

A MAGNETOENCEFALOGRAFIA

Aplicações Clínicas

MARIA JOÃO GOMES TRINDADE

Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica. Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. Lisboa.

RESUMO

A magnetoencefalografia (MEG) envolve a medição dos campos magnéticos associados à actividade eléctrica cerebral. Trata-se de uma técnica não invasiva que permite seguir, à semelhança da electroencefalografia (EEG), a evolução dos processos electrofisiológicos na escala do milissegundo. Com o auxílio desta técnica, é possível localizar regiões funcionais do córtex cerebral, com uma resolução espacial superior à da EEG, e avaliar a integridade das vias de transmissão de sinais. As aplicações clínicas mais importantes da MEG são a localização funcional pré-cirúrgica e a localização da actividade epiléptica.

Palavras chaves: *Magnetoencefalografia, Electroencefalografia, Localização Funcional Pré-cirúrgica, Epilepsia*

RESUMO/SUMMARY

MAGNETOENCEPHALOGRAPHY – CLINICAL APPLICATIONS

Magnetoencephalography (MEG) is a technique that enables the measurement of the magnetic fields produced by the brain. It is a noninvasive method that allows, similarly to electroencephalography (EEG), to follow the evolution of electrophysiological processes in the millisecond scale. It is used for localizing functional regions of the brain, with a better spatial resolution than EEG, and for assessing the health of sensory pathways. The most important clinical applications of MEG are the presurgical functional localization and the localization of epileptiform activity.

Key words: *Magnetoencephalography, Electroencephalography, Presurgical Functional Localization, Epilepsy.*

INTRODUÇÃO

O cérebro humano constitui, sem dúvida, uma das estruturas organizadas mais complexas de que se tem conhecimento. A sua exploração tem sido alvo de um interesse e esforço interdisciplinares crescentes no sentido de se atingir uma maior compreensão acerca das suas múltiplas funções.

São várias as técnicas de diagnóstico que, sendo bastante bem conhecidas, são muito utilizadas em Medicina no estudo de órgãos como o encéfalo humano. Assim, é possível obter informação de origem metabólica acerca da actividade cerebral com uma resolução espacial relativa-

mente boa (cerca de 4 mm) através da utilização de técnicas de medicina nuclear razoavelmente sofisticadas como a tomografia de emissão de positrões (PET, do inglês *Positron Emission Tomography*) e a tomografia computadorizada de emissão de fotões únicos (SPECT, do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography*). As estruturas anatómicas cerebrais podem, por sua vez, ser estudadas com grande detalhe (com uma resolução espacial da ordem do milímetro) recorrendo ao auxílio de métodos de imagem tomográficos como a tomografia axial computadorizada (conhecida por TAC ou pelo seu acrónimo em inglês, CT, de *Computed Tomography*) e as imagens de

ressonância magnética (MRI, do inglês *Magnetic Resonance Imaging*). As imagens de ressonância magnética funcional (fMRI, do inglês *functional Magnetic Resonance Imaging*) constitui uma técnica mais recente e permite, por seu lado, a obtenção de informação precisa de carácter funcional juntamente com informação de origem anatómica (a sua resolução espacial é de cerca de 2-3 mm). Apesar de todas estas técnicas serem, de facto, muito interessantes e poderosas e permitirem o estudo do encéfalo intacto, a PET e a SPECT requerem a injeção de radioisótopos no indivíduo, a TAC a sua exposição a raios X e as técnicas de ressonância magnética têm o inconveniente de sujeitar o indivíduo a campos magnéticos fortes e variáveis. Estas técnicas possuem, para além disso, resoluções temporais que variam de alguns segundos (fMRI) a minutos (PET, SPECT ou MRI), ou seja, possuem tempos de aquisição de dados relativamente longos.

Existem, no entanto, técnicas, completamente não invasivas, cuja obtenção de sinais é muito mais rápida. Assim, é tradicional em Medicina recorrer-se à electroencefalografia (EEG), a qual se traduz na medição de diferenças de potenciais eléctricos sobre a superfície do escalpe e possibilita o seguimento da evolução de processos electrofisiológicos cerebrais na escala do milissegundo. Recentemente, tem vindo a ser desenvolvida uma técnica, igualmente não invasiva e aparentada à anterior, a qual é denominada magnetoencefalografia (MEG) e envolve a medição, em redor da cabeça, dos pequeníssimos campos magnéticos induzidos pelas correntes eléctricas cerebrais. Deste modo, ambas as técnicas de EEG e MEG possuem resoluções temporais muito adequadas ao estudo da transmissão de sinais no sistema nervoso.

A MEG possui perspectivas bastante promissoras no que diz respeito à localização das correntes a partir da medição dos campos magnéticos a estas associadas, uma vez que, para além de apresentar vantagens significativas do ponto de vista da modelação matemática necessária para o processamento dos sinais magnéticos, fornece uma informação diferente (complementar) da obtida pela EEG¹. Com efeito, os campos magnéticos, ao contrário dos potenciais eléctricos, não são praticamente distorcidos nem atenuados pelo crânio, o que, potencialmente, pode permitir a obtenção de uma maior resolução espacial, na localização das áreas activas no córtex cerebral (2-3 mm, em condições favoráveis^{2,3}), através da MEG.

A MEG tem sido largamente aplicada tanto ao estudo da actividade cerebral espontânea como ao estudo da actividade cerebral evocada por estímulos sensoriais³. As aplicações clínicas da MEG começam a surgir com cada

vez maior frequência, o que faz que esta técnica adquira uma importância crescente no meio hospitalar.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Apesar de Hans Oersted haver demonstrado em 1819 a existência de um campo magnético em redor de qualquer corrente eléctrica, a primeira detecção, efectuada com sucesso, de campos magnéticos associados à actividade bioeléctrica no corpo humano foi realizada apenas em 1963 por Gerhard Baule e Richard McFee⁴, os quais mediram o campo magnético extracorporal criado pelo coração, com o auxílio de duas bobinas. Tal deve-se ao facto dos campos magnéticos associados a correntes eléctricas biológicas possuírem uma amplitude extremamente pequena (os campos magnéticos cardíacos são cerca de um milhão de vezes menos intensos que o campo magnético terrestre, o qual possui um valor da ordem dos 10^{-4} T). Posteriormente foi demonstrada experimentalmente, pela primeira vez, a geração simultânea de sinais magnéticos cardíacos e dos respectivos sinais eléctricos. Este estudo pioneiro, o primeiro de muitos outros, deu, na realidade, início a um novo ramo de investigação científica denominado por biomagnetismo (de referir que Baule e McFee desenvolveram ainda, em estudos subsequentes, conceitos fundamentais relacionados com a modelação de fontes de corrente correspondentes aos campos magnéticos e com a construção de bobinas de detecção apropriadas).

