UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP – DEPARTAMENTO DE FÍSICA

RENAN HIROSHI MATSUDA

**Desenvolvimento de funcionalidades para o InVesalius Navigator
e comparação de neuroimagem estrutural com o cérebro padrão
MNI para EMTn**

Ribeirão Preto – SP

2018

RENAN HIROSHI MATSUDA

**Desenvolvimento de funcionalidades no InVesalius Navigator e
comparação de neuroimagem estrutural com o cérebro padrão
MNI para EMTn**

Versão Corrigida

(Versão original encontra-se na unidade que
aloja o Programa de Pós-graduação)

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

Área de concentração: Física Aplicada à
Medicina e Biologia.

Orientador: Prof. Dr. Oswaldo Baffa Filho

Ribeirão Preto – SP

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Serviço de Documentação da Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Matsuda, Renan Hiroshi

Desenvolvimento de funcionalidades para o InVesalius Navigator e comparação de neuroimagem estrutural com o cérebro padrão MNI para EMTn/ Renan Hiroshi Matsuda; orientador Oswaldo Baffa Filho. Ribeirão Preto – SP, 2018.

85 f.: il.

Tese (Mestre em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2018.

Orientador: Prof. Dr. Oswaldo Baffa Filho

1. Neuronavegação. 2. Estimulação Magnética Transcraniana. 3. Instrumentação

Nome: MATSUDA, Renan Hiroshi

Título: Desenvolvimento de funcionalidades no InVesalius Navigator e comparação de neuroimagem estrutural com o cérebro padrão MNI para EMTn

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedico este trabalho à minha avó

Adélia, in memoriam.

AGRADECIMENTOS

Ao fim desta etapa, sinto uma imensa gratidão por todas as pessoas que cruzam o meu caminho. Aprendi um pouco o que é trabalhar na carreira acadêmica, e como essa área pode ser extremamente empolgante e satisfatória. Boa parte da empolgação é devido ao grupo e aos companheiros do laboratório. Ao Professor Oswaldo Baffa, pela pessoa extrema carismática e genial que és. É uma honra poder trabalhar com esse cara! Ao Victor Hugo, mais conhecido como Burro, é um fantástico companheiro de trabalho do qual devo muito meu aprendizado, as conquistas e conselhos durante esses 6 anos de iniciação científica e mestrado, foi um irmão mais velho para mim, do qual me espelhei e me espelho muito, obrigado por tudo! Ao André, que mesmo distante pode me orientar e aconselhar. Aos companheiros de laboratório; Fernando “Bagaço” muito obrigado por sempre quebrar um galho além de todo o auxílio, conversas e inúmeros cafés. Matheus Silveira, Lourenço Rocha, Leonardo França e Leonardo Rakauskas obrigado pela amizade e companheirismo no lab. Aos alunos de IC, Fábio Otsuka e André Mattesco. Aos amigos Felipe Grillo, Carlo Rondinoni, Thiago Moraes e Paulo Amorim, obrigado pelas parcerias dos projetos, foi um prazer trabalhar com vocês. Aos meus companheiros de bandeirão, Fabrício Simozo e Antonio Senra, obrigado pelas discussões. Agradeço a oportunidade de trabalhar com os professores Antonio Adilton Carneiro, Hélio Machado, Risto Ilmoniemi e Jorge Silva e em especial Marco Garcia “Gracinha”. Aos funcionários da secretaria, Nilza Marino e Ricardo Santos, e aos técnicos Carlos Renato Silva, Lourenço Rocha e Élcio Navas por todo o suporte.

Outra parte fundamental dessa caminhada foram as amizades que Ribeirão Preto me proporcionou. Aos amigos da Rep. Zika, pelas festas, bagunças e incontáveis cervejas, obrigado por tudo, considero minha segunda casa e sei que posso sempre contar com vocês. Aos amigos da turma XII. Aos companheiros de casa, Yago e Vincenzo, agradeço pelas conversas, churrascos e paciência no convívio do dia-a-dia. Sou extremamente grato aos meus pais, Edson e Edwiges, pelo o apoio, conversas, broncas e todo carinho que proporcionaram desde o começo da minha graduação até o término do mestrado. Sem eles nada disso seria possível. Às minhas irmãs, Karen e Leila. A minha família, especialmente minha tia Mitiko por ter me acolhido tão bem em Ribeirão Preto. Aos cinco anos de parceria e o apoio da Carol, o qual foram fundamentais para sempre me manter motivado e centrado nessa caminhada, obrigado por tudo.

Por fim, agradeço ao auxílio financeiro da bolsa institucional proporcionada pela CAPES.

RESUMO

MATSUDA, Renan Hiroshi. **Desenvolvimento de funcionalidades no InVesalius Navigator e comparação de neuroimagem estrutural com o cérebro padrão MNI para EMTn**. 2018. 85 f. Dissertação (Mestrado Programa de Pós-graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia). Departamento de Física da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto; 2018.

A Neuronavegação é uma técnica de visualização computacional da localização de instrumentos em relação às estruturas neuronais. A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma ferramenta para estimulação cerebral não-invasiva, que tem sido utilizada em aplicações clínicas, para o tratamento de algumas patologias, e também em pesquisas. Entretanto, a EMT é uma técnica altamente dependente de parâmetros como o posicionamento e orientação da bobina de estimulação em relação às estruturas neuronais. Para auxiliar no posicionamento da bobina, uma combinação entre neuronavegação e EMT é utilizada, chamada de EMTnavegada (EMTn). Essa técnica permite o monitoramento em tempo real da bobina de EMT em relação às neuroimagens. Porém, a utilização da EMTn ainda é pouco explorada, tanto na pesquisa quanto no ambiente clínico, devido ao alto custo, exigência da imagem de ressonância magnética, complexidade e baixa portabilidade dos sistemas de EMTn comerciais. O neuronavegador de código aberto e livre, InVesalius Navigator, vem sendo desenvolvido para ajudar a suprir essa necessidade. Assim, o objetivo desta dissertação foi desenvolver ferramentas para o sistema de neuronavegação InVesalius Navigator. As funcionalidades adicionadas foram: i) suporte para três tipos de rastreadores espaciais; ii) sincronização da EMT com o neuronavegador; iii) guia para o reposicionamento da bobina. Além disso, com intuito de contornar a necessidade de utilizar a imagem de ressonância magnética foram realizados estudos para a substituição por uma imagem padrão. Na parte de desenvolvimento, experimentos de caracterização foram realizados para validação das ferramentas. O sistema de neuronavegação apresentou-se intuitivo e de fácil portabilidade. Além disso, a precisão obtida foi semelhante à de sistemas comerciais. Os erros de localização foram inferiores a 3 mm, considerados aceitáveis para aplicações clínicas. Na segunda parte, procedimentos que não exigem extrema precisão, como a localização e digitalização do *hotspot*, a variabilidade foi considerada aceitável. Portanto, a utilização da imagem média mostrou-se uma possível alternativa para as imagens de ressonância magnética

.

Palavras-chave: Neuronavegação. Estimulação Magnética Transcraniana. Instrumentação.

ABSTRACT

MATSUDA, Renan Hiroshi. **Development of functionalities for InVesalius Navigator and comparison of structural neuroimaging with standard MNI brain for EMTn**. 2018. 85 f. Tese (Mestrado $\rightarrow$ Programa de Pós-graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia). $\rightarrow$ Departamento de Física da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto; 2018.

Neuronavigation is a computer image-guided technique to locate surgical instruments related to brain structures. The transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive brain stimulation method, it has been used for clinical purposes, treating neurological disorders, and also for research purpose, studying cortical brain function. However, the use of TMS is highly dependent on coil position and orientation related to brain structures. The navigated TMS (nTMS) is a combined technique of neuronavigation system and TMS, this technique allows tracking TMS coil by image guidance. Yet, nTMS is not widely used, either in research and in the clinical environment, due to the high cost, magnetic resonance imaging requirement, complexity, and low portability of commercial TMS systems. Thus, the aim of this dissertation was to develop tools for the neuronavigator system InVesalius Navigator, such as: i) support for three types of spatial trackers; ii) synchronization of the TMS with the neuronavigator; iii) guide for coil repositioning. In addition, in order to overcome the magnetic resonance imaging requirement, studies were made to replace it with a standard brain image. In the development part, characterization experiments were done to validate the new functionalities. Therefore, the accuracy obtained was similar to commercial systems. Localization errors were less than 3 mm considered acceptable for clinical applications. In the second part, for procedures that do not require extreme accuracy, such as the location and scanning of the hotspot, the variability was considered acceptable. Therefore, the use of the standard brain image was a possible alternative for magnetic resonance imaging.

Keywords: Neuronavigation. Transcranial Magnetic Stimulation. Instrumentation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Captura da tela do software InVesalius, as imagens axial, coronal e sagital são mostradas assim como a reconstrução tridimensional do osso e da pele, em verde e laranja respectivamente.	26
Figura 2: Método de obtenção da base E' , onde é possível identificar os pontos $P1$, $P2$ e $P3$, os vetores auxiliares e os vetores $v1$, $v2$ e $v3$	28
Figura 3: Representação dos erros associados aos pontos fiduciais, erro de localização fiducial (FLE) (esquerda), erro de registro fiducial (centro) (FRE) e erro de registro do alvo (TRE) (centro) (adaptado de (FITZPATRICK; WEST, 2001)).	29
Figura 4: Rastreador espacial MicronTracker, mostrando a ponteira, diversos tipos de marcadores e a unidade de processamento com as câmeras. Adaptado do manual de desenvolvedor MTC 3.5, 2009.	31
Figura 5: Rastreador espacial Patriot mostrando as antenas receptoras, transmissora, a ponteira e unidade de processamento, adaptado do manual do usuário Patriot, 2008.	32
Figura 6: Rastreador espacial Fastrak, cubo de maior tamanho é a antena transmissora e o de menor tamanho é a antena receptora. A unidade de processamento e a fonte de alimentação também são mostradas. Figura adaptada do manual do usuário Fastrak, 2009.	32
Figura 7: Tela InVesalius Navigator, a esquerda está a aba para criação e edição dos marcadores.	34
Figura 8: A esquerda o modelo 3D da <i>search coil</i> , a direita a <i>search coil</i> montada e acoplada na bobina de EMT.	35
Figura 9: Diagrama do circuito eletrônico de sincronização da EMT com o EMG e o neuronavegador.	37
Figura 10: Imagem do fantoma de acrílico. O sistema de coordenadas indica o eixo superior-inferior (SI), esquerda-direita (LR) e anterior-posterior (AP).	39
Figura 11: Esquema experimental da caracterização do MTC. 1) Dispositivo MTC; 2) Fantoma; 3) Sensor de referência fixado no fantoma; 4) Ponteira para realizar a navegação.	39

Figura 12: Captura de tela do InVesalius Navigator com as fatias do fantoma em vista coronal, sagital e axial e uma reconstrução 3D dos pontos que representam os cruzamentos dos fios. Os pontos foram utilizados para a caracterização do sistema; os marcadores verdes representam os fiduciais utilizadas para o co-registro e o marcador vermelho na localização em tempo real da ponteira do dispositivo de rastreamento.41

Figura 13: Esquema da aquisição das coordenadas do fantoma. Começando pelo plano em azul, seguido do vermelho, laranja e por último amarelo.....42

Figura 14: Tela do InVesalius Navigator com as coordenadas coletadas.....42

Figura 15: A figura da direita é a interface de co-registro da bobina, assim que os pontos são coletados o marcador muda da cor vermelha para verde. A figura da esquerda é uma foto do procedimento experimental de coletar os pontos da bobina, a qual está fixada e estática em um braço mecânico.....44

Figura 16: Tela do InVesalius Navigator demonstrando a criação de um alvo para EMT, assim que o alvo é definido é criado uma bobina modelo na posição e orientação que a bobina deve ser reposicionada.....45

Figura 17: Tela do InVesalius Navigator demonstrando o guia para reposicionamento da bobina de EMT, a direita estão as bobinas auxiliares para o reposicionamento da bobina de estimulação.....47

Figura 18: Tela do InVesalius Navigator, assim que a bobina é posicionada na localização do alvo, os modelos de bobina mudam de cor para verde.....47

Figura 19: Distribuição de TRE estimada para o fantoma cúbico usado para caracterização do InVesalius Navigator com MTC (A), InVesalius Navigator com Patriot (B), NBS 3.2 com Spectra (C) e NBS 4.3 com Vicra (D). Os marcadores vermelhos representam a localização dos pontos fiduciais e os quatro planos estão localizados ao longo da direção RL do fantoma acrílico. TRE para cada ponto é representado com a escala de cores.52

