



MEF applied to Neural Stimulation

Quantification of tremor using signal processing

Paula Faria

ESTG, CDRSP, IPLeiria & IBILI, FMUC

**2ª Ciclo de Estudos em Informática Médica
Ciclo de Palestras 2014 – Imagem Médica**

22 Março, 2014

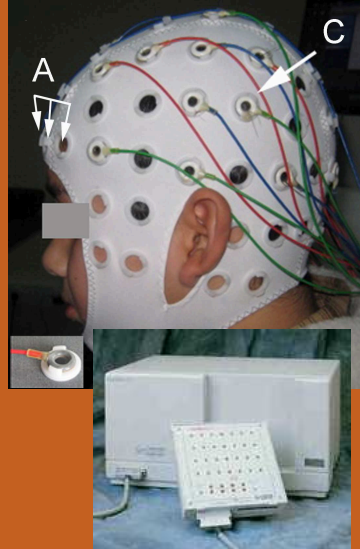


I. MEF applied to Neural Stimulation

22 Março, 2014

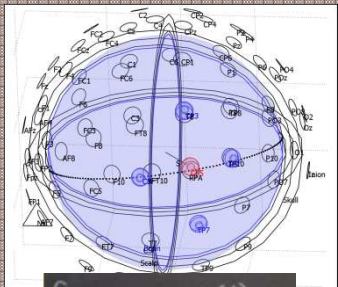
Sumário

- Aplicação à Epilepsia
 - Enquadramento/Motivação
 - Validação da Ferramenta Numérica
 - Mecanismos Físicos da PN
 - $J=I/A$ e Comparação de Montagens de Eléctrodos
 - Aplicação Clínica



Dados / Pacientes

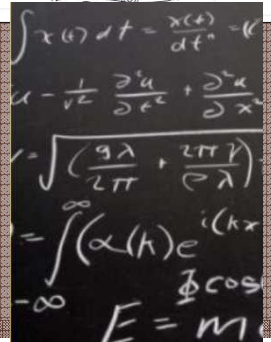
Modelos Matemáticos



Construção da Geometria

PROBLEMA
 Otimização da Polarização Neuronal (PN)

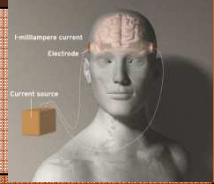
Resolução de PDEs



Modelos Experimentais

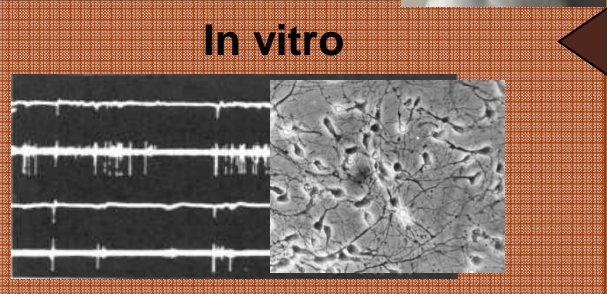
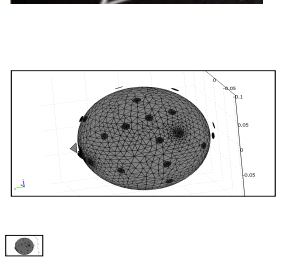


In vivo!



FEEDBACK

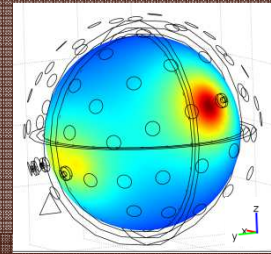
Métodos Numéricos



In vitro

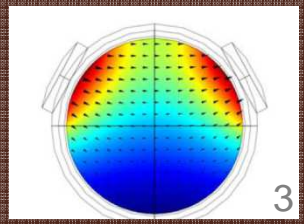
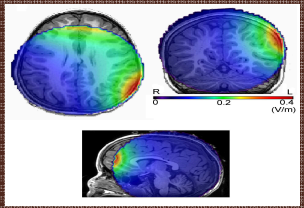
VALIDAÇÃO
 Comparação com Experiências

Simulações Computacionais



Revisão da Literatura

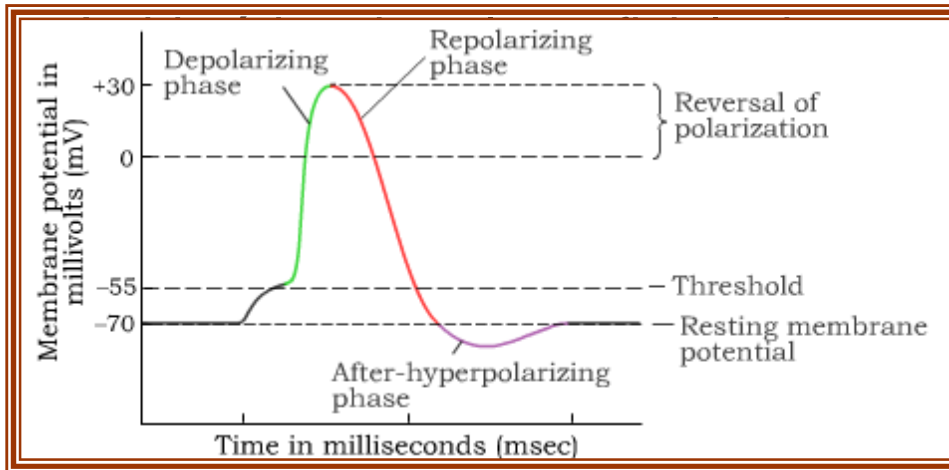
Visualização dos Resultados 3D



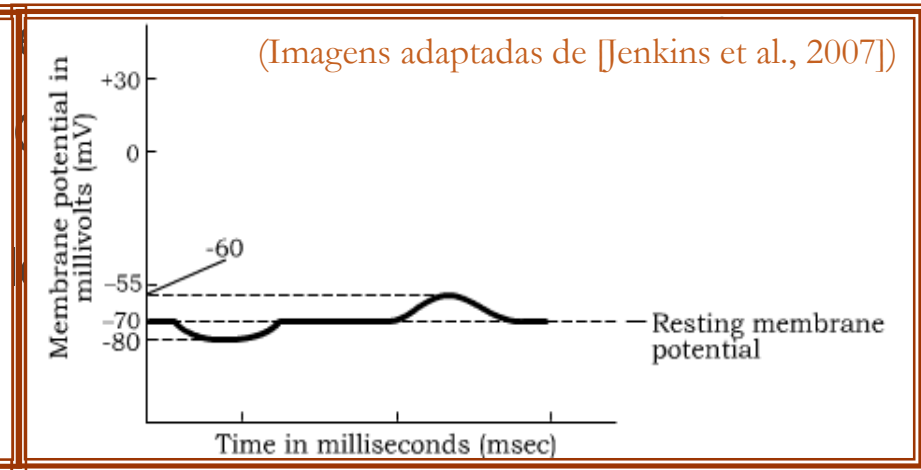
Enquadramento/Motivação

ECT vs TES vs PN (tDCS)

Resposta activa da membrana



Resposta passiva da membrana



**ECT
+
TES**

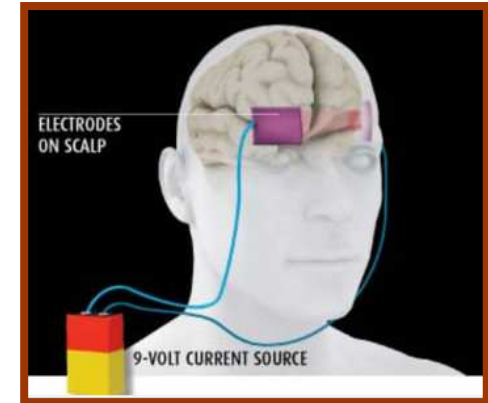
- Correntes + elevadas (~0.9A) / Pulsos de corrente (ms)
- Efeitos secundários: distúrbios de memória, actividade convulsiva
- Técnicas de neuro-estimulação

**PN
ou
tDCS**

- Correntes contínuas de baixa intensidade (1-2mA)
- Segura
- Técnicas de neuro-modulação

Enquadramento/Motivação

- PN: Técnica de neuro-modulação, não invasiva, indolor, económica e portátil utilizada em estudos clínicos e de modulação cognitiva
- Séc. XIX - Polarização Anódica (+) aumenta a excitabilidade cortical e Polarização Catódica (-) diminuí-a
- Goldring & O'Leary (1951) - Polarização (+) induziu actividade epiléptica cortical, que era inibida pela polarização (-)
- Bindman et al., (1964) - Polarização cortical produziu efeitos que permaneceram para além da polarização



Enquadramento/Motivação

- Bindman et al., (1964) - Polarização cortical produziu efeitos que permaneceram para além da polarização

J. Physiol (1964), **172**, pp. 369–382

369

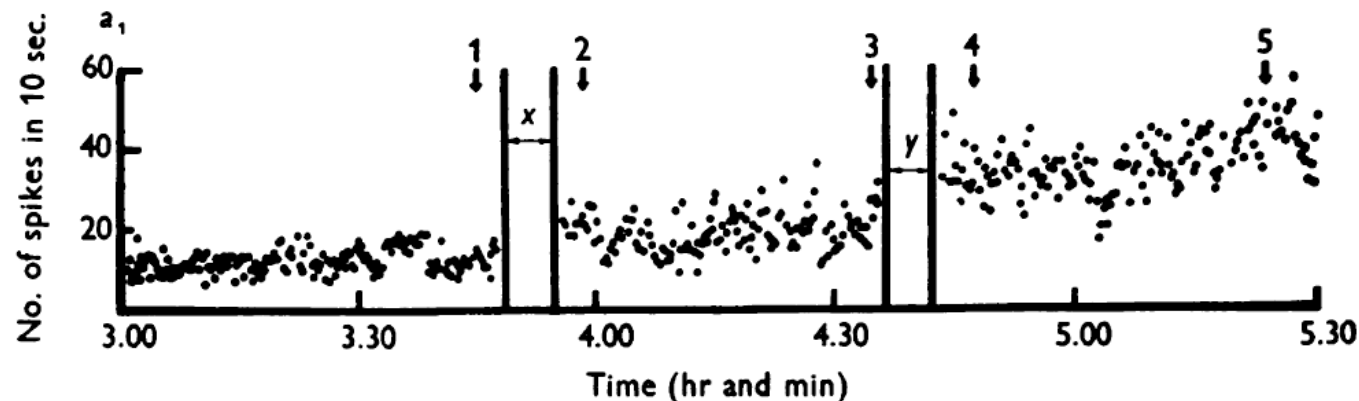
With 9 text-figures

Printed in Great Britain

THE ACTION OF BRIEF POLARIZING CURRENTS ON THE CEREBRAL CORTEX OF THE RAT (1) DURING CURRENT FLOW AND (2) IN THE PRODUCTION OF LONG-LASTING AFTER-EFFECTS

BY LYNN J. BINDMAN*, O. C. J. LIPPOLD AND J. W. T. REDFEARN

From the Department of Physiology, University College London



Enquadramento/Motivação

- Caracterização da PN:
 - Mesmo Correntes Fracas DC atravessam o Escalpe e são capazes de Modular a Actividade e a Excitabilidade Cortical
 - Os seus efeitos prolongam-se (≤ 90 min) depois de terminar a sua aplicação (~ 10 min)
- A sua eficácia depende:
 - Localização e Caracterização dos Eléctrodos
 - Intensidade de Corrente e Duração da sua Aplicação
 - Interacção da Densidade de Corrente com a Geometria Neuronal



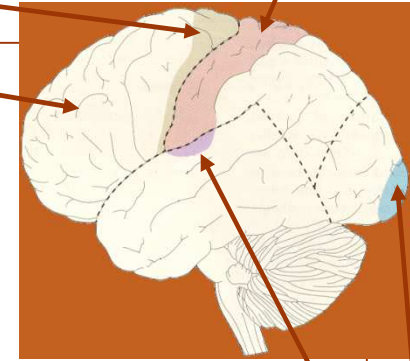
Enquadramento/Motivação

Córtex somato-sensorial primário



Córtex motor primário

Lobo Frontal



Córtex visual primário

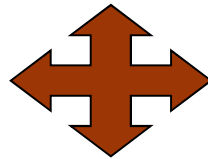
Córtex
auditivo
primário

- Grande Variedade de Aplicações
 - Córtices Motor, Visual, Somatosensorial, Pré-Frontal:
 - Tempo de reacção a estímulos auditivos (Jaeger et al, 1987);
 - Tempo de reacção motora (Elbert et al, 1981; Nitsche 2003 b);
 - Depressão (Carney, 1970; Herjanic, 1967; Baker, 1970, Fregni, 2006, Bickson 2008);
 - Potenciais motores induzidos com TMS (Priori, 1998; Nitsche&Paulus, 2000);
 - Resposta visual occipital (Antal, 2003, 2004 a, b);
 - Memória declarativa (Marshall, 2004) e de trabalho (Marshall, 2005);
 - Potenciais evocados somato-sensoriais (Matsunaga, 2004);
 - Recuperação de AVC (Boggio et al., 2007)
 - Epilepsia: Demonstrações recentes do benefício da PN na modulação actividade epiléptica em estudos em animais In vitro (Ghai et al., 2000) e In vivo (Liebetanz et al., 2006) e em In vivo em humanos – (Fregni et al., 2006b).

Objectivos

- Desenhar um sistema de PN transcraniana para aplicação no contexto clínico (ex. epilepsia)

- Optimização dos Mecanismos Físicos de Aplicação da PN (Ex. Focalidade e Profundidade)



Modelação Numérica (MEF)

- Cálculo da densidade de corrente em função da área do eléctrodo
- Explorar novas montagens de eléctrodos (eléctrodos de EEG)

- Apresentar um Sistema que permita a aplicação da PN em simultâneo com o registo do EEG
- Aplicação do sistema em doentes com epilepsias focais

Enquadramento Teórico

- Solução para Φ (Potencial Eléctrico):

- Equação de Laplace: $\vec{\nabla} \cdot (\underline{\underline{\sigma}} \vec{\nabla} \Phi) = 0$

- Para meios homogéneos e isotrópicos, $\underline{\underline{\sigma}}$ é um escalar e a Equação de Laplace reescreve-se como:

$$\nabla^2 \Phi = 0$$

→ Válida em cada um dos sub-domínios

- Condições de Fronteira $\begin{cases} \Phi_1 = \Phi_2 \\ \vec{n} \cdot \vec{J}_1 = \vec{n} \cdot \vec{J}_2 \end{cases}$

- Campo Eléctrico Criado Durante a PN:

- Campo Eléctrico Total: $\vec{E} = -\vec{\nabla} \Phi$

- Densidade de Corrente: $\vec{J} = \sigma \vec{E}$

Enquadramento Teórico

- Resolução da Equação de Laplace:

- Métodos Analíticos para o cálculo de Φ

- Volumes condutores com geometrias simples (Rush & Driscoll, 1968, 1969)

- Métodos Numéricos para o cálculo de Φ

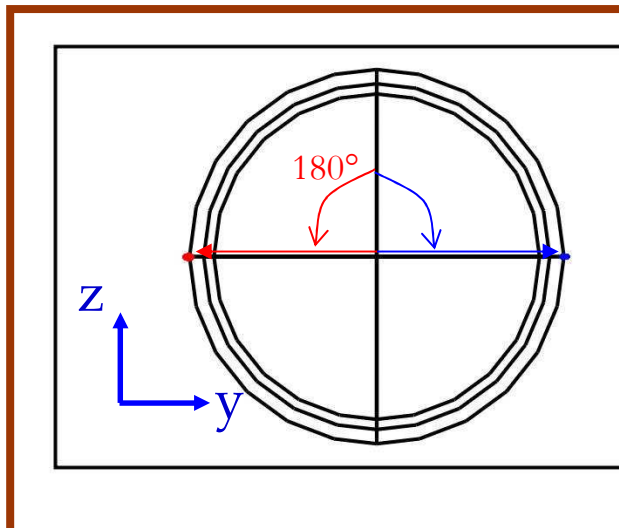
- Método das Diferenças Finitas (aproximação de derivadas por diferenças finitas)

- Método dos Elementos Finitos (mais poderoso e versátil – geometrias mais complexas)

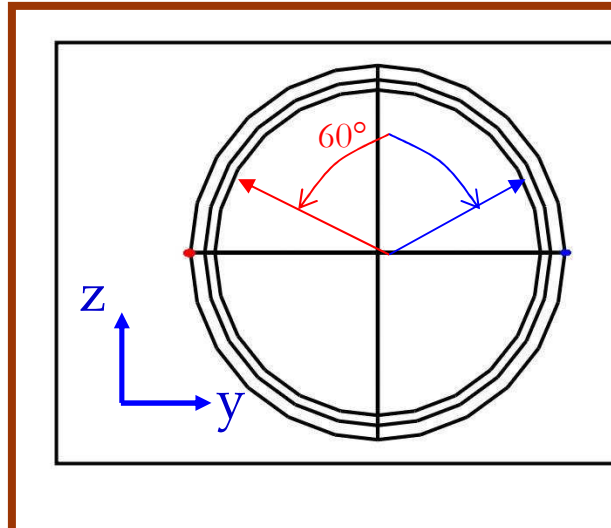
└───> Software comercial utilizado: **COMSOL**

Validação do Comsol

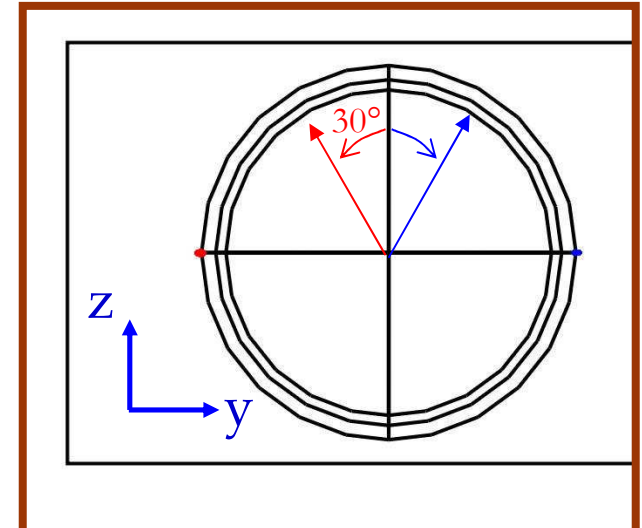
- Descrição do modelo esférico da cabeça (P1)
 - 3 esferas concêntricas de diferentes resistividades
 - 2 eléctrodos pontuais colocados à superfície do escalpe



em **0° e 180°** em 30° e 150°
em 60° e 120° em 75° e 105°



em 0° e 180° em **30° e 150°**
em 60° e 120° em 75° e 105°



em 0° e 180° em 30° e 150°
em **60° e 120°** em 75° e 105°

Validação do Comsol

- Descrição do modelo esférico da cabeça (P1)
 - Equações que permitem prever a distribuição do potencial eléctrico na cabeça (Rush & Driscoll, 68, 69)
 - Uma solução geral em coordenadas esféricas, num modelo homogéneo e isotrópico

é dada por:

