STIMULARE MAGNETICA NEURONALA – CERCETARI PRIVIND IMBUNATATIREA PERFORMANTELOR ECHIPAMENTULUI ELECTRIC SI A EFICIENTEI CLINICE IN DIAGNOSTIC SI TRATAMENT

Director: Prof. Dr. Ing. Radu CIUPA

Importanta si relevanta continutului stiintific

Prezentarea creaza referentialul cercetarii; va demonstra gradul de informare documentare al directorului de proiect

Evolutia constanta si spectaculoasa a medicinii a condus la descoperiri importante, ce au ca rezultat cresterea *sperantei de viata* sau imbunatatirea *metodelor de diagnoza* si a *calitatii vietii* – de exemplu pentru persoanele cu handicap. Acest lucru nu ar fi fost insa posibil fara largirea "frontierelor" traditionale ale acestei stiinte prin aportul semnificativ al ingineriei, matematicii, informaticii etc.

Una din noile directii de cercetare interdisciplinara a primit denumirea de ***stimulare functionala***. Ea porneste de la constatarea faptului ca raspunsul neuronului la un stimul extern este de natura electrica. Apare astfel ideea stimularii artificiale (pe cale electrica sau magnetica) a tesutului nervos. Cercetarile in acest domeniu apar destul de recent [Hodgkin, Huxley – 1952], [McNeal – 1976], [Barker – 1985], si se bazeaza pe modele electrice echivalente ale fibrei nervoase, care iau in calcul atat proprietatile neuronului, cat si modul real (constatat experimental) de producere si propagare a impulsului nervos.

Stimularea pe cale magnetica conduce la producerea unui potential de actiune in celulele excitabile prin crearea unui curent care detemina ionii incarcati cu sarcina electrica sa traverseze membrana celulara. Fenomenul fizic al ***stimularii pe cale magnetica*** a patruns recent in neurologie. Acesta se bazeaza pe inducerea unui curent electric in tesutul nervos datorita plasarii unei bobine parcursa de un curent electric variabil in timp in apropierea fibrei de stimulat. Principiul este prezentat in figura 1:

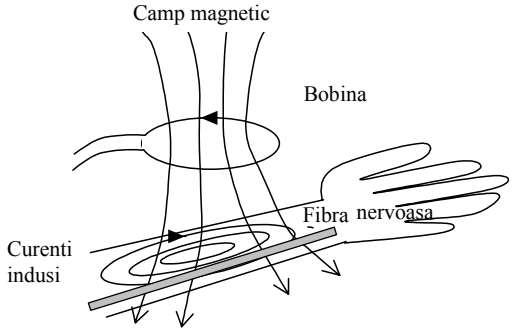

Figura 1: Aplicarea legii lui Faraday pentru stimularea magnetica a fibrelor nervoase

Avantajele stimularii magnetice, fata de tehnicile de stimulare traditionale (pe cale electrica), constau in posibilitatea unei stimulari lipsita de durere, datorita faptului ca nu exista un curent electric care sa traverseze pielea, fiind prin aceasta o ***metoda neinvaziva***. De asemenea, campul electromagnetic poate traversa si straturi cu rezistivitate ridicata, cum ar fi craniul, permitand in acest fel stimularea atat la nivel cortical cat si a nervilor periferici plasati la mare „adancime" fata de suprafata pielii.

In ultimii ani, interesul pentru stimularea pe cale magnetica a crescut considerabil, intrucat aceasta si-a dovedit utilitatea si aplicabilitatea atat ca ***intrument de diagnostic*** cat ***si de tratament***. Astfel, pe plan international, aceasta metoda este aplicata clinic (sau se afla in stadiu avansat de testare) in situatii precum:

- diagnosticarea precoce a unor boli neurologice degenerative (scleroza in placi, Parkinson);

