

# Um olhar matemático sobre o cérebro<sup>1</sup>

Natasha Maurits<sup>2</sup>

Hospital Universitário de Groningen, Países Baixos

O Centro de Matemática e Informática (CWI) organiza todos os anos, sob os auspícios da Associação Neerlandesa de Professores de Matemática, um curso de férias para professores de matemática e outros interessados. O programa dos cursos, contendo os textos das aulas, pode ser solicitado exclusivamente ao CWI. A revista *Nieuw Archief voor de Wiskunde* tem vindo a publicar textos seleccionados de cursos recentes. O presente artigo tem origem no programa do curso de 2002, subordinado ao tema "Matemática e Saúde", e incide sobre a detecção e possível localização das fontes de actividade eléctrica no cérebro. Natasha Maurits é informática biomédica e professora auxiliar do Departamento de Neurologia do Hospital Universitário de Groningen.

O funcionamento do cérebro é um dos grandes mistérios por resolver dos nossos tempos. Como se explica, por exemplo, que a actividade colectiva de milhares de milhões de células nervosas nos permita pensar ou dormir? Em que partes do cérebro residem a alma e a razão? Por que motivo lesões muito localizadas produzem alterações do comportamento e das capacidades das pessoas? Temos actualmente à nossa disposição um número crescente de técnicas para observar e caracterizar quantitativamente o

cérebro, com as quais se fazem progressos lentos, mas seguros, no sentido de desvendar os mistérios do cérebro e de nos aproximarmos cada vez mais das respostas às perguntas acima formuladas. Os métodos matemáticos desempenham um papel importante na interpretação dos resultados de técnicas como a (f)MRI (imagiologia de ressonância magnética (funcional)), a PET (tomografia de emissão de positrões) ou a EEG (electroencefalografia).

Em geral, os modelos matemáticos são utilizados para extrair mais informação de um dado sistema e assim ficar a compreendê-lo melhor. Um exemplo é a sua aplicação como auxiliares da interpretação dos electroencefalogramas.

## O electroencefalograma

O electroencefalograma é um registo da actividade eléctrica do cérebro, gerada pelos neurónios (células nervosas) e medida através de eléctrodos (pequenos discos metálicos) colocados sobre o escalpe. É uma técnica já com quase um século; os primeiros electroencefalogramas de seres humanos foram publicados por Hans Berger em Jena, em 1929. Na figura 1 mostra-se um exemplo do chamado ritmo alfa (8-13 Hz).

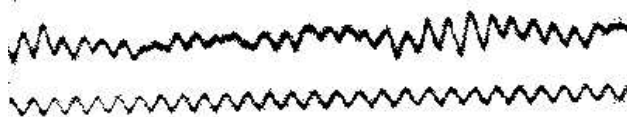


Figura 1: Um dos primeiros electroencefalogramas.

<sup>1</sup> Tradução de *Een wiskundige kijk in de hersenen*, publicado originalmente em *Nieuw Archief voor Wiskunde* 5/4, nr. 3, Setembro 2003.

Traduzido do neerlandês por Paulo Ivo Teixeira.

Direitos de autor atribuídos à autora, Natasha Maurits. Todos os direitos reservados.

A Gazeta de Matemática agradece à autora a gentileza de ter permitido esta publicação.

<sup>2</sup> Academisch Ziekenhuis Groningen, Afdeling Neurologie, V4, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, Países Baixos.

Num electroencefalograma, o fraco sinal eléctrico proveniente do cérebro começa por ser amplificado electronicamente várias centenas de vezes, sendo em seguida impresso em papel; ou, o que é mais comum hoje em dia, guardado em formato digital. O sinal é sempre um registo da diferença de potencial entre dois eléctrodos, reproduzido num canal. Um registo electroencefalográfico utiliza normalmente entre 20 e 32 eléctrodos, embora já se chegue actualmente aos 64, ou até mesmo aos 128.

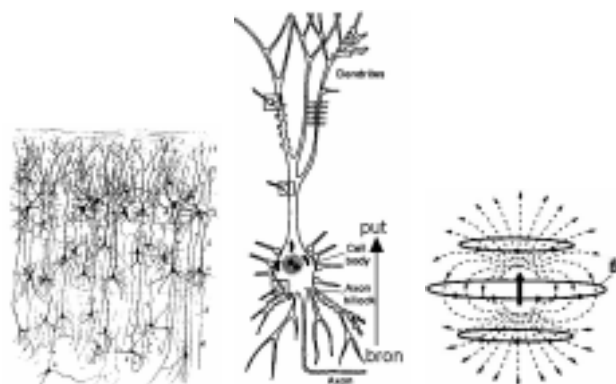


Figura 2: Da esquerda para a direita: a) neurónios na matéria cinzenta; b) neurónio e dipolo; c) campos eléctrico e magnético de um dipolo (bron: fonte, put: sumidiro).

Sabe-se desde os primórdios da electroencefalografia que certos estados clínicos, como por exemplo a epilepsia, problemas de sono, tumores cerebrais ou demência se manifestam nos electroencefalogramas. Durante muitos anos, a análise dos electroencefalogramas foi por isso feita com base no reconhecimento de padrões associados a certas patologias. A chegada dos computadores veio alterar esta situação. Através do uso de técnicas de filtragem digital, da análise de frequências e de amplitudes, bem como da representação a cores dos campos de potencial, tornou-se mais fácil ao médico ou ao investigador identificar regularidades ocultas na enorme quantidade de dados fornecida por um electroencefalograma. Já há alguns anos que se faz uso clínico dos chamados métodos de localização das fontes.