Potencial Eléctrico

Harmónicas Esféricas

$$\nabla^2 \Phi = 0$$

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

Condições de Fronteira

- Equações que permitem prever a distribuição do potencial eléctrico na cabeça

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

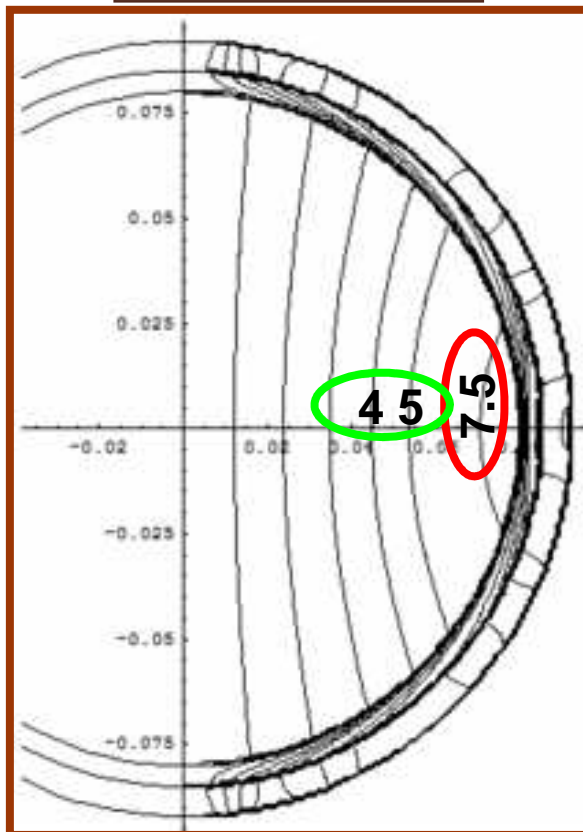
$$\Phi_s(r, \theta, \phi) = \frac{I}{2\pi c \sigma_t} \sum_{n=1}^{\infty} (S_n^{(s)} r^n + U_n^{(s)} r^{-(n+1)}) [P_n \cos(\theta_A) - P_n \cos(\theta_B)] \quad (\text{Crânio})$$

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

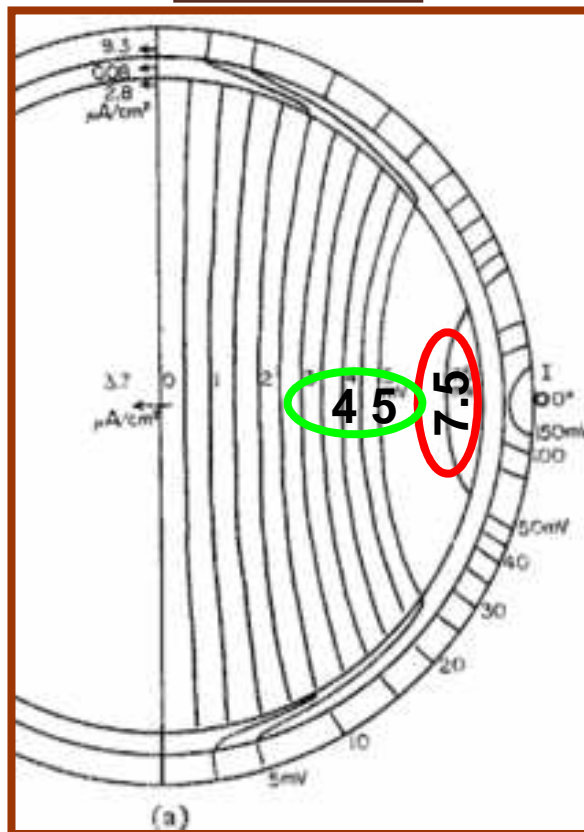
Validação do Comsol

- A solução analítica foi implementada no Mathematica (P2) e o modelo no COMSOL (P3) e os resultados obtidos foram comparados (P4)
- Comparação dos Resultados (P2+P3+P4)

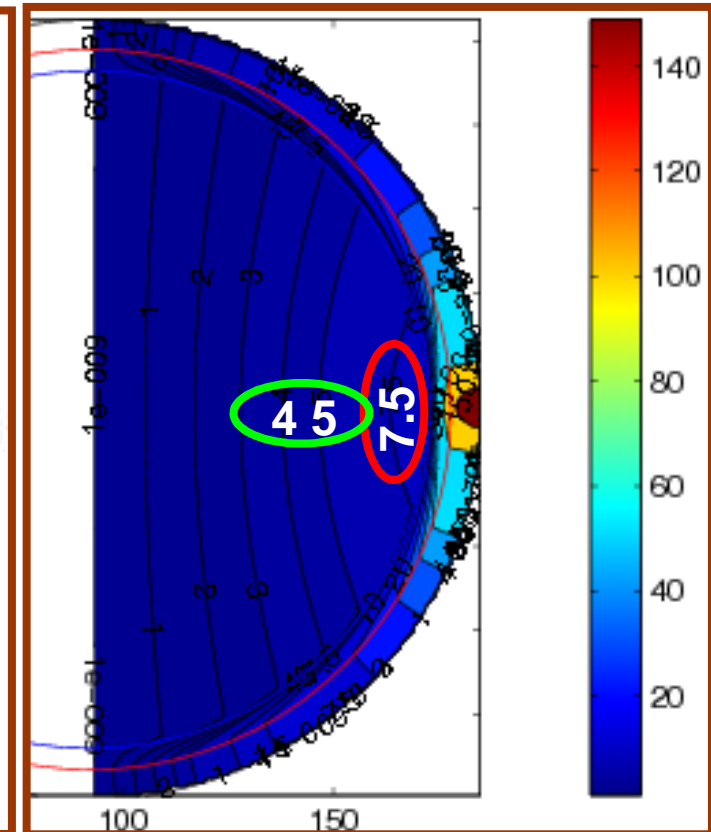
Mathematica - M



R & D



COMSOL - C



Eléctrodos localizados em 0° e 180°

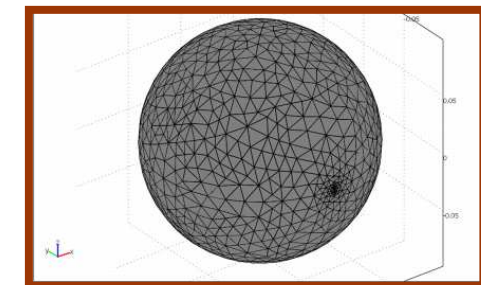
Validação do Comsol

- Características do Modelo Esférico (R&D)/3 Camadas implementado no COMSOL

	Raio (cm)	σ (S/m)	Condições de Fronteira	Equação
Escalpe	9.2	0.45	Isolamento Eléctrico	$\vec{n} \bullet \vec{J} = 0$
Crânio	8.5	0.0056	Continuidade	$\vec{n} \bullet (\vec{J}_1 - \vec{J}_2) = 0$
Cérebro	8	0.45		
Eléct. Pontuais	-	-	Corrente (A/m ²)	-1mA (cátodo) 1mA (ânodo)

Malha

Fine ~ 102000 elementos
Lagrangeanos quadráticos



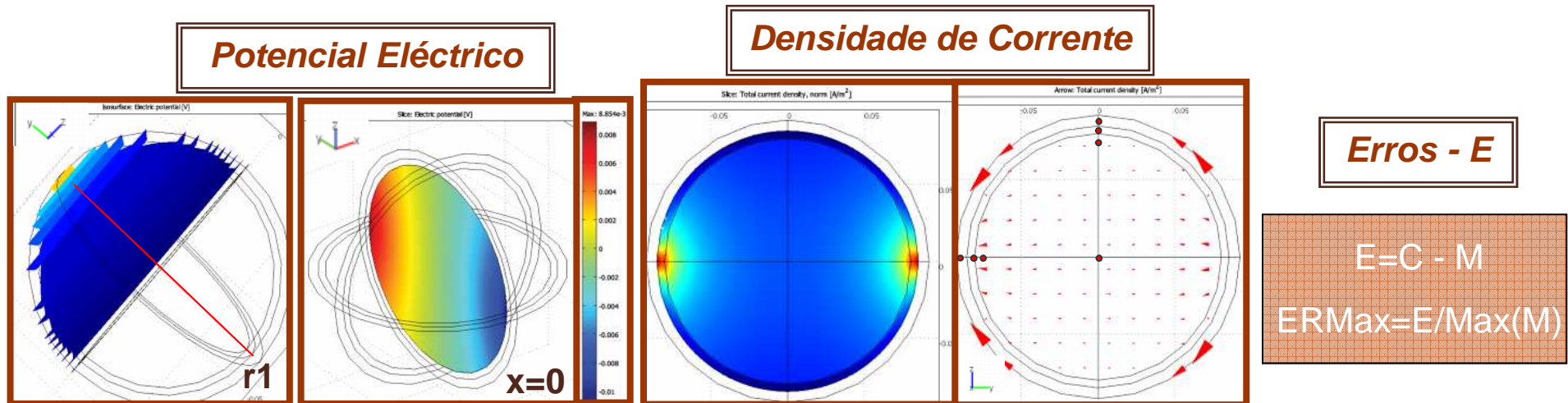
Opções

Solver

Solver: GMRES
Precondicionador: Incomplete LU
Adapative Mesh Refinement
Tempo Resolução: ~ 152 seg.

Validação do Comsol

- Comparação dos Resultados (P4) e Conclusões
 - Eléctrodos localizados em 0° e 180°



Conclusões:

ERMax cometido pelo COMSOL no cálculo do potencial eléctrico foi inferior a 2.5%

Pontos	C (A/m ²)	M (A/m ²)	R&D (A/m ²)	E	ERMax
(0,0,0)	0.03699	0.03697	0.037	0.00000	0.1
(0,0,0.078)	0.02826	0.02831	0.028	-0.0001	-0.2
(0,0,0.0825)	0.00080	0.00076	0.0008	0.0000	5.2
(0,0,0.0885)	0.09177	0.11865	0.093	-0.0269	-22.7
(0,0.078,0)	0.12855	0.12211	0.135	0.0064	5.3
(0,0.0825,0)	0.15140	0.13490	0.149	0.0165	12.2
(0,0.0885,0)	12.27862	2.54750	2.29	9.7311	382.0

Nos pontos do volume perto dos eléctrodos a solução não é fiável!

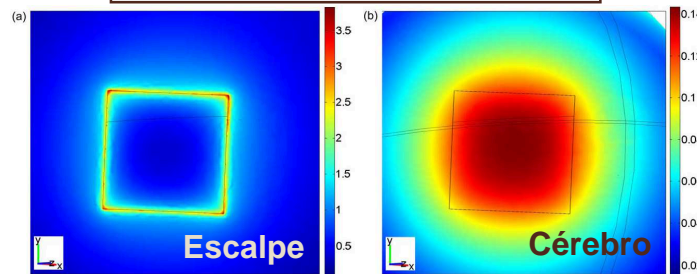
J=I/A

Motivação

Pedro C. Miranda, Paula Faria, Mark Hallett, Clin Neuropsychology (2009)

- Diversos trabalhos na literatura apresentam valores para **J** recorrendo à aproximação **J=I/A** que têm sido utilizados para estabelecer a eficácia e os padrões de segurança da PN

Miranda et al., 2006



Datta et al., 2008

Micro-eléctrodo: 0.01 cm^2

$$J=1 \text{ mA}/35 \text{ cm}^2$$



$I=0.0003 \text{ mA}$ (pouco eficaz)

Objectivo

Validade de **J=I/A** do ponto de vista físico

Modelação Numérica
Elementos Finitos

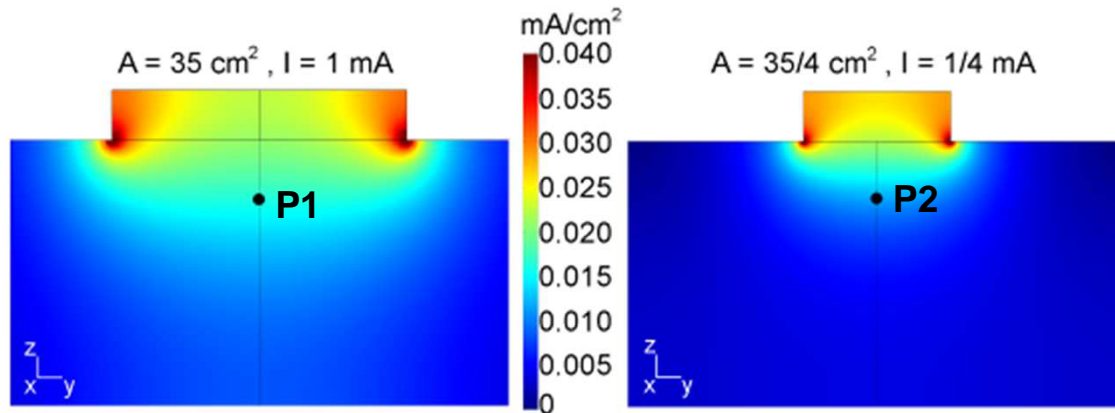


Novas formas para o cálculo de **J** são necessárias

$J=I/A$

Resultados

Modelo do Cilindro Condutor



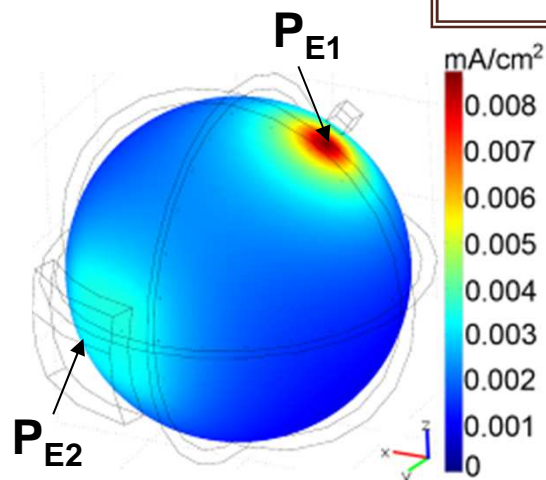
I/A (é igual nos dois modelos)

$$J_{P1} = 0.016 \text{ mA/cm}^2$$

$$J_{P2} = 0.011 \text{ mA/cm}^2$$

▪ Para a mesma Montagem $J \propto I$

Modelo Esférico da Cabeça de Três Camadas



Modelo R&D

$$A_{E2} = 35 \text{ cm}^2 \text{ e } A_{E1} = 1/3.5/12/25/35 \text{ cm}^2$$

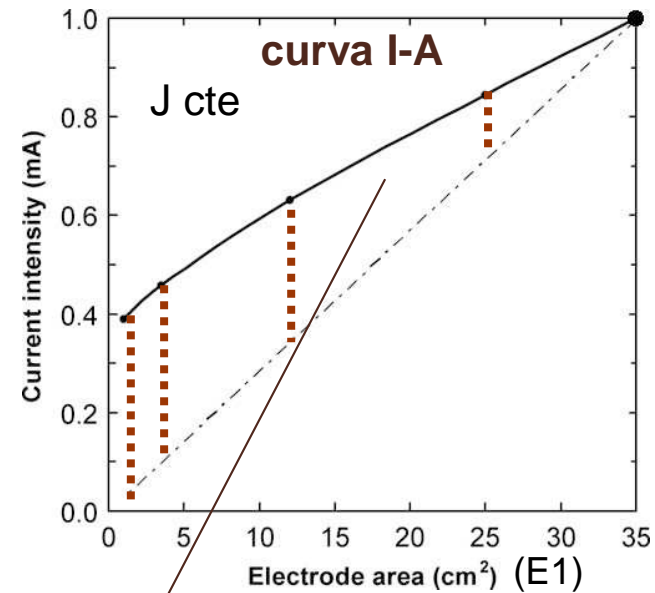
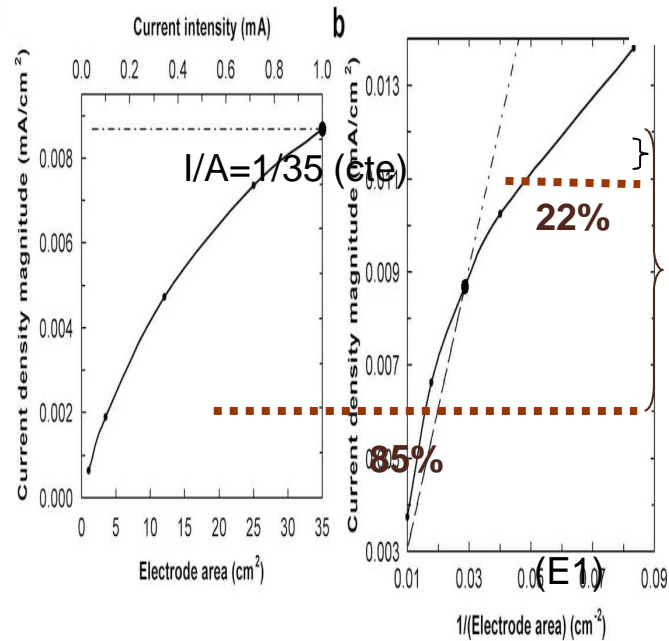
1. $I/A = 1/35 \text{ mA/cm}^2 \text{ cte}$

2. $J_{PE1} = 0.0087 \text{ mA/cm}^2$

J=I/A

Resultados

Modelo Esférico da Cabeça de Três Camadas



Conclusões

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

- Para diferentes montagens de eléctrodos, $J=I/A$ não é válido
- Devem ser utilizadas *curvas I-A* obtidas experimentalmente e individualizadas quando se variam os parâmetros das montagens tradicionais

Montagem de Eléctrodos

Motivação

- Investigação da influência da escolha de diferentes montagens de eléctrodos (forma, tamanho, distância, localização, número) na distribuição de J

Objectivo

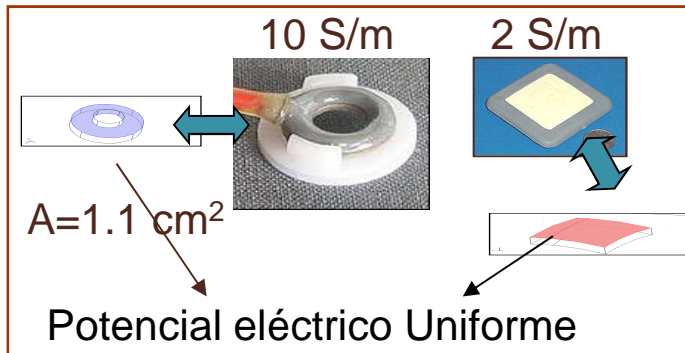
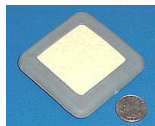
Variação dos Parâmetros da Montagem Tradicional