- obținerea unei hărți de funcționare a creierului, prin stimularea diferitelor puncte din cortex şi înregistrarea răspunsurilor permite. În prezent aplicarea SMT (Stimularea Magnetica Transcraniana) se dovedeşte utilă mai ales in cercetarea unor afecțiuni neurologice şi psihiatrice. SMT este importantă pentru că poate demonstra cauzalitatea în domeniul neuroştiințelor şi reprezintă un instrument puternic de cartografiere a funcțiilor creierului. Poate fi utilizată pentru a studia cum organizează creierul diferite funcții cum sunt limbajul, memoria, atenția şi altele. Spre deosebire de rezonanța magnetică funcțională care permite evidențierea regiunilor care sunt folosite în timpul unei activități, dar nu dovedeşte că acestea sunt utilizate pentru sarcina respectivă, SMT poate suprima activitatea în regiunile asociate ducând la o performanță redusă în îndeplinirea sarcinii, ceea ce demonstrează mult mai evident implicarea zonei respective în rezolvarea sarcinii. Deosebit de interesantă ar fi aplicarea SMT la subiecți sănătoşi pentru a confirma /infirma supoziția conform căreia tehnica ar creşte anumite deprinderi mintale şi chiar creativitatea.
- determinarea integritatii traseelor nervoase. Prezentam in figura 2 experimentul realizat in acest sens de 2 dintre membrii echipei de cercetare la Universitatea de Medicina din Viena. Figura 2-a) explica principiul experimentului: se plaseaza o bobina de stimulare in zona capului, realizandu-se astfel o stimulare transcraniana. Impulsul nervos generat in aceasta zona este condus prin intermediul traseelor nervoase din corp pana in zona mainilor si picioarelor, comandand contractii musculare ale membrelor. Raspunsul muscular a fost inregistrat cu ajutorul unui electromiograf. In figura 2-b) se poate observa modul de amplasare al electrozilor de masura pe corpul pacientului. Raspunsul muscular inregistrat in zona muschiului *tibialis anterior stang* este reprezentat in figurile 2-c si d). Pacientul investigat avea o leziune a maduvei spinarii, ceea ce face ca raspunsul muscular inregistrat in urma stimularii transcraniene sa fie nul – figura 2-c). In schimb, in urma stimularii lombare (bobina de stimulare plasata in aceasta zona), raspunsul muscular este prezent – figura 2-d). In acest mod se poate identifica zona in care traseele nervoase sunt lezate si se poate de asemenea determina viteza de conductie a fibrelor nervoase – un alt important indicator al starii de sanatate a pacientului;

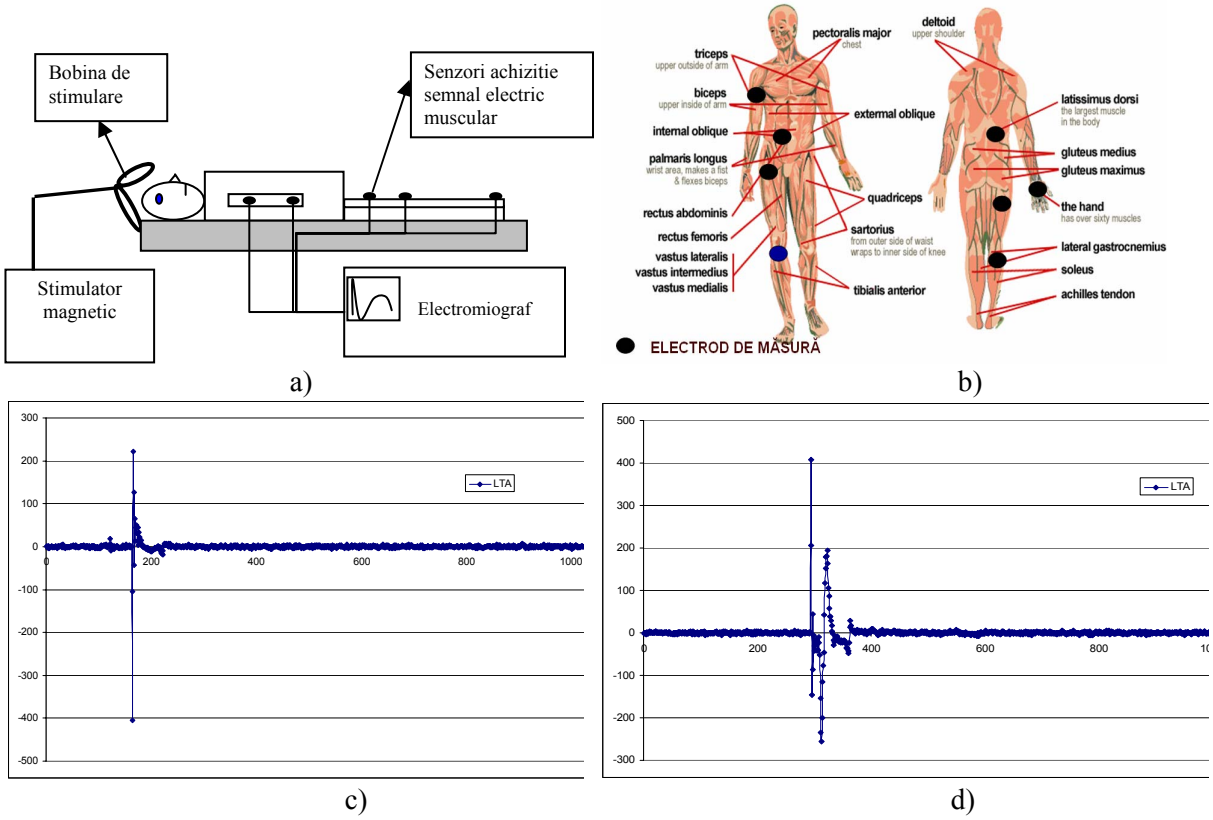

Figura 2: Experiment realizat in vederea determinarii integritatii traseelor nervoase ale unui pacient