Os campos magnéticos cerebrais, por seu lado, são relativamente menos intensos que os cardíacos e foram pela primeira vez medidos em redor da cabeça humana, através da MEG, no final da década de 1960, quarenta anos após a invenção da electroencefalografia humana. O primeiro estudo magnetoencefalográfico realizado consistiu na medição do ritmo alfa cerebral. Estas experiências foram realizadas com a ajuda de um sensor não superconductor⁵, tendo-se, para além disso, efectuado médias de sinais, com vista à obtenção de uma relação sinal/ruído aceitável, dada a baixa intensidade dos campos magnéticos (esta actividade possui uma intensidade da ordem dos 10^{-12} T), e usado como referência temporal os respectivos sinais eléctricos. A lei de Ampère assegura, de facto, a produção de um campo magnético na vizinhança de uma corrente eléctrica, o que faz prever uma actividade magnética associada a células excitáveis como sejam as células musculares e nervosas. Quatro anos mais tarde e com a ajuda de um sistema constituído, entre outros componentes, por um detector ultra-sensível dos campos magnéticos denominado por SQUID (Superconducting QUantum Interference Device), Cohen mediu, com uma relação sinal/ruído bastante satisfatória⁶, o ritmo alfa

humano e a actividade eléctrica anormal de um indivíduo com epilepsia. A introdução de sistemas de medição supercondutores (de baixo ruído e muito mais sensíveis aos campos biológicos de baixa frequência que os usados anteriormente) tornou a MEG bastante mais prática, para além de ter também possibilitado grandes progressos no estudo dos campos magnéticos associados à actividade fisiológica do coração, dos músculos esqueléticos (miograma) e dos olhos (oculograma e retinograma).

Desde então tem também sido possível estudar os campos magnéticos associados não só à actividade cerebral espontânea mas também evocada (por estímulos sonoros, tácteis ou luminosos - a actividade gerada possui uma intensidade da ordem dos 10^{-12} a 10^{-13} T) sem qualquer referência eléctrica. O estudo da actividade evocada consiste basicamente em sujeitar um indivíduo a um estímulo sensorial breve, após o que a actividade neuronal resultante é geralmente examinada durante as primeiras centenas de milissegundos que se seguem ao estímulo ou durante algumas centenas de milissegundos que antecedem uma resposta motora, sendo o grande atractivo deste tipo de estudos a capacidade de se estudar em detalhe uma dada actividade cerebral (em particular de se estudar as vias de aferência e de eferência do sistema nervoso e os processos neuronais que as medeiam). Assim, os campos magnéticos evocados foram pela primeira vez medidos em resposta à estimulação visual⁷⁻⁹. Posteriormente foram detectadas as respostas magnéticas às estimulações somatossensitiva e auditiva^{10,11}. Hughes et al¹², por sua vez, estudaram alguns casos de epilepsia generalizada. A identificação do estudo da epilepsia focal como uma das mais promissoras aplicações clínicas da MEG foi, por seu lado, efectuada, em separado, por dois grupos de investigadores¹³⁻¹⁶. (De referir que a magnetocardiografia foi também reconhecida como um método muito adequado para a investigação de anomalias, em especial relacionadas com as vias de condução do impulso cardíaco¹⁷.)

A MAGNETOENCEFALOGRAFIA

A actividade eléctrica do cérebro tem origem nos movimentos de partículas electricamente carregadas (iões), que ocorrem quer no interior quer no exterior das membranas celulares. Estas pequenas correntes eléctricas encontram-se associadas ao processamento de informação pelo cérebro e são responsáveis pela produção quer de campos magnéticos, que, embora de fraca intensidade, podem ser detectados não invasivamente no exterior da cabeça (perto do escalpe), quer de diferenças de potencial passíveis igualmente de serem medidas no cérebro e tecidos circundantes, desde que milhares de neurónios actuem de

uma forma concertada. Assim, enquanto a EEG se ocupa da medição e do estudo das diferenças de potencial eléctrico que têm lugar através da superfície do escalpe, à medição e ao estudo dos campos magnéticos associados à actividade neuronal (campos neuromagnéticos) dá-se o nome de MEG. O magnetoencefalograma é, deste modo, o registo da variação dos campos neuromagnéticos ao longo do tempo, da mesma forma que o electroencefalograma reflecte a evolução temporal dos sinais eléctricos.

A MEG recorre à utilização de um sistema posicionado sobre a cabeça. Este sistema é, actualmente, de uma forma geral, composto basicamente por diversos conjuntos de sistemas de bobinas e SQUIDS (canais), por forma a que os campos magnéticos possam ser medidos em diversas posições simultaneamente sobre a superfície da cabeça. Todo o sistema deverá ser supercondutor, pelo que se encontra no interior de um crióstato imerso em hélio líquido. A medição dos campos neuromagnéticos é ainda frequentemente efectuada no interior de uma sala de blindagem magnética, com vista à obtenção de uma maior rejeição do ruído magnético ambiental.

A utilização de um sistema com um número limitado de canais pressupõe a recolha de dados numa região igualmente limitada ou requer o movimento do sistema de SQUID, de modo a que seja varrida toda a área de interesse, o que motivou o desenvolvimento de sistemas com um número de canais cada vez maior. Assim, a partir de 1989, surgiu uma nova geração de sistemas, tipicamente com mais de 20 canais. Existem actualmente sistemas magnetoencefalográficos que permitem a aquisição simultânea do mapa topográfico magnético correspondente a todo o córtex cerebral (Figura 1). Estes sistemas são habitualmente denominados por *sistemas de cabeça inteira* e podem ser, de facto, muito vantajosos tanto do ponto de vista da duração do procedimento experimental como em termos da precisão da informação que fornecem, o que pode ser particularmente importante no caso dos estudos clínicos. Sistemas magnetoencefalográficos de cabeça inteira encontram-se em actividade em dezenas de universidades e hospitais estrangeiros. Como exemplo refira-se os sistemas da Neuromag Ltd. (com 122 e 306 canais), montados na Helsinki University of Technology, e o sistema da CTF Systems Inc. (com 151 canais), a funcionar, por exemplo, no Centro de MEG do Free University Hospital of Amsterdam e no Centro de MEG do Hôpital Pitié Salpêtrière em Paris. O sistema de magnetoencefalografia existente em Portugal está situado no Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica, em Lisboa, e tem 7 canais.