Modelação Numérica
Elementos Finitos

Propomos a utilização de um sistema misto de eléctrodos de EEG no sistema 10-10

Montagem Tradicional

2 Eléctrodos: 25/35 cm²
E1: CM e E2: CF



Diferentes Montagens

- Eléctrodos
- Esponja/EEG SI 1020/1010

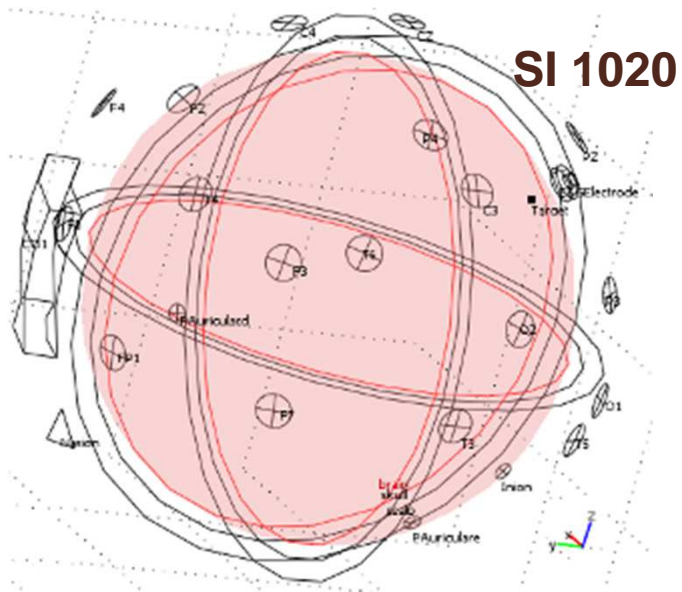
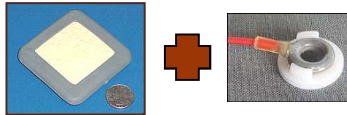


Montagem de Eléctrodos

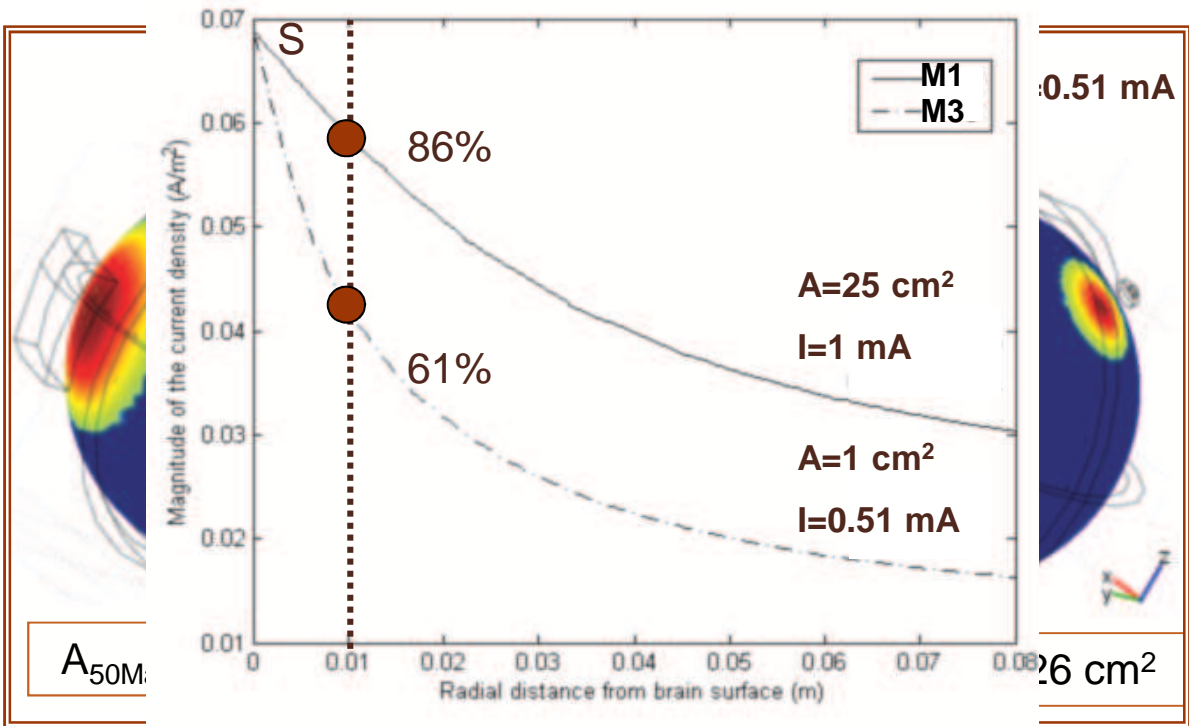
Métodos

Paula Faria, Pedro C. Miranda, Alberto Leal, *BIOMAG Conf Proc (2008)*

1. Efeito da Alteração da Forma e do Tamanho dos Eléctrodos na Distribuição de J

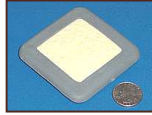


Valor Referência: 0.069 A/m^2



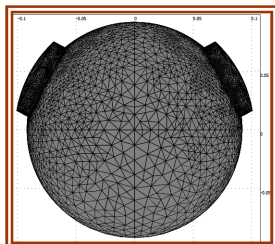
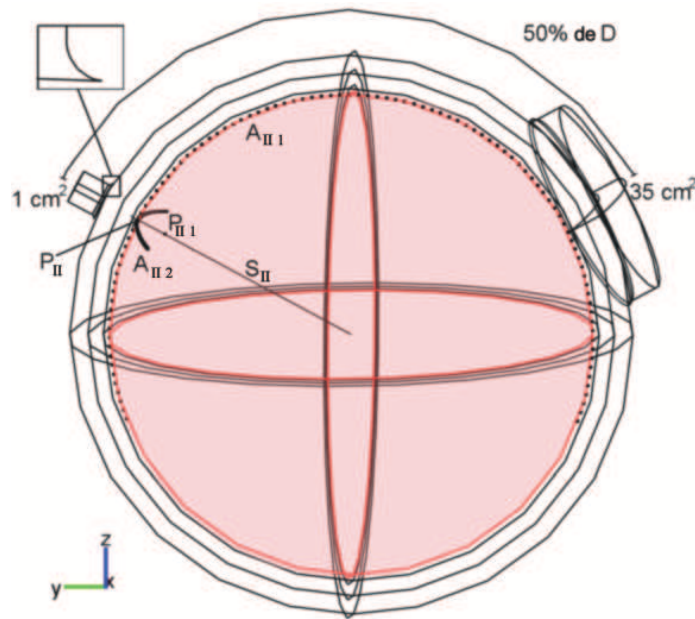
Montagem de Eléctrodos

Métodos



Paula Faria, Mark Hallet e Pedro C. Miranda, J Neural Eng (2011)

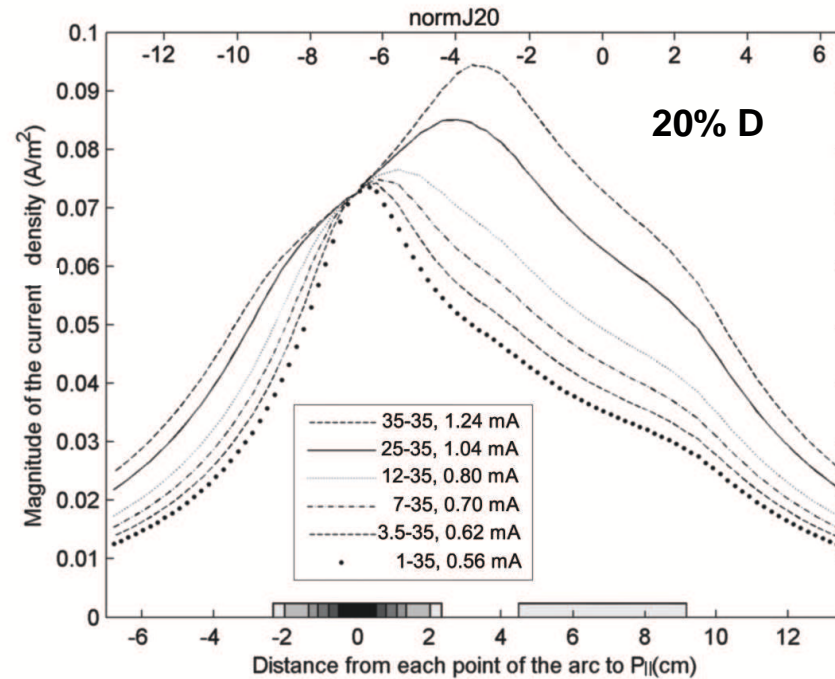
2. Efeito da Alteração do Tamanho e Distância entre 2 Eléctrodos na Distribuição de J



Valor Referência: 0.073 A/m²

Resultados

All1



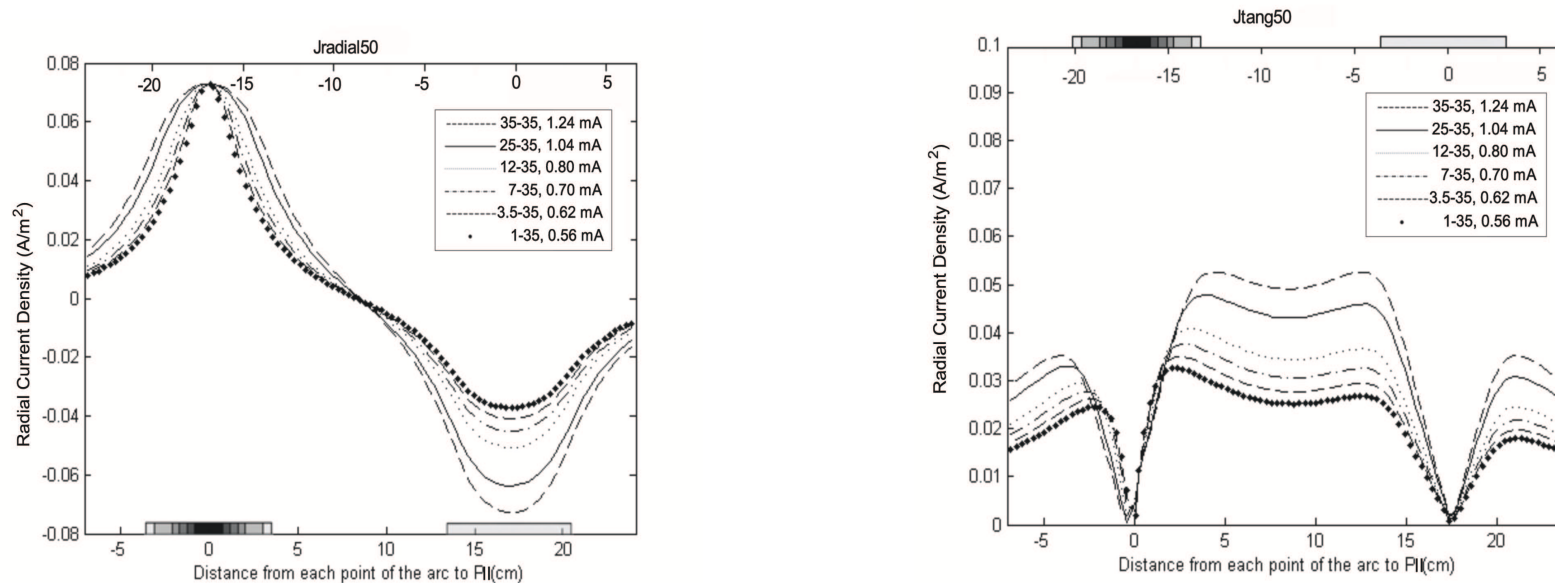
Montagem de Eléctrodos

Resultados



AlI1

2. Efeito da Alteração do Tamanho e Distância entre 2 Eléctrodos na Distribuição de **J**

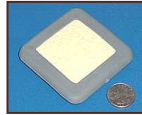


Estudo de **J** nas Arestas dos Eléctrodos e do efeito do Crânio e do CSF

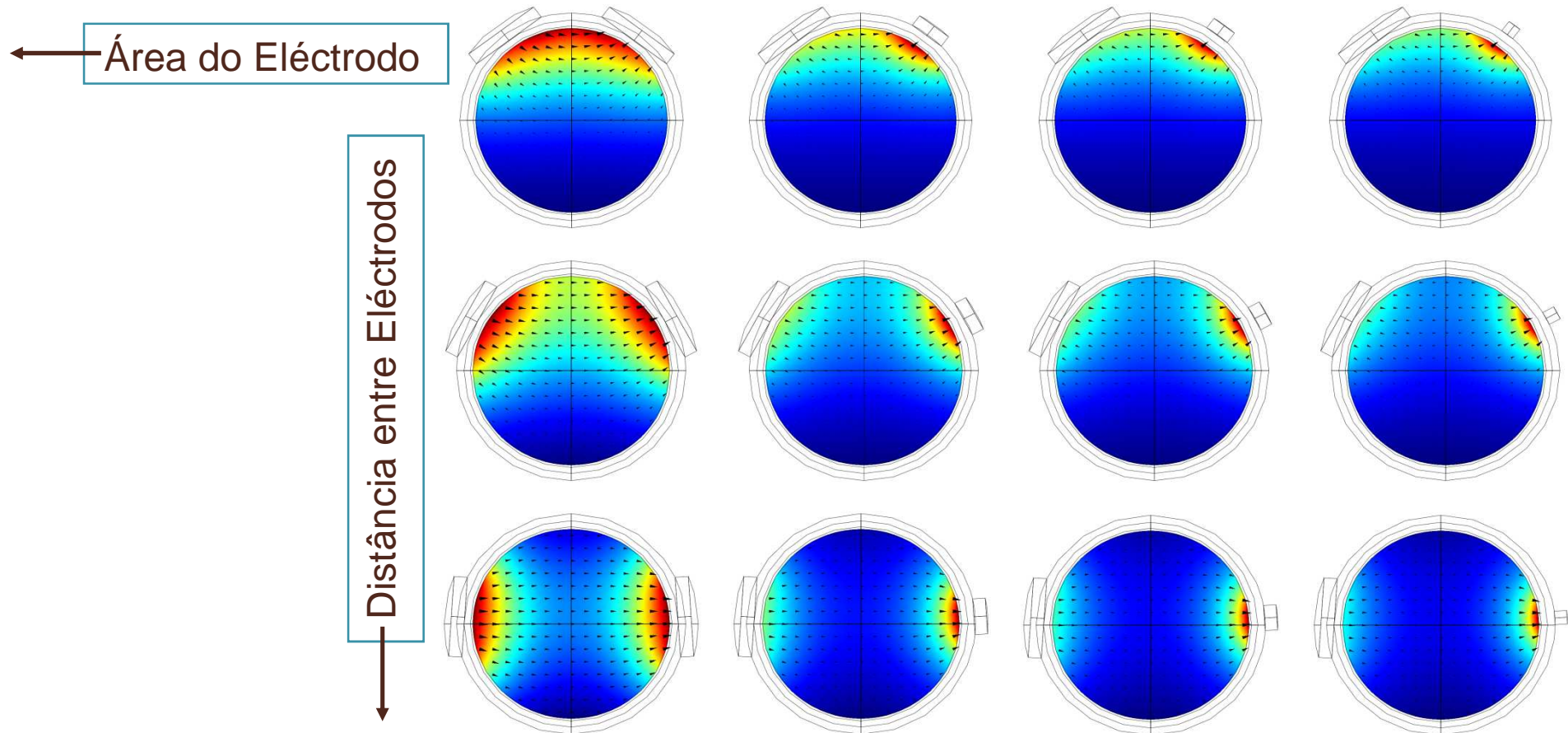
- **J** nas arestas do $E_{A=1 \text{ cm}^2} \approx 6 E_{A=35 \text{ cm}^2}$ – não varia com a distância
- Corrente que penetra no CSF e no cérebro não varia com a área
- 50% D e $A_{E1}=1 \text{ cm}^2$ – CSF: 79% e Cérebro: 63%

Montagem de Eléctrodos

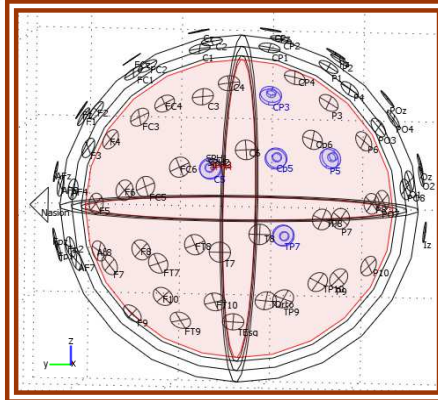
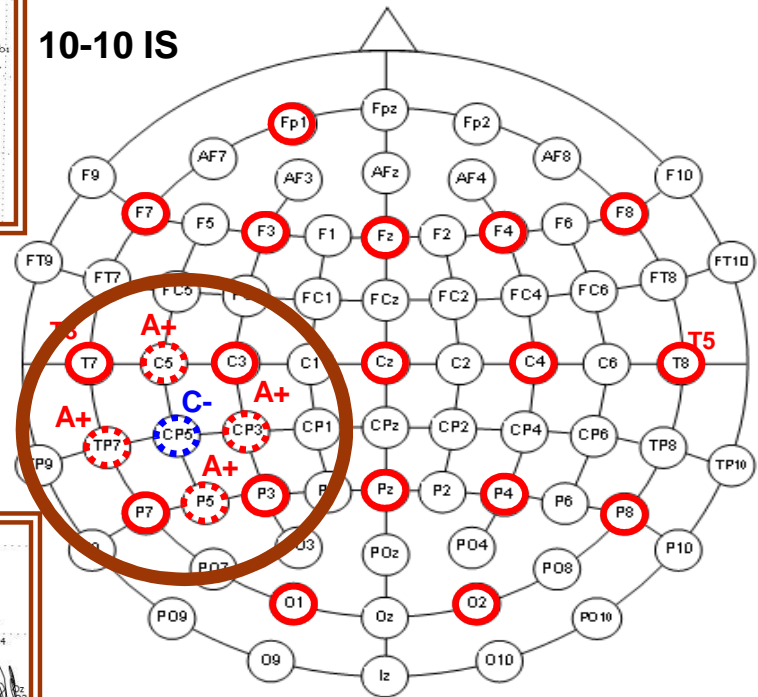
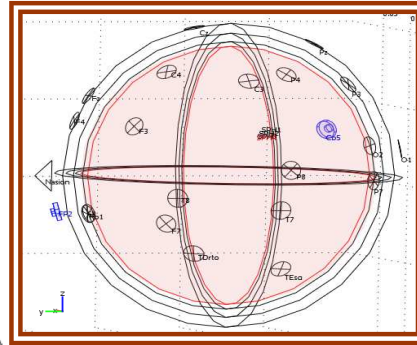
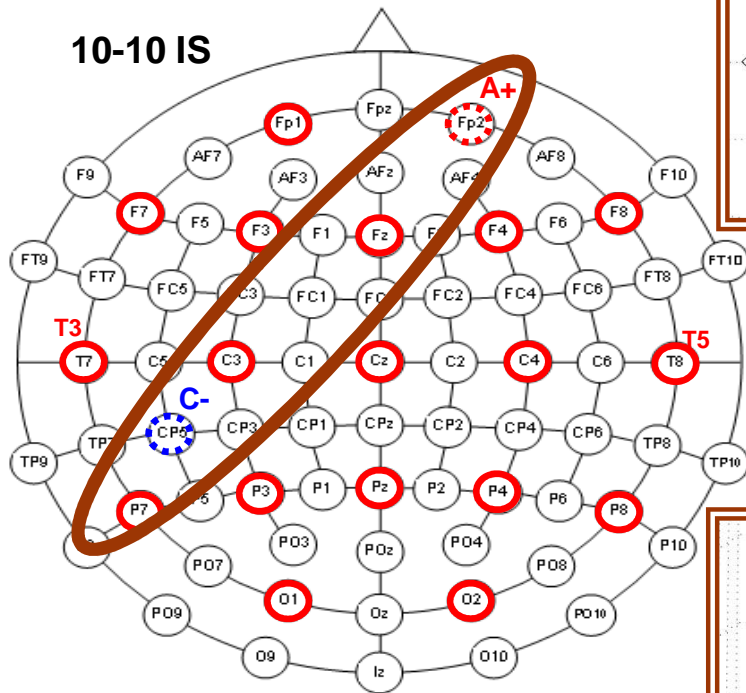
Resultados



