UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP - DEPARTAMENTO DE FÍSICA E MATEMÁTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E BIOLOGIA

ANDRÉ SALLES CUNHA PERES

Implementação de um sistema de localização espacial de regiões cerebrais em tempo real para aplicação de TMS por co-registro com fMRI

V. 1

Ribeirão Preto - SP

Fevereiro de 2008

ANDRÉ SALLES CUNHA PERES

Implementação de um sistema de localização espacial de regiões cerebrais em tempo real para aplicação de TMS por co-registro com fMRI

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Física Aplicada à Medicina e Biologia.
Orientador: Prof. Dr. Oswaldo Baffa Filho

V.1

Ribeirão Preto - SP

Março de 2008

FICHA CATALOGRÁFICA

Peres, André Salles Cunha
Implementação de um sistema de localização espacial de regiões cerebrais em tempo real para aplicação de TMS por co-registro com FMRI. Ribeirão Preto 2008.
75 p.: il

Dissertação de mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP - Área: Física Aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador: Oswaldo Baffa Filho

1. Estimulação Magnética Transcraniana. 2. Imagem funcional por Ressonância Magnética. 3. Neuronavegação.

FOLHA DE APROVAÇÃO

André Salles Cunha Peres

Implementação de um sistema de localização espacial de regiões cerebrais em tempo real para aplicação de TMS por co-registro com FMRI.

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Física Aplicada à Medicina e Biologia.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

À Gruta

Agradecimentos

Gostaria de agradecer primeiramente ao Prof. Oswaldo Baffa Filho, que me orientou não apenas nesse trabalho de mestrado, mas também em vários aspectos do meio acadêmico. Agradeço também ao Prof. Draulio Barros de Araújo, "Cabra Bom", que me orientou durante meus 4 anos de iniciação científica e continuou a me co-orientar nesse trabalho.

Agradeço aos professores do Departamento de Física e Matemática (DFM) que sempre estiveram solícitos a discutir e ajudar a resolver as dificuldades encontradas durante esses 7 anos que aqui estou.

Agradeço especialmente aos amigos Prof. Alexandre Souto Martinez e Marcelo Alves Pereira pelo auxilio na conclusão da dissertação.

Também sou muito grato a todos os técnicos do DFM em especial ao Lourenço Rocha que esteve presente em todas as montagens experimentais deste trabalho.

Agradeço ao meu pai, Roberto Molinari Peres, também pesquisador e que sempre me incentivou a fazer pesquisa e à minha mãe, Maria Ângela Salles Cunha Peres, que sempre teve dedicação quase que exclusiva a mim e meus irmão. Agradeço meus pais ainda por todo apoio e carinho sendo sempre um porto seguro em épocas difíceis e por ajudarem a financiar a pesquisa no Brasil, sempre complementando a minha bolsa.

Agradeço aos meus irmãos, Fernanda e Eduardo, por serem meus parceiros e sempre estarmos unidos acima de quaisquer circunstâncias.

Aos meus avós, Vô Mario, Vó Cachopa, Vó Mila e Vô Waldir, que já se foi. Todos exemplos a serem seguidos.

Aos tios e primos que completam a minha maravilhosa família.

Aos meus caros colegas Físico Médicos ou que estão por ser, de Ribeirão, em especial a primeira e segunda turma que na verdade é uma só pelo aprendizado e crescimento que todos tivemos e ainda temos juntos.

Gostaria de agradecer especialmente os Cavaleiros Grutescos e nossos agregados, minha família de Ribeirão Preto. Confesso que quando montamos a primeira república em 2001 não podíamos imaginar a força de nosso relacionamento.

Agradeço aos meus amigos e voluntários, que cederam seu corpo em prol do conhecimento, em especial ao Eduardo (Iocê) que tem me acompanhado nos últimos experimentos.

Agradeço também o companheirismo dos meus amigos e conterrâneos Eteocles (Teo) e Rodrigo (Digão).

Finalmente agradeço à FAPESP pelo apoio financeiro.

.

Sumário

Resumo

Abstract

Capítulo 1: Introdução **1**

Capítulo 2: Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) **7**

2.1 Introdução..... 7

2.2 Aspectos físicos..... 8

2.3 Modalidades de TMS..... 11

2.3.1 TMS de pulso único (pTMS)..... 11

2.3.2 TMS repetitiva (rTMS)..... 11

2.3.3 TMS de pulsos pareados (ppTMS).....12

2.4 Aplicações da TMS.....12

2.4.1 Depressão.....12

2.4.2 Esquizofrenia.....13

2.4.3 Epilepsia.....13

2.4.4 Estudo de funções cognitivas complexas.....14

2.4.5 Mapeamento do córtex motor.....14

2.4.6 Novas propostas.....15

2.5 Geração de mapas do córtex motor por TMS.....15

Capítulo 3: Imagem Funcional por Ressonância Magnética (fMRI) 17

3.1 Introdução....17

3.2 O contraste BOLD (Blood Oxigen Level Dependent)....19

3.3 Criação dos mapas estatísticos....20

3.3.1 Correlação Cruzada....22

3.3.2 Modelo linear geral (GLM)....23

Capítulo 4: Técnicas de Neuronavegação 25

4.1 – Introdução 25

4.2 – Sistemas de rastreamento tridimensional 27

Capítulo 5: Materiais e Métodos 29

5.1 – Caracterização do campo magnético produzido pela bobina em forma de 8....29

5.1.1– Caracterização espacial do campo magnético produzido pela bobina em forma de 8....30

5.1.2 – caracterização temporal do campo magnético produzido pelo aparelho de TMS....33

5.1.3 – Variação do campo magnético em função da distância.... 33

5.2 – Implementação dos Algoritmos de análise de fMRI....34

5.2.1 – Geração dos mapas de fMRI....35

5.2.2 – Implementação dos algoritmos de sobreposição dos mapas de fMRI sobre as imagens de MPR....36

5.3 – Desenvolvimento do software de neuronavegação....37

5.4 - Aplicação da TMS no córtex motor de voluntários assin-tomáticos....42

5.4.1 – Aquisição das imagens funcionais....42

5.4.2 – Aplicação da Estimulação Magnética Transcraniana 43

Capítulo 6: Resultados e Análises **47**

6.1 – Campo magnético produzido pela bobina em forma de 8.....47

6.1.1 –Resultados da distribuição espacial do campo magnético 47

6.1.2 – Resultados da variação temporal campo magnético 51

6.1.3 – Resultados do decaimento do campo magnético com a distâcia 53

6.2 –Algoritmos de analise de fMRI.....57

6.2.1 – Mapas de fMRI.....57

6.2.2 – Sobreposição dos mapas de fMRI sobre as imagens de MPR.....59

6.3 – O software de neuronavegação.....63

6.4 - Medias de MEP induzidos pela TMS e seu corregistro com as fMRIs.....64

Capítulo 7: Expectativas Futuras **69**

Capítulo 8: Conclusão **71**

Referências **73**

Resumo

Nos últimos 20 anos tivemos um grande avanço na neurociência e nas técnicas de avaliação do sistema nervoso em humanos em uma tentativa inicial de compreensão de seu funcionamento.

Colaboram com esse avanço técnicas como a eletroencefalografia (EEG), tomografia computadorizada (CT), tomografia por emissão de pósitron (PET), ressonância magnética funcional (fMRI), que geram mapas estatísticos de atividade cerebral, e a estimulação magnética transcraniana (TMS), que se utiliza de pulsos de campo magnético, intensos e rápidos, de forma que a taxa de variação do fluxo magnético possa produzir uma estimulação cortical.

No entanto a técnica de TMS ainda hoje utiliza parâmetros subjetivos para a determinação de um centro responsável por uma determinada atividade estimulada, os quais não possibilitam localizar com precisão a região do córtex cerebral que está sendo estimulada por um pulso magnético.

No intuito de eliminar essa subjetividade e estimularmos com precisão os centros de atividade esse trabalho realiza um estudo do co-registro das técnicas de TMS e fMRI através de um neuronavegador que possibilita encontrar estruturas cerebrais sob uma determinada posição do escalpo. Inicialmente o estimulador foi caracterizado e um mapa de intensidade de campo magnético produzido pela bobina em forma de oito ou "butterfly" foi realizado por diferentes métodos. Em seguida um neuronavegador foi desenvolvido que permite fazer uma superposição das imagens de fMRI com o padrão de campos magnéticos produzido pela bobina. Pode-se variar a posição da bobina e observarem-se as regiões que provavelmente serão estimuladas pelo campo magnético. Com isso pode-se aperfeiçoar a estimulação. Para verificar a eficiência desse método estimulou-se o córtex motor de um grupo de 10 voluntários assintomáticos. O estímulo foi monitorado através de um eletromiógrafo posicionado no músculo abdutor do polegar da mão. Os resultados indicam que com o uso da neuronavegação foi possível estimular a região motora esperada em 100% dos voluntários estudados.

Abstract

In the last 20 years we witnessed a great advance in neurosciences and evaluation techniques as an initial attempt for understanding of working principles of the human central nervous system

Techniques such as electroencephalography (EEG), positron emission tomography (EEG), functional magnetic resonance imaging (fMRI) and transcranial magnetic stimulation (TMS) have produced grate advances in the understanding of human cerebral nervous system. fMRI generates statistical maps of the cerebral activity and TMS uses intense and fast magnetic pulses to produce a high rate magnetic flux variation to produce cortical electrical stimulation.

However, even today TMS uses subjective parameters to establish an area responsible for a certain stimulated activity, that does not allow the precise cortical localization of the cortex area being stimulated by the magnetic pulse.

Aiming to overcome this subjectiveness to more precisely stimulate the activity center this work investigates the use of a co-register method based on TMS and fMRI through the use of a neuronavigator that allows the location of brain structures below a certain scalp position. Initially the TMS was characterized and a map of the magnetic field intensity produced by the eight shaped or butterfly coils was determined by different methods. After this step a neuronavigator was developed allowing a superposition of the magnetic field pattern with the fMRI images. The coil position can be varied and the possible stimulated regions can be visualized. This integration of information is expected to improve the TMS accuracy. To verify the efficacy of this method the motor cortex of 10 asymptomatic volunteers were stimulated. The stimulus was monitored with an electromyogram acquired in the hand thumb abductor muscle. The results shown that with the neuronavigation it was possible to stimulate the desired motor region in all the volunteers studied.

Capítulo 1

Introdução

A primeira observação da aplicação de campos magnéticos com a finalidade de interferir nas funções cognitivas ocorreu em 1886 quando voluntários sujeitos a altos campos magnéticos relataram a ocorrência de fosfenas, que são flashes luminosos pontuais no campo visual devido a uma estimulação magnética da retina.

Por outro lado, em 1981 um grupo de pesquisa comandado por Morton constrói um aparelho de estimulação elétrica. No entanto, essa técnica é muito inconveniente, uma vez que também estimula as fibras responsáveis pela dor no escalpo. Deste modo, as pesquisas continuaram, até que em 2 de fevereiro de 1985 um outro pesquisador, Barker (Barker, 1985), estimulou o cérebro do próprio Morton com o que chamou de estimulação magnética transcraniana (TMS do Inglês Transcranial Magnetic Stimulation), desta vez sem causar dor.

Desde então a TMS vem tendo grandes tentativas de utilização como instrumento clínico e de pesquisa em neurofisiologia, apresentando um crescimento intenso nos últimos anos. No entanto a baixa resolução espacial dessa técnica vem impondo algumas dificuldades como a estimulação de pequenas regiões cerebrais.

A baixa resolução espacial é devida a dois fatores predominantes: A grande dimensão da bobina do aparelho de TMS se comparada com as regiões a serem estimuladas e à característica dipolar dos campos magnéticos que faz com que surjam linhas de campo divergentes como pode ser observado na figura 1.1.

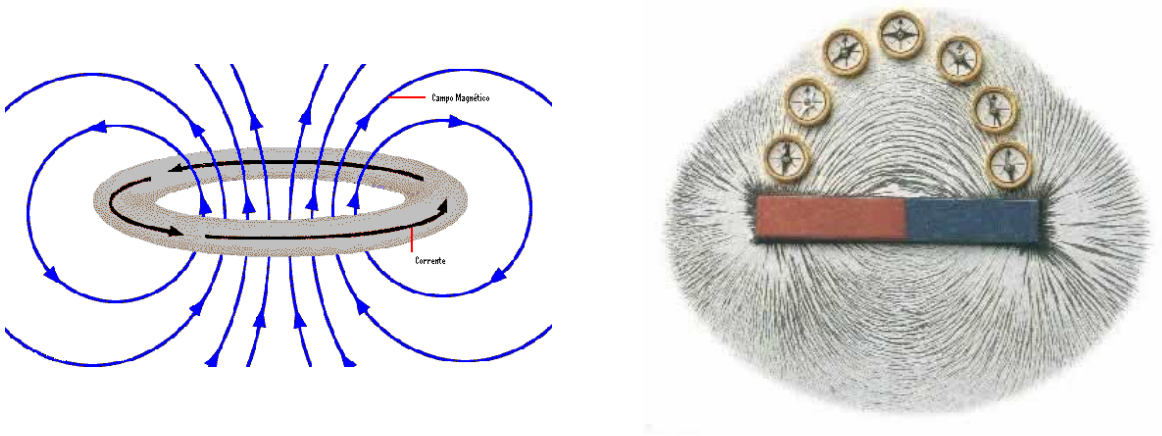


Figura 1.1 – Perfil de campo magnético. (a) Esquema de campo formado por corrente elétrica em uma espira. (b) Perfil de disposição de limalha de ferro e de bússolas na presença de um campo magnético de imã permanente.

Ao contrário que possa parecer, a estimulação cortical não é causada diretamente pelos altos campos magnéticos, mas sim pelos campos elétricos induzidos pela variação de fluxo magnético. Desta forma para que ocorra a despolarização de um grupo de neurônios é necessário não apenas campos magnéticos de alta intensidade, mas também que apresentem uma grande variação temporal, como estabelecido pela Lei de Faraday.

Para a produção deste campo é necessário que se tenha uma grande descarga de corrente elétrica quase que imediata, com variação da intensidade da ordem de milhares de amperes (kA) em um intervalo de tempo de microssegundos (μs). Para que tal descarga aconteça os fios que compõem a bobina devem apresentar baixa resistência elétrica e suportar grandes potências, com isso os fios que compõem as bobinas de TMS apresentam grandes diâmetros.

Por fim, devemos levar em conta o número de espiras. Quanto maior o número de espiras maior será o campo magnético produzido para uma mesma corrente elétrica, no entanto o aumento do número de espiras está aliado também ao aumento da resistência e da indutância, por conseguinte a constante de tempo da bobina $\tau=L/R$ irá aumentar, diminuindo a taxa de variação do campo magnético. Isso faz com que as bobinas de TMS apresentem um pequeno número de espiras, colaborando mais uma vez para que se tenham elevadas correntes passando por ela.

Uma das formas para se amenizar a baixa resolução espacial é a utilização de conformações de bobinas que privilegiem a focalização do campo elétrico induzido (Thielscher, 2004).

Uma das conformações mais utilizadas é a da bobina em forma de 8 ou "butterfly". Essa bobina é composta por dois enrolamentos dispostos lateralmente de forma que as correntes circulem em sentidos opostos, desta forma no ponto de intersecção dos dois enrolamentos o campo elétrico induzido terá intensidade dobrada devido à contribuição das correntes provenientes dos dois lados da bobina. Um radiografia da bobina "butterfly" pode ser visualizada na figura 1.2.

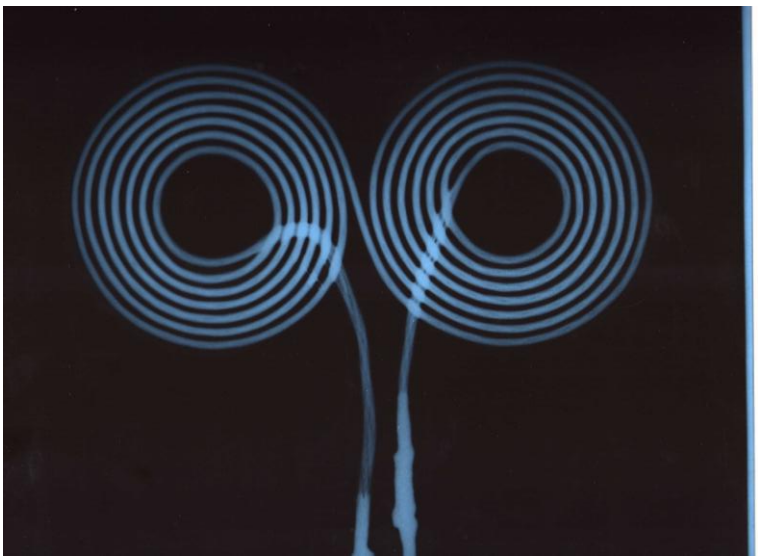


Figura 1.2 – Radiografia da bobina em forma de 8, a região mais clara é a imagem do fio que compõe a bobina.

Contrastando com a TMS, a técnica de fMRI apresenta uma melhor resolução espacial porém uma baixa resolução temporal. As fMRIs produzem mapas estatísticos de atividade cerebral gerados a partir de respostas hemodinâmicas distintas de regiões que apresentem atividade, portanto é uma medida indireta da atividade neuronal, visto que reflete mudanças no aporte de oxihemoglobina na rede capilar que irriga os tecidos excitados.

Essa técnica se vale do fenômeno conhecido por BOLD (Dependência do nível de sangue oxigenado, do Inglês: blood oxigen level dependent) como um contraste endógeno. O BOLD consiste de um aumento do fluxo sanguíneo arterial nas regiões cerebrais que apresentem atividade, no

entanto o aumento do fluxo não é proporcional ao aumento de consumo, com isso essas regiões apresentam um aumento na taxa de oxi-hemoglobina. A oxi-hemoglobina apresenta propriedades distintas da deoxi-hemoglobina, sendo a primeira diamagnética e a segunda paramagnética, fazendo com que as imagens apresentem um pequeno contraste no local de atividade.

Como o contraste é muito pequeno, inclusive se encontrando na mesma faixa de amplitude do ruído presente nestas imagens, fica impossível uma visualização direta da região que se encontra ativa. Assim torna-se necessário a utilização de ferramentas estatísticas para se inferir a atividade, portanto as fMRIs são mapas estatísticos de atividade cerebral.

Para se obter uma resposta de atividade várias imagens de uma mesma região devem ser adquiridas durante repetições de tarefas ou estímulos realizadas pelos voluntários. Depois que as imagens foram adquiridas as séries temporais de cada voxel devem ser analisadas de acordo com o paradigma aplicado.

Desta forma para nos beneficiarmos das vantagens das técnicas de TMS e fMRI é necessário fazer o seu corregistro (Herwing, 2002). Uma das técnicas computacionais que permite essa operação é a neuronavegação.

A neuronavegação nada mais é do que o manuseio de imagens neurológicas digitais, tratando-as como objetos virtuais em 3 dimensões, o que possibilita inspeções anatômicas e funcionais sem a necessidade de uma intervenção direta no órgão a ser estudado.

A técnica de neuronavegação pode ser enriquecida quando corregistramos a posição física de um voluntário com a sua imagem, que pode ser interpretado como sua posição virtual. Desta forma podemos localizar qualquer ponto físico em coordenadas da imagem.

Como as imagens utilizadas são imagens tomográficas, essa técnica torna possível encontrar estruturas anatômicas internas sob uma dada região do escalpo. Hoje, os computadores de grande velocidade de processamento aliado ao grande desenvolvimento dos softwares na área de realidade virtual permitem que esse corregistro seja realizado em tempo real. Com isso é possível fazer a localização instantânea de uma região.

Uma vez que estruturas internas podem ser localizadas a partir de posições físicas externas, torna-se possível o corregistro dos mapas de TMS com os mapas de fMRI.

Os mapas de TMS são essencialmente da região motora e gerados pelos valores de amplitude do potencial evocado motor (MEP, do Inglês: Motor evoked potential). Quando é realizada uma TMS pode ocorrer a despolarização de um grupo de neurônios sobre a ação do campo elétrico induzido, essa despolarização pode se propagar e, se for o caso de um córtex motor, chegar até o músculo relacionado a esse córtex causando uma contração, a esse potencial induzido da-se o nome de MEP.

No mapeamento por TMS parte-se do pressuposto de que regiões cerebrais estimuladas com a mesma intensidade de campo e que apresentem maior MEP tem mais afinidade com o músculo em questão, melhor dizendo estão mais próximas do centro de atividade. Desta forma uma vez que é definido um centro de atividade se fazem varreduras nas regiões adjacentes e se lhes atribui valores de intensidade de MEP. Assim os mapas de atividade da TMS são medidas de intensidade de MEP.

* * *

Capítulo 2

A Estimulação Magnética Transcraniana

2.1 – Introdução

Atualmente o grande interesse em estudos em neurociência, que dão os primeiros passos para se conhecer o funcionamento do cérebro, faz com que aumentem as pesquisas sobre métodos e formas não invasivas de interação em funções cognitivas. Com isso nessas últimas duas décadas ocorreu um grande desenvolvimento de novas técnicas de investigação do sistema nervoso central, como é o caso da Estimulação Magnética Transcraniana e as Imagens Funcionais por Ressonância Magnética.