Uma vez que a actividade eléctrica cerebral está fortemente relacionada com a sua actividade funcional, a MEG,

bem como a EEG, possibilita a obtenção de informação, tanto temporal como espacial, acerca da actividade neuronal das áreas corticais activas. Na Figura 2 pode observar-se, a título de exemplo, uma representação dos traçados temporais de sinais magnetoencefalográficos (mapa de campo magnético), obtidos com o auxílio de um sistema de cabeça inteira (sistema Neuromag). Os sinais de polaridade oposta correspondem, respectivamente, a zonas de saída e de entrada da cabeça do campo magnético *macroscópico*. Na figura representa-se igualmente o mapa da intensidade do campo magnético (mapa de campo isomagnético), para um dado instante, e respectiva localização aproximada da fonte de corrente subjacente à actividade medida (esta fonte encontra-se a cerca de meia distância entre os extremos do campo magnético de polaridade oposta).

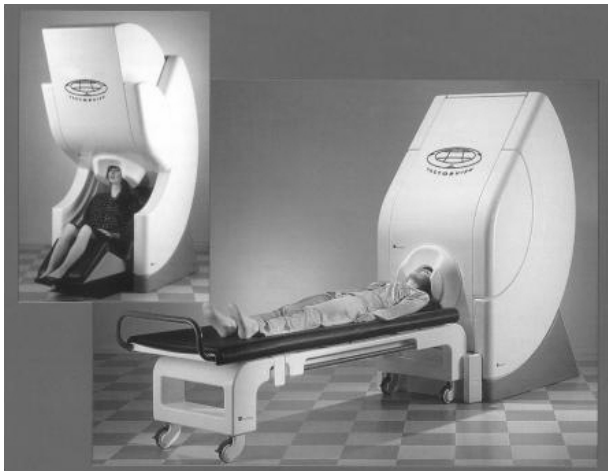


Fig.1 - Sistema de cabeça inteira. (Adaptado do catálogo da Neuromag¹⁸.)

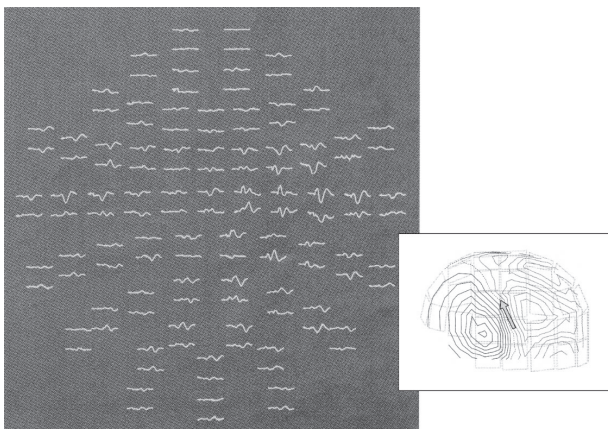


Fig.2 - Mapa de campo magnético e mapa de campo isomagnético correspondente onde se encontra representada a respectiva fonte de corrente (seta). Este exemplo diz respeito à activação do córtex somatossensitivo secundário provocada pela estimulação do nervo tibial no tornozelo esquerdo (Adaptado do catálogo da Neuromag¹⁹.)

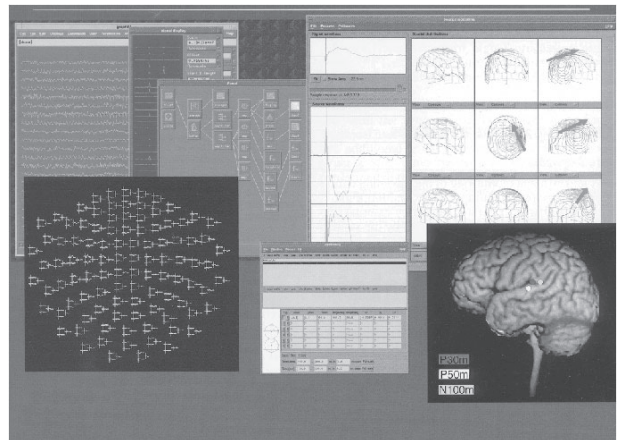


Fig.3 - Exemplo de janelas de interface fornecidas por um programa computacional de análise e tratamento de dados de MEG (e EEG). (Adaptado do catálogo da Neuromag¹⁸.)

A Figura 3 representa um exemplo das janelas de interface facultadas por um programa computacional de análise e tratamento de dados de MEG (e EEG). Podemos observar, neste caso, a ilustração de mapas de campo magnético e isomagnético e as localizações obtidas para as fontes de corrente sobrepostas com imagens de ressonância magnética. Com vista a obter uma mais profunda compreensão dos processos cerebrais, é, na realidade, muito útil a integração de diversas técnicas, como sejam as técnicas de medição da actividade electrofisiológica, os métodos de imagem tomográficos e ainda as técnicas de medicina nuclear, uma vez que todas estas técnicas fornecem uma informação distinta e possuem diferentes potencialidades.

O grande desenvolvimento dos últimos anos, relativamente à medição de campos magnéticos (ou eventualmente à medição simultânea de campos magnéticos e potenciais eléctricos), quer ao nível da instrumentação (nomeadamente o desenvolvimento dos instrumentos no sentido de alcançar uma maior precisão e rapidez das respectivas medições) quer ao nível dos métodos de análise de sinais (em particular o desenvolvimento de um procedimento técnico que permite a localização tridimensional da fonte geradora do sinal) tem levado à obtenção de informação muito significativa relativamente à organização estrutural e à localização de geradores corticais nas áreas do córtex cerebral humano envolvidas nos diversos processos fisiológicos.

COMPARAÇÃO COM A ELECTROENCEFALOGRAFIA

A MEG é, na verdade, de acordo com o que foi referido, uma técnica aparentada com a EEG, sendo esta última

uma técnica largamente utilizada quer no diagnóstico e no acompanhamento clínico (em casos de epilepsia, lesões vasculares cerebrais, infecções cerebrais, dilatações intracranianas, desordens do sono e coma) quer na investigação acerca da actividade cerebral, normal ou patológica. Ambas estas técnicas possuem uma elevada resolução temporal, da ordem do milissegundo, possibilitando o seguimento das alterações rápidas de actividade cortical, a qual resulta de uma mesma actividade neuronal sincronizada. Uma outra grande vantagem, tanto da MEG como da EEG, é o facto de serem completamente não invasivas, como já foi referido.

Uma diferença óbvia entre as duas técnicas em causa tem a ver, de acordo com o que foi anteriormente referido, com o próprio método de medição. Na realidade, a EEG recorre à utilização de eléctrodos, os quais são aplicados na superfície do escalpe e, com a ajuda de um gel condutor, possibilitam a medição de diferenças de potencial sobre esta superfície. A MEG permite, por seu lado, a medição dos campos magnéticos extracranianos com a ajuda de um sistema que é colocado perto da superfície da cabeça. Apesar de ser necessário, em muitos casos, proceder a uma movimentação do sistema de medição de campos magnéticos sobre a superfície da cabeça, o que faz aumentar o tempo despendido com as aquisições magnetoencefalográficas, a colocação adequada dos eléctrodos (a qual inclui o estabelecimento correcto do contacto entre estes e o escalpe) é, normalmente, mais morosa que as medições magnetoencefalográficas. Por outro lado, o facto dos eléctrodos serem relativamente pequenos e permanecerem fixos à cabeça torna viável a realização de monitorizações contínuas dos sinais eléctricos durante períodos de tempo relativamente longos, o que aumenta a probabilidade de adquirir sinais relativos a acontecimentos razoavelmente raros como sejam as crises epilépticas. No caso das medições magnetoencefalográficas, o indivíduo tem que se manter imóvel, o que, obviamente, impossibilita a detecção dos sinais magnéticos cerebrais durante grandes períodos de tempo; a mesma impossibilidade verifica-se em determinadas situações patológicas onde ocorram distúrbios motores ou, ainda, no caso de indivíduos não cooperantes.