- tratament (tratamentul unor afecțiuni psihiatrice (depresia majoră, tulburarea afectivă bipolară, schizofrenia, tulburarea obsesiv-compulsivă, tulburarea de stress posttraumatic, tulburarea anxioasă generalizată) şi neurologice (boala Parkinson, insomniile, stimularea unor arii corticale pentru recuperarea pacientilor ramasi cu diferite disfunctii in urma unor accidente vasculare, migrena, epilepsiile rezistente la tratament, stimularea nervilor toracelui superior si a celor cervicali, in vederea maririi volumului de aer inspirat si astfel ameliorarea functiei respiratorii pentru pacienti cu tetraplegie cervicala; tratarea pacientilor cu probleme de urinare si de defecare ca urmarea a unor leziuni ale maduvei spinarii, etc.)

Fiind insa un "instrument" medical mai nou, cercetarea stiintifica in acest domeniu continua sa aduca imbunatatiri substantiale, in special prin controlul parametrilor stimulului (amplitudine, durata) si prin precizia localizarii stimulului. Desi in Romania aceasta tehnica nu a patruns inca in unitatile sanitare, cercetatori romani, participanti la acest proiect de cercetare, au studiat si propus solutii in ceea ce priveste proiectarea si dimensionarea bobinelor utilizate, in scopul imbunatatirii focalizarii si a transferului energetic de la stimulator la tesutul tinta.

Figura 3 reda cea mai simpla configuratie a unui circuit de stimulare pe cale magnetica: bobina de stimulare este plasata intr-un plan paralel cu mediul tisular, aproximat la forma unui semispatiu conductor - considerat omogen, iar structurile neuronale de excitat sunt inglobate in acest mediu. Se prezinta, de asemenea, modelul cablului pentru fibra nervoasa, in care proprietatile membranei celulare sunt modelate ca un circuit electric cu parametri distribuiti.