A Estimulação Magnética Transcraniana é uma técnica que utiliza pulsos magnéticos rápidos e de alta intensidade para despolarizar regiões do córtex cerebral, e assim propagar um estímulo neuronal e causar um efeito no órgão alvo, como por exemplo, uma contração involuntária de um determinado músculo.

O interesse de aplicação da TMS hoje pode se divido em dois grandes grupos, o primeiro como forma de investigação de funções cognitivas em estudos de neurociências, e o segundo em aplicações clínicas no tratamento de algumas doenças como a depressão, que ainda hoje geram muitas controvérsias.

No caso de aplicação de TMS em investigações de funções cognitivas é possível encontrar mapas de atividade cerebral de regiões corticais motoras. Esses mapas gerados são de grande importância não apenas em estudos de neurociência, mas também para se conhecer a funcionalidade de um determinado córtex, em casos de regiões corticais danificadas como em pacientes com AVC.

Muitos outros estudos podem ser realizados com TMS uma vez que a técnica possibilita uma ação direta sobre regiões corticais, desta forma é possível, por exemplo, medir o tempo de transito de um impulso nervoso pelo trato corticoespinal, e estudos de funções cognitivas de ipsi ou contralateralidade.

Já nas aplicações clínicas geralmente se utilizam da TMS repetitiva, i.e., aplicações de vários pulsos em intervalos de tempo iguais em uma região de interesse com a intenção de aumentar ou reduzir a atividade desta região. No entanto ainda não estão bem esclarecidos os efeitos das aplicações rítmicas bem como suas variáveis (como freqüência e tempo de aplicação) na rede neural de um determinado córtex.

Ainda que a TMS seja uma técnica recente e ainda careça muito de estudos para seja completamente fundamentada, hoje ela já se apresenta como uma excelente alternativa nos estudos das funcionalidades cerebrais, pois além de não ser invasiva, ser indolor e trazer desconfortos mínimos para o voluntário, é uma técnica de baixo custo e de fácil aplicação, e permite intervenções em funções cognitivas instantaneamente não deixando seqüelas e não carecendo de tempo de latência.

2.2 – Aspectos físicos

O funcionamento do TMS é baseado na lei de Faraday, na qual uma variação de fluxo magnético gera um campo elétrico, como demonstrado na equação 1.

$$\vec{\nabla} \wedge \vec{E}(\vec{r},t) = \frac{\partial}{\partial t}\vec{B}(\vec{r},t) \qquad (1)$$

Sendo E o campo elétrico, B o campo magnético, r vetor posição espacial e t o tempo.

Para a geração do pulso magnético o aparelho de TMS utiliza capacitores para armazenar uma grande quantidade de energia. Estes capacitores (C) são então ligados em série com a bobina (L) de estimulação por uma chave de estado sólido (S), que abre e fecha o circuito, esquematizada na figura 2.1.

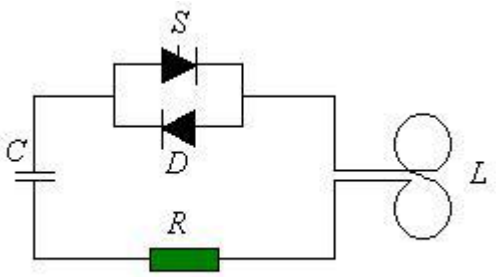


Figura 2.1 - Esquema do circuito do aparelho de TMS. C indica o capacitor que armazena a carga, R é um resistor de dissipação de energia L é a bobina de estimulação, S é a chave de disparo e D é um diodo que permite o refluxo de corrente para evitar aquecimento excessivo na bobina.

Os capacitores armazenam em torno de 3kV e , quando o circuito é fechado, geram uma corrente de pico da ordem de 10 kA, sendo que o pulso total tem aproximadamente 300 μs. Essa corrente gera um campo magnético na bobina de estimulação da ordem de 1 a 2 T.

Para a aplicação em TMS são utilizadas bobinas circulares e em forma de 8 (oito). As bobinas circulares apresentam um alto fluxo de campo magnético em seu eixo central, que diminui à medida que se afasta dele. A variação deste fluxo magnético gera um campo elétrico circular em torno do eixo central. Quando utilizada para estimulações corticais, a bobina circular despolariza grandes áreas, pois o campo elétrico produzido pela variação de fluxo magnético são circulares e a anisotropia do meio faz com que ocorra grande variações no campo elétrrico (Miranda, 2003).

Já as bobinas em forma de 8 são mais focais. São constituídas de duas bobinas circulares posicionadas lateralmente, com correntes em sentidos opostos (figura 1.2). Essas correntes geram linhas de campo magnético na direção do eixo de cada bobina, no entanto em sentidos opostos, segundo a lei de Lenz. Pela lei Faraday (equação 1) a variação deste fluxo irá gerar campos elétricos circulares. Como os fluxos magnéticos que saem de cada bobina estão em sentidos opostos, os campos elétricos gerados pela variação destes fluxos também estarão em sentidos opostos, se somando na junção das duas bobinas.

Desta forma, quando o pulso magnético for aplicado ao córtex, o ponto com maior probabilidade de que ocorra uma despolarização será a região localizada abaixo da junção entre as duas

bobinas que compõem a bobina em forma de 8 (Hallett, 2000), tornando-a mais focal do que a bobina circular.

A figura 2.2 mostra um esquema de correntes e pulsos magnéticos produzidos pelas bobinas em forma de 8 e circulares, bem como os respectivos campos elétrico induzidos.

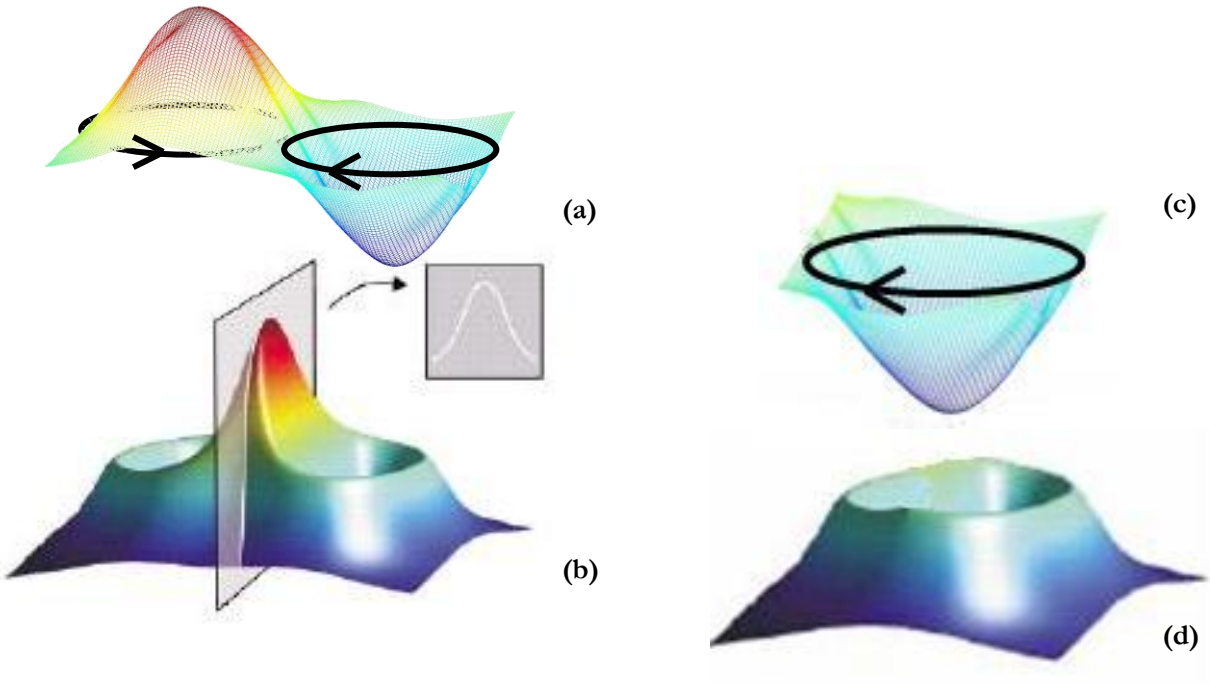


Figura 2.2 – (a) Esquema de corrente na bobina em forma de 8, bem como a intensidade de campo produzida pelo pulso magnético sob toda a extensão da bobina; (b) representação do campo elétricos induzido pelo pulso magnético gerado na bobina em forma de 8; (c) mesmo que (a) para a bobina circular; (d) mesmo que (b) para bobina circular.

2.3 – Modalidades de TMS

2.3.1 – TMS de pulso único (pTMS)

A estimulação de pulso único é a técnica mais amplamente utilizada, não apenas por ser a técnica mais segura, como também por ser mais simples. Como seu próprio nome diz, consiste em aplicar um único pulso sobre o escalpo na tentativa de estimular uma única vez o córtex sob a região de aplicação, ou estimular várias vezes, no entanto com tempos entre pulsos longos e variados.

O pTMS pode ser utilizado para mapeamento de córtex motor, onde se estimula uma dada região do córtex motor e mede-se a resposta elétrica no músculo alvo com um EMG. Pode também ser utilizada em medidas de tempo de transito do impulso desde a sua geração no córtex até a contração do músculo alvo.

2.3.2 – TMS repetitiva (rTMS)

A estimulação repetitiva se utiliza da aplicação rítmica de pulsos magnéticos em uma mesma região. Uma sessão de rTMS pode levar de poucos minutos a horas, variando para cada tipo de protocolo. No entanto essa técnica é a que traz as maiores polêmicas aliado às maiores esperanças em todo o contexto das aplicações do TMS. Isso porque a técnica de rTMS se baseia na premissa de que pulsos de baixa freqüência, i.e, inferiores a 1 Hz aplicados a uma dada região cortical podem deprimir a funcionalidade desta por alguns minutos ou horas, causando um fenômeno batizado de lesão temporária virtual. Em contrapartida estimulações com freqüências superiores a 1 Hz poderiam causar uma excitabilidade no córtex estimulado (Allen, 2007 & Bestmann 2008).

Com isso essa técnica está sendo muito estudada para a aplicação clínica em problemas neurofisiológicos como a depressão e esquizofrenia. No entanto até hoje não se encontrou nenhuma comprovação de que esta técnica seja eficaz.

2.3.3 – TMS com aplicação de trens de pulso (tTMS)

A estimulação com aplicação de trens de pulso consiste na emissão de 2 ou mais pulsos pareados, i.e., com um pequeno intervalo entre eles. Existem alguns estudos sobre a aplicação de tTMS em inibição e facilitação intracortical, que consiste em aplicar dois pulsos pareados e verificar alterações na amplitude do potencial evocado no músculo alvo.

2.4 – Aplicações do TMS

2.4.1 – Depressão

Uma das áreas de atuação clínica que está sendo mais estudada é a aplicação de TMS em tratamentos é na amenização dos sintomas da depressão. O tratamento se baseia na hipótese de que o córtex dorsolateral pré-frontal (CDLPF) esquerdo modula positivamente o humor, enquanto o direito modula negativamente.

Empiricamente supõe-se que pulsos de baixas freqüências aplicados no córtex produzem uma depressão da atividade local, o que pode ser chamado de estimulação negativa, enquanto que pulsos de alta freqüência aumentam a atividade local, estimulando positivamente.

Desta forma pulsos de baixa freqüência são aplicados no CDLPF direito enquanto pulsos de altas freqüências são aplicados no CDLPF esquerdo, na tentativa de deprimir os efeitos produzidos pelo lobo direito e aumentar a atividade do lobo esquerdo.

Com a aplicação destes pulsos existem estudos que mostram uma diminuição nas taxas de depressão de Hamilton (medida estatística), bem como uma aparente melhora clínica. Contudo estes estudos recentes ainda apresentam uma grande heterogeneidade nos resultados quando se comparam respostas de diferentes voluntários, podendo apresentar resultados diferentes para repetições de experimento para um único voluntário (Herrmann, 2006).

2.4.2 – Esquizofrenia

A esquizofrenia é definida por sintomas positivos (audição e alucinação), bem como sintomas negativos (isolamento social e agressividade). Baseado em estudos que evidenciam que o C-DLPF modula o humor (George, 2000 & Herrmann, 2006), estimulações de alta freqüência são realizadas no lobo esquerdo desta região, intencionando diminuir os sintomas negativos da esquizofrenia.

Por outro lado investigações de neuroimagens sugerem que o córtex temporoparietal (CTP) está relacionado com psicopatologias. Estudos revelam que esta região está correlacionada em muitos casos com os sintomas positivos da esquizofrenia, como reporta G. Saba em seu artigo de revisão (Saba, 2006).

Na tentativa de diminuir os efeitos dos sintomas positivos, muitos estudos estão sendo realizados com sessões de rTMS de baixa freqüência na região do CTP, diminuindo assim a atividade desta região.

2.4.3 – Epilepsia

A epilepsia é uma doença causada pela alteração temporária e reversível do funcionamento do cérebro, que não tenha sido causada por febre, drogas ou distúrbios metabólicos. Durante alguns segundos ou minutos, partes do cérebro emitem sinais incorretos, que podem ficar restritos a esse local ou espalhar-se por grandes áreas do cérebro. Devido a esses sinais, o epilético pode apresentar convulsões ou ausências (Liga Brasileira de Epilepsia, 2008).

Nos casos de epilepsias incontroláveis, nos quais o paciente continua a ter crises regulares mesmo com medicamentos, são realizadas cirurgias para a retirada das regiões que emitem o sinal anômalo, que pode ser chamado de foco epilético.

Entretanto hoje existem estudos para aplicação de TMS nestes pacientes na tentativa de diminuir o número de crises, com aplicação de rTMS de baixa freqüência nos focos epiléticos (Joo, 2006), diminuindo a atividade elétrica destas regiões.

2.4.4 – Estudos de funções cognitivas complexas

Funções cognitivas de maior complexidade podem ser estudadas, como o processamento semântico e fonológico da audição no estudo de J. Andoh que estimula as regiões de Wernicke e Broca e analisa os tempos de resposta dos voluntários em relação a funções ligadas à linguagem (Andoh, 2005).

O funcionamento da memória também tem sido bastante explorado como nos estudos de B. Luber que mostra aplicações de diferentes freqüências no lobo parietal e CDLPF (Luber, 2007). Uma visão mais ampla é mostrada no artigo de revisão de F. M. Mottaghy (Mottaghy, 2006), onde este relata vários estudos de aplicação de TMS no CDLPF para o estudo de funcionamento da memória.

2.4.5 – Mapeamento de córtex motor

A TMS pode ser utilizada para mapeamento de atividade cortical motora, assim como as técnicas de fMRI, MEG, PET e SPECT. Para tanto a TMS se vale do pressuposto que uma região cortical motora que for estimulada com uma dada intensidade, respondera com a geração de um potencial evocado no músculo relativo àquela região cortical. Além disso, a intensidade do MEP está relacionada com a intensidade do pulso aplicado, bem como o número de neurônios recrutados para aquela tarefa.

Desta forma aplicando-se pulsos de uma mesma intensidade em uma dada região motora e comparando a intensidade de seus MEPs, pode-se inferir quais posições apresentam maior afinida-

de com o músculo alvo, que se pressupõe que seja a região de maior ativação cortical quando aquele músculo executa uma tarefa.

2.4.6 – Novas propostas

Novas propostas de aplicação de TMS têm surgido com grande freqüência, uma vez que a técnica é muito recente, bem como a utilização de novas técnicas de imagem digitais como a fMRI e a neuronavegação, permitindo que novas regiões cerebrais sejam acessadas.

Estudos recentes como o do Joan Albert Camprodon realizados no *Center for Noninvasive Brain Stimulation, Harvard Medical School,* prometem uma sensível redução da dependência química em viciados em cocaína com uma única sessão de rTMS (Camprodon, 2006).

2.5 – Mapeamento do córtex motor por TMS

Uma das formas de se medir o quanto uma região cortical está relacionada com um músculo, ou um grupo muscular é através da TMS.

Nessa técnica os pulsos magnéticos são aplicados sobre o escalpo, e podem induzir uma despolarização de um grupo de neurônios. Se essa despolarização for grande o suficiente ela pode se propagar pelo trato corticoespinal e seguir até o músculo alvo, e gerar um potencial evocado.

Assim, o MEP pode ser medido com um eletromiógrafo posicionado na região que sofre a ação da estimulação. Espera-se que quanto maior o estímulo aplicado na região cortical mais intensa será a resposta das fibras musculares, possibilitando assim gerar um mapa de intensidade de ativação muscular por excitação cortical.

Para a geração destes mapas, a bobina deve ser deslocada sobre o escalpo do voluntário usando o prévio conhecimento da região a ser estimulada, que pode ser proveniente de marcas esterotáxicas e mapas de neuroanatomia, ou guiados por um sistema de neuronavegação (Bohning, 2003).

Uma vez determinada qual a região no escalpo que se encontra sobre o córtex motor, deve-se encontrar nessa região qual é o ponto de máxima atividade, ou o chamado *"hot spot"*. Esse ponto pode ser encontrado fazendo várias estimulações com a mesma intensidade nesta região e encontrando o ponto que corresponde ao maior MEP.

Uma vez que se conhece o *hot spot* do voluntário para um determinado músculo alvo, deve-se encontrar qual é o seu limiar motor. Para tanto o centro de máxima intensidade de campo da bobina deve ser posicionado no centro de atividade e a intensidade do pulso deve ser diminuída até o seu limiar motor, que pode ser definido como a intensidade mínima que faz com que o voluntário apresente no mínimo 5 MEP de 10 pulsos aplicados em seu *hot spot* (Conforto, 2004).

Uma vez conhecido o *hot spot* e o limiar motor de um voluntário, dá-se início ao protocolo de mapeamento escolhido, que consiste em ajustar a intensidade do pulso magnético em torno de 120% do limiar motor, e fazer estimulações no *hot spot* e nos pontos adjacentes, que em geral distam 0,5 a 1 cm entre si podendo cobrir áreas de um retângulo alguns centímetros de lado.

Os pulsos gerados podem despolarizar grandes áreas e são extremamente dependentes do posicionamento da bobina, desta forma pequenas variações da posição da bobina durante a aplicação do pulso podem causar grandes variações de MEP (Guggisberg, 2001). Desta forma para que o valor medido do potencial evocado seja significativo, devem-se realizar várias estimulações na mesma região e coletar os vários MEP produzidos e deles extrair uma média.

* * *

Capítulo 3

Imagens de ressonância magnética funcional (fMRI)

3.1 – Introdução

Em 1992, Kenneth Kwong (Kwong*, et al.,* 1992), e Seiji Ogawa (Ogawa*, et al.*, 1992) propuseram um método para quantificar atividade cerebral pela utilização de um contraste endógeno, atualmente conhecido por BOLD (Blood Oxygen Level Dependent).

Esse efeito parte do princípio que a deoxi-hemoglobina e a oxi-hemoglobina possuem características magnéticas distintas, sendo a primeira paramagnética, enquanto a segunda é diamagnética. Durante períodos de atividade observou-se um aumento do fluxo sangüíneo local, o qual foi chamado de fluxo sanguíneo regional cerebral (rCBF*, do inglês:* Regional cerebral blood flow) (Belliveau, et al., 1991). A combinação entre o aumento do CBF sem um aumento no consumo de oxigênio na mesma intensidade, que ocorre durante os estados de atividade cerebral, provoca uma diminuição da concentração local de hemoglobina desoxigenada, que por sua vez altera localmente o contraste das imagens. Infelizmente, as alterações no contraste das imagens não são grandes, da ordem de 3%, o que impossibilita uma inspeção visual direta, tornando necessária a utilização de algoritmos computacionais de identificação dessas áreas (Cox, 1999).

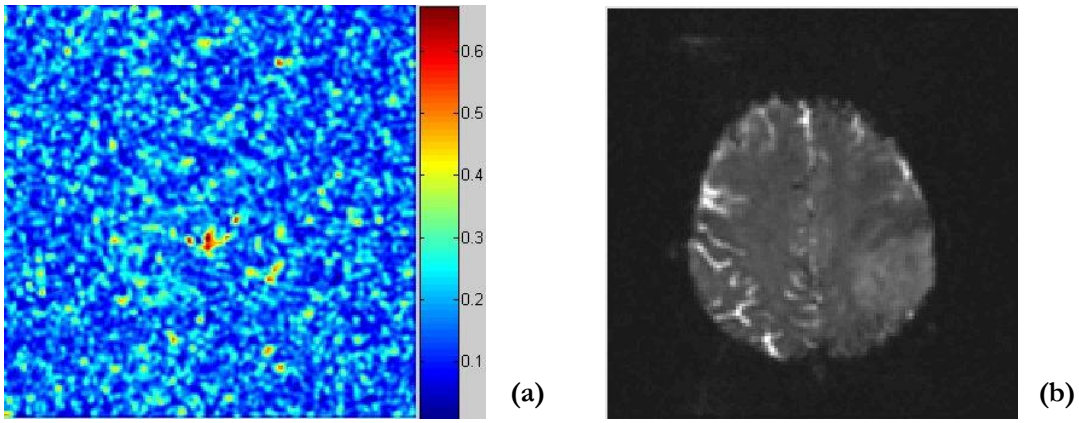


Figura 3.1. (a) Mapa estatístico gerado por correlação cruzada a partir das series temporais, do conjunto de EPI gerados por um protocolo motor; (b) Exemplo de uma EPI.