Figura 20: Distribuição de erros de acurácia medida para InVesalius Navigator com dispositivos MTC (A) e Patriot (B), e para NBS 3.2 com Spectra (C) e NBS 4.3 com Vicra (D). As coordenadas do marcador correspondem aos fios do cruzamento no fantasma acrílico avaliado com a ponteira do dispositivo de rastreamento durante a neuronavegação. Os marcadores vermelhos representam a localização dos pontos fiduciais e a escala de cores representa o erro de acurácia.53

Figura 21: Medições de erro de acurácia do InVesalius Navigator com MTC (Inv-MTC) e Patriot (Inv-Patriot) e NBS 3.2 com Spectra (NBS3.2-Spectra) e NBS 4.3 com Vicra (NBS4.3-Vicra). * $P < 0,05$ 54

Figura 22: Diferença das medidas de translação e dos ângulos de rotação em relação ao alvo, durante a navegação com InVesalius Navigator conectado a MTC e Patriot. A linha contínua representa a média e a linhas tracejada 1,96 vezes o desvio padrão (intervalos de 95%) para cada coordenada..... 58

Figura 23: Diferença para o alvo, *hotspot*, na translação e nos ângulos rotação (*yaw*, *pitch* e *roll*) no experimento de reposicionamento da bobina de estimulação no alvo. * $P = 0,005$.59

Figura 24: Esquema ilustrando a localização dos ventres dos músculos estudados. A esquerda está o músculo FRC, no centro o músculo ADM e a direita o músculo FCP. Adaptado de Barbero et al., 2012..... 66

Figura 25: Tela do InVesalius Navigator demonstrando a reconstrução 3D da cabeça, junto com o cérebro do voluntário..... 67

Figura 26: Bobina de estimulação magnética transcraniana com os sensores do rastreador espacial fixados..... 68

Figura 27: Setup experimental. À esquerda estão os softwares do EMG e de neuronavegação, no centro o amplificador do EMG e o circuito de trigger. Na direita estão o voluntário, o rastreador espacial MTC e a bobina de EMT..... 69

Figura 28: Tela do InVesalius Navigator com a IRM carregado do sujeito 10. O ponto vermelho no cérebro representa a posição do cruzamento das cruzes vermelha nas imagens axial, coronal e sagital. Localizado no centro superior do giro pré-central. O ponto amarelo é o *hotspot* do músculo FRC, o verde é o ADM e o azul é o FCP. 70

Figura 29: Tela do InVesalius Navigator com o MNI carregada. O ponto vermelho no cérebro representa a posição do cruzamento das cruzes vermelha nas imagens axial, coronal e sagital. Localizado no centro superior do giro pré-central. O ponto amarelo é o *hotspot* do músculo FRC, o verde é o *hotspot* do ADM e o azul é o *hotspot* de FCP, todos respectivos ao sujeito 10. 70

Figura 30: Gráfico da distância Euclidiana entre o *hotspot* e o centro superior do córtex motor para cada um dos três músculos analisados, comparando as duas modalidades de imagens. * $P < 0,05$ 73

Figura 31: Tela do InVesalius Navigator com as imagens do MNI carregadas e apresentando os *hotspots* de todos voluntários. A esfera vermelha é o giro pré-central, amarelo é o *hotspot* do músculo FRC, o verde é o ADM e o azul é o FCP. 74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: FRE e TRE máximo, 95° percentil, erro de acurácia médio e erro de precisão médio para cada sistema de navegação.	51
Tabela 2: Repetibilidade representado pelo desvio padrão e %StudyVar estimado para o estudo de Gage R & R.	57
Tabela 3: Distância Euclidiana média entre a estrutura anatômica e os <i>hotspots</i> dos músculos FCP, ADM e FRC. Em seguida, valores mínimos e máximos da distância Euclidiana	72

LISTA DE SIGLAS

%StudyVar	Porcentagem da variação do estudo
ANOVA	Análise de variância
EEG	Eletroencefalografia
EIP	Infravermelho próximo
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EMTn	Estimulação magnética transcraniana navegada
FLE	Erro de localização fiducial
FRE	Erro de registro fiducial
M1	Córtex motor primário
MEG	Magnetoencefalografia
MNI	Montreal Neurological Institute
IRM	Imagens de ressonância magnética
MTC	MicronTracker
PEM	Potencial evocado motor
SDK	Kits de Desenvolvimento de Software
TRE	Erro de registro do alvo
VTK	Visualization Toolkit 6.3

SUMÁRIO

Agradecimentos	7
Resumo	8
Abstract.....	9
Lista de figuras	10
Lista de tabelas	14
Lista de siglas	15
1. Teoria e conceitos gerais	18
1.1. Neuronavegação.....	19
1.2. Estimulação magnética transcraniana	21
1.3. Estimulação magnética transcraniana navegada	23
2. Objetivos	24
2.1.1. Objetivos específicos	24
3. Desenvolvimento de funcionalidades para o InVesalius Navigator.....	25
3.1. Introdução	26
3.2. Materiais e métodos	30
3.2.1. Comunicação entre InVesalius Navigator e os rastreadores espaciais	33
3.2.2. Sincronização da EMT com o InVesalius Navigator	34
3.2.1. Caracterização do InVesalius Navigator	38
3.2.1. Desenvolvimento do co-registro de objeto	44
3.2.2. Validação do posicionamento da bobina de estimulação	48
3.2.3. Reposicionamento da bobina de estimulação no alvo	49
3.3. Resultados e discussões	50
3.4. Conclusão.....	61
4. Comparação neuroimagens médias (MNI) e individuais (MRI).....	62
4.1. Introdução	63
4.2. Materiais e métodos	64

4.2.1.	População de estudo	64
4.2.2.	Equipamentos utilizados.....	64
4.2.3.	Procedimentos experimentais	65
4.2.4.	Análise dos dados	71
4.3.	Resultados e discussões	72
4.4.	Conclusão.....	76
5.	Conclusões gerais e perspectivas futuras	77
6.	Referências	78

1. TEORIA E CONCEITOS GERAIS

1.1. NEURONAVEGAÇÃO

Neuronavegação é uma técnica de visualização computacional da localização de instrumentos cirúrgicos em relação às estruturas neuronais durante um procedimento operatório. A localização das estruturas neuronais é dada através da reconstrução tridimensional das neuroimagens, que podem ser de tomografia computadorizada ou de ressonância magnética. Os sistemas de neuronavegação foram desenvolvidos para auxiliar os neurocirurgiões na execução de cirurgias de alta complexidade, com a finalidade de aumentar a precisão dos procedimentos, reduzir danos a regiões eloquentes e assim favorecer o prognóstico dos pacientes (HAASE, 1999; ORRINGER; GOLBY; JOLESZ, 2012; ROSLER et al., 2014). O princípio de funcionamento de um sistema de neuronavegação é dado a partir de um modelo matemático que descreve o sistema de coordenadas real, da estrutura do crânio por exemplo, para o sistema de coordenadas virtual, isto é, para o sistema de coordenadas das imagens tomográficas do crânio e consequentemente de todas as suas estruturas internas (GRUNERT et al., 2003). A interação entre os instrumentos cirúrgicos e o sistema de neuronavegação é estabelecida por equipamentos de rastreamento espacial, cuja função é fornecer a posição e orientação de sensores que serão fixados nos equipamentos utilizados.

No entanto, o grande potencial da navegação virtual impulsionou sua utilização fora das salas de cirurgias. No âmbito da pesquisa experimental e clínica, esta ferramenta começou a ser utilizada para localização das estruturas cerebrais em procedimentos não invasivos de intervenção e estudo do cérebro. Neste contexto, cabe destacar a estimulação magnética transcraniana (EMT) (BOROOJERDI et al., 1999b; AHDAB et al., 2010; JULKUNEN, 2014); eletroencefalografia (EEG) (MURTHY et al., 2014; CHIARELLI et al., 2015); magnetoencefalografia (MEG) (LITTLE; BOE; BARDOUILLE, 2014); e espectroscopia no infravermelho próximo (EIP) (TSUZUKI; DAN, 2014). Incorporando a neuronavegação às técnicas de estudo funcional do cérebro, é possível registrar e localizar os sensores (EEG, MEG e EIP) e a bobina de estimulação (EMT) de maneira não invasiva com referência a estruturas anatômicas de cada indivíduo.

Apesar do vasto campo de aplicações e de sua evidente importância, a neuronavegação ainda é relativamente pouco difundida mundialmente. Os principais fatores limitantes são o alto custo dos sistemas comerciais, que em geral variam de US\$ 50.000,00 a US\$ 300.000,00, a necessidade de um equipamento para imagens de ressonância magnética (IRM) ou para

tomografia computadorizada e a baixa portabilidade do sistema. Sendo assim, é de suma importância o desenvolvimento de alternativas de custo reduzido e manuseio simplificado para difundir a tecnologia de neuronavegação em centros de pesquisa e hospitais.

Até o momento, poucas alternativas de neuronavegadores têm sido apresentadas com a proposta de distribuição gratuita e código aberto, dentre as alternativas estão o SlicerIGT (FEDOROV et al., 2012) e o Invesalius Navigator (SOUZA et al., 2010). O SlicerIGT foi idealizado por David Gering em 1999 (GERING, 1999) e vem sendo desenvolvido principalmente por pesquisadores do Massachusetts Institute of Technology e do Brigham and Women's Hospital da Harvard Medical School. Por sua vez, o InVesalius Navigator foi proposto inicialmente em 2008 por André Peres e Victor Hugo Souza (PERES et al., 2010), e vem sendo desenvolvido no Departamento de Física da Universidade de São Paulo, em parceria com o Departamento de Tecnologias Tridimensionais do Centro de Tecnologia da Informação (CTI) Renato Archer, em Campinas. Ambos os programas possuem código-fonte aberto, multi-plataforma, com ferramentas para visualização e processamento de imagens médicas, e interface para neuronavegação com múltiplos rastreadores espaciais. Dentre as peculiaridades de cada um, destacam-se o grande número de extensões para processamento de IRM desenvolvidas para o SlicerIGT e a ativa comunidade que contribui frequentemente para desenvolvimento de novas funcionalidades. Em contrapartida, o InVesalius Navigator é traduzido para 22 idiomas e possui ferramentas específicas para neuronavegação em experimentos de EMT e EEG. Atualmente, o InVesalius Navigator está sendo utilizado pelo Etkin Lab do Departamento de Psiquiatria e Ciências Comportamentais da Stanford University (EUA), pelo Instituto de Medicina Digital da Southern Medical University (China), pelo Instituto Internacional de Neurociências Edmond e Lily Safra (Natal, Brasil) e pelo Núcleo de Pesquisas em Neurociências e Reabilitação motora do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ (Rio de Janeiro, Brasil).

1.2. ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

A EMT é uma importante ferramenta para estimulação cerebral não-invasiva (HALLETT, 2000; WASSERMANN; ZIMMERMANN, 2012a). Pulsos magnéticos gerados por uma bobina posicionada no escalpo induzem campos elétricos no tecido cortical, despolarizando neurônios. A bobina posicionada sobre o córtex motor primário (M1) gera potenciais de ação que percorrem o trato corticoespinhal atingindo os neurônios motores espinhais e, por último, o músculo alvo. A atividade mioelétrica produzida em resposta ao pulso magnético é denominada potencial evocado motor (PEM) e é comumente adquirida por eletromiografia de superfície (EMG) (WASSERMANN et al., 1992a; ROSSINI; ROSSI, 1998).

O princípio físico da EMT segue as leis eletromagnéticas de indução (WASSERMANN; ZIMMERMANN, 2012b). Pela lei de Biot-Savart, equação 1, a intensidade do campo magnético é diretamente proporcional à corrente aplicada, isto é, quanto maior a corrente maior será o campo magnético. Porém, a fonte de ativação é dada pelo campo elétrico induzido no tecido. Logo, uma alta corrente é conduzida pela bobina, em um curto intervalo de tempo, pois, segundo a lei de indução de Faraday, equação 2, o campo elétrico é proporcional à variação de campo magnético. Como os tecidos biológicos têm permeabilidade magnética semelhante à do vácuo, o campo magnético penetra pelo couro cabeludo e pelo crânio, e induz um campo elétrico na superfície cortical condutora. Por sua vez, o campo elétrico influencia as partículas carregadas no meio condutor do córtex cerebral, por exemplo, membranas do neurônio, criando um fluxo de corrente, como na equação 3, e consequentemente despolarizando os neurônios na região aplicada. A intensidade média do campo magnético gerado pela EMT é de 2 teslas, porém depende da geometria da bobina e da qualidade do equipamento. O circuito simplificado da EMT é composto por três componentes: um capacitor, um indutor (bobina de estimulação) e um tiristor para o chaveamento.

$$\vec{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} i \oint_C \frac{d\vec{l} \times \hat{r}}{r^2} \quad (1)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (2)$$

$$\vec{J} = \sigma \vec{E}, \quad (3)$$

onde $\vec{E}$ é o campo elétrico, $\vec{B}$ o campo magnético, $\vec{J}$ a densidade de corrente e σ a condutividade do tecido.

