpha=\tau_c(\omega_1-\omega_2)$ e $\beta=\tau_c(\omega_1+\omega_2)$, sendo ω_1 e ω_2 parâmetros do circuito RLC do estimulador magnético (Capítulo 4).

Na equação (**7.2**), $V(t)$ é uma função normalizada. Ocorre o disparo de um potencial de acção desde que $V(t)=1$. Usando os valores dos parâmetros que constam em Basser e Roth (1991), tem-se que $\tau=38.8$ μs e $\tau_c=157$ μs, o que resulta numa fracção $\frac{\tau_c}{\tau}$ cujo valor aproximado é

3.86. O problema de saber qual é o valor mínimo da intensidade do estímulo necessário para atingir o disparo de um potencial de acção, tendo em conta que o estímulo tem a duração de 157 μs, é o problema de encontrar o valor mínimo de S_{em} para o qual $V(t)=1$. Analisando o gráfico da Fig. 8 de Basser e Roth (1991), estima-se que o valor de S_{em} procurado se encontre entre 2 e 10. Desenvolveu-se um pequeno algoritmo (**Anexo A.7.1**) para encontrar o valor aproximado de S_{em}, tendo sido encontrado o valor de 2.614. Dado que S_{em} é a razão entre a amplitude do estímulo e o limiar de estimulação intrínseco, conclui-se que

$$\lambda^2 \frac{\partial E_x}{\partial x}\bigg|_{\max} = V_T S_{em} \approx 52 \text{ mV}. \qquad (7.3)$$

Assumindo o mesmo modelo membranar para todos os neurónios corticais, diremos então que a amplitude de cada mecanismo de estimulação tem de ser comparada com o limiar de 52 mV. Se um dado mecanismo de estimulação atingir valores iguais ou superiores a 52 mV, assumiremos que as células-alvo desse mecanismo foram activadas, tendo ocorrido o disparo de potenciais de acção.

7.3. Resultados

7.3.1. Modelo Heterogéneo versus Modelo Homogéneo

Os resultados, analisados em termos das projecções perpendicular e tangencial de cada mecanismo de activação, encontram-se resumidos nas **Figuras 7.1** e **7.2**. Para simplificar a referência aos mecanismos de estimulação, foi adoptada uma nomenclatura nas **Figuras 7.1** e **7.2** que em alguns casos será usada, ao longo do texto, em alternativa às expressões matemáticas correspondentes. Assim, o mecanismo $-\lambda E_n$ (**6.5**) será designado por "componente perpendicular de E", o mecanismo $-\lambda^2\left(\vec{n}^T\left(\nabla\vec{E}\right)\vec{n}\right)$ (**6.4**), dado que envolve a projecção do gradiente do campo eléctrico segundo a direcção da normal $\vec{n}$ à superfície do córtex, será designado por "gradiente perpendicular", e o mecanismo $-\lambda\frac{\Delta E_n}{2}$ (**6.7**) será designado por "salto do campo eléctrico". No que toca aos mecanismos análogos a (**6.4**) e (**6.5**), mas associados às projecções tangenciais do campo eléctrico e do seu gradiente, temos que o mecanismo $-\lambda E_t$, sendo E_t a norma do vector $\vec{E}_t$ (**6.11**), será designado por "componente tangencial de E" e o mecanismo $-\lambda^2\left(\vec{u}^T\left(\nabla\vec{E}\right)\vec{u}\right)$, sendo $\vec{u}$ um vector tangente à superfície do córtex num dado ponto da mesma, será designado por "gradiente tangencial". Quanto aos

mecanismos (**6.6**) e (**6.8**), uma vez que só serão referidos circunstancialmente, não lhes foi atribuída nenhuma designação especial.

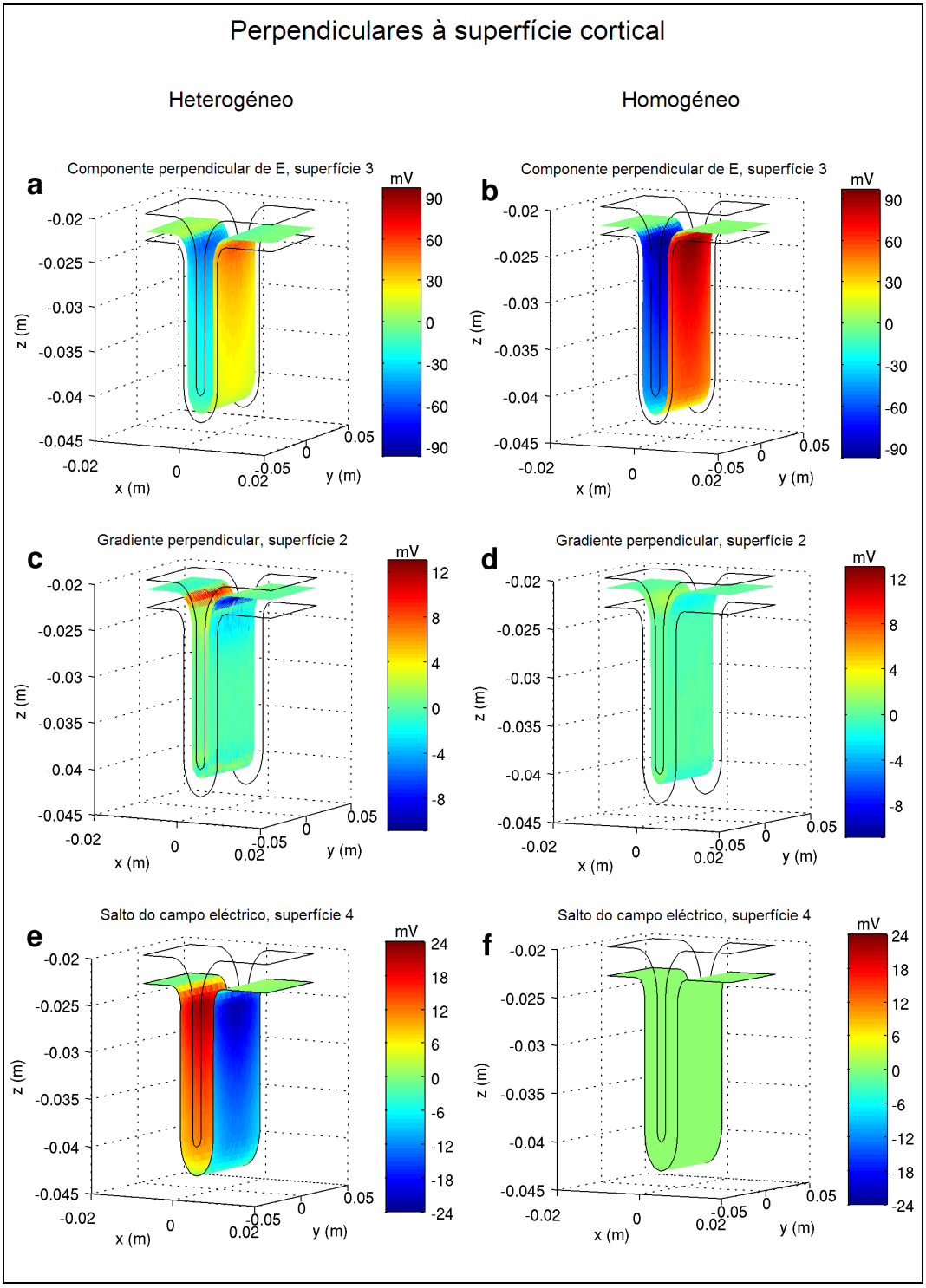

Figura 7.1: Comparação das projecções perpendiculares dos mecanismos de activação, entre os modelos heterogéneo (gráficos à esquerda) e homogéneo (gráficos à direita). Para simplificar a comparação, em cada par horizontal de gráficos é usada a mesma escala. Para todos os gráficos (**a** – **f**), $\lambda = 1$ mm. A bobine de estimulação encontra-se centrada com o volume visualizado (correspondente à ROI na **Figura 5.2**). O campo eléctrico tem a direcção P-A (i.e., de $+x$ para $-x$). Adaptada de Silva et al. (2008).

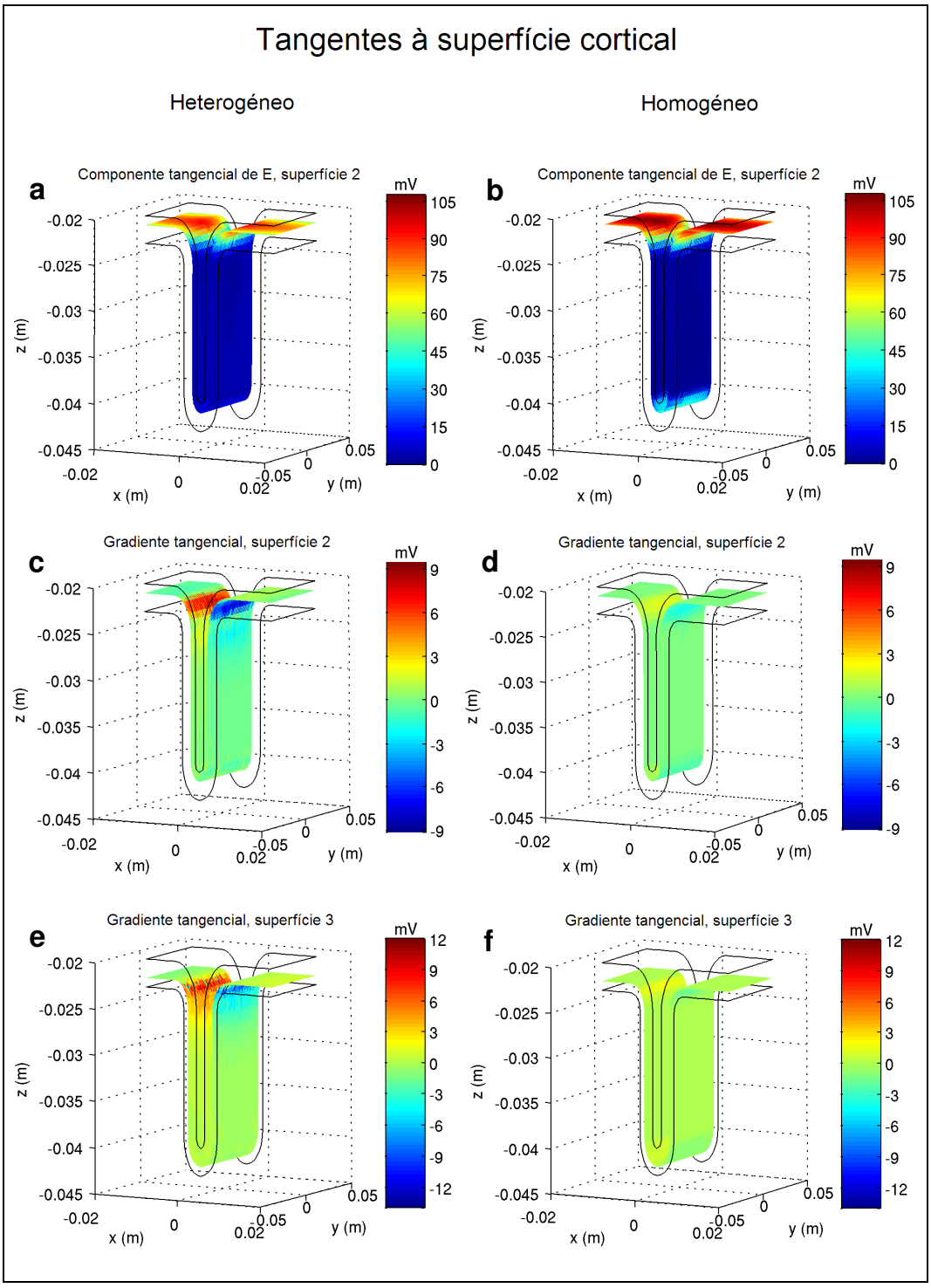

Figura 7.2: Comparação das projecções tangenciais dos mecanismos de activação, entre os modelos heterogéneo (gráficos à esquerda) e homogéneo (gráficos à direita). Para simplificar a comparação, em cada par horizontal de gráficos é usada a mesma escala. Para todos os gráficos (**a** – **f**), $\lambda = 1$ mm. A bobine de estimulação encontra-se centrada com o volume visualizado (correspondente à ROI na **Figura 5.2**). O campo eléctrico tem a direcção P-A (i.e., de $+x$ para $-x$). Adaptada de Silva et al. (2008).

Analisando a **Figura 7.2**, verifica-se que os valores máximos de $-\lambda E_n$ dentro do córtex (superfície *S2*) sofrem um decréscimo de cerca de 30-40% do modelo homogéneo (**Figura 7.1**, **b**) para o modelo heterogéneo (**Figura 7.1**, **a**). Esta redução deve-se ao campo devido à carga

acumulada na interface entre o córtex e a substância branca, tal como foi visto anteriormente, (**4.42**). Como o campo é aproximadamente perpendicular à parede do sulco, constata-se que a componente do campo devido à carga eléctrica, $-\nabla\phi$, na interface córtex/substância branca (superfície *S4*) tem a amplitude máxima, dada por (**4.41**), que neste caso é de $-0.375\left(\partial\vec{A}/\partial t\right)$.

No que diz respeito ao gradiente perpendicular, e inspeccionando a sua amplitude dentro do córtex (superfície *S3*), verifica-se que esta é maior no modelo heterogéneo do que no modelo homogéneo (**Figura 7.1**, **c** e **d**). Para $\lambda = 1$ mm, o valor máximo deste mecanismo de estimulação aumenta de 2 mV para cerca de 13 mV, enquanto que para $\lambda = 2$ mm, o aumento é de 8 mV para 52 mV.

Na **Figura 7.3** mostra-se a amplitude do gradiente perpendicular nos dois modelos, ao longo de uma recta ("r1") perpendicular ao córtex e que passa pelo ponto que define o raio de curvatura da circunvolução (ponto P2, **Figura 6.2**; inserção na **Figura 7.3**). Verifica-se que a geometria curva do sulco, aliada à razão das condutividades $\sigma_{WM}/\sigma_{cortex}$, faz aumentar este mecanismo de estimulação junto à interface córtex/substância branca até a um valor máximo de cerca de 65 mV, para $\lambda = 2$ mm.

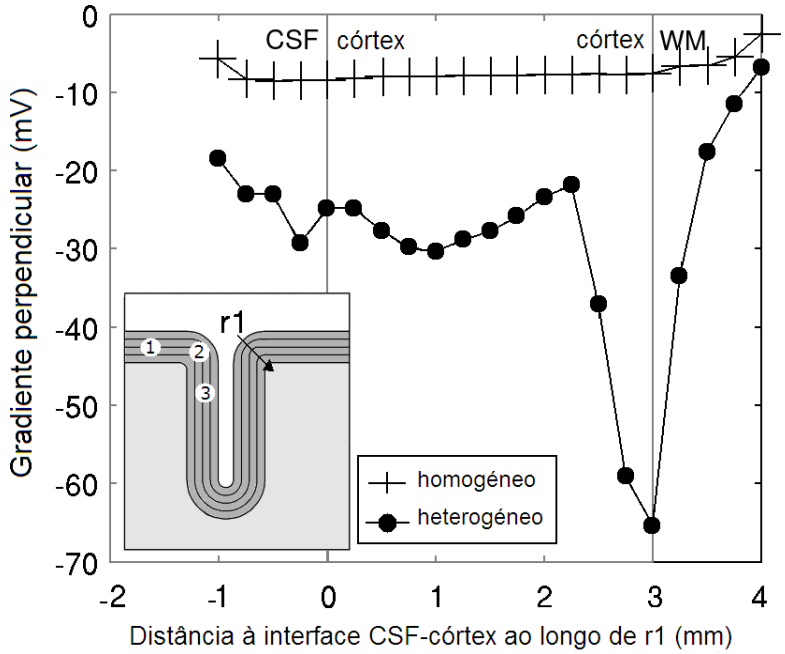

Figura 7.3: Comparação entre a amplitude do gradiente perpendicular, $-\lambda^2\left(\vec{n}^T\left(\nabla\vec{E}\right)\vec{n}\right)$, no modelo heterogéneo e no modelo homogéneo, ao longo de uma recta ("r1"), perpendicular ao córtex e que atravessa a circunvolução, passando pelo ponto que define o raio de curvatura da mesma (ver inserção). A constante de comprimento usada é $\lambda = 2$ mm. A curvatura do córtex aumenta o valor do gradiente no modelo heterogéneo. Na inserção assinalam-se ainda as localizações da coroa (1) e do lábio (2) da circunvolução, e da parede vertical do sulco (3). Adaptada de Silva et al. (2008).

Considerando ainda os mecanismos de estimulação perpendiculares ao córtex, verifica-se que o salto do campo eléctrico na interface córtex/substância branca (superfície *S4*) tem um valor máximo de cerca de 24 mV no modelo heterogéneo (**Figura 7.1**, **e**), enquanto que no modelo homogéneo este mecanismo de estimulação é necessariamente nulo (**Figura 7.1**, **f**), já que não há diferenças de condutividade através da interface. O salto do campo eléctrico (**6.7**) surge como consequência do campo devido à acumulação de carga, (**4.41**), que, no modelo homogéneo, é zero em qualquer interface.

No que toca aos mecanismos tangenciais (ou tangentes à superfície do córtex), tem-se os seguintes resultados gerais: inspeccionando a função $-\lambda E_t$ dentro do córtex (superfície *S2*), verifica-se que os seus valores máximos decrescem em cerca de 13%, do modelo homogéneo (**Figura 7.2**, **b**) para o modelo heterogéneo (**Figura 7.2**, **a**). Em relação ao gradiente tangencial, verifica-se que, nas duas superfícies inspeccionadas (superfícies *S2* e *S3*), os valores máximos deste mecanismo aumentaram cerca de cinco vezes, do modelo homogéneo para o modelo heterogéneo (**Figura 7.2**, **c** – **f**).

7.3.2. Os mecanismos de estimulação no modelo heterogéneo

Cada mecanismo de estimulação deve ser inspeccionado nas regiões relevantes do córtex, que dependem do grupo específico de células alvo. Assim, $-\lambda E_n$ é inspeccionado na superfície *S5*, que é tangente ao córtex e se encontra 1 mm abaixo deste (**Figura 5.2**, inserção 2), para averiguar a amplitude deste mecanismo na região das dobras dos axónios piramidais, e dentro do córtex, nas superfícies *S2* e *S3*, para inspeccionar a estimulação de terminações axonais de neurónios aferentes, e fibras intracorticais (interneurónios e colaterais de axónios piramidais) perpendiculares ao córtex. O gradiente perpendicular deverá ser responsável pela estimulação de segmentos rectos de axónios piramidais. Abaixo da interface córtex/substância branca, o valor deste gradiente é muito pequeno, pelo que não serão analisados os seus efeitos nessa região, restringindo a análise, neste caso, às superfícies *S3* e *S4*. O salto do campo eléctrico é avaliado exclusivamente na interface entre o córtex e a substância branca (*S4*). Finalmente, $-\lambda E_t$ e o gradiente tangencial deverão ser responsáveis pelo recrutamento de fibras horizontais, pelo que serão avaliados exclusivamente dentro do córtex, nas superfícies *S2* e *S3*. Apresentamos de seguida os valores máximos atingidos por cada um dos mecanismos de estimulação aqui referidos, no modelo heterogéneo, para uma constante de comprimento $\lambda = 1$ mm.

Os valores máximos de $-\lambda E_n$ ocorrem na parede do sulco (*S4*) e também abaixo do córtex, na substância branca, com uma distribuição focalizada imediatamente abaixo do lábio da circunvolução, e centrados com o centro da bobine, i.e., no plano $y = 0$. Na superfície *S3*, este mecanismo atinge o valor de 60 mV (**Figura 7.1**, **a**) e de 88 mV na superfície *S5*. Assim, em *S5*,

o mecanismo relevante para a estimulação dos axónios piramidais nas dobras, $-\lambda E_n/2$, atinge um valor máximo de 44 mV. O mecanismo de estimulação representado por $-\lambda E_t$ atinge valores bastante elevados em toda a extensão da circunvolução (**Figura 7.2**, **a**). Os seus valores máximos ocorrem perto do lábio da circunvolução e centrados com a bobine (plano $y=0$), sendo que em *S2* esse valor é de 94 mV.

Os restantes mecanismos de estimulação não atingem amplitudes suficientes para a ocorrência de estimulação (52 mV): o valor máximo alcançado pelo gradiente perpendicular é de 13.5 mV em *S4* e de 11 mV dentro do córtex, em *S3* (**Figura 7.1**, **c**); o gradiente tangencial atingiu um valor máximo de 9.5 mV em *S2* (**Figura 7.2**, **c**), e o salto do campo eléctrico atingiu o valor máximo de 25 mV em *S4* (**Figura 7.1**, **3**).

É de frisar ainda que as distribuições espaciais de qualquer um dos mecanismos de estimulação são independentes do valor assumido para a constante λ, já que os valores máximos de $-\lambda E_n$, $-\lambda E_t$ e do salto do campo eléctrico são proporcionais a λ, enquanto que os valores máximos dos gradientes são proporcionais a λ^2.

7.4. Discussão

7.4.1. Efeitos da heterogeneidade dos tecidos no campo eléctrico induzido

Os resultados apresentados na Secção 7.3.1 mostram que, na circunvolução posterior ao sulco, ao longo de uma recta r1 perpendicular à superfície cortical (**Figura 7.3**), o gradiente perpendicular tem amplitudes muito mais elevadas no modelo heterogéneo do que no modelo homogéneo. No modelo heterogéneo e para $\lambda = 2$ mm, o gradiente perpendicular poderá desencadear a estimulação de células piramidais (ao nível do axónio), já que atinge valores de 65 mV, acima do limiar de estimulação de 52 mV, enquanto que a mesma função no modelo homogéneo não é suficiente para desencadear estimulação em nenhuma célula, qualquer que seja o diâmetro do seu axónio. A amplitude e a direcção do gradiente do campo eléctrico dependem da geometria do córtex e são provavelmente afectadas pelo raio de curvatura no lábio da circunvolução. Em trabalhos anteriores (Kobayashi et al., 1997; Liu e Ueno, 2000) foi verificado que, durante a estimulação magnética de nervos periféricos imersos num meio heterogéneo consistindo em dois meios homogéneos de diferentes condutividades separados pela sua interface, surge um "cátodo virtual" longitudinal (i.e., com a direcção do eixo do nervo) na interface entre os dois meios homogéneos. Em ambos os trabalhos (Kobayashi et al., 1997;

Liu e Ueno, 2000) foi concluído que se um nervo se encontrasse disposto próximo da interface e paralelo a esta, esse nervo poderia vir a ser estimulado pelo cátodo virtual induzido nessa zona. Num modelo homogéneo equivalente à montagem usada por Kobayashi et al. (1997) e por Liu e Ueno (2000) – no primeiro caso, uma montagem experimental; no segundo caso, um modelo numérico – este cátodo virtual não aparece, pelo que se pode concluir que o mesmo se deve à existência de uma interface. Embora nestes dois trabalhos as conclusões sejam alusivas à estimulação de nervos periféricos, para os quais a geometria dos tecidos circundantes é distinta da geometria dos tecidos cerebrais, os resultados obtidos no presente trabalho, e ilustrados na **Figura 7.3**, são qualitativamente semelhantes, reforçando a importância das heterogeneidades para a distribuição do campo eléctrico induzido e dos mecanismos de estimulação a ele associados.

O mecanismo do salto do campo eléctrico é um mecanismo que só pode ser quantificado em modelos heterogéneos, já que surge como consequência das diferenças de condutividade eléctrica entre tecidos adjacentes. Esta é outra vantagem evidente de um modelo heterogéneo dos tecidos cerebrais, reforçada pelo facto de que os presentes resultados sugerem que o mecanismo do salto do campo eléctrico poderá ter uma contribuição nas populações de células recrutadas em TMS, embora apenas ao nível das células piramidais de grande diâmetro.

De um modo geral, confirmou-se que um modelo heterogéneo que simule a geometria de um sulco cortical introduz alterações significativas nas estimativas dos mecanismos de estimulação, face a um modelo homogéneo equivalente, pese embora que os valores concretos de cada mecanismo de estimulação dependem da escolha que se fez para os valores das condutividades eléctricas. Se à substância branca fosse associado um valor de condutividade eléctrica mais elevado, ou eventualmente superior ao da condutividade do córtex, os resultados sofreriam alterações.

7.4.2. Os mecanismos de estimulação no modelo heterogéneo

Ao escolher, como ponto de partida, uma constante de comprimento $\lambda = 1$ mm, que corresponde a um diâmetro axonal $d_0 \cong 8.5$ μm, estamos a averiguar a possibilidade de estimulação de fibras de diâmetro médio. Assim, os resultados apresentados anteriormente (Secção 7.3.2) sugerem que poderá ocorrer estimulação de fibras intracorticais (i.e., confinadas ao córtex) perpendiculares e de diâmetro médio (se tais fibras existirem nessa gama de diâmetros), devido a $-\lambda E_n$, na região do lábio da circunvolução. O mecanismo $-\lambda E_n$ poderá ainda recrutar, na mesma região cortical, terminações de axónios aferentes. Os valores máximos de $-\lambda E_n$ dentro do córtex são $V = 62$ mV na superfície 2 e $V = 60$ mV na superfície *S3*. Adicionalmente, poderá ocorrer estimulação devido a $-\lambda E_t$, em toda a superfície das

circunvoluções, para fibras horizontais de calibre médio, se tais fibras existirem. Para este mecanismo, os valores máximos dentro do córtex são $V = 94$ mV na superfície 2 e $V = 92$ mV na superfície *S3*.

7.4.3. Previsões acerca das populações neuronais estimuladas de acordo com o diâmetro das fibras

Para uma quantificação realista dos mecanismos de estimulação e dos locais de estimulação, devem ser tidas em conta as gamas de valores de λ para cada população neuronal (Secção 7.2.1). Assim, considerando todas as categorias das fibras neuronais atingidas por cada um dos mecanismos de estimulação da TMS, e as gamas de valores de λ assumidas para cada uma delas, os resultados sugerem que, nas condições de TMS modeladas (em particular, de limiar motor; ver Capítulo 5), não deverá ocorrer estimulação de fibras de pequeno diâmetro ($d_0 < 4$ μm), piramidais ou outras. O maior valor de um mecanismo de estimulação obtido para esta categoria de fibras neuronais (cerca de 45 mV, para $-\lambda E_t$ na superfície 2) encontra-se abaixo do limiar de estimulação (52 mV).

Para as células piramidais, a estimulação poderá ocorrer fora do córtex, a cerca de 1 mm da interface córtex/substância branca, na região onde os axónios destas células se dobram, mas apenas para as fibras com diâmetro $d_0 \geq 10$ μm (fibras de grande calibre e algumas fibras de calibre médio). Estes são os resultados obtidos para a superfície *S5*, onde os valores máximos de $-\lambda E_n/2$ variam entre 26 e 52 mV, para o grupo de fibras de diâmetro médio. A estimulação de fibras piramidais de grande diâmetro poderá ainda ocorrer 1) devido ao gradiente perpendicular, na região do lábio da circunvolução (ver inserção, **Figura 7.3**), dentro do córtex, por baixo do centro da bobine (**Figura 7.3**), onde esta função atinge valores máximos de 60-65 mV, para as maiores fibras do grupo ($d_0 = 20$ μm), e 2) devido ao salto do campo eléctrico na interface córtex/substância branca (*S4*). Este segundo mecanismo também só atinge valores acima do limiar de estimulação (nomeadamente, 59 mV) para as maiores células deste grupo ($d_0 = 20$ μm).