Na figura 3.1 mostramos uma imagem típica, obtida em um exame de fMRI bem como o resultado de um processamento de correlação cruzada. Nesse conjunto de imagens, o paciente foi submetido a um protocolo de movimentação ativa dos dedos da mão direita. No lado esquerdo da figura 3.1 observamos áreas de alta probabilidade de corresponderem à atividade cerebral condizente ao estímulo motor (áreas avermelhadas).

Em geral, a análise dessas imagens é realizada pela comparação entre diferentes estados neurofisiológicos, definidos pela condição ativa ao estímulo (ou tarefa) e de repouso, deste modo uma das formas mais comuns de análise é montar uma função preditora e aplicar um teste do tipo modelo linear geral (GLM, do Inglês: General Linear Model), e compará-la às séries temporais dos voxels, esse processo irá fornecer um mapa estatístico. Além disso, outras estratégias de análise, como o uso de métodos entrópicos, vêm sendo propostas ao longo dos anos, possibilitando a obtenção de características interessantes nessa modalidade de imagem (de Araujo, 2003).

A fMRI desde o seu surgimento tem encontrado uma vasta aplicação tanto clínica quanto em estudos de neurociência básica. Além de possibilitar o estudo de funções cognitivas ainda não totalmente caracterizadas, essa modalidade de neuroimagem abre novas perspectivas de aplicação no ambiente hospitalar, em especial no mapeamento pré-cirúrgico de funções primárias de pacien-

tes indicados à cirurgia, podendo contribuir fundamentalmente na avaliação, planejamento e segurança do ato cirúrgico (Clare, 1998).

3.2 - O Contraste BOLD (Blood Oxigen Level Dependence)

Para que seja possível localizar as regiões que se encontram em atividade é necessário que esta apresente alguma propriedade que a diferencie dos outros tecidos. Nos exames de PET (Positron Emission Tomography), por exemplo, é utilizada glicose com marcadores radioativos emissores de pósitrons, desta forma os tecidos que apresentam um maior metabolismo estarão consumindo mais glicose, por conseqüência apresentarão um sinal mais forte.

No caso do PET então temos um contraste exógeno, que é a glicose radioativa. Nos exames de fMRI é utilizado um contraste endógeno, i.e., próprio do organismo sob estudo, que é o sangue oxigenado, ou melhor dizendo a molécula de oxi-hemoglobina.

A molécula de oxi-hemoglobina tem características diamagnéticas, enquanto a hemoglobina desoxigenada apresenta características paramagnéticas, o que faz com que sua susceptibilidade magnética seja em torno de 20% maior que a da hemoglobina oxigenada (Huettel, 2004).

Outro fator que vem a calhar para que essas propriedades magnéticas distintas da hemoglobina se tornem um contraste é o CBF (Cerebral Blood Flow). O CBF consiste no fato de que os capilares próximos da região cerebral que está ativa apresentam uma vasodilatação, fazendo com que aumente o fluxo de sangue arterial nas regiões que estão apresentando alta atividade, no entanto esse aumento de oxi-hemoglobina não é proporcional ao aumento de seu consumo, desta forma as regiões cerebrais que apresentam atividade experimentam um aumento líquido da taxa de oxi-hemoglobina em relação à deoxi-hemoglobina.

Esse aumento da taxa de oxi-hemoglobina causa uma queda na susceptibilidade magnética local, com isso o tempo de relaxação transversal dos spins nucleares irá aumentar. Esse tempo de relaxação transversal está relacionado com T2*, portanto ele terá um aumento nas regiões com menor susceptibilidade magnética, dando um brilho maior nas imagens por ressonância magnética.

No entanto o contraste produzido pelo efeito BOLD é da ordem de 5%, ficando na mesma faixa da amplitude do ruído presente nessas imagens. Desta forma para se visualizar as regiões ativas é necessário a aplicação de algoritmos estatísticos para a sua detecção.

3.3 – Criação dos mapas estatísticos

Para se analisar o comportamento hemodinâmico de regiões cerebrais é desejável que sejam utilizadas imagens com alta freqüência temporal e sejam sensíveis a variações locais de campo, por isso são utilizadas as imagens eco-planares (EPI).

As imagens eco-planares são imagens rápidas ponderadas em T2* que apresentam dimensões de 64x64 ou 128x128 pixels, apresentando baixa resolução anatômica, porém uma grande resolução temporal.

Nas fMRIs o objetivo é conhecer a variação da resposta hemodinâmica de certas regiões cerebrais, desta forma as EPIs são utilizadas para gerar as séries temporais, que podem ser entendidas como a variação de brilho de um dado pixel no tempo.

Para tanto são realizadas várias tomografias de uma mesma fatia em estados neurofisiológicos distintos. Essas imagens devem ser organizadas então em um volume cuja profundidade corresponda ao tempo. Destes volumes temporais são retirados os mapas estatísticos de atividade cerebral.

Devido à baixa resolução anatômica destas imagens é comum sobrepor esses mapas em imagens de alta resolução anatômica, como é o caso das imagens de reconstrução multiplanares (MPR).

As EPI saem do tomógrafo na forma de mosaico, i.e., todo o volume cerebral varrido encontra-se em uma única imagem, que pode ser visualizado na figura 3.2.a. Para a realização dos cálculos estatísticos é necessário desmembrá-las em volumes temporais, figura 3.2.b.

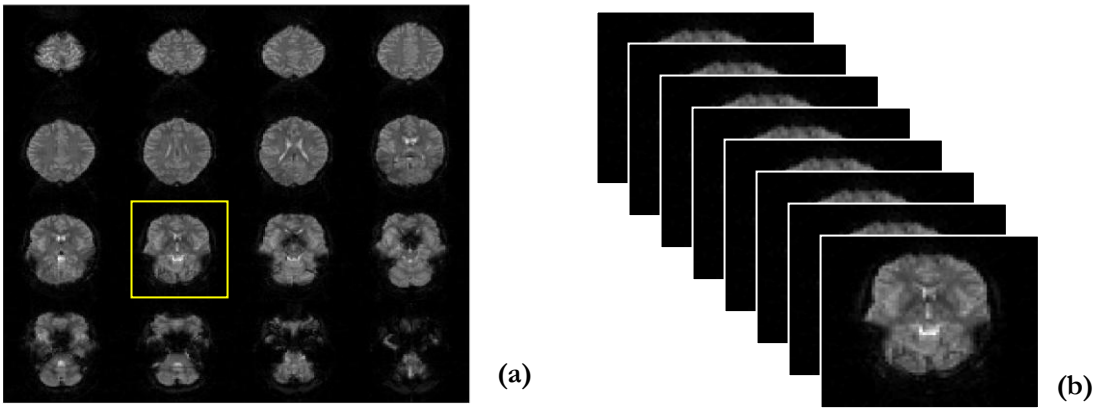


Figura 3.2– (a) Imagem das EPI em formato de mosaico. (b) Esquema de volume temporal das EPI para a realização dos cálculos estatísticos.

Uma vez que as imagens de EPI se encontram dispostas temporalmente, é possível aplicar os algoritmos estatísticos, sendo que os mais comuns são a correlação cruzada e o GLM.

Para a aplicação destes algoritmos é preciso conhecer como está variando o estado neurofisiológico da região de interesse. Nesse sentido alguns paradigmas foram criados como é o caso do paradigma em bloco, que é um protocolo no qual o voluntário fica um período em repouso e um período realizando alguma atividade e o evento relacionado no qual o voluntário realiza alguma tarefa em tempos espaçados (de Araújo, 2001). Esperamos que quando o voluntário estiver realizando atividade, nas regiões relacionadas ocorra um aumento da taxa de oxi-hemoglobina, causando um aumento no contraste da imagem.

Idealmente espera-se que no paradigma em bloco as séries temporais se comportem como ondas quadradas. Desta forma podemos tomá-la como a função preditora a qual se valerão os testes estatísticos.

3.3.1 – Correlação Cruzada

A correlação cruzada é um teste estatístico que mede o grau de proximidade entre duas variáveis aleatórias representadas aqui por X e Y. O coeficiente de correlação $\varrho_{X,Y}$, traz informação de intensidade e direção com as quais as duas variáveis se relacionam.

Existem vários métodos para se calcular a correlação entre duas variáveis, o mais conhecido é o coeficiente de correlação de Pearson. Nesse método o coeficiente de correlação é dado pela divisão da covariância das duas variáveis por seus respectivos desvio padrão σ_X e σ_Y demonstrado na equação 3.1. Lembrando que E é o operador matemático valor esperado, mostrado na equação 3.2, sendo que μ_X e μ_Y o valor esperado para X e Y respectivamente, e $p(x_i)$ é a função densidade de probabilidade dos elementos de X.

$$\rho_{X,Y} = \frac{\mathrm{cov}(X,Y)}{\sigma_X \sigma_Y} = \frac{E((X-\mu_X)(Y-\mu_Y))}{\sigma_X \sigma_Y} \quad (3.1)$$

$$E[X] = \sum_{i=1}^{\infty} x_i p(x_i) \quad (3.2)$$

Como $\mu_X = E(X)$ e $\sigma_X^2 = E(X)^2 - E(X)^2$, podemos reescrever a equação 3.1 da seguinte forma:

$$\rho_{X,Y} = \frac{E(XY) - E(X)E(Y)}{\sqrt{E(X^2) - E^2(X)}\sqrt{E(Y^2) - E^2(Y)}} \quad (3.3)$$

O coeficiente de correlação pode assumir valores entre -1 e 1, sendo que o módulo do coeficiente indica qual é a proximidade de relacionamento entre as duas variáveis, e o sinal indica o sentido. Desta forma quando o módulo for 1 podemos dizer que as variáveis tem o máximo de

correlação e se for 0, elas são independentes, já quando o sinal é positivo indica que as variáveis vão no mesmo sentido, e quando o sinal é negativo vão em sentidos opostos.

3.3.2 – Modelo linear geral (GLM)

A idéia central do GLM é que uma observável y seja a combinação linear de vários outros fatores x_n acrescido de um termo de erro e. Desta forma temos que os parâmetros a_n indicam quanto cada fator contribui para reconstruir o valor medido como mostrado na equação 3.4.

$$y = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + \ldots + a_n x_n + e \qquad (3.4)$$

Para a resolução do GLM é necessário conhecer como o experimento deve variar ao longo das seqüências para poder montar as funções fatores, desta forma podemos montar uma equação matricial que resuma toda a operação matemática envolvida para todos os dados de uma amostra:

$$Y_{n \times V} = G_{n \times f} \cdot \beta_{f \times V} + \varepsilon_{n \times V} \qquad (3.5)$$

Na equação 3.5 Y é a matriz de resultados experimentais, onde as linhas representam a variação no tempo e as colunas o número da amostra, G é a matriz "design" sendo que o número de linhas é a variação temporal e as colunas o número de fatores para a reconstrução da observável, β é a matriz de parâmetros que pondera os valores de G, sendo suas linhas o número de fatores e o de colunas o número de amostras do experimento e por fim ε que traz os erros entre os valores medidos e os valores encontrados pela combinação linear e tem a mesma dimensão de Y.

Uma vez que a equação 3.5 está montada, deve-se fazer ajustes nos parâmetros para a minimização dos erros em outras palavras, a matriz ε que também pode ser chamada de função custo deve ser minimizada, sendo ela a única variável dependente da equação.

Uma vez minimizada a função custo podemos chamá-la de matriz de resíduos, e para se conhecer a distância entre a medida experimental e o valor obtido pela combinação linear, o GLM se utiliza erros mínimo quadrático, que consiste em somar o quadrado dos resíduos de uma dada amostra.

Para testar a significância estatística de um dado modelo a amplitude associada a uma amostra deve ser dividida por seu respectivo resíduo, que sobre a hipótese nula deve seguir uma distribuição F, e sua significância estatística pode ser calculada em função de seus graus de liberdade.

* * *

Capítulo 4

Técnicas de Neuronavegação

4.1 – Introdução

A neuronavegação é uma técnica de neuroimagem que se utiliza de reconstruções volumétricas de imagens tomográficas de cabeça para a visualização de estruturas específicas como, por exemplo, regiões cerebrais como o giro pré-central e o hipocampo (Haase, 1999).

Para encontrar essas estruturas os algoritmos de neuronavegação se utilizam de ferramentas gráficas como segmentação da imagem, rotação do volume e interpolação dos voxels, de forma que o operador consiga visualizar ou isolar uma determinada estrutura com facilidade, tornando possível manusear esse objeto virtual com a maior proximidade de um objeto real (Shahidi, 1998). Um exemplo de visualização de imagens utilizadas em neuronavegação pode ser visto na figura 4.1:

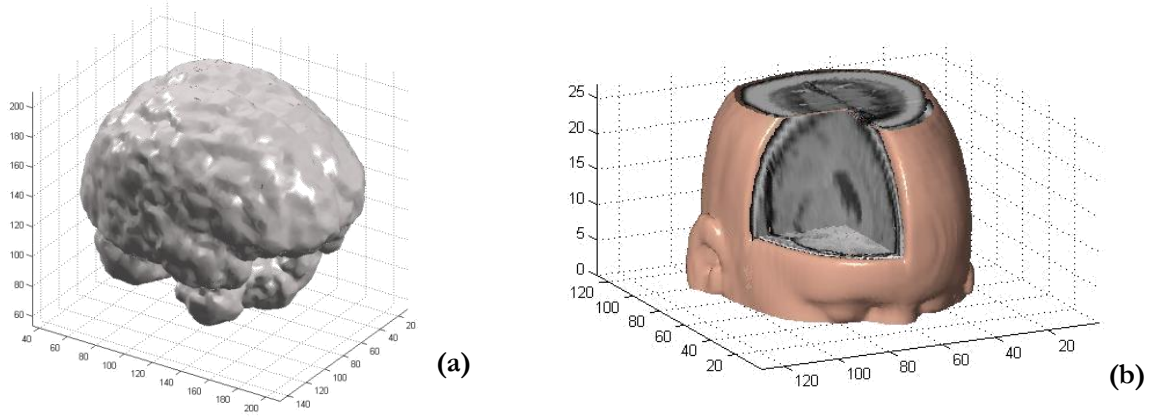


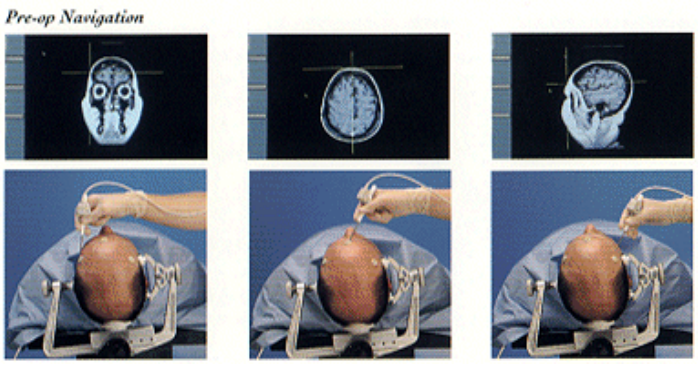
Figura 4.1 – Reconstrução volumétrica de uma MRI.(a) Reconstrução volumétrica de um cérebro humano obtido a partir de uma segmentação dessa estrutura da MRI de cabeça.(b) Nessa figura pode se observar tanto estruturas externas como todo o escalpo do voluntário bem como estruturas internas como parte do cérebro através de cortes realizados nos 3 eixos.

Outra característica importante da neuronavegação é o corregistro da posição da imagem, i.e., objeto virtual, com a posição do voluntário o qual pertencem as imagens, que pode ser tratado com objeto real.

Esse corregistro pode ser efetuado através de marcas que possam ser encontradas tanto no objeto real com no virtual. Em geral são utilizados como marcadores pontos estereotáxicos (Gusmão, 1999). Todo objeto virtual existe dentro de um sistema fixo de coordenadas, que pode ser representado pela posição de um dado voxel na imagem, ou melhor dizendo, a posição da célula na matriz tridimensional na qual o objeto virtual está armazenado.

Já para adquirir a posição do objeto real é necessário primeiro criar um sistema de coordenadas no qual ele seja representado. Esse sistema pode ser extremamente simples como um apoiador de cabeça que a imobilize e com réguas para fazer leitura do espaço, ou se utilizar de tecnologia de rastreamento espacial como detectores eletromagnéticos e ópticos que são sensíveis nos seis graus de liberdade.

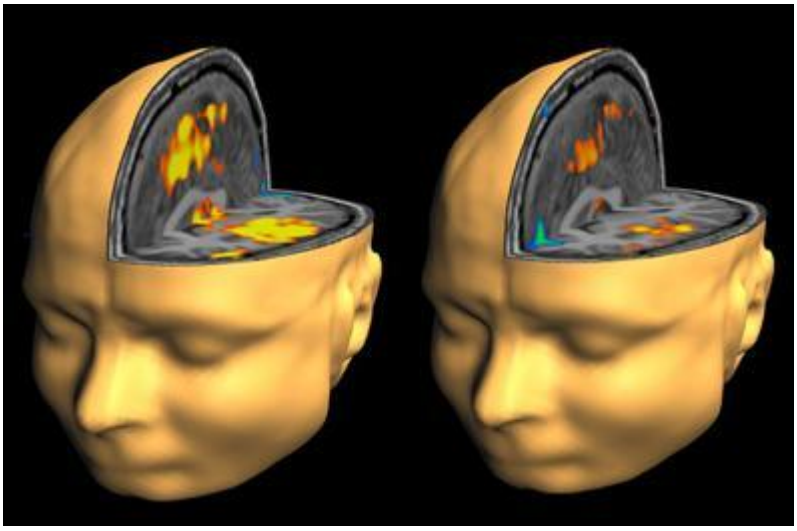
Em geral é muito mais cômodo e preciso utilizar de sistemas de rastreio, pois além de evitar a fixação da cabeça dos voluntários os rastreadores são digitalizados e podem ser conectados a PCs, desta forma a posição encontrada pelos rastreadores pode alimentar diretamente os softwares de neuronavegação, com isso as posições encontradas no objeto real podem ser corregistradas como objeto virtual em tempo real. Um exemplo de corregistro entre objetos reais e virtuais pode ser visualizado na figura 4.2.



4.2 – Corregistro das posições real e virtual, utilizando se de um sistema de neuronavegação. Imagen retirada do site "Buffalo Neurosugery Group" (http://buffaloneuro.com/cranial/brain%20tumors.htm).

Na figura 4.2 podemos notar que o operador posiciona uma sonda sobre o escalpo de um voluntário, sendo que a posição apontada em sua cabeça aparece na sua respectiva imagem que se localiza diretamente acima como o ponto de intersecção de duas linhas que se cruzam.

É possível também aliar às imagens de neuronavegação imagens funcionais, desta forma ao localizar uma posição sob o escalpo podemos além de conhecer as estruturas anatômicas conhecer também a atividade neural daquela região. Para tanto é preciso corregistrar com as imagens estruturais as imagens funcionais como as fMRIs ou PET, e alimentar o software de neuronavegação com essas imagens hibridas, como mostrado na figura 4.3.



4.3 – Corregistro das técnicas de imagens funcionais (fMRI) com imagens tridimensionais utilizadas em neuronavegação. Imagem retirada do site "Human Interface Technology Laboratory" (http://www.hitl.washington.edu/projects/magnet/).

4.2 – Sistemas de rastreamento tridimensional

O sistema de rastreio magnético se utiliza de campos eletromagnéticos para a determinação da posição e orientação de objetos remotos. Essa tecnologia é baseada na geração de campos próximos de baixa freqüência produzidos por um conjunto de três antenas estacionárias concêntricas denominadas de transmissor.

Esse campo gerado pode ser detectado por outro conjunto de três antenas concêntricas que deve ser posicionado a certa distância do transmissor, a esse conjunto de antenas remoto é dado o nome de receptor.

O sinal gerado pela excitação do receptor alimenta um algoritmo matemático que calcula a sua posição e orientação relativa ao transmissor.

Um sistema de rastreio magnético típico consiste de um transmissor que deve estar fixo e um receptor que pode se mover livremente. Ambos o transmissor e o receptor consistem de três bobinas com enrolamentos mutuamente ortogonais, sendo o diâmetro de lado um desses enrolamentos muito menores que as distâncias que separam o transmissor do receptor. Desta forma cada bobina pode ser considera pontual, i.e., um dipolo infinitesimal.

A excitação de uma antena produz um campo composto por uma componente de campo distante e uma componente de campo próximo ou campo induzido. A componente de campo distante é uma função do raio da antena e da freqüência de excitação e decai com o inverso da distância. Já a intensidade da componente de campo induzido também conhecido por campo quasi-estático não é dependente da freqüência e decai com o inverso do cubo da distância. O campo quasi-estático não é portanto detectado a longas distâncias, no entanto tem uma grande influência em pequenas distâncias, sendo assim os campos distantes podem ser negligenciados em medidas de curtas distâncias.