Para obter a resposta desejada, as aplicações de EMT exigem o estabelecimento prévio de uma série de parâmetros, como a intensidade do pulso e o posicionamento da bobina. Este último item merece destaque, uma vez que a técnica envolve grandezas físicas e campos que possuem sentido e direção de propagação (ROTH; BASSER, 1990; PELL; ROTH; ZANGEN, 2011). Já é conhecido que o ângulo ótimo da bobina de estimulação é de 45° em relação ao eixo anteroposterior (BRASIL-NETO et al., 1992a; SOUZA et al., 2017), logo, é primordial a monitoração do posicionamento e da angulação da bobina.

1.3. ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NAVEGADA

Para auxiliar no posicionamento da bobina de EMT, uma combinação entre neuronavegação e EMT é utilizada, chamada de estimulação magnética transcraniana navegada (EMTn). Essa técnica permite o monitoramento em tempo real da bobina de EMT em relação às neuroimagens. A EMTn permite considerar as diferenças anatômicas entre os indivíduos para posicionamento da bobina sobre o sítio investigado. Além da localização da bobina, a neuronavegação também permite ajustar a orientação ótima e a inclinação do campo de estimulação em relação ao escalpo (CINCOTTA et al., 2010; BASHIR et al., 2013; KALLIONIEMI; KÖNÖNEN; JULKUNEN, 2015). A EMTn reduz a variabilidade entre os resultados de mapeamento motor (JULKUNEN et al., 2009), facilita a análise dos resultados entre grupos de sujeitos, e também a análise entre diferentes técnicas de investigação, como em conjunto com a IRM funcional (IRMf) (BOROOJERDI et al., 1999a). Em aplicações clínicas de EMT repetitiva, o posicionamento mais preciso com a neuronavegação tem levado a melhores prognósticos nos tratamentos de depressão (FOX et al., 2012; MYLIUS et al., 2013), tinnitus (LANGGUTH et al., 2010; LEFAUCHEUR et al., 2012) e de outras patologias neurológicas (GOTO et al., 2008; OHN et al., 2012). No entanto, há uma relevante carência de sistemas de neuronavegação de baixo custo e fácil portabilidade para auxiliar a aplicação de EMT em rotina clínica e de pesquisa, o que ressalta a importância do InVesalius Navigator neste cenário.

Dentre as funcionalidades do InVesalius Navigator, as ferramentas disponíveis para EMTn são o co-registro e monitoramento da bobina de estimulação e digitalização dos sítios de interesse, tanto para planejamento quanto para análise posterior.

2. OBJETIVOS

O presente estudo visa desenvolver e aprimorar ferramentas no sistema de neuronavegação InVesalius Navigator para uso em estimulação magnética transcraniana navegada. Além disso, visa avaliar a localização do *hotspot* obtido através da neuronavegação utilizando a respectiva imagem estrutural do voluntário e compara-la com o posicionamento obtido utilizando a imagem do cérebro padrão MNI.

2.1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver e implementar as bibliotecas de comunicação entre o InVesalius Navigator e três diferentes modelos de rastreadores espaciais;
- Desenvolver um método para sincronização do pulso de EMT com o InVesalius Navigator;
- Estimar a precisão e acurácia do InVesalius Navigator e compara-lo com sistemas de neuronavegação comerciais;
- Desenvolver as ferramentas computacionais para controlar e reposicionar a posição e orientação da bobina de estimulação;
- Validação do posicionamento da bobina e controle da orientação;
- Estimar a precisão e acurácia do reposicionamento da bobina de estimulação;
- Comparar o posicionamento dos *hotspots* de três músculos com o giro pré-central para a IRM e o MNI.

3. DESENVOLVIMENTO DE FUNCIONALIDADES PARA O INVESALIOUS NAVIGATOR

3.1. INTRODUÇÃO

InVesalius (MORAES et al., 2012) é um software desenvolvido para auxiliar diagnósticos e planejamentos cirúrgicos tanto na área médica quanto odontológica. A partir de imagens providas de tomografia computadorizada ou ressonância magnética é possível importar e manipular essas imagens de maneira simples e ágil. O software permite realizar reconstruções tridimensionais, segmentar, realizar medidas lineares, angulares, volumétricas dentre outras funcionalidades. O InVesalius é um software livre, ou seja, gratuito e de código fonte aberto, permitindo contribuições diretas de programadores e usuários para o seu aperfeiçoamento.

Figura 1: Captura da tela do software InVesalius. As imagens axial, coronal e sagital são mostradas, assim como a reconstrução tridimensional do osso e da pele, em verde e laranja respectivamente.

Pela fácil e intuitiva manipulação de neuroimagens, o InVesalius apresentou-se como a plataforma ideal para o desenvolvimento de um sistema de neuronavegação. Desde de 2008 o laboratório de Biomagnetismo da Faculdade de Filosofia, Ciência e Letras de Ribeirão Preto – USP, em parceria com o Departamento de Tecnologias Tridimensionais do Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer, da cidade de Campinas, vêm desenvolvendo o

neuronavegador InVesalius Navigator. Mais especificamente, o InVesalius Navigator é um sistema de neuronavegação focado para utilização da estimulação magnética transcraniana.

Sistemas de neuronavegação exigem a utilização de equipamentos de rastreamento espacial. Os rastreadores espaciais (ROETENBERG et al., 2007) permitem monitorar com 6 graus de liberdade a posição e orientação de um objeto em relação a um referencial. O princípio de funcionamento de um rastreador é baseado em três instrumentos: uma fonte geradora, um sensor que recebe o sinal e uma unidade de processamento que faz os cálculos e a comunicação com o computador. Para cada tipo de rastreador existe uma determinada biblioteca ou módulo que permite a comunicação entre sua unidade e o neuronavegador em questão.

O processo matemático que permite estabelecer uma ligação entre o rastreador espacial e a imagem médica é o co-registro. No InVesalius ele é feito a partir do cálculo de uma matriz mudança de base, dado pelos passos a seguir:

Sendo duas bases de coordenadas (E e H), ambas representando o mesmo espaço $\mathbb{R}^3$, a base E define o espaço para as coordenadas virtuais da imagem e a base H define o espaço para as coordenadas físicas do rastreador espacial.

Criando dois vetores auxiliares, a partir de três pontos (P_1 , P_2 e P_3), temos:

$$\vec{v}_1^{aux} = P_2 - P_1 \quad (4)$$

$$\vec{v}_2^{aux} = P_3 - P_1 \quad (5)$$

Fazendo a projeção de $\vec{v}_2^{aux}$ em $\vec{v}_1^{aux}$ é obtido um ponto Q sobre a reta que contém $\vec{v}_1^{aux}$ e assim obtemos dois vetores ortogonais entre si, dividindo os vetores pelos seus módulos, obtém-se os versores $\hat{v}_1$ e $\hat{v}_2$.

$$\hat{v}_1 = \frac{P_1 - Q}{|P_1 - Q|} \quad (6)$$

$$\hat{v}_2 = \frac{P_3 - Q}{|P_3 - Q|} \quad (7)$$

Fazendo um produto vetorial entre estes dois versores, obtém-se um terceiro versor $\hat{v}_3$ ortogonal a $\hat{v}_1$ e $\hat{v}_2$.

$$\hat{v}_3 = \hat{v}_1 \times \hat{v}_2 \quad (8)$$

Os três versores obtidos são, portanto, linearmente independentes e assim formam uma base vetorial (E'), sendo assim é possível fazer uma transformação de pontos da base E' para a base E através de uma matriz (M) de mudança de base.

$$M = \begin{bmatrix} \hat{v}_{1,1} & \hat{v}_{1,2} & \hat{v}_{1,3} \\ \hat{v}_{2,1} & \hat{v}_{2,2} & \hat{v}_{2,3} \\ \hat{v}_{3,1} & \hat{v}_{3,2} & \hat{v}_{3,3} \end{bmatrix} \quad (9)$$

O mesmo procedimento pode ser feito para se criar uma base H' a partir dos pontos (Q_1 , Q_2 e Q_3) e assim uma matriz (N) de transformação de H' para H . Os pontos Q_i e P_i são correspondentes e assim as bases H' e E' representam as mesmas bases, porém em espaços diferentes (virtual da imagem e real do rastreador espacial).

Desse modo é possível levar um ponto da base H para a base H' (que é também a base E') e então da base E' para a base E do seguinte modo:

$$P_E = O_E + (M^{-1} \cdot N)(P_H - O_H) \quad (10)$$

onde P_E é o ponto na base E (espaço da imagem), P_H é o ponto na base H (espaço do rastreador espacial), O_E e O_H são as origens das bases E e H respectivamente.

Figura 2: Método de obtenção da base E' , onde é possível identificar os pontos P_1 , P_2 e P_3 , os vetores auxiliares e os vetores $\vec{v}_1$, $\vec{v}_2$ e $\vec{v}_3$.

Os principais fatores que influenciam a acurácia da neuronavegação são o método de co-registro, as especificações técnicas dos dispositivos de rastreamento, os parâmetros da imagem e os eventos clínicos (STEINMEIER et al., 2000). Em um sistema de neuronavegação existem basicamente quatro tipos de erros associados. São estes o erro de localização fiducial (da sigla em inglês FLE), erro de registro fiducial (da sigla em inglês FRE), erro de registro do alvo (da sigla em inglês TRE) e o *brain shift*. Observando a Figura 3, temos:

- O erro de localização fiducial (FLE) mensura a distância entre sua posição real, círculos, um seu ponto fiducial, círculos tracejados (FITZPATRICK; WEST, 2001).
- O erro de registro fiducial (FRE) mensura a distância obtida entre um ponto fiducial em um espaço, quadrados tracejados, e outro espaço, círculos tracejados, após o co-registro, ou seja, é a raiz média quadrática entre os pontos obtidos com um rastreador espacial e sua respectiva representação em uma imagem (FITZPATRICK; WEST, 2001).
- O erro de registro do alvo (TRE) mensura a distância entre a localização anatômica no espaço real, quadrado sólido, de seu correspondente ponto anatômico no espaço da imagem, círculo sólido (FITZPATRICK; WEST, 2001).
- O *brain shift* é erro da movimentação do cérebro durante os procedimentos cirúrgicos (KUEHN et al., 2008).

Figura 3: Representação dos erros associados aos pontos fiduciais, erro de localização fiducial (FLE) (esquerda), erro de registro fiducial (FRE) e erro de registro do alvo (TRE) (centro) (adaptado de (FITZPATRICK; WEST, 2001)).

O erro de acurácia de sistemas de neuronavegação é dado pelo somatório de todos os fatores que influenciam a técnica. Espera-se que um sistema de neuronavegação possua um limite superior do erro de acurácia de 3 a 4 mm (KUEHN et al., 2008).

3.2. MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os algoritmos desenvolvidos para o InVesalius Navigator foram escritos em linguagem Python 2.7, utilizando principalmente a biblioteca gráfica *Visualization Toolkit* 6.3 (VTK), biblioteca wxPython 3.0.2 para interface gráfica, Nibabel 2.0 para manipulação de neuroimagens e Numpy 1.11 para manipulações numéricas e matriciais.

Foram desenvolvidas novas funcionalidades para o sistema, dentre elas estão a comunicação com diferentes modelos de rastreador espacial, o aprimoramento da criação e da manipulação de marcadores esféricos no volume 3D e a opção de adicionar e co-registrar objetos durante a navegação.

O InVesalius Navigator foi desenvolvido para se comunicar com diferentes sistemas de rastreamento espacial. Sendo eles, os dispositivos ópticos fabricados pela ClaronNav Inc. e dispositivos eletromagnéticos fabricados pela Polhemus.