## A localização das fontes e o problema inverso

Com estes métodos procura-se identificar em que partes do cérebro se dá a actividade eléctrica responsável pelos vários componentes do electroencefalograma (expresso em termos de diferenças de potencial). Pode-se assim tentar identificar, a partir de picos de onda associados à epilepsia, qual o local em que tem início um ataque epiléptico. Se a determinação for suficientemente precisa, é por vezes possível extrair cirurgicamente essa pequena porção do cérebro. Abordaremos mais adiante outras aplicações da localização das fontes. Por agora, vejamos como ela se processa.

Para localizar as fontes é preciso resolver um problema inverso: onde devem ser colocadas as fontes de modo a produzir uma dada distribuição de potencial eléctrico na cabeça? Em 1853, Helmholtz demonstrou que este problema não tem solução única, o que quer dizer que diferentes combinações de fontes eléctricas no cérebro podem dar origem ao mesmo potencial eléctrico à superfície. Felizmente, o problema directo tem solução única e em muitos casos calculável. Segue-se portanto que uma dada distribuição de fontes produz uma e uma só distribuição de potencial eléctrico na cabeça.

As leis de Ohm e de Maxwell exprimem matematicamente a relação entre a distribuição de potencial e as fontes.

A resolução do problema directo é, na verdade, equivalente à resolução de um problema de Poisson. O potencial  $V$  (ou seja, o electroencefalograma) pode em princípio calcular-se a partir da equação de Poisson, desde que sejam conhecidas a corrente primária  $\vec{J}^P$  (a corrente-fonte) e a condutividade da cabeça,  $\sigma$ . A equação de Poisson admite algumas soluções analíticas, mas na maior parte dos casos é necessário resolvê-la numericamente, recorrendo a computadores. Estes métodos de resolução são estudados em Teoria do Potencial.

### As leis de Ohm e de Maxwell

As leis de Maxwell exprimem a relação entre os campos eléctrico e magnético produzidos por uma corrente (que pode ser fraca). Dado o muito elevado valor da velocidade de propagação das ondas devidas a variações de potencial no cérebro (da ordem de  $10^5$  m/s), é possível detectá-las praticamente ao mesmo tempo em qualquer ponto do crânio. Faz-se por isso a aproximação de se tratar de ondas estacionárias, ou seja, independentes do tempo. Para os determinar, utiliza-se a versão estacionária das equações de Maxwell para os campos eléctrico  $\vec{E}$  e magnético  $\vec{B}$ :

$$\begin{aligned}\operatorname{div} \vec{E} &= \rho \epsilon_0, \\ \operatorname{rot} \vec{E} &= 0, \\ \operatorname{div} \vec{B} &= 0, \\ \operatorname{rot} \vec{B} &= \mu_0 \vec{J},\end{aligned}$$

onde  $\rho$  é a densidade de cargas,  $\mu_0$  é a permeabilidade magnética do vácuo,  $\epsilon_0$  a constante dieléctrica do vácuo, e  $\vec{J}$  a densidade de corrente. Esta última grandeza é vectorial, tendo portanto direcção, sentido e intensidade. Como  $\operatorname{rot} \vec{E} = 0$ , segue-se que o campo eléctrico se pode escrever como o gradiente de um potencial  $V$ :

$$\vec{E} = -\operatorname{grad} V.$$

Segundo a lei de Ohm, a densidade de corrente compreende duas contribuições: uma devida à corrente de volume passiva, igual a  $\sigma(\vec{r}) E(\vec{r})$ ; e outra devida à corrente primária  $\vec{J}^P$ :

$$\vec{J}(\vec{r}) = \vec{J}^P - \sigma(\vec{r}) \operatorname{grad} V(\vec{r}),$$

onde  $\sigma(\vec{r})$  é a condutividade do meio (neste caso o cérebro, o crânio, o couro cabeludo, etc), a qual traduz a facilidade com que as correntes se propagam. É útil fazer esta separação porque a actividade dos neurónios é responsável pela corrente primária nas, ou junto das, células, ao passo que a corrente de volume flui passivamente em todo o meio. Localizar as fontes da actividade eléctrica medida corresponde então a localizar as correntes primárias.  $V(\vec{r})$  é como que a "pilha" que dá origem ao electroencefalograma. Tomando a divergência da equação anterior e usando o facto de a divergência do rotacional ser nula (veja-se a última das equações de Maxwell acima), obtém-se

$$\operatorname{div} \vec{J}^P = \operatorname{div} (\sigma \operatorname{grad} V),$$

que é uma equação de Poisson para o potencial  $V(\vec{r})$ .

### Resolução da equação de Poisson: teoria

É conhecida a solução analítica da equação de Poisson num meio infinito, isótropo e cuja condutividade  $\sigma$  não depende da posição:

$$\begin{aligned}V(\vec{r}_0) &= -\frac{1}{4\pi\sigma} \iiint_{\text{volume}} \frac{\nabla \cdot \vec{J}^P}{R} d\vec{r}, \\ R &= |\vec{r} - \vec{r}_0| = \sqrt{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2 + (z-z_0)^2}.\end{aligned}$$

Infelizmente, a cabeça não é infinita, nem isótropa, nem a sua condutividade é a mesma em todos os pontos, logo esta solução não é imediatamente utilizável. Para além do mais, o integral de volume representa a soma de todas as

fontes de corrente no meio e não é fácil calculá-lo. É portanto necessário fazer algumas hipóteses simplificativas quanto às fontes e quanto ao condutor.