2. Efeito da Alteração do Tamanho e Distância entre 2 Eléctrodos na Distribuição de **J** (M4)



Montagem de Eléctrodos



2 EEG Electrodes

RE Area = 1 cm² (Fp2)

SE Area = 1 cm² (Cp5)

5 EEG Electrodes

RE Area = 1 cm²

(C5, TP7, P5, CP3)

SE Area = 1 cm² (Cp5)

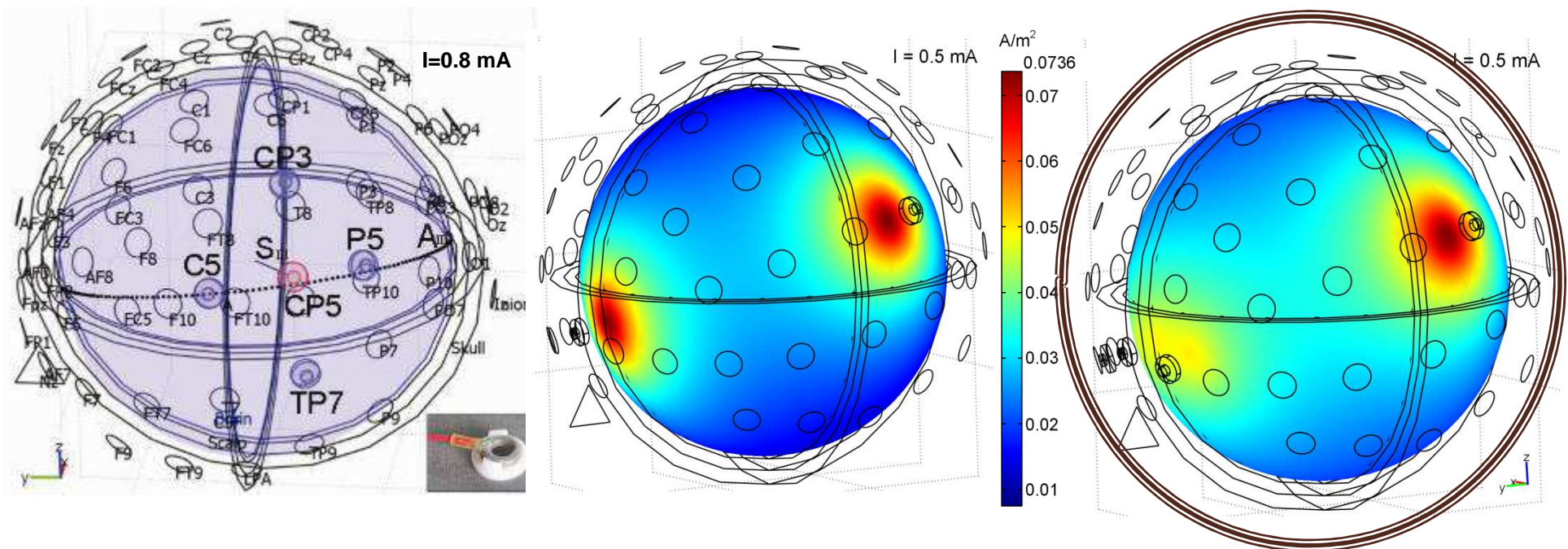
Montagem de Eléctrodos

Resultados



Paula Faria, Alberto Leal, Pedro C. Miranda, IEEE Conf Proc (2009)

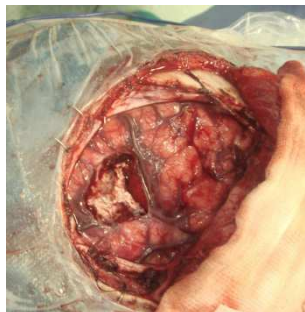
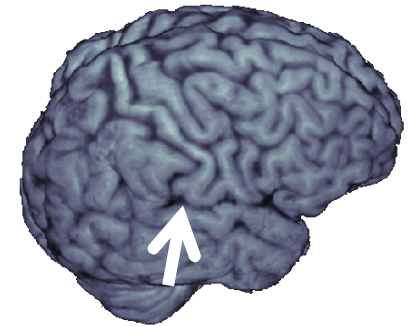
3. Efeito da Alteração da Forma, Tamanho, Distância e Nº de Eléctrodos na Dist. de J



Aplicação Clínica à Epilepsia

Motivação

- Epilepsia: patologia do sistema nervoso central com forte impacto social:
 - A Epilepsia afecta cerca de 50 milhões em todo o mundo
 - Portugal: 40 000 – 70 000 epiléticos (actualmente)
 - Crises epiléticas focais – incapacidade da terapêutica farmacológica



Cirurgia



Estimulação do
nervo vago

Dieta
cetogénica



Aplicação Clínica à Epilepsia

Objectivo

Paula Faria, Felipe Fregni, Alberto Leal, Epilepsy & Behavior (2012)

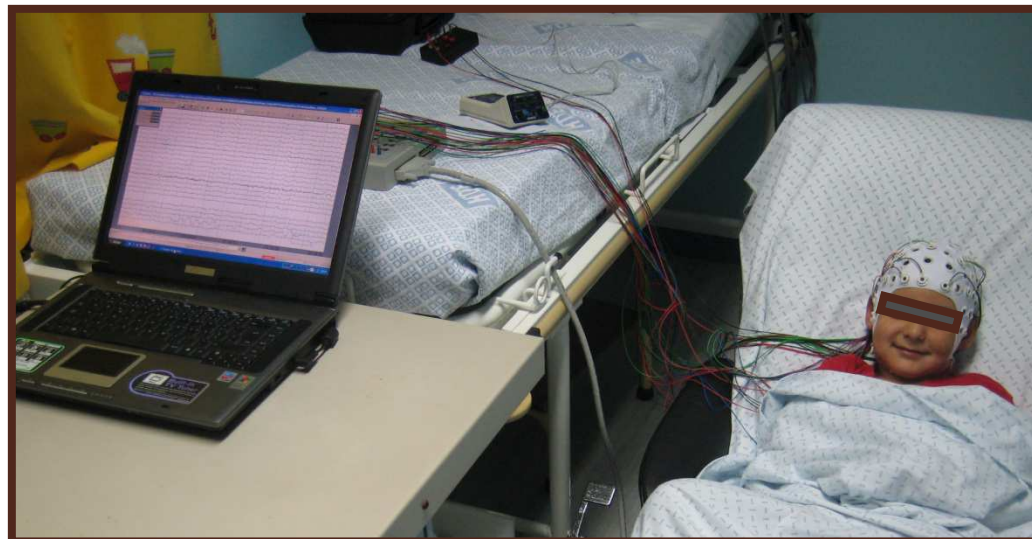
Eventual capacidade da PN em modular a actividade epiléptica interictal nas epilepsias focais refractárias

Modelação Numérica
Elementos Finitos



Investigação Clínica

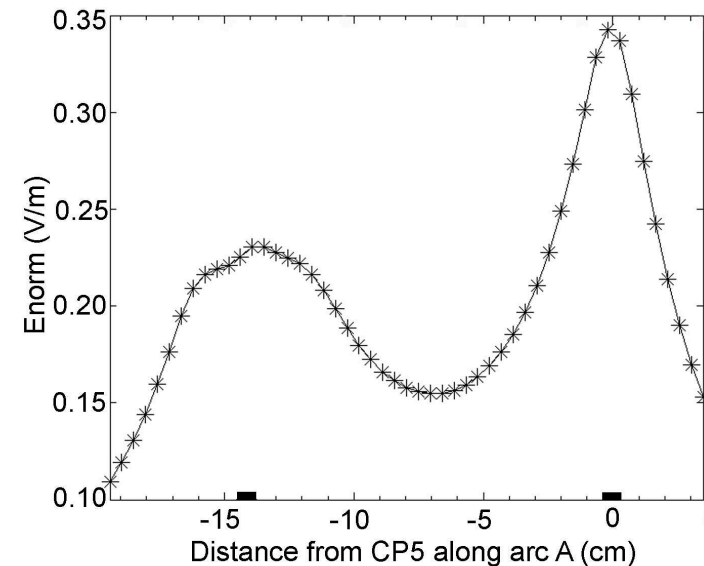
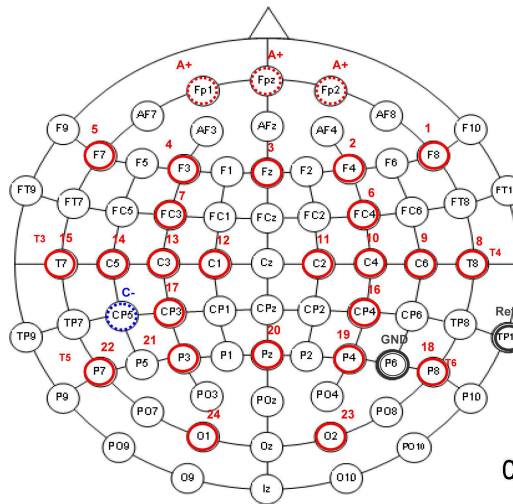
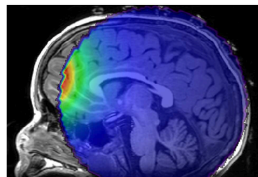
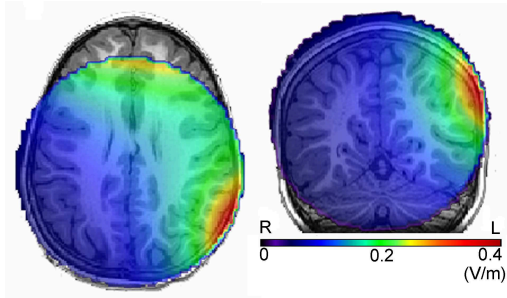
Sistema com boa tolerabilidade que permite a aplicação da PN em simultâneo com o registo do EEG
Resultados da aplicação deste sistema em doentes com epilepsia refractária



Aplicação Clínica à Epilepsia

Resultados

▪ Modelação (M3)



- $\sigma_{\text{cérebro}} / \sigma_{\text{crânio}} = 40 \text{ S/m}$
- 1 mA
- 3A (CM-HE) + 1C (CF)

Aplicação Clínica à Epilepsia

Resultados

- Estudo de sensibilidade sobre a variação de $\sigma_{\text{cérebro}} / \sigma_{\text{crânio}}$ no cálculo do valor de I

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

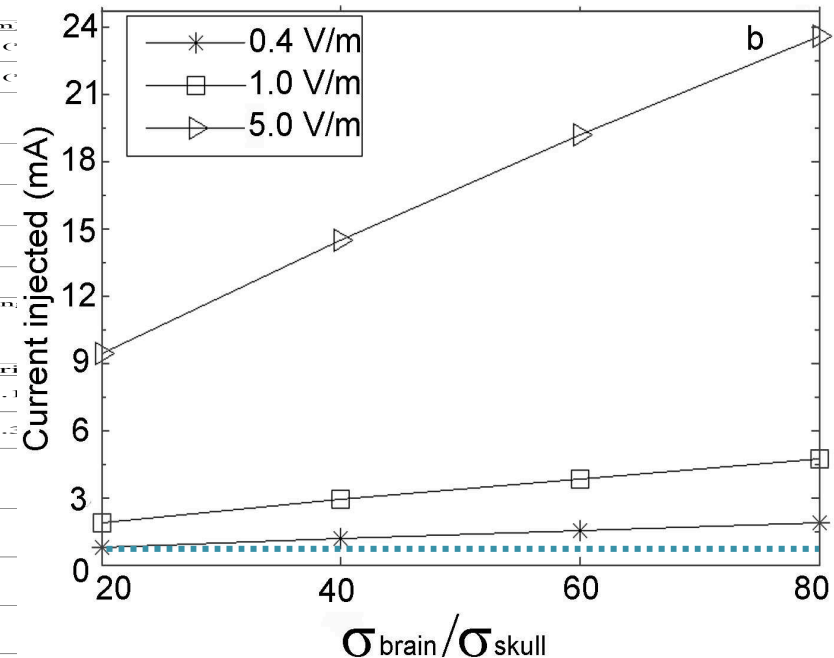
(*) This electric field values were obtained respectively, when the ratio $\sigma_{\text{brain}} / \sigma_{\text{skull}}$ ranged between 20, 40, 60 and 80.

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

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

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

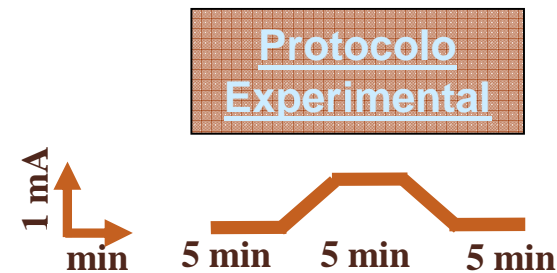
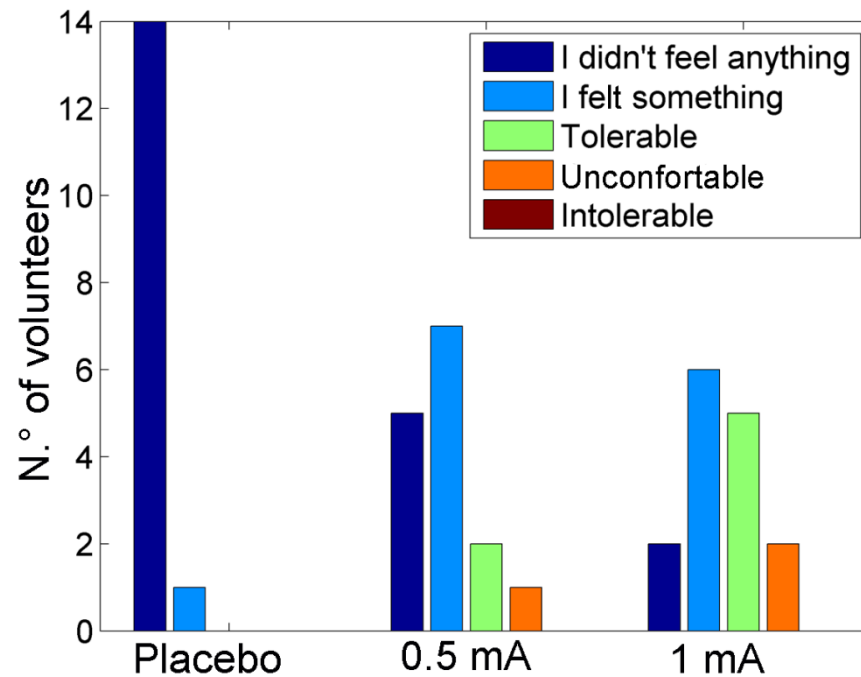
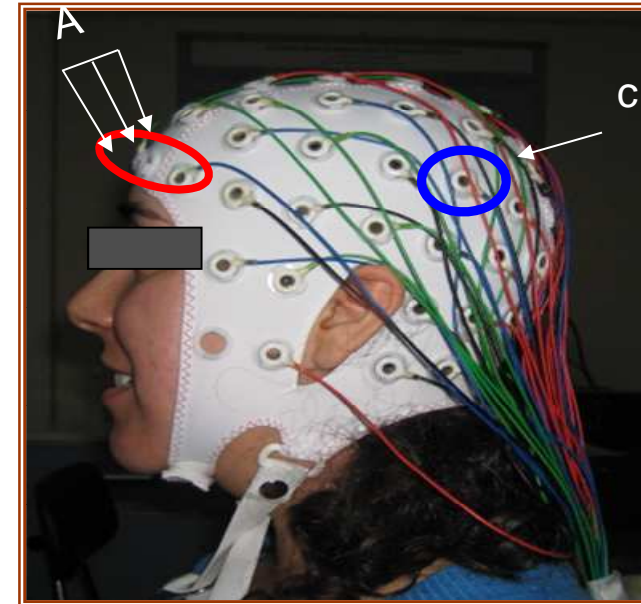
(*) This electric field values were obtained respectively, when the ratio $\sigma_{\text{brain}} / \sigma_{\text{skull}}$ ranged between 20, 40, 60 and 80.