O sistema óptico utilizado foi o MicronTracker (MTC) Sx60 (ClaronNav Technology Inc. - Canada), Figura 4. O dispositivo conta com duas câmeras e a unidade de processamento. O princípio de funcionamento é baseado na detecção de marcadores a partir do processamento das imagens das duas câmeras, esquerda e direita, detectando e correlacionando padrões visuais que correspondem aos modelos de marcadores do banco de dados. Cada ponto alvo em um marcador deve ser reconhecido corretamente em cada uma das duas imagens. Uma vez localizado, através de processamentos internos de triangularização, ou estereoscopia, é realizado o cálculo da posição do mesmo, retornando assim a posição e orientação de cada marcador em relação às câmeras. A ausência de fios no rastreamento óptico e a possibilidade de se criar qualquer objeto como ponteira, desde que possua um marcador, confere maior versatilidade ao sistema. No entanto, é preciso que as figuras estejam sempre direcionadas para as lentes, caso contrário os pontos deixam de ser reconhecidos e capturados, impossibilitando a navegação.

Figura 4: Rastreador espacial MicronTracker, mostrando a ponteira, diversos tipos de marcadores e a unidade de processamento com as câmeras. Adaptado do manual de desenvolvedor MTC 3.5, 2009.

Os localizadores eletromagnéticos funcionam a partir de campos próximos de baixa frequência produzidos por três antenas do transmissor, que são detectadas por outras três antenas em um receptor estacionário. Essa excitação no receptor fornece os dados necessários para que um algoritmo matemático calcule a sua posição e orientação relativa ao transmissor. A comunicação foi desenvolvida para o equipamento Patriot, Figura 5, e para o equipamento FASTRAK, Figura 6, ambos do fabricante Polhemus (Polhemus, Colchester, VT, EUA).

Figura 5: Rastreador espacial Patriot mostrando as antenas receptoras, transmissora, a ponteira e unidade de processamento, adaptado do manual do usuário Patriot, 2008.

Figura 6: Rastreador espacial Fastrak, cubo de maior tamanho é a antena transmissora e o de menor tamanho é a antena receptora. A unidade de processamento e a fonte de alimentação também são mostradas. Figura adaptada do manual do usuário Fastrak, 2009.

3.2.1. COMUNICAÇÃO ENTRE INVESALIUS NAVIGATOR E OS RASTREADORES ESPACIAIS

A comunicação entre o InVesalius Navigator e os dispositivos são gerenciadas através de bibliotecas fornecidas pelo Kits de Desenvolvimento de Software (SDK) de cada fabricante. Para cada dispositivo, foi desenvolvido um código em C++ com o objetivo de estabelecer a comunicação entre as bibliotecas do rastreador espacial com o InVesalius Navigator. A estrutura do código foi padronizada para todos os dispositivos e a sua elaboração foi feita em três módulos, sendo o primeiro módulo responsável por inicializar e estabelecer a comunicação com o rastreador. O segundo módulo para finalizar e desativar a comunicação com o rastreador. E o terceiro módulo para coletar as coordenadas do rastreador e retorna-las para o usuário.

Para habilitar o acesso ao SDK com Python, foram desenvolvidas bibliotecas de *wrapping*. Uma combinação de CMake (Kitware, Inc., Clifton Park, NY, EUA), Swigwin (Universidade de Utah, Salt Lake City, UT, EUA) e Visual Community 2015 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) foi usada para gerar e compilar os códigos em C++ e o código-fonte de cada SDK, resultando em um pacote Python. Através desse pacote gerado, o InVesalius Navigator possui acesso às coordenadas dos sensores do rastreador espacial escolhido. Uma vez que nenhum código fonte comercial é acessível dentro das bibliotecas *wrappers*, todas as empresas aprovaram a distribuição.

Para utilizar o software CMake foi criado um arquivo de configuração chamado CmakeLists.txt, definindo assim as ferramentas que o CMake irá utilizar, como o código em C++ criado, as bibliotecas do Python e também o diretório do SWIG. Para utilizar o SWIG a partir do CMake foi criado um arquivo de cabeçalho, fornecendo informações sobre quais funções e bibliotecas em C++ que deverão ser traduzidas para Python. Tendo em mãos todos os arquivos necessários para executar o CMake foi criada a solução para o Visual Studio 2015.

A solução criada para o Visual Studio 2015 foi compilada e executada, resultando em um arquivo no formato Python e um arquivo no formato .pyd. Esses arquivos são a biblioteca em Python que executa as funções do rastreador espacial. O nome dado às bibliotecas foram polhemus, polhemusFT e pyclaron para o Patriot, Fastrak e MicronTracker, respectivamente.

3.2.2. SINCRONIZAÇÃO DA EMT COM O INVESALIUS NAVIGATOR

Outra funcionalidade que foi aprimorada é a criação de marcadores esféricos no volume 3D durante a navegação. A criação de marcadores pode ser executada clicando no botão correspondente, com isso será criado um marcador no volume 3D na atual posição das cruzes vermelhas das imagens anatômicas, Figura 7.

Figura 7: Tela InVesalius Navigator. À esquerda está a aba para criação e edição dos marcadores.

Durante experimentos de mapeamento motor utilizando EMT é fundamental que a posição e orientação da bobina seja gravada no momento do estímulo. Para isso, o aprimoramento proposto foi a possibilidade que a criação de marcadores seja feita através de dispositivos externos, no caso uma bobina de EMT, e não apenas através do botão no software. Com isso, os procedimentos de mapeamento são automatizados, visto que a localização de cada estímulo é gravada.

Para sincronização dos pulsos de EMT e o sistema de neuronavegação foi desenvolvido um circuito de trigger, cujo sensor utilizado foi uma *search coil*. É um tipo de sensor magnético composto por uma bobina, o seu princípio de funcionamento é baseado na lei de indução de Faraday. Resultando que a tensão induzida pelo sensor, e , é dado por:

$$e = -N \times S \frac{dB}{dt} \quad (11)$$

onde N é o número de espiras da bobina, S é a área de detecção e $\frac{dB}{dt}$ é a variação de campo magnético ao longo do tempo.

A estrutura da *search coil* foi desenvolvida através de um objeto 3D utilizando o software TinkerCad (Autodesk, EUA), com dimensões de 10mm de raio interno, 13mm de raio externo, 5mm de altura e 3mm de altura da ranhura de enrolamento da bobina, Figura 8, resultando em um detector que se encaixa perfeitamente na cavidade da bobina de estimulação. Sua produção foi feita na impressora de modelagem de deposição fundida Prusa i3 (Rep Rap, China). O material utilizado foi o acrílonitrila butadieno estireno (ABS). O enrolamento da bobina contou com cinco espiras de fio de cobre de diâmetro de 0,3mm.

Como a variação de campo magnético gerada pelo pulso de EMT é muito intensa, aproximadamente 2T, e varia em um intervalo de tempo muito rápido, aproximadamente 50 μ s, o sinal produzido é intenso suficiente para excitar um circuito de detecção.

Figura 8: À esquerda o modelo 3D da *search coil*, à direita a *search coil* montada e acoplada na bobina de EMT.

O circuito de detecção, Figura 9, foi desenvolvido para detectar o pulso de EMT. Durante o pulso, é possível que ruídos sejam injetados na aquisição do sinal de EMG. Para suprir isso a *search coil* foi isolada utilizando um circuito integrado (CI) optoacoplador 4n25. Esse CI libera um pulso de 5V assim que recebe algum sinal da *search coil* acoplada na bobina de EMT. Para evitar sobrecarga nesse CI foi utilizado um diodo Zener 1N4742A em paralelo.

O tempo de duração desse pulso é proporcional à duração do pulso de EMT, resultando em um pulso curto e de difícil detecção. Para suprir isso, foi utilizado um CI temporizador 4538 para alargar o pulso, deixando-o no padrão Transistor-Transistor Logic (TTL). Esse pulso TTL vai direto para a entrada de trigger do equipamento de EMG. No caso do trigger para o neuronavegador, o pulso TTL vai para um circuito integrado de transformação de TTL para RS232 (MAX232), formato reconhecido pela entrada serial do computador. A alimentação do circuito é feita pela porta USB.

Figura 9: Diagrama do circuito eletrônico de sincronização da EMT com o EMG e o neuronavegador.

3.2.1. CARACTERIZAÇÃO DO INVESALIUS NAVIGATOR

A caracterização do sistema baseia-se em um método experimental para quantificar a precisão e a acurácia do neuronavegador. O experimento realizado foi dividido em duas etapas: uma para preparação dos equipamentos e materiais e a segunda para execução do método de caracterização.

Etapa 1: A fim de caracterizar o InVesalius Navigator, construímos um objeto para simular a cabeça de um indivíduo (sistema real) e criamos um conjunto de imagens por ressonância magnética que correspondesse às características e dimensões do objeto real (sistema virtual). Assim, podemos assumir que os sistemas possuem perfeita correspondência, e que o erro associado à medida pertence aos cálculos de co-registro para navegação e ao equipamento de localização espacial.

O objeto real construído é um fantoma cúbico de acrílico, com $21,10 \pm 0,05$ cm de lado. Em seu interior foram trançados fios de nylon de diâmetro 0,25 mm a cada 10 mm em cada face. Os cruzamentos dos fios formam uma rede de 484 pontos divididos em quatro planos. Em cada plano os pontos distam entre si de $1,00 \pm 0,05$ cm, os planos 1 e 2 distam de 1 cm, os planos 2 e 3 distam de 4 cm e os planos 3 e 4 de 5 cm. O cubo resultante possui $10,00 \pm 0,05$ cm de lado, Figura 10. Neste fantoma real foi fixado um sensor, possibilitando assim a navegação com referência dupla, Figura 11.

Figura 10: Imagem do fantoma de acrílico. O sistema de coordenadas indica o eixo superior-inferior (SI), esquerda-direita (LR) e anterior-posterior (AP).

Figura 11: Esquema experimental da caracterização do MTC. 1) Dispositivo MTC; 2) Fantoma; 3) Sensor de referência fixado no fantoma; 4) Ponteira para realizar a navegação.

O fantoma virtual é composto de um conjunto de 180 imagens simuladas por uma rotina escrita em linguagem MATLAB 2013a (MathWorks Inc., Natick, MT, USA). As imagens simulam uma ressonância magnética estrutural convencional 3D ponderada em T1, com uma matriz de 256 x 256 x 180 e com tamanho de pixel de 1x1x1 mm³. Estes parâmetros foram ajustados de acordo com o cabeçalho padrão DICOM. Cada ponto de cruzamento no fantoma acrílico foi representado por um valor de voxel de 255, assim, o software InVesalius reconstrói as imagens com as mesmas dimensões do sistema real. O conjunto de figuras resulta em um cubo de lado 10,00 cm, contendo 1331 pontos que distam entre si em 1,00 cm.

Etapa 2: O experimento foi realizado em sessões distintas usando o InVesalius Navigator conectado ao MTC e Patriot. Para comparação com dispositivos comerciais, um experimento adicional foi realizado com NBS 3.2 e NBS 4.3 (Nexstim Oy, Helsinki, Finlândia) conectados aos sistemas de rastreamento óptico Polaris Spectra e Vicra (Northern Digital Inc., Canadá), respectivamente.

Inicialmente, foram carregadas as imagens digitais no InVesalius Navigator e o cubo virtual foi reconstruído para visualização nas orientações axial, sagital e coronal, bem como um objeto tridimensional, Figura 12. O procedimento de co-registro foi feito pelo método de mudança de base, selecionando três pontos nas imagens digitais e os pontos correspondentes no sistema real, com o rastreador espacial. Os três pontos fiduciais utilizados foram, as extremidades direita e esquerda, da reta formada pelo cruzamento dos planos posterior e inferior, e o ponto central da reta entre os planos anterior e superior.

Figura 12: Captura de tela do InVesalius Navigator com as fatias do fantoma em vista coronal, sagital e axial e uma reconstrução 3D dos pontos que representam os cruzamentos dos fios. Os pontos foram utilizados para a caracterização do sistema; os marcadores verdes representam os fiduciais utilizadas para o co-registro e o marcador vermelho na localização em tempo real da ponteira do dispositivo de rastreamento.

Utilizando o neuronavegador percorremos os pontos do fantoma real, adquirindo suas coordenadas com o sensor do rastreador espacial. A sequência de aquisição foi respeitada em todos os procedimentos, começando do canto superior esquerdo do fantoma, começando pela cor azul para o primeiro plano, depois vermelho, laranja e por fim amarelo, Figura 13. Logo, cada coleta de pontos do fantoma totalizou 484 pontos coletados, Figura 14. O experimento foi realizado dentro da faixa operacional fornecida pelos fabricantes de todos os dispositivos de rastreamento, 152 cm para Patriot, 115 cm para MTC, 134 cm para Vicra e 240 cm para Spectra. Todo o procedimento foi repetido três vezes.

Figura 13: Esquema da aquisição das coordenadas do fantoma. Começando pelo plano em azul, seguido do vermelho, laranja e por último amarelo.