Na coroa da circunvolução (inserção, **Figura 7.3**), poderá ocorrer estimulação de interneurónios horizontais de calibre médio, alinhados com o campo eléctrico (que, na ROI, se encontra essencialmente alinhado com o eixo dos xx, e não com o eixo dos yy, como, por lapso, se refere em Silva et al., 2008, página 2412), devido a $-\lambda E_t$, para o qual os valores máximos para esta categoria de células variam entre 56 mV e 112 mV em *S2*, e entre 53 e 107 mV em *S3*. Este foco de estimulação é hipotético, já que se desconhece se existem interneurónios com axónios de calibre médio. Poderá ainda ocorrer estimulação de fibras intracorticais perpendiculares ao

córtex, na região da parede vertical do sulco (inserção, **Figura 7.3**), devido a $-\lambda E_n$, cujos valores máximos variam entre 38 e 76 mV, na superfície *S2*.

Em síntese, os resultados sugerem que os focos e locais de estimulação no modelo do córtex (**Figura 5.2**) são os seguintes: (1) terminações de fibras horizontais de calibre médio, localizadas em toda a coroa da circunvolução e alinhadas com o campo eléctrico; (2) terminações de fibras intracorticais verticais (i.e., perpendiculares à superfície do córtex) de calibre médio, colaterais verticais de axónios piramidais e terminações axonais de neurónios aferentes, localizados no lábio da circunvolução ou alguns milímetros (até 5 mm) abaixo do lábio da circunvolução; (3) dobras de axónios piramidais com $d_0 \geq 10$ μm, na região da substância branca imediatamente abaixo do lábio da circunvolução; e (4) dobras em axónios de Betz localizadas na vizinhança de toda a superfície da parede vertical do sulco, até uma profundidade máxima de estimulação estimada em 1.5 cm abaixo do envelope cortical.

No limiar motor, $-\lambda E_n$ só consegue estimular axónios com $d_0 \geq$ 6.8 μm (ou seja, $\lambda \geq$ 0.8 mm), enquanto que $-\lambda E_t$ poderá recrutar axónios com diâmetros tão pequenos quanto 4.6 μm (ou seja, $\lambda \geq$ 0.54 mm). Os restantes mecanismos só poderão estimular fibras de grande calibre (11-20 μm). O alcance de cada mecanismo de estimulação poderá determinar que fibras neuronais serão recrutadas em primeiro lugar: os interneurónios, as células piramidais ou os colaterais dos axónios piramidais. Tendo em conta o conhecimento limitado que se tem acerca da distribuição de tamanhos das células alvo da TMS, e apesar do detalhe das previsões aqui apresentadas, os resultados ainda são inconclusivos no que respeita a hipótese das ondas D e das ondas I. De facto, o impulso de TMS parece poder recrutar, com igual probabilidade, tanto interneurónios de calibre médio ($d_0 \geq$ 4.6 μm) localizados na circunvolução (o que daria origem a ondas I), como células piramidais de grande calibre ($d_0 \geq$ 10 μm) ao nível da substância branca, junto à parede do sulco (o que, por sua vez, daria origem a ondas D). No entanto, a população de interneurónios no córtex motor é muito mais numerosa do que a população de células piramidais de grande diâmetro: cerca de 25% do total de neurónios do córtex (Nolte, 2002), contra apenas cerca de 3% ou menos, respectivamente, sendo 3% a percentagem de células de Betz no total de neurónios do tracto corticospinhal (Lassek, 1940). Este facto poderá influenciar o tipo de resposta que é mais facilmente evocada em estimulação monofásica PA (ver, por exemplo, Di Lazzaro et al., 2004), pese embora que se desconheça se existem interneurónios de calibre médio, condição necessária para o recrutamento de células dessa população, nas condições de TMS aqui simuladas.

7.4.4. Limitações do modelo

Foi usado um modelo simples de um sulco cortical, heterogéneo e isotrópico, para investigar o efeito das heterogeneidades dos tecidos na distribuição do campo eléctrico $\vec{E}$ induzido por TMS, e do seu gradiente, $\nabla\vec{E}$. Os resultados foram usados para fazer previsões acerca das populações neuronais que têm maior probabilidade de ser estimuladas durante a TMS monofásica PA, com base nos valores máximos atingidos por cada mecanismo de estimulação inspeccionado. Espera-se que uma geometria mais detalhada dos tecidos cerebrais, bem como a inclusão das anisotropias dos mesmos tecidos no modelo (Miranda et al., 2003; Holdefer et al., 2006; De Lucia et al., 2007) possam trazer melhorias às estimativas aqui apresentadas. Outra forma de melhorar o modelo cortical aqui apresentado (Capítulo 5) será através da inclusão de trajectórias neuronais realistas, para obter o campo eléctrico ao longo de determinados neurónios, como, por exemplo, células do tracto corticospinhal ou interneurónios da circunvolução. Esse campo eléctrico pode ser usado como *input* em modelos matemáticos da resposta activa das membranas neuronais, através da implementação numérica da equação do cabo, e assim obter previsões acerca dos locais exactos, ao longo de cada neurónio, onde o potencial de acção é gerado. Além disso, se à trajectória neuronal for adicionado esse modelo da cinética membranar, será possível prever o efeito da forma da onda (i.e., do impulso de estimulação) no processo de estimulação. De facto, as estimativas apresentadas neste capítulo não têm em conta a forma da onda. A análise aqui apresentada consiste em tomar o impulso de estimulação magnética como uma onda quadrada. A deficiência desta análise prende-se com o facto de que a área por baixo da onda influencia a eficiência da estimulação, já que essa área corresponde à carga eléctrica efectiva que é transferida para o meio intra-celular, através da membrana neuronal (ver, por exemplo, Nagarajan et al., 1993), e que em última instância desencadeia a despolarização da membrana e o disparo dos potenciais de acção. Como uma onda quadrada tem uma área maior do que um impulso RLC com a mesma duração e a mesma amplitude máxima, no presente trabalho de investigação a eficiência do impulso de estimulação está sobrestimada, em relação à eficiência de um impulso de estimulação real. Espera-se, por isso, que numa análise dinâmica deste problema, as amplitudes dos mecanismos de estimulação sejam inferiores às estimadas neste trabalho, o que alterará as estimativas traçadas em relação às populações neuronais recrutadas em TMS.

Com o objectivo de responder às limitações acima descritas e melhorar os resultados aqui apresentados, foi realizado um trabalho em que, ao modelo físico do sulco e tecidos circundantes (Capítulo 5), foram acrescentados modelos neuronais com dinâmicas membranares. Esse é o trabalho que se descreve no Capítulo 8.

Capítulo 8:

Determinação dos Mecanismos de Activação e das Populações Neuronais Estimuladas num Modelo do Córtex Motor usando Impulsos de Estimulação Realistas e Modelos Neuronais

8.1. Introdução

No Capítulo anterior foram apresentados os resultados gerais do trabalho de modelação da TMS descrito ao longo dos Capítulos 5 e 6. Foram feitas algumas estimativas com respeito às populações neuronais estimuladas durante a TMS monofásica PA e essas estimativas foram comparadas com os correspondentes resultados da literatura (ver, por exemplo, Di Lazzaro et al., 2004; Terao e Ugawa, 2002). No trabalho feito até aqui, o grau de despolarização das membranas neuronais foi estimado com base na amplitude máxima do campo eléctrico, assumindo um impulso de estimulação com amplitude fixa. O efeito do diâmetro das fibras na estimulação foi tido em conta através do uso de várias gamas de valores para a constante de comprimento, λ.

Na TMS do córtex motor, os impulsos de estimulação usados com mais frequência são os monofásicos e os bifásicos. Cada um destes impulsos é habitualmente identificado pela direcção das correntes induzidas por cada fase da onda ou impulso. Assim, os impulsos monofásicos, que têm uma fase principal, e uma segunda fase de amplitude muito inferior à primeira (**Figura 4.2**), podem gerar correntes induzidas com direcção posterior-anterior (PA) ou anterior-posterior (AP), enquanto que os impulsos bifásicos, que têm duas fases principais (de sentido oposto) e uma terceira de menor amplitude (**Figura 4.2**), podem ser conhecidos por AP-PA ou PA-AP, consoante a ordem da direcção das correntes induzidas por esses impulsos nas duas primeiras fases. Uma das grandes limitações do trabalho apresentado no capítulo anterior reside na aproximação que se fez de um impulso de TMS real por um impulso de amplitude fixa ("onda quadrada"), numa análise estática a um problema que tem uma evolução temporal própria (ver, por exemplo, Kammer et al., 2001), evolução essa que é relevante para a estimulação neuronal (Nagarajan et al., 1993). De facto, há vários estudos, consistentes entre si, que confirmam que o output cortical à TMS depende da forma do impulso de estimulação (monofásico ou bifásico), bem como da direcção da corrente induzida nos tecidos. Em traços gerais, verifica-se que, no limiar motor, o impulso monofásico PA recruta uma onda que, devido à sua latência, deverá ser o resultado da estimulação transsináptica de neurónios do tracto corticospinhal (Terao e Ugawa, 2002). Esta onda é designada por I_1. À medida que se aumenta a intensidade do estímulo, a onda

I_1 é seguida por outras ondas com as mesmas características (I_2 e I_3), que ocorrem em intervalos regulares de aproximadamente 1.5 ms. Só para estímulos com intensidades na ordem dos 180-200% do limiar motor activo, ou AMT (do inglês "active motor threshold"), é que uma onda D é evocada (Di Lazzaro et al., 1998). A latência da onda D recrutada em TMS é próxima da latência da onda recrutada na estimulação eléctrica anodal transcraniana (Patton e Amassian, 1954; Di Lazzaro et al., 2001a). O valor desta latência leva a crer que a onda D é o resultado da estimulação directa dos axónios piramidais. O output cortical da estimulação PA-AP, no limiar motor, consiste geralmente numa onda I_1. No entanto, para maiores intensidades do estímulo, podem ser recrutadas ondas I_3 e ondas D. Assim, o padrão de recrutamentos do impulso PA-AP é semelhante ao do impulso monofásico AP, embora as latências das respostas evocadas pelo impulso bifásico sejam ligeiramente maiores do que as latências das ondas evocadas pelo impulso monofásico (Di Lazzaro et al., 2001a). Finalmente, no que diz respeito ao padrão de recrutamentos da estimulação AP-PA, este parece ser semelhante ao da estimulação monofásica PA. No entanto, para maiores intensidades do estímulo, as latências das ondas evocadas por estimulação AP-PA diferem das latências das ondas evocadas por estimulação PA: em alguns casos, essas latências são maiores, enquanto que noutros casos são menores (Di Lazzaro et al., 2001a).

No presente capítulo é descrito um trabalho de investigação da dinâmica neuronal em TMS, pela modelação de neurónios com localizações e trajectórias realistas, embebidos numa geometria realista de um sulco cortical (Capítulo 5) e sujeitos a impulsos de estimulação que simulam os quatro impulsos anteriormente referidos. A variação temporal do potencial das membranas dos vários neurónios modelados é calculada pela resolução numérica da equação do cabo. A distribuição espacial do campo eléctrico encontra-se descrita no Capítulo 7 e publicada em (Silva et al., 2008), e a variação temporal deste campo é obtida pela simulação dos outputs de dois estimuladores magnéticos comerciais: o *Magstim 200*, que gera impulsos monofásicos, e o *Magstim Rapid*, que gera impulsos bifásicos. Este trabalho pretende elucidar que mecanismos de estimulação actuam em cada neurónio e que populações neuronais são efectivamente recrutadas por cada um dos quatro impulsos modelados.

Este trabalho foi submetido para publicação numa revista internacional e espera-se que venha a melhorar as previsões propostas anteriormente (Silva et al., 2008) e descritas no Capítulo 7, acerca dos locais e da extensão da estimulação no córtex motor. Para além desse artigo submetido, a investigação reportada neste Capítulo deu também origem às seguintes comunicações e publicações:

- Salvador R, Silva S, Basser PJ, Miranda PC, *A simulation study of the mechanisms that govern direct activation of neurons in the motor cortex by transcranial magnetic*

stimulation, apresentado sob a forma de póster na Third International Conference on TMS and tDCS, 2008, Goettingen, Alemanha. A participação neste congresso deu ainda origem à publicação do respectivo resumo na revista Brain Stimulation (Brain Stimulation 2008;1:251-252).

- Salvador R, Silva S, Miranda PC, Basser PJ, *A simulation study of the mechanisms that govern direct activation of pyramidal tract neurons by transcranial magnetic stimulation*, apresentado sob a forma de póster na conferência BioMag 2008, Hokkaido, Japão. A participação neste congresso deu ainda origem à publicação de um resumo alargado, sob o mesmo título, em Kakigi R, Yokosawa K, Kuniki S, editors. 16th International Conference on Biomagnetism. Sapporo: Hokkaido University Press, 2008:269-271.

8.2. Tipos de neurónios modelados

8.2.1. Introdução

Neste trabalho foram modelados vários tipos de células neuronais, consideradas como potenciais alvos da estimulação magnética: células do tracto corticospinhal, ou piramidais (células *P*), células associativas (células *a*), interneurónios dispostos paralelamente à superfície do córtex (células *t*) e interneurónios dispostos perpendicularmente à superfície do córtex (células *n*). A criação dos modelos para estas células compreendeu várias partes: a definição dos percursos de cada célula no córtex e na substância branca; a definição da geometria (forma, comprimento e diâmetro) das várias componentes de cada célula, como o axónio e o corpo celular; e ainda a definição das propriedades electrofisiológicas das membranas de cada uma das componentes celulares. Nas secções que se seguem, descrevem-se todas as definições assumidas neste trabalho para cada uma das células modeladas.

8.2.2. Localização e geometria

Os 12 neurónios modelados neste trabalho encontram-se representados na **Figura 8.1** (**b**-**c**). As linhas que definem os percursos desses neurónios no cérebro foram incluídas no modelo numérico dos tecidos cerebrais usado para os cálculos do Capítulo 7 e que se encontra descrito no Capítulo 5.

Neurónios piramidais (P):

Os neurónios *P1-P4* (**Figura 8.1 b**) representam neurónios de grandes dimensões do tracto piramidal (ou corticospinhal). Estes neurónios, também designados por neurónios piramidais,

têm o corpo celular localizado na camada V do córtex, e uma dendrite apical que termina na camada I (Standring, 2004; Brodal, 1998). Esta dendrite apical é representada no modelo por um cilindro equivalente à árvore dendrítica (Rall, 1977). A correspondência entre cada uma das seis camadas do córtex cerebral e o modelo do sulco usado neste trabalho (**Figura 5.2**; **Figura 8.1 a**) foi feita com base nos valores médios da espessura de cada camada presentes na literatura (Paxinos e Mai, 2004, pág. 999). Estes modelos neuronais incluem ainda um axónio longo que sai do córtex cerebral perpendicularmente à interface córtex/substância branca (Kammer et al., 2007). Na substância branca, à saída do córtex, os axónios piramidais dobram uma vez no seu percurso em direcção à Cápsula Interna (Rothwell, 1997; Manola et al, 2005). Os percursos tomados por estes axónios, na região do córtex motor aqui inspeccionada (**Figura 5.2**; **Figura 8.1 a**), são aproximadamente paralelos à parede do sulco. Comparando com a morfologia real de um neurónio piramidal, os modelos *P1 – P4* têm uma simplificação que consiste na ausência de colaterais intracorticais nos seus axónios. A importância dessa omissão é analisada na Discussão deste Capítulo.

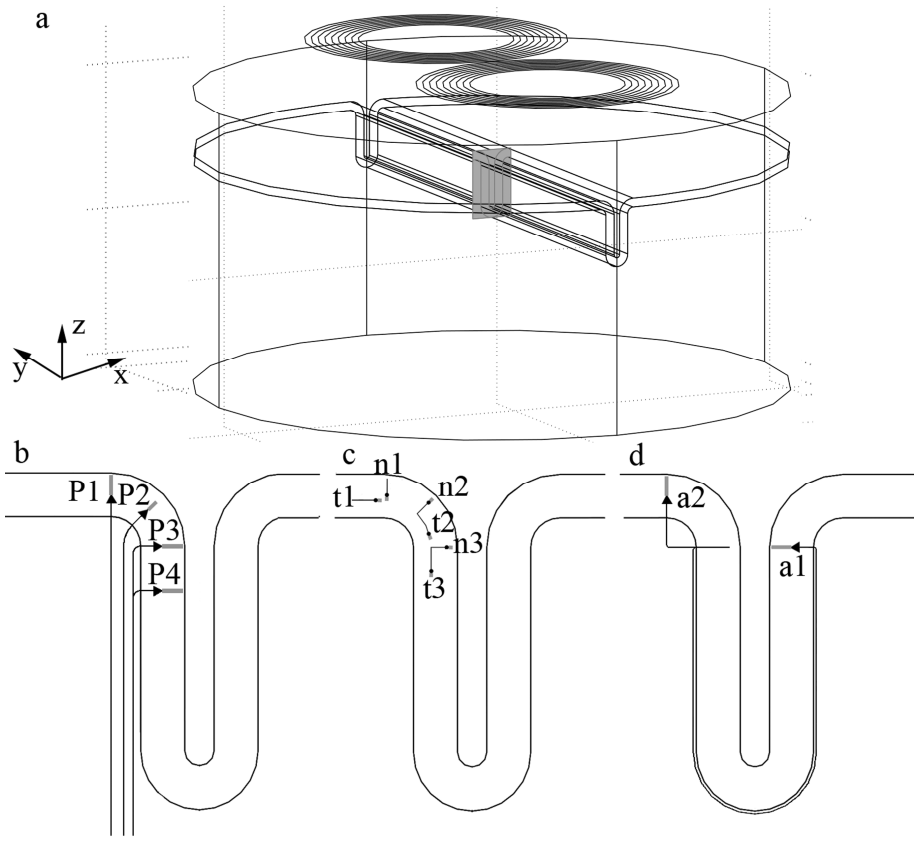

Figura 8.1: Modelo do sulco cortical (**a**), com ilustração dos neurónios modelados: células do tracto corticospinhal (**b**), interneurónios ou colaterais de axónios piramidais (**c**), e células de associação (**d**). Todas as células modeladas estão inseridas no plano vertical que separa as asas, ou braços, da bobine (rectângulo cinzento em **a**). Para facilitar a interpretação da orientação e da posição de cada neurónio modelado, na figura (**b** – **d**) as células estão representadas por axónio, corpo celular (triangular, no caso das células piramidais; circular, no caso dos interneurónios) e dendrite apical, embora no modelo FEM só tenham sido inseridas as tragectórias neuronais.

Interneurónios (t e n):

Os neurónios *t1-t3* e os neurónios *n1-n3* representam fibras intracorticais de longo alcance, que se sabe existirem no córtex motor (Brodal, 1998; Esser et al., 2005). O primeiro grupo (*t1-t3*) representa células com comprimentos médios de 2 mm, presentes na camada V do córtex (Esser et al., 2005), e que se dispõem tangencialmente em relação à superfície cortical (**Figura 8.1 c**).

Os neurónios *n1-n3* (**Figura 8.1 c**) são fibras intracorticais que se dispõem perpendicularmente em relação à superfície do córtex e que estabelecem ligações entre as camadas II/III e a camada V (Esser et al., 2005). Estas fibras têm comprimentos médios de 1.5 mm (Esser et al., 2005).

Dado que a maioria dos interneurónios se encontra alinhada com a direcção perpendicular ao córtex ou com a direcção tangencial ao córtex (Fox et al., 2004; Standring, 2005), estes dois grupos de células, *t* e *n*, são representativos das possíveis orientações de interneurónios presentes numa secção sagital do córtex motor.

Neurónios de associação (a):

Os neurónios *a1* e *a2* (**Figura 8.1 d**) representam células piramidais de associação. Estas células garantem a conectividade entre regiões corticais adjacentes, estabelecida *via* substância branca (Brodal, 1998). Especificamente, os neurónios *a1* e *a2* têm os seus corpos celulares localizados na camada III das correspondentes áreas corticais de origem, e projectam-se para os corpos celulares ou para as dendrites de células piramidais da camada III de M1. O neurónio *a1* projecta-se do córtex somatossensitivo primário (área 3b, na parede posterior do sulco central) para M1 (ver, por exemplo, Esser et al., 2005). Por sua vez, o neurónio *a2* projecta-se da área BA 6 para a área M1. A existência de conexões como a representada por *a2* foi verificada em macacos (Yamashita and Arikuni, 2001).

O conjunto dos 12 neurónios apresentados está contido no plano vertical que separa as duas asas da bobine (plano $y = 0$, **Figura 8.1 a**; **Figura 5.2**). Os parâmetros geométricos dos percursos de cada neurónio encontram-se tabelados no Anexo ao Capítulo 8 (**Tabelas A.8.1**, **A.8.2** e **A.8.3**), onde o ponto inicial (x_i, z_i) de cada percurso neuronal corresponde à terminação axonal, e o ponto final (x_f, z_f) corresponde à terminação da dendrite apical.

8.2.3. Propriedades morfológicas e electrofisiológicas

O modelo electrofisiológico dos neurónios piramidais (*P*) usado neste trabalho, e desenvolvido por Ricardo Salvador, baseia-se no modelo proposto anteriormente por Manola et al. (2007), no

qual foram introduzidas algumas alterações. O modelo contém compartimentos activos com correntes de sódio, de potássio e de fuga (do inglês "leakage"), que representam os nodos de Ranvier, o segmento inicial do axónio e o cone gerador. Os detalhes da cinética dos canais iónicos aqui usados são os fornecidos por Wesselink et al. (1999). O corpo celular e a dendrite apical foram modelados por compartimentos RC passivos, com uma constante de tempo (τ) igual a 10.3 ms e uma constante de comprimento (λ) igual a 1.5 mm. Assumiram-se axónios mielinizados para todos estes neurónios. Os internodos mielinizados também foram modelados por compartimentos RC passivos, mas para valores dos parâmetros distintos dos usados para o corpo celular e para a dendrite (ver Tasaki, 1955).

Para os interneurónios (*t* e *n*) e para as fibras de associação (*a*) foi usado o mesmo modelo electrofisiológico que para os neurónios piramidais. Esta é uma aproximação algo grosseira, especialmente para os interneurónios, cujo potencial transmembranar deverá ter um comportamento distinto do potencial transmembranar dos neurónios piramidais (Tsugorka et al., 2007). De qualquer forma, dada a escassez de informação respeitante às propriedades electrofisiológicas de todos os neurónios corticais, a abordagem aqui tomada é aceitável como uma primeira aproximação.

Os modelos morfológicos considerados para as várias células apresentam algumas diferenças entre si. A dendrite apical dos neurónios piramidais tem maior comprimento do que a dendrite apical dos interneurónios. As células de associação, dado que também são células piramidais (assim designadas devido à forma piramidal do seu corpo celular) têm uma dendrite de comprimento igual à dos neurónios *P*. Outra diferença morfológica entre as várias células reside na forma do corpo celular: o corpo celular das células piramidais foi modelado com a forma aproximada de um cone, enquanto que os corpos celulares dos interneurónios foram modelados com a forma de pequenos cilindros. As dimensões de cada compartimento celular encontram-se listadas no Anexo ao Capítulo 8 (**Tabela A.8.4**).

Os vários tipos de células diferem ainda nos diâmetros axonais. Para as células piramidais e para as fibras de associação, foram considerados diâmetros entre 6 μm e 20 μm (Lassek, 1942). Os axónios dos interneurónios deverão ter diâmetros mais pequenos (Manola et al., 2007). Assim, para estas células consideraram-se valores de diâmetro entre 3.5 μm e 6 μm, que correspondem a fibras de calibre pequeno ou médio (Lassek, 1942).

8.3. O campo eléctrico ao longo de cada neurónio

Tal como referido na Secção anterior (Secção 8.2), o campo eléctrico induzido no córtex cerebral por uma bobine em forma de oito, posicionada com o seu plano de simetria disposto perpendicularmente ao sulco central, foi calculado no modelo numérico descrito anteriormente (Capítulo 5). Esta distribuição espacial do campo eléctrico já tinha sido usada para a obtenção das primeiras estimativas acerca da localização das populações neuronais estimuladas (Capítulo 7). Para a realização do presente trabalho, foram incluídos no modelo do córtex os percursos dos 12 neurónios modelados (**Figura 8.1**).

O campo eléctrico eficaz, E_s, ao longo de cada neurónio, é dado por $E_s = \vec{E} \bullet \vec{s}$, sendo $\vec{s}$ o vector unitário tangente ao percurso neuronal, em cada ponto do mesmo. Esta função E_s é equivalente à projecção E_x do campo eléctrico ao longo da direcção (arbitrária) x que define o eixo do neurónio e que, tal como foi visto em capítulos anteriores (Capítulos 3 e 6), é o parâmetro relevante para a estimulação neuronal. A derivada espacial de E_s ao longo de $\vec{s}$ é a "função de activação" F da equação do cabo (**3.4**). Assim, os valores de E_s foram exportados do Comsol e foram parametrizados, recorrendo a programas de ajuste de funções como o ZunZun.com ou o LabFit (http://www.angelfire.com/rnb/labfit/index.htm). Na realização destes ajustes de funções, usou-se a mesma abordagem de conservação das descontinuidades do campo E_s que foi usada no Capítulo 6. O segmento de dados correspondente ao campo E_s ao longo de um dado neurónio é dividido no número de subsegmentos necessário para a correcta reprodução da variação de E_s ao longo do percurso neuronal em causa. Essas parametrizações são posteriormente usadas, como condição inicial, na resolução da equação do cabo.

A variação temporal do campo eléctrico, que é dada pela variação temporal da corrente eléctrica na bobine, e que no modelo original não era considerada (Capítulo 7), é um parâmetro importante na estimulação neuronal (Roth and Basser, 1990; Basser and Roth, 1991; Nagarajan et al., 1993). No trabalho reportado no presente Capítulo, essa variação temporal já foi tida em conta. Para tal, a amplitude do campo eléctrico E_s exportada do Comsol foi normalizada, dividindo-a pelo valor máximo da derivada temporal da corrente eléctrica (dado por $2\pi f I_0$; ver Capítulo 5), e, posteriormente, a essa amplitude normalizada foi incluída uma variação temporal, pela multiplicação de E_s por ondas (ou formas de onda) tais que o resultado final, $E_s(s,t)$, reproduza a variação temporal e espacial dos impulsos monofásicos, gerados pelo estimulador comercial *Magstim 200*, e dos impulsos bifásicos, gerados pelo *Magstim Rapid* (**Figura 4.2**).

À semelhança do que foi reportado no Capítulo 4, todas as referências aos impulsos de estimulação (monofásicos ou bifásicos) ou à forma da onda, dizem respeito à "forma de onda" da derivada temporal da corrente eléctrica na bobine, já que o campo eléctrico é proporcional a esta função, e não à corrente eléctrica em si. Além disso, para além de referir alguns valores de campo eléctrico eficaz induzido ao longo de cada neurónio (em V/m), os valores de limiar de estimulação para cada neurónio serão dados em termos do valor máximo da derivada da corrente na bobine (em A/μs), ou, de forma equivalente, em termos da percentagem do output máximo do estimulador (% MSO, do inglês "maximum stimulator output"). O output máximo do estimulador *Magstim 200* (100% MSO) é de 171 A/μs (Kammer et al., 2001). Por sua vez, o output máximo do *Magstim Rapid* é de 122 A/μs (Kammer et al., 2001); no entanto, o painel frontal deste estimulador indica que esse valor corresponde a 120% MSO.

8.4. Discretização da Equação do Cabo

A metodologia empregue para a resolução da equação do cabo é da autoria de Ricardo Salvador e encontra-se descrita com mais detalhe na sua tese de doutoramento. Os parágrafos que se seguem contêm apenas um resumo dessa metodologia.