A MEG torna-se, para além disso, uma técnica relativamente dispendiosa, devido não só ao elevado custo associado ao sofisticado sistema de SQUID como também ao seu consumo de hélio líquido. A sala de blindagem magnética, usada muitas vezes com vista a minimizar a ocorrência de artefactos nos sinais, dado tratar-se de um equipamento sensível aos campos magnéticos externos, contribui também para o aumento do custo inerente à MEG.

Relativamente à sua origem, tanto os sinais electroencefalográficos como os sinais magnetoencefalográficos são devidos a flutuações no potencial de membrana de repouso causadas por aferências sinápticas, as quais dão, por sua vez, origem a correntes iónicas compensatórias que fluem intra e extracelularmente²⁰⁻²². Tais mecanismos explicam a semelhança entre os sinais eléctricos e magnéticos, sendo que as diferenças entre eles podem reflectir a ocorrência de diferentes processos fisiológicos ou a existência de diferentes geradores de corrente. As correntes extracelulares referidas espalham-se, então, pelo cérebro, sofrendo uma atenuação da sua amplitude ao atravessarem o crânio em direcção ao escalpe devido à pequena condutividade eléctrica do primeiro. A distribuição destas correntes, ao nível da superfície, é, para além disso, algo distorcida devido ao facto da condutividade e da espessura do crânio variar significativamente de uma região para outra²³.

Os eléctrodos colocados na superfície do escalpe, com vista às aquisições electroencefalográficas, medem os potenciais eléctricos produzidos pelas referidas correntes (a amplitude destes potenciais é variável de local para local). Os campos magnéticos resultam, por sua vez, essencialmente, da presença das correntes: das correntes intracelulares, no caso do sistema de medições se encontrar orientado, aproximadamente, na perpendicular, em relação à superfície da cabeça, e medir, praticamente, apenas o componente radial do campo magnético; ou de ambas as correntes, intra e extracelulares, se o sistema de medições se encontrar algo inclinado em relação à superfície da cabeça e também medir, conseqüentemente, o componente tangencial do campo magnético.

É importante salientar que a MEG se encontra essencialmente relacionada com as correntes que fluem no espaço intracraniano (relativamente homogéneo do ponto de vista *macroscópico*), dado as correntes serem muito fracas ao nível do crânio e do escalpe e poderem ser ignoradas como contribuindo para o campo magnético externo²⁴. Esta técnica é, deste modo, relativamente pouco sensível à condutividade eléctrica do crânio. De referir que o crânio é *transparente* aos campos magnéticos de baixa frequência, não sendo estes, portanto, distorcidos nem atenuados.

A EEG possui, por sua vez, uma capacidade limitada para localizar a actividade neuronal de uma forma precisa, dado os potenciais eléctricos medidos à superfície do escalpe serem muito sensíveis às diferenças de condutividade dos tecidos, em particular à pequena condutividade eléctrica do crânio, e não se possuir, de uma forma geral, informação sobre estas condutividades para um dado indivíduo, para além de existir, igualmente,

incerteza acerca da espessura do crânio¹.

Para além do que foi referido, a EEG e a MEG diferem ainda nos neurónios cuja actividade é medida. Assim, a MEG é sobretudo sensível a fontes de corrente orientadas tangencialmente (relativamente à melhor esfera que descreve a superfície cerebral), ou ao componente tangencial de uma fonte orientada numa outra direcção qualquer, sendo, deste modo, preferencialmente sensível à localização de áreas situadas no interior de fissuras ou sulcos cerebrais, motivo pelo qual é muito apropriada ao estudo do córtex sensorial primário.

A EEG é, por seu lado, sensível quer a fontes orientadas tangencialmente quer a fontes orientadas radialmente, ou aos componentes tangencial e radial de uma fonte orientada segundo uma direcção qualquer. De acordo com Cohen e Cuffin²⁵, a EEG pode, no entanto, receber uma maior contribuição das fontes orientadas radialmente, no caso de se estar na presença quer de fontes radiais quer de fontes tangenciais.

A Figura 4 representa dois mapas topográficos relativos à distribuição, sobre a superfície da cabeça (aproximada a uma esfera), respectivamente, da intensidade do campo magnético (mapa de campo isomagnético) e da intensidade do potencial eléctrico (mapa de campo isopotencial), campos e potenciais gerados por uma fonte de corrente tangencial e para um dado instante. Deste modo, é possível constatar-se que ambos os padrões são *dipolares*, ou seja, apresentam dois extremos de polaridades opostas, os quais se encontram, no entanto, rodados de 90° um em relação ao outro. Assim, os dois extremos relativos à distribuição de campos magnéticos estão localizados lateralmente em relação à fonte de corrente, enquanto os extremos relativos à distribuição de potenciais eléctricos se situam em cada um dos extremos da fonte de corrente (ao longo do seu eixo). De notar que a fonte de corrente se encontra, nos dois casos, a meia distância entre os respectivos extremos.

Do ponto de vista global, as linhas de isocontorno relativas ao padrão da distribuição da intensidade do campo magnético encontram-se relativamente mais próximas entre si do que estas mesmas linhas no caso do padrão da distribuição da intensidade do potencial eléctrico. Esta diferença deve-se ao efeito de difusão dos potenciais eléctricos por parte do crânio²⁵. O facto dos padrões de campo magnético serem relativamente localizados simplifica, na realidade, a interpretação dos dados.