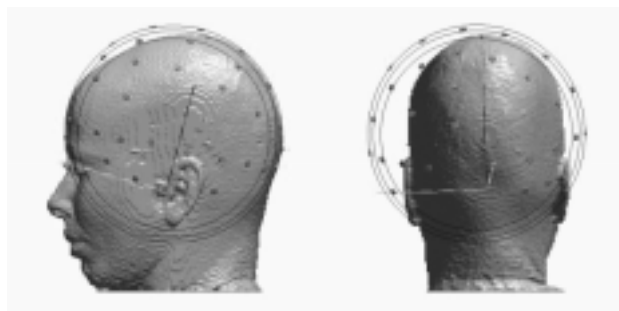


Figura 3. Cabeça e modelo da esfera concêntrica.

Começemos pelas fontes. Em geral, supõe-se que as fontes possam ser representadas por um ou mais dipolos. Um dipolo tem interesse físico uma vez que é possível demonstrar que o potencial devido a um volume contendo várias fontes, como por exemplo grupos de neurónios, se pode escrever como uma soma infinita de contribuições devidas a monopolos, dipolos, tripolos, etc. Felizmente, na maior parte dos casos é possível aproximar as fontes de corrente por um conjunto de dipolos. Um dipolo consiste em duas cargas iguais, mas de sinais contrários, situadas infinitamente próximas uma da outra. A densidade de corrente medida em  $\vec{r}$  devida a um dipolo de momento  $\vec{q}$  situado em  $\vec{r}_q$  é dada pela seguinte expressão matemática:

$$\vec{J}_{dip}(\vec{r}) = \vec{q}\delta(\vec{r} - \vec{r}_q),$$

onde  $\delta(\cdot)$  é a função delta de Dirac. Além de fisicamente interessantes, os dipolos são também fisiologicamente relevantes como modelos de populações de neurónios. Na matéria cinzenta do cérebro encontram-se nomeadamente neurónios piramidais (ver figura 2a). O que se mede num electroencefalograma é a actividade eléctrica destas células. Como elas são paralelas umas às outras, se várias forem activadas de forma suficientemente síncrona (tanto espacial como temporalmente), a corrente efectiva daí resultante será suficientemente intensa para poder ser medida à superfície. Eis, em poucas palavras, como funciona um destes neurónios: um estímulo exterior (por exemplo, calor junto a um dedo) causa movimentação dos iões, gerando assim uma corrente intracelular, que por sua vez produz uma corrente secundária, de volume, extracelular. Com esta segunda corrente, fecha-se o circuito iónico. Esta circulação de iões em grupos de neurónios (figura 2c) pode ser modelada por intermédio de um dipolo, a que se chama "dipolo equivalente". Um tal dipolo representa normalmente alguns  $\text{cm}^2$  de córtex (a superfície do cérebro).

### Uma solução analítica do Problema de Poisson

O potencial no ponto  $\vec{r}$  do interior de um condutor esférico homogéneo devido a um dipolo de momento  $\vec{q}$  situado noutro ponto,  $\vec{r}_q$ , do mesmo condutor tem a seguinte expressão:

$$V(\vec{r}; \vec{r}_q, \vec{q}) = V_r(\vec{r}; \vec{r}_q, \vec{q}) + V_t(\vec{r}; \vec{r}_q, \vec{q}),$$

$$V_r(\vec{r}; \vec{r}_q, \vec{q}) = \frac{q_r}{4\pi\sigma} \left[ \frac{2(r \cos \gamma - r_q)}{|\vec{r} - \vec{r}_q|^3} - \frac{1}{r_q|\vec{r} - \vec{r}_q|} - \frac{1}{rr_q} \right],$$

$$V_t(\vec{r}; \vec{r}_q, \vec{q}) = \frac{q_t}{4\pi\sigma} \cos \beta \sin \gamma$$

$$\times \left[ \frac{2r}{|\vec{r} - \vec{r}_q|^3} - \frac{|\vec{r} - \vec{r}_q| + r}{r|\vec{r} - \vec{r}_q|(r - r_q \cos \gamma + |\vec{r} - \vec{r}_q|)} \right],$$

onde se decompôs o momento dipolar em componentes radial e tangencial,  $q_r = q \cos \alpha$  e  $q_t = q \sin \alpha$ , respectivamente. Grandezas cujos símbolos contêm  $\vec{\phantom{x}}$  são vectoriais; o mesmo símbolo sem  $\vec{\phantom{x}}$  representa o comprimento do vector. Por sua vez,  $\beta$  é o ângulo entre o plano definido pelos vectores  $\vec{r}_q$  e  $\vec{q}$  e o plano definido pelos vectores  $\vec{r}_q$  e  $\vec{r}$ . Está assim resolvida a forma mais simples do problema directo: conhece-se o potencial na superfície de uma esfera devido a um dipolo localizado no interior dessa mesma esfera.

Para resolver a equação de Poisson, somos obrigados a fazer suposições não só quanto às fontes, como também quanto à natureza do meio onde se encontram. Ou seja, temos de saber qual é geometria da cabeça e qual a sua condutividade em cada ponto. A aproximação mais simples consiste em supor que a cabeça seja esférica, com a grande vantagem que, neste caso, o problema de Poisson tem solução analítica: o potencial eléctrico é aquele que é gerado numa esfera devido a um dipolo situado no interior dessa mesma esfera. É esta a mais simples de todas as soluções do problema directo, que ainda assim é muito útil.

O potencial devido a vários dipolos situados no interior de uma esfera obtém-se somando as contribuições de cada um, uma vez que a equação de Poisson é linear. Uma aproximação um pouco mais sofisticada consiste em tomar a cabeça como sendo constituída por camadas concêntricas: uma esfera central correspondendo ao cérebro e ao fluido cérebro-espinhal; uma camada correspondendo ao crânio; e outra correspondendo ao couro cabeludo (figura 3). Também este caso admite solução analítica, embora a mesma tenha uma forma matemática bem mais complexa.