Neste trabalho foi resolvida uma versão da equação do cabo, aplicada à estimulação neuronal, discretizada espacialmente (Nagarajan et al., 1993). As versões discretizadas da equação do cabo são mais adequadas à resolução da mesma por métodos numéricos do que as versões contínuas. A equação do cabo (**3.4**) tem de ser resolvida em conjunto com as equações que descrevem a cinética dos canais iónicos activos presentes no modelo membranar usado neste trabalho (ver por exemplo, Rall, 1977). O resultado é um conjunto de equações não lineares que podem ser resolvidas por vários algoritmos numéricos (Mascagni, 1998). O algoritmo escolhido utiliza o método de Crank-Nicholson com rede temporal intercalada, e foi implementado na versão 7.1 R14 SP3 do MATLAB (www.mathworks.com). Cada execução do algoritmo demorou menos de 1 minuto num processador Dual Core de 2 GHz e 2 Gb de RAM.

Com vista a testar o rigor do algoritmo de resolução da equação do cabo, foi criado um modelo de validação, consistindo num eléctrodo pontual extra-celular colocado acima de um dos neurónios piramidais modelados (**Figura 8.1 b**), tendo como base o trabalho de Warman et al. (1992). Este modelo de estimulação por injecção de corrente eléctrica no meio extra-celular foi resolvido, no MATLAB, com o algoritmo acima referido, e também recorrendo ao software Neuron (Neuron 6.0, http://www.neuron.yale.edu/neuron/). Os limiares de estimulação, medidos em termos da intensidade da corrente injectada no eléctrodo, e a variação temporal e espacial do potencial transmembranar, obtidos com os dois métodos, foram então comparados. Usando o

mesmo passo temporal de 0.5 μs nos dois métodos, os resultados para várias posições do eléctrodo pontual diferiram em menos de 2%, comparando os resultados em MATLAB com os resultados obtidos na implementação em Neuron. No que toca à evolução do potencial transmembranar, foram ocasionalmente detectados alguns desfasamentos temporais entre as duas soluções. Dada a pequena diferença encontrada entre os resultados obtidos em MATLAB e os resultados obtidos em Neuron, concluiu-se que o algoritmo desenvolvido para a resolução da equação do cabo está correcto e apresenta um bom desempenho.

8.5. Resultados

8.5.1. O campo eléctrico ao longo dos neurónios

O campo eléctrico, E_s, ao longo dos interneurónios, representado na **Figura 8.2** (neurónios *t*) e na **Figura 8.3** (neurónios *n*) depende essencialmente da distância destes neurónios à bobine de estimulação e da orientação dos mesmos em relação ao plano da bobine (que é um plano paralelo a xOy; **Figura 8.1**). Valores negativos de E_s indicam que o campo eléctrico eficaz está direccionado da dendrite para a terminação axonal. O neurónio *t1*, posicionado na circunvolução pré-central, paralelo ao plano da bobine e próximo desta, apresenta um valor de campo eléctrico eficaz muito elevado, quando comparado com os dos restantes interneurónios tangenciais (**Figura 8.2**): cerca de -94 V/m, no modelo heterogéneo e em condições de limiar motor (ou seja, para um estímulo magnético de amplitude 67.7 A/μs). O efeito do ângulo de inclinação do neurónio em relação ao plano da bobine – ou seja, em relação à direcção principal do campo eléctrico $\vec{E}$ (**4.11**) induzido nos tecidos – pode ser apreciado se compararmos a amplitude do campo eficaz ao longo de *n2* com a amplitude do campo eficaz ao longo de *t1*: apesar dos dois neurónios se encontrarem aproximadamente à mesma profundidade no córtex, o campo eficaz ao longo de *n2* é cerca de 35%-45% inferior ao campo ao longo de *t1* (valores entre cerca de -52 V/m e -60 V/m, no modelo heterogéneo; ver **Figura 8.3**). Esta diferença deve-se principalmente à inclinação de *n2* em relação à direcção principal do campo eléctrico (eixo dos xx na **Figura 8.1**). Por sua vez, os neurónios *n1* e *t3*, que se encontram dispostos perpendicularmente ao plano da bobine, têm campos eficazes muito próximos de 0 V/m, que resultam apenas da carga eléctrica acumulada nas interfaces.

No que diz respeito aos efeitos das heterogeneidades no campo eficaz ao longo dos interneurónios, observou-se que a redução imposta pelo campo devido à carga ($-\vec{\nabla}\phi$) no campo induzido pela bobine ($-\partial\vec{A}/\partial t$), já conhecida da teoria (Capítulo 4), é especialmente relevante nos neurónios dispostos perpendicularmente à interface córtex/substância branca

(neurónios *n*), para os quais a razão entre o valor de E_s no modelo homogéneo e no modelo heterogéneo atingiu o valor de 1.8 (no neurónio *n3*). Para os interneurónios tangenciais (*t*) essa redução foi menos significativa: a razão entre o valor de E_s no modelo homogéneo e no modelo heterogéneo atingiu apenas o valor máximo de 1.1 (no neurónio *t1*).

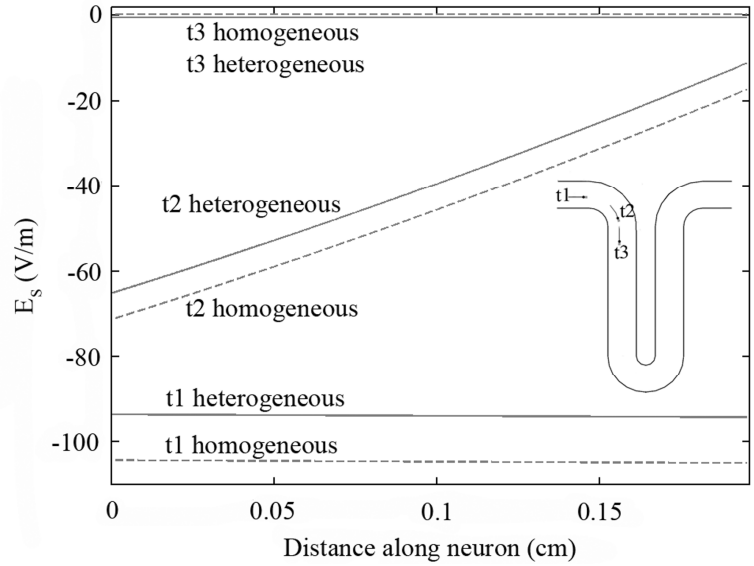

Figura 8.2: Variação do campo E_s ao longo dos interneurónios tangenciais (*t*), no modelo homogéneo (linhas a tracejado) e no modelo heterogéneo (linhas a cheio). Cortesia de Ricardo Salvador.

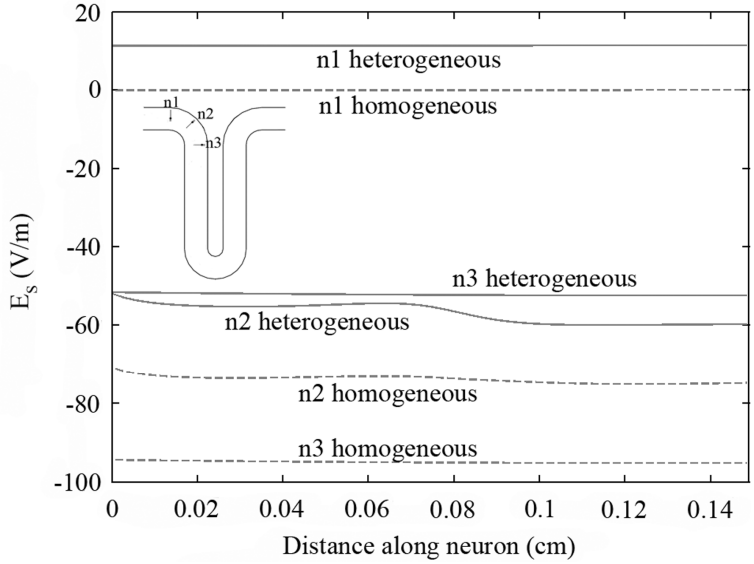

Figura 8.3: Variação do campo eficaz E_s ao longo dos interneurónios perpendiculares ao córtex (*n*), no modelo homogéneo (linhas a tracejado) e no modelo heterogéneo (linhas a cheio). Cortesia de Ricardo Salvador.

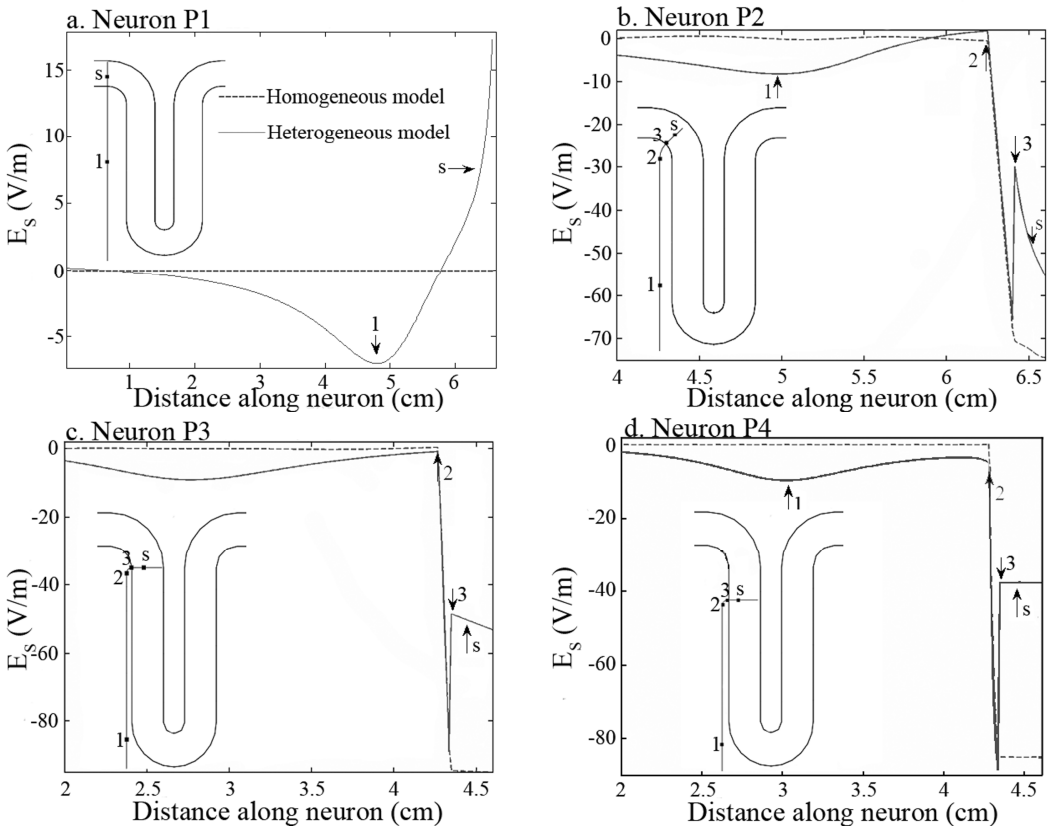

Figura 8.4: Variação do campo eficaz E_s ao longo dos neurónios piramidais (*P*), nos modelos homogéneo (linhas a tracejado) e heterogéneo (linhas a cheio). As setas nos gráficos realçam aspectos relevantes do campo e os números, nos gráficos e nas inserções, permitem identificar a posição, ao longo do neurónio, onde ocorrem esses aspectos. A letra "s" designa o corpo celular. Cortesia de Ricardo Salvador.

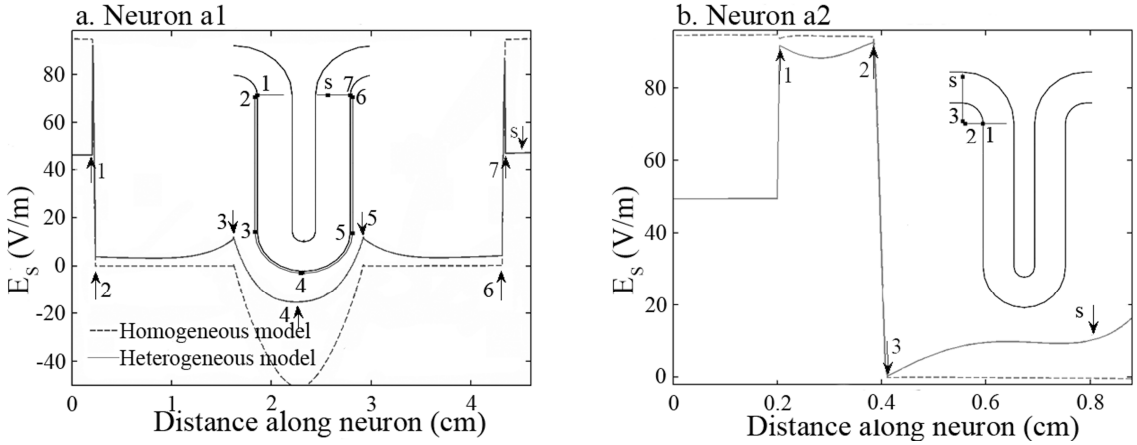

Figura 8.5: Variação do campo eficaz E_s ao longo dos neurónios de associação (*a*), no modelo homogéneo (linhas a tracejado) e no modelo heterogéneo (linhas a cheio). As setas nos gráficos realçam aspectos relevantes do campo e os números, nos gráficos e nas inserções, permitem identificar a posição, ao longo do neurónio, onde ocorrem esses aspectos. A letra "s" designa o corpo celular. Cortesia de Ricardo Salvador.

Verificou-se que o campo ao longo de cada interneurónio não varia significativamente. Isto deve-se às pequenas dimensões destas células e às suas geometrias, quase exclusivamente rectilíneas. Esta tendência não se mantém nem nos neurónios piramidais nem nos neurónios de

associação, ao longo dos quais o campo eficaz varia consideravelmente. As variações do campo E_s ao longo dos neurónios *P* estão associadas às dobras dos axónios e também à diferença de condutividades através da interface córtex/substância branca, que é atravessada por estes axónios. As dobras dos axónios, em particular, dão origem a variações bruscas da direcção do campo em relação ao eixo do neurónio. O efeito das dobras é ilustrado nas **Figuras 8.4 b**, **c** e **d** (seta "2"), para os neurónios piramidais, e nas **Figuras 8.5 a** (setas "2" e "6") e **8.5 b** (seta "2"), para os neurónios de associação. Por sua vez, o efeito do salto do campo eléctrico na interface é ilustrado pela seta "3" nas **Figuras 8.4 b**, **c** e **d**, pelas setas "1" e "7" na **Figura 8.5 a**, e pela seta "1" na **Figura 8.5 b**. Dado que a acumulação de carga depende da existência de heterogeneidades, estes saltos no campo eléctrico não estão presentes no modelo homogéneo.

No restante percurso de cada um destes neurónios, a variação de E_s é relativamente suave e a sua amplitude depende, como já foi referido, da distância do segmento de neurónio à bobine e da inclinação desse segmento em relação ao plano da bobine. Ainda em relação a estes aspectos, destaca-se o caso do neurónio *P1*, que se dispõe perpendicularmente ao plano da bobine, ao longo de todo o seu percurso. Em consequência dessa disposição perpendicular, o campo eléctrico eficaz ao longo de *P1* tem amplitudes muito baixas, que se devem exclusivamente à acumulação de cargas nas interfaces entre o córtex e a substância branca ou o líquido cefalorraquidiano (**Figura 8.4 a**).

8.5.2. Mecanismos e locais de activação

No presente trabalho de modelação, a estimulação dos interneurónios ocorreu sempre na terminação axonal. A estimulação na terminação da dendrite apical nunca ocorreu. Este resultado pode ser explicado na medida em que a despolarização desencadeada nesse local tem um decaimento espacial muito rápido e uma amplitude insuficiente para gerar o disparo de potenciais de acção. Acrescente-se que este efeito ao nível da dendrite se verificou ainda em todos os outros neurónios modelados. No que toca à estimulação dos interneurónios, conclui-se ainda que esta é mais facilmente obtida quando o campo eléctrico induzido no tecido se direcciona da dendrite para o axónio, que é a direcção PA para os neurónios representados na **Figura 8.1 c**.

A estimulação dos neurónios piramidais (*P*) ocorreu sempre na substância branca, na região onde os axónios se dobram depois de saírem do córtex, facto que não se aplica ao neurónio *P1*, já que este não tem dobras axonais. Quando o campo eléctrico induzido no tecido tem a direcção PA, a variação de E_s, do axónio para a dendrite, e devida à dobra do axónio, é negativa, causando assim uma despolarização local da membrana neuronal. Esta direcção do campo também é a que produz o disparo de potenciais de acção para os valores mais baixos do

limiar de estimulação. A descontinuidade de E_s que ocorre na interface córtex/substância branca tende a induzir uma polarização que se opõe à polarização que ocorre na dobra do axónio. No caso de o campo induzido ter a direcção AP, a descontinuidade do campo na interface desencadeia uma despolarização na membrana, nesse local. No entanto, a hiperpolarização que é gerada na dobra do axónio, no caso do campo com direcção AP, tem sempre uma amplitude superior à da despolarização que ocorre na zona da interface, inibindo o efeito do "mecanismo da descontinuidade". De facto, nas presentes circunstâncias de modelação, a estimulação dos neurónios piramidais nunca ocorreu devido ao mecanismo do salto do campo na interface.

O caso da estimulação dos neurónios de associação é de interpretação mais difícil. Devido às suas trajectórias no cérebro, mais complexas do que as dos restantes neurónios aqui modelados, surgem, ao longo destas células, vários focos de hiperpolarizações e despolarizações que entram em competição entre si. No caso do neurónio *a1* (**Figura 8.5 a**), os limiares de estimulação são mais baixos quando o campo induzido tem a direcção AP. O local de estimulação neste neurónio depende do diâmetro do axónio. Para neurónios *a1* de diâmetro médio ($d_o \in [6,12]\mu$m) a estimulação ocorreu na terminação axonal (localizada em M1). Para axónios de maior diâmetro ($d_o \in [14,20]\mu$m), a estimulação ocorreu mais facilmente na primeira dobra do axónio, à saída do córtex somatossensitivo primário (setas "6" e "7", **Figura 8.5 a**). Este desvio do local de activação, da terminação axonal para a primeira dobra, deu-se devido ao cancelamento entre as polarizações induzidas 1) na terminação axonal e 2) na última dobra do axónio, que ocorre imediatamente antes do axónio entrar no córtex motor (setas "1" e "2", **Figura 8.5 a**). Quanto ao neurónio *a2*, o seu recrutamento também foi mais facilmente obtido com a direcção AP do campo eléctrico e, para esta direcção do campo, os potenciais de acção foram sempre evocados na terminação do axónio, independentemente do diâmetro da fibra.

8.5.3. Influência da forma da onda e da direcção da corrente na estimulação

Como foi referido anteriormente, os limiares de estimulação mais baixos para interneurónios e neurónios piramidais foram obtidos com a direcção PA do campo induzido. Assim, o recrutamento destas células ocorreu em diferentes fases de cada impulso de estimulação. Para impulsos monofásicos PA, a estimulação ocorreu na primeira fase do impulso, enquanto que para impulsos monofásicos AP, a estimulação só pôde ocorrer na segunda fase desse impulso. Como consequência da segunda fase do impulso AP ter uma amplitude muito inferior à da primeira fase, os limiares de estimulação de interneurónios e neurónios piramidais com este tipo de impulso são muito superiores aos do impulso PA, por um factor de 2.7-2.8. A estimulação destas duas classes de neurónios com impulsos bifásicos foi mais facilmente alcançada com o

impulso AP-PA, na segunda fase do mesmo. Os limiares de estimulação com este tipo de impulso são mais baixos, em cerca de 10-30%, do que os obtidos com o impulso monofásico PA, apesar da amplitude da primeira fase do impulso PA ser maior do que a amplitude da segunda fase do impulso AP-PA. Para os impulsos bifásicos PA-AP, a estimulação ocorreu devido à soma das despolarizações induzidas pelas primeira e terceira fases desses impulsos. Ao contrário do que acontece com o impulso AP-PA, os limiares de estimulação com o impulso PA-AP são cerca de 10% mais elevados do que os obtidos com o impulso monofásico PA.

Uma vez que as fibras de associação (*a*) foram mais facilmente estimuladas por campos com a direcção AP do que por campos com a direcção oposta, as fases de onda durante as quais estas células são estimuladas diferem das associadas à estimulação dos interneurónios e dos neurónios piramidais. Os limiares mais baixos para o recrutamento das células *a* foram obtidos com o impulso bifásico PA-AP, na segunda fase deste estímulo, logo seguidos pelos limiares obtidos para a estimulação com o impulso AP, na primeira fase do mesmo. Os limiares de estimulação por impulsos AP-PA (terceira fase do estímulo) foram os terceiros mais elevados, enquanto que a estimulação por impulsos PA (na segunda fase do estímulo) foi a que exigiu intensidades do estímulo mais elevadas.

Os resultados apresentados até agora encontram-se sumarizados na **Tabela 8.1**. A estimulação dos neurónios omitidos da **Tabela 8.1** (nomeadamente, *P1*, *t2*, *t3* e *n1*) exige amplitudes de estímulo muito elevadas, pelo que é provável que nenhuma dessas células venha a ser estimulada. A **Tabela 8.1** mostra que o neurónio *a2*, para um diâmetro externo do axónio de $d_o = 20$ μm, tem o menor limiar de estimulação, de entre todos os neurónios modelados (40.6 A/μs ou 24% MSO, estimulação AP). O neurónio que apresenta os segundos limiares mais baixos é o *t1*, para um diâmetro do axónio de $d_o = 6$ μm (65.7 A/μs ou 38% MSO em estimulação PA). Os neurónios *P2* e *P3* ($d_o = 20$ μm) apresentam limiares de valor semelhante entre si, mas mais elevados do que os limiares obtidos para as estimulação de *a2* ou de *t1*. Os limiares de estimulação para o neurónio *P4* são, em média, cerca de 18% (13%-26%) mais elevados do que os limiares para a estimulação de *P3*. Os limiares de estimulação para o neurónio *a1* são apenas ligeiramente superiores aos de *P2* e *P3*, mas inferiores aos do neurónio *P4*. Finalmente, os neurónios *n2* e *n3* têm ambos limiares de estimulação superiores aos do neurónio *P4*.

Tabela 8.1: Limiares de estimulação mínimos para neurónios piramidais (*P2*, *P3*, *P4*), interneurónios (*t1*, *n2* e *n3*) e fibras de associação (*a1*, *a2*), como função da forma da onda (ou impulso de estimulação). Na Tabela estão também indicados 1) os locais, ao longo de cada neurónio, onde ocorreu a estimulação, 2) os mecanismos pelos quais a estimulação é desencadeada, e 3) a fase da onda durante a qual os potenciais de acção são disparados.

Neurónio	Tipo de Impulso	Limiar de estimulação mínimo		Estimulação		
		A/μs	% MSO[a]	Local do disparo	Mecanismo	Fase da onda[b]
P2	PA	**97.7**	57%	Dobra do axónio	Acumulação de carga na dobra do axónio	1ª 2ª 2ª 3ª
	AP	**263.1**	154%			
	AP-PA	**73.4**	72%			
	PA-AP	**107.3**	106%			
P3	PA	**90.9**	53%			
	AP	**252.9**	148%			
	AP-PA	**70.7**	70%			
	PA-AP	**98.4**	97%			
P4	PA	**105.9**	62%			
	AP	**291.4**	170%			
	AP-PA	**81.5**	80%			
	PA-AP	**114.4**	113%			
t1	PA	**65.7**	38%	Terminação axonal	Acumulação de carga na terminação axonal	
	AP	**162.6**	95%			
	AP-PA	**48.0**	47%			
	PA-AP	**72.7**	72%			
n2	PA	**116.7**	68%			
	AP	**289.8**	170%			
	AP-PA	**85.1**	84%			
	PA-AP	**127.5**	125%			
n3	PA	**127.9**	75%			
	AP	**318.1**	186%			
	AP-PA	**93.4**	92%			
	PA-AP	**139.7**	137%			
a1	PA	**171.7**	101%	Terminação axonal	Acumulação de carga na terminação axonal	2ª 1ª 3ª 2ª
	AP	**104.8**	61%			
	AP-PA	**106.7**	105%			
	PA-AP	**79.1**	78%			
a2	PA	**70.2**	41%			
	AP	**40.6**	24%			
	AP-PA	**41.6**	41%			
	PA-AP	**31.1**	31%			

a: Todos os valores que excedam 100% MSO para o *Magstim 200* (ver impulsos monofásicos) ou 120% MSO para o *Magstim Rapid* (ver impulsos bifásicos), estão fora da gama de intensidades alcançadas por estes estimuladores.

b: Fase da onda durante a qual a estimulação é desencadeada. Cada linha corresponde a cada um dos quatro impulsos estudados, na ordem em que aparecem na coluna 2.

8.5.4. Efeitos das heterogeneidades nos locais e nos limiares de estimulação

Os efeitos das heterogeneidades nos locais de activação parecem ser negligenciáveis. No entanto, o mesmo não acontece em relação aos limiares de estimulação, que, na presença de heterogeneidades, são sempre mais elevados do que no modelo homogéneo. Este efeito era já esperado, uma vez que dentro do córtex o campo eléctrico sofre uma redução, como consequência da carga eléctrica acumulada na interface deste tecido com a substância branca (Capítulo 4; Silva et al., 2008). Nos interneurónios, os limiares de activação tendem a aumentar proporcionalmente ao decréscimo do campo eléctrico eficaz, E_s. Para o neurónio *t1*, a razão entre os limiares de estimulação no modelo heterogéneo e no modelo homogéneo (igual a 1.1), coincide com a razão entre os campos eléctricos eficazes nos dois modelos. O mesmo ocorreu para *n3* (para o qual a razão dos limiares obtida foi de 1.8), para *t2* (razão dos limiares de 1.1), e igualmente, com bom acordo, no neurónio *n2* (razão de 1.3 para os limiares e de 1.4 entre os campos eficazes). Para as outras espécies neuronais, as heterogeneidades também tiveram como consequência o aumento dos limiares de estimulação. Nos neurónios piramidais, a razão entre os limiares no modelo heterogéneo e no modelo homogéneo atingiu os seus valores máximos (cerca de 1.9) no neurónio *P4*, enquanto que para *P3* e para *P2* essa razão foi de, aproximadamente, 1.7 e 1.4, respectivamente. Para os neurónios de associação, o aumento dos limiares de estimulação no modelo heterogéneo face ao modelo homogéneo foi mais significativo no neurónio *a1* (uma razão de cerca de 2) do que no neurónio *a2* (razões entre 1.1 e 1.4).

8.6. Discussão

8.6.1. Mecanismos e locais de activação

O mecanismo de activação neuronal dominante, bem como o local onde ocorre a activação ao longo do neurónio, variam consoante o neurónio que se está a considerar. Os neurónios piramidais são despolarizados no local da dobra do axónio, que ocorre na substância branca. O neurónio *P1* é a excepção, uma vez que não tem dobras axonais e é sempre perpendicular à direcção principal do campo eléctrico. Os interneurónios, por sua vez, são activados nas terminações axonais, desde que a sua orientação tenha uma componente paralela à direcção principal do campo eléctrico. Finalmente, as células de associação (neurónios *a*) são estimuladas ou na terminação axonal ou numa dobra acentuada do axónio. O local preferencial de activação para cada célula de associação depende do calibre da célula e do seu percurso no córtex. Estes resultados evidenciam a importância das dobras e das terminações axonais na estimulação dos

neurónios corticais, tal como foi sugerido em estudos anteriores (Nagarajan et al., 1993; Maccabee et al., 1998). De facto, os parâmetros geométricos associados ao próprio neurónio (a sua morfologia e o seu percurso dentro do córtex) podem dar origem a variações acentuadas do campo eléctrico ao longo do neurónio, ainda que a variação espacial do campo gerado pela bobine seja pequena.