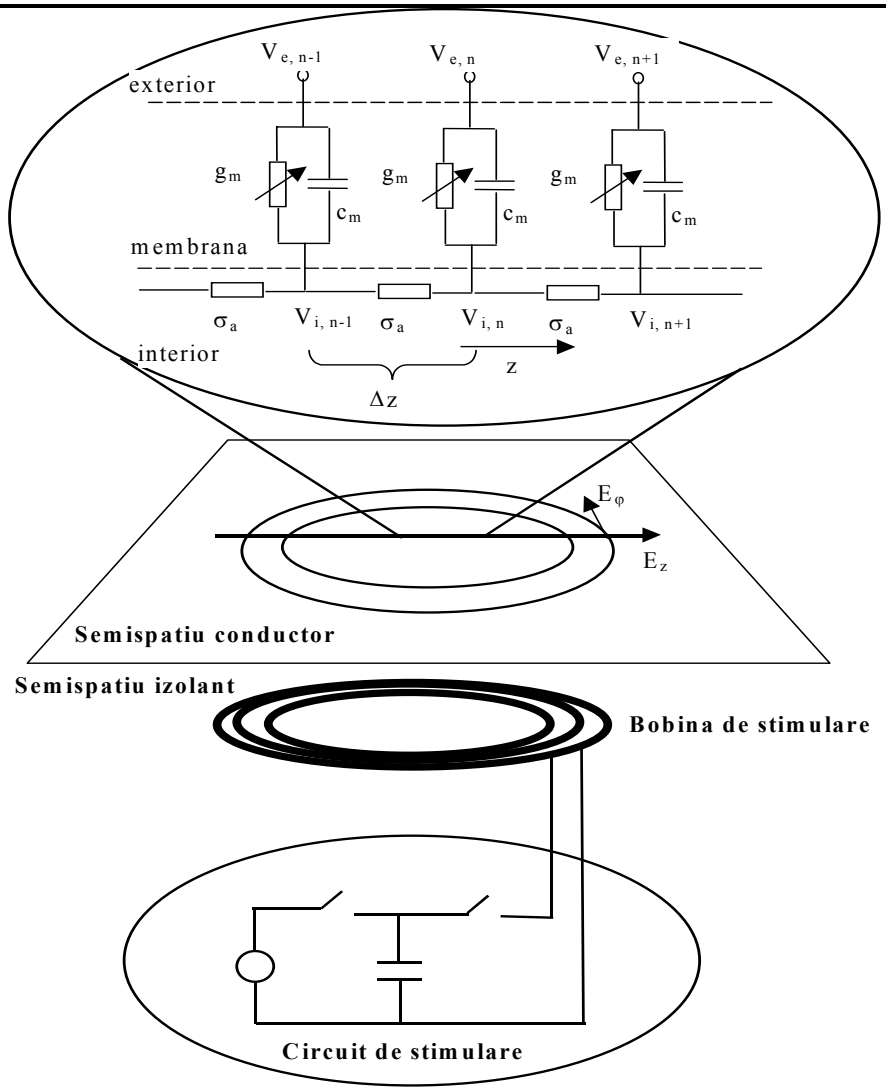

Figura 3: Circuitul de stimulare [Nagarajan S, 2000]

Modelarea stimularii magnetice a fibrelor nervoase poate fi realizata ca o combinatie de 3 pasi:

1. Calculul distributiei spatiale a campului electric indus prin variatia in timp a campului magnetic produs de solenatia bobinei. Distributia campului electric depinde de geometria bobinei, iar determinarea sa prin calcul se poate efectua utilizand metodele analizei campului electromagnetic [Esselle, 1992], [Morega, 1996, 2000].
2. Calculul distributiei in timp a campului de stimulare din analiza regimului tranzitoriu al circuitului sursa. Bobina este excitata de circuitul de stimulare, care mai contine: condensatorul – element de stocare a energiei electrice de la sursa – precum si comutatoarele ce controleaza incarcarea si descarcarea condensatorului. Campul magnetic variabil in timp – datorat curentului care circula prin bobina in timpul descarcarii condensatorului – produce campul electric indus in mediul conductor.
3. Modelarea materiei neuronale utilizand structurarea pe compartimente si reprezentand proprietatile membranei prin intermediul unei scheme electrice echivalente. In functie de aspectul fibrei nervoase (mielinizata sau nemielinizata), modelul si ecuatiile cablului se modifica adecvat.

Mediul biologic modelat, relativ la aplicatia medicala propriu-zisa, poate avea diverse forme idealizate: semispatiu conductor - pentru torace sau spate, cilindru - in cazul membrelor, sfera - in cazul capului. In functie de complexitatea modelului, determinarea campului electromagnetic indus in tesut se

realizeaza analitic sau numeric.

Variatia temporala a campului electric indus poate fi separata de cea spatiala. Acest fapt porneste de la premisa ca tesutul este pur rezistiv, o aproximare corecta la frecventa de operare. Caracteristica temporala a campului indus este descrisa de viteza de variatie a curentului din circuitul de stimulare, depinzand deci de parametrii acestuia (stimulatorul poate fi modelat ca un circuit RLC serie – vezi fig. 3). Efectul distributiei spatiale si temporale a campului indus poate fi determinat prin combinarea acestor calcule de camp cu modelele structurilor neuronale, incorporand calculul de camp in "ecuatia cablului", a carei solutie reprezinta potentialul transmembranar de-a lungul fibrei nervoase.

In ceea ce priveste modelarea fibrei nervoase, ea se realizeaza prin folosirea unei structuri compartimentate. Aceasta modelare depinde si de aspectul structurii neuronale: mielinizata sau nu. In fig. 3 este redat modelul fibrei nemielinizate. Spre deosebire de aceasta structura, nervul mielinizat contine reprezentarea nodurilor Ranvier si a zonei internodale inglobata in teaca de mielina (considerata a fi un strat izolator perfect [McNeal, 1976], sau, in alte articole bibliografice [Frijsn, 1994], un izolator cu pierderi).

Principalele directii de cercetare in domeniu pornesc de la anumite neajunsuri ale tehnicii, constatate experimental. Se aminteste astfel: o slaba focalizare a campului indus, costul ridicat al stimulatorului – nevoit sa produca intensitati ale curentului de ordinul kA (impulsuri), pierderi semnificative de energie datorita incalzirii bobinei si un transfer energetic de la stimulator la tesut care se realizeaza cu un randament scazut. **Tendintele** curente de cercetare **pe plan mondial** sunt deci axate in principal pe:

- Design optim al bobinei de stimulare in vederea atingerii dezideratului de activare selectiva a fibrelor
- Modernizarea circuitului de stimulare si sporirea eficientei bobinelor de stimulare din punct de vedere al transferului de energie de la acestea catre tesutul de stimulat (prin proiectare)
- Modelarea cat mai fidela a mediului biologic (neliniar si neomogen) in scopul obtinerii unor solutii analitice si numerice corecte, care sa se apropie cat mai mult de rezultatele determinate experimental