Desta forma as antenas do transmissor são excitadas com um sinal idêntico em freqüência e fase. Cada excitação produz um dipolo de transmissão em um único eixo, com isso o padrão de excitação do transmissor apresenta três estados. O resultado da excitação do transmissor é uma saída que gera no receptor três vetores linearmente independentes. Esses três vetores de saída contêm informações suficientes para determinar a posição e orientação do receptor em relação ao transmissor. Essencialmente nove medidas são necessárias para resolver as seis variáveis desconhecidas, as posições x, y e z e os ângulos azimutal, de elevação e de rotação.

* * *

Capítulo 5

Materiais e Métodos

Dividimos todo o nosso procedimento em 4 etapas, sendo a primeira a caracterização do campo magnético produzido pela bobina em forma de 8 que mais tarde foi utilizada para estimular o cortéx motor dos voluntários descrita na seção 5.1. A segunda etapa foi a de corregistro dos mapas funcionais com as imagens de alta resolução anatômicas descrita na seção 5.2. A terceira etapa consistiu no desenvolvimento do software de neuronavegação descrita na seção 5.3 e por fim a quarta etapa que a aplicação da TMS no córtex motor de voluntários assintomáticos e o corregistro das fMRIs com o mapeamento de atividade cerebral por TMS guiados pelo neuronavegador descrita na seção 5.4.

5.1 – Caracterização do campo magnético produzido pela bobina em forma de 8

Nessa etapa dos experimentos nos ativemos em fazer medidas físicas do campo magnético produzido pela bobina em forma de 8. Os experimentos realizados foram a caracterização espacial do campo magnético pela bobina em forma de 8 descrita na seção 5.1.1, a caracterização temporal do campo magnético produzido pelo aparelho de TMS descrita na seção 5.1.2 e a variação do campo magnético produzido pela bobina em função da distância descrita na seção 5.1.3.

5.1.1 –Caracterização espacial do campo magnético produzido pela bobina em forma de 8

Para a caracterização espacial do campo magnético produzido pela bobina em forma de 8, utilizamos dois métodos . O primeiro consistiu em fazer uma medida direta do pulso magnético produzido pelo aparelho de TMS utilizando uma pequena bobina de indução ("search coil"), captando tanto a variação temporal quanto espacial do pulso, e no segundo método aplicamos uma corrente dc na bobina e fizemos apenas medidas com um sistema magnetoresistivo de variação espacial.

Na medida com a bobina utilizamos uma espira com 3 mm de diâmetro, com núcleo de acrílico e PVC que são materiais não magnéticos. A variação do fluxo magnético através da espira produz uma força eletromotriz que é proporcional à área da espira e à variação do fluxo magnético. Como a bobina de TMS produz um grande campo magnético da ordem de Tesla em um curto espaço de tempo da ordem de microssegundos foi possível montar um detector de pequenas dimensões e com apenas um espira, diminuindo assim efeitos de atenuação do sinal por tempo de resposta da indutância.

Fizemos primeiramente uma montagem experimental de um detector com 16 canais, que pode ser visualizado na figura 5.1. Cada canal era composto por uma bobina com uma única espira de 3 mm de diâmetro com núcleo de PVC. Os sensores distavam 2,5 cm entre si, cobrindo uma área de 10 cm^2.

Cada canal foi ligado a uma placa de conversão AD de 200 kHz, o que fornece 12,5 kHz por canal. Pelo teorema de Nyquist (Smith, 1999) essa taxa de aquisição era suficiente uma vez que o sinal tem um período em torno de 300 μs. No entanto o pulso de TMS tem uma componente rápida da ordem de microssegundos (figura 6.4), portanto para a aquisição do sinal completo era preciso uma placa com uma taxa de aquisição da ordem de Megahertz por canal.

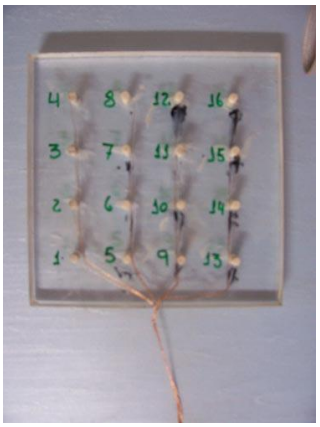


Figura 5.1 – Sensor de campo magnético de 16 canais composto por bobinas ligadas a uma placa A/D.

Desta forma partimos para a aquisição do sinal por um único canal através de um osciloscópio digital Tecktronix TDS 2024, que apresenta taxa de aquisição de 2 GHz. Desta vez desenvolvemos um carro de passo com precisão milimétrica nos 3 eixos, totalmente desenvolvido em material não magnético, que leva uma sonda com o detector até o local a ser medido mostrado na figura 5.2.

Na montagem deste carro utilizamos chapas de acrílico de 25 mm, tarugos de 10 à 25 mm de diâmetro para a montagem das roscas. Os parafusos e knobs foram feitos de PVC e as buchas de nylon.

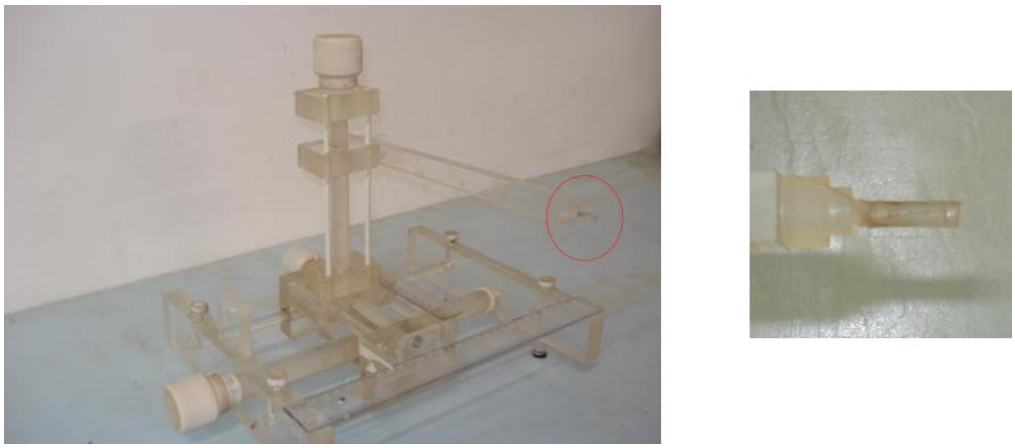


Figura 5.2 – Fotografia do carro de passo construído para medir o campo magnético, no detalhe a espira na extremidade da sonda que gera a força eletromotriz com a variação do fluxo.

Uma vez que o carro de passo estava pronto, fizemos um algoritmo no ambiente LabView 8.0 para a comunicação entre o osciloscópio e o PC. Fixamos o sensor a uma distância de 25 mm da bobina, a qual é tomada na literatura como uma distancia média entre a bobina e córtex.

Fixamos a taxa de aquisição do osciloscópio em 5 MHz e fizemos então uma varredura de toda a bobina em forma de 8 deslocando de 2 em 2 cm no eixo x e de 1 cm no eixo y, uma vez que a bobina em forma de 8 apresenta dimensões de 20 x 10 cm, totalizando 11 medidas por eixo.

Para a aquisição do sinal assim que o sensor era posicionado ocorria o disparo do aparelho de TMS, o sinal produzido era então captado pelo gatilho (trigger) do osciloscópio e em seguida os dados eram salvos no PC no formato ASCII.

Partimos então para o segundo método de caracterização espacial do campo magnético. Para tanto usamos um sistema baseado em sensores magnetorresistivos para fazer as medidas de variação espacial do campo magnético produzido pela bobina estimuladora.

A montagem experimental consistiu em um plano xy movido a motores de passo com precisão milimétrica, onde estava acoplado um braço de material não magnético sendo que em sua ponta foi acoplado o sensor magnetorresistivo.

O sensor utilizado tem sensibilidade a campos dc da ordem de nT. Desta forma aplicamos uma pequena corrente dc na bobina estimuladora e assim como no experimento com a bobina de indução fixamos o sensor a uma distância de 25 mm. Fizemos então uma varredura de 200 por 450 mm, com variação de 1 mm.

Todo o sistema foi desenvolvido em nossos laboratórios, desde a eletrônica associada ao magnetorresistivo para a captação do sinal até os softwares de controle do carro de passo xy e a sua sincronização com a captação do sinal pelo sensor. Toda a programação foi desenvolvida em Labview 8.0.

5.1.2 – caracterização temporal do campo magnético produzido pelo aparelho de TMS

Como a bobina em forma de 8 é composta por um único segmento, todos os pontos da bobina estão sujeitos à mesma corrente, desta forma a variação temporal é independente da posição a qual se coleta os dados, desta forma utilizamos as medidas feitas pelo bobina de indução descritas na seção anterior nas posições centrais dos enrolamentos que compõem a bobina em forma de 8, pois estas posições apresentam uma intensidade maior de campo magnético. Os pontos utilizados foram: (3,5); (3,6); (3,7); (8,5); (8,6); (8,7) mostrados na figura 5.3. Medimos o tempo de subida inicial do campo magnético que vai desde zero, quando o pulso magnético é disparado, até a força eletromotriz atingir seu máximo valor absoluto e medimos também o tempo total do sinal produzido.

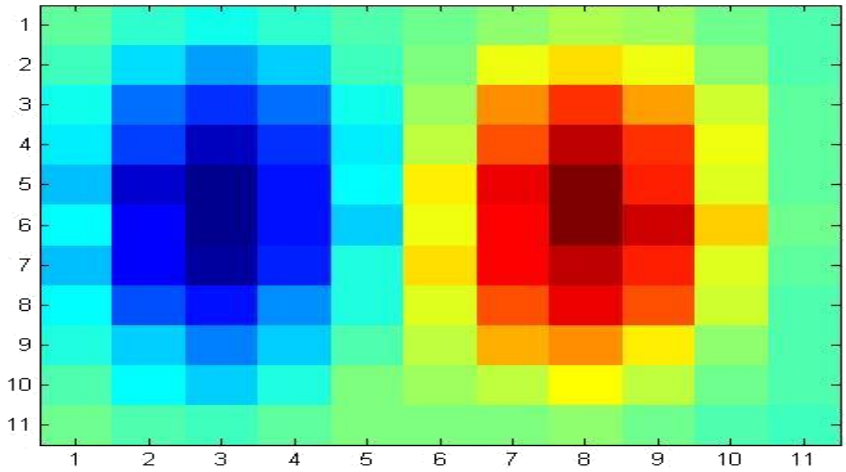


Figura 5.3 – Representação das medidas de campo magnético produzido pelo pulso de TMS medidos com um bobina de indução.

5.1.3 – Variação do campo magnético em função da distância

Fizemos medidas na variação da intensidade do campo magnético em função da distância da bobina. Para tanto variamos a posição do sensor de 0 mm, que corresponde a posição da superfície da bobina até 125 mm de 5 em 5 mm.

As medidas foram todas realizadas no eixo central de um dos lados da bobina, sendo que a face da espira utilizada como sensor sempre se manteve paralela ao plano da bobina em forma de 8 como mostra a figura 5.6.

Figura 5.6 – Esquema das medidas de campo magnético produzido pelo pulso de TMS em função da distância, onde R é o raio da bobina e x o ponto de medida.

O procedimento de aquisição dos dados foi o mesmo utilizado no experimento de mapeamento do campo utilizando um bobina de indução, descrito na seção 5.1.

5.2 – Implementação dos Algoritmos de análise de fMRI

O nosso estudo objetiva conhecer regiões cerebrais que serão estimuladas pelo pulso de TMS. O método proposto emprega a reconstrução espacial do volume cerebral a partir das imagens de MPR. No entanto também é de nosso interesse conhecer quais locais respondem a uma determinada tarefa.

O conhecimento de mapas funcionais pode ajudar a refinar e comprovar o método proposto, uma vez que podemos realizar exames já bem consolidados de fMRI, como por exemplo regiões motoras, e realizar a contra-prova no exame de TMS.

Muito embora já existam softwares comerciais que realizem a análise de imagens funcionais com é o caso do Brain Voyager, e até mesmo freewares como o SPM, um pacote de ferramentas computacionais desenvolvido no ambiente Matlab, o nosso objetivo à longo prazo é deixar nosso

sistema de neuronavegação autônomo, porém aberto para a utilização de imagens processadas por quaisquer outros softwares.

Para tanto escrevemos uma rotina em ambiente Matlab, que executa os cálculos estatísticos para encontrar os mapas de atividade cerebral. Os códigos serão disponibilizados para os interessados.

Dividimos esse experimento em duas etapas, uma que consiste na implementação dos softwares que realizam os cálculos estatísticos para a obtenção dos mapas funcionais, descrita na seção 5.2.1, e uma segunda parte que consiste na implementação dos algoritmos que fazem a sobreposição dos mapas gerados nas imagens de alta resolução anatômica, descrita na seção 5.2.2.

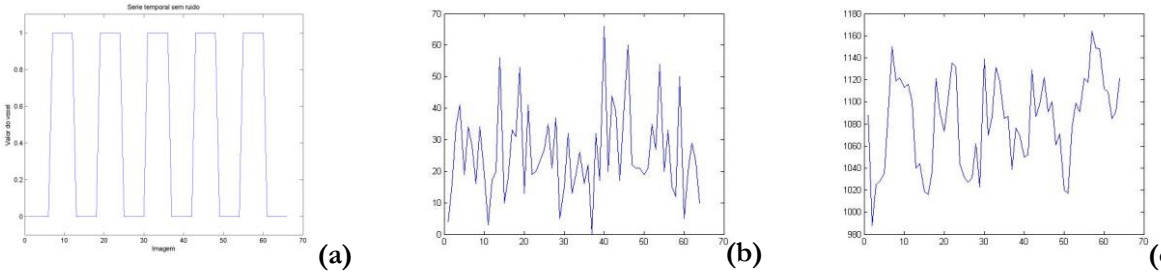
5.2.1 – Geração dos mapas de fMRI

As imagens de EPI saem do tomógrafo na forma de mosaico, i.e, todo o volume varrido encontra-se em uma única imagem, que pode ser visualizado na figura 3.2a. Para a realização dos cálculos estatísticos é necessário desmembrá-las em volumes temporais, como pode ser visualizado na figura 3.2b.

Uma vez que as imagens de EPI se encontram dispostas temporalmente, passamos a operar os algoritmos estatísticos. O algoritmo implementado realiza cálculos de correlação cruzada nas séries temporais que seguem o protocolo de paradigma em bloco (Bandettini, 1993), sendo que o valor do coeficiente de correlação é armazenado em uma outra matriz, a qual chamamos de matriz de correlação ou mapa estatístico de atividade cerebral.

O paradigma em bloco é um protocolo no qual o voluntário fica algum tempo em repouso e algum tempo realizando alguma atividade. Esperamos que quando o voluntário estiver realizando atividade, nas regiões relacionadas ocorra um aumento da taxa de oxi-hemoglobina, causando um aumento no contraste da imagem.

Como o efeito BOLD tem seu valor de saturação dentro de alguns segundos esperamos encontrar platôs de atividade e de repouso, com isso as séries temporais dos voxels que representam as regiões de atividade têm um comportamento parecido com ondas quadradas, como pode ser visualizado na figura 5.7. Dessa forma no algoritmo de correlação cruzada podemos utilizar ondas quadradas como função preditora.



(a) (b) (c)

Figura 5.7 – Séries temporais de um paradigma em bloco: (a) Onda quadrada utilizada como função preditora; (b) Serie temporal em uma região onde apresenta apenas ruído; (c) Série temporal de uma região cerebral com alta significância estatística de atividade cerebral.

Para testarmos o algoritmo analisamos dados híbridos nos quais nos utilizamos de EPI convencionais acrescida de séries temporais iguais a função preditora no canto superior esquerdo da imagem, e analisamos também imagens reais de EPI para um protocolo motor da mão direita.

5.2.2 – Sobreposição dos mapas de fMRI sobre as imagens de MPR

Após a construção dos mapas estatísticos de atividade cerebral, nos ativemos em estudar o corregistro destes mapas com as imagens de MPR correspondentes.

Os mapas têm a mesma orientação das suas EPI de origem. Portanto para os corregistrarmos com as MPR encontramos as suas posições relativas no tomógrafo e seus ângulos diretores.

Essas duas informações podem ser obtidas no cabeçalho das imagens DICOM que são produzidas pelo tomógrafo de ressonância.

Uma vez feita a leitura das imagens montamos uma matriz de transformação de base que leva das coordenadas relativas da ressonância às coordenadas da matriz de armazenamento de dados. Por exemplo, o voxel (1,1,1) da EPI, que pode ser entendido como a primeira célula da matriz que armazena as imagens EPI, corresponde ao valor (-108.1552, -66.7337, 119.5025). Desta forma quando aplicarmos a matriz de mudança de base no voxel (1,1,1) este produzirá como resposta o vetor (-108.1552, -66.7337, 119.5025).

Montamos em seguida a matriz mudança de base para as imagens MPR. No entanto essa matriz leva das coordenadas da ressonância ao espaço discreto da matriz de dados. Para tanto, tomamos a inversa da matriz mudança de base e aplicamos sobre os valores correspondentes às coordenadas da ressonância.

Uma vez encontrados o pontos relativos à atividade sobrepusemos os valores dos mapas de atividade cerebral nas posições relativas das MPR.

5.3 – Desenvolvimento do software de neuronavegação

Para a implementação do software de neuronavegação optamos pela utilização do ambiente gráfico do Matlab, GUIDE (*Graphical User Interface Development Environment*), pois facilita bastante a interação do usuário com o programa, deixando a interface mais amigável.

Primeiramente desenvolvemos os algoritmos para carregar as imagens a serem utilizadas pelo programa, sendo que o nosso software suporta imagens DICOM e Análise. Para a neuronavegação não é necessário a utilização de imagens funcionais, desta forma o usuário pode optar pela utilização apenas das imagens estruturais, no entanto a versão que iremos descrever sempre tratará com imagens funcionais.

Após o processamento das imagens funcionais elas são dispostas por blocos de imagens, a imagem estrutural MPR e os mapas de atividade cerebral. Depois do corregistro dos mapas estatísti-

cos com as imagens de MPR eles passam a apresentar a mesma dimensão e orientação das MPR, que vêm em pacotes de 156 imagens sagitais de 256 x256.

Para a sobreposição do mapa nas MPR aplicamos um limiar e substituímos os voxels da MPR pelos valores do mapa que estejam acima do limiar. Em seguida geramos as imagens axiais e coronais a partir da MPR sagital (Akata, 2001).

Utilizamos o programa freeware MRIcro versão 1.40 para fazer a segmentação do cérebro para que possamos fazer a sua reconstrução tridimensional. Esse software fornece a imagem já segmentada com a mesma dimensão das MPR originais em formato Analize.

Desenvolvemos então um algoritmo de reconstrução volumétrica e utilizamos as imagens fornecidas pelo MRIcro para gerar a imagem tridimensional do cérebro. Nessa versão do neuronavegador não mostramos imagens funcionais em três dimensões devido a limitações técnicas da plataforma Matlab.

Uma vez que as imagens estavam carregadas passamos ao corregistro dessas imagens com a posição do voluntário obtida através da medida com o localizador espacial Polhemus.

O Polhemus apresenta uma saída digital que se conecta pela porta serial do PC, desta forma escrevemos uma rotina para ler e armazenar a saída do equipamento.

Como podemos considerar que o crânio não sofrerá deformações no procedimento de aplicação de TMS podemos tratá-lo como um corpo rígido, resumindo a problema de corregsitro em um problema simples de mudança de coordenadas, no qual é preciso encontrar os valores de ma matriz mudança de base do sistema E para o sistema F (M) e a posição da origem sistema F em ralação a E (O').

Podemos considerar que o sistema E representa os valores do localizador espacial, sendo a sua origem a posição central do emissor. Tomamos então como sistema de coordenas F as posições dos pixels das imagens de MPR, no qual podemos considerar que sua origem se encontra no canto superior esquerdo, um esquema das origens pode ser visualizado na figura 5.8.

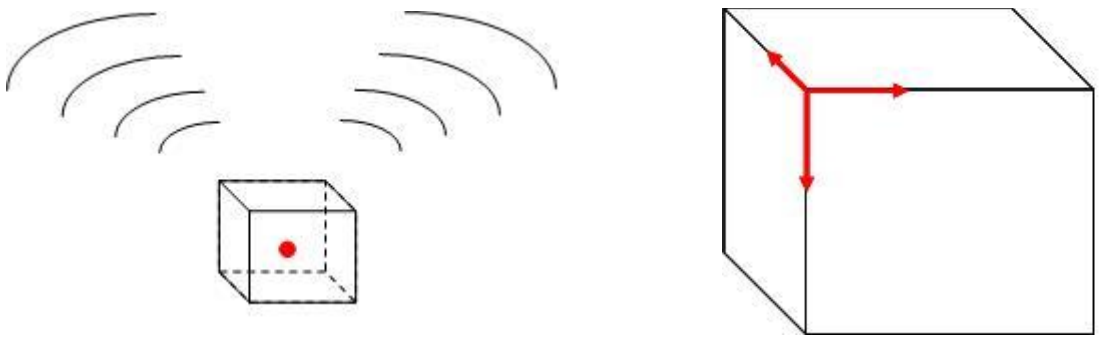


Figura 5.8 – Esquema da posição da origem dos sistemas de medida. (a) O ponto em vermelho representa a origem do sistema do localizador espacial Polhemus; (b) as setas em vermelho representam os versores do sistema de coordenadas das imagens MPR.