Saliente-se que, e tendo em consideração tudo aquilo que foi referido anteriormente, a MEG e a EEG são tidas como técnicas complementares, dado possuírem, em certas situações, poderes de diagnóstico diferentes. Apesar

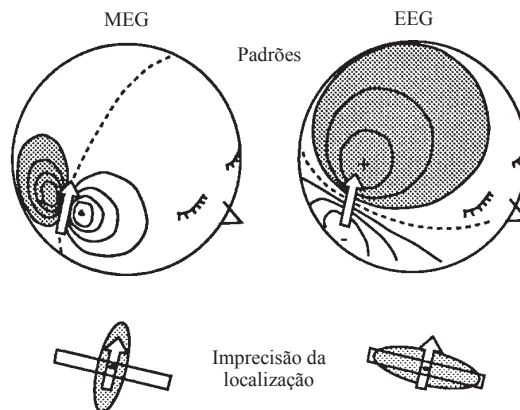


Fig.4 - Padrões de campo magnético e de potencial eléctrico associados a uma fonte de corrente tangencial (setas) localizada na zona do córtex somatossensitivo secundário, na parede superior do rego de Sylvius. Note-se que a superfície da cabeça foi aproximada a uma esfera. As áreas a sombreado indicam o campo magnético que sai da cabeça e o potencial eléctrico positivo. Os contornos a preto constituem as linhas de isocontorno, ou seja, representam as linhas de campo isomagnético e de potencial isoelectrico. (Adaptado da referência 26.)

da MEG possuir a capacidade de localizar acontecimentos corticais com uma resolução espacial que é potencialmente superior à da EEG, a primeira detecta, essencialmente, o componente tangencial das fontes de corrente. A EEG é, deste modo, útil, uma vez que fornece a informação necessária acerca do componente radial das fontes de corrente. Na realidade, a MEG detecta, de uma forma relativamente precisa, fontes de corrente tangenciais (ou o componente tangencial de uma dada fonte de corrente) e superficiais, enquanto a EEG é sensível tanto a fontes radiais como a fontes tangenciais, ou seja, aos dois componentes de uma dada fonte de corrente, e reflecte também a actividade de zonas mais profundas do cérebro.

O padrão de potencial eléctrico representado na Figura 5 pode ser explicado, devido ao ruído, tanto por duas fontes de corrente radiais como por uma fonte de corrente tangencial. O padrão de campo magnético (não nulo) favorece, no entanto, a última explicação, pelo que deverá existir, pelo menos, uma fonte tangencial para além das radiais²⁷. Este é, sem dúvida, um bom exemplo prático do interesse da MEG, a qual pode ajudar a resolver determinadas ambiguidades.

A selectividade da MEG às fontes de corrente tangenciais é, para além disso, e de acordo com o que foi anteriormente referido, uma vantagem importante desta técnica, do ponto de vista prático, quando na presença de várias fontes de corrente com actividade simultânea. A diferenciação entre os córtex somatossensitivo primário e secundário²⁸⁻³⁰, a descoberta de um novo ritmo tau espon-

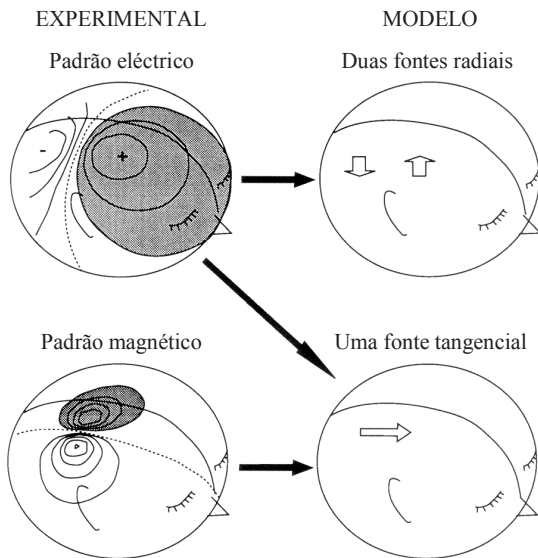


Fig.5 - Distinção entre a presença de uma fonte de corrente tangencial e a presença de duas fontes de corrente radiais, com base na EEG e na MEG. A distribuição de sinais eléctricos sobre o córtex somatossensitivo é explicada quer pela existência de duas fontes de corrente radiais de polaridades opostas, localizadas exactamente por debaixo dos extremos do potencial eléctrico, situados nos lobos parietal e frontal, quer pela presença de uma fonte de corrente tangencial, localizada na parede do rego de Rolando. O padrão de campo isomagnético é apenas concordante com a última das hipóteses referidas. (Adaptado da referência 27.)

tâneo com origem no lobo temporal³¹ e a determinação das áreas cerebrais responsáveis pela actividade correspondente a diferentes fenómenos de sono electroencefalográficos³² são exemplos de casos em que a interpretação dos dados magnetoencefalográficos se apresenta facilitada relativamente à interpretação dos dados electroencefalográficos. A MEG tem-se mostrado útil, por exemplo, na localização de descargas de origem epiléptica no lobo temporal e na interpretação de respostas auditivas evocadas, cuja compreensão, baseada em dados electroencefalográficos, aparece dificultada devido a interacções complexas entre fontes de corrente tangenciais e radiais^{23,33}.

A capacidade da EEG em detectar quer fontes de corrente tangenciais quer fontes de corrente radiais, em conjunto com os novos métodos de análise, já possibilitou, por exemplo, a diferenciação entre fontes de corrente tangenciais e radiais, no que diz respeito a potenciais auditivos e somatossensitivos evocados corticais, e a identificação de fontes radiais em áreas frontais, para o caso de certos potenciais cognitivos evocados³⁴.

Assim, o uso simultâneo das duas técnicas pode permitir aumentar a confiança e a precisão dos resultados de localização de fontes de corrente cerebrais.

APLICAÇÕES CLÍNICAS DA MAGNETOENCEFALOGRAFIA

A MEG é actualmente usada de uma forma rotineira em várias clínicas internacionais tanto na localização funcional pré-cirúrgica como na localização da actividade epiléptica. Para além disso, a MEG pode ser usada na avaliação de deficiências funcionais patológicas, na avaliação de traumas, na definição do estado neurológico de um indivíduo, na determinação da eficácia de neurofármacos, etc. Em seguida considerar-se-ão diversas aplicações clínicas, presentes e futuras, da MEG.

Localização funcional pré-cirúrgica

A localização funcional pré-cirúrgica é actualmente uma das mais importantes aplicações clínicas da MEG³⁵. A MEG pode ser muito útil na tarefa de localizar com precisão áreas essenciais do córtex cerebral, permitindo a sua preservação aquando de uma intervenção cirúrgica e, simultaneamente, a máxima remoção da área cerebral disfuncional. Tal é particularmente crítico quando na remoção de uma neoplasia, de uma região epileptogénica ou de uma malformação vascular possam estar envolvidas áreas sensoriais, motoras ou relacionadas com a linguagem.