Aplicação Clínica à Epilepsia

Resultados

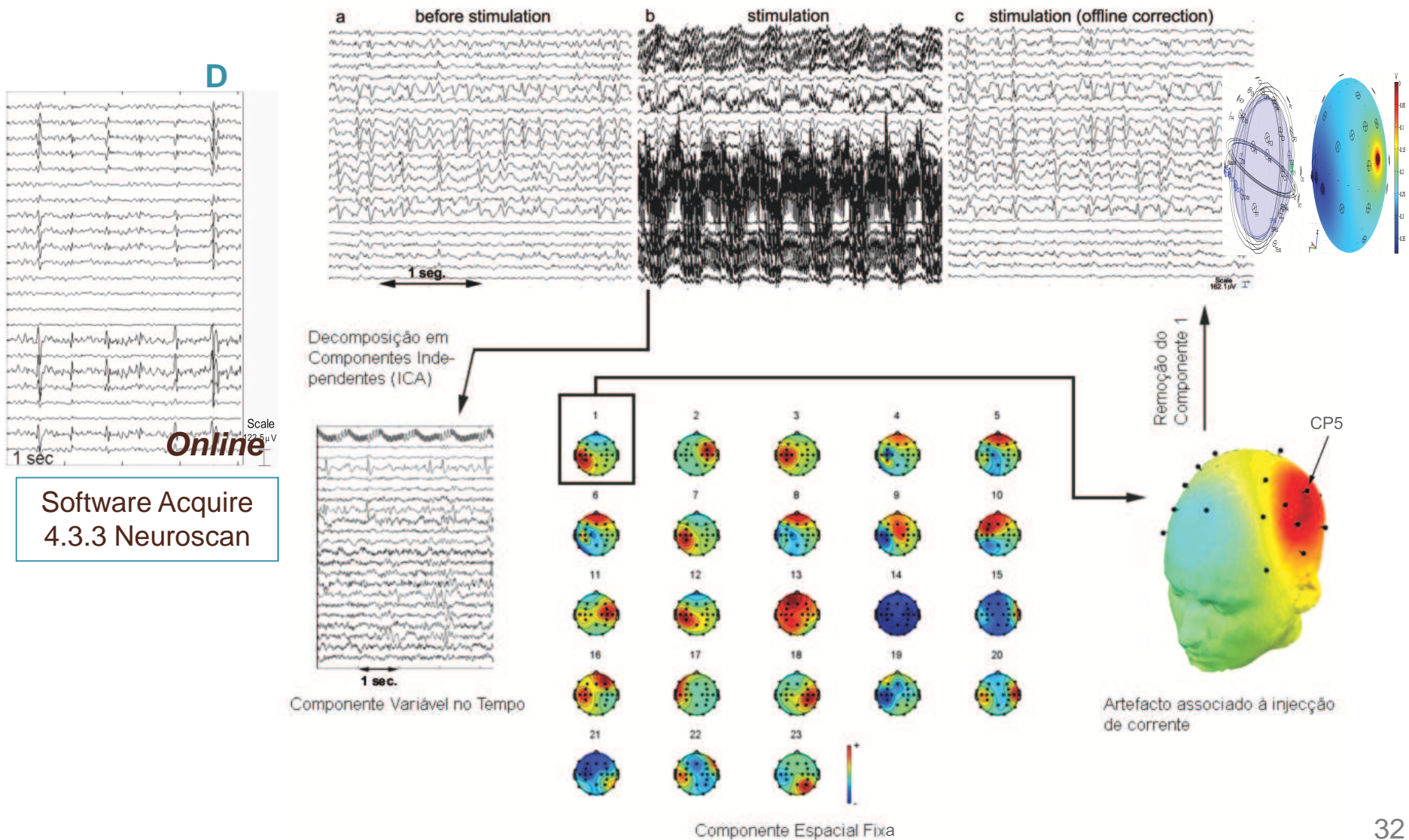
▪ Tolerabilidade



Aplicação Clínica à Epilepsia

Resultados

- Remoção do Artefacto Online e Offline



Aplicação Clínica à Epilepsia

Prémio António Flores – Sociedade Portuguesa de Neurologia (2009)

▪ Quantificação do efeito da PN na Actividade Interictal dos Doentes

- Moderada actividade paroxística interictal nas regiões centrais de ambos os hemisférios durante a vigília que acentua de forma muito marcada durante o sono
- Recusados para Cirurgia (sem lesão estrutural-RM) e com Epilepsia Refractária

▪ Doente JG – 11 anos (M) – Ponta Onda Contínua durante o Sono

- EEG alta resolução (82) (localizou o máximo dos paroxismos em C5 e C4)
- Focos independentes nos dois hemisférios
- Problemas escolares graves



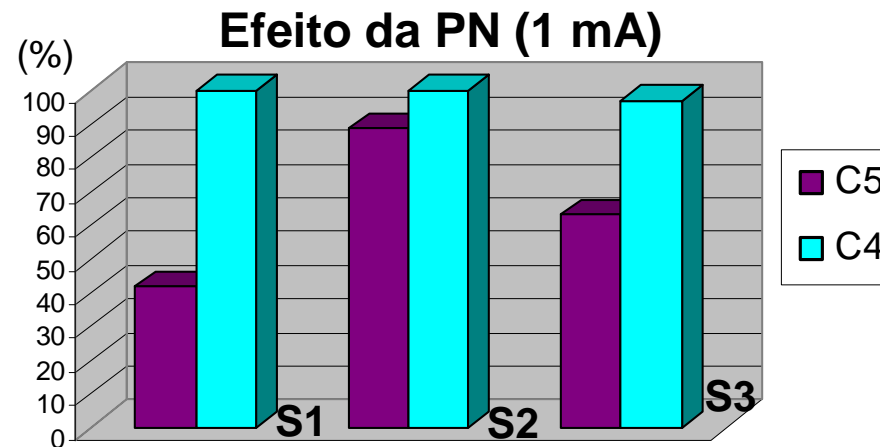
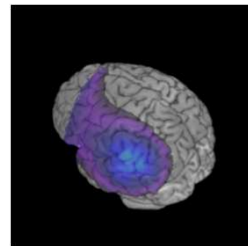
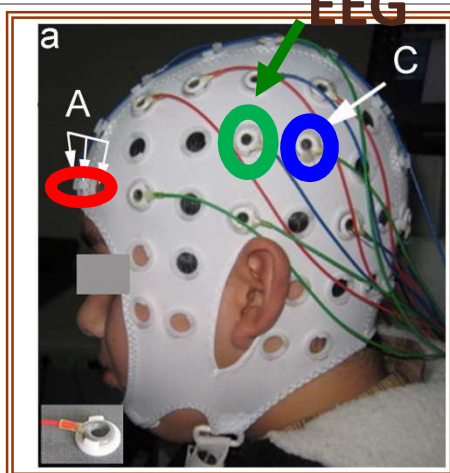
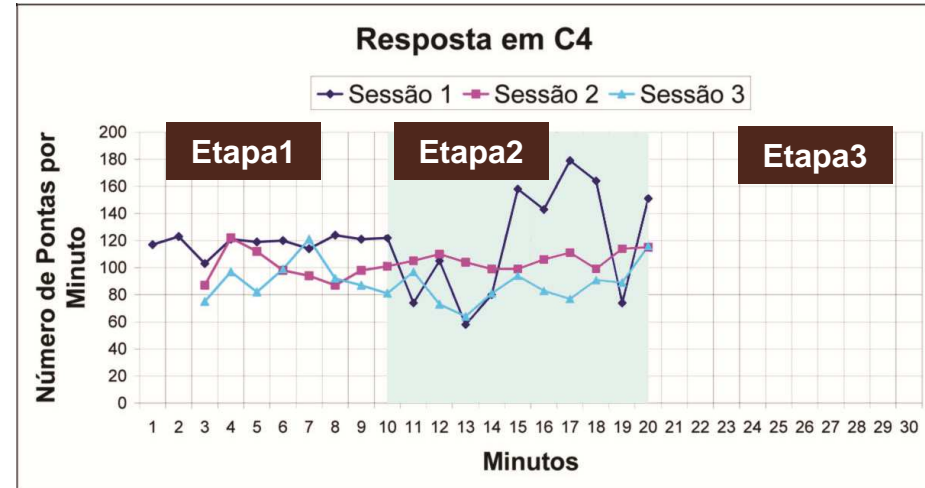
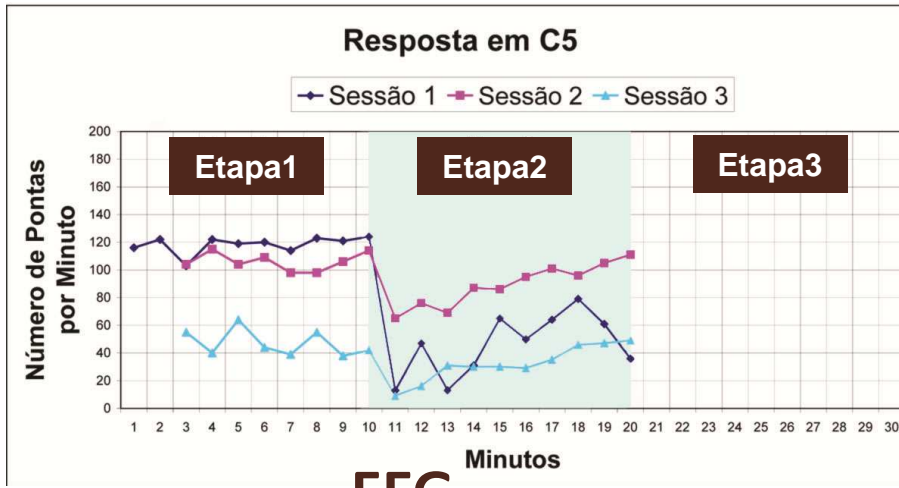
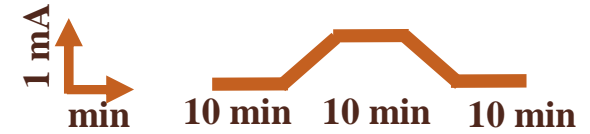
▪ Doente PM – 7 anos (M) – Síndrome de Landau-Kleffner

- EEG alta resolução (82) (localizou o máximo dos paroxismos em C5 e C6)
- Sincronização bilateral a partir do HE
- Afasia de compreensão e expressão

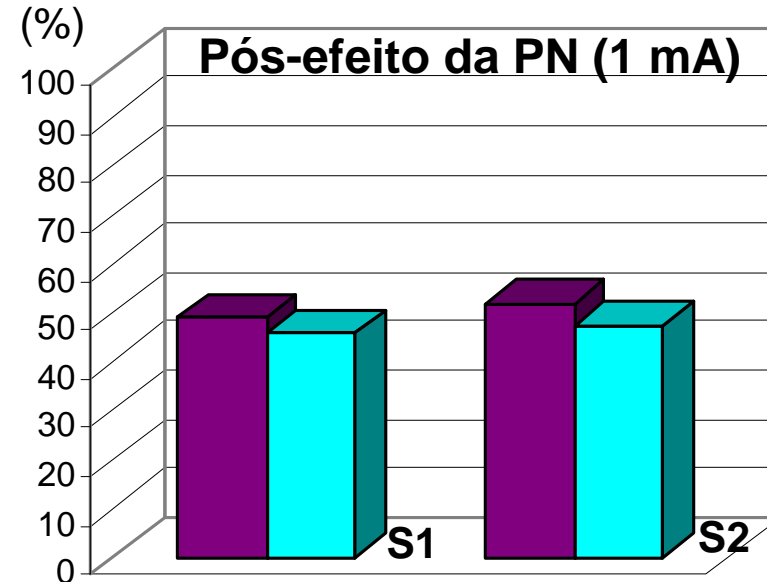
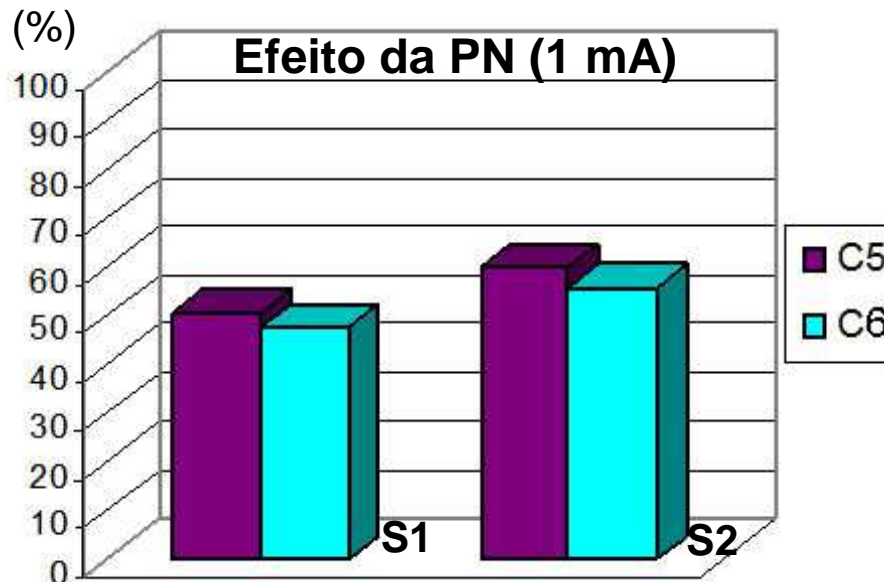


Doente JG (Resultados)

Protocolo Experimental



Doente PM (Resultados)



Conclusões e Trabalho Futuro

- Para diferentes montagens de eléctrodos J não varia linearmente com I
- Aumento da focalidade na PN com um sistema misto de eléctrodos
 - Vantagens na utilização de eléctrodos de EEG na PN
 - Utilização do Sistema 10-10 para posicionamento dos eléctrodos
- Sistema metodológico de aplicação da PN mais seguro que permite:
 - Registo contínuo e a quantificação da actividade epileptogénica durante a PN
 - Optimização da montagem de eléctrodos para cada indivíduo
 - A estimulação DC transcraniana é eficaz na redução da actividade paroxística interictal
 - A aplicação no sono foi bem tolerada e de fácil aplicação
 - Um estudo prévio detalhado da localização do foco é fundamental
 - O método é muito promissor nas encefalopatias epilépticas focais da infância.

- Consolidar a aplicação deste Sistema na Epilepsia Refractária
 - Modelos mais Realistas da Cabeça Humana (MRI+DT-MRI)
 - Sistemas de Multi-Canais

Agradecimentos



Dr. Alberto Leal
Ricardo Lopes
Heloísa Santos



Dra. Ana Isabel Dias
Daniel Carvalho



Department of
Physical Medicine & Rehabilitation
at Spaulding Hospital

Dr. Felipe Fregni
pHD, MD



Mark Hallet, pHD, MD

FCT Fundação para a Ciência e a Tecnologia
MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E ENSINO SUPERIOR





II. Quantification of tremor using signal processing

22 Março, 2014

Sumário

- Aplicação ao Estudo do Tremor
 - Enquadramento/Motivação
 - Estudo Comportamental
 - PET e fMRI
 - Trabalho Futuro

Enquadramento/Motivação

Parkinson (Epidemiologia)

- Doença neurodegenerativa + frequente em todo o mundo
- Epidemiologia:
 - 15-20 casos por 100 mil habitantes por ano
 - Prevalência apurada na Europa (75 a 300 por 100 mil habitantes)
 - 1% da população > 65 anos terá DP clinicamente evidente
 - Pico de incidência aos 60-65
 - + prevalente nos homens (3:2)
 - Portugal – cerca de 20 000 de pessoas actualmente (APDP)
 - China (2030): 5 milhões de pessoas



Enquadramento/Motivação

Parkinson (Um pouco de história)

- Os SINTOMAS da DOENÇA foram pela 1ª vez descritos:
 - por uma civilização indiana (5000 BC), denominaram-na de Kampavata. No tratamento usavam um produto natural que tinha elevadas quantidade de L-Dopa
 - por um fisiologista grego, Galen (129-200 AD): descreveu a existência de tremores numa mão que estava em repouso
 - num trabalho "An Essay on the Shaking Palsy," publicado em 1817 por um físico chamado James Parkinson (1755-1824)
 - por Charcot, que em 1867, denominou a doença descrita por J. Parkinson de Doença de Parkinson (DP)

Enquadramento/Motivação

Parkinson (Um pouco de história)

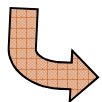
- Em 1950, Carlsson:
 - identificou as alterações bioquímicas no cérebro provocadas pela DP
 - demonstrou que a dopamina era um neurotransmissor do cérebro
 - desenvolveu um método para medir a dopamina nos tecidos cerebrais
 - O seu método mostrou a presença de dopamina nos glânglios da base
- Os seus estudos contribuíram para que outros médicos usassem L-Dopa no tratamento de doentes de Parkinson o que contribuiu para um alívio dos sintomas na fase inicial da doença
- L-Dopa começou a ser utilizado na clínica em 1967

Em 2000 Carlsson ganhou o prémio Nobel de Fisiologia ou Medicina, juntamente com Kandel e Greengard

Enquadramento/Motivação

Parkinson (Factores de Risco)

- Aumento do risco:
 - Exposição a pesticidas (algumas toxinas e chumbo)
 - Hipertensão arterial
- Diminuição do risco:
 - Exposição ao tabaco
 - Consumidores de chá (verde ou preto) ou café
 - Mulheres que tomam estrogénios após menopausa
 - Em indivíduos com níveis séricos elevados de ácido úrico

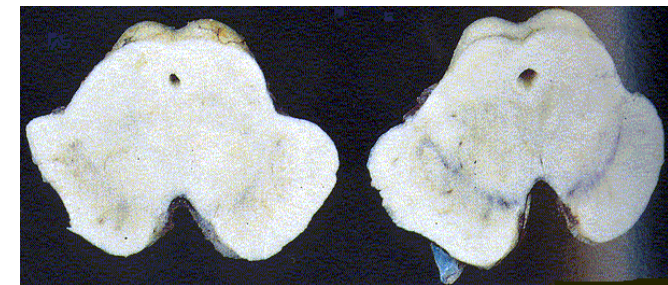
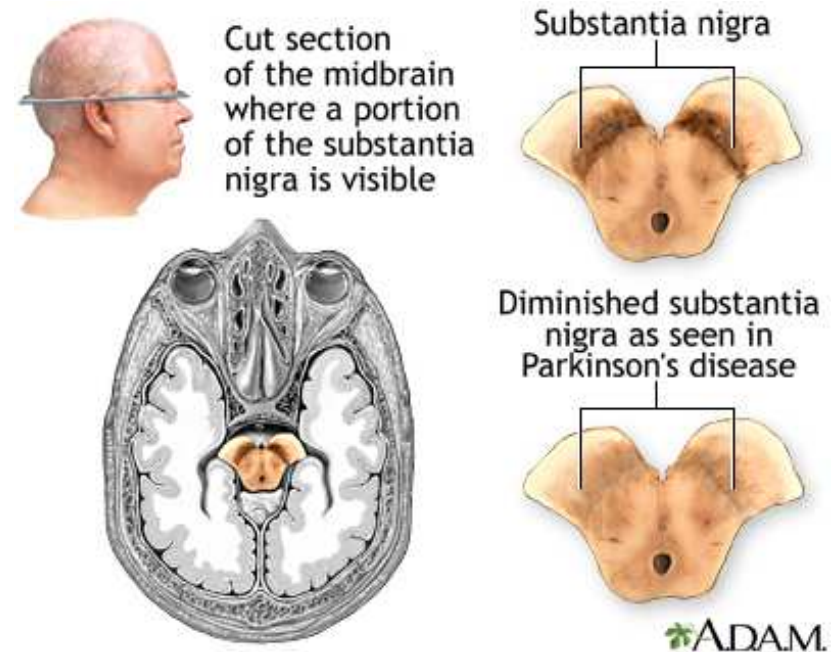


Mais importante factor de risco para DP:
Presença de mutações em heterozigotia do gene GBA

Enquadramento/Motivação

Parkinson (Etiopatogénese da DP)

- A patogénese da DP permanece incompletamente conhecida
- Deposição de uma proteína anómala, a alfa-sinucleína, que forma os corpos de Lewy, a marca patológica da DP
- ↓
- Surge a degenerescência de neurónios dopaminérgicos na substância nigra pars compacta
- ↓
- Diminuição da dopamina no estriado



Enquadramento/Motivação

Parkinson (Sintomas motores)

- A DP é a causa + frequente de “parkinsonismo”
- O parkinsonismo caracteriza-se por:
 - Acinésia (diminuição progressiva da velocidade e/ou da amplitude do movimento)
 - Rigidez (sensação de resistência na movimentação passiva de um membro, ao longo de todo o movimento, na flexão e na extensão)
 - Tremor de repouso (tremor que ocorre com os membros relaxados e apoiados numa superfície, sem a acção da gravidade
 - + típico da DP é o tremor a contar moedas



Enquadramento/Motivação

Parkinson (Sintomas motores)

- A DP é a causa + frequente de “parkinsonismo”
- O parkinsonismo caracteriza-se por:
 - Tremor re-emergente (tremor semelhante ao de repouso que pode aparecer ao fim de uns segundos de o doente esticar os braços)
 - Tremor postural (de frequência + rápida que o de repouso)
 - Tremor da língua e cabeça
 - Alterações posturais e da marcha: a postura é flectida, por vezes de forma acentuada, rectifica em decúbito



Enquadramento/Motivação

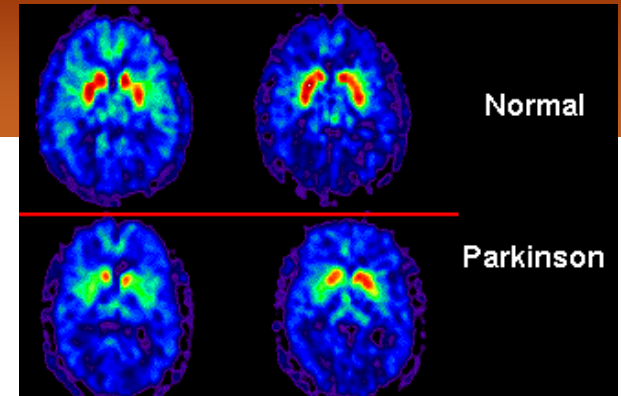
Parkinson (Sintomas motores e não motores)

- PARKINSONISMO DA DP:
 - Desde que aparecem, os sintomas motores progridem durante alguns anos predominantemente de um lado do corpo, havendo envolvimento da marcha e instabilidade postural em fases mais avançadas
 - Taxa de erro de diagnóstico: 10-20%
- SINTOMAS NÃO MOTORES: Problemas cognitivos e comportamentais e demência



Enquadramento/Motivação

Parkinson (Como diagnosticar?)