A equação 5.1 traz a relação da mudança de coordena de E para F.

$$X_E - O' = M.U_F \qquad (5.1)$$

Sendo X_E as coordenadas do vetor posição em relação ao sistema Polhemus, O' é a origem do sistema da imagem também em relação ao sistema Polhemus, M é a matriz mudança de base e U_F são as coordenadas dos pontos na imagem em relação ao sistema da imagem.

Para a resolução do problema montamos um sistema linear com 12 incógnitas, 9 da matriz mudança de base e 3 relativos a O', sendo necessário para isso coletar 4 pontos no sistema e suas respectivas posições no sistema virtual.

No entanto sabemos que se X_E é um ponto qualquer de E^3, existe U_F representado por u, v e w reais determinados univocamente na base F. Desta forma se os pontos coletados para determinar a matriz mudança de base não forem exatamente os mesmos, a solução do sistema linear proposto não vale mais. Com isso o algoritmo desenvolvido funciona apenas com dados simulados uma vez que é praticamente impossível coletar experimentalmente os mesmos pontos no espaço do real e virtual.

Devido à falha desse algoritmo em dados reais, montamos um segundo algoritmo para a resolução do problema de mudança de base.

O novo algoritmo, devido aos problemas encontrado no anterior, não utilizou os sistemas de coordenadas do Polhemus e da imagem, mas criamos um terceiro sistema relativo ao crânio do voluntário (Miranda, 1997). Para tanto adquirimos três pontos, no caso auricular direito e esquerdo e fossa nasal. Encontramos então a reta que passa pelos auriculares, encontramos então uma segunda reta que fosse perpendicular a essa e passasse pela fossa nasal, por último tomamos o produto vetorial dos vetores do ponto de intersecção das retas até o a fossa nasal e do ponto de intersecção ao auricular direito, que gera um terceiro vetor perpendicular aos dois primeiros, obtendo assim uma base ortonormal, que pode ser visualizada na figura 5.9.

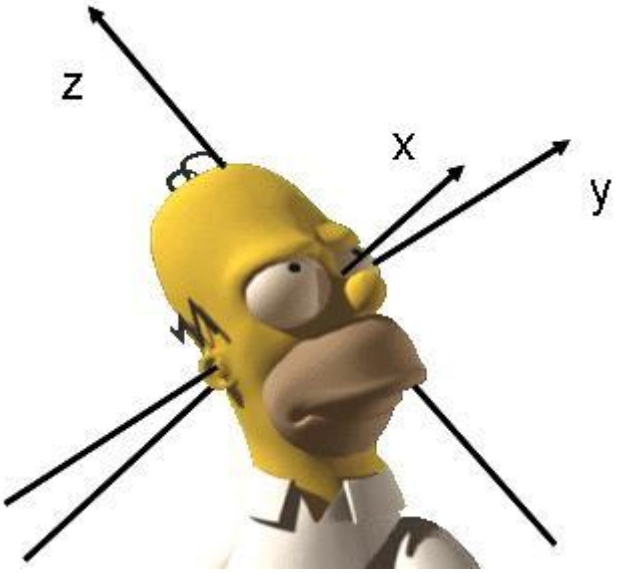


Figura 5.9 – Esquema do sistema de coordenadas em relação ao crânio.

A partir dessa base pudemos determinar as posições relativas do Polhemus nas imagens fazendo uma transformada do Polhemus para o sistema criado e do sistema criado para a imagem como pode ser visualizado na figura 5.10.

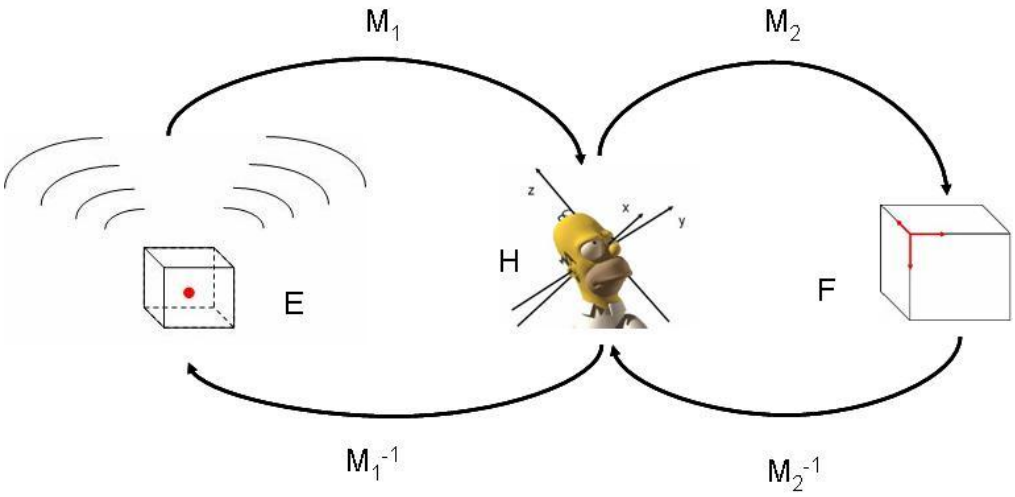


Figura 5.10 – Esquema de corregistro das posições obtidas com o Polhemus com as imagens de ressonância, sendo E, H e F as bases respectivas do Polhemus do crânio e das imagens, e M_1 e M_2 as matrizes mudanças de base de E para H e H para F e M_1^{-1} e M_2^{-1} as inversas de M_1 e M_2.

Uma vez que obtivemos uma operação que levasse do espaço real para o virtual demos início a representação gráfica desta posição real nas imagens. Criamos então quatro janelas, 3 paras as imagens sagital axial e coronal e a quarta para a reconstrução volumétrica do cérebro. A interface do software pode se visualizada na figura 5.11.

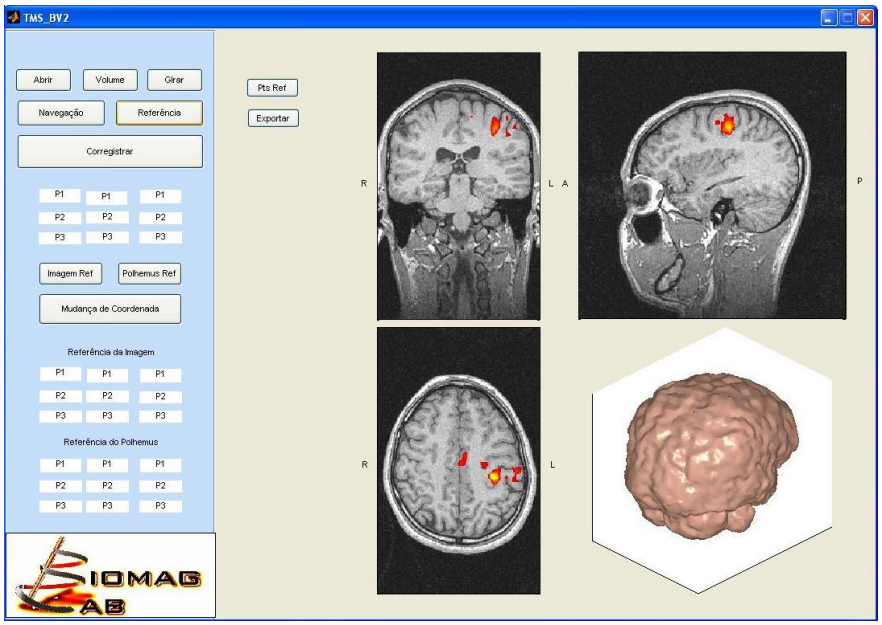


Figura 5.11 – Interface do programa de neuronavegação.

Por último inserimos uma rotina no programa para arquivar as posições reais e virtuais selecionadas para uma posterior comparação.

Para testar o algoritmo utilizamos um fantoma de cabeça preenchido com solução com 1,25g de NiSO4 x 6 H2O em 1000 ml água destilada. Coletamos então 5 pontos reais e virtuais e comparamos a sua distância. Os resultados estão apresentados na seção 6.3.

5.4 - Aplicação da TMS no córtex motor de voluntários assintomáticos

5.4.1 – Aquisição das imagens funcionais

Utilizamos em nosso experimento 10 voluntários assintomáticos entre 18 e 30 anos, sendo 2 mulheres e 8 homens. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP) de acordo com o processo HCRP nº 6728/2007, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

No experimento foi utilizado um scanner de 1.5 T Siemens (Magneton Vision) com uma bobina de quadratura transmissora/receptora de cabeça de propriedade do HCRP.

Para a aquisição dos blocos temporais utilizamos uma seqüência do tipo EPI com 16 fatias axiais de 6 mm de espessura de 66 blocos. As imagens apresentam ISI de 3540 ms, TE de 60 ms, ângulo *flip de* 90°, dimensão de uma matriz igual a 128 x 128, FOV de 220 mm e dimensão do voxel igual a 1.72 x 1.72 x 6.00 mm.

Para a aquisição das imagens de alta resolução anatômicas utilizamos uma seqüência do tipo GRE, MPR pondera em T1 de 156 fatias com Tr de 9.7 ms, TE de 4 ms, ângulo de flip de 12º, dimensão de uma matriz de 256 x 256, FOV de 256 e dimensão do voxel de 1 x 1 x 1 mm.

Utilizamos então um protocolo motor de para mão conhecido na literatura por *finger tapping* (Stewart, 2006) em um paradigma em bloco, no qual o voluntário ficou 6 períodos em repouso e 5 realizando a atividade.

As imagens obtidas foram então processadas no programa comercial Brain Voyager QX e depois de obtidos os mapas funcionais alimentaram o programa de neuronavegação.

5.4.2 – Aplicação da Estimulação Magnética Transcraniana

Uma vez que o algoritmo foi testado com o fantoma e as imagens funcionais foram obtidas, montamos um sistema de posicionamento do voluntário para o corregistro com as suas imagens de fMRI.

O sistema consiste de uma cadeira de altura variável uma mesa com um suporte de queixo e um braço mecânico que suporta a bobina do TMS. No entanto o braço mecânico não se mostrou prático para o exame de mapeamento devido à dificuldade de mobilidade, desta forma continuamos o experimento com a aplicação da TMS a mão livre como mostra a figura 5.12.

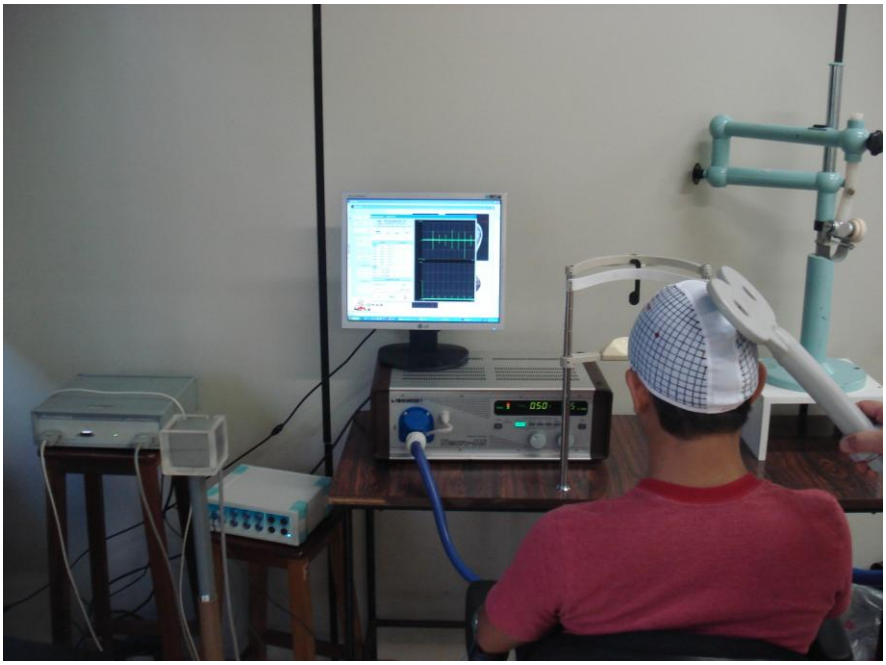


Figura 5.12 – Fotografia do sistema utilizado para o corregistro da posição dos voluntários com as imagens de fMRI.

Para facilitar o posicionamento da bobina sobre o escalpo desenvolvemos um sistema de coordenadas para o crânio dos voluntários. Esse sistema consiste de uma touca de natação branca de nylon, sobre a qual desenhamos linhas distantes de 1 cm na horizontal e vertical.

Para encontrar as regiões ativas apoiamos a cabeça do voluntário no suporte de queixo, de forma que a cabeça estivesse fixa, porém sem causar muito desconforto. Coletamos os três pontos reais e virtuais para o corregistro, e uma vez corregistrado fizemos varreduras sobre o escalpo do voluntário com a sonda do Polhemus. Quando a sonda do Polhemus se encontrava sobre o centro da atividade encontrado das fMRIs, marcamos essa posição na touca com um ponto verde, e em seguida pontos a 1 cm e 2 cm, a esquerda e direita (mapeamento longitudinal), a cima e abaixo (mapeamento transversal) e um ponto distante, totalizando 10 pontos, mais alguns pontos extras marcados com um número sobre eles. Uma fotografia do posicionamento pode ser visualizada na figura 5.13.

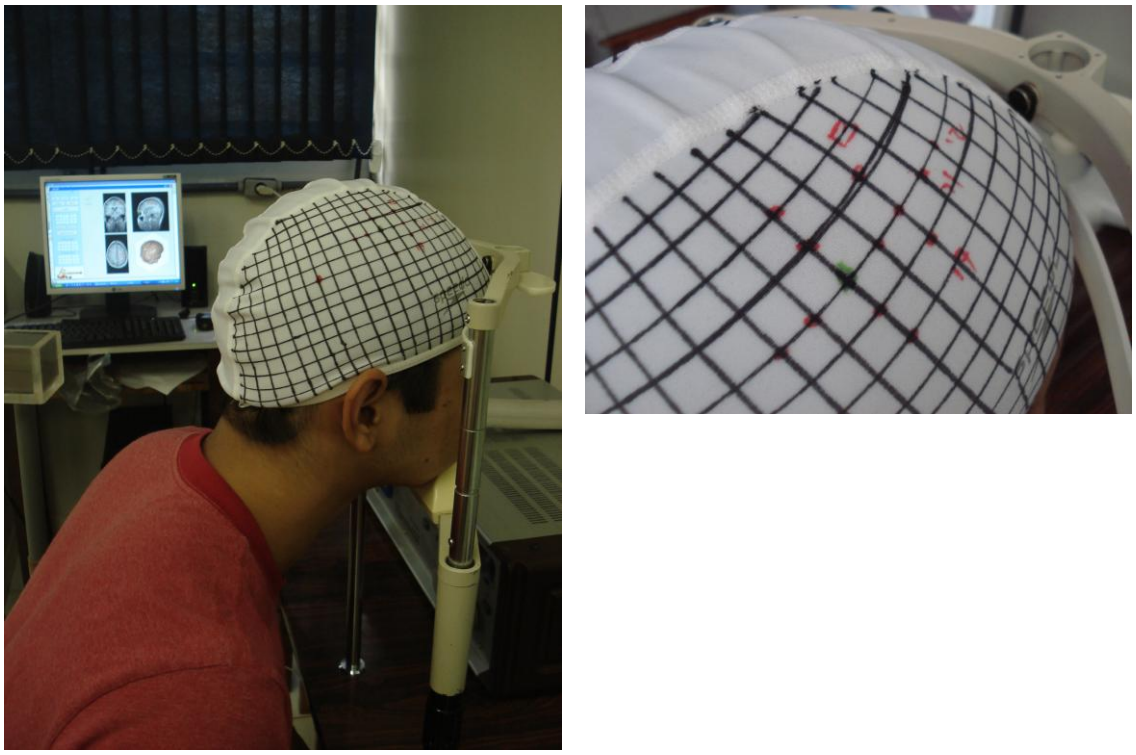


Figura 5.13 – Fotografia do sistema de posicionamento, no detalhe o sistema de coordenadas impresso em uma touca para orientação do posicionamento da bobina, os pontos marcados representam as posições a serem estimuladas.

Uma vez que conhecíamos a posição do escalpo relativa ao córtex motor, marcado na touca, permitimos que o voluntário se movimentasse livremente até o posicionamento da bobina em um dos pontos marcados.

Fixamos um eletrodo do eletromiógrafo sobre o músculo abdutor do polegar para captar os valores de MEP devido a TMS no córtex motor. Esse músculo foi escolhido devido à facilidade de posicionamento do eletrodo sobre ele e também devido à sua grande área de representação cortical. A figura 5.14 mostra o eletrodo posicionado sobre o músculo abdutor, bem como o eletrodo de referencia posicionado sobre o cotovelo.

Figura 5.14 – Fotografia do posicionamento do eletrodo do eletromiógrafo sobre o músculo abdutor e o eletrodo de referência sobre a ossatura do cotovelo.

Para encontrarmos o limiar motor de cada voluntário posicionamos a bobina sobre o ponto marcado como centro da atividade e estimulamos com 50% da intensidade, se a estimulação produzisse um MEP fazíamos uma varredura local para encontrar o *hot spot*, se a intensidade não fosse suficiente aumentávamos 5% sucessivamente. Uma vez encontrado o *hot spot* variamos a intensidade do pulso até que a resposta a uma aplicação tivesse pelo menos 5 MEPs para 10 estimulações.

Encontrado o limiar motor ajustamos o aparelho para 120% do limiar e para cada ponto fizemos 8 estimulações separadas por 5 s.

Coletamos os MEPs e posteriormente analisamos a distância entre os valores de máximo encontrado pelo software e os valores máximos de intensidade dos MEPs, descritos na seção 6.4

* * *

Capítulo 6

Resultados e Análise

6.1 - Campo magnético produzido pela bobina em forma de 8

6.1.1 - Resultados da distribuição espacial do campo magnético

Seguindo a mesma seqüência da utilizada na seção 5.1.1 apresentaremos primeiramente os resultados obtidos pelo método de aquisição com um bobina de indução, em seguida dos valores obtidos com o magnetorresistivo e por fim uma comparação entre os valores obtidos.

Os sinais adquiridos pela bobina de indução correspondem à força eletromotriz (ε) induzida pela variação de fluxo do campo magnético que o atravessa, no entanto estamos interessados em conhecer qual é o campo magnético produzido pela bobina em forma de 8. Para tanto utilizamos a lei de Faraday representada pela equação 6.1 para encontramos os valores de campo magnéticos (B) a partir dos valores da força eletromotriz obtidos experimentalmente.

$$\varepsilon = d\Phi_B/dt \tag{6.1}$$

Sendo Φ_B o fluxo magnético e t o tempo. Integrando dos 2 lados temos:

$$\int \varepsilon dt = \int d\Phi_B \tag{6.2}$$

$$\Phi_B = \int B dA \tag{6.3}$$

Se considerarmos uma superfície plana com um campo uniforme a equação 6.3 fica:

$$\Phi_B = B.A \cos\theta \tag{6.4}$$

Sendo θ o ângulo entre o campo magnético e o elemento de área do plano pelo qual passa as linhas de campo.

Integramos no tempo os valores de ε obtidos na aquisição, encontrando assim o fluxo magnético. Consideramos que as linhas de campo eram perpendiculares ao plano da espira, portanto o cosseno dos ângulos entre o campo magnético e o elemento de área assume valores de 1 e -1, dependendo do sentido do campo.

Multiplicamos pela área da espira do sensor os valores obtidos da integral, encontrando assim os valores de variação temporal de campo magnético produzido naquele ponto. As medidas de ε bem como os valores de B dispostos em função do tempo podem ser visualizadas na figura 6.1.

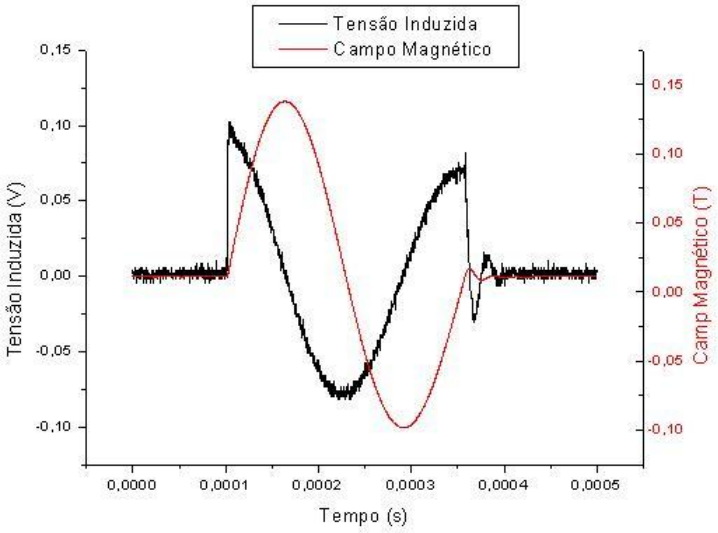


Figura 6.1 – Sinal obtido a partir da variação de fluxo do TMS (bifásico). O gráfico em preto indica os valores da ε gerada na espira sensora, e a linha em vermelho indica a integral de ε.