Verificou-se ainda que as heterogeneidades afectam os limiares de activação, o que se traduz, como consequência, na eficácia de cada mecanismo de activação. Esta constatação pode ser feita ao comparar a resposta dos neurónios *P* ao campo heterogéneo e ao campo homogéneo. As heterogeneidades, para além de imprimirem uma descontinuidade no campo eléctrico (setas "3" nas **Figuras 8.4 b-d**) também reduzem a amplitude do campo eléctrico ao longo destes neurónios. Esta redução implica que se aumente o output do estimulador magnético, para obter a mesma resposta neuronal que se obtém com o campo homogéneo. Assim sendo, as heterogeneidades provocam um aumento do limiar de estimulação ao nível da dobra axonal, diminuindo a eficácia deste mecanismo de estimulação. Este efeito reforça uma vez mais a importância de incluir as heterogeneidades dos tecidos na modelação do problema da TMS, tal como tem vindo a ser frisado por diversos autores (Kobayashi et al., 1997; Maccabee et al., 1991; Miranda et al., 2003, 2007; Silva et al., 2008).

O mecanismo de estimulação nas terminações axonais revelou-se muito mais eficaz do que o mecanismo de estimulação nas dobras axonais. De facto, a activação de interneurónios ocorre para limiares de estimulação muito inferiores aos da estimulação de neurónios piramidais (**Tabela 8.1**), apesar de os diâmetros considerados para os interneurónios ($d_0 \leq 6$ μm) serem bastante inferiores aos diâmetros considerados para as células *P* ($d_0 \leq 20$ μm), de onde se esperaria uma inversão na maior facilidade de recrutamento (ver, por exemplo, Basser e Roth, 1991). Apesar disso, este resultado não contraria a teoria (Roth, 1994).

Os resultados apresentados não excluem a possibilidade de que outros mecanismos de estimulação também contribuam para o recrutamento de neurónios corticais. Um desses mecanismos está associado às ramificações axonais, que não foram tidas em conta nos modelos neuronais usados, mas que, todavia, são locais onde podem ocorrer despolarizações com amplitudes significativas (Capítulo 3, Secção 3.2.2). As ramificações poderão ser relevantes, por exemplo, na activação de interneurónios, dada a sua morfologia com ramificações, por vezes, muito abundantes (Meyer, 1987). Nesse caso, a despolarização local da membrana dos interneurónios deixaria de ocorrer exclusivamente na terminação axonal. Por outro lado, as estimativas apresentadas no Capítulo 3 (Secção 3.2.2) acerca da possível ordem de grandeza da despolarização sofrida por um axónio numa das suas ramificações pressupõem que essas

ramificações têm a mesma orientação que o axónio original. A maioria dos colaterais intracorticais dos axónios piramidais protrai do axónio em ângulos rectos (Palay e Chan-Palay, 1977), e especula-se que efeito terá essa inclinação na amplitude da despolarização evocada nesse local.

Apesar de terem sido modeladas para estudar a estimulação dos interneurónios, as fibras neuronais *t* e *n* podem também representar fibras colaterais de axónios piramidais. As dimensões e os arranjos espaciais destes neurónios *t* e *n* são concordantes com as dimensões e os arranjos espaciais dos colaterais dos axónios de neurónios piramidais da camada V do córtex (Ghosh e Porter, 1988; Brodal, 1998; Yamashita e Arikuni, 2001). Os colaterais dos axónios piramidais parecem ter um papel preponderante na conectividade intracortical (Ghosh e Porter, 1988; Brodal, 1998) e a sua despolarização por um impulso de TMS também poderá contribuir para a resposta electromiográfica. O recrutamento de células *t* ou de células *n* poderia desta forma ser interpretado como correspondendo, não só ao recrutamento de interneurónios posicionados nesses locais, como também ao recrutamento de colaterais de axónios. No entanto, os resultados relativos à estimulação dessas células só podem ser aproveitados, quanto muito, para prever a estimulação dos colaterais dos axónios piramidais ao nível das suas terminações sinápticas. O local da bifurcação, de onde os colaterais protraem, poderá ser um outro local de despolarização ou hiperpolarização, que alterará o padrão final de recrutamento do colateral e do próprio neurónio piramidal. Assim, a extrapolação do recrutamento de células *t* ou *n* para o recrutamento de colaterais de axónios piramidais implicaria que se confirmasse se as condições de fronteira impostas nas extremidades dos interneurónios podem ser aplicadas ao caso dos colaterais.

8.6.2. Interpretação dos resultados experimentais da literatura

Na interpretação dos resultados experimentais da literatura, será dado mais ênfase ao caso da estimulação monofásica PA, que foi o único caso simulado na abordagem apresentada anteriormente (Capítulo 7; Silva et al., 2008).

Neste modelo, a activação de interneurónios de calibre médio ($d_0 = 6$ μm) localizados no topo (coroa) da circunvolução foi conseguida com o impulso monofásico PA, para uma amplitude do estímulo de 65.7 A/μs. Este valor de limiar de estimulação encontra-se em conformidade com a gama de valores descritos na literatura para o recrutamento de ondas I com este impulso monofásico: 43.5 – 67.1 A/μs (Di Lazzaro et al., 1998; Di Lazzaro et al., 2001a; Kammer et al., 2001). O limiar de estimulação mínimo obtido neste trabalho para os neurónios piramidais, 90.9 A/μs, também se encontra em conformidade com os valores descritos na literatura respeitantes ao recrutamento de ondas D por impulsos monofásicos PA: 82.1 – 91.2 A/μs (Di Lazzaro et al.,

1998; Di Lazzaro et al., 2004). Este valor mínimo de limiar (90.9 A/μs) ocorre para os neurónios piramidais do lábio da circunvolução (*P2* e *P3*), e para os maiores valores de diâmetro ($d_0 = 20$ μm). Analisando estes resultados em termos do limiar motor de repouso, ou RMT (do inglês "resting motor threshold"), 67 A/μs, de acordo com Kammer et al. (2001), os resultados sugerem que, no limiar motor, o impulso monofásico PA pode recrutar interneurónios da circunvolução, enquanto que a estimulação de neurónios piramidais com este impulso só ocorre para intensidades do estímulo acima de 134% RMT (neurónio *P3*). O neurónio *P4* (**Figura 8.1 b**) só poderá ser recrutado por este impulso se as intensidades do estímulo forem iguais ou superiores a 158% RMT. Em suma, os resultados deste trabalho de modelação sugerem que, no limiar motor e com um estímulo monofásico PA, não é possível recrutar neurónios do tracto corticospinhal (células *P*). Em contrapartida, a 150% RMT, já é possível o recrutamento de tais células com este estímulo, até a uma profundidade máxima de cerca de 8 mm abaixo do envelope cortical (neurónio *P4*), ou seja, até 2.8 cm da superfície do modelo ("escalpe").

Os resultados aqui apresentados parecem estar de acordo com a hipótese das ondas D e das ondas I (Day et al., 1989) e com os resultados experimentais da literatura no que respeita a estimulação magnética do córtex motor primário com um impulso monofásico PA. No entanto, há várias críticas que devem ser levantadas. A primeira diz respeito à ausência de colaterais intracorticais nos axónios piramidais. A maioria das conexões intracorticais horizontais parece ser garantida por colaterais de axónios (Brodal, 1998). Paralelamente a isso, a maioria dos interneurónios corticais é inibitória (Brodal, 1998; Esser et al., 2005), pelo que o seu recrutamento por TMS não poderá resultar em ondas I. Assim, apenas o recrutamento de interneurónios excitatórios poderá resultar em ondas I. No entanto, dado que estes se encontram em minoria, é possível que os colaterais dos axónios piramidais sejam os geradores principais das ondas I. A ausência de colaterais de axónios piramidais nestes modelos impede-nos de concluir que o mecanismo principal de recrutamento das células *P* seja efectivamente a dobra axonal, já que a inclusão dos colaterais poderia revelar um novo local de activação preferencial.

Outra crítica que pode ser levantada em relação aos resultados deste trabalho prende-se com o facto destes resultados dizerem respeito à estimulação de células individuais. Em TMS, o output cortical identificado como sendo uma onda D ou uma onda I é o somatório do output de muitos neurónios recrutados quase simultaneamente (Esser et al., 2005), pelo que estes resultados de estimulação individual das células são meramente indicativos do output cortical global. Paralelamente a isso, sabe-se ainda que a actividade neuronal espontânea altera a excitabilidade cortical e os limiares de estimulação individuais (ver, por exemplo, Matthews, 1999). O presente modelo também não contempla esse aspecto.

As estimativas obtidas para a estimulação monofásica PA parecem constituir uma melhoria em relação às estimativas apresentadas anteriormente (Capítulo 7; Silva et al., 2008), onde se admitia que a estimulação de células do tracto corticospinhal poderia ocorrer, em condições RMT, com este estímulo monofásico. É de notar que o modelo das membranas neuronais assumido no presente trabalho (Wesselink et al., 1999) é distinto do modelo assumido no trabalho anterior (Basser e Roth, 1991). De qualquer forma, dadas as limitações do modelo utilizado, a concordância entre os presentes resultados e os resultados da literatura permanece especulativa.

Ainda no que diz respeito à estimulação monofásica PA, o recrutamento do neurónio *a2* foi atingido para intensidades do estímulo próximas das necessárias para o recrutamento dos interneurónios: 70.2 A/μs (ou seja, cerca de 41% do MSO), para $d_0 = 20$ μm. Este valor também está dentro da gama de valores experimentais de limiar de estimulação para as ondas I, o que sugere que células de associação como *a2* poderão ser outra fonte de ondas I. No entanto, dado que estes neurónios não se projectam a distâncias tão longas quanto os neurónios do tracto corticospinhal, é provável que os seus axónios não atinjam a gama dos grandes diâmetros (Manola et al., 2007), que estará provavelmente reservada às células de Betz. Se considerarmos valores inferiores para o diâmetro do neurónio *a2*, os limiares de estimulação aumentam para valores intermédios aos dos interneurónios e dos neurónios piramidais.

No que diz respeito à estimulação monofásica AP, não foi possível recrutar qualquer um dos interneurónios modelados, para intensidades realistas do estímulo. Este facto pode dever-se a dois aspectos. Por um lado, a localização a e orientação dadas aos interneurónios modelados – todos posicionados na circunvolução anterior e na parede anterior do sulco, e orientados de tal forma que a dendrite fique posicionada posteriormente ao axónio – condiciona a estimulação destes neurónios à estimulação da dendrite, já que os axónios ficam com uma orientação desfavorável à estimulação com este impulso. Por outro lado, as dendrites apicais são muito difíceis de ser estimuladas, devido às suas constantes de tempo, tipicamente muito elevadas para a ocorrência de estimulação por impulsos de curta duração (Nagarajan et al., 1993). A inversão da orientação destes neurónios no modelo teria tido, como consequência, limiares de estimulação próximos dos obtidos com o impulso monofásico PA. A distribuição de orientações dos interneurónios corticais – em particular, os interneurónios horizontais das circunvoluções, ou qualquer outro que, no modelo, tenha uma componente paralela à direcção principal do campo eléctrico – é, possivelmente, isotrópica, embora não tenha sido possível encontrar qualquer evidência contra ou a favor de tal distribuição.

Também não foi possível recrutar neurónios piramidais (*P*) com o impulso monofásico AP. A primeira fase do impulso AP dá origem a uma forte hiperpolarização da membrana neuronal na

dobra do axónio. Por sua vez, a despolarização originada pela segunda fase do impulso não tem amplitude suficiente para desencadear o disparo de um potencial de acção. Apesar destes resultados, há evidências experimentais da ocorrência de ondas D durante a estimulação monofásica AP (Di Lazzaro et al., 2001a). Essas ondas D poderão ter origem noutras áreas corticais, como o córtex somatossensitivo primário, o córtex pré-motor e a área motora suplementar, já que parte do tracto corticospinhal provém destas áreas (Yousry et al., 1997; Nolte, 2002). As células piramidais provenientes da SMA, do córtex pré-motor e de S1 têm as suas dobras axonais orientadas de forma favorável à despolarização pelo campo induzido pelo impulso monofásico AP, o que reforça a viabilidade da primeira hipótese. No entanto, especificamente na região da mão, as áreas pré-motora e SMA parecem só ter projecções directas para M1 (Nolte, 2002), o que as exclui como possíveis fontes de ondas D em estimulação AP. Por sua vez, estudos experimentais indicam que as células corticospinhais provenientes de S1 não têm qualquer contribuição para a resposta motora evocada por TMS (Di Lazzaro et al., 2008). A reforçar esta constatação, há ainda a convicção de que os neurónios piramidais de S1 têm diâmetros muito pequenos, na ordem dos 2 – 4 μm (McComas e Wilson, 1968), o que os torna inviáveis para serem recrutados pelos impulsos aqui modelados. Assim, os resultados obtidos e a informação recolhida não são conclusivos no que respeita a origem das ondas D em estimulação monofásica AP, pelo que esta questão permanece em aberto.

No que diz respeito à estimulação com os impulsos bifásicos, esta ocorreu sempre na segunda ou na terceira fase do impulso, consoante o tipo de neurónio e a orientação inicial da corrente na bobine. Para os neurónios piramidais (*P*) e para os interneurónios, a estimulação com o impulso AP-PA ocorreu sempre durante a segunda fase do impulso, que é a única que induz nos tecidos um campo eléctrico com a direcção PA, favorável à estimulação desses neurónios. Os limiares de estimulação, neste caso, foram menores do que os necessários para o recrutamento das mesmas células com o impulso monofásico PA. Isto denota um aumento da eficiência da segunda fase do estímulo bifásico AP-PA, face ao estímulo PA monofásico, o que está de acordo com resultados apresentados anteriormente por outros autores (Kammer et al., 2001; Maccabee et al., 1998). O facto da segunda fase do impulso AP-PA ter uma duração que é cerca do dobro da duração da primeira fase do impulso monofásico PA poderá explicar este aumento de eficiência (Kammer et al., 2001; Maccabee et al., 1998).

8.6.3. Limitações do modelo

Uma das limitações mais importantes do trabalho de modelação apresentado neste Capítulo prende-se com a escassez de modelos matemáticos que descrevam correctamente as propriedades activas das membranas dos neurónios corticais. O modelo aqui usado é baseado nas propriedades de fibras mielinizadas do córtex somatossensitivo humano (Wesselink et al.,

1999), que poderá não ser adequado para descrever os três tipos de neurónios aqui modelados. Para além disso, actualmente ainda se verifica uma grande escassez de informação acerca dos diâmetros dos vários tipos de neurónios corticais. Foram feitas algumas suposições, mas os únicos valores seguros são os usados para as células piramidais (Lassek, 1942). Os valores deste conjunto de parâmetros (diâmetros das fibras e propriedades electrofisiológicas das membranas) poderão alterar os limiares de estimulação aqui apresentados. Este é um problema que não pode, por enquanto, ser ultrapassado. Em contrapartida, a geometria dos modelos neuronais ainda pode vir a ser melhorada, como já foi referido, pela inclusão de ramificações axonais, para obter uma descrição completa dos mecanismos de estimulação intervenientes no recrutamento de cada tipo de neurónio.

Outra limitação do modelo está relacionada com as aproximações feitas na geometria do sulco central. Sabe-se que a região da mão no sulco central tem a forma aproximada de um gancho, quando vista em planos sagitais (Yousry et al., 1997; **Figura 2.5**). Num plano sagital, ou seja, em qualquer plano paralelo a $y = 0$, o modelo de sulco aqui apresentado (**Figura 8.1**) tem um perfil recto, muito diferente da geometria real do sulco central na área da mão. Apesar disso, o modelo aqui usado é uma boa aproximação da parte superior do sulco, na região da circunvolução e do lábio do sulco, onde deverá estar localizada a maioria dos neurónios efectivamente estimulados em TMS. A grandes profundidades, a magnitude do campo eléctrico deixa de ser suficiente para o recrutamento de neurónios. No entanto, a geometria em forma de gancho afecta os percursos dos axónios piramidais. Para os axónios piramidais que tiverem de contornar o "gancho" do sulco, o raio de curvatura das dobras aumenta, o que consequentemente diminui a amplitude da despolarização nesse local (Roth, 1994). Nestes casos, a activação pode deixar de ocorrer na dobra, e os outros mecanismos de estimulação, como o salto do campo eléctrico na interface córtex/substância branca, poderão passar a dominar o recrutamento dos neurónios piramidais. Assim, o mecanismo exacto pelo qual ocorre a estimulação destes neurónios (*P*) vai depender da combinação específica de todos estes factores.

A geometria simples do modelo do sulco (**Figura 8.1 a**) limita o seu uso à estimulação por impulsos que induzam correntes eléctricas perpendiculares ao sulco, ou seja, correntes com as direcções posterior-anterior (PA) ou anterior-posterior (AP). Assim, a estimulação lateral-medial (LM), apesar de também ser relevante no contexto da TMS do córtex motor (ver, por exemplo, Di Lazzaro et al., 2004; Terao e Ugawa, 2002), não pode ser investigada com o presente modelo. Sabe-se que a estimulação LM tem um padrão de recrutamentos distinto dos padrões associados às estimulações AP ou PA (Di Lazzaro et al., 2001a), o que poderá estar relacionado com a geometria em forma de Ω do sulco na região da mão, quando visto em

planos axiais (Yousry et al., 1997). Uma vez que esta forma do sulco não foi incluída no presente modelo, a estimulação LM não pode ser convenientemente simulada com o mesmo.

O facto do modelo não incluir a forma do Ω do sulco central não parece constituir uma limitação à qualidade da análise efectuada em relação à estimulação AP ou PA. O argumento para esta afirmação baseia-se nos resultados de Herbsman et al. (2009), que verificaram a ausência de correlação entre o limiar motor e a componente do tensor de difusão ao longo da direcção LM, durante a estimulação monofásica AP da área motora da mão. Estes resultados sugerem que, na estimulação AP, somente os neurónios presentes na parte do Ω que é perpendicular ao campo induzido (ou seja, a parte que é perpendicular à direcção AP) estarão a ser recrutados. Por outras palavras, para estimulação AP ou PA, o presente modelo parece conter a região do Ω que é efectivamente relevante para a estimulação com estes impulsos.

8.7. Conclusão

Neste trabalho foi calculado o campo eléctrico induzido por uma bobine em forma de oito ao longo de neurónios inseridos num modelo idealizado do córtex motor humano. A resposta dos neurónios ao campo aplicado foi calculada tendo em consideração a variação espacial e temporal do campo, as heterogeneidades dos tecidos e a sua geometria, e ainda a orientação, a posição, a morfologia e as propriedades electrofisiológicas de cada neurónio considerado. Este modelo permitiu prever a influência dos referidos parâmetros nos limiares de estimulação e nos locais de activação ao longo de cada neurónio e traçar algumas considerações acerca da ordem de recrutamento dos neurónios, para cada tipo de impulso usado. Algumas das previsões alcançadas com este modelo são consistentes com os resultados experimentais da literatura e oferecem pistas valiosas acerca da origem das respostas corticais evocadas pelos vários impulsos usados na TMS do córtex motor. No entanto, devido às limitações do modelo dos tecidos cerebrais e dos modelos neuronais, as comparações com os resultados reportados na literatura têm ainda de ser entendidas como sendo especulativas. O trabalho futuro deverá passar, necessariamente, pelo melhoramento da geometria do modelo cortical, pela inclusão das anisotropias dos tecidos e ainda pelo melhoramento dos modelos geométricos neuronais e pela simulação da actividade sináptica cortical.

Capítulo 9:

Conclusões e Perspectivas Futuras

O presente trabalho de doutoramento teve como objectivo melhorar o cálculo da distribuição do campo eléctrico induzido no córtex cerebral por TMS, face aos cálculos já existentes, e com essa distribuição obter estimativas da localização das populações celulares estimuladas, com base, não apenas na distribuição do campo eléctrico, mas também nas distribuições dos mecanismos de estimulação associados a configurações específicas relevantes das células no córtex. Como foi visto no Capítulo 3, a interacção entre o campo eléctrico e as células neuronais – cuja compreensão actual resulta de muitos trabalhos de investigação *in vivo* e *in vitro*, bem como de modelação computacional, que foram sendo publicados até à década de 1990, inclusive – é governada por diferentes funções, as quais foram aqui designadas por mecanismos de activação (ou estimulação), associadas à componente do campo eléctrico ao longo da direcção do eixo do neurónio, ou à derivada direccional do campo eléctrico segundo essa mesma direcção. Deste modo, para obter uma descrição generalizada da localização das populações neuronais estimuladas, é necessário o cálculo de todos os mecanismos de activação, bem como o conhecimento das orientações das células dentro do córtex. Por outro lado, a importância do efeito das heterogeneidades na distribuição espacial do campo eléctrico, abordada no Capítulo 4, torna necessário o uso de modelos geométricos realistas do córtex cerebral e tecidos circundantes para a análise do problema da TMS. Assim, considerou-se que os cálculos existentes até à data de início deste projecto eram insuficientes para a resolução do problema em causa. A maioria desses trabalhos não incluía a geometria sinuosa do córtex cerebral. No caso do trabalho de Cerri et al. (1995), essa geometria foi tida em conta, embora num modelo com um valor de resolução espacial (de cerca de 3.4 mm) que podia ainda ser melhorado. De qualquer forma, não houve, da parte de Cerri et al. (1995), uma intenção explícita de resolver o problema da localização e da extensão das populações neuronais estimuladas. Por sua vez, os cálculos mais recentes da distribuição do campo eléctrico induzido por TMS têm sido obtidos em modelos geométricos e físicos bastante rigorosos; no entanto, o problema da localização das populações celulares estimuladas não tem sido convenientemente abordado.

Na presente tese de doutoramento, foi apresentado um modelo heterogéneo realista de um sulco cortical e tecidos adjacentes, análogo a um outro trabalho publicado no contexto da estimulação eléctrica (Manola et al., 2005). À escala do sulco cortical, a resolução deste modelo é, em média, superior à do modelo usado por Cerri et al. (1995): na região de interesse (ROI), o tamanho médio da aresta dos elementos da malha é de 1.9 mm; no entanto, dentro do sulco e na vizinhança próxima do mesmo, o tamanho médio dos elementos é de 1.1 mm, com pequena

dispersão em torno deste valor (Capítulo 5). A qualidade da solução numérica do modelo de elementos finitos foi assegurada pelo parâmetro de qualidade dos elementos da malha fornecido pelo software Comsol Multiphysics. O trabalho de validação da solução numérica também permitiu concluir que o erro dessa solução na região de interesse é inferior a 10%. Assim, conclui-se que o presente trabalho de modelação permitiu melhorar os cálculos publicados por Wagner et al. (2004), Cerri et al. (1995) e outros anteriores.

Na primeira abordagem à determinação das populações neuronais estimuladas, retratada nos Capítulos 6 e 7, foram averiguados quase todos os mecanismos de estimulação passíveis de contribuir para o recrutamento de neurónios em TMS. Como foi referido no Capítulo 3, a despolarização local da membrana neuronal ocorre no pico negativo da derivada espacial do campo eléctrico ao longo do eixo do neurónio. No córtex cerebral, este pico negativo da derivada do campo eléctrico ocorre em diferentes locais ao longo do neurónio, consoante o seu tamanho e orientação dentro do córtex. Os locais de estimulação mais referidos na literatura são: segmentos axonais rectos e longos, terminações axonais e dobras axonais. A cada um destes locais de activação está associada uma função, ou mecanismo de estimulação. Dado que os neurónios corticais se dispõem ao longo de uma de duas direcções preferenciais dentro do córtex – a direcção perpendicular à superfície do córtex e as direcções tangenciais a essa superfície – as funções de activação foram projectadas ao longo dessas duas direcções, sendo que para a direcção tangencial foi feita uma escolha particular, dentro do plano tangente a cada ponto da superfície. A distribuição espacial de cada uma dessas projecções foi finalmente analisada numa ou mais superfícies, tangentes ao córtex, associadas à localização das células (ou segmentos neuronais) alvo de cada mecanismo. Os resultados obtidos sugerem que, em condições de limiar motor de repouso (RMT) e usando um impulso de estimulação monofásico PA, não é possível recrutar fibras de pequeno diâmetro, i.e., $d_0 < 5$ μm. Por sua vez, os interneurónios horizontais e os colaterais horizontais de axónios piramidais, ambos de diâmetro médio (5-10 μm) poderão ser estimulados em toda a extensão da coroa da circunvolução pré-central. Nestas condições, os interneurónios verticais e os colaterais verticais, também de diâmetro médio, só parecem poder ser recrutados no lábio da circunvolução. Os neurónios piramidais de diâmetro médio parecem poder ser recrutados ao nível da dobra do axónio, que ocorre fora do córtex, na substância branca, mas apenas as células deste grupo que se localizem no lábio da circunvolução ou imediatamente abaixo deste. Quanto às células de Betz, que são os únicos neurónios piramidais de grande diâmetro (11-20 μm), todas as células deste grupo que se encontrem a profundidades até 1.5 cm do envelope do córtex parecem poder ser recrutadas. Neste caso, o local de estimulação também corresponde à dobra do axónio.

As previsões apresentadas no Capítulo 7 baseiam-se numa estimativa do limiar de estimulação que deverá estar subestimada face ao limiar de estimulação com um impulso monofásico real. De facto, o recrutamento de células piramidais com este tipo de impulso não é reportado na literatura, senão para valores do estímulo de cerca de 180-200% do limiar motor activo (ver, por exemplo, Di Lazzaro et al., 2004). Para corrigir algumas das limitações deste trabalho, desenvolveu-se um segundo trabalho de modelação, que constituiu a segunda abordagem ao problema da determinação da localização das populações celulares estimuladas.

No segundo trabalho de modelação, retratado no Capítulo 8, a estimulação neuronal no córtex motor foi estudada recorrendo a impulsos de estimulação com variações temporais realistas e sem fazer quaisquer suposições prévias acerca do local de estimulação de cada espécie neuronal. Foram criados modelos neuronais constituídos por dendrite apical, corpo celular, cone gerador e axónio, com geometrias e propriedades electrofisiológicas baseadas na literatura, e estes modelos neuronais foram sujeitos à distribuição espacial de campo eléctrico calculada no Capítulo 5, à qual foram agregadas variações temporais que permitiram simular de forma realista impulsos monofásicos PA e AP, e impulsos bifásicos AP-PA e PA-AP.

Este trabalho de modelação permitiu averiguar qual o mecanismo de estimulação que deverá estar a actuar em cada espécie neuronal que é recrutada em TMS. A estimulação dos interneurónios ocorreu sempre na terminação axonal, enquanto que a estimulação dos neurónios piramidais ocorreu sempre na dobra do axónio. A estimulação das células de associação ocorreu ao nível da terminação axonal ou numa das dobras acentuadas dos seus axónios. De um modo geral, para as células de associação, o local de activação variou consoante o diâmetro axonal. Tal como se previa (ver, por exemplo, Nagarajan et al., 1993), não foi possível evocar potenciais de acção nas dendrites, em nenhuma das células modeladas.