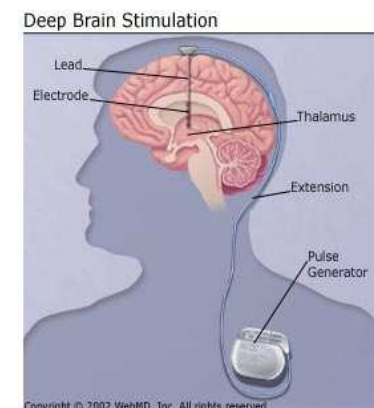


- O diagnóstico da DP é clínico
 - Apresentação clínica inicial da DP: perda de destreza manual, perna a “arrastar”, um braço que balanceia menos na marcha, tremor unilateral, ombro doloroso, fadiga anormal, sono agitado, depressão
- O DaTscan pode confirmar o diagnóstico de parkinsonismo degenerativo mas não indica a etiologia específica do mesmo
- Como fundamentar o diagnóstico da DP?
 - Presença de bradicinésia + rigidez + tremor de repouso com frequência 4-6Hz+instabilidade postural (UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank Clinical Criteria)

Enquadramento/Motivação

Parkinson (Tratamento)

- Não há cura, nenhuma terapêutica demonstrou até à data capacidade clara para atrasar a progressão da doença
- Tratamento actual é apenas sintomático
- Para controlar a doença é necessário neutralizar a deficiência de dopamina nos gânglios da base
- Terapêutica com maior eficácia nos sintomas motores: *Levodopa*
 - permite restaurar o funcionamento quase normal da via dopaminérgica nos 1^{os} anos da doença (70-100%)
 - É incapaz de mimetizar uma estimulação dopaminérgica fisiológica contínua
 - Estimulação cerebral profunda (eficaz, segura, dispendiosa)



Motivação

Parkinson (Que tarefas a curto prazo podem modular o tremor?)



Objetivos

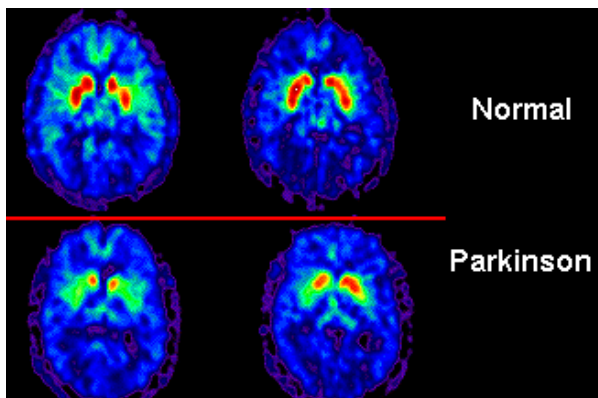
- Identificar a génese do tremor e compreender a conectividade funcional das zonas cerebrais envolvidas



- Caracterização de doentes utilizando as escalas de estadiamento usuais da DP e PET/SPECT (dopamina)

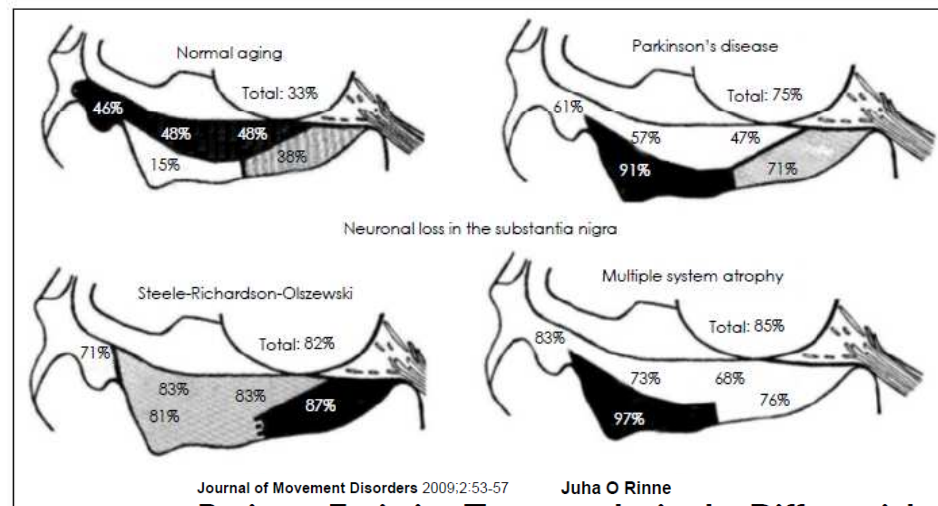
UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE

(UPDRS) 



▪ Padrões

Perda neuronal



Journal of Movement Disorders 2009;2:53-57

Juha O Rinne

Positron Emission Tomography in the Differential Diagnosis of Parkinsonism

Objectivos

- Identificar a génese do tremor e compreender a conectividade funcional das zonas cerebrais envolvidas



- Caracterização de doentes utilizando as escalas de estadiamento usuais da DP e PET/SPECT (dopamina)

- Encontrar triggers comportamentais do tremor (análise cinemática do movimento)

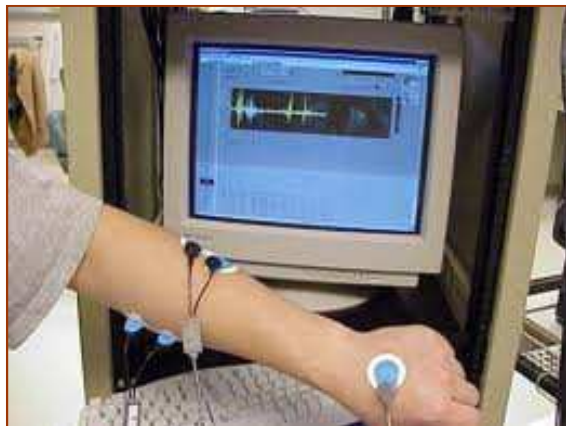
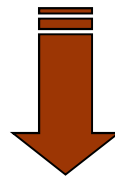


Estudo comportamental

Primeiros resultados

- Encontrar triggers comportamentais do tremor para utilização nos estudos subsequentes

- **Frequência & Amplitude**



EMG

Actividade eléctrica do músculo



Acelerometria

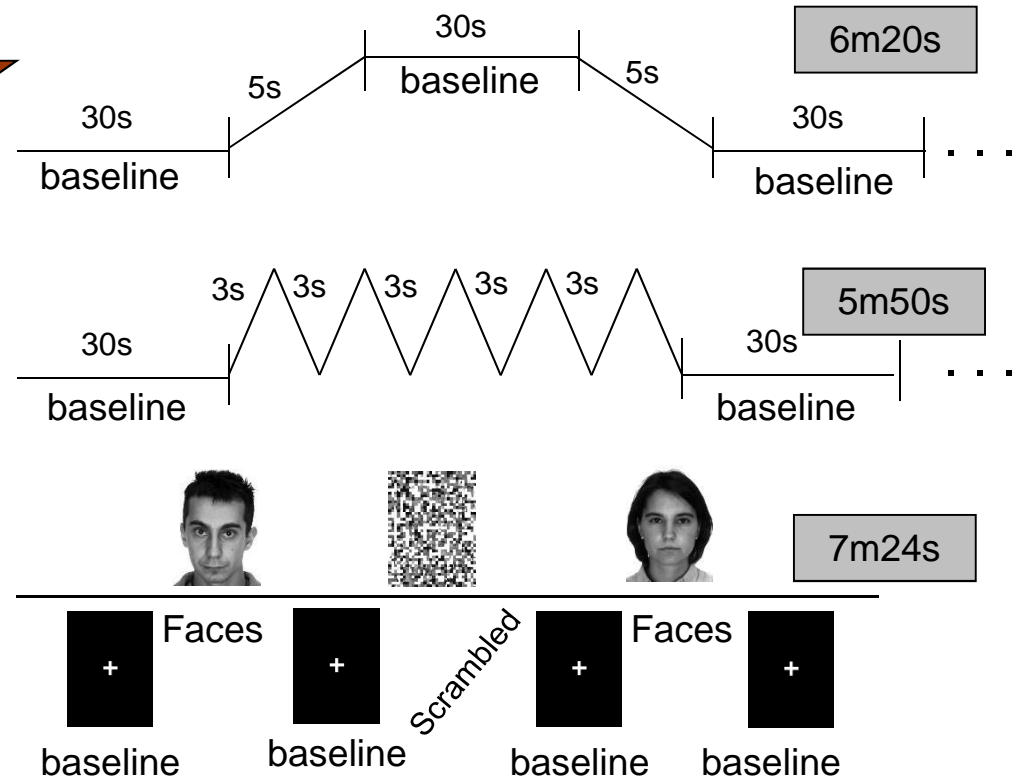
Aceleração do movimento nas três direcções

Estudo comportamental

Primeiros resultados

- Encontrar triggers comportamentais do tremor para utilização nos estudos subsequentes

- **Frequência & Amplitude**



Estudo comportamental

Primeiros resultados

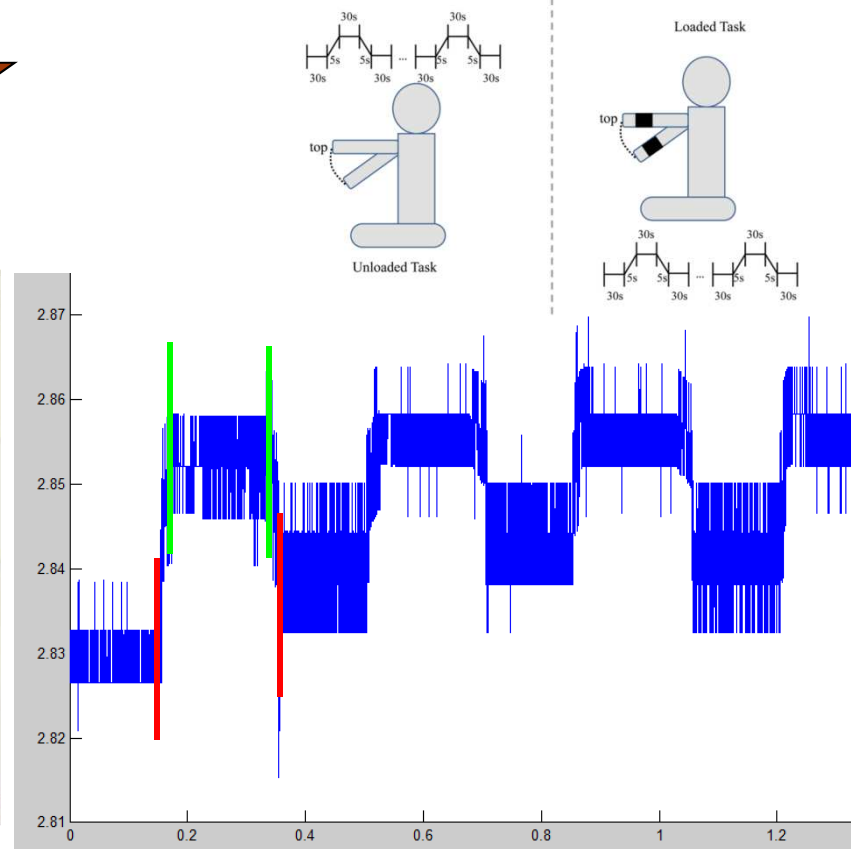
Paula Faria, et al., IEEE Conf Proc (2013)

- Encontrar triggers comportamentais do tremor para utilização nos estudos subsequentes

- Frequência & Amplitude**



7 pacientes tremor vs 7 controles



Estudo comportamental

Primeiros resultados

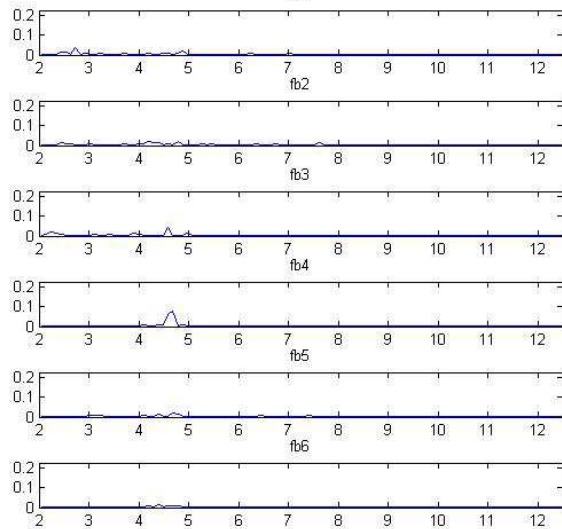
Paula Faria, et al., IEEE Conf Proc (2013)

- Encontrar triggers comportamentais do tremor para utilização nos estudos subsequentes

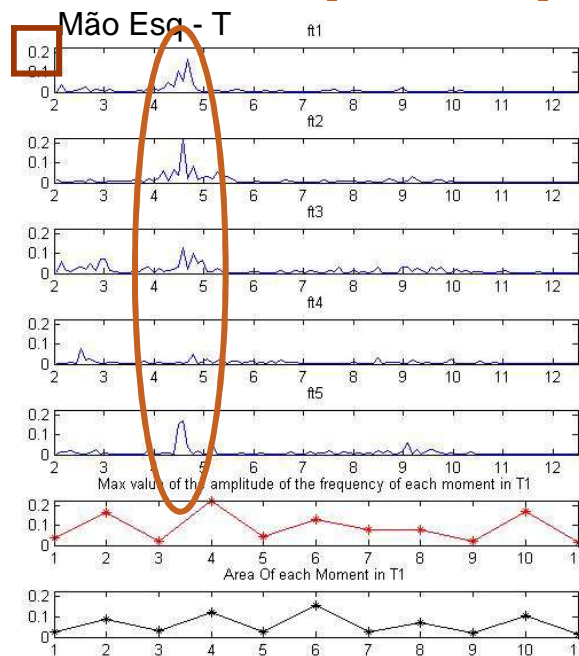
■ Frequência & Amplitude



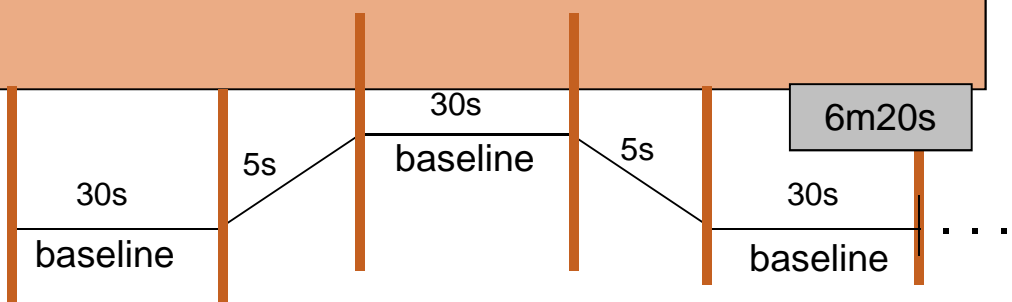
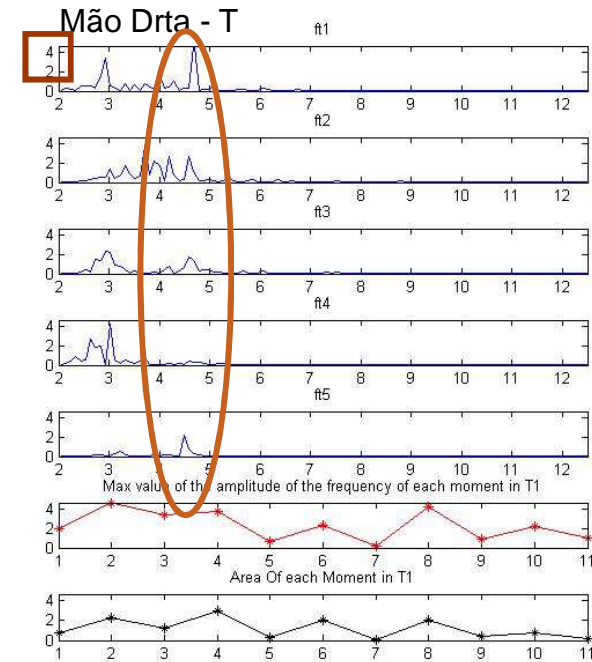
Mão Esq - B



Mão Esq - T



Mão Drta - T



Estudo comportamental

Primeiros resultados

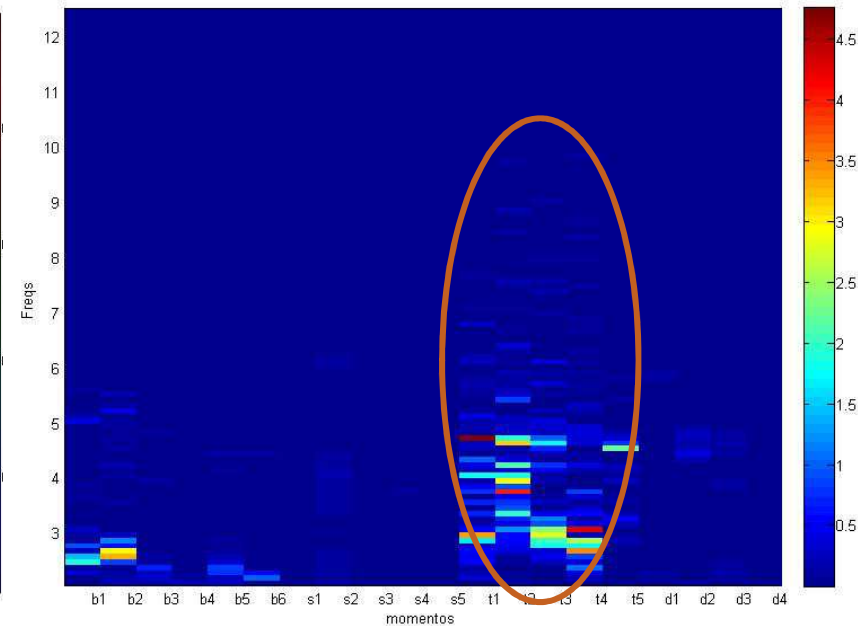
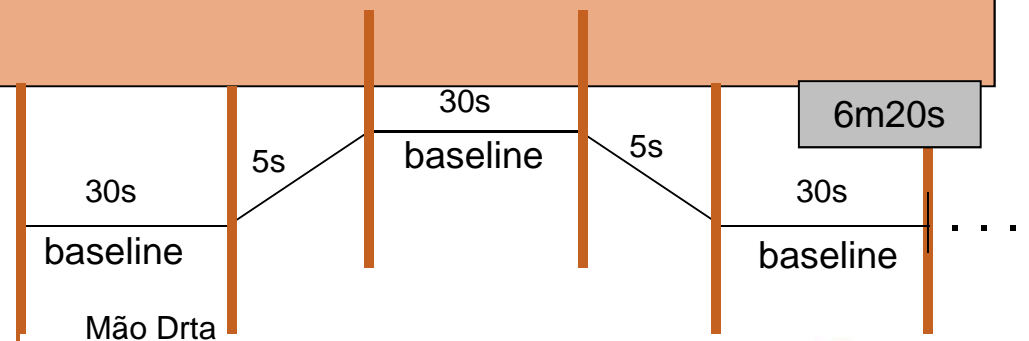
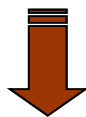
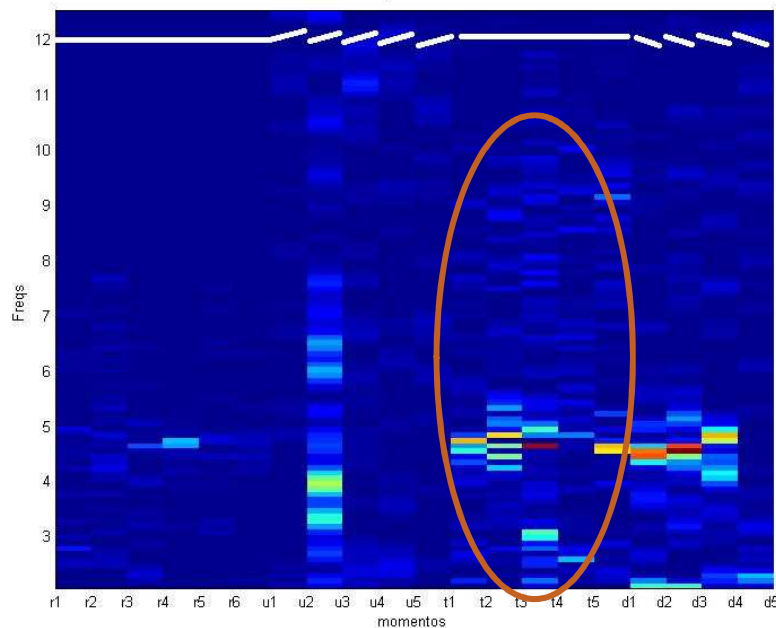
Paula Faria, et al., IEEE Conf Proc (2013)