A MEG pode ser usada, por exemplo, para identificar, de uma forma precisa, o córtex somatossensitivo através da localização dos campos somatossensitivos evocados, em casos em que os cirurgiões têm dificuldade em identificar, de um modo inequívoco, o sulco central a partir de imagens de ressonância magnética ou de imagens de tomografia computadorizada, nomeadamente quando a anatomia cerebral foi distorcida por uma neoplasia³⁶⁻³⁸. A MEG tem igualmente uma elevada capacidade para determinar a representação topográfica do corpo no córtex somatossensitivo. Para além disso, o córtex auditivo primário pode ser rotineiramente localizado³⁹, utilizando a MEG, e a sua organização tonotópica demonstrada⁴⁰. Os efeitos da atenção são facilmente avaliados recorrendo a esta técnica⁴¹. A MEG pode ainda ser usada na localização do córtex visual primário⁴² e no estudo da sua organização retinotópica⁴³ e respectiva correlação com a patologia cortical. O estudo da especialização funcional de regiões corticais visuais de nível superior e a localização destas áreas⁴⁴ é igualmente uma das aplicações possíveis da MEG. A localização da actividade do córtex motor que antecede a realização de um movimento voluntário⁴⁵ é também possível através da MEG, o que pode ser importante por exemplo nos casos em que neoplasias de crescimento lento provocam uma alteração da relação entre os córtex motor e somatossensitivo.

Finalmente, a MEG tem sido usada na identificação das áreas cerebrais responsáveis pelo processamento da linguagem⁴⁶. A MEG, dada a sua elevada resolução temporal e a sua boa resolução espacial, apresenta-se, de facto, como uma boa candidata ao mapeamento das áreas cerebrais dedicadas à linguagem. O mapeamento pré-cirúrgico das áreas cerebrais relativas à linguagem é uma questão extremamente importante e particularmente complexa, relativamente à qual ainda não foram realizados estudos suficientes. Os métodos que permitem integrar no tempo actividade numa mesma região cortical e entre diferentes regiões são considerados como bastante promissores no estudo do processamento da linguagem pelo cérebro.

A MEG pode, ao possibilitar a localização e a avaliação clínica da integridade das vias de transmissão de sinais cerebrais, proporcionar, assim, uma informação adicional tanto no planeamento pré-cirúrgico como na recuperação pós-operatória. A optimização de um planeamento pré-cirúrgico permite decidir acerca da viabilidade da operação e fornece ao cirurgião orientações importantes sobre a localização de determinadas áreas cerebrais, podendo minimizar o tempo dedicado à realização de medições eléctricas invasivas sobre o córtex cerebral durante a cirurgia.

Epilepsia

A localização não invasiva pré-cirúrgica da actividade epiléptica é, presentemente, outra das mais importantes aplicações clínicas da MEG⁴⁷. No que diz respeito à intervenção cirúrgica de epilepsias não tratáveis por medicação, devem ser considerados aspectos como a determinação da existência de uma ou mais regiões circunscritas onde se dá início de crises, a localização destas regiões e a determinação da sua proximidade relativamente a regiões cerebrais funcionais críticas^{48,49}.

Diversos grupos de investigadores têm tido oportunidade de confirmar a precisão da MEG na localização de pontas interictais⁵⁰, por comparação com medições intracerebrais⁵¹ e com fontes de corrente intracerebrais artificiais⁵². No estudo de um caso de epilepsia parcial complexa, a MEG revelou-se mais vantajosa que a EEG na modelação matemática da actividade cerebral epiléptica, quando se considera a existência de regiões activas múltiplas⁵³. A MEG pode, em particular, possuir vantagens relativamente à EEG em casos problemáticos de epilepsia do lobo frontal, casos em que pode ser útil na distinção entre focos frontais e temporais⁵⁴. A propagação da actividade interictal pode ser estudada recorrendo à MEG, o que pode ser clinicamente importante⁵⁵⁻⁵⁷.

A MEG pode, assim, ser usada no planeamento da cirurgia de epilepsia com vantagens óbvias sobre o habitual-

mente usado método invasivo de medições eléctricas subdurais, em particular no que diz respeito ao risco e duração do processo e respectiva comodidade para o paciente.

Isquémia

A MEG permite avaliar a funcionalidade do tecido cortical adjacente ao tecido destruído num acidente vascular cerebral⁵⁸. Tal é uma característica importante da MEG. Na realidade, a MRI e a CT permitem identificar o tamanho e localizar o tecido afectado mas não possibilitam qualquer informação acerca da funcionalidade de tecidos adjacentes. A PET e a SPECT facultam apenas informação indirecta sobre a função cerebral, ao fornecerem informação sobre o nível do fluxo sanguíneo para o tecido e o consumo de glucose ou oxigénio pelo tecido.

A capacidade da MEG para detectar, localizar e diagnosticar com precisão a integridade do tecido cerebral em pacientes com problemas de isquémia poderá ser útil no acompanhamento e definição dos procedimentos terapêuticos e preventivos. A MEG proporciona também uma nova forma de estudar o papel da recuperação dos tecidos cerebrais e da sua plasticidade subjacente à recuperação funcional que normalmente se verifica após um dano no sistema nervoso central⁵⁹.

Outras aplicações

Para além do que foi referido, e atendendo às potencialidades da técnica, a caracterização e localização de áreas sensoriais e motoras superiores e de regiões de processamento intermodal, assim como o estudo dos vários aspectos da atenção, memória, afecto e cognição pela MEG, serão áreas com um grande e promissor desenvolvimento no futuro. As aplicações clínicas poderão incluir o estudo da actividade cerebral em situações de afasias, agnosias, desordens perceptivas, demências^{60,61}, etc. No âmbito da neurologia pediátrica, a MEG é bastante apropriada à detecção precoce e estudo de deficiências de aprendizagem, dislexia, deficiências de atenção e autismo. No que diz respeito a desordens neurológicas, a MEG pode também ser útil na detecção precoce da doença de Alzheimer e existem indicações de que esta técnica poderá igualmente vir a ter um papel importante na caracterização neurofisiológica da esquizofrenia⁶².

Uma das futuras aplicações clínicas mais excitantes da MEG consiste na sua aplicação à medicina fetal, em particular com vista à detecção, no feto, de desordens neurológicas congénitas. A MEG constitui, na realidade, uma técnica extremamente segura e eficaz no diagnóstico do estado neurológico fetal⁶³.

A avaliação pré-operatória da aptidão relativamente

ao implante de próteses cocleares em indivíduos surdos, bem como a detecção de actividade neuronal anormal associada ao *tinnitus*⁶⁴ (zumbido nos ouvidos), são resultados que fazem prever outras aplicações clínicas futuras da MEG.

Algumas das aplicações clínicas indirectas estão, por sua vez, relacionadas com descobertas que vêm confirmar a origem cortical de variadas respostas evocadas. Assim, foi demonstrado, por exemplo, que várias respostas auditivas evocadas tardias possuem uma origem dependente da modalidade no córtex supratemporal, ao contrário do que se pensava, ou seja, que teriam uma origem subcortical ou não específica da modalidade em causa⁶⁵.