Figura 14: Tela do InVesalius Navigator com as coordenadas coletadas.

A análise consistiu em calcular o erro relacionado unicamente ao algoritmo de co-registro desenvolvido através do erro de registro fiducial (FRE). Dado a configuração de fiduciais foi estimado o erro de alvo de um ponto no espaço por meio do erro de registro de alvo (TRE). A acurácia geral do sistema e erros de precisão durante o procedimento de navegação foram computados. O FRE foi calculado como a distância média quadrática da raiz das coordenadas dos fiduciais do espaço real após o co-registro com o respectivo ponto fiducial no espaço virtual (FITZPATRICK; WEST; MAURER, 1998), dado por:

$$FRE^2 \equiv \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| (O_E + (M^{-1} \cdot N)(P_{Hi} - O_H)) - P_i \right|^2 \quad (12)$$

onde P_i é o ponto fiducial da imagem i , P_{Hi} o correspondente ponto fiducial na referência do rastreador espacial e n é o número total de pontos fiduciais. Os outros termos seguem a equação 7. Por sua vez, o TRE representa a distância entre um ponto-alvo diferente do fiducial e o seu correspondente após o co-registro. O TRE foi estimado como proposto por Fitzpatrick et al. (1998):

$$\langle TRE^2(r) \rangle \approx \frac{\langle FRE^2 \rangle}{(n-2)} \left(1 + \frac{1}{3} \sum_{k=1}^3 \frac{d_k^2}{f_k^2} \right) \quad (13)$$

onde a configuração dos pontos fiduciais resulta em um eixo diretor k , f_k é a distância quadrática média da raiz entre os pontos fiduciais ao eixo direto e d_k é a distância entre o alvo ao eixo principal. O TRE foi estimado usando o FRE máximo obtido entre todas as repetições da caracterização do determinado dispositivo.

O erro de acurácia foi definido como a distância Euclidiana entre as coordenadas medidas no espaço da imagem durante a navegação e a coordenada real na imagem fantasma simulada. O erro de acurácia média foi estimado em todos os 484 pontos para cada sistema de navegação. A precisão foi estimada como o desvio padrão do erro de acurácia médio.

A análise de variância unidirecional (ANOVA) foi aplicada para investigar como o erro de acurácia diferiu entre os sistemas de navegação. As parcelas residuais não revelaram desvios da normalidade. Tukey HSD foi usado para comparação múltipla *post hoc*. A análise estatística foi realizada através da linguagem R 3.4 (R Core Team, Áustria) e o nível de significância foi estabelecido em 5%.

3.2.1. DESENVOLVIMENTO DO CO-REGISTRO DE OBJETO

A utilização da estimulação magnética transcraniana navegada garante a reprodutibilidade e a repetitividade de experimentos que utilizam a EMT (SPARING et al., 2008; JULKUNEN et al., 2009). O guia para reposicionamento da bobina de EMT foi desenvolvido para o InVesalius Navigator de maneira fácil e intuitiva para o usuário. O procedimento foi dividido em três partes, a primeira para co-registar a bobina, a segunda para criação do alvo de estímulo e a terceira é o posicionamento guiado da bobina.

Durante o procedimento de co-registro do objeto podem ser utilizados dois ou três sensores de rastreamento, o primeiro sensor é de referência e deve ser fixado a uma parte rígida da cabeça, por exemplo testa, o segundo sensor é uma ponteira para registrar os pontos fiduciais e navegar, o terceiro sensor é fixado na bobina. O uso do terceiro sensor é opcional, caso o usuário não o tenha disponível é possível utilizar a ponteira em seu lugar. A interface foi desenvolvida de modo a instruir o usuário dos pontos que devem ser coletados na bobina, Figura 15.

Figura 15: A figura da direita é a interface de co-registro da bobina, assim que os pontos são coletados o marcador muda da cor vermelha para verde. A figura da esquerda é uma foto do procedimento experimental de coletar os pontos da bobina, a qual está fixada e estática em um braço mecânico.

O segundo passo é definir a localização em que serão realizados os estímulos, ou seja, definir o alvo de estimulação. Para isso, o usuário deve posicionar a bobina sobre a região desejada, criar um novo marcador e definir esse marcador como alvo. Quando isso é feito, o sistema guarda a posição e orientação da bobina, no referencial da imagem, naquele instante. Além disso, é criada uma bobina modelo na localização que foi salva, Figura 16.

Figura 16: Tela do InVesalius Navigator demonstrando a criação de um alvo para EMT, assim que o alvo é definido é criada uma bobina modelo na posição e orientação que a bobina deve ser reposicionada.

A parte final é o guia para reposicionamento da bobina, nessa etapa o algoritmo acessa o valor armazenado do alvo e compara com a posição atual da bobina. São criados três modelos de bobinas em orientações diferentes, cujo objetivo é informar visualmente o movimento que deve ser feito na bobina para retornar à posição escolhida como alvo. Para isso, são criadas setas cuja magnitude é proporcional a rotação que deve ser feita, Figura 17. O guia da translação é feito auxiliado pelo posicionamento da câmera do VTK, de modo que sempre será posicionada em paralelo com o modelo de bobina criado no alvo. Pois, desse modo o usuário terá uma correspondência direta dos movimentos da bobina, ou seja, caso mova a bobina para direita o movimento observado também será para direita, tornando o posicionamento intuitivo. O algoritmo desenvolvido posiciona o foco da câmera do VTK na coordenada do alvo e a rotação da câmera é dada pela multiplicação entre as matrizes de transformação da bobina modelo com a posição antecedente da câmera.

Outra ferramenta para auxiliar o posicionamento é de zoom gradativo, quanto mais próximo o usuário estiver próximo da bobina, maior será o zoom aplicado. Para o desenvolvimento do algoritmo foram definidos dois parâmetros, o primeiro é o valor de zoom máximo, o valor foi encontrado empiricamente e igual a 5. O segundo parâmetro é a distância máxima entre a bobina e o alvo que a ferramenta de zoom operará, que foi definido em 100 mm. Com essas informações foi traçada uma reta decrescente, da qual o eixo Y representa o valor de zoom aplicado e o eixo X a distância entre a bobina e o alvo. Através de um ajuste linear foram encontrados os coeficientes angular e linear da reta, resultando na equação 11:

$$Y = -0,0404 * X + 5,0404 \quad (14)$$

O algoritmo utiliza essa equação para aplicar o zoom gradativo, caso a distância seja maior do que o limite máximo de 100 mm o algoritmo iguala o valor da distância com o limite máximo. Permitindo ao usuário ter a percepção progressiva do quão próximo está do alvo. Além disso, a distância Euclidiana do centro da bobina até o alvo é mostrada junto com o modelo de bobina.

Finalmente, as bobinas laterais ficam verdes quando a diferença da orientação atual com a orientação do alvo definido previamente é inferior ao limite definido. O padrão do limite é de 3°, porém pode ser alterado pelo próprio usuário. De maneira similar, o alvo fica verde quando a distância é inferior ao limite definido, o padrão é 3 mm (KUEHN et al., 2008). Quando as três orientações e a distância estão dentro do limite, a bobina modelo fica verde, Figura 18, indicando que o estímulo pode ser realizado.

Figura 17: Tela do InVesalius Navigator demonstrando o guia para reposicionamento da bobina de EMT. À direita estão as bobinas auxiliares para o reposicionamento da bobina de estimulação.

Figura 18: Tela do InVesalius Navigator, assim que a bobina é posicionada na localização do alvo, os modelos de bobina mudam de cor para verde.

3.2.2. VALIDAÇÃO DO POSICIONAMENTO DA BOBINA DE ESTIMULAÇÃO

Uma cabeça de manequim e uma bobina figura-8 de EMT (Neurosoft, Rússia) foram usadas para calcular a repetibilidade de estimar os ângulos de rotação e o vetor de translação durante a navegação, em um experimento como Ambrosini et al. (AMBROSINI et al., 2018). A cabeça de manequim foi preenchida com uma solução composta por 3,6 g de NaCl e 1,95 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ por litro de H_2O (OCH et al., 1992). A imagem de IRM da cabeça foi adquirida em um scanner Achieva 3T (Philips Healthcare, Best, Holanda) com uma sequência de gradiente eco, matriz de aquisição de 256 x 256 x 156 mm, FOV de 256 mm e tamanho de voxel de 1 x 1 x 1 mm. A imagem de IRM foi importada pelo InVesalius Navigator para co-registro usando como fiduciais o nasio, tragos direito e esquerdo. A cabeça estava presa a uma mesa e a bobina segurada por um braço mecânico e centrada aproximadamente sobre a área do córtex motor primário. As medições da matriz de transformação foram realizadas em três condições experimentais para dois *hotspots* diferentes, a região do córtex motor da mão esquerda e direita. Para cada *hotspot*, foram feitas três condições: sensor de referência da cabeça na posição um e registro de bobina número um, sensor de cabeça na posição dois e registro de bobina número um e sensor de cabeça na posição dois e registro de bobina número dois. O co-registro foi repetido 10 vezes e o vetor de translação e os ângulos de rotação foram extraídos da matriz de transformação em cada teste. Um experimento adicional foi executado com o sensor de cabeça na posição dois e o registro da bobina número um para avaliar as flutuações estatísticas das coordenadas durante a navegação. Neste caso, as coordenadas foram amostradas a cada 2 segundos por 180 segundos, com a bobina e cabeça estáticas durante a navegação. Todo o experimento foi realizado separadamente para os dispositivos de rastreamento MTC e Patriot.

A repetitividade foi estimada para o vetor de translação, isto é, a distância Euclidiana e a diferença de ângulo para o *hotspot*, usando o estudo de Gage R & R no pacote SixSigma do software R 3.4.0 (R Core Team, Áustria).

3.2.3. REPOSICIONAMENTO DA BOBINA DE ESTIMULAÇÃO NO ALVO

O erro de acurácia do InVesalius Navigator associado ao reposicionamento da bobina de estimulação em relação a um alvo foi estimado em um experimento simulado de EMT. Três adultos (dois homens e uma mulher, 24, 26 e 29 anos), sem relatos de doenças neurológicas ou motoras, participaram deste estudo. Todos os sujeitos foram submetidos a um exame de ressonância magnética ponderada T1 de gradiente volumétrico em um scanner Achieva 3T (Philips Healthcare, Best, Holanda) com 240 x 240 mm, FOV de 240 mm e tamanho de voxel de 1 x 1 x 1 mm. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local da Universidade de São Paulo (CAAE: 54674416.9.0000.5407) de acordo com a Declaração de Helsinque. A experiência foi realizada depois que cada participante deu o consentimento informado por escrito.

Os participantes sentaram-se confortavelmente em uma cadeira reclinável e foram convidados a ficar totalmente relaxados, seguindo os mesmos procedimentos que em um experimento de EMT convencional (JULKUNEN, 2014). A IRM foi importada para InVesalius Navigator, uma renderização volumétrica foi construída, e o co-registro realizado usando o nasio e os tragos esquerdo e direito como fiduciais. A região do *hand knob* no córtex motor primário esquerdo é comumente usada em experiências de EMT e foi marcado como um alvo, isto é, *hotspot*. Uma bobina figura-8 de EMT (Neurosoft, Rússia) foi colocada aproximadamente tangencial ao couro cabeludo, diretamente acima do *hotspot*, e um alvo foi criado e salvo no InVesalius Navigator. A bobina foi inicialmente colocada sobre uma mesa pelo lado esquerdo do sujeito. A bobina foi movida da posição inicial para o alvo utilizando a interface de guia do InVesalius Navigator. Quando o usuário conseguiu manter a bobina constante dentro da faixa de 3 mm para distância e 3 ° para cada ângulo de rotação, foi criado um marcador, em seguida a bobina retornou à posição inicial. Este procedimento foi repetido 10 vezes para cada co-registro. Foram feitos três co-registros com InVesalius Navigator conectado com o MTC e PATRIOT.

O erro de acurácia associado ao reposicionamento do alvo foi calculado como a distância Euclidiana média e os desvios de ângulo em cada eixo entre cada marcador e o *hotspot* correspondente. A ANOVA de duas vias foi utilizada para investigar se as diferenças nas coordenadas (translação, *yaw*, *pitch* e *roll*) variam para cada dispositivo de rastreamento (MTC e Patriot). A comparação múltipla *post hoc* foi realizada usando o teste Tukey HSD e o nível de significância foi estabelecido em 5%.

3.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O objetivo deste estudo foi desenvolver ferramentas específicas de experimentos com EMT para o software de neuronavegação InVesalius Navigator. Além disso, desenvolver a comunicação com vários dispositivos de rastreamento espacial.