- Encontrar triggers comportamentais do tremor para utilização nos estudos subsequentes

■ Frequência & Amplitude



Mão Esq



Estudo comportamental

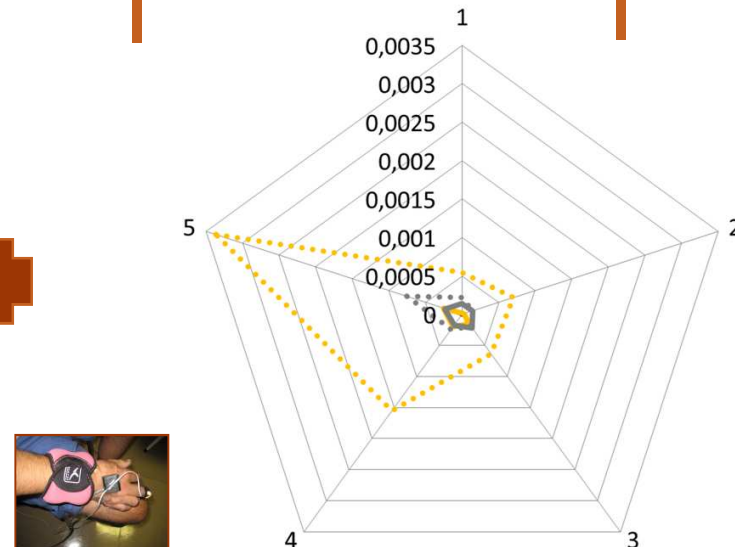
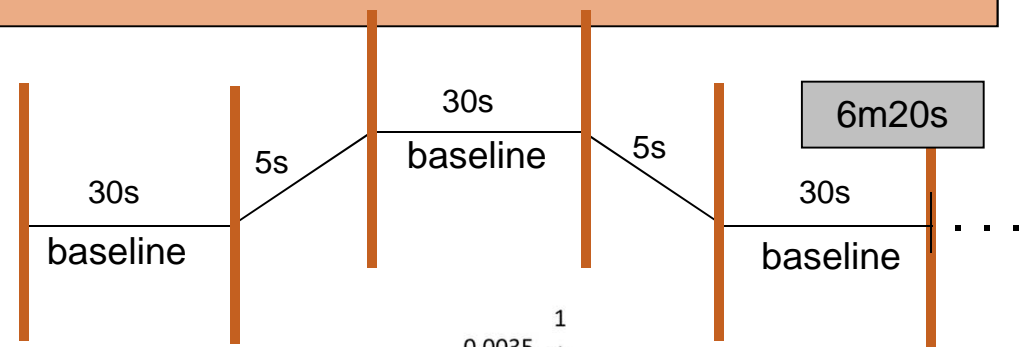
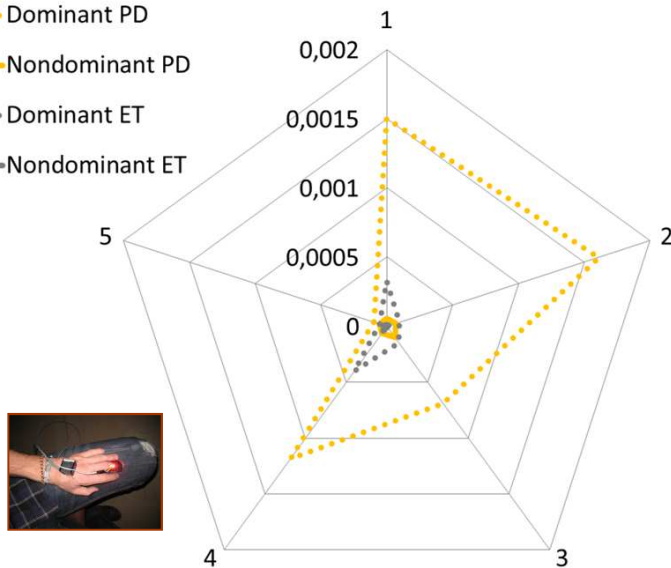
Primeiros resultados

Paula Faria, et al., IEEE Conf Proc (2013)

- Encontrar triggers comportamentais do tremor para utilização nos estudos subsequentes

■ Frequência & Amplitude

- Control
- Dominant PD
- Nondominant PD
- Dominant ET
- Nondominant ET



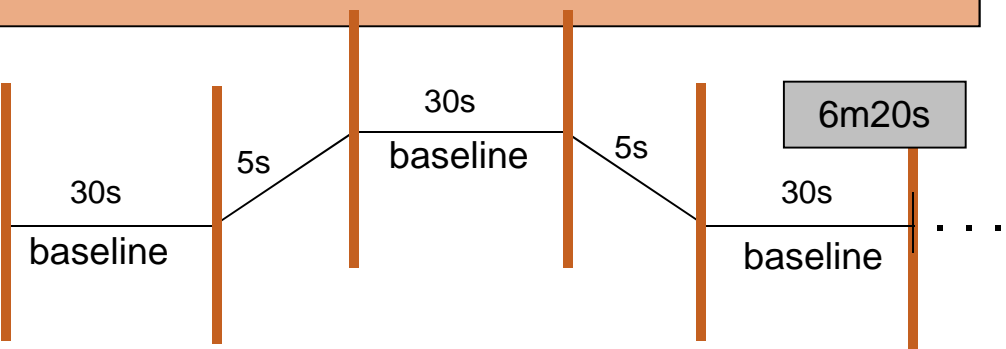
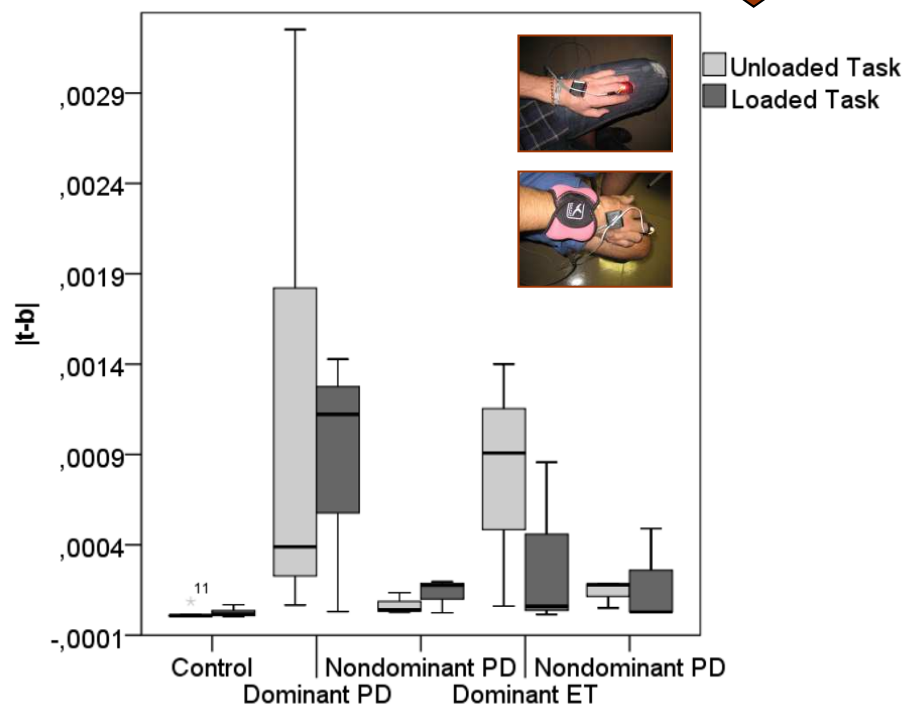
Estudo comportamental

Primeiros resultados

Paula Faria, et al., IEEE Conf Proc (2013)

- Encontrar triggers comportamentais do tremor para utilização nos estudos subsequentes

■ Frequência & Amplitude



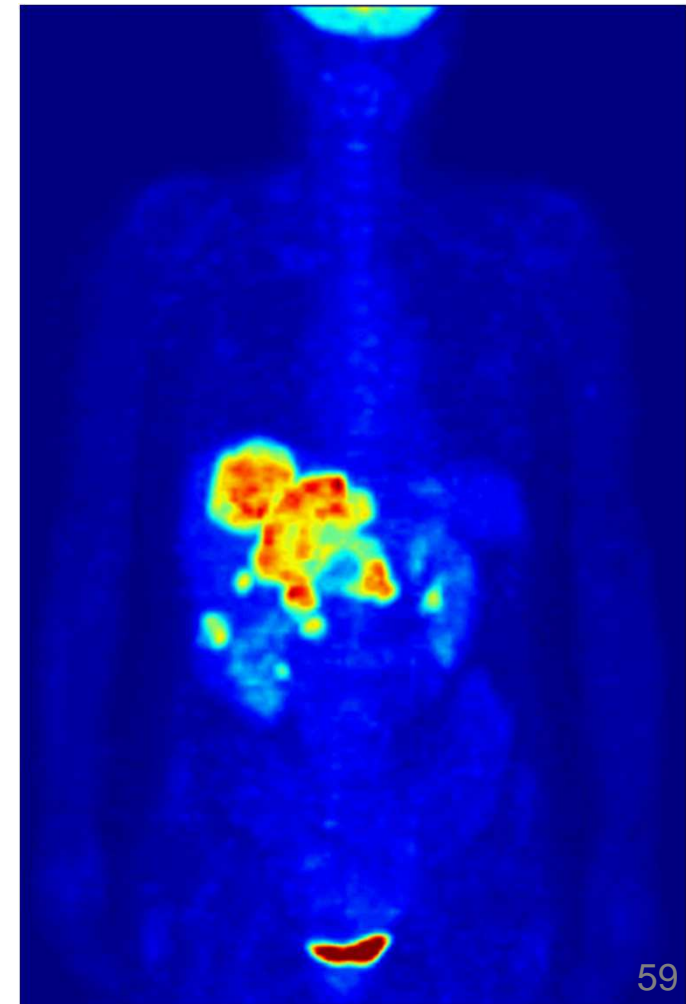
PET - Trabalho Futuro

- Identificar a génese do tremor e compreender a conectividade funcional das zonas cerebrais envolvidas



- Técnica de imagem de medicina nuclear
- Produz uma imagem 3D dos processos funcionais do corpo humano
- Usa uma molécula biologicamente activa (como por ex., FDG) para fazer o contraste

- Definir funções dopaminérgicas pre (SPECT [123I FP-CIT]) e pos-sinápticas (PET [11C-Raclopride]) e a sua relação com a modulação do tremor



fMRI – Trabalho Futuro

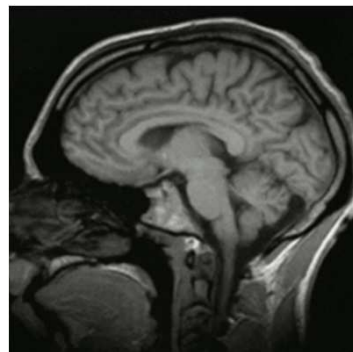
- Identificar a génese do tremor e compreender a conectividade funcional das zonas cerebrais envolvidas



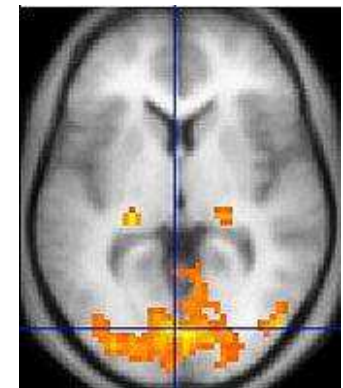
- Ressonância Magnética: é uma técnica de imagem com elevada definição usada principalmente em diagnóstico médico para a representação da estrutura e da função de tecidos e órgãos do corpo humano
- É uma ferramenta essencial para diagnóstico de doenças do sistema nervoso central



MRI Estrutural:
permite detectar alterações patológicas como a perda de tecido cerebral ou atrofia



MRI Funcional: permite medir a actividade cerebral detectando alterações no fluxo sanguíneo

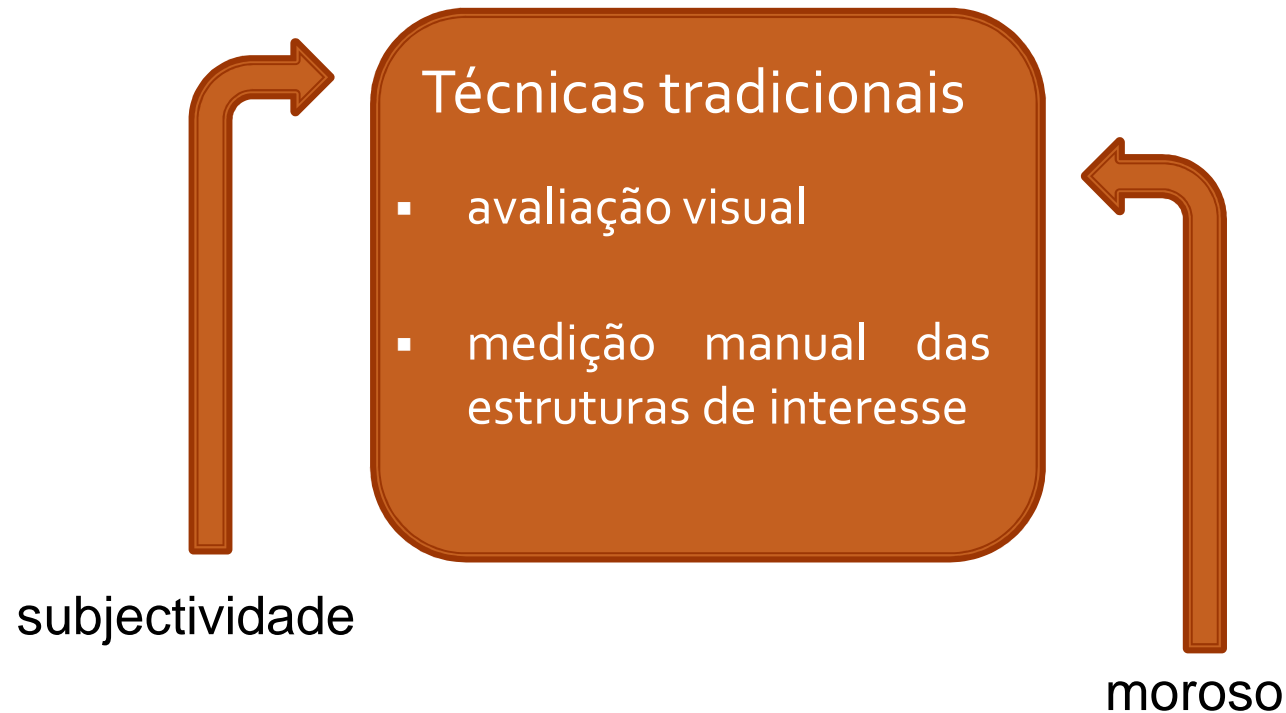


- Mapeamento dos circuitos corticais e sub-corticais envolvidos no tremor para conseguir compreender que tarefas de curto prazo interferem com o tremor usando fMRI

Como analisar os dados PET/fMRI - I?

▪ Voxel Based Morphometry

Matos M, Faria P, Patrício M., 3rd Portuguese Bioengineering Meeting IEEE-EMBS (2013)

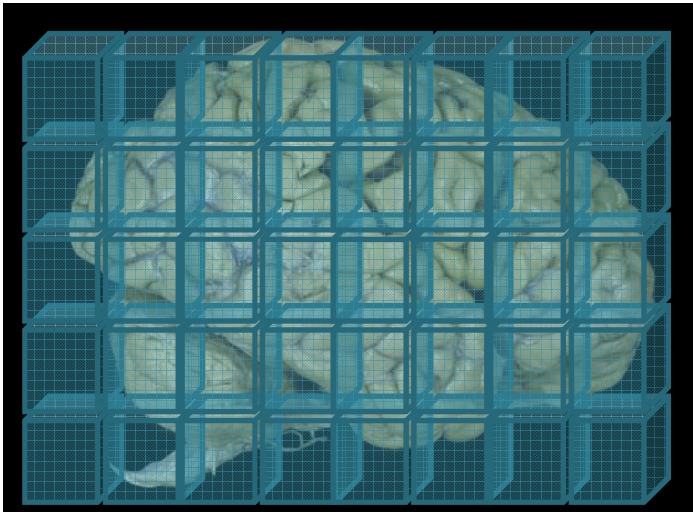


- Método Estatístico
- Permite a comparação voxel a voxel das alterações no cérebro de dois grupos de participantes: Pacientes com tremor e Controlos

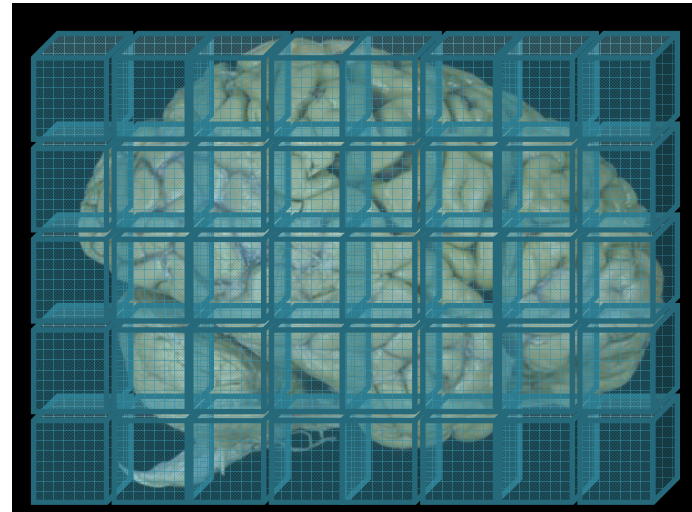
Como analisar os dados PET/fMRI - I?