À medida que os procedimentos para activação das várias regiões funcionais do cérebro se encontrem padronizados e os efeitos nos campos magnéticos das diversas doenças cerebrais estejam cuidadosamente documentados em estudos controlo, o número de aplicações médicas de rotina da MEG aumentará significativamente.

A possibilidade de integrar informação fornecida por técnicas como a MEG, EEG, MRI e a PET constitui, de facto, uma ferramenta extremamente poderosa no acompanhamento clínico e na investigação dos mecanismos fisiológicos cerebrais.

AGRADECIMENTOS

A autora deseja agradecer o apoio, todos os ensinamentos e comentários pertinentes de Eduardo Ducla-Soares, os quais foram muito úteis na elaboração deste artigo. A autora deseja ainda agradecer a Pedro Almeida toda a sua prestável ajuda na revisão do manuscrito.

Agradece-se ainda o suporte financeiro da Fundação para a Ciência e a Tecnologia.

BIBLIOGRAFIA

1. DUCLA-SOARES E: Modelling in magnetoencephalography. In: Sato S, editor. *Advances in Neurology*. 54: Magnetoencephalography. New York: Raven Press, 1990; 95-99
2. SUPEK S, AINE CJ: Simulations studies of multiple dipole neuromagnetic source localisation: model order and limits of source resolution. *IEEE Trans Biomed Eng* 1993; 40: 529-540
3. HÄMÄLÄINEN MS, HARI R, ILMONIEMI RJ, KNUUTILA J, LOUNASMAA OV: Magnetoencephalography - theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics* 1993; 65: 413-498
4. BAULE G, MCFEE R: Detection of the magnetic field of the heart. *Am. Heart J.* 1963; 66: 95-96
5. COHEN D: Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. *Science* 1968; 161: 784-786
6. COHEN D: Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science* 1972; 175: 664-666
7. BRENNER D, WILLIAMSON SJ, KAUFMAN L: Visually evoked magnetic fields of the human brain. *Science* 1975; 190: 480-482.
8. TEYLER TJ, CUFFIN BN, COHEN D: The visual magnetoencephalogram. *Life Sci* 1975; 17: 683-692
9. REITE M, ZIMMERMAN JE, EDRICH J, ZIMMERMAN J: The human magnetoencephalogram: some EEG and related correlations. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1976; 40: 59-66
10. BRENNER D, LIPTON J, KAUFMAN L, WILLIAMSON SJ: Somatically evoked fields of the human brain. *Science* 1978; 199: 81-83
11. REITE M, ZIMMERMAN JT, ZIMMERMAN JE: Human magnetic auditory evoked fields. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1978; 45: 114-117
12. HUGHES JR, COHEN J, MAYMAN CI, SCHOLL ML, HENDRIX DE: Relationship of the magnetoencephalogram to abnormal activity in the electroencephalogram. *J Neurol* 1977; 217: 79-93
13. BARTH DS, SUTHERLING W, ENGEL JRJ, BEATTY J: Neuromagnetic localisation of epileptiform spike activity in the human brain. *Science* 1982; 218: 891-894
14. BARTH DS, SUTHERLING W, ENGEL JRJ, BEATTY J: Neuromagnetic evidence of spatially distributed sources underlying epileptiform spikes in the human brain. *Science* 1984; 223: 293-296
15. MODENA I, RICCI GB, BARBANERA S, LEONI R, ROMANI GL, CARELLI P: Biomagnetic measurements of spontaneous brain activity in epileptic patients. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1982; 54: 622-628
16. CHAPMAN RM, ROMANI GL, BARBANERA S, LEONI R, MODENA I, RICCI GB, CAMPITELLI F: SQUID instrumentation and the relative covariance method for magnetic 3-D localisation of pathological cerebral sources. *Nuovo Cimento Lett* 1983; 38: 549-554
17. ERNÉ SN, ROMANI GL: Performances of higher order planar gradiometers for biomagnetic source localisation. In: Hahlbohm HD, Lübbig H, editors. *SQUID'85 Superconducting Quantum Interference Devices and their Applications*. Berlin: Walter de Gruyter, 1985; 951-961
18. Neuromag Vectorview™: Setting the standard in magnetoencephalography (catálogo). Neuromag Ltd., Helsinki, 1999
19. Neuromag-122™: A window to the human brain (catálogo). Neuromag Ltd., Helsinki, 1993
20. CREUTZFELDT O, HOUCHIN J: Neuronal basis of EEG waves. In: Creutzfeld O, editor. *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier, 1974; 2C3-2C55
21. GLOOR P: Contributions of electroencephalography and electrocorticography to the neurosurgical treatment of the epilepsies. In: Purpura DP, Penry JK, Walter RD, editors. *Advances in Neurology. Neurosurgical Management of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1975; 8: 59-105
22. PETSCHÉ H, POCKBERGER H, RAPPESBERGER P: On the search for the sources of the electroencephalogram. *Neuroscience* 1984; 11: 1-127
23. ROSE DF, DUCLA-SOARES E: Comparison of electroencephalography and magnetoencephalography. In: Sato S, editor. *Advances in Neurology. Magnetoencephalography*. New York: Raven Press, 1990; 54: 33-37
24. HÄMÄLÄINEN MS, SARVAS J: Feasibility of the homogeneous head model in the interpretation of neuromagnetic fields. *Phys Med Biol* 1987; 32: 91-97
25. COHEN D, CUFFIN BN: Demonstration of useful differences between magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1983; 56: 38-51
26. HARI R: Magnetoencephalography as a tool of clinical neurophysiology. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH, editors. *Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. 3^a