O pipeline para trabalhar com InVesalius Navigator foi projetado para fornecer um fluxo intuitivo para o procedimento de navegação. Em geral, a neuronavegação pode ser iniciada em cinco etapas. Primeiro, o usuário importa o conjunto de imagens de IRM ou tomografia computadorizada. Em seguida, através das ferramentas de segmentação, é possível criar a reconstrução volumétrica a partir de algoritmos de bacias hidrográficas e/ou de crescimento de regiões. Fornecem assim a visão anatômica necessária do córtex cerebral para direcionar a região de interesse e atender às necessidades da EMTnavegado. Na terceira etapa, o usuário deve selecionar o dispositivo de rastreamento espacial desejado e em seguida registrar a bobina de estimulação usando a ponteira. Posteriormente, selecionar três marcas fiduciais na imagem e registrar as mesmas três coordenadas fiduciais usando a ponteira do dispositivo de rastreamento. Finalmente, o usuário deve clicar no botão Navegar e o procedimento de navegação será iniciado. Durante a navegação, é possível criar marcadores esféricos para referência no volume 3D. A criação do marcador pode ser feita clicando no botão correspondente ou através do circuito de trigger. O último foi desenvolvido para se comunicar com dispositivos TMS e criar automaticamente o marcador nas posições em que os pulsos foram aplicados. Além disso, o usuário pode definir um marcador como alvo e habilitar uma interface para orientar o posicionamento da bobina de estimulação. Os limites de aceitação do posicionamento dos estímulos podem ser definidos pelo usuário. A interface de guia permite a reprodutibilidade entre multi-sessões de experimentos de EMTnavegada.

Os diferenciais do InVesalius Navigator em comparação com sistemas de navegação comercialmente disponíveis são a capacidade de se comunicar com vários dispositivos de rastreamento espacial, a sua portabilidade, os requisitos operacionais mínimos e também o fato de ser um sistema livre e de código aberto, fornecendo assim, a possibilidade de o usuário implementar novas funcionalidades. O software também fornece métodos para manipulação de imagem e dados, como ferramentas de segmentação e processamento. A versão estável do InVesalius Navigator é distribuída como um arquivo executável que permite que usuários finais do MS Windows possam instalar facilmente o software (AMORIM, P.; MORAES, T.; SILVA,

2017). O código-fonte com instruções para desenvolvedores é hospedado em um repositório GitHub para controle de versão e permite que colaboradores incorporem recursos relevantes para suas próprias aplicações (Invesalius3, 2013). O software é executado em computadores pessoais e laptops com pelo menos 4 GB de memória RAM, processadores multi-core com 2.0 GHz de clock e 300 MB de disco rígido espaço livre para instalação. As placas gráficas não são obrigatórias, mas podem aumentar significativamente a qualidade e a velocidade da renderização tridimensional. O InVesalius também pode aproveitar o processamento da GPU para otimizar a renderização.

O experimento de caracterização do sistema de navegação InVesalius Navigator conectado ao MTC e Patriot, e NBS 3.4, NBS 4.2 conectados aos dispositivos Spectra e Vicra resultaram no FRE, TRE, erros de acurácia e precisão descritos na Tabela 1. A distribuição espacial do TRE para todos os sistemas está ilustrada na Figura 19 e a distribuição de erros de acurácia na Figura 20.

Tabela 1: FRE e TRE máximo, 95° percentil, erro de acurácia médio e erro de precisão médio para cada sistema de navegação.

Sistema de navegação	FRE_{max} (mm)	TRE_{max} (mm)	Acurácia (mm)	Percentil 95° (mm)	Precisão (mm)
MTC	0,38	1,02	1,46	2,41	0,52
Patriot	0,40	1,08	1,52	2,55	0,58
Spectra	0,25	0,67	1,12	2,11	0,46
Vicra	0,72	1,94	1,17	2,29	0,56

Figura 19: Distribuição de TRE estimada para o fantoma cúbico usado para caracterização do InVesalius Navigator com MTC (A), InVesalius Navigator com Patriot (B), NBS 3.2 com Spectra (C) e NBS 4.3 com Vicra (D). Os marcadores vermelhos representam a localização dos pontos fiduciais e os quatro planos estão localizados ao longo da direção RL do fantoma acrílico. TRE para cada ponto é representado com a escala de cores.

Figura 20: Distribuição de erros de acurácia medida para InVesalius Navigator com dispositivos MTC (A) e Patriot (B), e para NBS 3.2 com Spectra (C) e NBS 4.3 com Vicra (D). As coordenadas do marcador correspondem aos fios do cruzamento no fantasma acrílico avaliado com a ponteira do dispositivo de rastreamento durante a neuronavegação. Os marcadores vermelhos representam a localização dos pontos fiduciais e a escala de cores representa o erro de acurácia.

O erro de acurácia diferiu entre os sistemas de navegação, revelando um erro ligeiramente menor para os sistemas NBS em comparação com InVesalius com MTC e Patriot ($F_{3,1932}=70,48$; $P<0,001$). A comparação múltipla *post hoc* indicou que o erro de acurácia médio para o NBS 3.2 com Spectra desviou significativamente 0,34 e 0,40 mm do InVesalius com MTC e Patriot, respectivamente. Além disso, NBS 4.3 com Vicra foi significativamente diferente de InVesalius com MTC e Patriot em 0,29 e 0,35 mm, respectivamente. Não foram identificadas diferenças relevantes entre o InVesalius Navigator com MTC e Patriot, e também

nenhuma diferença significativa entre NBS 3.2 com Spectra e NBS 4.3 com Vicra. Os boxplots dos erros de acurácia para cada sistema estão representados na Figura 21.

Figura 21: Medições de erro de acurácia do InVesalius Navigator com MTC (Inv-MTC) e Patriot (Inv-Patriot) e NBS 3.2 com Spectra (NBS3.2-Spectra) e NBS 4.3 com Vicra (NBS4.3-Vicra). * $P < 0,05$.

Os sistemas InVesalius Navigator e NBS mostraram um FRE abaixo de 1 mm para todas as repetições das medições. Os valores obtidos estão na faixa dos relatados na literatura para vários sistemas de navegação (KUEHN et al., 2008; SMITH et al., 2014). Mesmo que o FRE seja amplamente utilizado para indicar a precisão do procedimento de navegação, sua interpretação se limita à qualidade do procedimento de registro e dos pontos fiduciais (FITZPATRICK; WEST; MAURER, 1998). Portanto, manter um FRE baixo pode impedir a propagação de erros ao longo do procedimento de navegação. O FRE obtido para InVesalius Navigator abaixo de 0,5 mm sugere que o algoritmo de co-registro fiducial proposto de três pontos é adequado para a neuronavegação.

Para avaliar o erro específico para localizar um ponto alvo no espaço, o TRE foi estimado para todos os pontos de cruzamento do fantasma, considerando cada FRE máximo de sistema de navegação. O TRE máximo estimado foi de aproximadamente de 1 mm para todos os dispositivos testados, com exceção do NBS 4.3 com Vicra. O TRE mais alto para NBS 4.3

provavelmente deve-se ao grande FRE máximo em comparação com outros sistemas. Esta observação destaca a importância de uma seleção cuidadosa dos fiduciais, uma vez que os erros de registro maiores podem aumentar a precisão para localizar um ponto no espaço. A Figura 19 ilustra a distribuição espacial da TRE para todos os pontos medidos no fantasma. Os pontos próximos ao centroide da configuração de fiduciais mostraram a TRE mais baixa enquanto os pontos com maior TRE estavam localizados opostos ao plano contendo os fiduciais. Esta observação confirma a teoria da TRE proposta por Fitzpatrick et al. (1998), apontando que a região da TRE mais baixa é próxima do eixo principal do conjunto de pontos usado para o co-registro. Mesmo que o TRE possa ser reduzido para algoritmos de co-registro com maior número de marcadores fiduciais, os erros de localização estimados parecem ser baixos o suficiente para fornecer uma navegação precisa.

Os erros de acurácia e precisão obtidos para todos os sistemas de navegação testados são inferiores aos limites recomendados para sistemas frameless, 2-3 mm para erro de acurácia médio (STEINMEIER et al., 2000; ORRINGER; GOLBY; JOLESZ, 2012)(e 3-4 mm para 95th percentil (POGGI et al., 2003; MASCOTT, 2006) e inferior aos sistemas estereotáxicos (95th percentil de 3 a 5 mm (MACIUNAS et al., 1992)). Além disso, os sistemas NBS apresentaram menor erro de precisão, de cerca de 0,4 mm, em comparação com InVesalius Navigator. O erro mais baixo para os sistemas NBS provavelmente é explicado pela alta qualidade dos dispositivos de rastreamento Spectra e Vica em comparação com o MTC e o Patriot, que demonstraram uma ótima precisão de navegação em vários sistemas comerciais. No entanto, nas aplicações de interesse para InVesalius Navigator este desvio pode ser insignificante, pois a precisão média para todos os sistemas foi de aproximadamente 1,5 mm, metade do máximo recomendado na literatura (STEINMEIER et al., 2000).

A distribuição espacial do erro de acurácia apresentou valores mais baixos em torno da parte superior do fantoma e valores mais altos na região mais inferior do fantoma, mostrada na Figura 20. Possível explicação para a variação espacial não homogênea do erro de acurácia é a dificuldade de acessar os pontos no fantoma. Para acessar todos os pontos do fantoma, foram necessárias diferentes manobras de entrada da ponteira. As áreas central, anterior e posterior foram facilmente acessíveis enquanto os pontos superior e inferior foram acessados com dificuldade crescente, principalmente porque exigia que a sonda passasse por toda a rede de linhas de nylon cruzadas. Isso provavelmente levou a um aumento no erro de acurácia obtido. Outra explicação possível é que o erro de alvo fornecido pelo algoritmo de co-registro depende da distância do centroide dos pontos fiduciais (Fitzpatrick et al., 1998). A região ao redor do

centroide mostrou o TRE mais baixo, enquanto os cantos mais distantes resultaram nos maiores erros, afetando o erro de acurácia dependendo da localização espacial de cada ponto.

Dentre os fatores que influenciam a acurácia da neuronavegação, este estudo permitiu avaliar o método de co-registro e as especificações técnicas dos dispositivos de rastreamento a partir do fantoma construído. Os resultados indicam que os erros associados ao sistema são comparáveis aos dos dispositivos comercialmente disponíveis (STIEGLITZ; RAABE; BECK, 2015). As distorções geométricas de imagens podem ser desconsideradas em nosso estudo porque a imagem tomográfica do fantoma foi criada usando um algoritmo computacional. Além disso, as distorções de IRM já demonstraram ter um baixo efeito na precisão da navegação (STEINMEIER; KAUS, 2000). Ainda, as mudanças posicionais durante o procedimento também podem ter um impacto mínimo em aplicações não invasivas, como um experimento de EMT.

Deve-se notar que a posição dos pontos do fantoma pode variar devido à flexibilidade dos fios de nylon. Portanto, possivelmente o erro do sistema de navegação foi superestimado se comparado a outros fantasmas rígidos. No entanto, o material flexível foi utilizado para permitir a inserção da ponteira através do fantoma e acessar os pontos internos. Além disso, as dimensões que se aproximam de uma cabeça humana proporcionaram uma visualização geral da distribuição espacial de erro em relação aos fiduciais. Considerando que o erro de localização é distribuído de forma desigual no espaço, o desenvolvimento de um fantoma com geometria de cabeça realista seria uma melhoria importante para fornecer a avaliação de erros com referências anatômicas.

Para o estudo da validação do posicionamento da bobina de estimulação, utilizando o InVesalius Navigator com MTC e Patriot, a repetibilidade e a porcentagem de variação do estudo (% StudyVar) resultantes do estudo de Gage de repetibilidade e reprodutibilidade (R & R) são descritas na Tabela 2. As medidas do estudo de Gage R & R são precisas se a contribuição da variabilidade de Gage com a variabilidade total do estudo for inferior a 10%. Se a contribuição for entre 10 e 30%, o sistema é considerado aceitável. Para valores superiores a 30%, a medição não é precisa.

Tabela 2: Repetibilidade representado pelo desvio padrão e %StudyVar estimado para o estudo de Gage R & R.