- Voxel Based Morphometry

Matos M, Faria P, Patrício M., 3rd Portuguese Bioengineering Meeting IEEE-EMBS (2013)



Grupo I



Grupo II

Como analisar os dados PET/fMRI - I?

- Voxel Based Morphometry

Matos M, Faria P, Patrício M., 3rd Portuguese Bioengineering Meeting IEEE-EMBS (2013)



Grupo I



Grupo II

Como analisar os dados PET/fMRI - I?

▪ Voxel Based Morphometry

Matos M, Faria P, Patrício M., 3rd Portuguese Bioengineering Meeting IEEE-EMBS (2013)

Normalisation and Modulation

- Subjects are registered to the same standard space (template)

Segmentation

- Subjects are segmented into grey matter, white matter and CSF

Smoothing

- Subjects are Smoothed with a 3D Gaussian kernel

T-Test

- Subjects from each group are averaged together and contrasted

Resulting Maps

- Color maps, 3D surface renders or Glass-Brain

Como analisar os dados PET/fMRI - I?

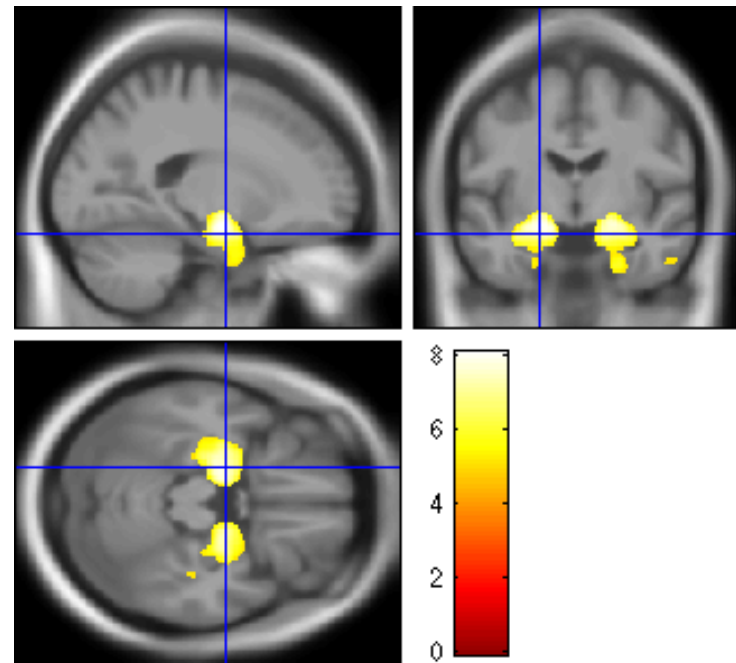
▪ Voxel Based Morphometry

Matos M, Faria P, Patrício M., 3rd Portuguese Bioengineering Meeting IEEE-EMBS (2013)

- Modelo linear generalizado é aplicado a cada voxel
- Mapas estatísticos paramétricos conseguem ser construídos por ex., com a alteração na GM

Statistical analyses:

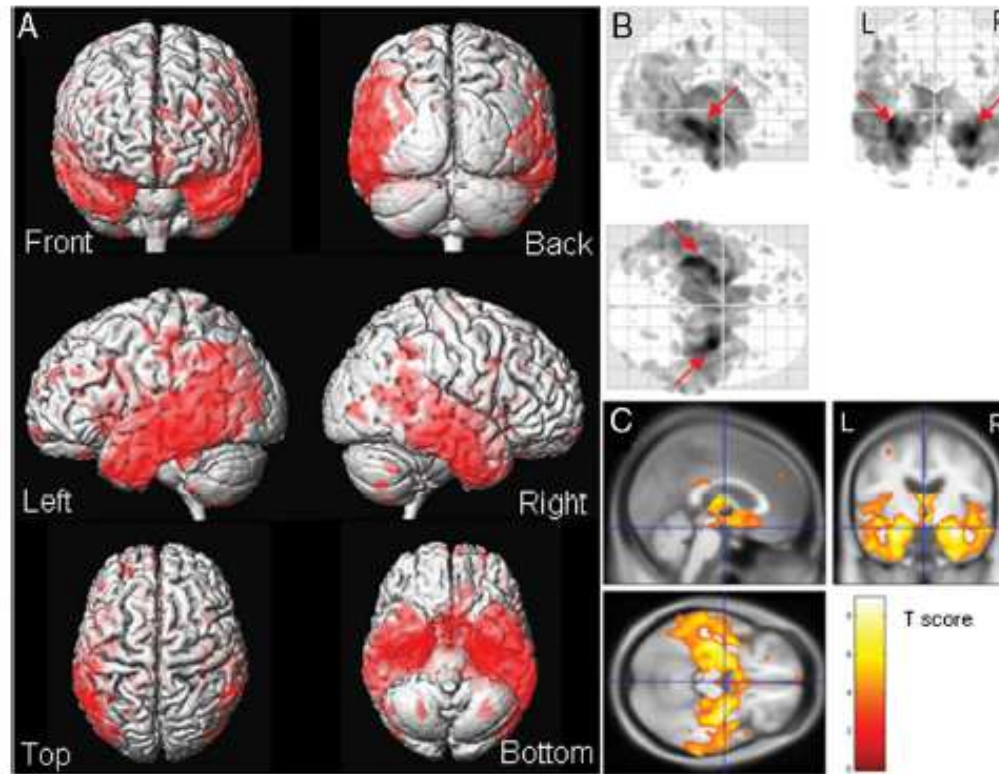
- Voxel-wise two-sample t-test corrected for multiple comparisons
- P-values
 - **Corrected P < 0,05**
 - **Uncorrected P < 0,001**



Como analisar os dados PET/fMRI - I?

- Voxel Based Morphometry

Matos M, Faria P, Patrício M., 3rd Portuguese Bioengineering Meeting IEEE-EMBS (2013)



Diferenças entre grupos

The Journal of Neuroscience, August 5, 2009 • 29(31):9661–9664 • 9661

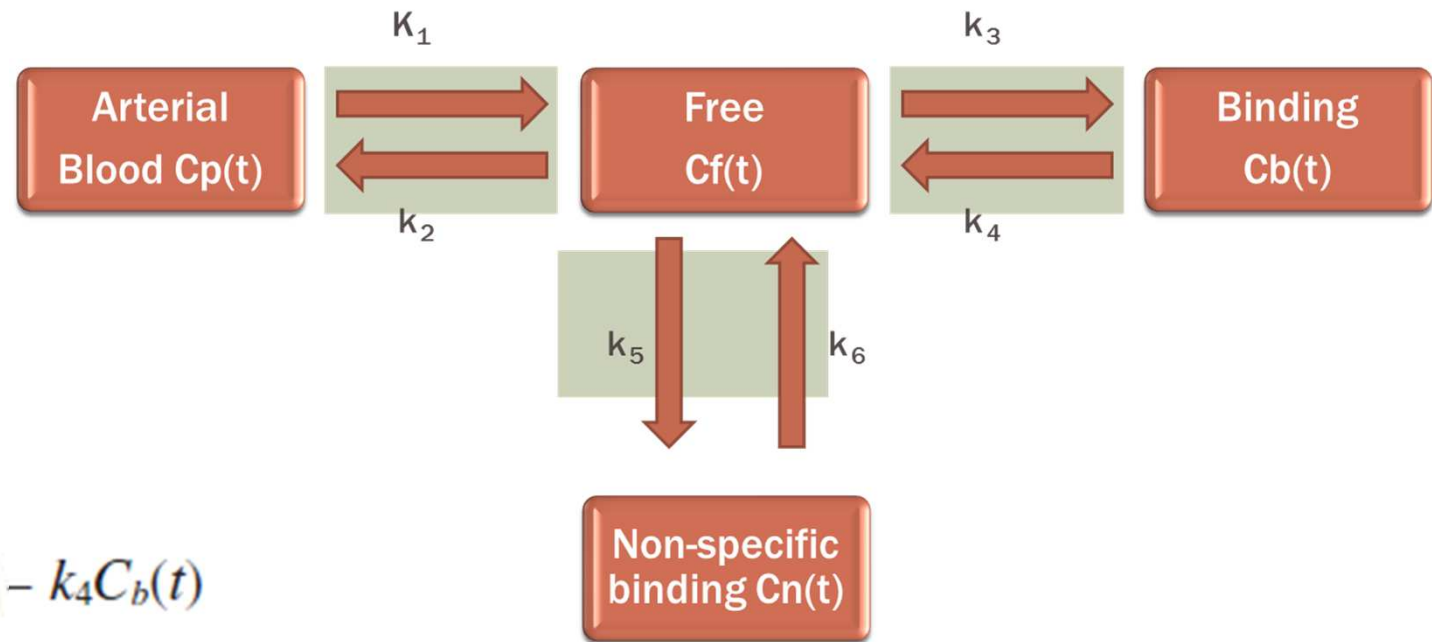
Voxel-Based Morphometry: An Automated Technique for Assessing Structural Changes in the Brain

Jennifer L. Whitwell

Como analisar os dados PET - II

Modelos Compartimentais

Modelos 4 compartimentos (3 tecidos)



$$\frac{dC_b(t)}{dt} = k_3 C_f(t) - k_4 C_b(t)$$

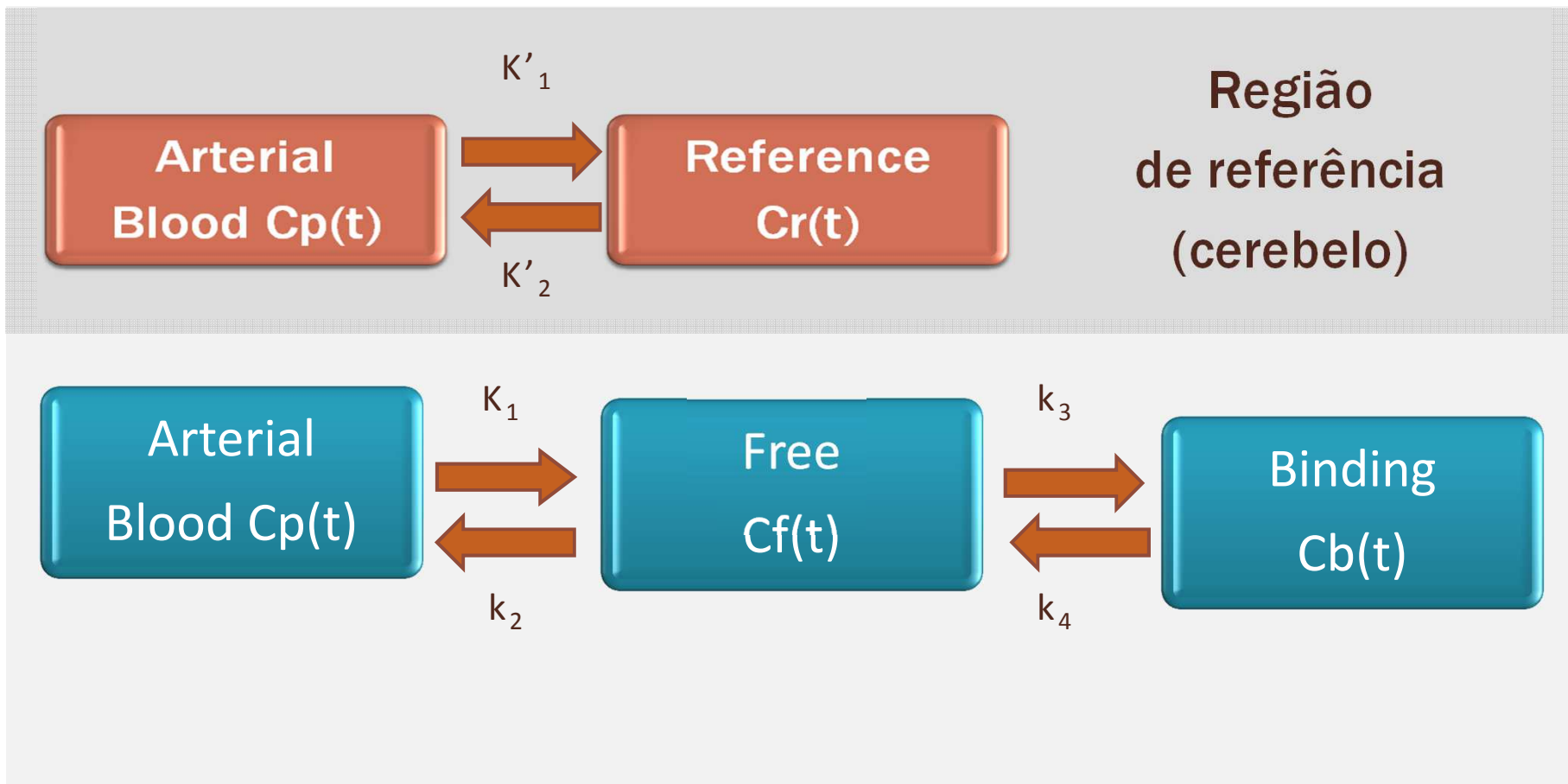
$$\frac{dC_f(t)}{dt} = K_1 C_p(t) + k_6 C_n(t) + k_4 C_b(t) - (k_2 + k_3 + k_5) C_f(t)$$

$$\frac{dC_n(t)}{dt} = k_5 C_f(t) - k_6 C_n(t)$$

Como analisar os dados PET - II

Modelos Compartimentais

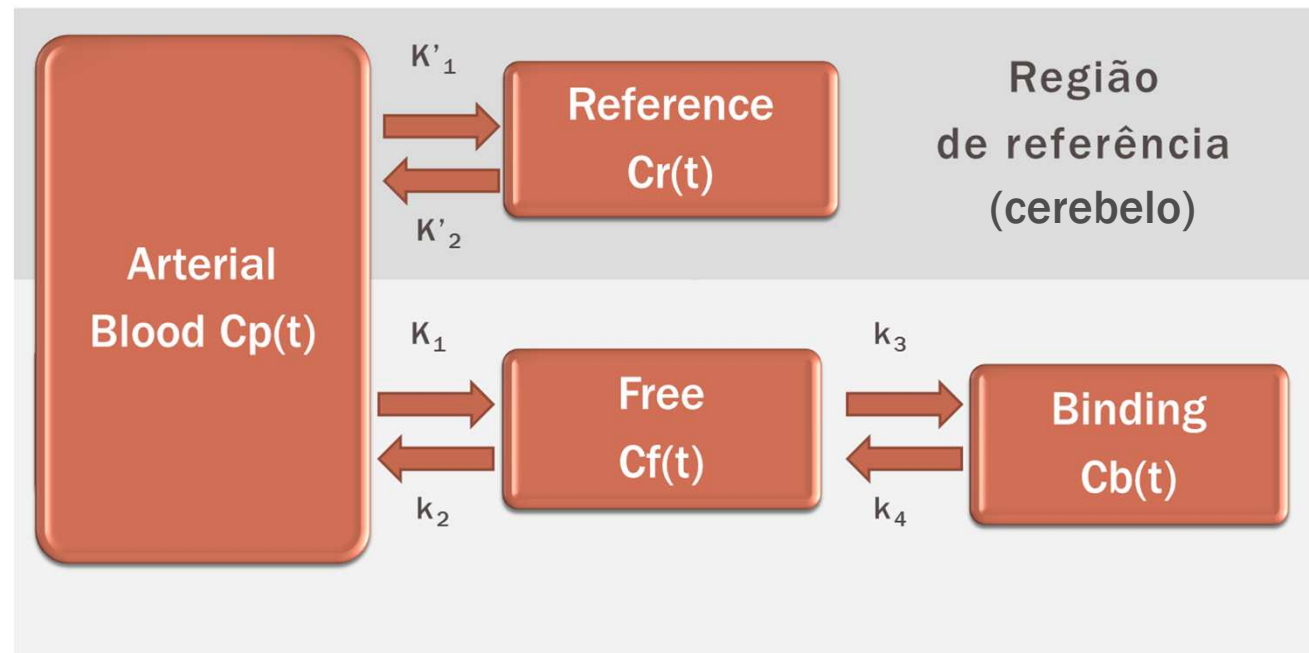
Modelos 3 compartimentos (2 tecidos)



Como analisar os dados PET - II

▪ Modelos Compartimentais

**Modelos
De
Referência**



$$dC_r(t)/dt = K'_1 C_p(t) - k'_2 C_r(t)$$

$$dC_f(t)/dt = K_1 C_p(t) - k_2 C_f(t) - k_3 C_f(t) + k_4 C_b(t)$$

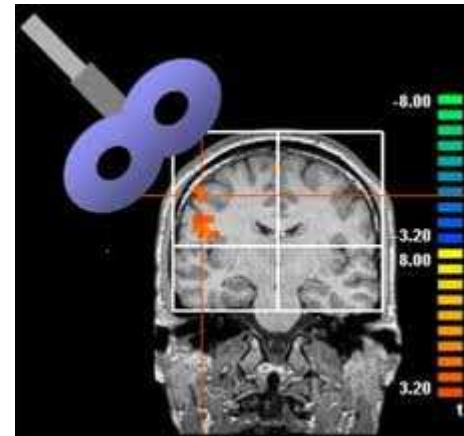
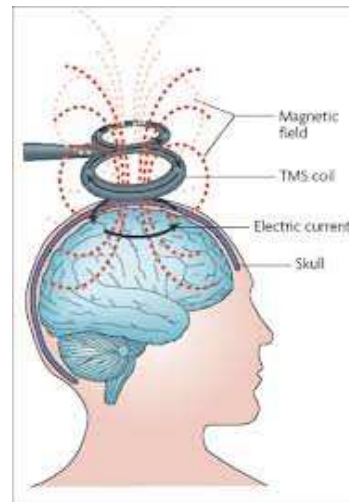
$$dC_b(t)/dt = k_3 C_f(t) - k_4 C_b(t),$$

Objectivos

- Identificar a génese do tremor e compreender a conectividade funcional das zonas cerebrais envolvidas



- Modulação cortical (rTMS) juntamente com a quantificação do movimento



- Aplicação de classificadores estatísticos nos dados de quantificação, fMRI e PET

Agradecimentos



FMUC

Faculdade de
Medicina

Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco, MD
Investigador Miguel Patrício, PhD
Adriana Leal, Aluna Mestrado Eng. Biomédica
Margarida Matos, Aluna Mestrado Eng. Biomédica
Débora Batista, Isabel Martins, Raquel Fernandes, Alunas
Medicina, UC: Investigação 8



Doutora Cristina Januário, MD
Prof. Doutor António Freire, MD
Dr. João Lemos



Kailash Bathia, PhD, MD
Clinical Movement Disorders Group



Rúben Frazão, Tiago Silva, alunos projecto final
de curso BM