Departe de a fi incheiate, cercetarile din domeniul stimularii functionale se indreapta spre rezultate semnificative, legate de:

- Recastigarea uzului membrelor pentru persoane afectate de accidente;
- Ameliorarea tulburarilor psihiatrice (panica, tulburari posttraumatice, depresie, diverse fobii, manii, schizofrenie) [Mantovani, 2004], [Gershon, 2003]
- Eficiența SMT în formele de depresie majoră rezistente la tratamentul medicamentos şi/sau electroconvulsivant, în tulburarea afectivă bipolară ca terapie de întreținere, ca şi în schizofrenie (mai ales asupra tulburărilor de percepție reprezentate de halucinații auditive) şi în tulburarea obsesiv-compulsivă contribuie la îmbunătățirea calității vieții acestor categorii de pacienți, la reintegrarea familială şi profesională. Prin faptul că nu este o metodă de tratament invazivă, în anumite cazuri se poate aplica intermitent pe o perioadă mai lungă de timp şi nu are efecte adverse semnificative SMT contribuie la creşterea complianței la tratament, esențială la cei cu afecțiuni psihiatrice.
- Aplicatii de mare precizie, care impun activarea selectiva a unei anumite fibre nervoase dintr-un manunchi (urologie).

In ceea ce priveste aplicabilitatea practica a metodei descrise, apare evident faptul ca principalii beneficiari sunt institutiile medicale si pacientii pe care acestea ii trateaza. Daca metoda isi va dovedi eficienta si in cazurile imposibil de tratat in momentul de fata, ea va reprezenta un important pas inainte in medicina!

Bibliografie selectiva:

1. Esselle K.P., Stuchly M.A. - "Neural Stimulation with Magnetic Fields: Analysis of Induced Electric Fields", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 39, No. 7, p. 693 - 700, 1992
2. Morega Mihaela, Morega Al. M. – "Procedeu tehnic şi model matematic pentru stimularea pe cale magnetică a sistemului nervos", *Rev. EEA Electrotehnica*, vol. 44, nr. 9-10, p. 14-20, 1996
3. Morega Mihaela – "Design of coils for magnetic neural stimulation. Efficiency criteria and technical

solutions", *ACTA Electrotehnica*, vol. 41, nr. 1, p. 133-138, 2000

4. Mantovani A., Lisanby Sarah – "Applications of Transcranial Magnetic Stimulation to Therapy in Psychiatry", *Psychiatric Times*, Vol. XXI, Issue 9, 2004
5. Gershon A.A., Dannon P.N., Grunhaus L. – "Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression", *Am. J. Psychiatry* , vol. 160, nr. 5, p. 835-845, 2003
6. **Laura CRET, Radu CIUPA,** Dan D. MICU, „Mathematical models for magnetic nerve stimulation", ANCME Gent, Belgia, 2003, pg. 156-163, ISBN 973-686-460-X;
7. **Laura CRET, Mihaela PLESA, Radu CIUPA**, Dan D. MICU, „Remarks on the optimal design of coils for magnetic stimulation, ISEM-Bad Gastein, Austria, 12-14 Sept. 2005, pp. 352-354, ISBN 3-902105-00-1

Obiectivele proiectului

(se specifica clar obiectivele proiectului in contextul stadiului cunoasterii in domeniu, elementele originale vizate si importanta pentru domeniu, impactul estimat al proiectului; daca este cazul se va face referire la caracterul interdisciplinar)

Principalul obiectiv al proiectului de cercetare il reprezinta implementarea, in tara noastra, a unei tehnici noi de diagnoza si tratament: stimularea magnetica a tesutului nervos si crearea unui prim laborator specializat in domeniu.

In Romania, aceasta tehnica nu a fost deloc aplicata pana in momentul de fata. Pe **plan international**, lucrarile stiintifice studiate mentioneaza diferite studii clinice efectuate si aplicarea metodei descrise in: detectia unor boli nervoase; determinarea integritatii traseelor nervoase; tratament (tratarea depresiilor, insomniilor; ameliorarea functiei respiratorii; stimularea unor arii corticale pentru recuperarea pacientilor ramasi cu diferite disfunctii in urma unor accidente vasculare; etc.)