Repetibilidade do sistema	Translação (mm) / %StudyVar	Yaw (°) / %StudyVar	Pitch (°) / %StudyVar	Roll (°) / %StudyVar
Inv-MTC	1,12 /	0,92 /	0,97 /	0,86 /
	36,4% *	2,3%	29,9%	18,1%
Inv-Patriot	0,75 /	0,42 /	0,50 /	0,62 /
	20,5%	1,37%	64,1% *	22,2%

* Representa %StudyVar maior do que 30%

A Figura 22 ilustra as diferenças do vetor de translação e dos ângulos de rotação do alvo, que foram gravados por 180 segundos com a bobina de EMT e a cabeça do manequim fixas. As maiores flutuações foram obtidas para translação com limite superior de 2,46 mm e *pitch* com limite inferior de -2,29 °, ambos para InVesalius com MTC. Todos os valores foram inferiores a 3 mm ou 3 °, com exceção de uma amostra de translação no InVesalius com MTC (3,83 mm).

Figura 22: Diferença das medidas de translação e dos ângulos de rotação em relação ao alvo, durante a navegação com InVesalius Navigator conectado a MTC e Patriot. A linha contínua representa a média e a linhas tracejada 1,96 vezes o desvio padrão (intervalos de 95%) para cada coordenada.

No experimento com EMT, os dispositivos de rastreamento não apresentaram diferença estatística significativa entre eles no cálculo da diferença do posicionamento para o alvo ($F_{1,952}=2,84$; $P = 0,092$). Entretanto, a comparação múltipla *post hoc* revelou uma variação significativa de $0,44^\circ$ na rotação *pitch* entre InVesalius com Patriot e MTC ($p = 0,005$). A Figura 23 ilustra a comparação entre InVesalius Navigator com cada dispositivo de rastreamento para todas as coordenadas avaliadas.

Figura 23: Diferença para o alvo, *hotspot*, na translação e nos ângulos rotação (*yaw*, *pitch* e *roll*) no experimento de reposicionamento da bobina de estimulação no alvo. * $P = 0,005$

Os dispositivos MTC e Patriot conectados ao InVesalius Navigator forneceram medidas estáveis de posição e orientação durante a gravação das coordenadas com duração de 3 minutos, mostrada na Figura 22. As coordenadas não excederam a faixa de aceitação de 3mm ou 3° . Curiosamente, as flutuações das medidas com Patriot foram inferiores a 0,5mm em cada coordenada, com flutuação máxima na translação. Além disso, o InVesalius Navigator com MTC apresentou variações maiores do que com o Patriot, com variações maiores na translação e *pitch* de cerca de 2,5mm e $2,3^\circ$, respectivamente. As maiores variações na translação em comparação com os ângulos de rotação podem ser explicadas pelo fato de que a translação é composta pela soma quadrática das coordenadas x, y e z e, portanto, podem ser mais sensíveis às flutuações nas medidas dos dispositivos de rastreamento espacial. Em geral, a estabilidade inferior do MTC em relação ao Patriot pode ser devido a um conjunto de fatores que influenciam o algoritmo de posicionamento do MTC. A qualidade da navegação com MTC pode ser melhorada usando conjuntos de sensores com uma maior geometria e também uma

melhor iluminação da sala. A avaliação da posição e da orientação da bobina de EMT em diferentes registros revelou um ótimo nível de repetibilidade, abaixo de 1mm ou 1°, em todas as coordenadas para InVesalius com MTC e Patriot, exceto a translação utilizando o MTC. O estudo de Gage R & R mostrou uma alta variabilidade da translação para o InVesalius Navigator com o MTC e *pitch* com o Patriot, porém a repetibilidade é menor do que a tolerância aceita para a neuronavegação e pode não afetar significativamente a precisão durante a navegação. A alta variabilidade na translação para o InVesalius Navigator com o MTC provavelmente é explicada pela menor estabilidade de medição discutida no parágrafo anterior. Portanto, o algoritmo de registro do InVesalius Navigator fornece medidas precisas da posição e orientação da bobina em múltiplas combinações de registros de cabeças e objetos. Finalmente, no experimento de reposicionamento no alvo, ambos os dispositivos de rastreamento permitiram reposicionar o objeto dentro de uma diferença de 3mm ou 3° sobre o alvo, *hotspot* dos voluntários. Curiosamente, a diferença de ângulo de *pitch* variou entre o InVesalius Navigator com o MTC e com o Patriot. Ambrosini et al. (2018) também relataram uma diferença no posicionamento do ângulo de *pitch* entre o StimTrack e o BrainSight (Rogue Research Inc., Montreal Canadá). Considerando que o *pitch* é o ângulo de elevação que move o sensor de rastreamento fixado ao objeto para o plano da câmera mais distante, pode haver uma diminuição da precisão de medição deste ângulo de rotação específico. Por sua vez, Patriot parece ser menos afetado nesta orientação e pode fornecer uma estimativa melhor. Em resumo, a interface de guia de reposicionamento para orientar o posicionamento da bobina TMS forneceu retorno preciso ao *hotspot* em diferentes co-registros de objetos e sujeitos.

3.4. CONCLUSÃO

O estudo mostrou que o InVesalius Navigator conectado ao MTC ou ao Patriot fornece uma neuronavegação precisa dentro do intervalo de aceitação discutido na literatura. Os erros são comparáveis aos de sistemas comerciais. Finalmente, o InVesalius Navigator é o primeiro software aberto e livre de navegação guiado por imagem para o posicionamento e controle da bobina de EMT e pode ser útil para melhorar a confiabilidade e repetibilidade de experimentos fisiológicos em diferentes centros de pesquisa e clínicos.

4. COMPARAÇÃO NEUROIMAGENS MÉDIAS (MNI) E INDIVIDUAIS (MRI)

4.1. INTRODUÇÃO

O mapeamento motor é utilizado para delimitar áreas de representação do músculo alvo na superfície cortical (WASSERMANN et al., 1992b; ROMERO et al., 2011). O procedimento de mapeamento é dado pela amplitude do PEM e o sítio de aplicação do pulso de EMT, que juntos definem a região sobre o escalpo para obtenção de resposta do músculo desejado. Essa técnica é utilizada em estudos da fisiologia cerebral (ROSSINI et al., 2015) para avaliar danos ao córtex motor e trato corticoespinal (ZIEMANN, 2000; ROSSINI et al., 2015), e para avaliação da representação funcional do músculo no cérebro (ETTINGER et al., 1998).

A coordenada considerada mais importante do mapa motor é o *hotspot*. O *hotspot* é o sítio cortical abaixo do centro da bobina que resulta em um PEM com máxima amplitude para um pulso simples de EMT (WASSERMANN et al., 1992b; SÄISÄNEN et al., 2008). Encontrar esta coordenada é parte de qualquer experimento que envolva EMT em estudos do sistema motor. A busca pelo *hotspot* pode ser realizada com o auxílio de um sistema de neuronavegação, ou com base em referências anatômicas (BOROOJERDI et al., 1999a). Na ausência dos sistemas de neuronavegação, a busca pelo *hotspot* é um procedimento demorado e requer experiência prévia do operador. Um fator limitante da neuronavegação é o alto custo para adquirir as IRMs. Uma alternativa é substituir a IRM específica do indivíduo por uma imagem padrão média do cérebro, como por exemplo o modelo Montreal Neurological Institute (MNI; (EVANS et al., 1993)). O MNI foi elaborado a partir da média de 152 IRMs estruturais, 3D e ponderadas em T1 de voluntários adultos assintomáticos para patologias neurológicas. A imagem MNI é comumente utilizada em estudos de neuroimagem para oferecer referências anatômicas com base em um sistema padronizado (LAIRD et al., 2010).

A localização do *hotspot* está relacionada com a representação do músculo no córtex motor. Os músculos da mão e do antebraço estão representados em uma região específica de M1, localizada no giro pré-central. A estrutura é conhecida como *hand knob* e foi identificado como a localização de maior ativação para a imagem de ressonância magnética funcional e para a tomografia de emissão de pósitrons, e apresentaram correlação com a localização do *hotspot* encontrado pela EMT (PUCE et al., 1995; WASSERMANN et al., 1996; YOUSRY et al., 1997). A motivação deste estudo é avaliar a localização do *hotspot* obtido através da neuronavegação utilizando a respectiva imagem estrutural do voluntário e comparar com o posicionamento obtido utilizando a imagem do cérebro padrão MNI, verificando assim a viabilidade da utilização do MNI para procedimentos de EMTn.

4.2. MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1. POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram recrutados para participação deste estudo 10 voluntários adultos, do sexo masculino, destros, assintomáticos para patologias neurológicas, psiquiátricas e enxaqueca recorrente; e livres de medicação no período de aplicação da EMT. Nenhum dos voluntários possuíam implantes metálicos ou dispositivos eletrônicos na cabeça, de acordo com as orientações de segurança para o uso da técnica (ROSSI et al., 2009). A destreza manual foi avaliada utilizando o questionário de lateralidade *Handedness Questionnaire* (COHEN, 2013). O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo sob número de apreciação ética (CAAE: 54674416.9.0000.5407). Os sujeitos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da execução dos procedimentos experimentais.

4.2.2. EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

Os PEM foram adquiridos com um eletrodo circular de raio 10 mm, modelo 2223 BRQ (3M do Brasil Ltda., Sumaré, Brasil) e em derivação monopolar. Os sinais foram digitalizados com um amplificador EMG410C (EMGSystem, Brazil) e o software WINDAQ 2.94 (DATAQ Instruments, EUA). A frequência de amostragem por canal foi de 5000 Hz, com resolução de 12 bits e faixa dinâmica do conversor A/D de ± 5 V. A EMT foi aplicada com pulsos bifásicos gerados por um estimulador NeuroMS (Neurosoft, Rússia) conectado a uma bobina em forma de 8 com 10 cm de diâmetro em cada lado.

As IRMs de cada voluntário foram adquiridas em um scanner Achieva 3T (Philips Healthcare, the Netherlands) no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. A sequência de aquisição foi um gradiente de eco 3D ponderada em T1, com tamanho de voxel de $1 \times 1 \times 1$ mm³, tempo de repetição de 6,7 ms e tempo de eco de 3,1 ms. Além disso, também se utilizou o cérebro modelo MNI (ICBM152). As imagens foram importadas no software de neuronavegação InVesalius Navigator conectado ao rastreador espacial MicronTracker Sx60 (Claron Technology Inc. Toronto, Canadá).

A sincronização entre os pulsos de EMT, o sistema de eletromiografia e o sistema de neuronavegação foi feita através do circuito de trigger apresentado na seção 3.2.2 desta dissertação.

4.2.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

O experimento foi conduzido com o sujeito posicionado confortavelmente em uma cadeira reclinável com apoio para o pescoço, braços e mãos. Devido aos ruídos da EMT, foram fornecidos protetores auriculares aos voluntários. Os eletrodos de EMG foram posicionados sobre o ventre dos músculos flexor curto do polegar (FCP), abdutor do dedo mínimo (ADM) e flexor radial do carpo (FRC).

O ventre do músculo FCP foi encontrado seguindo duas etapas. Na primeira encontrou-se um terço da distância entre a base do dedo médio até o ponto médio entre os Processos Estiloidais; na segunda etapa o ventre do músculo foi encontrado através do cálculo de 40% da distância do ponto encontrado na primeira etapa até o osso Trapézio. O ventre do músculo ADM foi definido como 65% da distância entre o osso psiforme e a base do quinto metacarpiano. Para o músculo FRC, 31% da distância entre o epicôndilo medial e o processo estiloidal do Rádio, Figura 24 (BARBERO; MERLETTI; RAINOLDI, 2012; GARCIA; SOUZA; VARGAS, 2017). Os eletrodos de referência para o FCP e ADM foram fixados em uma região no punho ipsilateral ao eletrodo de cada músculo, para o FRC foi fixado no Epicôndilo Medial. O eletrodo de aterramento foi colocado na parte de trás do pescoço na vértebra cervical 4. A tricotomia e higienização com álcool da superfície da pele foi realizada para reduzir a impedância de contato dos eletrodos.

Figura 24: Esquema ilustrando a localização dos ventres dos músculos estudados. A esquerda está o músculo FRC, no centro o músculo ADM e a direita o músculo FCP. Adaptado de Barbero et al., 2012

A renderização no InVesalius Navigator de cada voluntário, a partir da respectiva IRM, seguiu três etapas. A primeira consistiu em segmentar o cérebro utilizando a ferramenta do *Statistical Parametric Mapping* v.12 (SPM12) (FRISTON, 2006). A segunda etapa foi carregar as neuroimagens segmentadas do SPM no InVesalius Navigator, reconstruir o cérebro e exportar a renderização do objeto 3D. A última etapa foi importar a IRM do voluntário e fazer a reconstrução da cabeça. Essa reconstrução foi seccionada no topo da cabeça, permitindo que o cérebro fosse exposto para visualização. Por fim, foi importado o objeto 3D do cérebro renderizado previamente (Figura 25).