Infelizmente, uma esfera não é um modelo suficientemente preciso para uma cabeça real, dadas as irregularidades que esta apresenta. Como se pode ver pela figura 3, a esfera é uma má aproximação para as regiões temporais e para a parte inferior da cabeça. Tanto o cérebro como o crânio são algo achatados por baixo. Embora já se soubesse deste problema há muito, não era possível resolvê-lo dadas as limitações do poder de cálculo disponível. Actualmente, porém, qualquer PC tem capacidades de cálculo muito apreciáveis, permitindo portanto modelar a cabeça de forma realista, mediante recurso à triangulação ou à divisão em elementos de volume (ver figura 5).

Na figura 5 mostra-se que é possível aproximar a forma da cabeça bastante bem utilizando triângulos. As triangulações revelam-se muito úteis porque o potencial na superfície da cabeça (bem como em qualquer das outras interfaces entre os diferentes condutores) é dado pela solução de uma equação integral sobre cada uma das superfícies. Isto sucede porque a solução da equação de Poisson se pode escrever como um integral de volume, o qual pode ser convertido num integral de superfície utilizando a identidade de Green. Por sua vez, a equação integral pode ser convertida numa equação matricial (discreta), uma vez que com a triangulação (ou com os elementos de volume) pretende-se apenas conhecer o valor do potencial num número finito de pontos. Pode-se então usar o *método dos elementos fronteira* para resolver o problema numericamente.

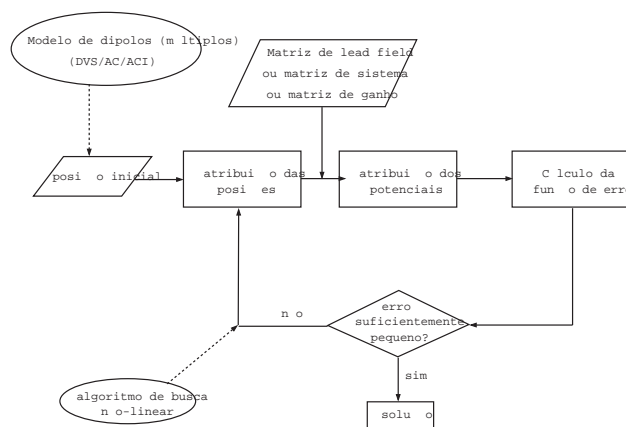


Figura 4: Diagrama de fluxo da resolução do problema inverso com auxílio do problema directo.

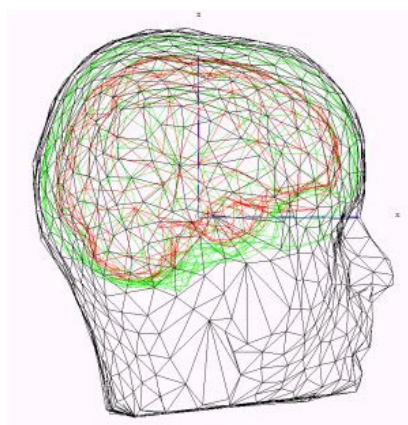


Figura 4: Cabeça e modelo realista (triangulação).

## O problema inverso na prática

Agora que já sabemos como resolver o problema directo, vejamos como ele nos pode servir para resolver o problema inverso. Pretende-se, portanto, calcular as fontes responsáveis por um dado potencial medido sobre a superfície da cabeça.

Para tal, procede-se de forma "iterativa": resolve-se o problema directo um grande número de vezes, comparando sempre a solução com o resultado obtido no electroencefalograma. A figura 4 resume este processo por meio de um diagrama de fluxo.

### Resolução da equação de Poisson pelo método dos elementos fronteira

O potencial  $V(\vec{r})$  numa superfície  $S_{ij}$  que separa os condutores  $i$  (por exemplo, o ar) e  $j$  (por exemplo, o couro cabeludo) é dada por:

$$(\sigma_i + \sigma_j)V(\vec{r}) = 2\sigma V_0(\vec{r}) + \frac{1}{2\pi} \sum_{ij} (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{ij}} V(\vec{r}) d\Omega_r(\vec{r}'),$$

$$V_0(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\sigma_0} \iiint_{\text{volume infinito}} \frac{\nabla' \cdot \vec{J}^p}{R} d\vec{r}',$$

$$d\Omega_r(\vec{r}') = -\frac{\vec{r} - \vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} dS'_{ij}.$$

Há que explicar a notação: a soma  $\sum_{ij}$  é tomada sobre todas as interfaces entre os condutores  $i$  e  $j$  (no caso de um modelo realista, entre ar e couro cabeludo, couro cabeludo e crânio, e crânio e encéfalo),  $\sigma_i$  é a condutividade do condutor  $i$  e  $\sigma_0$  a condutividade do vácuo.  $V_0(\vec{r})$  é o potencial gerado pela fonte  $\vec{J}^p$  situada num meio infinito e homogéneo, com condutividade  $\sigma_0$ .  $d\Omega_r(\vec{r}')$  é definido como o ângulo sólido segundo o qual o elemento de área  $dS'_{ij}$  contendo o ponto  $\vec{r}'$  é visto a partir do ponto  $\vec{r}$ . Após triangulação, estas equações integrais sobre as superfícies reduzem-se a equações matriciais, que podem ser resolvidas em computador para se achar o potencial devido a uma dada fonte num modelo de cabeça realista. No *método dos elementos fronteira* (MEF), decompõe-se cada superfície  $S_i$ ,  $i=1, \dots, m$  em  $n_i$  triângulos  $\Delta_1^i, \dots, \Delta_{n_i}^i$ . Numa primeira