Trebuie mentionat ca majoritatea tehnicilor expuse se afla inca in stadiu experimental chiar si in strainatate, lucrandu-se in continuare la rezolvarea anumitor aspecte tehnice, a caror solutionare o urmareste si proiectul de fata. In acest sens, **obiectivele cercetarii** ce urmeaza a fi intreprinsa pot fi **sintetizate** dupa cum urmeaza:

- Calculul distributiei spatiale a campului electric indus prin stimulare magnetica. In acest sens, se urmareste modelarea cat mai fidela a mediului biologic, pentru diferite forme ale zonei anatomice tinta (semispatiu conductor – modelarea toracelui, a spatelui; sfera – modelarea capului, mergand pana la reprezentarea realista – de exemplu reconstructia capului din imagini CT; cilindru – membre). Modelul ce include neomogenitatile tesutului uman va costitui un pas inainte fata de modelele existente in prezent.
- Modelarea activarii selective a zonei corticale si a fibrelor nervoase periferice. Pe cale magnetica, activarea selectiva se face fie, dupa cum aminteste Grandori [4] prin amplasarea optimala a uneia sau mai multe bobine – in special in cazul stimularii corticale, fie , dupa alti autori [10], [11] prin designul optimal al bobinei de stimulare si studierea influentei pe care geometria bobinei o are asupra locului care va fi excitat. Astfel, in proiectul de fata se urmareste proiectarea unor bobine de stimulare in diverse configuratii geometrice, care sa permita o mai buna focalizare a campului electric indus, prin controlul amplitudinii si focalizarii stimulului. Desigur, design-ul optimal al bobinei este o problema destul de dificila, ce implica rezolvarea problemei inverse electromagnetice si utilizarea unor algoritmi de optimizare a formei (de tipul algoritmilor genetici).
- Studiul comparativ al performantelor diferitor tipuri de stimulatoare, prin calculul inductivitatilor, dimensionarea generatorului de impulsuri pentru a obtine o cat mai buna rata de repetitie a stimulului, determinarea energiei electrice consumate de circuit si a energiei magnetice disipata de bobina, controlul incalzirii bobinei. Experienta a trei dintre membrii echipei de cercetare in acest domeniu este vasta, acestia aducandu-si contributia si pana in prezent la indeplinirea acestui obiectiv - fapt ce poate fi

remarcat prin analiza listei articolelor prezentate si publicate la diverse manifestari stiintifice de prestigiu in domeniul bio-ingineriei.

- Actualizarea modelului cablului prin luarea in considerare a modificarii proprietatilor membranei celulare de-a lungul fibrei nervoase si a ondulatiei naturale a acesteia si utilizarea unei functii de activare modificata. De asemenea, pentru fibra nervoasa mielinizata, teaca de mielina va fi modelata ca un izolator cu pierderi, studiindu-se si un model dublu-strat pentru aceasta.

Atunci cand a fost propus modelul cablului [Hodgkin, Huxley – 1952], [McNeal – 1976], s-au luat in calcul cateva ipoteze simplificatoare, care sa permita trecerea de la structurile nervoase tridimensionale la acest model unidimensional. Reevaluarea acestor ipoteze, in lumina ultimelor deteminari experimentale, constituie premisa de plecare in incercarea de a imbunatati acest model.

In primul rand, ondulatia naturala a fibrelor nervoase – desi este cunoscuta de aproximativ 200 de ani este in general neglijata. Putinele mentiuni bibliografice ale acestui fapt considera aceasta ondulatie ca " o sinusoida de frecventa si amplitudine variabila", cu lungimea de unda de la 0,1 la 0,4mm [Haninec, 1986], sau o unda sinusoidala, cu lungimea de unda a ondulatiei cuprinsa intre 0,1 si 0,3 mm si o amplitudine intre 0,02 si 0,05mm [Zachary, 1993]. Cea mai recenta mentiune bibliografica intalnita in acest domeniu [1] mentioneaza modelarea structurii nervoase pornind de la o fiba perfect dreapta si ajungand treptat la o forma sinusoidala, cu amplitudini ajungand pana la 0,2mm si lungimi de unda variind intre 0,2 si 5mm. Aceasta ondulatie este modelata in plan, sugerandu-se ca studiu de viitor modelarea fibrei nervoase ca o spirala tridimensionala.

O alta noutate aparuta in studierea structurilor neuronale a pornit de la constatarea experimentala a aparitiei unui potential de actiune in celula nervoasa chiar si atunci cand aceasta este stimulata cu un camp electric pur transversal (figura 4).