Para a geração dos mapas espaciais de intensidade de campo utilizamos os valores de máxima intensidade absoluta das curvas de campo magnético. Esses valores foram então dispostos em uma matriz de 11x11 e em seguida interpolados seguindo uma regra bi-cúbica. Com os dados interpolados montamos um mapa de linhas isocampo e uma visualização tridimensional da distribuição espacial da intensidade do campo magnético, mostrados nas figuras 6.2a e 6.2b.

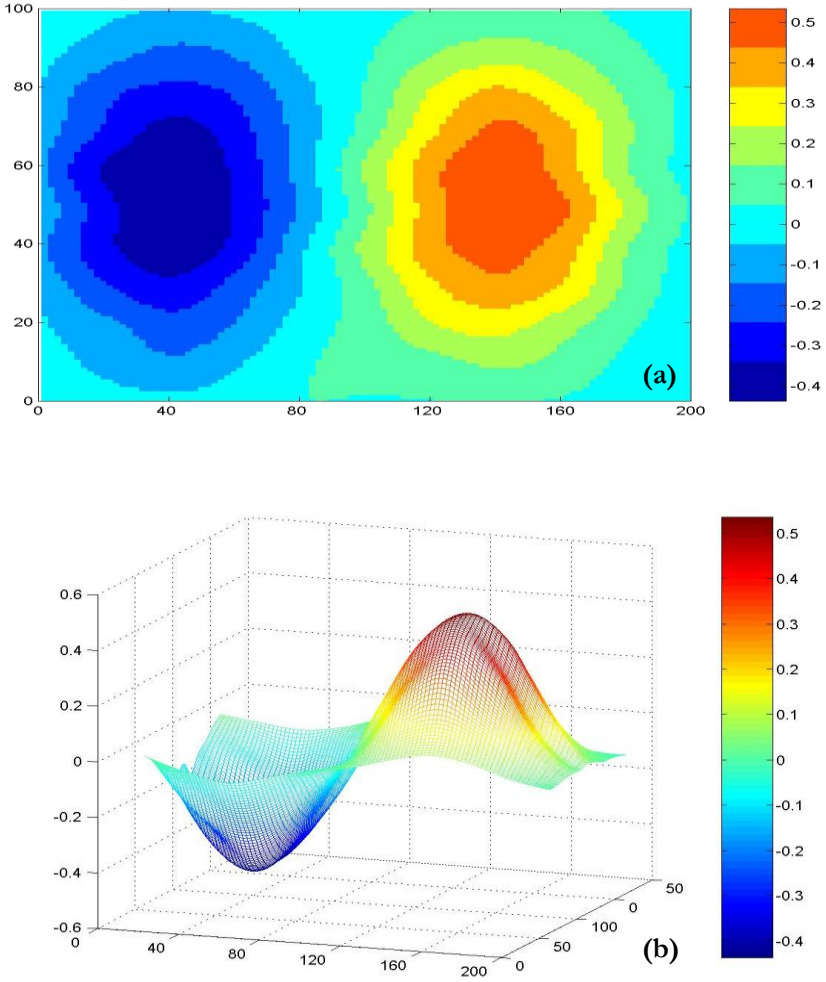
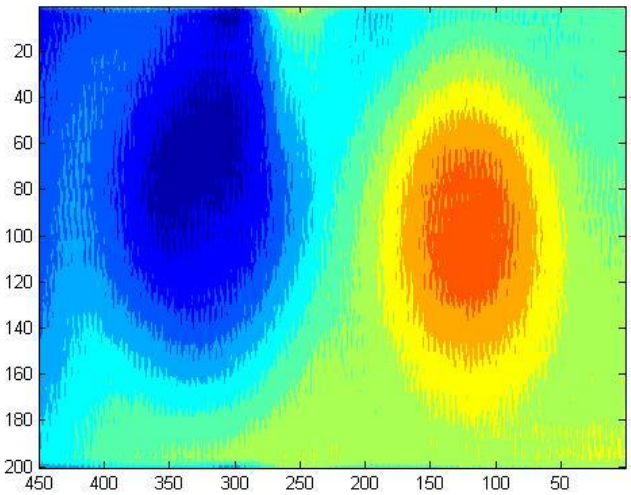


Figura 6.2 – Representação das medidas de campo magnético produzido pelo pulso de TMS medidos com um bobina de indução, os valores são dados em Tesla. (a) Curvas de isocampo produzidas pela bobina em forma de 8 (c) representação tridimensional dos dados interpolados.

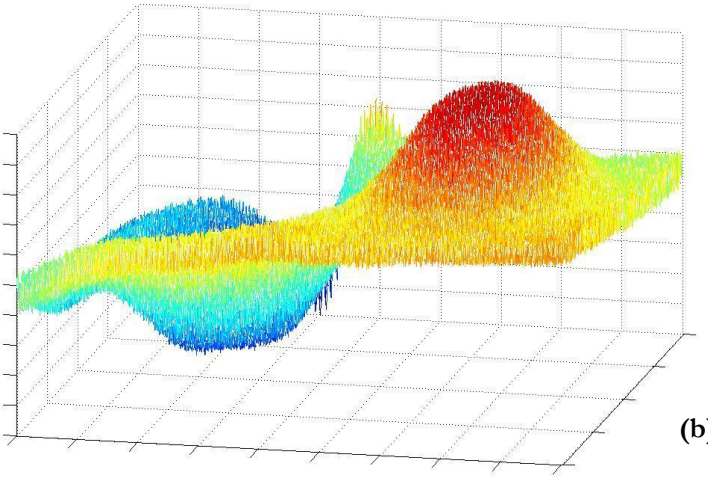
Notamos pelos gráficos da figura 6.2 que a bobina em forma de 8 produz campos de igual intensidade porém em sentidos contrários nos lados simétricos da bobina. Esses resultados estão de acordo com os valores esperados, uma vez que a bobina em forma de 8 é composta de enrolamentos em sentidos opostos nos lados simétricos para favorecer focalização do campo elétrico induzido na junção das bobinas que a compõe.

Encontramos que na distância de 2,5 cm o máximo campo magnético, que foi encontrado na direção central de cada bobina que compõe a bobina em forma de 8 foi de aproximadamente 0,5 T.

Fizemos então as medidas de variação espacial de campo magnético utilizando o sensor magnetorresistivo. Os resultados obtidos podem ser observados na figura 6.3, sendo a figura 6.3a um mapa de linhas isocampo com variação de 10%, e a figura 6.3b uma representação tridimensional da distribuição da intensidade de campo.



(a)



(b)

Figura 6.3 – Representação das medidas de campo magnético produzido pelo pulso de TMS medidas com o sistema magnetorresistivo. (a) Curvas de isocampo produzidas pela bobina em forma de 8 (c) representação tridimensional dos valores medidos.

Como medimos apenas a variação espacial do campo produzido utilizando uma corrente externa dc, os valores absolutos de intensidade de campo não trazem nenhuma informação em rela-

ção à real intensidade do campo magnético aplicado quando o estímulo TMS é gerado, nos interessando apenas os valores relativos à posição da bobina.

Notamos que a figura 5.5 se assemelha muito ao formato da figura 5.4, a não ser por um deslocamento (drift) que leva a um aumento nos valores de máximo e uma diminuição nos valores de mínimo. Esse deslocamento pode ser devido ao posicionamento da bobina, de forma que ela não estivesse perfeitamente paralela ao plano de varredura do sensor.

No entanto o objetivo desse experimento era comprovar se o campo produzido por nossa bobina em forma de 8 estava de acordo com os descritos na literatura, e se os valores nominais produzidos pela bobina correspondiam àqueles descritos em suas especificações técnicas nos quais em ambos os casos ficou comprovado que sim, além de permitir uma visão mais clara da dispersão das linhas de campo magnético e a sua sensibilidade ao posicionamento.

6.1.2 – Resultados da variação temporal do campo magnético

O gráfico em função do tempo da força eletromotriz induzida na bobina de indução pela variação de fluxo magnético produzido pelo pulso do aparelho de TMS tiveram todas resultados muito próximo, excetuando as suas intensidades, como discutido na seção 6.1.1. A figura 6.4 traz a forma básica da variação temporal da força eletromotriz induzida na bobina de indução, no detalhe mostramos um zoom na região onde se inicia o pulso magnético, que apresenta uma variação brusca da força eletromotriz, indicando uma grande variação do campo magnético em poucos microssegundos.

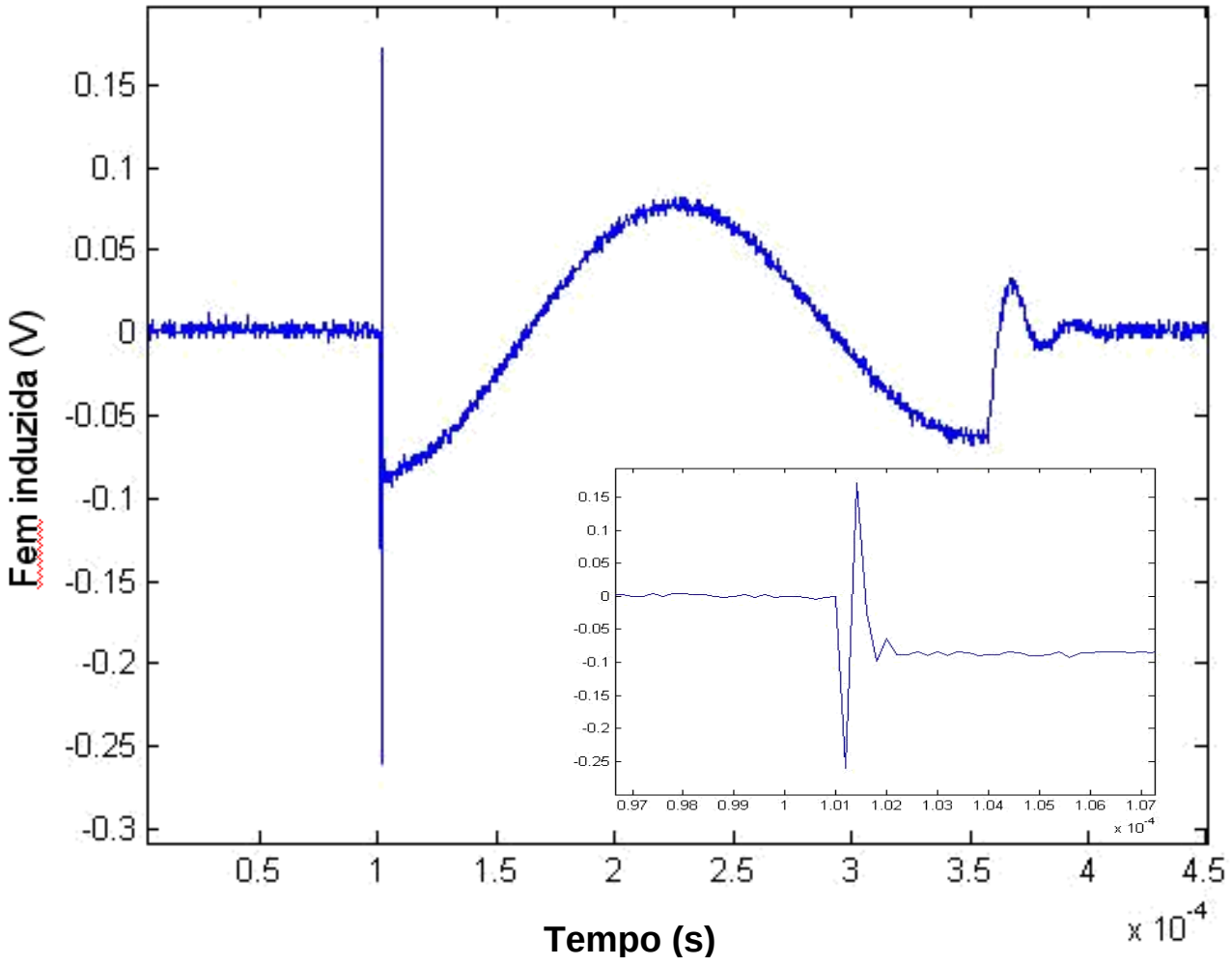


Figura 6.4 – Curva de variação temporal da força eletromotriz induzida na bobina de indução utilizado para medir a variação de fluxo magnético produzido pela bobina em forma de 8.

Podemos notar na figura 6.4 que o sinal apresenta uma grande oscilação no primeiro microssegundo, após essa oscilação o sinal apresenta uma freqüência menor dando inicio ao sinal bifásico esperado.

Essa oscilação inicial pode ter duas explicações. A primeira seria devido ao sistema de medida que pode ter oscilado com a grande variação de fluxo magnético aplicado a ele, uma vez que o sensor utilizado apresenta um pequeno coeficiente de amortecimento para evitar a filtragem do sinal. A outra possibilidade seria devido ao pulso que atua na chave eletrônica para que o circuito seja fechado (pulso de disparo).

Para a medida da rampa inicial e do tempo total da curva coletamos valores em seis curvas distintas, destes valores obtivemos uma média e seus respectivos desvios. O valor da rampa inicial foi de (1,4 ± 0,2) μs e o temo total de duração do pulso foi de (307 ± 7) μs.

Para o tempo de rampa inicial encontramos um desvio de 0,23 μs que é bastante satisfatório uma vez que a resolução temporal do sinal era de 0,2 μs. O valor obtido para o tempo do sinal completo está em concordância com o os valores nominais do aparelho que seriam de pulsos bifásicos com tempo de duração de 300 μs.

6.1.3 – Resultados do decaimento do campo magnético com a distâcia

Esperamos conhecer como é a variação do campo magnético da bobina para determinarmos qual é a intensidade do campo elétrico induzido no córtex dos voluntários, e como pode influenciar a distância da boina ao ponto a ser estimulado.

Fizemos então leituras de 5 em 5 mm do campo produzido pelo aparelho de TMS no centro de um dos lados da bobina em forma de 8. Os dados obtidos podem ser visualizados na figura 6.5:

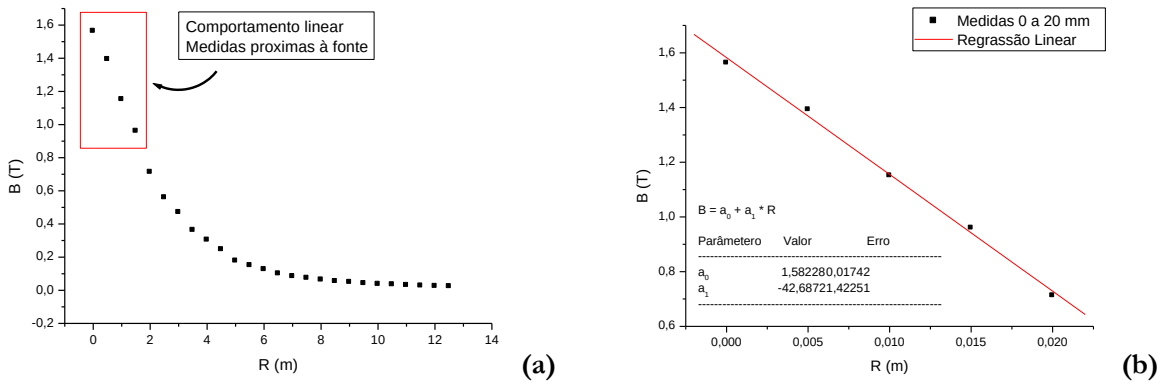


Figura 6.5 – (a) Variação do campo magnético em relação a distância da superfície da bobina em forma de 8. (b) regressão linear das medidas feitas próximas à superfície da bobina.

Podemos notar na curva 6.5a que nas regiões próximas à face da bobina respondem de forma linear. Para uma melhor visualização mostramos apenas os 5 primeiros pontos no gráfico 6.5b.

Como o gráfico 6.5b apresenta um número muito reduzido de pontos, repetimos o experimento de decaimento do campo em relação à distância, no entanto desta vez com uma maior resolução, coletando medidas de campo a cada 1mm, no intervalo de 0 à 20 mm. Os resultados estão na figura 6.6:

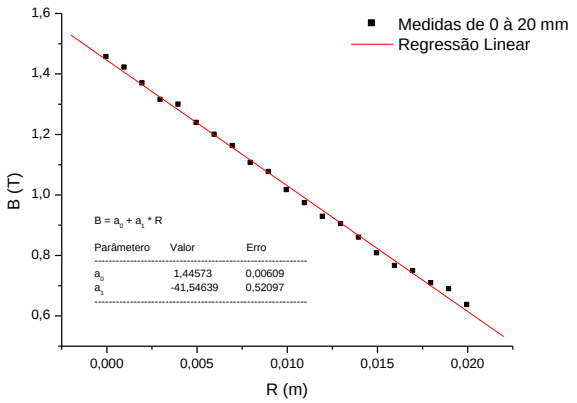


Figura 6.6 – Decaimento do campo magnético pela distância da fonte para região próxima à fonte.

Segundo a lei de Biot-Savart, um diferencial de campo é proporcional ao inverso do quadrado da distância, como mostra a equação 6.5:

$$dB = \frac{\mu}{4\pi}.I\,\vec{ds} \wedge \vec{r}^{\,3} \qquad (6.5)$$

Se considerarmos que a bobina em forma de 8 é composta por uma espira, encontramos que a solução da equação de Biot-Savart é:

$$B_x = \frac{1}{2}.\mu_0 IR^2.(x2 + R2)^{-3/2} = k_m.(x2 + R2)^{-3/2} \qquad (6.6)$$

Sendo μ_0 a permeabilidade magnética do meio, I a corrente aplicada na espira, R o raio da espira e x a distância na qual deseja se conhecer o campo produzido pela corrente I na espira de raio R.

Pela equação 6.6 notamos que o tamanho do raio da bobina influencia nas medidas para distâncias da mesma ordem deste raio. Portanto para explicarmos o comportamento linear próximo

à superfície da bobina em forma de 8, expandimos a equação 6 na série de Taylor em torno de um ponto "a", próximo da superfície da bobina, até primeira ordem:

$$B_x(x(a)) = B_0 + k_m \cdot \frac{-3}{2} \cdot (a2 + R2)^{-5/2} \cdot 2a \cdot (x - a) \tag{6.7}$$

Que pode ser escrita da seguinte forma:

$$B_x(x) = a_0 + a_1 x \tag{6.8}$$

Onde:

$$B_0 = k_m \cdot (a2 + R2)^{-3/2} \tag{6.9}$$

$$a_0 = B_0 - a(k_m \cdot {}^{-3}\!/_{2} \cdot (a2 + R2)^{-5/2} \cdot 2a) \tag{6.10}$$

$$a_1 = k_m \cdot \frac{-3}{2} \cdot (a^2 + R^2)^{-5/2} \cdot 2a \tag{6.11}$$

Pela equação 6.8 notamos que para regiões próximas à bobina, o campo magnético pode ter comportamento linear com a distância.

Se considerarmos que a expansão foi realizada em torno do ponto a = 10 mm, a parte constante K_m é da ordem de 10^{-5}, e o termo que contém a fração da soma dos quadrados da distância e do raio é da ordem de 10^5, temos que o coeficiente linear da aproximação vinda do primeiro termo da série de Taylor é da ordem dezenas.

Nossos resultados mostraram que o coeficiente angular para o decaimento do campo magnético com a distância é de (-41,5 ± 0,5) T/m, que é um valor plausível levando-se em conta a aproximação feita.

Sabemos que para distâncias muito maiores do que o tamanho da fonte podemos desconsiderar o tamanho do raio, considerando toda a bobina como um dipolo pontual. Assim a equação 6.6 fica apenas dependente do inverso do cubo da distância:

Para r >>R; $(r^2 + R^2) \rightarrow r^2$: .

$$B_x = \frac{1}{2} . \mu_0 I R^2 . (x^2)^{-3/2} = k_m . x^{-3} \tag{6.12}$$

Para observar esse comportamento imprimimos os dados obtidos de 0 a 125 mm em uma escala logarítmica mostrados na figura 6.7. Se a essa distância o campo magnético estiver dependendo apenas da distância entre a fonte e o sensor, teríamos uma reta com coeficiente angular de -3.