No que diz respeito ao tipo de células recrutadas pelo impulso monofásico PA, os resultados do segundo trabalho de modelação apresentam uma boa concordância com os resultados experimentais reportados na literatura, na medida em que, em condições RMT, este impulso apenas poderá recrutar interneurónios e colaterais de axónios piramidais. As células piramidais só serão recrutadas para intensidades do estímulo superiores a RMT. À excepção das células de associação, todas as células modeladas são estimuladas preferencialmente por campos eléctricos com a direcção PA. Para estas, a estimulação por um impulso bifásico AP-PA ocorre para intensidades do estímulo inferiores às necessárias para a estimulação pelo impulso monofásico PA. Esta maior eficiência do estímulo AP-PA face ao estímulo PA é um resultado que revela consistência com os resultados experimentais de Maccabee et al. (1998) e de Kammer et al. (2001). A concordância não é completa, tendo em conta os resultados obtidos para as células de associação. No entanto, importa salientar novamente que estes resultados dizem respeito à

estimulação de células individuais. Para poder prever correctamente o output cortical a um dado impulso de estimulação seria necessário modelar populações neuronais em proporções relativas que traduzissem a preponderância das sinapses estabelecidas por cada uma dessas populações neuronais. É possível, por exemplo, que a proporção de células de associação do tipo *a1* ou *a2* seja muito inferior à de interneurónios e células piramidais, e que, como resultado, o impulso bifásico AP-PA seja o impulso globalmente mais eficaz, tal como reportado por Kammer et al. (2001) e por Maccabee et al. (1998).

Este trabalho de modelação apresenta ainda algumas limitações que nos impedem de prever satisfatoriamente os resultados experimentais da literatura. A inclusão de ramificações nos modelos neuronais, quer nos interneurónios, quer nos neurónios piramidais, poderia vir a ter, como consequência a alteração do local preferencial de activação em cada neurónio. Os resultados relativos à estimulação das células *t* e das células *n* só pode ser aproveitado para prever a estimulação dos colaterais dos axónios piramidais ao nível das suas terminações sinápticas. O local da bifurcação, de onde os colaterais protraem, poderá ser um outro local de despolarização ou hiperpolarização, que alterará o padrão final de recrutamento do colateral, e do próprio neurónio piramidal. Não foi feito nenhum estudo acerca das condições de fronteira apropriadas para essa extremidade do colateral, e aquelas que foram atribuídas à dendrite apical das células modeladas poderão não se aplicar.

O modelo geométrico do sulco cortical, apesar de simular um sulco recto, foi usado para a interpretação dos resultados experimentais, reportados na literatura, respeitantes à estimulação da região da mão do córtex motor. Esta região cortical tem a forma característica de um Ω, quando vista em planos axiais, e a forma de um gancho, quando vista em cortes sagitais (ver, por exemplo, Yousry et al., 1997). Apesar da simplificação do modelo na perspectiva axial (a ausência do Ω), a interpretação que se fez das observações de Herbsman et al. (2009) levou-nos a concluir que o modelo geométrico é suficiente para o estudo da estimulação magnética por impulsos com direcções AP e PA, monofásicos ou bifásicos. Em contrapartida, a forma de gancho do sulco central na área da mão pode ter dois efeitos não contemplados por este trabalho. Por um lado, a inclinação do sulco reduz o valor da componente do campo perpendicular à superfície do sulco, porque o campo induzido pela bobine, neste modelo, é essencialmente paralelo ao eixo dos xx. Essa redução tem como efeito um aumento dos limiares de estimulação. Por outro lado, um sulco em forma de gancho altera a trajectória de alguns axónios piramidais, fazendo com que as suas dobras tenham raios de curvatura menos acentuados, o que também reduz o efeito do mecanismo de estimulação nesse local.

Este trabalho de modelação permitiu obter uma estimativa melhorada da distribuição do campo eléctrico induzido por TMS no córtex cerebral, e, nas suas duas abordagens, mostrou-se útil

para a compreensão dos mecanismos de estimulação de células individuais em TMS. Dadas as limitações do trabalho, alguns dos resultados obtidos ainda são especulativos. Uma parte da limitação deste tipo de trabalho de modelação prende-se com a inexistência de informação acerca de diâmetros e de propriedades electrofisiológicas de todas as células alvo da TMS. No entanto, há vários aspectos da modelação que poderão e deverão ser melhorados, para um avanço substancial na compreensão dos mecanismos de estimulação da TMS e na localização das populações neuronais estimuladas por cada tipo de impulso. Esses aspectos são os seguintes: 1) a modelação das espécies neuronais em proporções concordantes com a abundância relativa das suas sinapses; 2) a melhoria dos modelos geométricos de cada célula, em particular pela inclusão de ramificações axonais, quer nos interneurónios, quer nos neurónios piramidais; e, finalmente, 3) a melhoria dos modelos geométrico e eléctrico do córtex cerebral e tecidos circundantes, necessária para o cálculo, tão rigoroso quanto possível, da distribuição do campo eléctrico efectivamente induzido nesses tecidos.

Bibliografia

Aidley DJ. *The Physiology of Excitable Cells*, 4th Edition, Cambridge University Press, United Kingdom, 1998.

Akhtari M, Salamon N, Duncan R, Fried I, Mathern GW. *Electrical Conductivities of the Freshly Excised Cerebral Cortex in Epilepsy Surgery Patients; Correlation with Pathology, Seizure Duration, and Diffusion Tensor Imaging*. Brain Topography 2006;18: 281-290.

Amassian VE, Eberle L, Maccabee PJ, Cracco RQ. *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 1992;85:291-301.

Amunts K, Schimdt-Passos F, Schleicher A, Zilles K. *Postnatal development of interhemispheric asymmetry in the cytoarchitecture of human area 4*. Anat Embryol 1997;196:393-402.

Awada KA, Jackson DR, Baumann SB, Williams JT, Wilton DR, Fink PW, Prasky BR. *Effect of conductivity uncertainties and modeling errors on EEG source localization using a 2-D model*. IEEE Trans Biomed Eng 1998;45:1135-1145.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. *Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex*. Lancet 1985;1:1106-1107.

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*. Electroenceph clin Neurophysiol Suppl 1991;43:227-37.

Basser PJ, Roth BJ. *Stimulation of a myelinated nerve axon by electromagnetic induction*. Med Biol Eng Comput 1991;29:261-268.

Baumann SB, Wozny DR, Kelly SK, Meno FM. *The electrical conductivity of human cerebrospinal fluid at body temperature*. IEEE Trans Biomed Eng 1997;44:220-223.

Brodal P. *The central nervous system: structure and function*, 2nd ed. Oxford University Press Inc, 1998.

Butman JA, Floeter MK. *Decreased thickness of primary motor cortex in primary lateral sclerosis*. American Journal of Neuroradiology 2007;28:87-91.

Cerri G, De Leo R, Moglie F, Schivoni A. *An accurate 3-D model for magnetic stimulation of the brain cortex*. J Med Eng Technol 1995;19(1):7-16.

Chen M, Mogul DJ. *A structurally detailed finite element human head model for simulation of transcranial magnetic stimulation*. Journal of Neuroscience Methods 2009;179:111-120.

Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, Mills K, Rösler KM, Triggs WJ, Ugawa Y, Ziemann U. *The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee*. Clinical Neurophysiology 2008;119:504-532.

Crile GW, Hosmer HR, Rowland AF. *The electrical conductivity of animal tissues under normal and pathological conditions*. Am J Physiol 1922;60: 59-106.

Comsol. *Comsol Multiphysics version 3.5 Reference Guide*. Comsol, 2008.

Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD. *Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses*. J Physiol 1989;412:449-473.

De Lucia M, Parker GJ, Embleton K, Newton JM, Walsh V. *Diffusion tensor MRI-based estimation of the influence of brain tissue anisotropy on the effects of transcranial magnetic stimulation.* Neuroimage 2007;36:1159-1170.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Pilato F, Saturno E, et al. *Comparison of descending volleys evoked by monophasic and biphasic magnetic stimulation of the motor cortex in conscious humans*. Experimental Brain Research 2001a;141:121-127.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, et al. *The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans*. Clin Neurophysiol 2004;115:255-266.

Esser SK, Hill SL, Tononi G *Modeling the effects of transcranial magnetic stimulation on cortical circuits*. J Neurophysiol 2005;94:622-39.

Esselle KP, Stuchly MA. *Neural stimulation with magnetic fields: analysis of induced electric fields*. IEEE Trans Biomed Eng 1992;39(7):693-700.

Ferreira AJM. *MATLAB Codes for Finite Element Analysis: Solids and Structures*. Springer Series: Solid Mechanics and Its Applications, Vol. 157, 2009.

Fischl B, Dale AM. *Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images*. PNAS 2000;20:1050-11055.

Foster KR. *Dielectric Properties of Tissues*. *in* The Biomedical Engineering Handbook, J. Bronzino 2nd ed. CRC Press, 2000.

Fox PT, Narayana S, Tandon N, Sandoval H, Fox SP, Kochunov P, Lancaster JL. *Column-based model of electric field excitation of cerebral cortex*. Hum Brain Mapp 2004;22:1-14.

Gabriel C, Gabriel S, Courthout E. *The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey*. Phys Med Biol 1996;41:2231-2249.

Gabriel S, Lau RW, Gabriel C. *The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz*. Phys Med Biol 1996;41:2251-2269.

Gabriel S, Lau RW, Gabriel C. *The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues*. Phys Med Biol 1996;41:2271-2293.

Geddes LA, Baker LE. *Specific resistance of biological material – A compendium of data for the biomedical engineering and physiologist*. Med & Biol Eng 1967;5:271-293.

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

Gonçalves SI, de Munck JC, Verbunt JP, Bijma F, Heethaar RM, Lopes da Silva FH. *In vivo measurement of the brain and skull resistivities using an EIT-based method and realistic models for the head*. IEEE Trans Biomed Eng 2003;50:754-767.

Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*, 9th Edition, WB Saunders Company, 1996.

Hallett M. *Transcranial magnetic stimulation and the human brain*. Nature 2000;406:147-150.

Haueisen J, Ramon C, Eiselt M, Brauer H, Nowak H. *Influence of Tissue Resistivities on Neuromagnetic Fields and Electric Potentials Studied with a Finite Element Model of the Head*. IEEE Trans. Biom. Eng. 1997;44:727-735.

HIVE Deliverable D1.1, 2009, página 14 (http://hive-eu.org).

Holdefer RN, Sadleir R, Russell MJ. *Predicted current densities in the brain during transcranial electrical stimulation*. Clin Neurophysiol 2006;117:1388-1397.

Jackson JD. *Classical Electrodynamics*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999.

Jin J. *The Finite Element Method in Electromagnetics*. Wiley-Interscience Publication, New York, 1993.

Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. *Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types*. Clin Neurophysiol 2001;112: 250-258.

Kammer T, Vorwerg M, Herrnberger B. *Anisotropy in the visual cortex investigated by neuronavigated transcranial magnetic stimulation*. Neuroimage 2007;36:313-321.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*, 4th Edition, McGraw-Hill, 2000.

Kobayashi M, Pascual-Leone A. *Transcranial magnetic stimulation in neurology*. Lancet 2003;2:145-156.

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

Komssi S, Aronen HJ, Huttunen J, Kesäniemi M, Soinne L, Nikouline VV, Ollikainen M, Roine RO, Karhu J, Savolainen S, Ilmoniemi RJ. *Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation*. Clin Neurophysiol 2002;113:175-184.

Komssi S, Kahkonen S. *The novelty value of the combined use of electroencephalography and transcranial magnetic stimulation for neuroscience research*. Brain Research Reviews 2006;52:183-192.

Laarne P, Kauppinen P, Hyttinen J, Malmivuo J, Eskola H. *Effects of tissue resistivities on electroencephalogram sensitivity distribution*. Med Biol Eng 1999;37:555-559.

Lagarias JC, Reeds JA, Wright MH, Wright PE. *Convergence properties of the Nelder-Mead Simplex Algorithm in low dimensions*. SIAM Journal on Optimization 1998;9:112-147.

Lassek AM. *The human pyramidal tract. IV. A study of the mature, myelinated fibers of the pyramid*. J Comp Neurol 1942;76:217-225.

Liu R, Ueno S. *Calculating the activating function of nerve excitation in inhomogeneous volume conductor during magnetic stimulation using the finite element method*. IEEE Transactions on Magnetics 2000;36:1796-1799.

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

Manola L, Roelofsen BH, Holsheimer J, Marani E, Geelen J. *Modelling motor cortex stimulation for chronic pain control: electrical potential field, activating functions and responses of simple nerve fibre models*. Med Biol Eng Comput 2005;43:335-343.

Manola L, Holsheimer J, Veltink P, Buitenweg JR. *Anodal vs cathodal stimulation of motor cortex: A modeling study*. Clin Neurophysiol 2007;118:464-474.

MATLAB User Guide (http://www.mathworks.com/).

Meyer JR, Roychowdhury S, Russel EJ, Callahan C, Gitelman D, Mesulam MM. *Location of the central sulcus via cortical thickness of the precentral and postcentral gyri on MR*. Am J Neuroradiol 1996;17:1699-1706.

Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. *Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation*. Electroencephalogr clin Neurophysiol 1992;85:17-21.

Miranda PC, Hallett M, Basser PJ. *The electric field induced in the brain by magnetic stimulation: a 3-D finite-element analysis of the effect of tissue heterogeneity and anisotropy*. IEEE Trans Biomed Eng 2003;50:1074-1085.

Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. *Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation*. Clin Neurophysiol 2006;117:1623-1629.

Miranda PC, Correia L, Salvador R, Basser PJ. *Tissue heterogeneity as a mechanism for localized neural stimulation by electric fields.* Phys Med Biol 2007;52:5603-5617.

Motulsky HJ, Ransnas LA. *Fitting curves to data using nonlinear regression: a practical and nonmathematical review*. FASEB J 1987;1:365-374.

Mountcastle VB. *The columnar organization of the neocortex.* Brain 1997;120:701-722.

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

Nicholson PW. *Specific Impedance of Cerebral White Matter*. Experimental Neurology 1965;13:386-401.

Nolte J. *The human brain: an introduction to its functional anatomy*, 5th ed. Mosby, 2002.

Paxinos G, Mai JK. *The human nervous system*, 2nd ed. Elsevier Academic Press; 2004, p. 1013.

Plonsey R, Heppner DB. *Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems*. Bulletin of Mathematical Biophysics 1967;29:657-664.

Rall W. *Core conductor theory and the cable properties of neurons*, in Handbook of Physiology; a critical, comprehensive presentation of physiological knowledge and concepts, J.M. Brookhart and V.B. Mountcastle, Editors, 1977.

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

Ranck JB, BeMent S. *The Specific Impedance of the Dorsal Columns of Cat: An Anisotropic Medium*. Experimental Neurology 1965;11:451-463.

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

Ritchie JM. *On the relation between fibre diameter and conduction velocity in myelinated nerve fibres*. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1982;217:29-35.

Robillard PN, Poussart Y. *Specific-impedance measurements of brain tissues*. Med Biol Eng Comput 1977;15:438-445.

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

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

Roth BJ, Cohen LG, Hallett M. *The electric field induced during magnetic stimulation*. Magnetic Motor Stimulation: Basic Principles and Clinical Experience (EEG Suppl.43) 1991:268-278.

Ruohonen J, Panizza M, Nilsson J, Ravazzani P, Grandori F, Tognola G. *Transverse-field activation mechanism in magnetic stimulation of peripheral nerves*. Electroenceph clin Neurophysiol 1996;101:167-174.

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

Rushton WAH. *The effect upon the threshold for nervous excitation of the length of nerve exposed and the angle between current and nerve*. J Physiol 1927;63:357-377.

Rushton WAH. *A theory of the effects of fibre size in medullated nerve*. J Physiol 1951;115:101-122.

Silva S, Basser PJ, Miranda PC. *Elucidating the mechanisms and loci of neuronal excitation by transcranial magnetic stimulation using a finite element model of a cortical sulcus*. Clin Neurophysiol 2008;119:2405-2413.

Smythe WR. *Static and dynamic electricity*, 3rd edn, New York: McGraw-Hill 1968, pp 290-291.

Standring S. *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice*, 39th ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2005.

Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, Henderson TR, Janko NE, Allen NB, Mattingley JB. *Simple metric for scaling motor threshold based on scalp-cortex distance: application to studies using transcranial magnetic stimulation*. J Neurophysiol 2005;94:4520-4527.

Stokes, M. G., C. D. Chambers, Gould IC, English T, McNaught E, McDonald O, Mattingley JB. *Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation*. Clin Neurophysiol 2007;118:1617-1625.

Stoy RD, Foster KR, Schwan HP. *Dielectric Properties of Mammalian tissues from 0.1 to 100 MHz: a summary of recent data*. Phys Med Biol 1982;27:501-513.

Surowiec A, Stuchly SS, Swarup A. *Postmortem Changes of the Dielectric Properties of Bovine Brain Tissues at Low Radiofrequencies*. Bioelectromagnetics 1986;7:31-43.

Talairach J e Tournoux P. *Co – Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3 – Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Thieme Medical Publishers, Inc., 1988.

Terao Y, Ugawa Y. *Basic mechanisms of TMS*. J Clin Neurophysiol 2002;19:322-343.

Thielscher A, Kammer T. *Linking physics with physiology in TMS: a sphere field model to determine the cortical stimulation site in TMS*. Neuroimage 2002;17:1117-1130.

Thielscher A, Kammer T. *Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency*. Clin Neurophysiol 2004;115:1697-1708.

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

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

Van Harreveld A, Murphy T, Nobel KW. *Specific impedance of rabbit's cortical tissue*. Am J Physiol 1963;205:203-207.

Wagner TA, Zahn M, Grodzinsky AJ, Pascual-Leone A. *Three dimensional head model simulation of transcranial magnetic stimulation*. IEEE Trans Biomed Eng 2004;51:1586-1598.

Walsh V, Pascual-Leone A. *Transcranial magnetic stimulation: a neurochronometics of mind*. The MIT Press, 2003.

Waxman SG, Bennett MV. *Relative conduction velocities of small myelinated and non-myelinated fibres in the central nervous system*. Nat New Biol 1972;238:217-219.

Wolters CH, Beckmann RF, Rienäcker A, Buchner H. *Comparing regularized and non-regularized nonlinear dipole fit methods: a study in a simulated sulcus structure*. Brain Tomography, 1999;12:3-18.

Wolters CH, Anwander A, Tricoche X, Weinstein D, Koch MA, MacLeod RS. *Influence of tissue conductivity anisotropy on EEG/MEG field and return current computation in a realistic head model: A stimulation and visualization study using high-resolution finite element modelling*. NeuroImage, 2006;30:813-826.

Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P. *Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus - A new landmark.* Brain 1997;120:141-157.

Lista de páginas de internet referidas:

http://www.sensory-systems.ethz.ch/CNS_Overview.htm

http://www.getrealscience.com/HartBio07/

http://ap_mentehumana.blogs.sapo.pt/2920.html

http://web.sc.itc.keio.ac.jp/anatomy/brodal/chapter12.html

http://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential

http://origins.swau.edu/papers/complexity/trilo/gifs/synapse.html

http://www.bem.fi/book/22/22.htm

http://hive-eu.org

www.comsol.com

www.wolfram.com

www.zunzun.com

http://www.angelfire.com/rnb/labfit/index.htm

www.mathworks.com

http://www.neuron.yale.edu/neuron/

ANEXOS

Anexo ao Capítulo 5

Tabela A.5.1: Comparação dos valores de A_ϕ medidos na superfície lateral do volume externo com os valores máximos de A_ϕ medidos ao longo de diferentes rectas. O objectivo é estimar o erro cometido pela imposição do tamanho finito do volume exterior. A variável r_e é a distância máxima medida desde a bobine até à superfície lateral do volume exterior, ao longo das 6 linhas consideradas na Tabela (**Figura A.5.1**); $A_\phi(\max)$ e $A_\phi(asa)$ são os valores máximos de A_ϕ considerados, para as rectas que se iniciam no centro da bobine e para as rectas que se iniciam num dos braços, ou asas, da bobine, respectivamente. Todos os valores aqui apresentados são provenientes da solução numérica calculada no Comsol.

Tabela A.5.1

Linha	$\left(\frac{A_\phi(r_e)}{A_\phi(\max)}\right)\times 100$ (%)	$\left(\frac{A_\phi(r_e)}{A_\phi(asa)}\right)\times 100$ (%)
y	0.2	0.32
x, centro	1.35	—
x, “asa” 1	—	1.94
x, “asa” 2	—	1.7
z, centro	0.075	—
z, “asa”	—	0.43

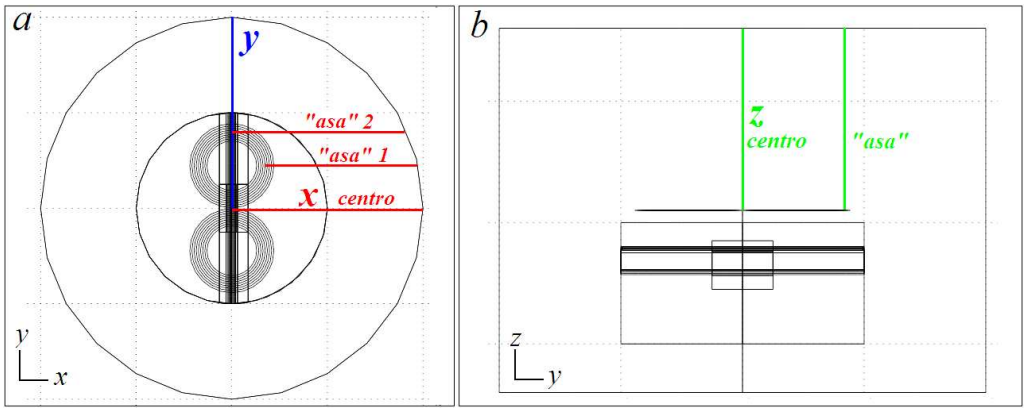

Figura A.5.1: Localização das rectas ao longo das quais A_ϕ foi inspeccionado. (a) Modelo visto de topo, para melhor visualização das rectas ao longo de x e ao longo de y. (b) Vista lateral do modelo, para visualização das rectas ao longo de z.

Tabela A.5.2: Valores médios de condutividade eléctrica e literatura consultada ("Referências")

Tabela A.5.2

Tecido	Condutividade eléctrica, σ	Referências
Líquido Cefalorraquidiano	$\sigma_{CSF} = 1{,}79$ S/m	Akhtari et al., 2006; Awada et al., 1998; Baumann et al., 1997; Crile et al, 1922; Foster, 2000; Gabriel et al., 1996a; Gabriel et al., 1996b; Gabriel et al., 1996c; Geddes e Baker, 1967; Gonçalves et al., 2003; Haueisen et al., 1997; Laarne et al., 1999; Manola et al., 2005; Miranda et al., 2006; Nicholson, 1965; Ranck e BeMent, 1965; Robillard e Poussart, 1977; Stoy et al., 1982; Surowiec, 1986; Van Harreveld et al., 1963; Wagner et al., 2004; Wolters et al., 1999, Wolters et al., 2006;
Córtex Cerebral (GM)	$\sigma_{GM} = 0{,}33$ S/m	
Substância Branca (WM)	$\sigma_{WM} = 0{,}15$ S/m	

Tabela A.5.3: Comparação dos valores de $A_\phi(r_x)$ com $A_\phi(r_x = 2a)$, em termos da fracção $F(r_x) = \left(\frac{A_\phi(r_x)}{A_\phi(2a)} \right) \times 100$ (%). A variável r_x, que consiste na distância ao centro da bobine percorrida ao longo do eixo dos xx, é apresentada em termos de a, o raio da bobine.

Tabela A.5.3

r_x (a)	x (m)	$A_\phi(r_x)$ (Wb/m)	$F(r_x) = \left(\frac{A_\phi(r_x)}{A_\phi(2a)} \right) \times 100$ (%)	Ajuste a $F(r_x)$ (%)
2	0,1	0,000277933	100,0	100,0
4	0,2	6,40248E-05	23,0	23,0
5	0,25	--	--	14,6
6	0,3	2,81E-05	10,1	10,1
8	0,4	1,57E-05	5,7	5,7
10	0,5	1,00E-05	3,6	3,6
12	0,6	6,96E-06	2,5	2,5
14	0,7	5,11E-06	1,8	1,8
16	0,8	3,91E-06	1,4	1,4
18	0,9	3,09E-06	1,1	1,1
20	1	2,50E-06	0,9	0,9

Para obter o valor de $F(r_x = 5a)$, os dados $F(r_x) = \left(\frac{A_\phi(r_x)}{A_\phi(2a)} \right) \times 100$ foram ajustados pelo método dos mínimos quadrados, recorrendo ao software zunzun.com (www.zunzun.com). A curva que fornece o melhor ajuste é

$$y(r_x) = A\left(\tan^{-1}(r_x)\right) + B(r_x)^{-1} + C\left(\tanh(r_x)\right) + D(r_x)^{-2} + E\,, \qquad \text{(a.5.1)}$$

para os seguintes valores dos parâmetros: $A = 1.6885268 \times 10^2$ (S.I.), $B = 1.69518392 \times 10^2$ (S.I.), $C = -1.6137347 \times 10^2$ (S.I.), $D = 3.50967952 \times 10^2$ (S.I.) e $E = -1.038777347 \times 10^2$ (S.I.).

Tabela A.5.4: Comparação dos valores de $A_\phi(r_y)$ com $A_\phi(r_y = 2a)$, em termos da fracção $F(r_y) = \left(\frac{A_\phi(r_y)}{A_\phi(2a)} \right) \times 100$ (%). A variável r_y, que consiste na distância ao centro da bobine percorrida ao longo do eixo dos *yy*, é apresentada em termos de *a*, o raio da bobine.

Tabela A.5.4

r_y (a)	y (m)	$A_\phi(r_y)$ (Wb/m)	$F(r_y) = \left(\frac{A_\phi(r_y)}{A_\phi(2a)} \right) \times 100$ (%)
2	0,1	7,19E-05	100
4	0,2	1,32E-05	18,3
6	0,3	4,27E-06	6
8	0,4	1,87E-06	2,6
10	0,5	9,71E-07	1,4
12	0,6	5,67E-07	0,8
14	0,7	3,59E-07	0,5
16	0,8	2,41E-07	0,3
18	0,9	1,70E-07	0,2
20	1	1,24E-07	0,2

Anexo ao Capítulo 6

A.6.1. Cálculo da projecção tangencial máxima de $-\nabla\vec{E}$

A projecção de $\nabla\vec{E}$ ao longo de um vector unitário arbitrário $\vec{n}$ é dada por (**6.3**). A função $f(\alpha,\beta)$ que se pretende maximizar com recurso aos multiplicadores de Lagrange é a projecção de $-\nabla\vec{E}$ ao longo do vector $\vec{r}=(r_x,r_y,r_z)=\alpha\vec{t}+\beta\vec{e}_y$, dada por

$$f(\alpha,\beta)=-\vec{r}^{\,T}(\nabla\vec{E})\vec{r}=-\begin{bmatrix}\alpha t_x & \beta & \alpha t_z\end{bmatrix}\times\begin{bmatrix}E_{xx} & E_{xy} & E_{xz}\\ E_{yx} & E_{yy} & E_{yz}\\ E_{zx} & E_{zy} & E_{zz}\end{bmatrix}\times\begin{bmatrix}\alpha t_x\\ \beta\\ \alpha t_z\end{bmatrix}. \qquad \text{(a.6.1)}$$

O constrangimento imposto aos parâmetros (α,β) é o de que o vector $\vec{r}$ seja unitário, i.e.,

$$\|\vec{r}\|^2=\alpha^2\left(t_x^2+t_z^2\right)+\beta^2=1, \qquad \text{(a.6.2)}$$

ou seja,

$$\alpha^2+\beta^2=1, \qquad \text{(a.6.3)}$$

porque o vector $\vec{t}$ é unitário. A função lagrangeana, $L(\alpha,\beta,\lambda)$, é então dada por

$$L(\alpha,\beta,\lambda)=f(\alpha,\beta)+\lambda\left(\alpha^2+\beta^2-1\right), \qquad \text{(a.6.4)}$$

sendo λ o multiplicador de Lagrange. O cálculo dos pontos críticos de $L(\alpha,\beta,\lambda)$ permite então encontrar os conjuntos de valores dos parâmetros (α,β), dentro do constrangimento (**a.6.3**), para os quais $f(\alpha,\beta)$ é máxima. Note que todas as variáveis envolvidas no cálculo dos parâmetros (α,β) são matrizes tridimensionais de $81\times61\times101$ pontos distribuídos uniformemente na ROI (ver Secção 6.2). Consequentemente, cada um dos parâmetros α e β é ele próprio uma matriz definida nos mesmos pontos. Por outras palavras, $\alpha\equiv(x,y,z)$, com $(x,y,z)\in\Omega_{ROI}$, sendo Ω_{ROI} a região de interesse do modelo (**Figura 5.2**), o mesmo se aplicando para β.