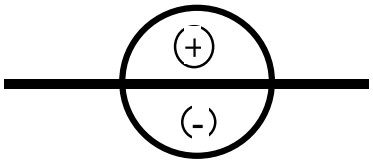

Figura 4: Amplasarea electrozilor sau a bobinei de stimulare care duce la crearea unui camp electric pur transversal

Functia de activare utilizata pana in prezent in modelul cablului prezice ca fibra nervoasa nu ar putea fi activata in aceasta situatie. In lumina noilor constatari, se impune deci utilizarea unei functii modificate, care a fost propusa initial de Ruohonen [1996]:

$$f_m(z) = -\lambda^2 \frac{\partial E_z}{\partial z} + 2aE_\perp$$

Termenul aditional $2aE_\perp$ reprezinta potentialul transmembranar maxim – in regim permanent – a unei celule nervoase cilindrice de raza *a*, datorat stimularii cu un camp electric constant $E_\perp$ perpendicular pe axa cilindrului.

Inglobarea acestor doua modificari in modelul cablului duce la scaderea pragului de activare al celulei nervoase de pana la 5 ori fata de modelul clasic [2].

Alte doua ipoteze care se impun a fi reconsiderate, legate de modelarea fibrei nervoase ca fiind infinit lunga si a avea proprietatile membranei uniforme de-a lungul sau.

Prima ipoteza poate fi desigur considerata corecta in cazul nervilor periferici, intrucat lungimea acestora este mai mare decat cel putin 5 ori distanta dinte fibra si bobina de stimulare. Problema apare cand se studiaza stimularea corticala. Astfel, Nagarajan in [7] precizeaza ca este absolut necesara utilizarea a doua ecuatii diferentiale suplimentare care sa descrie potentialul transmembranar la capetele cablului.

Cat priveste considerarea proprietatilor membranei ca fiind constante de-a lungul fibrei, [Struijk, 2000] ajunge la concluzia ca pragul de excitare la modele care includ si modificarea parametrilor

membranei difera cu pana la 20% fata de modelul standard (pentru variatia unui singur parametru).

In ceea ce priveste fibra nervoasa mielinizata, in plus fata de modificarile amintite, ultimele publicatii in domeniu [5], [6] specifica faptul ca nu mai este suficienta considerarea mielinei ca un izolator perfect (presupunere care a stat la baza construirii modelului si ecuatiei cablului pentr acest tip de structura). Teaca de mielina se impune a fi modelata ca un izolator cu pierderi, ca in figura 5:

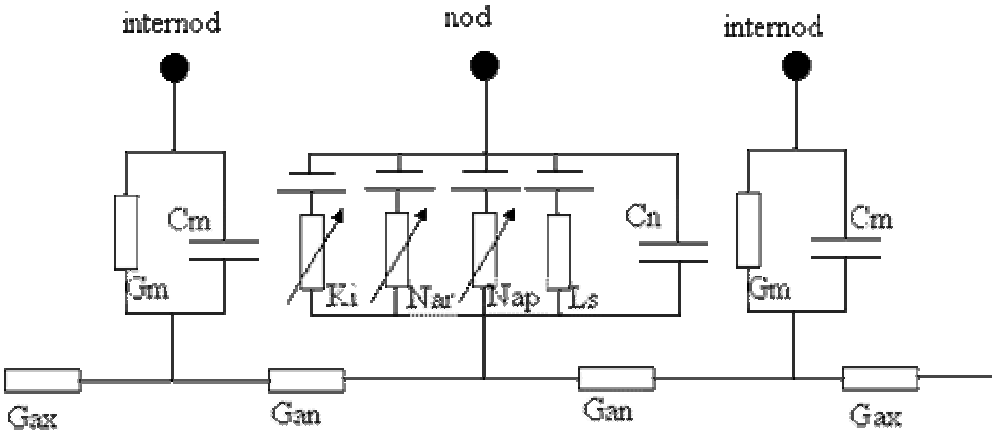

Figura 5: Circuitul electric echivalent al al fibrei nervoase mielinizate [6]

Nodul Ranvier contine 3 conductante neliniare reprezentand: canalul incet al ionilor de K^+ (Ki), canalul rapid si cel persistent al ionilor de Na^+ (Nar) si (Nap), precum si conductanta liniara de scapari (Ls) si capacitatea membranara in zona nodului (Cn). Zona internodala contine modelul stratului de mielina, considerat a fi un izolator cu pierderi, precum si conductantele axoplasmatice.

De asemenea, autorul sugereaza ca un proiect de viitor modelarea mielinei ca un dublu strat, care sa permita si modelarea conductantelor periaxonale.