aproximação, supõe-se que o potencial  $V(\vec{r}) = V_k^i$  é constante em cada triângulo. Para maior precisão, utilizam-se interpolações lineares, ou de ordem mais alta, do potencial entre os vértices de cada triângulo. Efectuando os integrais que constam da equação acima sobre a superfície triangulada, obtém-se um sistema de  $n_i$  equações para  $V_k^i$  nos triângulos da superfície, com  $i, k=1, \dots, n_i$ :

$$\vec{V}^i = \sum_{j=1}^m H^{ij} \vec{V}^j + \vec{g}^i,$$

$$\vec{g}_k^i = \frac{1}{\mu_k^i} \frac{2}{\sigma_i^- + \sigma_i^+} \int_{\Delta_k^i} V_0(\vec{r}') dS'_i,$$

$$H_{kl}^{ij} = \frac{1}{2\pi} \left( \frac{\sigma_j^- - \sigma_j^+}{\sigma_i^- + \sigma_i^+} \right) \frac{1}{\mu_k^i} \int_{\Delta_k^i} \Omega_{\Delta_l^j}(\vec{r}') dS'_i,$$

onde  $\vec{V}^i$  e  $\vec{g}^i$  são matrizes coluna,  $H^{ij}$  é uma matriz,  $\sigma_i^-$  e  $\sigma_i^+$  são as condutividades dentro e fora da superfície  $S_i$ , respectivamente,  $\mu_k^i$  é a área do  $k$ -ésimo triângulo,  $\Delta_k^i$ , da  $i$ -ésima superfície,  $S_i$ , e  $\Omega_{\Delta_l^j}(\vec{r}')$  é agora o ângulo sólido discretizado. Na prática, esta última grandeza é comumente aproximada pelo valor que toma no centro de gravidade do triângulo correspondente,  $\Delta_k^i$ . Os elementos de matriz  $H_{kl}^{ij}$  dependem apenas da geometria do condutor (a cabeça) e por isso necessitam de ser calculados apenas uma vez para cada condutor. A única coisa que muda é o termo de fonte,  $\vec{g}^i$ , que depende das fontes de corrente e tem de ser actualizado a cada passo.

Começa-se por supôr uma determinada distribuição das fontes e da forma dos condutores. Calcula-se então o potencial para estas geometria e configuração das fontes (ou seja, resolve-se o problema directo). O potencial assim obtido é em seguida comparado com o potencial medido no electroencefalograma. Se a diferença entre os dois for

pequena, está encontrada a solução. Caso contrário, altera-se de forma apropriada a posição das fontes e repete-se o cálculo. Expliquemos agora cada um dos passos deste processo.

Primeiro, há que encontrar uma maneira prática de determinar o potencial para fontes e condutor dados (isto

é, de resolver o problema directo) sem ter de repetir várias vezes os mesmos cálculos. Esta determinação tem de ser realizada em cada passo da iteração. Como se disse atrás, achar o potencial não constitui qualquer problema. No caso de dipolos numa esfera existe uma solução fechada, enquanto que para um modelo realista é necessário resolver uma equação matricial. Na prática, não se repete este cálculo para cada nova configuração das fontes (ou dos dipolos): em vez disso, efectua-se logo à partida um conjunto de cálculos criteriosamente escolhidos, cujos resultados podem ser re-utilizados no decurso do processo iterativo.

Vimos já que a equação de Poisson é linear; o potencial devido às fontes comporta-se linearmente. O potencial medido é por isso a soma das contribuições das diferentes fontes. O potencial do (par de) eléctrodo(s)  $i$  pode portanto escrever-se como função linear da densidade de corrente:

$$V_i = \int \vec{L}_i(\vec{r}) \cdot \vec{j}^p(\vec{r}) d\vec{r},$$

onde  $\vec{L}_i$  é o operador de *lead field*, o qual depende da condutividade do meio e da configuração dos eléctrodos. Se, como é costume admitir-se, a fonte for um dipolo de momento  $\vec{q}$  situado no ponto  $\vec{r}_q$  ( $\vec{j}^p(\vec{r}) = q\delta(\vec{r} - \vec{r}_q)$ ), ter-se-á:

$$V_i(\vec{q}, \vec{r}_q) = \int \vec{L}_i(\vec{r}) \cdot \vec{q}\delta(\vec{r} - \vec{r}_q)(\vec{r}) d\vec{r} = \vec{q} \cdot \vec{L}_i(\vec{r}_q).$$

O *lead field* pode em princípio obter-se calculando o potencial gerado em cada ponto  $\vec{r}$  do modelo da cabeça por um dipolo de momento  $\vec{q}$  que ocupe sucessivamente todas as posições  $\vec{r}_q \neq \vec{r}$  possíveis nesse mesmo modelo. Uma vez conhecido  $\vec{L}_i$ , pode-se utilizá-lo para calcular o potencial gerado no mesmo modelo por uma outra distribuição de fontes. Isto é relativamente fácil de fazer para um modelo esférico. Já para um modelo que reproduza de modo realista a forma da cabeça, o cálculo é muito mais difícil e potencialmente demorado. Existem felizmente processos mais inteligentes de calcular o *lead field* para modelos realistas da cabeça.

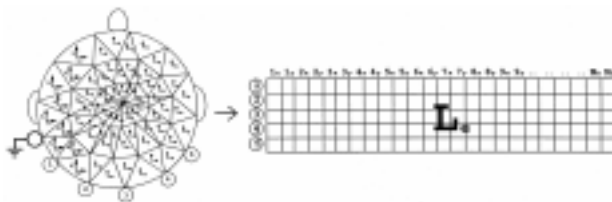


Figura 6:  $M$  dipolos (bidimensionais) nos elementos finitos e 5 eléctrodos (mais a massa) dão uma matriz de lead field com dimensões  $5 \times 2M$  [4].