O cálculo dos pontos críticos de $L(\alpha,\beta,\lambda)$ consiste na resolução do sistema de equações (**a.6.5**),

$$\begin{cases} \dfrac{\partial L}{\partial \alpha} = 0 \\ \dfrac{\partial L}{\partial \beta} = 0 \\ \dfrac{\partial L}{\partial \lambda} = 0 \end{cases}. \qquad \text{(a.6.5)}$$

Procedendo ao cálculo do produto matricial (**a.6.1**), tem-se

$$f(\alpha,\beta) = -\alpha t_x\left(\alpha t_x E_{xx} + \beta E_{yx} + \alpha t_z E_{zx}\right) - \beta\left(\alpha t_x E_{xy} + \beta E_{yy} + \alpha t_z E_{zy}\right) - \\ - \alpha t_z\left(\alpha t_x E_{xz} + \beta E_{yz} + \alpha t_z E_{zz}\right). \qquad \text{(a.6.6)}$$

Assim, as derivadas parciais de $L(\alpha,\beta,\lambda)$ têm as seguintes expressões:

$$\frac{\partial L}{\partial \alpha} = -2\alpha t_x^2 E_{xx} - 2\alpha t_x t_z\left(E_{zx} + E_{xz}\right) - 2\alpha t_z^2 E_{zz} - \\ - \beta t_x\left(E_{yx} + E_{xy}\right) - \beta t_z\left(E_{zy} + E_{yz}\right) + 2\lambda\alpha = -2\alpha(A-\lambda) - \beta B; \qquad \text{(a.6.7)}$$

$$\frac{\partial L}{\partial \alpha} = -2\alpha t_x^2 E_{xx} - 2\alpha t_x t_z\left(E_{zx} + E_{xz}\right) - 2\alpha t_z^2 E_{zz} - \\ - \beta t_x\left(E_{yx} + E_{xy}\right) - \beta t_z\left(E_{zy} + E_{yz}\right) + 2\lambda\alpha = -\alpha B - 2\beta(C-\lambda); \qquad \text{(a.6.8)}$$

$$\frac{\partial L}{\partial \lambda} = \alpha^2 + \beta^2 - 1; \qquad \text{(a.6.9)}$$

onde $A = t_x^2 E_{xx} + t_x t_z\left(E_{zx} + E_{xz}\right) + t_z^2 E_{zz}$, $B = t_x\left(E_{yx} + E_{xy}\right) + t_z\left(E_{zy} + E_{yz}\right)$ e $C = E_{yy}$.

Substituindo (**a.6.7**) – (**a.6.9**) em (**a.6.5**) tem-se então o seguinte:

$$\begin{cases} 2\alpha(A-\lambda) + \beta B = 0 \\ \alpha B + 2\beta(C-\lambda) = 0 \\ \alpha^2 + \beta^2 = 1 \end{cases} \Leftrightarrow \ldots \Leftrightarrow \begin{cases} \alpha = -\dfrac{B\beta}{2(A-\lambda)} \\ \lambda = \dfrac{A + C \pm \sqrt{A^2 + B^2 + C^2 - 2AC}}{2} \\ \beta = \pm\dfrac{2(A-\lambda)}{\sqrt{B^2 + 4(A-\lambda)^2}} \end{cases}. \qquad \text{(a.6.10)}$$

O sistema (**a.6.10**) tem 4 soluções, (**a.6.11**) – (**a.6.14**):

$$S_1:\begin{cases}\alpha_{11}=-\dfrac{B\beta_1}{2(A-\lambda_1)}\\ \beta_1=\dfrac{2(A-\lambda_1)}{\sqrt{B^2+4(A-\lambda_1)^2}}\\ \lambda_1=\dfrac{A+C+\sqrt{A^2+B^2+C^2-2AC}}{2}\end{cases}, \qquad \text{(a.6.11)}$$

$$S_2:\begin{cases}\alpha_{12}=-\dfrac{B\beta_2}{2(A-\lambda_1)}\\ \beta_2=-\dfrac{2(A-\lambda_1)}{\sqrt{B^2+4(A-\lambda_1)^2}}\\ \lambda_1=\dfrac{A+C+\sqrt{A^2+B^2+C^2-2AC}}{2}\end{cases}, \qquad \text{(a.6.12)}$$

$$S_3:\begin{cases}\alpha_{21}=-\dfrac{B\beta_3}{2(A-\lambda_2)}\\ \beta_3=\dfrac{2(A-\lambda_2)}{\sqrt{B^2+4(A-\lambda_2)^2}}\\ \lambda_2=\dfrac{A+C-\sqrt{A^2+B^2+C^2-2AC}}{2}\end{cases}, \qquad \text{(a.6.13)}$$

$$S_4:\begin{cases}\alpha_{22}=-\dfrac{B\beta_4}{2(A-\lambda_2)}\\ \beta_4=-\dfrac{2(A-\lambda_2)}{\sqrt{B^2+4(A-\lambda_2)^2}}\\ \lambda_2=\dfrac{A+C-\sqrt{A^2+B^2+C^2-2AC}}{2}.\end{cases} \qquad \text{(a.6.14)}$$

Verificou-se que $f(\alpha_{11},\beta_1)$ (ou $f(\alpha_{12},\beta_2)$) são os valores mínimos de $f(\alpha,\beta)$, enquanto que $f(\alpha_{21},\beta_3)$ ($f(\alpha_{22},\beta_3)$) são os valores máximos de $f(\alpha,\beta)$, sob a condição (**a.6.3**). Portanto, a solução utilizada como projecção tangencial máxima de $-\nabla\vec{E}$ foi a solução S_2 (**a.6.12**).

A.6.2. Algoritmo de construção do mapa de vectores $\vec{n}$

Figura a.6.1: Representação da ROI com indicação das regiões mencionadas no algoritmo (regiões 1 – 8 e "acrescentos" a1 – a4)

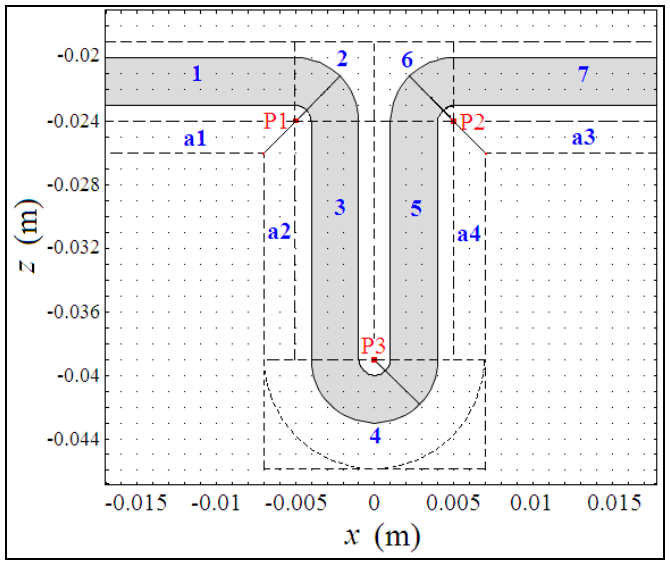

Figura a.6.1

'matriz_n'

```
function [nx,nz]=matriz_n(X,Z,num)
% script para construir a matriz da normal às fronteiras do córtex.
nx(1:81,1:61,1:num)=0;
nz(1:81,1:61,1:num)=0;
x1=-0.005;
z1=-0.024;
x2=0.005;
z2=-0.024;
```

```
x3=0;
z3=-0.039;
xa=-0.007;
za=-0.026;
xb=0.007;
zb=-0.026;
zm=-0.019 % Máximo valor de z
alfa(1:81,1:61,1:num)=0; % coeficiente de normalização

% Cálculo de alfa nas regiões curvilíneas:
for h=1:num
    for i=1:81
        for j=1:61
            if (X(i,j,h)>x1)&&(X(i,j,h)<0)&&(Z(i,j,h)>z1)&&(Z(i,j,h)<zm)% região 2
                alfa(i,j,h)=sqrt((x1-X(i,j,h)).*(x1-X(i,j,h))+(z1-Z(i,j,h)).*(z1-Z(i,j,h)));
            elseif (X(i,j,h)>0)&&(X(i,j,h)<x2)&&(Z(i,j,h)>z2)&&(Z(i,j,h)<zm)% região 6
                alfa(i,j,h)=sqrt((x2-X(i,j,h)).*(x2-X(i,j,h))+(z2-Z(i,j,h)).*(z2-Z(i,j,h)));
            elseif (X(i,j,h)>xa)&&(X(i,j,h)<xb)&&(Z(i,j,h)>-0.046)&&(Z(i,j,h)<z3) % região 4
                alfa(i,j,h)=sqrt((x3-X(i,j,h)).*(x3-X(i,j,h))+(z3-Z(i,j,h)).*(z3-Z(i,j,h)));
            end
        end
    end
end
% Cálculo de nx e de nz:
for h=1:num
    for i=1:81
        for j=1:61
            if (X(i,j,h)>x1)&&(X(i,j,h)<0)&&(Z(i,j,h)>z1)&&(Z(i,j,h)<zm)
                if (alfa(i,j,h)<0.005)% região 2
                    nx(i,j,h)=(x1-X(i,j,h))./alfa(i,j,h);
                    nz(i,j,h)=(z1-Z(i,j,h))./alfa(i,j,h);
                end
            elseif (X(i,j,h)>0)&&(X(i,j,h)<x2)&&(Z(i,j,h)>z2)&&(Z(i,j,h)<zm)
                if (alfa(i,j,h)<0.005)% região 6
                    nx(i,j,h)=(x2-X(i,j,h))./alfa(i,j,h);
                    nz(i,j,h)=(z2-Z(i,j,h))./alfa(i,j,h);
                end
```

```
            elseif (X(i,j,h)>xa)&&(X(i,j,h)<xb)&&(Z(i,j,h)>-0.046)&&(Z(i,j,h)<z3)% região 4
                if (alfa(i,j,h)<0.007)
                    nx(i,j,h)=-(x3-X(i,j,h))./alfa(i,j,h);
                    nz(i,j,h)=-(z3-Z(i,j,h))./alfa(i,j,h);
                end
            elseif (X(i,j,h)>x1)&&(X(i,j,h)<0)&&(Z(i,j,h)<z1)&&(Z(i,j,h)>z3)% região 3
                nx(i,j,h)=-1;
                nz(i,j,h)=0;
            elseif (X(i,j,h)>0)&&(X(i,j,h)<x2)&&(Z(i,j,h)>z3)&&(Z(i,j,h)<z2)% região 5
                nx(i,j,h)=1;
                nz(i,j,h)=0;
            elseif (X(i,j,h)<x1)&&(Z(i,j,h)>z1)&&(Z(i,j,h)<zm)% região 1
                nx(i,j,h)=0;
                nz(i,j,h)=-1;
            elseif (X(i,j,h)>x2)&&(Z(i,j,h)>z2)&&(Z(i,j,h)<zm)% região 7
                nx(i,j,h)=0;
                nz(i,j,h)=-1;
            elseif (Z(i,j,h)>=za)&&(Z(i,j,h)<=z1)&&(X(i,j,h)-xa<Z(i,j,h)-za)% região a1
                nx(i,j,h)=0;
                nz(i,j,h)=-1;
            elseif (X(i,j,h)>=xa)&&(X(i,j,h)<=x1)&&(Z(i,j,h)<z1)&&(Z(i,j,h)>=z3)&&(Z(i,j,h)-za<X(i,j,h)-xa)% reg. a2
                nx(i,j,h)=-1;
                nz(i,j,h)=0;
            elseif (Z(i,j,h)<=z2)&&(Z(i,j,h)>=zb)&&(X(i,j,h)>x2)&&(abs(X(i,j,h)-x2)>abs(Z(i,j,h)-z2))% região a3
                nx(i,j,h)=0;
                nz(i,j,h)=-1;
            elseif (X(i,j,h)>=x2)&&(X(i,j,h)<=xb)&&(Z(i,j,h)<z2)&&(Z(i,j,h)>z3)&&(abs(X(i,j,h)-x2)<abs(Z(i,j,h)-
z2))% região a4
                nx(i,j,h)=1;
                nz(i,j,h)=0;
            end
        end
    end
end
```

A.6.3. Construção do mapa de vectores $\vec{t}$

A definição das regiões e acrescentos no algoritmo '`matriz_t`' é a mesma que para o algoritmo '`matriz_n`' (ver **Figura a.6.1**).

'matriz_t'

```
function [tx,tz]=matriz_t(X,Z,num)
tx(1:81,1:61,1:num)=0;
tz(1:81,1:61,1:num)=0;
x1=-0.005;
z1=-0.024;
x2=0.005;
z2=-0.024;
x3=0;
z3=-0.039;
xa=-0.007;
za=-0.026;
xb=0.007;
zb=-0.026;
zm=-0.019; % Máximo valor de z
alfa(1:81,1:61,1:num)=0; % coeficiente de normalização

% Cálculo de alfa para as regiões curvilíneas:
for h=1:num
    for i=1:81
        for j=1:61
            if (X(i,j,h)>x1)&&(X(i,j,h)<0)&&(Z(i,j,h)>z1)&&(Z(i,j,h)<zm)% região 2
                alfa(i,j,h)=sqrt((x1-X(i,j,h)).*(x1-X(i,j,h))+(z1-Z(i,j,h)).*(z1-Z(i,j,h)));
            elseif (X(i,j,h)>0)&&(X(i,j,h)<x2)&&(Z(i,j,h)>z2)&&(Z(i,j,h)<zm)% região 6
                alfa(i,j,h)=sqrt((x2-X(i,j,h)).*(x2-X(i,j,h))+(z2-Z(i,j,h)).*(z2-Z(i,j,h)));
            elseif (X(i,j,h)>xa)&&(X(i,j,h)<xb)&&(Z(i,j,h)>-0.046)&&(Z(i,j,h)<z3) % região 4
                alfa(i,j,h)=sqrt((x3-X(i,j,h)).*(x3-X(i,j,h))+(z3-Z(i,j,h)).*(z3-Z(i,j,h)));
            end
        end
    end
end
```

```
% Cálculo de tx e de tz:
for h=1:num
    for i=1:81
        for j=1:61
            if (X(i,j,h)>x1)&&(X(i,j,h)<0)&&(Z(i,j,h)>z1)&&(Z(i,j,h)<zm)% região 2
                if (alfa(i,j,h)<0.005)
                    tx(i,j,h)=(Z(i,j,h)-z1)./alfa(i,j,h);
                    tz(i,j,h)=(x1-X(i,j,h))./alfa(i,j,h);
                end
            elseif (X(i,j,h)>0)&&(X(i,j,h)<x2)&&(Z(i,j,h)>z2)&&(Z(i,j,h)<zm)% região 6
                if (alfa(i,j,h)<0.005)
                    tx(i,j,h)=(Z(i,j,h)-z2)./alfa(i,j,h);
                    tz(i,j,h)=(x2-X(i,j,h))./alfa(i,j,h);
                end
            elseif (X(i,j,h)>xa)&&(X(i,j,h)<xb)&&(Z(i,j,h)>-0.046)&&(Z(i,j,h)<z3)% região 4
                if (alfa(i,j,h)<0.007)
                    tx(i,j,h)=-(Z(i,j,h)-z3)./alfa(i,j,h);
                    tz(i,j,h)=(X(i,j,h)-x3)./alfa(i,j,h);
                end
            elseif (X(i,j,h)>x1)&&(X(i,j,h)<0)&&(Z(i,j,h)<z1)&&(Z(i,j,h)>z3)% região 3
                tx(i,j,h)=0;
                tz(i,j,h)=-1;
            elseif (X(i,j,h)>0)&&(X(i,j,h)<x2)&&(Z(i,j,h)>z3)&&(Z(i,j,h)<z2)% região 5
                tx(i,j,h)=0;
                tz(i,j,h)=1;
            elseif (X(i,j,h)<x1)&&(Z(i,j,h)>z1)&&(Z(i,j,h)<zm)% região 1
                tx(i,j,h)=1;
                tz(i,j,h)=0;
            elseif (X(i,j,h)>x2)&&(Z(i,j,h)>z2)&&(Z(i,j,h)<zm)% região 7
                tx(i,j,h)=1;
                tz(i,j,h)=0;
            elseif (Z(i,j,h)>=za)&&(Z(i,j,h)<=z1)&&(X(i,j,h)-xa<Z(i,j,h)-za)% região a1
                tx(i,j,h)=1;
                tz(i,j,h)=0;
            elseif (X(i,j,h)>=xa)&&(X(i,j,h)<=x1)&&(Z(i,j,h)<z1)&&(Z(i,j,h)>=z3)&&(Z(i,j,h)-za<X(i,j,h)-xa)% reg. a2
                tx(i,j,h)=0;
                tz(i,j,h)=-1;
```

```
            elseif (Z(i,j,h)<=z2)&&(Z(i,j,h)>=zb)&&(X(i,j,h)>x2)&&(abs(X(i,j,h)-x2)>abs(Z(i,j,h)-z2))% região a3
                tx(i,j,h)=1;
                tz(i,j,h)=0;
            elseif (X(i,j,h)>=x2)&&(X(i,j,h)<=xb)&&(Z(i,j,h)<z2)&&(Z(i,j,h)>z3)&&(abs(X(i,j,h)-x2)<abs(Z(i,j,h)-
z2))% região a4
                tx(i,j,h)=0;
                tz(i,j,h)=1;
            end
        end
    end
end
```

A.6.4. Algoritmos para criação da matriz de coordenadas para exportação de dados do Comsol

'matriz_input'

```
% Este script gera o input apropriado para a função 'escrevefl_1'
% Este script foi desenvolvido por Ricardo Salvador.
coordx=single(zeros(1,499041)); % coordenadas em x
coordy=single(zeros(1,499041)); % coordenadas em y
coordz=single(zeros(1,499041)); % coordenadas em z
x1=single(-0.0133+[0:1:60]*0.0005);
y1=single(-0.025+[0:1:100]*0.0005);
z1=single(-0.0533+[0:1:80]*0.0005);
for o=1:81 % variação em z
    for p=1:101 % variação em y
        coordx([1:1:61]+(p-1)*61+(o-1)*101*61)=x1([1:1:61]);
    end
end
for o=1:81 % z
    for q=1:61 % x
        coordy(q+[0:1:100]*61+(o-1)*101*61)=y1([1:1:101]);
    end
end
for p=1:101 % y
    for q=1:61 % x
        coordz(q+(p-1)*61+[0:1:80]*101*61)=z1([1:1:81]);
    end
end
for j=1:499041
    if coordy(1,j)==0
        coordy(1,j)=1e-19;
    end
end
```

'escrevefl_1'

```
function escrevefl_1(filename,coordx,coordy,coordz,tamanho)
% Esta função escreve um ficheiro .txt com o formato requerido pelo
% Comsol para exportar dados de postprocessing. A função recebe como
% input os pontos da grelhá, x, y e z e o tamanho dos vectores com os
% pontos da grelhá. A função exporta a matriz de coordenadas para o
% ficheiro filename.txt;
% Algoritmo desenvolvido por Ricardo Salvador.

form = '%15.5e'; % formato de escrita no ficheiro
warning off all; % desliga todos os 'warnings', que atrasam muito a
função
fid = fopen(filename,'wt');
wh = waitbar(0,'escrevefl_1.m');
for i=1:tamanho
    fprintf(fid,'%s %s %s\n',x(i,1),y(i,1),z(i,1));
    waitbar(i/tamanho,wh);
end
delete(wh);
fclose(fid);
```

A.6.5. Algoritmo para arrumar os dados do problema em *arrays* tridimensionais

‘arruma_dados’

```
function [EX]= arruma_dados(EX_data)
% Script para arrumar os dados de uma matriz de 4 colunas do Comsol
% num array <DZxDXxDY>. Este script pretende substituir a operação
% griddata3, para evitar interpolações desnecessárias nos dados.
% A função ‘arruma_dados’ processa uma variável de cada vez.
% Lista de variáveis a processar:
% EZ = campo total ao longo de z;
% VZ = campo heterogéneo ao longo de z;
% EX = campo total ao longo de x;
% VX = campo heterogéneo ao longo de x;
% VY = campo heterogéneo ao longo de y;
% X, Y, Z = coordenadas;
% ------------------------------------------------------------
% Inicializar as variáveis:
EXp=ones(101,61,81);

for k=1:81
    % Cálculo de matriz intermédia:
    for i=1:101
        for j=1:61
            M_EX(i,j)=EX_data(j+(i-1)*61+(k-1)*61*101,4);
        end
    end
    % Cálculo da matriz final:
    for i=1:101
        for j=1:61
            EXp(i,j,k)=M_EX(i,j);
        end
    end
end
% Comando para rodar a matriz (101x61x81 -> 61x81x101):
EX=permute(EXp,[3 2 1]);
```

A.6.6. Algoritmo para separar os dados em regiões delimitadas pelas interfaces do modelo geométrico

'splitline_x'

```
function [xdata,ydata,xint]=splitline_x(EXC,X,SIGMA,num)
% Esta função divide as matrizes (coordenadas,dados), de dimensões
% <81x61x101>, em subconjuntos.
% Esta função divide as matrizes de coordenadas e as matrizes de dados
% em subconjuntos, delimitados pelas interfaces do modelo do sulco,
% dentro dos quais se ajusta o campo heterogéneo, EXC, com
% exponenciais. As estruturas criadas são 'xdata' (coordenada x),
% 'ydata' (dados, i.e., campo heterogéneo) e 'xint' (matriz dos pontos
% das interfaces horizontais).
% As matrizes de input descrevem a ROI na geometria do modelo Comsol,
% excepto SIGMA. SIGMA = matriz 81x61 das condutividades no plano y=0,
% usada para identificar a posição das interfaces em cada linha.
% h = profundidade dos arrays (i.e., níveis de y).
% num = número de planos y (num = 101, número total de planos na ROI;
% para efectuar testes de validação deste algoritmo, pode usar-se um
% 'num' pequeno.)
% -----------------------------------------------------------------
% Inicialização das variáveis de output:
xdata(1:81,1:61,1:5*num)=NaN;
ydata(1:81,1:61,1:5*num)=NaN;
xint(1:81,1:4,1:num)=NaN;

for h=1:num
    for i=1:81
        j=2;
        while (abs(SIGMA(i,j)-SIGMA(i,j-1))<0.01)&&(j<61)
            j=j+1;
        end
        if j==61 % se não há interfaces nesta linha
            xdata(i,1:61,(h-1)*5+1)=X(i,1:61,h);
            ydata(i,1:61,(h-1)*5+1)=EXC(i,1:61,h);
        else % se há interfaces nesta linha
            xdata(i,1:j-1,(h-1)*5+1)=X(i,1:j-1,h);
            ydata(i,1:j-1,(h-1)*5+1)=EXC(i,1:j-1,h);
            xint(i,1,h)=X(i,j-1,h);
            m=j+1;
            while (abs(SIGMA(i,m)-SIGMA(i,m-1))<0.01)&&(m<61)
                m=m+1;
            end
            xdata(i,j:m-1,(h-1)*5+2)=X(i,j:m-1,h);
            ydata(i,j:m-1,(h-1)*5+2)=EXC(i,j:m-1,h);
            xint(i,2,h)=X(i,m-1,h);
            l=m+1;
            while (abs(SIGMA(i,l)-SIGMA(i,l-1))<0.01)&&(l<61)
                l=l+1;
            end
            if l==61 % se só há 2 interfaces nesta linha
                xdata(i,m:61,(h-1)*5+3)=X(i,m:61,h);
                ydata(i,m:61,(h-1)*5+3)=EXC(i,m:61,h);
                xint(i,3,h)=X(i,m,h);
            else % se há 4 interfaces nesta linha
                xdata(i,m:l-1,(h-1)*5+3)=X(i,m:l-1,h);
                ydata(i,m:l-1,(h-1)*5+3)=EXC(i,m:l-1,h);
                xint(i,3,h)=X(i,l-1,h);
```

```
                o=l+1;
                while (abs(SIGMA(i,o)-SIGMA(i,o-1))<0.01)
                    o=o+1;
                end
                xdata(i,l:o-1,(h-1)*5+4)=X(i,l:o-1,h);
                ydata(i,l:o-1,(h-1)*5+4)=EXC(i,l:o-1,h);
                xint(i,4,h)=X(i,o-1,h);
                xdata(i,o:61,(h-1)*5+5)=X(i,o:61,h);
                ydata(i,o:61,(h-1)*5+5)=EXC(i,o:61,h);
            end
        end
    end
end
```

A.6.7. Algoritmos para ajuste de funções às componentes homogénea e heterogénea de E_x e cálculo da derivada parcial de E_x ao longo de x