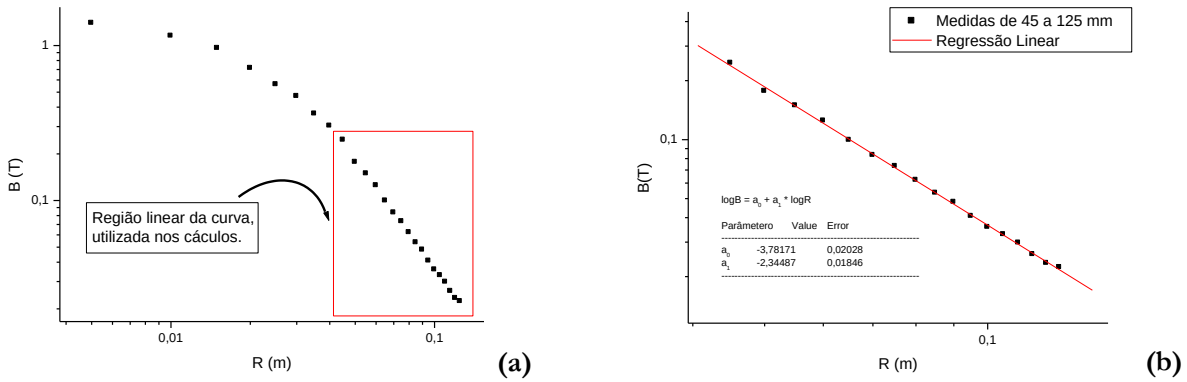


Figura 6.7 – (a) Representação em escala logarítmica para o decaimento do campo magnético da bobina em forma de 8 pela distância da fonte. (b) Regressão linear dos pontos de 45 a 125 mm.

No entanto encontramos um valor de -2,34 ±0,02. Esse valor indica que até a distância de 125 mm, ainda há influencia do tamanho da fonte, mas inferir que o campo magnético é inversamente proporcional ao raio elevado a 2,34 é uma boa aproximação.

A região entre 2 a 4 cm tem um comportamento intermediário à primeira e a ultima porção da curva. Portanto para descrever essa região é necessário aumentar o número de termos na série de Taylor.

6.2 – Algoritmos de analise de fMRI

6.2.1 – Mapas de fMRI

Aplicamos primeiramente o algoritmo de correlação cruzada em uma imagem híbrida de 128 x 128, com fov de 220 mm, na qual adicionamos ondas quadradas nos 10 primeiro voxels em x e y, totalizando 100 voxels, os quais esperamos ter o máximo de correlação. Os valores obtidos podem ser visualizados na figura 6.8.

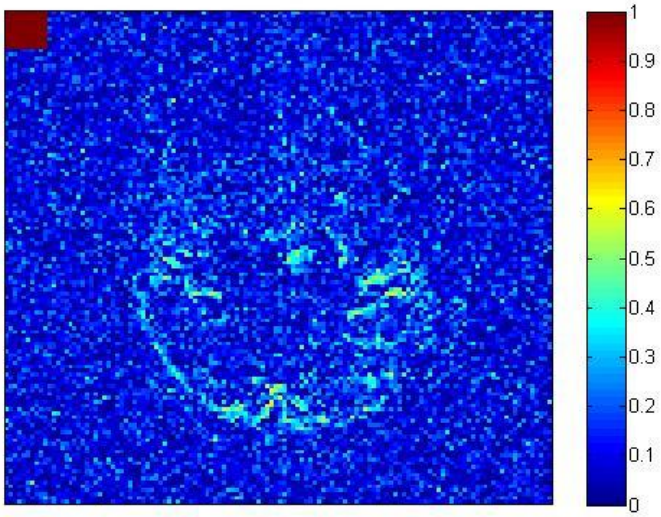


Figura 6.8 – Mapa de correlação de uma imagem hibrida de EPI com inserção de ondas quadradas em 100 voxels no canto superior esquerdo.

Podemos notar no mapa representado pela figura 6.8 que seu canto superior esquerdo apresenta um tom de vermelho escuro, que representa valor de correlação igual a 1. Isso indica que o algoritmo utilizado conseguiu identificar as imagens inseridas, uma vez que são iguais a função preditora.

Aplicamos em seguida o algoritmo em EPIs reais de 128 x 128 com fov de 220 mm, de um protocolo motor da mão direita de onde obtivemos o mapa mostrado na figura 6.9.

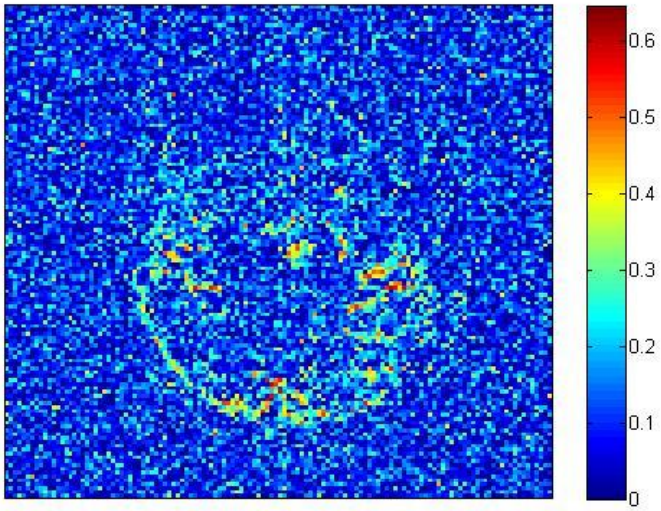
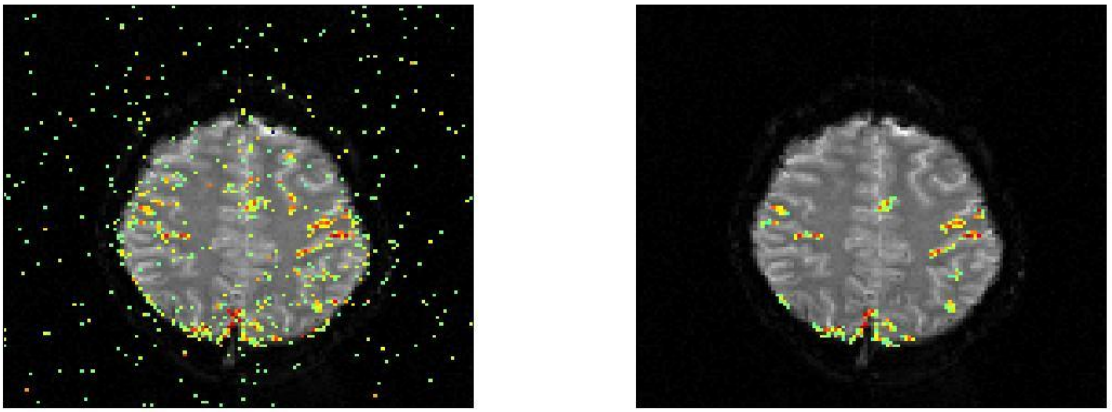


Figura 6.9 – Mapa de correlação de uma imagem real de EPI de um exame de fMRI de protocolo motar da mão direita.

Podemos notar na figura 6.9 regiões com valores de correlação mais altos, representados em tons avermelhados. No entanto é difícil a visualização das regiões com alta probabilidade de atividade cerebral, desta forma aplicamos um limiar no qual retiramos todos os pontos com valores de correlação abaixo de 0,35 e sobrepusemos em uma das EPIs que gerou o mapa.

As imagens de fMRI são muito ruidosas apresentando muitos pontos com alta significância estatística sem estar aliado com atividade cerebral. No sentido de eliminar esses ruídos partimos do pressuposto que todo sinal referente à atividade cerebral deve ocorrer sobre uma área mínima, desta forma pontos esparsos, ainda que apresentem alto valor de correlação devem ser considerados ruídos.

Para a realização desta separação de sinal utilizamos um algoritmo de cluster hierárquico (Filzmoser, 1999). Os parâmetros utilizados foram: 0.2 para o nível de inconsistência dos agrupamentos, e 5 elementos para o número mínimo de elementos em um agrupamento, i.e., todos agrupamentos com menos que 5 elementos foram considerados como ruído. As imagens do mapa de atividade sobreposta sobre a EPI com e sem aplicação do algoritmo de cluster está representada na figura 6.10.



(a) (b)

Figura 6.10 – Imagens de ressonância magnética funcional de um protocolo de estímulo motor da mão direita de um voluntário assintomático. (a) fMRI sem aplicação do algoritmo de agrupamento ("clusterização"); (b) fMRI depois do processamento do algoritmo de agrupamento ("clusterização").

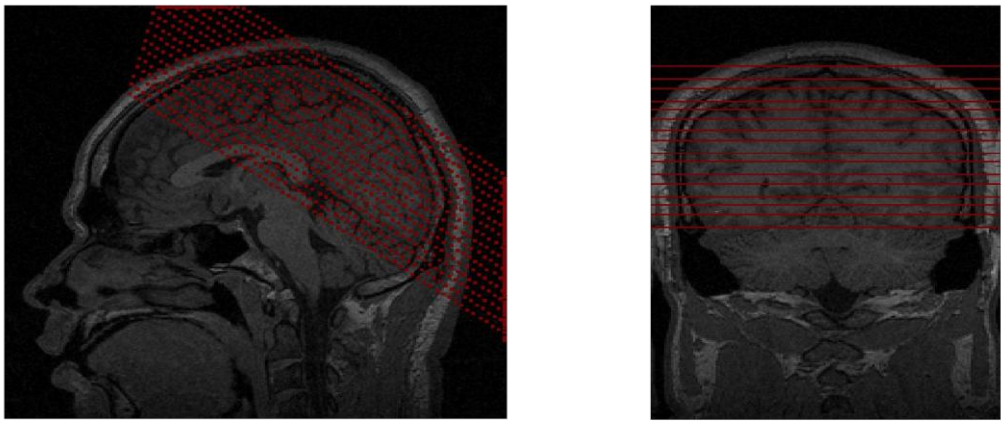
Podemos notar na figura 6.10 que as regiões do sulco pré central esquerdo foram ativadas, bem como a sua região contra lateral. Esse resultado confirma mais uma vez o correto funcionamento do algoritmo uma vez que era esperado ativação destas áreas para o protocolo motor da mão direita.

Notamos também uma ativação na região occipital, no entanto acreditamos que esse resultado se deva a um artefato de movimento, uma vez que não implementamos nenhuma rotina de pré-processamento.

6.2.2 – Sobreposição dos mapas de fMRI sobre as imagens de MPR

Utilizando o algoritmo de sobreposição pudemos encontrar como as EPI foram amostradas em relação às MPR. Utilizamos nesse experimento EPIs de 64 x 64, com fov de 220 mm, e MPR com 256 x 256, com fov de 256 mm.

A figura 6.8 trás duas imagens produzidas pelo programa nas quais notamos as posições relativas entre as duas imagens. As retas em vermelho mostram a posição das imagens EPI em relação às MPR. Podemos notar que existe uma grande angulação entre os dois tipos de imagem em relação ao eixo z, correspondente às ordenadas na MPR sagital, representado pela figura 6.11a.



(a) **(b)**

Figura 6.11 – Imagens de MPR com sobreposição das EPI, as linhas em vermelho representam as EPI. (a) Sobreposição em MPR sagital. (b) Sobreposição em MPR coronal.

Implementamos uma segunda forma de verificação do algoritmo testando-o com dados simulados. Para tanto assim como na seção 6.2.1 criamos imagens hibridas com uma zona de alta probabilidade estatística nos mapas funcionais, com valor correlação de 0.9. Aplicamos um valor de corte de 0.8, garantindo que apenas os dados simulados passariam por esse limiar.

A região de atividade simulada consistiu de uma região quadrada com lado de 4 pixels, o que corresponde 13,75 mm, em todos os mapas funcionais, como mostra o esquema da figura 6.12:

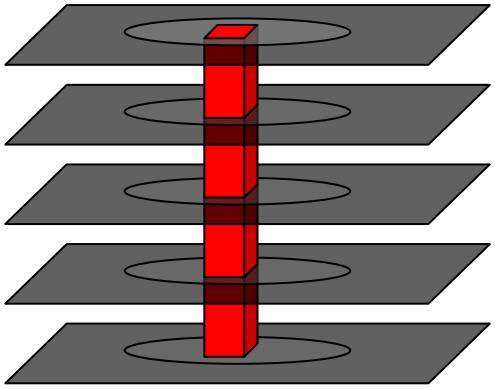


Figura 6.12 – Esquema dos dados simulados utilizados para a calibração do algoritmo.

Aplicamos então o algoritmo de correlação sobre os dados simulados do qual obtivemos o mapa estatístico mostrado na figura 6.13a. Em seguida aplicamos o algoritmo de sobreposição dos mapas nas imagens de alta resolução anatômica, e encontramos os resultados mostrados nas figuras 6.13b, 6.13c e 6.13d.

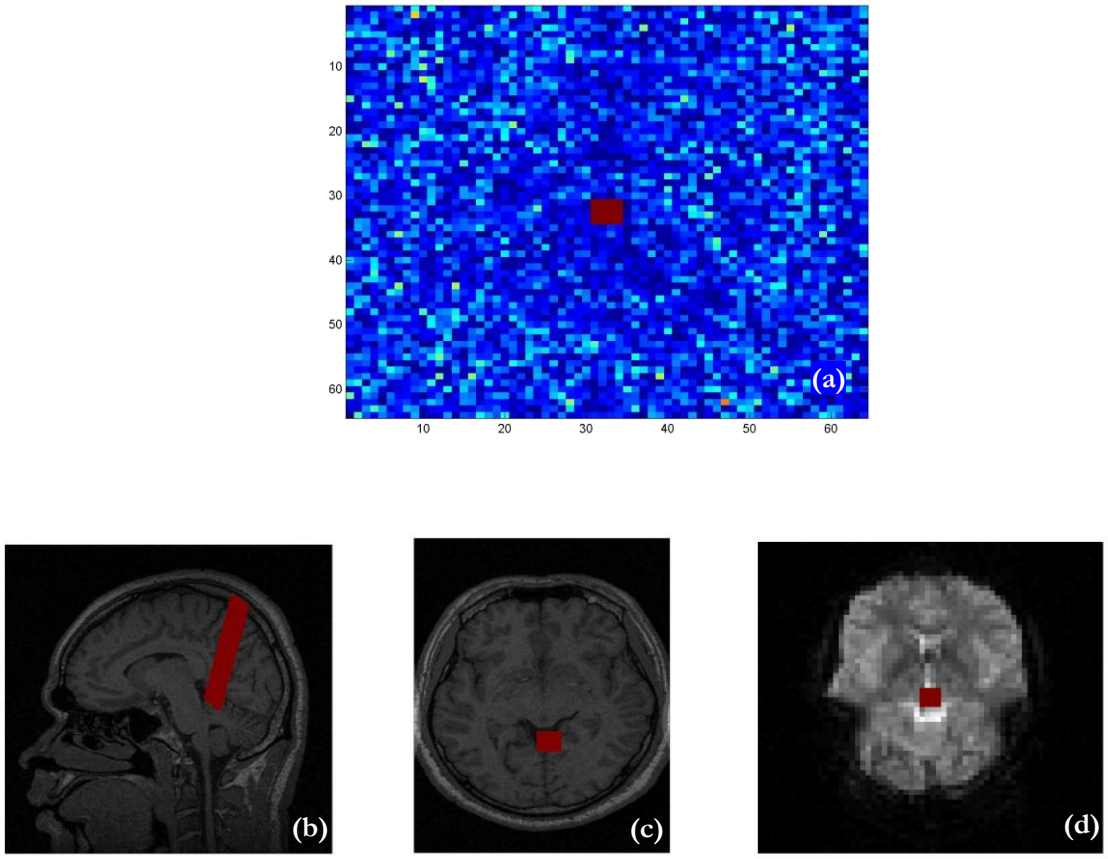


Figura 6.13 – Mapa estatístico de atividade cerebral acrescido de dados simulados e imagens de MPR e EPI com sobreposição de mapa simulado. (a) Mapa estatístico de atividade cerebral; (b) Imagem de MPR sagital com sobreposição do mapa estatístico; (c) Imagem de MPR axial com sobreposição do mapa estatístico; (d) Imagem de EPI axial com sobreposição do mapa estatístico.

Podemos notar pela figura 6.13 que o corregistro foi realizado com sucesso. A região de atividade simulada aparece bem centralizada no mapa funcional e na sobreposição da EPI, no entanto na imagem de MPR se encontra ligeiramente deslocada para baixo na direção vertical, isso deve à posição relativa da EPIs com a MPR (figura 6.11), que se encontra em uma posição mais posterior, e como os mapas tem a mesma orientação das EPIs o centro ativo aprece deslocado nas MPR.

6.3 – O software de neuronavegação

Os resultados obtidos pelo software são a sobreposição dos mapas funcionais sobre as M-PR, a apresentação destas imagens no plano sagital, coronal e axial, bem como da reconstrução volumétrica do cérebro segmentado.

As imagens também apresentam um marcador, representado por uma cruz vermelha, da posição da sonda do rastreador espacial em relação ao escalpo. Todos esses itens podem ser visualizados na figura 6.14.

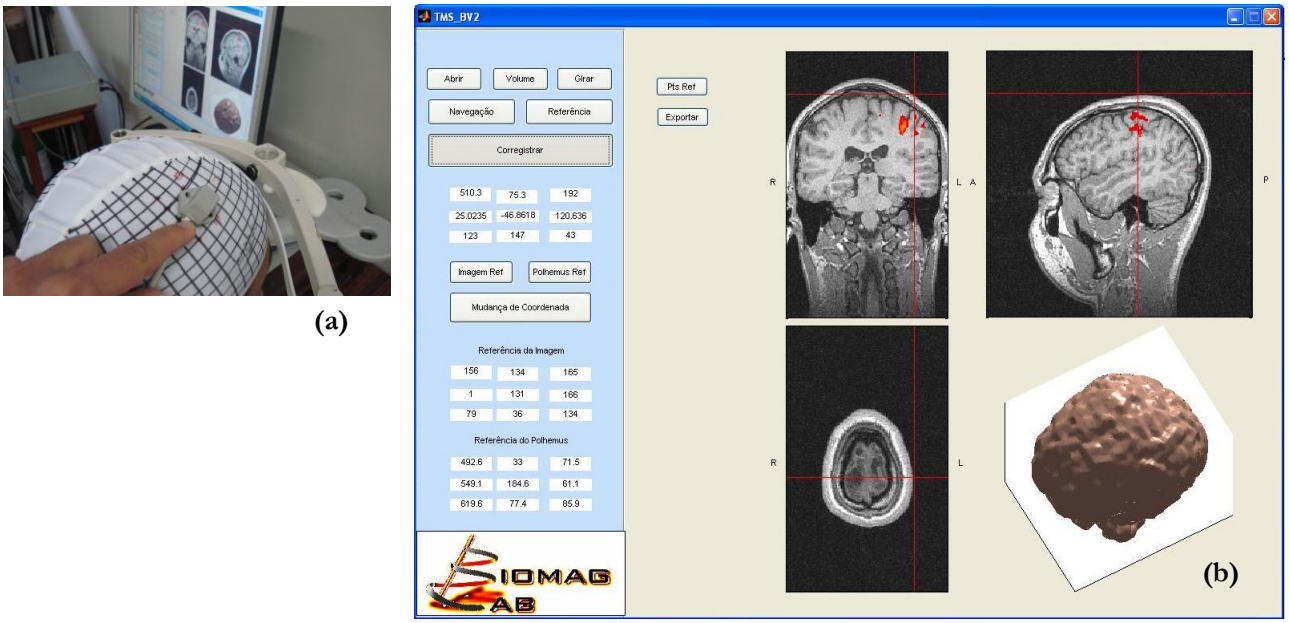


Figura 6.14 – Representação da posição do receptor do localizador espacial nas imagens de ressonância. (a) Fotografia do posicionamento do receptor; notar que as dimensões do receptor têm cerca de 3 células da rede de referência (b) Tela do programa, mostrado ao fundo da fotografia, no instante do posicionamento.

Medimos então a acurácia do software de neuronavegação com o auxilio de um fantoma de cabeça. Marcamos 5 pontos, após o corregistro buscamos esses 5 pontos nas imagens e anotamos o deslocamento do receptor em relação à respectiva marca. Uma fotografia do fantoma pode ser vista a figura 6.15.

(a) (b)

Figura 6.15 – (a) Fotografia do fantoma de cabeça utilizado para determinar a acurácia do programa de neuronavegação e (b) sua respectiva imagem no programa.

Dos cinco valores de distância obtidos realizamos uma média e seu respectivo desvio padrão, sendo estes valores de (6 ± 3.3) mm. Em uma primeira análise esse desvio pode ser considerado elevado, visto que a precisão do localizador espacial é da ordem de milímetros, porém a sonda utilizada tem dimensão da ordem de centímetros.

Os valores encontrados tem resolução um pouco inferior aos encontrados na literatura (Schonfeldt-Lecuona, 2005), no entanto consideramos este resultados satisfatórios levando em consideração a dimensão da sonda utilizada. Os dados poderiam ser mais precisos se fosse utilizada uma sonda receptora com dimensões menores e se o sistema utilizado fosse *frameless*, o que reduziria o erro no posicionamento da sonda e também de eventuais movimentos da cabeça realizados pelo voluntário. Isso deverá ser feito no futuro com um receptor em forma de caneta e fixando um segundo receptor na cabeça do voluntário.