Na prática, a equação que dá o *lead field* para uma dada configuração  $\vec{s}$  das fontes e potenciais  $\vec{d}$  nos eléctrodos, num sistema com ruído  $\vec{n}$ , é

$$\vec{d} = \vec{L} \cdot \vec{s} + \vec{n}.$$

A matriz de *lead field* tem um número de linhas igual ao número de eléctrodos e um número de colunas igual ao número de posições possíveis das fontes. Este último número é finito, uma vez que as posições na cabeça estão discretizadas. Resolver o problema directo da forma habitual, calculando a matriz de *lead field* de uma cabeça composta por  $16^3$  elementos, sendo que em cada elemento reside um dipolo com três componentes ortogonais, demoraria mais de um dia. Ora um modelo de volume finito da cabeça razoável pode ter 300.000 elementos com 600.000 nodos: se se fosse colocar um dipolo em cada elemento, seria obviamente impossível calcular a matriz de *lead field* (pelo processo tradicional). Uma solução para este problema consiste em utilizar o princípio da reciprocidade (Helmholtz, 1853). Segundo este princípio, a diferença de potencial entre dois pontos (eléctrodos)  $A$  e  $B$  devida à presença de um dipolo  $\vec{p}$  (equivalente) é dada pelo produto interno de  $\vec{p}$  com o campo eléctrico  $\vec{E}$  gerado, no ponto onde o dipolo se encontra, por uma corrente unitária  $I$  entre  $A$  e  $B$ :

$$\frac{\vec{E} \cdot \vec{p}}{-I} = V_A - V_B.$$

Pode-se desta forma calcular facilmente  $\vec{L}$ . Colocando num dos eléctrodos uma fonte unitária e no outro um sumidoiro unitário, cria-se uma corrente unitária entre os dois e

acha-se o campo de potencial por ela produzido em todos os elementos. Tomando em seguida o gradiente deste potencial, obtém-se o campo eléctrico em cada elemento. As componentes do campo eléctrico em todos os elementos constituem as linhas da matriz de *lead field* [4]. Agora, há apenas que resolver tantos problemas directos quantos os eléctrodos (um dos eléctrodos de cada par está sempre ligado à massa), em vez de tantos quantas as posições possíveis do dipolo (figura 6). Por outras palavras: a resolução de cada problema directo dá origem a uma linha da matriz de *lead field*, em vez de a uma coluna.  $\vec{L}$  só precisa de ser calculado uma vez: em cada passo resolve-se a equação do *lead field*, mas em que  $\vec{L}$  é conhecido.

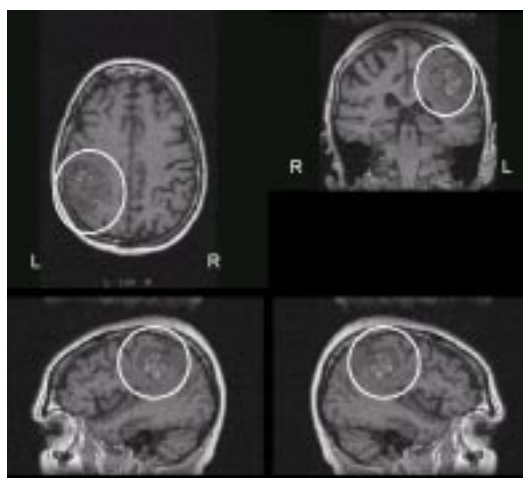


Figura 7: MRI de uma mulher de 65 anos com um tumor cerebral (delimitado pela circunferência).

O passo seguinte da resolução iterativa do problema inverso consiste na iteração em si. Quer isto dizer achar novas posições das fontes enquanto a diferença entre os potenciais medido e calculado for demasiado grande. Trata-se de um problema dito de optimização não linear, que se resolve em vários ramos da matemática. Há por isso muitos métodos que se podem utilizar [8]. Na localização das fontes é correntemente empregue o algoritmo de Marquardt, que é uma variante do método da descida mais inclinada (*steepest descent method*).

#### O algoritmo de Marquardt, uma variante do método da descida mais inclinada (*steepest descent method*)

Para perceber mais facilmente o algoritmo de Marquardt é conveniente pensar no resíduo que se quer minimalizar como uma paisagem montanhosa, na qual os vales representam valores pequenos do resíduo e os picos valores grandes. Pretende-se encontrar o vale mais profundo sem ficar preso num mínimo local. No método da descida mais inclinada procura-se o mínimo descendo sempre a "encosta", com origem no ponto de partida (isto é, dá-se passos na direcção do gradiente local da função), mas em sentido contrário. O tamanho do passo é escolhido de forma a ser o maior que nos permita descer a encosta sem atravessar todo o vale e começar a subir a encosta do outro lado. A determinação do tamanho do passo envolve um processo de busca, pelo que o método não é muito eficiente. Tem, além disso, a propriedade de a aproximação ao mínimo ser feita aos zigue-zagues, e não em linha recta (ver figura 8).

O algoritmo de Marquardt serve-se da curvatura local para ajudar a determinar o tamanho do passo que é preciso dar no sentido contrário ao do gradiente, o que constitui um melhoramento do método da decida mais inclinada. Quando o resíduo é aproximadamente uma forma quadrática, a minimização é feita utilizando a curvatura local; quando tal não sucede, o algoritmo recorre ao método da descida mais inclinada. Este último é, portanto, utilizado quando se está ainda longe do mínimo, e o método baseado na curvatura quando já se está próximo. No método de Marquardt não é costume iterar até se atingir a convergência, uma vez que o ponto representativo do sistema tende a oscilar em torno do mínimo. Em vez disso, interrompe-se o processo quando o resíduo começa a variar muito pouco.