'calcula_dxex'

```
function [DxEX] = calcula_dxex(X,EXH,EXC,xdata,ydata,xint,options,options_userdef,num,nbase)
% Função para ajuste de funções aos dados (Ex) do Comsol e calculo da derivada parcial d(Ex)/dx;
% Função para ajuste de funções e calculo d(Ex)/dx, com vista a calcular a função de activação d(En)/dn no modelo
% FEM do córtex. O input de 'calcula_dxex' são os dados do Comsol e matrizes de coordenadas que definem os
% intervalos de valores de x entre as interfaces dos tecidos cerebrais no modelo FEM do sulco cerebral
% (ou seja, o output de 'splitline_x.m').
% A parte homogénea do campo (EXH) ajusta-se por polinómios; a parte heterogénea (EXC) ajusta-se por exponenciais
% (associadas aos "boosts" nas interfaces dos tecidos cerebrais).
% EX=EXH+EXC, campo eléctrico total;
% DxEX, derivada parcial de EX ao longo de x;
% DxEX=DxEX1+DxEX2;
% DxEX1=d(EXH)/dx, derivada parcial de EXH ao longo de x;
% DxEX2=d(EXC)/dx, derivada parcial de EXC ao longo de x;
% options = valores dos parâmetros de fminsearch para os ajustes genéricos ('exp' e 'pol');
% options_userdef = valores dos parâmetros de fminsearch para os ajustes de poli-funções ('userdef');
% num = número de planos em y (101 ao todo; e.g., usar num = 3 para testes de desempenho do algoritmo);
% nbase = número da folha y a partir da qual se começa o cálculo (nbase=0 para cálculo a partir da folha 1;
% nbase=48 para cálculo a partir da folha 49; etc).
% As variáveis calculadas são: DxEX, EXfit, DxEX1, DxEX2, EXfit1, EXfit2, S2, R2, Fit_Exx.
% ------------------------------------------------------------------------------------------------------
tic
EXfit(1:81,1:61,1:num)=0; % campo eléctrico total ajustado
EXfit1(1:81,1:61,1:num)=0; % EXH (campo homogéneo) ajustado (polinomial)
EXfit2(1:81,1:61,1:num)=0; % EXC (campo heterogéneo) ajustado (exponencial)
DxEX(1:81,1:61,1:num)=0;
DxEX1(1:81,1:61,1:num)=0;
DxEX2(1:81,1:61,1:num)=0;

% 1a parte: ajuste de EXH por polinómios de grau 2 e cálculo de DxEX1:
for h=1:num
    for i=1:81
```

```
        pol=polyfit(X(i,1:61,nbase+h),EXH(i,1:61,nbase+h),2);
        EXfit1(i,1:61,h)=polyval(pol,X(i,1:61,nbase+h));
    end
end
for h=1:num
    for i=1:81
        DxEX1(i,1:61,h)=polyval(polyder(polyfit(X(i,1:61,nbase+h),EXH(i,1:61,nbase+h),2)),X(i,1:61,nbase+h));
    end
end

% 2a parte: ajuste de EXC por exponenciais e cálculo de DxEX2.
% Recorri ao script de exemplo fitcurvedemo.m (MATLAB Help).
% Aqui a função 'calcula_dxex' chama as funções 'fitcurve1' e 'fitcurve2'.
% 'fitcurve1' efectua ajustes ao subdomínio 1 de cada plano y de dados; 'fitcurve2' efectua ajustes aos restantes 4
% subdomínios de cada plano de dados.
[DxEX2,EXfit2,S2,R2,Fit_Exx] = fitcurve1(DxEX2,EXfit2,xdata,ydata,xint,X,EXC,options,num,nbase);
[DxEX2,EXfit2,S2,R2,Fit_Exx]=fitcurve2(DxEX2,EXfit2,xdata,ydata,xint,S2,R2,Fit_Exx,options,num,nbase);
[z_score,Fit_Exx]=myrunstest_x(EXfit2,xdata,ydata,Fit_Exx,num,nbase);
[DxEX2,EXfit2,S2,R2,Fit_Exx] =
fitcurvedemo_5(DxEX2,EXfit2,xdata,ydata,S2,R2,z_score,Fit_Exx,options_userdef,num,nbase);
EXfit=EXfit1+EXfit2;
DxEX=DxEX1+DxEX2;
toc
end
% Fim da função 'calcula_dxex'.
```

'fitcurve1'

```
function [DxEX2,EXfit2,S2,R2,Fit_Exx] = fitcurve1(DxEX2,EXfit2,xdata,ydata,xint,X,EXC,options,num,nbase)
% Função para ajustar polinómios e exponenciais ao longo das linhas (ao longo de x).
% Função para ajustar polinómios e exponenciais ao longo das linhas a ydata (EXC), até à primeira interface.
% Se numa dada linha (i) não houver interfaces, ajusta polinómio;
% Se numa dada linha houver interfaces, ajusta uma exponencial.
% A função 'fitcurve1' recebe de input as matrizes inicializadas em 'calcula_dxex'.
% Fit_Exx = estrutura do MATLAB onde são guardados os parâmetros de todas as curvas ajustadas;
```

```
S2(1:81,1:5,1:num)=0; % matriz da soma do quadrado dos desvios
R2(1:81,1:5,1:num)=0; % matriz dos R2 ("R-quadrado")
for h=1:num
    for i=1:81
        indice=find(isnan(xdata(i,:,(nbase+h-1)*5+1)),1,'first');
        if indice % se há interfaces na linha i, ajusta uma exponencial
            xdata1=xdata(i,1:indice-1,(nbase+h-1)*5+1);
            ydata1=ydata(i,1:indice-1,(nbase+h-1)*5+1);
            x1=xint(i,1);
            start_point = rand(1, 3);
            model1 = @expfun1;
            estimates = fminsearch(model1,start_point,options);
            f1 = estimates(1)*exp(-estimates(2)*(xdata1-x1))+estimates(3);
            df1 = -estimates(2)*estimates(1)*exp(-estimates(2)*(xdata1-x1));
            EXfit2(i,1:indice-1,h)=f1;
            DxEX2(i,1:indice-1,h)=df1;
            Fit_x(i,1,h).curve='exp';
            Fit_x(i,1,h).param1=estimates(1);
            Fit_x(i,1,h).param2=estimates(2);
            Fit_x(i,1,h).param3=estimates(3);
            soma1=sum((ydata1-f1).*(ydata1-f1));
            S2(i,1,h)=soma1;
            soma2=sum(ydata1.*ydata1);
            R2(i,1,h)=1-(soma1/soma2);
            Fit_x(i,1,h).r2=R2(i,1,h);
        else % se não há interfaces na linha i, ajusta um polinómio
            pol=polyfit(X(i,1:61,nbase+h),EXC(i,1:61,nbase+h),4);
            EXfit2(i,1:61,h)=polyval(pol,X(i,1:61,nbase+h));
            Fit_x(i,1,h).curve='pol';
            Fit_x(i,1,h).param1=pol(1);
            Fit_x(i,1,h).param2=pol(2);
            Fit_x(i,1,h).param3=pol(3);
            Fit_x(i,1,h).param4=pol(4);
            Fit_x(i,1,h).param5=pol(5);
            DxEX2(i,1:61,h)=polyval(polyder(polyfit(X(i,1:61,nbase+h),EXC(i,1:61,nbase+h),4)),X(i,1:61,nbase+h));
        end
    end
```

```
end

% A função 'expfun' aceita os parâmetros da curva ('params') como input
% e calcula 'sse', a soma dos quadrados dos erros 'ErrorVector', bem como
% a curva ajustada, 'FittedCurve'.
% A função 'fminsearch' só requer o cálculo da variável 'sse', mas
% o cálculo de 'FittedCurve' permite visualizar o gráfico da curva
% ajustada.
    function [sse,ErrorVector,FittedCurve] = expfun1(params)
        A = params(1);
        B = params(2);
        C = params(3);
        FittedCurve = A.*exp(-B*(xdata1-x1))+C;
        ErrorVector = FittedCurve-ydata1;
        sse = sum(ErrorVector.^2);
    end
end
% Fim da função 'fitcurve1'
```

'fitcurve2'

```
function [DxEX2,EXfit2,S2,R2,Fit_x]=fitcurve2(DxEX2,EXfit2,xdata,ydata,xint,S2,R2,Fit_x,options,num,nbase)
% Função para ajustar exponenciais aos dados
% Função para ajustar exponenciais aos subconjuntos de pontos de ydata (EXC) entre cada duas interfaces
% consecutivas.
% A função recebe de input as matrizes que já foram parcialmente preenchidas pela função 'fitcurve1'.
% O algoritmo 'fitcurve2' distingue os casos em que os dados estão entre duas interfaces daqueles em que os dados
% estão entre uma interface e o fim da linha (j=61).
% Entre duas interfaces: ajusta a soma de 2 exponenciais;
% Entre uma interface e o fim da linha: ajusta 1 exponencial.

for r=2:5
    for h=1:num
        for i=1:81
            j=1;
```

```
while (isnan(xdata(i,j,(nbase+h-1)*5+r))==1)&&(j<61)
    j=j+1;
end
if j<60 % se há interfaces na linha i
    k=j;
    while (isnan(xdata(i,k,(nbase+h-1)*5+r))==0)&&(k<61)
        k=k+1;
    end
    if k<60 % ajusta 2 exponenciais
        xdatar=xdata(i,j:k-1,(nbase+h-1)*5+r);
        ydatar=ydata(i,j:k-1,(nbase+h-1)*5+r);
        xa=xint(i,r-1,nbase+h);
        xb=xint(i,r,nbase+h);
        start_point = rand(1, 5);
        model = @expfunr;
        Estm = fminsearch(model, start_point,options);
        fr = Estm(1)*exp(-Estm(2)*(xdatar-xa))+Estm(3)*exp(-Estm(4)*(xdatar-xb))+Estm(5);
        dfr = -Estm(2)*Estm(1)*exp(-Estm(2)*(xdatar-xa))-Estm(4)*Estm(3)*exp(-Estm(4)*(xdatar-xb));
        EXfit2(i,j:k-1,h)=fr;
        DxEX2(i,j:k-1,h)=dfr;
        Fit_x(i,r,h).curve='exp';
        Fit_x(i,r,h).param1=Estm(1);
        Fit_x(i,r,h).param2=Estm(2);
        Fit_x(i,r,h).param3=Estm(3);
        Fit_x(i,r,h).param4=Estm(4);
        Fit_x(i,r,h).param5=Estm(5);
        soma1=sum((ydatar-fr).*(ydatar-fr));
        S2(i,r,h)=soma1;
        soma2=sum(ydatar.*ydatar);
        R2(i,r,h)=1-(soma1/soma2);
        Fit_x(i,r,h).r2=R2(i,r,h);
    else % ajusta uma única exponencial
        xdatar=xdata(i,j:61,(nbase+h-1)*5+r);
        ydatar=ydata(i,j:61,(nbase+h-1)*5+r);
        xr=xint(i,r-1,nbase+h);
        start_point=rand(1,5);
        model=@expfune;
```

```
                    Estm2=fminsearch(model,start_point,options);
                    fr = Estm2(1)*exp(-Estm2(2)*(xdatar-xr))+Estm2(3);
                    dfr = -Estm2(2)*Estm2(1)*exp(-Estm2(2)*(xdatar-xr));
                    EXfit2(i,j:61,h)=fr;
                    DxEX2(i,j:61,h)=dfr;
                    Fit_x(i,r,h).curve='exp';
                    Fit_x(i,r,h).param1=Estm2(1);
                    Fit_x(i,r,h).param2=Estm2(2);
                    Fit_x(i,r,h).param3=Estm2(3);
                    soma1=sum((ydatar-fr).*(ydatar-fr));
                    S2(i,r,h)=soma1;
                    soma2=sum(ydatar.*ydatar);
                    R2(i,r,h)=1-(soma1/soma2);
                    Fit_x(i,r,h).r2=R2(i,r,h);
                end
            end
        end
    end
end
    function [sse, FittedCurve] = expfunr(params)
        B1 = params(1);
        lambda1 = params(2);
        B2 = params(3);
        lambda2 = params(4);
        C1 = params(5);
        FittedCurve = B1*exp(-lambda1*(xdatar-xa))+B2*exp(-lambda2*(xdatar-xb))+C1;
        ErrorVector = FittedCurve - ydatar;
        sse = sum(ErrorVector .^ 2);
    end
    function [sse, FittedCurve] = expfune(params)
        A = params(1);
        B = params(2);
        C = params(3);
        FittedCurve=A*exp(-B*(xdatar-xr))+C;
        ErrorVector=FittedCurve-ydatar;
        sse=sum(ErrorVector.^2);
    end
```

```
end
% Fim da função fitcurve2
```

‘myrunstest_x’

```
function [z_score,Fit_x]=myrunstest_x_teste(EXfit2_novo,xdata,ydata,Fit_x,num,nbase)
% Função criada para averiguar a aleatoriedade dos resíduos dos ajustes.
% Função criada a partir de 'runtest.m' de Wei Li (ver informação em baixo).

% ------------------------------------------------------------------------
%«PURPOSE: check if the positive and negative runs in the vector x is random or not.
%----------------------------
%USAGE: z=runtest(x)
%where: z is the z stat for a run
%       x=a vector variable (nobs x 1)
%----------------------------
%
%written by:
%Wei Li
%MBA 2003, University of Chicago Graduate School of Business
%wayneli@fastmail.fm
%Jan 29, 2004
%
%The function could be used on any data with a binomial distribution.
%But the user need to assign positivity and negativity to the two states in
%the data.
%
%Reference: Siegal (1956), Nonparametric Statistics.»
% ------------------------------------------------------------------------
z_score(1:81,1:5,1:num)=0; % estatística que avalia a aleatoriedade dos resíduos

% z_score para os ajustes até a primeira interface de cada linha i:
for h=1:num
    for i=1:81
        indice=find(isnan(xdata(i,:,(nbase+h-1)*5+1)),1,'first');
```

```
        if indice % dados onde foi ajustada uma exponencial (há interfaces)
            xdata1=xdata(i,1:indice-1,(nbase+h-1)*5+1);
            ydata1=ydata(i,1:indice-1,(nbase+h-1)*5+1);
            L=length(ydata1);
            ycurve1=EXfit2_novo(i,1:indice-1,h);
            resid=ydata1-ycurve1;
            if size(resid,1)>1;error('the input data must be a vector');end;
            if length(resid)>20
                logic=(resid>0); % atribui aos resíduos positivos o valor 1, e aos negativos o 0.
                run=diff(logic); % atribui 1 ou -1 ao início de cada sequência de "1's" ou "0's", respectiva/.
                run=abs(run); % 'run' passa a indicar as mudanças de sequência com um "1".
                run=[1 run]; % acrescentar a 'run' a sequência inicial (que se perdeu no cálculo de "diff(logic)").
                n=size(logic, 2); % número de resíduos
                n1=sum(logic); % número de resíduos positivos
                n2=n-n1; % número de resíduos negativos
                numR=sum(run); % número de sequências ("runs")
                u_r=(2*n1*n2)/(n1+n2)+1; % média (distribuição gaussiana padronizada)
                std_r=sqrt((2*n1*n2*(2*n1*n2-n1-n2))/(((n1+n2)^2)*(n1+n2-1))); % desvio padrão
                z_score(i,1,h)=(numR-u_r)/std_r; % estatística
                Fit_x(i,1,h).zscore=z_score(i,1,h);
            end
        end
    end
end

% z_score para os ajustes entre a 2ª interface e seguintes:
for r=2:5
    for h=1:num
        for i=1:81
            j=1;
            while (isnan(xdata(i,j,(nbase+h-1)*5+r))==1)&&(j<61)
                j=j+1;
            end
            if j<60 % se há interfaces na linha i
                k=j;
                while (isnan(xdata(i,k,(nbase+h-1)*5+r))==0)&&(k<61)
                    k=k+1;
```

```
    end
    if k<60 % dados onde foram ajustadas 2 exponenciais
        xdatar=xdata(i,j:k-1,(nbase+h-1)*5+r);
        ydatar=ydata(i,j:k-1,(nbase+h-1)*5+r);
        ycurver=EXfit2_novo(i,j:k-1,h);
        resid=ydatar-ycurver;
        if size(resid,1)>1;error('the input data must be a vector');end;
        if length(resid)>20
            logic=(resid>0);
            run=diff(logic);
            run=abs(run);
            run=[1 run];
            n=size(logic, 2); n1=sum(logic); n2=n-n1; numR=sum(run);
            u_r=(2*n1*n2)/(n1+n2)+1;
            std_r=sqrt((2*n1*n2*(2*n1*n2-n1-n2))/(((n1+n2)^2)*(n1+n2-1)));
            z_score(i,r,h)=(numR-u_r)/std_r;
            Fit_x(i,r,h).zscore=z_score(i,r,h);
        end
    else % dados onde foi ajustada 1 exponencial
        xdatar=xdata(i,j:61,(nbase+h-1)*5+r);
        ydatar=ydata(i,j:61,(nbase+h-1)*5+r);
        ycurver=EXfit2_novo(i,j:61,h);
        resid=ydatar-ycurver;
        if size(resid,1)>1;error('the input data must be a vector');end;
        if length(resid)>20
            logic=(resid>0);
            run=diff(logic);
            run=abs(run);
            run=[1 run];
            n=size(logic, 2); n1=sum(logic); n2=n-n1; numR=sum(run);
            u_r=(2*n1*n2)/(n1+n2)+1;
            std_r=sqrt((2*n1*n2*(2*n1*n2-n1-n2))/(((n1+n2)^2)*(n1+n2-1)));
            z_score(i,r,h)=(numR-u_r)/std_r;
            Fit_x(i,r,h).zscore=z_score(i,r,h);
        end
    end
end
```

```
        end
    end
end
% Fim da função myrunstest_x.
```

‘fitcurvedemo_5’

```
function [DxEX2,EXfit2,S2,R2,Fit_x] =
fitcurvedemo_5_teste(DxEX2,EXfit2,xdata,ydata,S2,R2,z_score,Fit_x,options_userdef,num,nbase)

% 1ª parte: ajustes até à 1ª interface de cada linha
for h=1:num
    A=abs(z_score(:,1,h));
    indices_lor=find(A>1.96); % índices das linhas onde se vão alterar os ajustes
    if indices_lor % i.e., "há ajustes a alterar?"
        Nl=length(indices_lor); % número de ajustes a alterar em cada folha h.
        for p=1:Nl
            ind_c=indices_lor(p);
            indice=find(isnan(xdata(ind_c,:,(nbase+h-1)*5+1)),1,'first');
            if indice % ajusta uma poli-função se e só se houver interfaces nesta linha
                xdatar=xdata(ind_c,1:indice-1,(nbase+h-1)*5+1);
                ydatar=ydata(ind_c,1:indice-1,(nbase+h-1)*5+1);
                N=length(xdatar);
                % Nas próximas 31 linhas de código: obter estimativas iniciais para os parametros da poli-função
                indice_1=1+round((N-1)*rand(1,1)); % num aleatório entre 1 e N;
                indice_2=1+round((N-1)*rand(1,1)); % num aleatório entre 1 e N;
                while intersect(indice_1,indice_2)
                    indice_2=1+round((N-1)*rand(1,1));
                end
                indices_extra(1,1:2)=[indice_1 indice_2];
                indice_3=1+round((N-1)*rand(1,1));
                while intersect(indice_3,indices_extra)
                    indice_3=1+round((N-1)*rand(1,1));
                end
                indices_extra(1,3)=indice_3;
```

```
indice_4=1+round((N-1)*rand(1,1));
while intersect(indice_4,indices_extra)
    indice_4=1+round((N-1)*rand(1,1));
end
indices_extra(1,4)=indice_4;
x1=xdatar(indices_extra(1));
x2=xdatar(indices_extra(2));
x3=xdatar(indices_extra(3));
x4=xdatar(indices_extra(4));
y1=ydatar(indices_extra(1));
y2=ydatar(indices_extra(2));
y3=ydatar(indices_extra(3));
y4=ydatar(indices_extra(4));
M(1:4,1:4)=0; % matriz dos coeficientes do sistema de equações
T(1:4,1)=0; % matriz coluna do sistema de equações
M(1,:)=[1/x1 x1*x1 exp(x1) 1];
M(2,:)=[1/x2 x2*x2 exp(x2) 1];
M(3,:)=[1/x3 x3*x3 exp(x3) 1];
M(4,:)=[1/x4 x4*x4 exp(x4) 1];
T=[y1; y2; y3; y4];
EST=M\T;
start_point=[EST(1) EST(2) EST(3) EST(4)]; % estimativas iniciais dos parâmetros da poli-função
model = @expfun_userdef;
estimates = fminsearch(model, start_point,options_userdef);
f1 = estimates(1)./xdatar + estimates(2).*xdatar.*xdatar + estimates(3).*exp(xdatar) + estimates(4);
df1 = -estimates(1)./(xdatar.*xdatar) + 2*estimates(2).*xdatar + estimates(3).*exp(xdatar);
EXfit2(ind_c,1:indice-1,h)=f1;
DxEX2(ind_c,1:indice-1,h)=df1;
Fit_x(ind_c,1,h).curve='userdef';
Fit_x(ind_c,1,h).param1=estimates(1);
Fit_x(ind_c,1,h).param2=estimates(2);
Fit_x(ind_c,1,h).param3=estimates(3);
Fit_x(ind_c,1,h).param4=estimates(4);
soma1=sum((ydatar-f1).*(ydatar-f1));
S2(ind_c,1,h)=soma1;
soma2=sum(ydatar.*ydatar);
R2(ind_c,1,h)=1-(soma1/soma2);
```

```
                Fit_x(ind_c,1,h).r2=R2(ind_c,1,h);
            end
        end
    end
end

% 2ª parte: ajustes entre duas interfaces ou entre interface e fim da linha
% OBS: A estrutura do código e análoga à da 1ª parte
for r=2:5
    for h=1:num
        A=abs(z_score(:,r,h));
        indices_lor=find(A>1.96);
        if indices_lor % i.e., "há ajustes a alterar?"
            Nl=length(indices_lor); % num de colunas a alterar em cada folha h.
            for p=1:Nl
                ind_c=indices_lor(p);
                j=1;
                while (isnan(xdata(ind_c,j,(nbase+h-1)*5+r))==1)&&(j<61)
                    j=j+1;
                end
                if j<60 % i.e., "há interfaces na linha i?"
                    k=j;
                    while (isnan(xdata(ind_c,k,(nbase+h-1)*5+r))==0)&&(k<61)
                        k=k+1;
                    end
                    if k<60
                        xdatar=xdata(ind_c,j:k-1,(nbase+h-1)*5+r);
                        ydatar=ydata(ind_c,j:k-1,(nbase+h-1)*5+r);
                        N=length(xdatar);
                        indice_1=1+round((N-1)*rand(1,1));
                        indice_2=1+round((N-1)*rand(1,1));
                        while intersect(indice_1,indice_2)
                            indice_2=1+round((N-1)*rand(1,1));
                        end
                        indices_extra(1,1:2)=[indice_1 indice_2];
                        indice_3=1+round((N-1)*rand(1,1));
                        while intersect(indice_3,indices_extra)
```

```
    indice_3=1+round((N-1)*rand(1,1));
end
indices_extra(1,3)=indice_3;
indice_4=1+round((N-1)*rand(1,1));
while intersect(indice_4,indices_extra)
    indice_4=1+round((N-1)*rand(1,1));
end
indices_extra(1,4)=indice_4;
x1=xdatar(indices_extra(1));
x2=xdatar(indices_extra(2));
x3=xdatar(indices_extra(3));
x4=xdatar(indices_extra(4));
y1=ydatar(indices_extra(1));
y2=ydatar(indices_extra(2));
y3=ydatar(indices_extra(3));
y4=ydatar(indices_extra(4));
M(1:4,1:4)=0;
T(1:4,1)=0;
M(1,:)=[1/x1 x1*x1 exp(x1) 1];
M(2,:)=[1/x2 x2*x2 exp(x2) 1];
M(3,:)=[1/x3 x3*x3 exp(x3) 1];
M(4,:)=[1/x4 x4*x4 exp(x4) 1];
T=[y1; y2; y3; y4];
EST=M\T;
start_point=[EST(1) EST(2) EST(3) EST(4)];
model = @expfun_userdef;
estim = fminsearch(model, start_point,options_userdef);
fr = estim(1)./xdatar + estim(2).*xdatar.*xdatar + estim(3).*exp(xdatar) + estim(4);
dfr =-estim(1)./(xdatar.*xdatar) + 2*estim(2).*xdatar + estim(3).*exp(xdatar);
EXfit2(ind_c,j:k-1,h)=fr;
DxEX2(ind_c,j:k-1,h)=dfr;
Fit_x(ind_c,r,h).curve='userdef';
Fit_x(ind_c,r,h).param1=estim(1);
Fit_x(ind_c,r,h).param2=estim(2);
Fit_x(ind_c,r,h).param3=estim(3);
Fit_x(ind_c,r,h).param4=estim(4);
soma1=sum((ydatar-f1).*(ydatar-f1));
```

```
    S2(ind_c,r,h)=soma1;
    soma2=sum(ydatar.*ydatar);
    R2(ind_c,r,h)=1-(soma1/soma2);
    Fit_x(ind_c,r,h).r2=R2(ind_c,r,h);
else
    xdatar=xdata(ind_c,j:61,(nbase+h-1)*5+r);
    ydatar=ydata(ind_c,j:61,(nbase+h-1)*5+r);
    N=length(xdatar);
    indice_1=1+round((N-1)*rand(1,1));
    indice_2=1+round((N-1)*rand(1,1));
    while intersect(indice_1,indice_2)
        indice_2=1+round((N-1)*rand(1,1));
    end
    indices_extra(1,1:2)=[indice_1 indice_2];
    indice_3=1+round((N-1)*rand(1,1));
    while intersect(indice_3,indices_extra)
        indice_3=1+round((N-1)*rand(1,1));
    end
    indices_extra(1,3)=indice_3;
    indice_4=1+round((N-1)*rand(1,1));
    while intersect(indice_4,indices_extra)
        indice_4=1+round((N-1)*rand(1,1));
    end
    indices_extra(1,4)=indice_4;
    x1=xdatar(indices_extra(1));
    x2=xdatar(indices_extra(2));
    x3=xdatar(indices_extra(3));
    x4=xdatar(indices_extra(4));
    y1=ydatar(indices_extra(1));
    y2=ydatar(indices_extra(2));
    y3=ydatar(indices_extra(3));
    y4=ydatar(indices_extra(4));
    M(1:4,1:4)=0; % matriz dos coeficientes do sistema de equações
    T(1:4,1)=0; % matriz coluna do sistema de equações
    M(1,:)=[1/x1 x1*x1 exp(x1) 1];
    M(2,:)=[1/x2 x2*x2 exp(x2) 1];
    M(3,:)=[1/x3 x3*x3 exp(x3) 1];
```

```
                        M(4,:)=[1/x4 x4*x4 exp(x4) 1];
                        T=[y1; y2; y3; y4];
                        EST=M\T;
                        start_point=[EST(1) EST(2) EST(3) EST(4)];
                        model = @expfun_userdef;
                        estim = fminsearch(model, start_point,options_userdef);
                        fr = estim(1)./xdatar + estim(2).*xdatar.*xdatar + estim(3).*exp(xdatar) + estim(4);
                        dfr =-estim(1)./(xdatar.*xdatar) + 2*estim(2).*xdatar + estim(3).*exp(xdatar);
                        EXfit2(ind_c,j:61,h)=fr;
                        DxEX2(ind_c,j:61,h)=dfr;
                        Fit_x(ind_c,r,h).curve='userdef';
                        Fit_x(ind_c,r,h).param1=estim(1);
                        Fit_x(ind_c,r,h).param2=estim(2);
                        Fit_x(ind_c,r,h).param3=estim(3);
                        Fit_x(ind_c,r,h).param4=estim(4);
                        soma1=sum((ydatar-fr).*(ydatar-fr));
                        S2(ind_c,r,h)=soma1;
                        soma2=sum(ydatar.*ydatar);
                        R2(ind_c,r,h)=1-(soma1/soma2);
                        Fit_x(ind_c,r,h).r2=R2(ind_c,r,h);
                    end
                end
            end
        end
    end
end

    function [sse, FittedCurve] = expfun_userdef(params)
        A = params(1);
        B = params(2);
        C = params(3);
        D = params(4);
        FittedCurve = A./xdatar + B.*xdatar.*xdatar + C.*exp(xdatar) + D;
        ErrorVector = FittedCurve - ydatar;
        sse = sum(ErrorVector .^ 2);
    end
end % Fim da função fitcurvedemo_5
```