- edição. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993; 1035-1061
27. HARI R: On brain's magnetic responses to sensory stimuli. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 157-169
 28. HARI R, REINIKAINEN K, KAUKORANTA E et al: Somatosensory evoked cerebral magnetic fields from SI and SII in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1984; 57: 254-263
 29. HARI R, HÄMÄLÄINEN H, HÄMÄLÄINEN M et al: Separate finger representations at the human secondary somatosensory cortex. *Neuroscience* 1990; 37: 245-249
 30. KAUKORANTA E, HÄMÄLÄINEN M, SARVAS J, HARI R: Mixed and sensory nerve stimulations activate different cytoarchitectonic areas in the human primary somatosensory cortex SI. *Exp. Brain Res* 1986; 63: 60-66
 31. TIHONEN J, HARI R, KAJOLA M, KARHU J, AHLFORS S, TISSARI S: Magnetoencephalographic 10 Hz rhythm from the human auditory cortex. *Neurosci Lett* 1991; 129: 303-305
 32. LU S-T, KAJOLA M, JOUTSINIEMI M, KNUUTILA J, HARI R: Generator sites of spontaneous MEG activity during sleep. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1992; 82: 182-196
 33. ROSE DF: Magnetic evoked responses. Comparison with electrical evoked responses. In: Sato S, editor. *Advances in Neurology. Magnetoencephalography*. New York: Raven Press, 1990; 54: 89-94
 34. ANOGIANAKIS G, BADIER J M, BARRETT G et al: A consensus statement on relative merits of EEG and MEG. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1992; 82: 317-319
 35. HUND M, REZAI AR, KRONBERG E et al: Magnetoencephalographic mapping: basis of a new functional risk profile in the selection of patients with cortical brain lesions. *Neurosurgery* 1997; 40 (5): 936-943
 36. GALLEN CC, BUCHOLZ R, SOBEL DF: Intracranial neurosurgery guided by functional imaging. *Surgical Neurology* 1994; 42 (6): 523
 37. GALLEN CC, SOBEL DF, WALTZ T: Noninvasive presurgical neuromagnetic mapping of somatosensory cortex. *Neurosurgery* 1993; 33 (2): 260
 38. KAMADA K, TAKEUCHI F, KURIKI S, OSHIRO O, HOUKIN K, ABE H: Functional neurosurgical simulation with brain surface magnetic resonance images and magnetoencephalography. *Neurosurgery* 1993; 33 (2): 269-273
 39. BAK C, KOFOFED B, LEBECH J, SAERMARK K, EBERLING C: Auditory evoked magnetic fields from the human brain. Source localization in a single dipole approximation. *Phys Lett* 1981; 82A: 57-60
 40. ROMANI GL, WILLIAMSON SJ, KAUFMAN L, BRENNER D: Characterization of the human auditory cortex by the neuromagnetic method. *Exp Brain Res* 1982; 47: 381-393
 41. NAATANEN R: The role of attention in auditory information processing as revealed by event related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behavioural and Brain Sciences* 1990; 13: 201-288
 42. BRENNER D, WILLIAMSON SJ, KAUFMAN L: Visually evoked magnetic fields of the human brain. *Science* 1975; 190: 480-481
 43. MACLIN EL, OKADA YC, KAUFMAN L, WILLIAMSON SJ: Retinotopic map on the visual cortex for eccentrically placed patterns: First noninvasive measurement. *Il Nuovo Cimento* 1983; 2: 410-419
 44. BRENNER D, OKADA Y, MACLIN E, WILLIAMSON SJ, KAUFMAN L: Evoked fields reveal different visual areas in human cortex. In: Erné SN, Hahlbohm HD, Lübbig H, editors. *Biomagnetism*. Berlin: de Gruyter 1981; 431-444
 45. KRISTEVA-FIEGE R, WALTER H, LUTKENHONER B et al: A neuromagnetic study of the functional organization of the sensorimotor cortex. *European J Neuroscience* 1994; 6: 632-639
 46. HARI R, LOUNASMAA OV: Recording and interpretation of cerebral magnetic fields. *Science* 1989; 244: 432-436.
 47. WHELESS JW, WILLMORE LJ, BREIER JI et al: A comparison of magnetoencephalography, MRI, and V-EEG in patients evaluated for epilepsy surgery. *Epilepsia* 1999; 40 (7): 931-941
 48. DAM M, ANDERSEN AR, ROGVI-HANSEN B Á, JENNUM PE: Epilepsy surgery: non-invasive versus invasive focus localization. *Acta Neurol Scand* 1994; 152 (Suppl 89): 1-218
 49. WIESER HG: Role of surgery in the therapy of epilepsy. *European Neurology* 1994; 1 (Suppl 34): 66
 50. BAUMGARTNER C, DEEKE L: Magnetoencephalography in clinical epileptology and epilepsy research. *Brain Topography* 1990; 2(3): 203-219
 51. SUTHERLING WW, CRANDALL PH, CAHAN LD, BARTH DS: The magnetic field of epileptic spikes agrees with intracranial localizations in complex partial epilepsy. *Neurology* 1988; 38: 778-786
 52. ROSE DF, SATO S, SMITH PD, FRIAUF W, DUCLA-SOARES E: Subdural electrode as a dipole source for magnetoencephalography. *EEG & Clin Neurophysiol* 1989; 72: 86-90
 53. BARTH DS: The neurophysiological basis of epileptiform magnetic fields and localization of neocortical sources. *J Clinical Neurophysiology* 1993; 10 (1): 99-107
 54. BAUMGARTNER C: MEG, EEG and ECoG: discussion. *Acta Neurol Scand* 1994; 152 (Suppl 89): 91-92
 55. SUTHERLING WW, BARTH DS: Neocortical propagation in temporal lobe spike foci on magnetoencephalography and electroencephalography. *Ann. Neurol.* 1989; 25: 373-381
 56. ADAM C, SAINT-HILAIRE K, JEAN-MARC RICHER F: Temporal and spatial characteristics of intracerebral seizure propagation: predictive value in surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35 (5): 1065
 57. BAUMGARTNER C, LINDINGER G, LUDERS H: Propagation of interictal epileptic activity in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1995; 45 (1): 118
 58. VIETH J, SACK G, SCHUELER P, GRUMMICH P, SCHNEIDER S: Ischemic and epileptic lesions measured by AC- and DC-MEG. In: Williamson SJ, Hoke M, Stroink G, Kotani M, editors. *Advances in Biomagnetism*. New York: Plenum Press, 1989; 307-310
 59. BACH-Y-RITA P: The role of rehabilitation in revealing latent neuroplasticity. In: Masland RL, Portera-Sanchez A, Toffano G, editors. *Neuroplasticity: a New Therapeutic Tool in the CNS Pathology (Fidia Research Series)*. Padova: Liviana Press, 1987; 159-166
 60. DAMASIO H, DAMASIO AR: *Lesion Analysis in Neuropsychology*. New York: Oxford University Press, 1989
 61. DAMASIO H, FRANK R: Three-dimensional in vivo mapping of brain lesions in humans. *Arch of Neurol* 1992; 49: 137-143
 62. REEVE A, ROSE DF, WEINBERGER DR: Magnetoencephalography: applications in psychiatry. *Arch Gen Psychiat* 1989; 46: 573-576
 63. BLUM T, SALING E, BAUER R: First magnetoencephalographic recordings of the brain activity of a human fetus. *Brit J Obstetrics & Gynaecology* 1985; 92: 1224-1229
 64. HOKE M. SQUID-based measuring techniques – a challenge for the functional diagnostics in medicine. In: Krammer B, editor. *The Art of Measurement*. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1988; 287-335
 65. HARI R: The neuromagnetic method in the study of the human auditory cortex. In: Grandori E, Hoke M, Romani G, editors. *Advances in Audiology. Volume 6: Auditory Magnetic Fields and Potentials*. Basel: Karger 1990; 222-282
 66. TRINDADE MJ: *Magnetoencefalografia do Córtex Visual*. (Dissertação de Doutoramento em Biofísica apresentada à Universidade de Lisboa), 1998