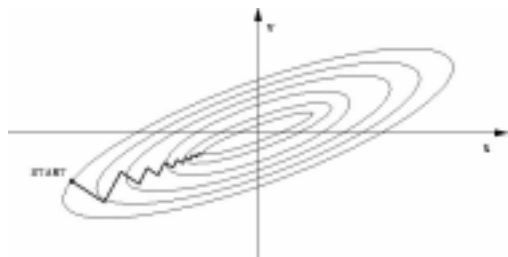


Figura 8: Curvas de nível e trajetória de busca da descida mais inclinada para um resíduo quadrado com um mínimo.

Por último, seja qual for o método de resolução que se escolha para o problema inverso, tem de se especificar o número de dipolos a incluir de forma a ter um modelo fidedigno. Aqui é necessário escolher tanto o número como o tipo de fontes e dar as respectivas posições iniciais para que o processo iterativo possa arrancar. A escolha das posições iniciais é feita recorrendo aos resultados de outros estudos, como por exemplo a fMRI. Além disso, sabe-se por vezes, com base em dados fisiológico-anatómicos, quais as partes do cérebro que têm actividade eléctrica.

Sucedem com frequência que a determinação do número de fontes se faz mediante apelo aos resultados de outras técnicas, como sejam a fMRI, EEG ou PET. Por vezes sabe-se antecipadamente, com base em dados fisiológico-anatómicos, quais as zonas do cérebro que deverão entrar (simultaneamente) em actividade. Em alternativa, o número de dipolos pode ser determinado por um processo puramente matemático, utilizando os métodos da DVS (decomposição em valores singulares), ACP (análise de componentes principais) ou ACI (análise de componentes independentes).

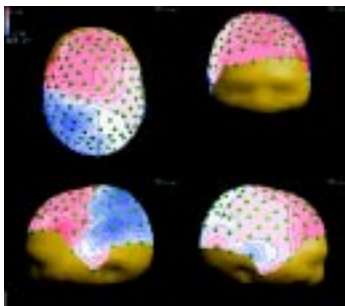


Figura 9: Distribuição de potencial correspondente à resposta N20 e obtido por PES do nervo mediano de uma mulher de 65 anos com um tumor cerebral.

No método da DVS calcula-se, com o auxílio dos maiores valores singulares da matriz das grandezas medidas, um conjunto de componentes, ou topografias, das quais a primeira contém a maior parte da variação espacial ou temporal. A segunda componente é perpendicular à primeira e contém a maior parte da restante variação, e assim sucessivamente. Uma desvantagem deste método é que as componentes são vistas como perpendiculares, o que fisiologicamente nem sempre é verdade. Acresce que em geral não existe uma correspondência unívoca entre as componentes da SVD e as fontes (dipolares) reais: sucede apenas que o número de componentes mais importantes (com valores singulares de maior magnitude) dá uma boa indicação do número de fontes activas. O método da ACP, em que as componentes são rodadas umas em relação às outras, é comparável ao da DVS. Quanto ao método da ACI, tem vindo a ser cada vez mais utilizado, uma vez que nele não se supõe que as componentes são perpendiculares: basta que sejam independentes umas das outras. Os resultados assim obtidos são em geral melhores [5].

## Considerações práticas e uma aplicação

Nem sempre é fácil encontrar uma solução suficientemente precisa do problema inverso. As razões são que o potencial é medido num número pequeno de pontos (isto é, apenas onde estão colocados eléctrodos), que o potencial perde definição devido à presença dos ossos do crânio, e que há muito ruído eléctrico. A localização das fontes só é possível quando a intensidade do sinal é grande face à intensidade do ruído (ou seja, quando a razão sinal/ruído é grande). Há muitas maneiras de melhorar esta razão. Se for possível medir o sinal mais do que uma vez, como por exemplo no decurso de um ataque epiléptico, ou quando se trabalha com potenciais evocados (PEs), pode fazer-se a média. O método dos potenciais evocados consiste em estimular o cérebro um grande número de vezes (que pode ser da ordem das centenas), quer com picos de tensão isolados (PE somato-sensorial), quer visualmente (PE visual). A ideia

subjacente é que um tal estímulo é processado pelo cérebro sempre da mesma maneira e por isso dá sempre origem a sinais idênticos no electroencefalograma, ao passo que o ruído vai ser diferente para cada estímulo. Fazendo a média dos sinais que correspondem aos estímulos, consegue-se amplificar o sinal relativamente ao ruído e assim melhorar a razão sinal/ruído.

### Decomposição em valores singulares

De um ponto de vista matemático, o método da decomposição em valores singulares (DVS) exprime uma matriz  $M$  contendo os resultados de medições como

$$M = U \Lambda V^T,$$

onde  $\Lambda$  é uma matriz diagonal contendo os valores singulares  $\lambda_k$  de  $M$ ,  $M^T$  é a matriz transposta de  $M$ , e  $U$  e  $V$  são matrizes unitárias ( $U \cdot U^T = I$ ,  $V \cdot V^T = I$ , sendo  $I$  a matriz identidade), construídas a partir dos vectores singulares de  $M$ . Pode-se então mostrar que a diferença  $S$  entre os valores medidos e os valores previstos com base num modelo dipolar com  $r$  graus de liberdade (um dipolo fixo tem 1 grau de liberdade), definida como

$$S = \|M - B\|_F^2,$$

$$\|A\|_F^2 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m A_{ij}^2,$$

é sempre maior ou igual do que

$$\sum_{k=r+1}^{\text{característica de } M} \lambda_k^2,$$

onde  $A$  é uma matriz aleatória,  $B$  é a matriz que corresponde ao potencial gerado por um modelo dipolar com  $r$  graus de liberdade, e os valores singulares estão por ordem decrescente de magnitude. Segue-se então que o resíduo depende do número de valores singulares desprezados, mas também que existe um número óptimo de valores singulares, logo de graus de liberdade do modelo dipolar, acima do qual o resíduo já não diminui de forma apreciável.