- Realizarea practica a unui stand experimental, care sa permita evaluarea campului electric indus in mediul biologic de diversele configuratii de bobine de stimulare proiectate. Datele obtinute prin simulare pot fi astfel comparate cu determinarile experimentale (mediul biologic poate fi substituit, in cazul masuratorilor, de o solutie salina avand permitivitatea si conductivitatea acestuia).
- Introducerea tehnicii de stimulare magnetica in clinicile clujene de profil si diseminarea rezultatelor cercetarii in mediul medical.
- Din punct de vedere medical, medicii psihiatrii din clinicile clujene si-au exprimat interesul in cuantificarea rezultatelor terapeutice în bolile psihice şi neurologice amintite prin studii clinice şi evaluări psihometrice, care va aduce date despre modul de acțiune şi eficacitatea SMT ca metodă de tratament. SMT repetitivă va fi comparată cu SMT în privința efectului asupra excitabilității căilor cortico-spinale şi cortico-corticale care este în funcție de intensitatea stimulării, orientarea câmpului şi frecvența stimulării.

Prin obiectivele expuse, proiectul de cercetare se inscrie in seria eforturilor conjugate ale medicinii si ingineriei pentru imbunatatirea starii de sanatate a populatiei (depistarea precoce a unor afectiuni, prin recuperarea, ameliorarea accelerata in urma unor accidente sau procese degenerative, cat si prin tratarea afectiunilor datorate inaintarii in varsta). Proiectul raspunde astfel unui **deziderat major**, fixat ca si **prioritate absoluta de catre Comisia Europeana**. Potențialii beneficiari ai rezultatelor obtinute sunt si medicii psihiatri din clinică şi din serviciile ambulatorii de psihiatrie şi centrele de zi (un aspect deosebit de important al SMT fiind acela că poate fi efectuat fără internarea pacientului, acesta netrebuind să-şi întrerupă activitatea socială) ca şi medicii neurologi cu care ne propunem o colaborarea activă.

Abordarea temei de cercetare propuse implica un puternic caracter multidisciplinar al activitatilor. Sunt necesare cunostinte de teoria campului electromagnetic, programare (elaborare soft), medicina (cunostinte anatomice), metode numerice, inginerie (realizare practica).

Lista bibliografica (selectiva) a titlurilor consultate:

1. Schnabel V., Struijk J., *Magnetic and Electrical Stimulation of Undulating Nerve Fibres: A Simulation Study*, Medical & Biological Engineering & Computing, vol. 37, nr. 6, 1999;
2. Schnabel V., Struijk J., *Calculation of Electric Fields in a Multiple Cylindrical Volume Conductor Induced by Magnetic Coils*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 48, nr. 1, jan. 2001;
3. Nyenhuis J. *Et al., Energy Considerations in the Magnetic (Eddy-Current) Stimulation of Tissues*, IEEE Transactions on Magnetics, vol. 27, nr. 1, jan. 1991;
4. Grandori F., Ravazzani P., *Magnetic Stimulation of the Motor Cortex – Theoretical considerations*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 38, nr. 2, febr. 1991;
5. Frijns J., Kate J., *A Model of Myelinated NerveFibres for Electrical Prosthesis Design*, Medical & Biological Engineering & Computing, vol. 32, nr. 4, 1994
6. Richardson A, *et al., Modelling the Effects of Electric Fields on Nerve Fibres: Influence of the Myelin Sheath*, Medical & Biological Engineering & Computing, vol. 38, nr. 4, 2000;
7. Nagarajan S. *et al., Effects of Induced Electric Fields on Finite Neuronal Structures: A stimulation Study*, National Science Foundation grant #BCS91-11503, 2000;
8. Durand D. *et al., Effect of Surface Boundary on Neuronal Magnetic Stimulation*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 39, nr. 1, jan. 1992;
9. Rijkhoff N. *Et al., Modelling Selective Activation of Small Myelinated Nerve Fibres Using a Monopolar Point Electrode*, Medical & Biological Engineering & Computing, vol. 33, nr. 6, 1995;
10. Roth B., *et al., Algorithm for the Design of Magnetic Stimulation Coils*, Medical & Biological Engineering & Computing, vol. 32, nr. 2, 1994;
11. Mouchwar G., *et al., Influence of Coil Geometry on Localization of the Induced Electric Field in Magnetic (Eddy-Current) Stimulation of the Excitable Tissue*, IEEE Transactions on Magnetics, vol. 26, nr. 5, sept. 1990;
12. Morega, Mihaela, *Bioelectromagnetism*, Bucureşti, MATRIX ROM, 1999;
13. Malmivuo, J., Plonsey, R., *Bioelectromagnetism*, CRC Oxford University Press, 1995;
14. Polk, C., Postow Elliot, *Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields*, CRC Press, New York, 1996;
15. Ciupa R., *Inginerie medicala*. *Notiuni introductive*, Casa Cartii de Stiinta, Cluj-Napoca, 2000;
16. Laura CRET, R. CIUPA, Dan D. MICU, *Mathematical models for magnetic nerve stimulation,* ANCME Gent, Belgium, May 2003.