A.6.8. Algoritmos para correcção do ruído nos dados e nas derivadas

'corrige_dxex'

```
function [saida,resto]=corrige_dxex_novo(DxEX,EXC,xdata,num)
% Função para correcção dos picos de DxEX > 1e4 V/m2.
% A correcção efectuada por esta função consiste em identificar os picos
% em cada linha de DxEX e corrigir a amplitude dos pontos de EXC correspondentes
% (já que os picos de DxEX aqui referidos são devidos ao ruído na matriz EXC).
% Nos pontos 1) e 2) criamos a matriz dos picos, que é igual a 1 nos
% pontos (i,j) que são picos de ruído e igual a zero caso contrário.
Deriv(1:81,1:61,1:num)=DxEX;
pico_derivada(1:81,1:61,1:num)=0; % matriz dos picos de ruído "normalizados"
Entr(1:81,1:61,1:num)=EXC; % dados de "Entrada"
saida(1:81,1:61,1:num)=Entr; % matriz de dados corrigida (sem ruído)
resto(1:81,1:61,1:num)=0;

% 1) Atribuir o valor 1 a pico_derivada em todos os pontos (i,j,h) cujo ruído em EX (Entr1) seja > 8 V/m:
for h=1:num
    for i=1:81
        for j=2:60
            if (abs(Entr(i,j,h)-Entr(i,j+1,h))>=8)&&(abs(Entr(i,j,h)-Entr(i,j-1,h))>=8)&&((Entr(i,j,h)-
Entr(i,j+1,h))*(Entr(i,j,h)-Entr(i,j-1,h))>0)
                pico_derivada(i,j,h)=1;
            end
        end
    end
end

% 2) Atribuir o valor 1 a todos os elementos (i,j,h) de pico_derivada onde exista um pico "isolado" de DxEX ou um
% ponto cuja derivada seja pelo menos 1e4 V/m^2 maior do que a dos 2 vizinhos mais próximos:
for h=1:num
    for i=1:81
        for j=2:60
            if (abs(Deriv(i,j,h)-Deriv(i,j+1,h))>1e4)&&(abs(Deriv(i,j,h)-Deriv(i,j-1,h))>1e4)&&(Deriv(i,j,h)-
Deriv(i,j-1,h))*(Deriv(i,j,h)-Deriv(i,j+1,h))>0
```

```
                pico_derivada(i,j,h)=1;
            end
        end
    end
end

% 3) Identificar os índices das interfaces em cada linha e colocá-los numa matriz:
xinte(1:81,1:4,1:num)=NaN; % matriz dos índices das interfaces
for h=1:num
    for i=1:81
        indiceI=find(isnan(xdata(i,:,(h-1)*5+1)),1,'first');
        if indiceI % nesta linha há interfaces (2 ou 4)
            indice1=indiceI-1;
            xinte(i,1,h)=indice1;
            o=indiceI;
            while (isnan(xdata(i,o,(h-1)*5+2))==0)
                o=o+1;
            end
            indice2=o-1;
            xinte(i,2,h)=indice2;
            p=indice2+1;
            while (isnan(xdata(i,p,(h-1)*5+3))==0)&&(p<61)
                p=p+1;
            end
            if p<61 % nesta linha há 4 interfaces;
                indice3=p-1;
                xinte(i,3,h)=indice3;
                q=indice3+1;
                while (isnan(xdata(i,q,(h-1)*5+4))==0)
                    q=q+1;
                end
                indice4=q-1;
                xinte(i,4,h)=indice4;
            end
        end
    end
end
```

```
% 4) Identificar a posição dos picos relativamente as interfaces e corrigir o ruído na
% matriz 'Entr' (EXC). O output deste loop e a matriz 'saida':
% 'saida' = 'Entr' corrigida.
% A ideia aqui é corrigir a amplitude dos pontos EXC(i,j,h) com ruído, de acordo com o subdomínio (WM, GM ou CSF) a
% que pertencem. Por exemplo, se o ponto j da linha i se encontra à esquerda da primeira interface, então a esse
% ponto atribui-se a amplitude dos pontos do primeiro subdomínio que lhe estão mais próximos.
for h=1:num
    for i=1:81
        lista=find(pico_derivada(i,:,h)); % índices-coluna dos picos de ruído na linha i
        pontos_interfaces=find(isnan(xinte(i,:,h))==0); % índices-coluna das interfaces na linha i
        Lpi=length(pontos_interfaces); % número de interfaces da linha i (0, 2 ou 4)
        if lista % se há picos de ruído
            if pontos_interfaces % se há interfaces na linha i
                L=length(lista); % número de picos de ruído na linha i
                for n=1:L
                    ind_p=lista(n); % índice-coluna do pico
                    if (ind_p<=xinte(i,1,h))&&(ind_p>1)% se ind_p esta à esquerda da 1ª intersecção
                        k=ind_p;
                        while (isempty(intersect(k,lista(:)))==0)&&(k>1)% i.e., enquanto houver intersecção, faça...
                            k=k-1; % i.e., procuramos EXC(i,j,h), com valor de j próximo de ind_p, à esquerda deste,
                        end % que não seja pico de ruído.
                        if intersect(k,lista(:))% se continua a haver intersecção
                            p=ind_p;
                            while (isempty(intersect(p,lista(:)))==0)&&(p<xinte(i,1,h))
                                p=p+1; % passamos a procurar um valor à direita de ind_p
                            end
                            saida(i,ind_p,h)=Entr(i,p,h);
                        else
                            saida(i,ind_p,h)=Entr(i,k,h);
                        end
                    elseif ind_p==1
                        p=ind_p;
                        while (isempty(intersect(p,lista(:)))==0)&&(p<xinte(i,1,h))
                            p=p+1;
                        end
                        saida(i,ind_p,h)=Entr(i,p,h);
```

```
elseif (ind_p>xinte(i,1,h)+1)&&(ind_p<=xinte(i,2,h))% ind_p entre a 1ª e a 2ª interfaces
    k=ind_p;
    while (isempty(intersect(k,lista(:)))==0)&&(k>xinte(i,1,h)+1)% procurar valor à esq de k
        k=k-1;
    end
    if intersect(k,lista(:)) % se ainda houver intersecção
        p=ind_p;
        while (isempty(intersect(o,lista(:)))==0)&&(p<xinte(i,2,h))% procurar valor à dir de k
            p=p+1;
        end
        saida(i,ind_p,h)=Entr(i,p,h);
    else
        saida(i,ind_p,h)=Entr(i,k,h);
    end
elseif ind_p==xinte(i,1,h)+1 % se ind_p for o 1º ponto à direita da 1ª interface
    p=ind_p;
    while (isempty(intersect(p,lista(:)))==0)&&(p<xinte(i,2,h))% procurar ponto à dir de ind_p
        p=p+1;
    end
    saida(i,ind_p,h)=Entr(i,p,h);
else % se ind_p>xinte(i,2,h)
    if Lpi==2 % se a linha só tem 2 interfaces
        if ind_p>xinte(i,2,h)+1
            k=ind_p;
            while (isempty(intersect(k,lista(:)))==0)&&(k>xinte(i,2,h)+1)
                k=k-1;
            end
            if intersect(k,lista(:))
                p=ind_p;
                while (isempty(intersect(p,lista(:)))==0)&&(p<61)
                    p=p+1;
                end
                saida(i,ind_p,h)=Entr(i,p,h);
            else
                saida(i,ind_p,h)=Entr(i,k,h);
            end
        elseif ind_p==xinte(i,2,h)+1
```

```
            p=ind_p;
            while (isempty(intersect(p,lista(:)))==0)&&(p<61)
                p=p+1;
            end
            saida(i,ind_p,h)=Entr(i,p,h);
        end
    else % se a linha tem 4 interfaces
        if (ind_p>xinte(i,2,h)+1)&&(ind_p<=xinte(i,3,h))% entre a 2ª e a 3ª interfaces
            k=ind_p;
            while (isempty(intersect(k,lista(:)))==0)&&(k>xinte(i,2,h)+1)
                k=k-1; % usar ponto à esquerda de ind_p
            end
            if intersect(k,lista(:)) % se não for possível
                p=ind_p;
                while (isempty(intersect(p,lista(:)))==0)&&(p<xinte(i,3,h))
                    p=p+1; % usar ponto à direita de ind_p
                end
                saida(i,ind_p,h)=Entr(i,p,h);
            else
                saida(i,ind_p,h)=Entr(i,k,h);
            end
        elseif ind_p==xinte(i,2,h)+1
            p=ind_p;
            while (isempty(intersect(p,lista(:)))==0)&&(p<xinte(i,3,h))
                p=p+1;
            end
            saida(i,ind_p,h)=Entr(i,p,h);
        elseif (ind_p>xinte(i,3,h)+1)&&(ind_p<=xinte(i,4,h))% entre 3ª e 4ª interfaces
            k=ind_p;
            while (isempty(intersect(k,lista(:)))==0)&&(k>xinte(i,3,h)+1)
                k=k-1; % usar ponto à esquerda de ind_p
            end
            if intersect(k,lista(:))% se não for possível
                p=ind_p;
                while (isempty(intersect(p,lista(:)))==0)&&(p<xinte(i,4,h))
                    p=p+1; % usar ponto à direita de ind_p
                end
```

```
                        saida(i,ind_p,h)=Entr(i,p,h);
                    else
                        saida(i,ind_p,h)=Entr(i,k,h);
                    end
                elseif ind_p==xinte(i,3,h)+1
                    p=ind_p;
                    while (isempty(intersect(p,lista(:)))==0)&&(p<xinte(i,4,h))
                        p=p+1;
                    end
                    saida(i,ind_p,h)=Entr(i,p,h);
                elseif (ind_p>xinte(i,4,h)+1) % à direita da 4ª interface
                    k=ind_p;
                    while (isempty(intersect(k,lista(:)))==0)&&(k>xinte(i,4,h)+1)
                        k=k-1; % usar ponto à esquerda de ind_p
                    end
                    if intersect(k,lista(:)) % se não for possível
                        p=ind_p;
                        while (isempty(intersect(p,lista(:)))==0)&&(p<61)
                            p=p+1; % usar ponto à direita de ind_p
                        end
                        saida(i,ind_p,h)=Entr(i,p,h);
                    else
                        saida(i,ind_p,h)=Entr(i,k,h);
                    end
                else % caso contrário (possíveis pontos deixados de fora)
                    p=ind_p;
                    while (isempty(intersect(p,lista(:)))==0)&&(p<61)
                        p=p+1;
                    end
                    saida(i,ind_p,h)=Entr(i,p,h);
                end
            end
        end
    end
else % se não há interfaces na linha i
    L=length(lista); % número de picos da linha i
    for n=1:L
```

```
                    ind_p=lista(n);% índice-coluna do pico
                    k=ind_p;
                    while (isempty(intersect(k,lista(:)))==0)&&(k>1)
                        k=k-1;
                    end
                    saida(i,ind_p,h)=Entr(i,k,h);
                end
            end
        end
    end
end
resto=Entr-saida;
% Fim da função corrige_dxex
```

‘calcula_dxex_small’

```
function [DxEXnovo,DxEX2_novo,EXfit_novo,EXfit2_novo,Fit_x] =
calcula_dxex_novo_small(DxEX1,DxEX2,EXfit1,EXfit2,EXfit,EXC,xdata,ydata,xint,X,resto,S2,R2,Fit_x,options,options_lor
,num)
% Função para ajuste de funções a EX e cálculo de DxEX
% Função para ajuste de funções e cálculo das derivadas parciais da componente EX do campo eléctrico, com vista a
% calcular a função de activação d(En)/dn no modelo do sulco.
% O input desta função são os dados do Comsol e as matrizes de coordenadas que definem os intervalos de valores de x
% entre as interfaces dos tecidos cerebrais no modelo FEM do sulco cerebral.
% EX=EXH+EXC; DxEX=DxEX1+DxEX2, onde DxEX1=Dx(EXH) e DxEX2=Dx(EXC);

% Inicializar as variáveis de output:
DxEXnovo(1:81,1:61,1:num)=0; % derivada DxEX corrigida
EXfit_novo(1:81,1:61,1:num)=0; % EX ajustado e corrigido
EXfit_novo=EXfit;
DxEX2_novo(1:81,1:61,1:num)=0;
DxEX2_novo=DxEX2;
EXfit2_novo(1:81,1:61,1:num)=0;
EXfit2_novo=EXfit2;
% Chamar as funções auxiliares para efectuar os cálculos:
```

```
[DxEX2_novo,EXfit2_novo,S2,R2,Fit_x] =
fitcurve1_small(DxEX2_novo,EXfit2_novo,EXC,xdata,ydata,xint,X,resto,S2,R2,Fit_x,options,num);
[DxEX2_novo,EXfit2_novo,S2,R2,Fit_x] =
fitcurve2_novo_small(DxEX2_novo,EXfit2_novo,xdata,ydata,xint,resto,S2,R2,Fit_x,options,num);
[z_score,Fit_x]=myrunstest_x(EXfit2_novo,xdata,ydata,Fit_x,num);
[DxEX2_novo,EXfit2_novo,S2,R2,Fit_x] =
fitcurvedemo_5(DxEX2_novo,EXfit2_novo,xdata,ydata,S2,R2,z_score,Fit_x,options_lor,num);
% Output:
EXfit_novo=EXfit2_novo+EXfit1;
DxEXnovo=DxEX1+DxEX2_novo;
end
% Fim da função calcula_dxex_small
```

‘fitcurve1_small’

```
function [DxEX2_novo,EXfit2_novo,S2,R2,Fit_x] =
fitcurve1_small(DxEX2_novo,EXfit2_novo,EXC,xdata,ydata,xint,X,resto,S2,R2,Fit_x,options,num)
% Correcção dos ajustes a EXC, até à 1ª interface, nas linhas onde se detectou ruído elevado.
% Esta função é uma adaptação de fitcurve1.m; aqui corrigem-se as linhas de EXC e DxEX2 para as quais o ruído é
% elevado. O esquema da função é:
% 1) Identificar as linhas da matriz 'resto' (= EXC-EXC_corrigido) onde há elementos > 0 (i.e., onde há picos);
% 2) Guardar o índice-linha (ind_l) dessas linhas a corrigir;
% 3) Usar um loop "for" (for p=1:Li, Li = número total de linhas a corrigir) para identificar os
% dados (xdata1,ydata1) em cada linha (p,:,h) e ajustar uma exponencial f1 = A*exp(-lambda*x) a esses dados;
% 4) EXfit2=f1, dxEX2=d(f1)/dx.
% As variáveis EXfit2_novo e DxEX2_novo são inicialmente iguais as originais,
% e neste algoritmo actualizam-se apenas as linhas que foram corrigidas.

indice_um(1:81,1,1:num)=0; % serve para identificar as linhas que têm picos

for h=1:num
    for i=1:81
        soma=sum(abs(resto(i,:,h))); % contar o número de picos em cada linha i da folha h
        if soma>0
            indice_um(i,1,h)=1;
        end
```

```
    end
end

for h=1:num
    indice_linha=find(indice_um(:,:,h)); % índices-linha da matriz 'resto' onde há picos
    if indice_linha % se ha linhas com ruído / se há ajustes a corrigir
        Li=length(indice_linha); % Li = número total de linhas a corrigir
        for p=1:Li % p é o número da linha a corrigir
            ind_l=indice_linha(p,1); % o valor de ind_l identifica o índice da linha de DxEX a corrigir
            xdatar=xdata(ind_l,:,(h-1)*5+1);
            ydatar=ydata(ind_l,:,(h-1)*5+1);
            xr=xint(ind_l,1,h);
            firstnan=find(isnan(xdatar),1,'first'); % os NaN's só aparecem nas linhas em que há interfaces
            if firstnan % se há interfaces nesta linha, ajusta exponenciais
                xdata1=xdatar(1:firstnan-1);
                ydata1=ydatar(1:firstnan-1);
                x1=xr(1);
                start_point = rand(1, 3); % Chamar 'fminsearch' com estimativas iniciais aleatórias dos parâmetros
                model1 = @expfun1;
                estimates = fminsearch(model1,start_point,options);
                f1 = estimates(1)*exp(-estimates(2)*(xdata1-x1))+estimates(3);
                df1 = -estimates(2)*estimates(1)*exp(-estimates(2)*(xdata1-x1));
                EXfit2_novo(ind_l,1:firstnan-1,h)=f1;
                DxEX2_novo(ind_l,1:firstnan-1,h)=df1;
                Fit_x(ind_l,1,h).curve='exp';
                Fit_x(ind_l,1,h).param1=estimates(1);
                Fit_x(ind_l,1,h).param2=estimates(2);
                Fit_x(ind_l,1,h).param3=estimates(3);
                soma1=sum((ydata1-f1).*(ydata1-f1));
                S2(ind_l,1,h)=soma1;
                soma2=sum(ydata1.*ydata1);
                R2(ind_l,1,h)=1-(soma1/soma2);
                Fit_x(ind_l,1,h).r2=R2(ind_l,1,h);
            else % se não há interfaces nesta linha, use polinómios
                pol=polyfit(X(ind_l,1:61,h),EXC(ind_l,1:61,h),4);
                EXfit2_novo(ind_l,1:61,h)=polyval(pol,X(ind_l,1:61,h));
```

```
DxEX2_novo(ind_l,1:61,h)=polyval(polyder(polyfit(X(ind_l,1:61,h),EXC(ind_l,1:61,h),4)),X(ind_l,1:61,h));
                Fit_x(ind_l,1,h).curve='pol';
                Fit_x(ind_l,1,h).param1=pol(1);
                Fit_x(ind_l,1,h).param2=pol(2);
                Fit_x(ind_l,1,h).param3=pol(3);
                Fit_x(ind_l,1,h).param4=pol(4);
                Fit_x(ind_l,1,h).param5=pol(5);
            end
        end
    end
end

    function [sse, FittedCurve,A] = expfun1(params)
        A = params(1);
        B = params(2);
        C = params(3);
        FittedCurve = A .* exp(-B * (xdata1-x1))+C;
        ErrorVector = FittedCurve - ydata1;
        sse = sum(ErrorVector .^ 2);
    end
end
% Fim da função fitcurve1_small
```

‘fitcurve2_small’

```
function [DxEX2_novo,EXfit2_novo,S2,R2,Fit_x] =
fitcurve2_small(DxEX2_novo,EXfit2_novo,xdata,ydata,xint,resto,S2,R2,Fit_x,options,num)
% Correcção das linhas de DxEX2 para as quais o ruído é elevado
% Esta função é uma adaptação de fitcurve2.m; aqui corrigem-se as linhas de DxEX2 para as quais o ruído é elevado.
% O esquema da função é:
% 1) Identificar as linhas da matriz resto (= EXC-EXC_corrigido) onde há elementos > 0;
% 2) Guardar o número de linha (ind_l) dessas linhas a corrigir;
% 3) Usar um loop “for” (for p=1:Li, Li = número total de linhas a corrigir) para identificar os dados
% (xdatar,ydatar) em cada linha (p,:,h) e ajustar uma função fr = A1*exp(-lambda1*x)+A2*exp(-lambda2*x)+C a esses %
dados;
```

```
% 4) EXfit2=fr, dxEX2=d(fr)/dx;

% EXfit2_novo(1:81,1:61,1:101)=EXfit2_novo;
% DxEX2_novo(1:81,1:61,1:101)=DxEX2_novo;

índice_um(1:81,1,1:num)=0;

for h=1:num
    for i=1:81
        soma=sum(abs(resto(i,:,h)));
        if soma>0
            índice_um(i,1,h)=1;
        end
    end
end

for h=1:num
    indice_linha=find(indice_um(:,:,h)); % matriz dos índices das linhas de 'resto' que tem picos
    if indice_linha
        Li=length(indice_linha); % o tamanho de 'índice_linha' é igual ao número de linhas a corrigir
        for r=2:4 % para os subdomínios 2, 3 e 4
            for p=1:Li % número total de linhas a corrigir (em cada folha dos arrays de dados)
                ind_l=indice_linha(p,1); % o valor de 'ind_l' identifica o índice da linha de DxEX a corrigir
                j=1;
                while (isnan(xdata(ind_l,j,(h-1)*5+r))==1)&&(j<61)
                    j=j+1;
                end
                if j<60 % se há interfaces
                    k=j;
                    while (isnan(xdata(ind_l,k,(h-1)*5+r))==0)&&(k<61)
                        k=k+1;
                    end
                    if k<60 % subconjunto limitado por 2 interfaces
                        xdatar=xdata(ind_l,j:k-1,(h-1)*5+r);
                        ydatar=ydata(ind_l,j:k-1,(h-1)*5+r);
                        xa=xint(ind_l,r-1,h);
```

```
        xb=xint(ind_l,r,h);
        start_point = rand(1, 5);
        model = @expfunr;
        Estm = fminsearch(model, start_point,options);
        fr = Estm(1)*exp(-Estm(2)*(xdatar-xa))+Estm(3)*exp(-Estm(4)*(xdatar-xb))+Estm(5);
        dfr = -Estm(2)*Estm(1)*exp(-Estm(2)*(xdatar-xa))-Estm(4)*Estm(3)*exp(-Estm(4)*(xdatar-xb));
        EXfit2_novo(ind_l,j:k-1,h)=fr;
        DxEX2_novo(ind_l,j:k-1,h)=dfr;
        Fit_x(ind_l,r,h).curve='exp';
        Fit_x(ind_l,r,h).param1=Estm(1);
        Fit_x(ind_l,r,h).param2=Estm(2);
        Fit_x(ind_l,r,h).param3=Estm(3);
        Fit_x(ind_l,r,h).param4=Estm(4);
        Fit_x(ind_l,r,h).param5=Estm(5);
        soma1=sum((ydatar-fr).*(ydatar-fr));
        S2(ind_l,r,h)=soma1;
        soma2=sum(ydatar.*ydatar);
        R2(ind_l,r,h)=1-(soma1/soma2);
        Fit_x(ind_l,r,h).r2=R2(ind_l,r,h);
    else % subconjunto limitado à esquerda por interface e à direita pelo fim da matriz
        xdatar=xdata(ind_l,j:61,(h-1)*5+r);
        ydatar=ydata(ind_l,j:61,(h-1)*5+r);
        xr=xint(ind_l,r-1,h);
        start_point=rand(1,5); % estimar valores iniciais dos parâmetros com números aleatórios
        model=@expfune;
        Estm=fminsearch(model,start_point,options); % vector das estimativas iniciais dos parâmetros
        fr = Estm(1)*exp(-Estm(2)*(xdatar-xr))+Estm(3)*exp(-Estm(4)*(xdatar-xr))+Estm(5);
        dfr = -Estm(2)*Estm(1)*exp(-Estm(2)*(xdatar-xr))-Estm(4)*Estm(3)*exp(-Estm(4)*(xdatar-xr));
        EXfit2_novo(ind_l,j:61,h)=fr;
        DxEX2_novo(ind_l,j:61,h)=dfr;
        Fit_x(ind_l,r,h).curve='exp';
        Fit_x(ind_l,r,h).param1=Estm(1);
        Fit_x(ind_l,r,h).param2=Estm(2);
        Fit_x(ind_l,r,h).param3=Estm(3);
        Fit_x(ind_l,r,h).param4=Estm(4);
        Fit_x(ind_l,r,h).param5=Estm(5);
        soma1=sum((ydatar-fr).*(ydatar-fr));
```

```
                        S2(ind_l,r,h)=soma1;
                        soma2=sum(ydatar.*ydatar);
                        R2(ind_l,r,h)=1-(soma1/soma2);
                        Fit_x(ind_l,r,h).r2=R2(ind_l,r,h);
                    end
                end
            end
        end
    end
end
    function [sse, FittedCurve] = expfunr(params)
        A = params(1);
        B = params(2);
        C = params(3);
        D = params(4);
        E = params(5);
        FittedCurve = A*exp(-B*(xdatar-xa))+C*exp(-D*(xdatar-xb))+E;
        ErrorVector = FittedCurve - ydatar;
        sse = sum(ErrorVector .^ 2);
    end
    function [sse, FittedCurve] = expfune(params)
        A = params(1);
        B = params(2);
        C = params(3);
        D = params(4);
        E = params(5);
        FittedCurve=A*exp(-B*(xdatar-xr))+C*exp(-D*(xdatar-xr))+E;
        ErrorVector=FittedCurve-ydatar;
        sse=sum(ErrorVector.^2);
    end
end
% Fim da função fitcurve2_small
```

Anexo ao Capítulo 7

A.7.1. Algoritmo para a determinação de S_{em}

```
function [t,V,Sem,tauc]=calcula_limiar(Sem0)

% Script para cálculo de V(t) e de Sem
omega1=11750;
omega2=11042;
tauc=(1/(2*omega2))*log((omega1+omega2)/(omega1-omega2));
tau=38.8e-6;
alfa=tauc*(omega1-omega2);
beta=tauc*(omega1+omega2);
T=tau/tauc;
t=(0:0.1:2500)*tauc;
Sem=Sem0;
kapa=((alfa/(1-T*alfa)-beta/(1-T*beta)).*exp(-t/T)-(alfa/(1-
T*alfa)).*exp(-alfa*t)+(beta/(1-T*beta))*exp(-beta*t));
V=-(Sem/(beta-alfa))*kapa;
while isempty(find(V<=-1))==1
    Sem=Sem+0.002;
    V=-(Sem/(beta-alfa))*kapa;
end
% fim da função calcula_limiar
```

Anexo ao Capítulo 8

Parâmetros geométricos dos percursos neuronais

Tabela A.8.1: Neurónios piramidais

	Parâmetro					
Neurónio	x_i (m)	z_i (m)	x_f (m)	z_f (m)	r_a (mm)	l_{total} (m)
P1	-0.0060	-0.0871	-0.0060	-0.0201	—	0.067
P2	-0.0052	-0.0892	-0.0022	-0.0219	0.2	0.068
P3	-0.0045	-0.0688	-0.0011	-0.025	0.5	0.047
P4	-0.0045	-0.0918	-0.0011	-0.028	0.5	0.067

Legenda: (x_i, z_i), coordenadas da terminação axonal; (x_f, z_f), coordenadas da terminação da dendrite; r_a, raio de curvatura do axónio; l_{total}, comprimento total do neurónio.

Tabela A.8.2: Interneurónios

	Parâmetro					
Neurónio	x_i (m)	z_i (m)	x_f (m)	z_f (m)	r (mm)	l_{total} (m)
t1	-0.0082	-0.0218	-0.0062	-0.0218	—	0.002
t2	-0.0037	-0.0227	-0.0028	-0.0245	3.2	0.002
t3	-0.0028	-0.025	-0.0028	-0.027	—	0.002
n1	-0.0058	-0.0218	-0.0058	-0.0203	—	0.0015
n2	-0.0037	-0.0227	-0.0027	-0.0217	—	0.0015
n3	-0.0028	-0.025	-0.0013	-0.025	—	0.0015

Legenda: (x_i, z_i), coordenadas da terminação axonal; (x_f, z_f), coordenadas da terminação da dendrite; r, raio de curvatura do neurónio; l_{total}, comprimento total do neurónio.

Tabela A.8.3: Neurónios de associação

	Parâmetro							
Neurónio	x_i (m)	z_i (m)	x_f (m)	z_f (m)	r_1 (mm)	r_2 (mm)	r_3 (mm)	l_{total} (m)
a1	-0.0017	-0.025	0.0011	-0.025	0.2	4.2	0.2	0.046
a2	-0.0017	-0.025	-0.006	-0.0201	0.15	—	—	0.009

Legenda: r_1, raio de curvatura da primeira dobra do axónio; r_2 e r_3, raios de curvatura das 2ª e 3ª dobras do axónio (só se aplicam ao neurónio *a1*); (x_i, z_i), coordenadas da terminação axonal; (x_f, z_f), coordenadas da terminação da dendrite; l_{total}, comprimento total do neurónio.

Parâmetros morfológicos dos modelos neuronais

Tabela A.8.4: Parâmetros morfológicos dos neurónios modelados

	Axónio (μm)		Corpo celular (μm)			Dendrite (μm)			Segmento inicial (μm)			Cone gerador (μm)		
Neurónio	d_o	d_i	L	d_{init}	d_f	L	d_{init}	d_f	L	d_{init}	d_f	L	d_{init}	d_f
P1-P4	6-20	2.8-13.4	80	60	8	1000; 1760 (*P2*)	8	8	20	d_i	d_i	10	d_i	$2d_i$
a1-a2			32-20	22-15	8	984-401	8	8						
t1-t3	3.5-6	0.9-2.8	20	10	10	50	2	2						
n1-n3														

Legenda: d_o e d_i, diâmetros exterior e interior do axónio mielinizado, respectivamente; L, comprimento da secção; d_{init} e d_f, diâmetros inicial e final da secção, respectivamente, medidos ao longo do eixo da mesma.