No caso de alguns PEs, sabe-se que partes do cérebro processam os estímulos. É assim possível estabelecer, antes de uma operação de alto risco, quais as partes do cérebro responsáveis pelas funções mais importantes, de modo a evitar danificá-las. Como exemplo, veja-se o caso de uma senhora de 65 anos com um tumor cerebral.

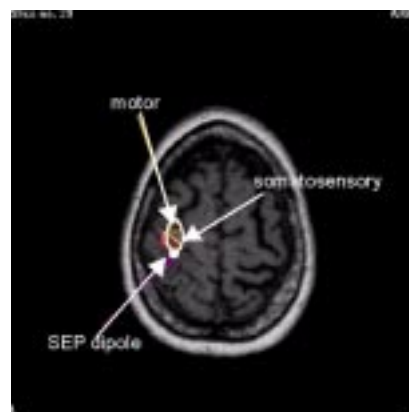


Figura 10: Resultados de fMRI e PES pré-operatórios.

A senhora tinha falta de sensibilidade e de mobilidade na mão direita, bem como dificuldades de fala. Face a estes sintomas, foi realizado um exame de MRI que acabou por revelar a presença de um tumor afectando precisamente as regiões do cérebro que controlam a mão direita e parte da fala (figura 7).

Impunha-se a remoção cirúrgica do tumor, mas o neurocirurgião desejava conhecer de antemão a posição relativamente ao tumor das regiões do cérebro responsáveis pelo tacto e pelo movimento. Fez-se por isso, entre outros exames pré-operatórios, um PES (PE somato-sensorial) do nervo do pulso. Consistiu este em aplicar 500 vezes uma descarga eléctrica ao nervo do pulso, a qual atinge uma região do cérebro conhecida por córtex somato-sensorial 20 mili-segundos mais tarde. A resposta eléctrica (PES) que corresponde a este estímulo chama-se N20; procedeu-se então à localização das fontes para os instantes em que esta resposta tinha amplitude máxima (figura 9). Como o córtex somato-sensorial é uma região bastante superficial do cérebro e o sinal dele proveniente sofre, portanto,

menor perda de definição do que no caso de fontes mais profundas, é possível localizar com bastante precisão a fonte da resposta N20. Para modelar esta fonte escolheu-se um dipolo com posição e orientação fixas, o qual representa assim uma região do cérebro que faz o processamento de um estímulo eléctrico dado ao nervo do pulso 20 milissegundos antes.

Utilizou-se um modelo da cabeça tendo por base o resultado do exame de MRI da paciente, fazendo uso de técnicas de segmentação para definir as três camadas (cérebro, crânio e couro cabeludo). A escolha das posições dos eléctrodos, essencial para uma localização fiável das fontes, foi igualmente determinada pelo resultado do exame SEP da paciente. A técnica de localização empregue serve-se, entre outros, do algoritmo de Marquardt. O resultado final pôde ser comparado com o *hot-spot* de um exame de fMRI pré-operatório durante o qual se estimularam mecanicamente os dedos, obtendo-se um bom acordo (figura 10). Durante a operação procurou-se preservar as regiões atrás identificadas com o auxílio de técnicas de neuronavegação, as quais permitem ao neurocirurgião ver a posição em que se encontra a trabalhar numa reprodução do registo MRI do paciente.

## Conclusão

A localização das fontes de actividade eléctrica no cérebro envolve toda uma gama de técnicas matemáticas, tanto na modelação da cabeça e das fontes eléctricas, como para resolver as equações que daí resultam. Além das técnicas atrás descritas, foram concebidos muitos outros métodos para determinar de forma fisiologicamente fidedigna a fonte dos sinais medidos num electroencefalograma, os quais naturalmente não pudemos abordar aqui. Dados os

progressos das técnicas de medida e de análise, os métodos de localização das fontes vão ser cada vez mais utilizados nos próximos anos, certamente em combinação com outras técnicas imagiológicas, como sejam a fMRI e a MEG (magnetoencefalografia). Talvez assim o mistério do cérebro comece a desvendar-se um pouco e possamos continuar a compreendê-lo cada vez melhor.

## Referências

- [1] R. N. Kavanagh *et al.*, "Evaluation of methods for three-dimensional localization of electrical sources in the human brain". *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **25**, 421-429 (1978).
- [2] J. C. Mosher *et al.*, "EEG and MED: Forward solutions for inverse methods". *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **46**, 245-259 (1999).
- [3] E. Kreyszig, *Advanced Engineering Mathematics* (Wiley, New York, 1988).
- [4] D. Weinstein *et al.*, "Lead-field bases for electroencephalography source imaging". *Ann. Biomed. Eng.* **28**, 1059-1065 (2000).
- [5] J. Kastner *et al.*, "Comparison between SVD and ICA as pre-processing tools for source reconstruction". <http://biomag2000.hut.fi/papers/0865.pdf>.
- [6] R. Plonsey, *Bioelectric phenomena* (McGraw-Hill Series in Bioengineering, New York, 1969).
- [7] E. Niedermeyer *et al.*, *Electroencephalography* (Urban & Schwarzenberg, Baltimore, 1987), capítulo H3: "Biophysical aspects of EEG and magnetoencephalogram generation", por F. Lopes da Silva *et al.*
- [8] W. H. Press *et al.*, *Numerical Recipes* (Cambridge University Press, Cambridge, 1992).
- [9] M. Hämläinen *et al.*, "Magnetoencephalography - theory, instrumentation and applications to noninvasive studies of the working human brain". *Rev. Mod. Phys.* **65**, 413-497 (1993).