6.4 - Medias de MEP induzidos pela TMS e seu corregistro com as fMRIs

Como descrito na seção 5.4.2, mapeamos a região motora longitudinal e transversalmente ao centro de atividade encontrado pelo neuronavegador. Interpolamos os dados obtidos e levantamos

para cada centro de atividade duas curvas de intensidade de MEP pela posição, uma relativa ao mapeamento longitudinal e a outra ao mapeamento transversal.

Um exemplo das curvas levantadas pode ser observado na figura 6.16. A curva está representada por pontos azuis, enquanto o segmento de reta em preto paralela às ordenadas representa o centro de atividade encontrado pelo neuronavegador.

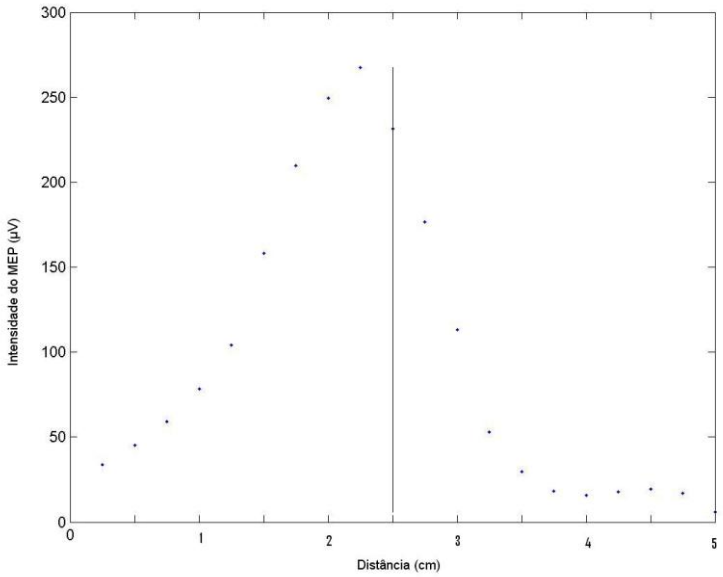


Figura 6.16 – Curva de MEP pela posição de estimulação. A curva está representada pelos pontos em azul enquanto o segmento de reta em preto corresponde ao centro de atividade encontrado pelo neuronavegador. A escala é de 4 pontos para 1 cm.

Podemos notar que o valor de máximo da curva não corresponde à posição do centro de atividade, no caso desta curva em específico o pico encontra-se deslocado 2,5 mm à esquerda da posição central.

Desta forma levantamos as curvas de intensidade de MEP para todos os voluntários, no entanto utilizamos em nossos cálculos apenas os resultados de 9 dos 10 voluntários devido à problemas na aquisição do sinal do eletromiógrafo em um deles, totalizando assim 36 curvas.

Analisamos primeiramente o comportamento de todas as curvas, para tanto realizamos uma média e o respectivo desvio para o deslocamento do pico para todas as curvas, onde obtivemos o valor de (7 ± 6.4) mm.

Partimos então para uma segunda análise na qual separamos a amostra em curvas transversais e curvas longitudinais. Esse resultado mostrou uma expressiva diferença na orientação do mapeamento, sendo que obtivemos o valor de (11 ± 6.8) mm para as curvas longitudinais e de (4 ± 3.2) mm para as curvas transversais.

Essa grande diferença nas duas orientações se deve à anatomia do córtex motor, que pode ser dividido em córtex motor primário, responsável pela força e velocidade do movimento, e área pré-motora relacionada com a antecipação do movimento, geralmente ligada a movimentos complexos. A figura 6.17 traz um esquema do córtex motor.

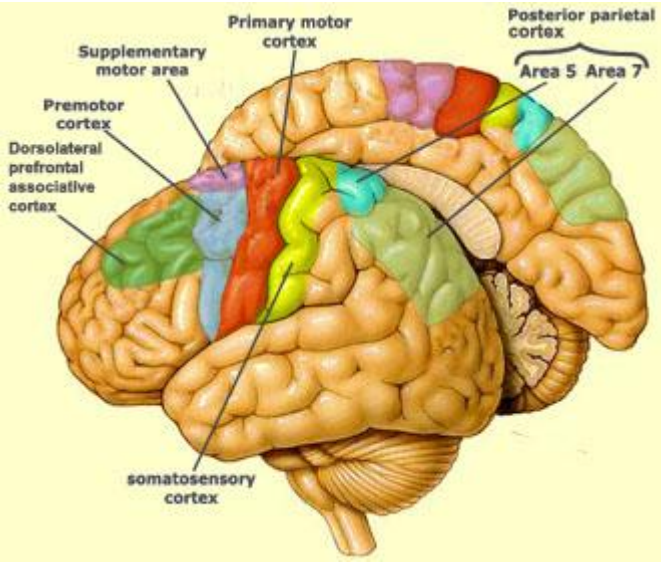


Figura 6.17 – Esquema do córtex motor. A região em vermelho representa o córtex motor primário e a região em azul o córtex pré-motor. Imagem retirada do site http://thebrain.mcgill.ca/flash/a/a_06/a_06_cr/a_06_cr_mou/a_06_cr_mou.html.

Desta forma encontramos na maioria dos voluntários dois picos de intensidade de MEP quando fizemos o mapeamento longitudinal, pois são relativos ao córtex motor primário e ao córtex pré-motor, como pode ser visualizado na figura 6.18.

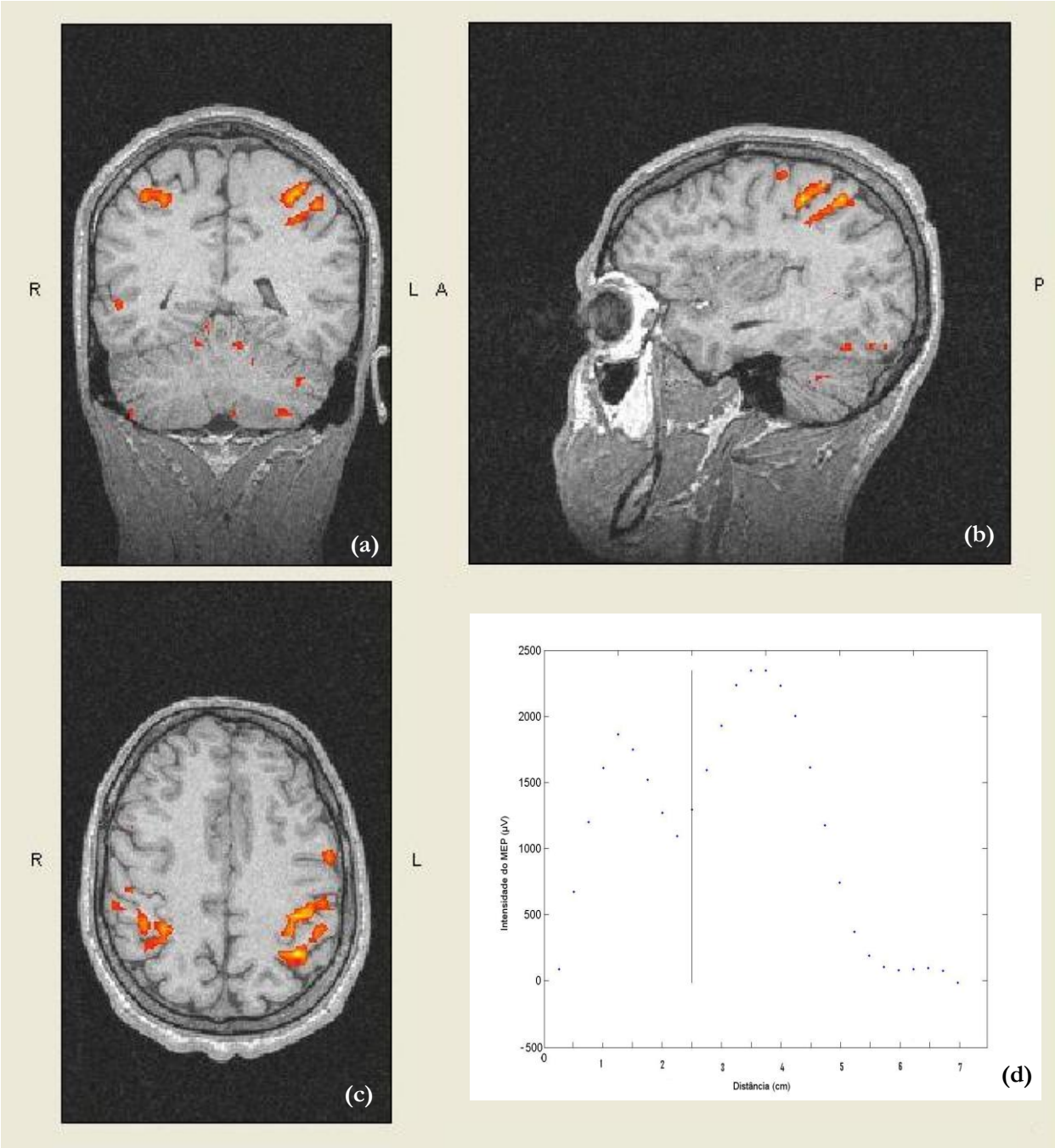


Figura 6.18 – fMRIs de um voluntário demonstrado a área motora ativada pelo protocolo proposto. (a) Imagem coronal; (b) imagem sagital; (c) imagem axial; (d) curva de intensidade de MEP provocado pela TMS.

Podemos notar na figura 6.16 que o centro ativo encontrado pelo neuronavegador foi localizado entre dois picos, que provavelmente são relativos ao córtex motor primário e ao córtex pré-motor.

O algoritmo utilizado leva em conta apenas o valor de máximo, considerando que a curva seguisse um padrão normal centrada no *hot spot*, não prevendo a distinção dos córtices em questão, desta forma será atribuído um erro maior que o real na acurácia do neuronavegador na direção longitudinal.

Por fim fizemos uma comparação entre os valores obtidos na estimulação da mão direita e esquerda, não levando em conta a orientação. Os resultados não mostram variações significativas para os dois hemisféricos, onde encontramos valores de (7 ± 6.4) mm para a estimulação da mão direita e (8 ± 7) mm para a estimulação da mão esquerda.

Observamos também que em 100% das aplicações de TMS no centro de atividade encontrado pelo neuronavegador foi seguida de MEP. Desta forma podemos afirmar que o neuronavegador é uma boa alternativa para auxiliar a localização de regiões cerebrais, não apenas reduzindo o tempo de aplicação do exame de TMS mas também melhorando a precisão do exame.

O estabelecimento de controle quantitativo em medidas espaciais 3D é complexo e só recentemente começam a ser estudadas. Em nosso trabalho temos a imprecisão devido às dimensões do sensor utilizado. Além disso e tão importante quanto é o fato que estamos comparando fenômenos fisiológicos relacionados mas não idênticos. As fMRIs reportam a resposta hemodinâmica cerebral devido ao movimento voluntário dos dedos da mão (resposta aferente), enquanto que os MEPs fornecem informações sobre o grau de recrutamento de fibras musculares por um estímulo no córtex (resposta eferente).

* * *

Capítulo 7

Expectativas Futuras

O projeto que desenvolvemos tinha o objetivo de criar um sistema de neuronavegação para a aplicação de TMS, testar a sua viabilidade e acurácia. No entanto o programa desenvolvido é uma versão para utilização em laboratório, não tendo uma interface amigável e com várias restrições na apresentação das imagens como, por exemplo, ajuste de brilho, contraste e ajuste do limiar de corte dos mapas funcionais.

No sentido de eliminar essas restrições pretendemos escrever uma versão mais robusta em uma linguagem mais apropriada para a aplicação em pesquisa em ambiente clínico, que também permita a utilização de outros sistemas de localização espacial como localizadores ópticos.

Uma das possíveis aplicações é no mapeamento de córtex motor de pacientes com Acidente Vascular Cerebral (AVC) (Richards, 2008). É de grande importância realizar exames de contra prova nos exames de fMRI nesses casos, pois os mapas funcionais são baseados na resposta hemodinâmica das regiões que apresentam alta atividade e nos pacientes com AVC não se pode garantir que apresentem um comportamento exatamente como esperado. Como a TMS é uma medida direta da ativação cerebral a sua aplicação nos permite confirmar o exame de fMRI.

Outros experimentos também podem ser propostos como o estudo de contra-lateralidade de córtex motor. Podemos também iniciar estudos de rTMS para aplicação em psiquiatria, uma vez que o sistema de aplicação de TMS neuronavegado apresenta resolução espacial inferior a 1cm, sendo o suficiente para estimular estruturas específicas como é o caso do córtex pré-frontal em depressão e no córtex temporoparietal para aliviar os sintomas positivos de esquizofrenia.

* * *

Capítulo 8

Conclusão

Esse trabalho foi dividido em 4 etapas começando pela caracterização da bobina em forma de 8 utilizada na TMS, em seguida desenvolvemos vários métodos em Matlab para a análise das EPIs e geração dos mapas funcionais, bem como a sua sobreposição em imagens de alta resolução anatômica. Após o desenvolvimentos dos algoritmos de fMRI partimos para a etapa de desenvolvimento do neuronavegador e por fim realizamos a TMS em 10 voluntários assintomáticos e comparamos seus mapas de fMRI com os resultados obtidos pela TMS.

Na caracterização do campo magnético produzido pela bobina encontramos que os valores da variação temporal do pulso assim como a sua distribuição espacial estavam de acordo com os dados da literatura e com os valores nominais do aparelho de TMS descritos em seu manual, que é uma onda bifásica com duração de aproximadamente 300 μs e com intensidade máxima próxima a superfície da bobina de aproximadamente 1,5 T.

A etapa de criação de algoritmos para a analise de imagens funcionais foi inserida no cronograma com a intenção de tornar o programa de neuronavegação independente de outros sistemas, como o Brain Voyager e o SPM, e também dá uma maior liberdade para o usuário para realizar analises sobre essas imagens que os outros softwares não permitem, como é o caso de aplicação de algoritmos de cluster Hierárquico ou a utilização de métodos entrópicos.

O sistema de neuronavegação se mostrou bastante eficiente, no entanto a utilização da queixeira oftalmológica e o braço mecânico causaram certo desconforto. A queixeira obriga o voluntário a ficar em uma posição um pouco desconfortável enquanto estiver realizando a navegação, além de aumentar a imprecisão do sistema, uma vez todo deslocamento da cabeça do voluntário é interpre-

tado pelo programa como erro. Esperamos que em uma próxima versão deste software ele resolva este problema posicionando outro receptor do localizador no crânio do voluntário permitindo a este movimentar a cabeça livremente sem comprometer o exame.

O braço mecânico não se mostrou prático para o exame de mapeamento devido a dificuldade de mobilidade, acreditamos que ele será muito útil em sessões de rTMS que tem grande tempo de duração de estimulação de um mesmo ponto.

A resolução do software de neuronavegação obtida com o auxilio de um fantoma de cabeça foi de 6 ± 3.2 mm, enquanto a do sistema todo, que leva em conta a resolução espacial do TMS foi de inferior a 1cm.

Portanto acreditamos que o sistema é uma opção importante para auxiliar a realização de exames neurofuncionais mais reprodutíveis e tem perfeitas condições de ser aplicado em pesquisas clínicas, não apenas como contra prova de exames já bem estabelecidos como é o caso da fMRI, mas também em novas áreas de aplicação como as rTMS.

* * *

Referências

Akata S, Ohkubo Y, Park J, et. al. Multiplanar reconstruction MR image of primary adenoid cystic carcinoma of the central airway: (MPR of central airway adenoid cystic carcinoma). Clinical Imaging 2001; 25:332-336.

Allen EA, Pasley BN, Duong T, Freeman RD. Transcranial Magnetic Stimulation Elicits Coupled Neural and Hemodynamic Consequences Science 2007; 317:1918 – 1921.

Andoh J, Artiges E, Pallier C, et. al. Modulation of language areas with functional MR image-guided magnetic stimulation. NeuroImage 2006; 29:619-627.

Bandettini PA., Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. Magnetic Resonance in Medicine 1993; 30:161-173.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. The Lancet 1985; 325:1106-1107.

Bestmann S. The physiological basis of transcranial magnetic stimulation. Trends in Cognitive Sciences 2008, 12:81-83.

Bohning DE, Denslow S, Bohning PA, Walker JA, George MS. A TMS coil positioning/holding system for MR image-guided TMS interleaved whit fMRI. Clinical Neurophysiology 2003; 14:2210-2219.

Camprodon JA, Martínez-Raga J, Alonso-Alonso M, et. al. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. Drug and Alcohol Dependence 2007; 86:91-94.

Clare S. Functional MRI: methods and applications. Oxford, 1998. 162p. Tese de Doutoramento. John Radcliffe Hospital. Universidade de Oxford.

Conforto AB, Z'Graggen WJ, Kohl AS. Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. Clinical Neurophysiology 2004; 115:812-819.

Cox RW, Jesmanowicz A. Real-time 3D image registration for functional MRI. Magnetic Resonance in Medicine 1999; 42:1014-1018.

de Araujo DB, Tedeschi W, Guerreiro M, Santos AC, Elias J, Neves UPC, Baffa O. Event-related functional MRI and information theory. Biomedizinische Technik 2001; 46:251-253.

de Araujo DB, Tedeschi W, Santos AC, Elias J, Neves UPC, Baffa O. Shannon Entropy Applied to the Analysis of Event-Related fMRI Time Series. Neuroimage 2003; 311:317.

Filzmoser P, Baumgartner R, Moser E. A hierarchical clustering method for analyzing functional MR images. Magnetic Ressonance Imaging 1999; 17(6):817-826.

George MS, Nahas Z, Molloy M, et. al. A Controlled Trial of Daily Left Prefrontal Cortex TMS for Treating Depression. Biological Psychiatry 2000; 48:962-970.

Guggisberg AG, Dubach P, Hess CW, Wuthrich CC, Mathis J. Motor evoked potentials from masseter muscle induced by transcranial magnetic stimulation of the pyramidal tract: the importance of coil orientation. Clinical Neurophysiology 2001; 112:2312-2319.

Gusmão SS. Determinação das coordenadas na tomografia computadorizada estereotáxica. Arquivos de Neuropsiquiatria 2002; 60(3-B):775-778.

Haase J. Neuronavigation. Child's Nervous System 1999; 15:755-757.

Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. Nature 2000; 406:147-150.

Herrmann LL, Ebmeier KP. Transcranial magnetic stimulation. Psychiatry 2006; 5:204-207.

Herwing U, Kölbel K, Wunderlich AP, Thielscher A, Tiesenhausen C, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Spatial congruence of neuronavigated transcranial magnetic stimulation and functional neuroimaging. Clinical Neurophysiology 2002; 113:462-468.

Huettel SA, Song AW, MacCarthy G. Functional magnetic resonance imaging. Sinauer Associates, Inc., 1st ed. Cap 7, pp 159-184.

Joo EY, Han SJ, Chung SH, et. al. Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. Clinical Neurophysiology 2007; 118:702-708.

Kwong KK, Beliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R., Cheng H, Brady TJ, Rosen BR. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proccedings of the National Academy of Science *1992*; 89:5675-5679.

Liga Brasileira de Epilepsia. Disponível em http://www.epilepsia.org.br/epi2002/temas_indice.asp. Acessado em fevereiro de 2008.

Luber B, Kinnunen LH, Rakitin BC, et. al. Facilitation of performance in a working memory task with rTMS stimulation of the precuneus: Frequency- and time-dependent effects. Brain Research 2007; 1128:120-129.

Miranda PC, deCarvalho M, Conceicao I, Luis MLS, DuclaSoares E. A new method for reproducible coil positioning in transcranial magnetic stimulation mapping. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1997; 105:116-123.

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 Transactions on Biomedical Engineering 2003; 50: 1074-1085.

Mottaghy FM. Interfering with working memory in humans. Neuroscience; 139:85-90.

Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging, Proccedings of the National Academy of Science 1992; 89(13):5951-5955.

Richards LG, Stewart KC, Woodbury ML, Senesac C, Cauraugh JH. Movement-dependent stroke recovery: A systematic review and meta-analysis of TMS and fMRI evidence. Neuropsychologia 2008; 46:3-11.

Saba G, Schurhoff F, Leboyer M. Therapeutic and neurophysiologic aspects of transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology 2006; 36:185-194.

Schonfeldt-Lecuona C, Thielscher A, Freudenmann RW, Kron M, Spitzer M, Herwig U. Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation. Brain Topography 2005; 17:253-259.

Shahidi R, Tombropoulos R, Grzeszczuk RP. Clinical applications of three-dimensional rendering of medical data sets. Proceedings of IEEE 1998; 86:555-568.

Smith SW. Digital Signal Processing, California Technical Publishing, 2ª Ed., 1999, chapter 3, pp 39 – 44.

Stewart H, Mostofsky SL, Rimrodt JGB, Schafer AB, Melissa C, Goldberg JJ, Denckla P, Denckla M. Atypical Motor and Sensory Cortex Activation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Simple Sequential Finger Tapping. Biological Psychiatry 2006; 59:48-56.

Thielscher A, Kammer T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. Clinical Neurophysiology 2004; 115:1697-1708.