Figura 25: Tela do InVesalius Navigator demonstrando a reconstrução 3D da cabeça, junto com o cérebro do voluntário

A etapa de neuronavegação consistiu em fixar um sensor do MTC com fita adesiva dupla-face à touca de tecido na cabeça do voluntário para monitoramento dos movimentos do sujeito. Em seguida, tendo a IRM carregada e a renderização concluída no InVesalius Navigator, o co-registro foi efetuado com os pontos fiduciais nasio, tragos direito e esquerdo. Foram fixados à bobina de estimulação outros três sensores do rastreador espacial (Figura 26). O procedimento de co-registro de objeto foi realizado apenas uma vez para cada sensor, pois os mesmos permaneceram fixados na bobina durante os procedimentos experimentais.

Figura 26: Bobina de estimulação magnética transcraniana com os sensores do rastreador espacial fixados

Em seguida, a busca pelo *hotspot* e pelo limiar motor de repouso para cada um dos músculos foi realizada. Com o auxílio do neuronavegador, a bobina foi posicionada aproximadamente do centro do córtex motor primário com orientação de 45° em relação à linha média (BRASIL-NETO et al., 1992b; SOUZA et al., 2017). Posteriormente, foi percorrida a região ao redor da posição inicial até que o *hotspot* e o limiar motor de repouso fossem encontrados para os três músculos. O *hotspot* é definido como o sítio cortical que resulta em PEMs com máxima amplitude para um pulso simples de EMT. O limiar motor de repouso, como a menor intensidade do estímulo possível, que é capaz de evocar potenciais maiores que $50 \mu V$ de amplitude pico-a-pico em pelo menos 5 de 10 tentativas (CONFORTO et al., 2004). Uma vez encontrado o *hotspot*, a localização é armazenada no InVesalius Navigator e pode ser visualizada a partir de marcadores esféricos na renderização da cabeça.

Por fim, todas as etapas foram repetidas utilizando a imagem média do MNI. Logo, para cada voluntário foi obtido os *hotspots* para os três músculos estudados, tanto para a respectiva imagem estrutural quanto para o MNI. O intervalo mínimo entre o experimento com a IRM e com o MNI foi de 72 horas. O setup experimental está demonstrado na Figura 27.

Figura 27: Setup experimental. À esquerda estão os softwares do EMG e de neuronavegação, no centro o amplificador do EMG e o circuito de trigger. Na direita estão o voluntário, o rastreador espacial MTC e a bobina de EMT.

Para cada voluntário, o centro superior do giro pré-central foi identificado no InVesalius Navigator e sua localização foi armazenada. A mesma estrutura foi identificada e armazenada para o MNI. O procedimento para identificação dessa estrutura foi baseado no estudo de YOUSRY et al., (1997). A Figura 28 demonstra a localização da estrutura do sujeito 10. A localização é dada através da esfera vermelha, a qual corresponde a posição das cruzes vermelhas nas imagens axial, coronal e sagital. Além disso, a posição dos três *hotspots* são apresentadas através da esfera amarela para o músculo FRC, verde para o músculo ADM e azul para o FCP. A Figura 29 é similar à figura anterior, porém com a imagem média do MNI carregada. Os *hotspots* apresentados nessa imagem são referentes ao sujeito 10, o mesmo da figura anterior.

Figura 28: Tela do InVesalius Navigator com a IRM carregado do sujeito 10. O ponto vermelho no cérebro representa a posição do cruzamento das cruzes vermelhas nas imagens axial, coronal e sagital. Localizado no centro superior do giro pré-central. O ponto amarelo é o *hotspot* do músculo FRC, o verde é o ADM e o azul é o FCP.

Figura 29: Tela do InVesalius Navigator com o MNI carregada. O ponto vermelho no cérebro representa a posição do cruzamento das cruzes vermelhas nas imagens axial, coronal e sagital. Localizado no centro superior do giro pré-central. O ponto amarelo é o *hotspot* do músculo FRC, o verde é o *hotspot* do ADM e o azul é o *hotspot* de FCP, todos respectivos ao sujeito 10.

4.2.4. ANÁLISE DOS DADOS

A distância Euclidiana entre a coordenada da estrutura anatômica até as coordenadas dos três *hotspots* foram calculadas, tanto para a IRM quanto para o MNI. A ANOVA de duas vias foi utilizada para investigar se há diferenças entre as distâncias encontradas para cada músculo (FCP, ADM e FRC) e se elas variam para cada modalidade de imagem (IRM e MNI). A comparação múltipla *post hoc* foi realizada usando o teste Tukey HSD e o nível de significância foi estabelecido em 5%. A análise estatística foi realizada utilizando o programa R 3.4 (R Core Team, Áustria).

4.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O objetivo desta parte do estudo foi comparar a localização dos *hotspots* encontrados a partir da IRM e do cérebro padrão MNI. As médias das distâncias Euclidianas seguidas pelo desvio padrão entre o centro do giro pré-central e o *hotspot* de cada músculo estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Distância Euclidiana média entre a estrutura anatômica e os *hotspots* dos músculos FCP, ADM e FRC. Em seguida, valores mínimos e máximos da distância Euclidiana

Modalidade	Média FCP / [mín; máx] (mm)	Média ADM / [mín; máx] (mm)	Média FRC / [mín; máx] (mm)
IRM	$20,40 \pm 7,27$	$18,46 \pm 5,34$	$21,77 \pm 5,03$
	[10,32; 35,81]	[8,66; 27,05]	[14,12; 28,00]
MNI	$26,41 \pm 7,68$	$27,07 \pm 7,03$	$26,84 \pm 7,14$
	[15,91; 40,64]	[16,35; 41,21]	[21,47; 44,08]

As modalidades de imagens apresentaram diferença estatística significativa entre as distâncias Euclidianas ($F_{1,28} = 14,88$; $P < 0,001$). Os músculos não apresentaram diferença estatística significativa entre eles ($F_{2,17} = 0,11$; $P = 0,896$). Entretanto, a comparação múltipla *post hoc* revelou uma variação significativa de 9,59 mm no músculo ADM entre a IRM e o MNI ($P = 0,042$). A Figura 30 ilustra a comparação entre as modalidades de imagens para a distância Euclidiana de cada músculo avaliado.

Figura 30: Gráfico da distância Euclidiana entre o *hotspot* e o centro superior do córtex motor para cada um dos três músculos analisados, comparando as duas modalidades de imagens.

* $P < 0,05$.

Para os três músculos, as imagens do cérebro padrão MNI apresentaram uma distância média maior, quando comparado com as IRMs. Esse desvio era esperado, pois o co-registro do espaço físico (espaço do voluntário obtido através do rastreador espacial) para o espaço virtual (imagem) é dado por uma transformação rígida. A transformação rígida não inclui parâmetros para escalonar ou para deformar as superfícies. Logo, a correspondência entre os dois espaços, físico e virtual, devem ser perfeitas. Caso não seja, como no MNI, a precisão da neuronavegação é afetada. O MNI é formado por uma média de imagens entre sujeitos, representando assim um padrão médio de cabeça. Logo, era esperado que as diferenças físicas de cada voluntário irão influenciar no resultado final do experimento utilizando o MNI. Entretanto, o músculo ADM foi o único que apresentou diferença estatística significativa entre as modalidades de neuroimagem. Possivelmente devido ao fato que o músculo ADM possui maior variabilidade entre sujeitos quando comparado com o FCP e FRC.

A Figura 31 apresenta a distribuição dos *hotspots* encontrados para todos os voluntários para a imagens média do MNI. As esferas amarelas representam a localização dos *hotspots* para

o músculo FRC, as esferas verdes para o músculo ADM e as esferas azuis para o músculo FCP. Não é possível fazer essa apresentação para os *hotspots* utilizando a IRM, pois cada voluntário possui um sistema de coordenadas próprio, do qual é gerado na aquisição da imagem. Observando a distribuição para o MNI, os *hotspots* do músculo FRC estão mais aglomerados e consequentemente apresentaram o menor intervalo entre o valor mínimo e máximo, 22,61 mm [21,47 mm; 44,08 mm].

Figura 31: Tela do InVesalius Navigator com as imagens do MNI carregadas e apresentando os *hotspots* de todos voluntários. A esfera vermelha é o giro pré-central, amarelo é o *hotspot* do músculo FRC, o verde é o ADM e o azul é o FCP.

A localização do *hotspot* é dada pelo posicionamento do centro inferior da bobina de EMT, o centro da bobina é sempre apoiado no escalpo do voluntário. A estrutura anatômica identificada em M1 é localizada na superfície do córtex, ou seja, dentro da calota craniana. Portanto, é esperado que a distância encontrada seja ao menos a distância entre o cérebro e o escalpo. Estudos da literatura relatam que a distância média do cérebro até o escalpo é de 13 mm (STRANGMAN; ZHANG; LI, 2014; BRIGADOI; COOPER, 2015). Entretanto, as características físicas de cada voluntário podem influenciar nessa distância. Por isso, os músculos FCP e ADM da IRM apresentaram o limite inferior abaixo de 13 mm.

A maior variação estatística entre a IRM e o MNI foi de 9,59 mm para o músculo ADM. O MNI é uma alternativa viável para o reposicionamento da bobina de EMT no *hotspot*, pois, a localização do *hotspot* é encontrada através da visualização das neuroimagem e

principalmente pela resposta do sinal de EMG obtido. O reposicionamento não é influenciado pela localização do *hotspot*. Ainda assim, o sistema de neuronavegação utilizando o MNI auxilia na busca pelo *hotspot*, pois é possível correlacionar a posição e orientação da bobina em relação às estruturas anatômicas, mesmo que não sejam extremamente precisas. Outro fator importante é visualizar as localizações que já foram estimuladas durante a busca, otimizando assim o tempo gasto nesse procedimento. Na ausência do sistema de neuronavegação, a busca pelo *hotspot* é um procedimento mais demorado e depende da experiência prévia do operador.

4.4. CONCLUSÃO

O estudo mostrou que a utilização do modelo padrão MNI para procedimentos como a busca pelo *hotspot* e o reposicionamento da bobina de EMT foi considerada aceitável. Porém, para procedimentos que exigem uma alta correlação entre as estruturas anatômicas e a localização da bobina de EMT, a utilização do MNI não é recomendada. Portanto, a imagem do modelo padrão MNI mostrou-se uma possível alternativa em relação às imagens de ressonância magnética para algumas aplicações de EMT.

5. CONCLUSÕES GERAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Esta dissertação apresenta novas funcionalidades para sistema de neuronavegação InVesalius Navigator. O software livre de navegação guiado por imagem para o posicionamento e controle da bobina de EMT pode aproximar a tecnologia de centros de pesquisa e clínicos com recursos limitados, melhorando assim a confiabilidade e repetibilidade de experimentos fisiológicos. A acurácia e confiabilidade do algoritmo são semelhantes aos sistemas comerciais e tem a vantagem de recursos para processamento de imagem, compatibilidade com diferentes dispositivos de rastreamento espacial e portabilidade. A utilização do modelo padrão MNI mostrou-se uma possível solução para substituir as IRMs em procedimentos de localização e digitalização do *hotspot* e também para o reposicionamento da bobina de EMT.

Futuramente, planejamos implementar uma série de novos recursos no InVesalius Navigator. Alguns são, suporte para um maior número de dispositivos de rastreamento espacial, melhores ferramentas para a segmentação do cérebro de IRM, computação da distribuição do campo elétrico durante o EMTn e incorporação de um braço robótico no sistema. Finalmente, planejamos melhorar ainda mais a precisão e a confiabilidade da EMT, integrando a orientação da imagem da neuronavegação com o controle eletrônico dos pulsos de EMT e, assim, possibilitando a estimulação individualizada em relação à anatomia do sujeito. Por último, é importante afirmar que os estudos sobre desenvolvimento tecnológico de ferramentas abertas e de livre distribuição são de extrema importância para fornecer novos instrumentos para compreender e investigar o corpo humano, principalmente sua estrutura mais complexa, o cérebro.

6. REFERÊNCIAS

AHDAB, R.; AYACHE, S. S.; BRUGIÈRES, P.; GOUJON, C.; LEFAUCHEUR, J.-P. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression.

Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, v. 40, n. 1, p. 27–36, 2010.

AMBROSINI, E.; FERRANTE, S.; VAN DE RUIT, M.; BIGUZZI, S.; COLOMBO, V.; MONTICONE, M.; FERRIERO, G.; PEDROCCHI, A.; FERRIGNO, G.; GREY, M. J. StimTrack: An open-source software for manual transcranial magnetic stimulation coil positioning. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 293, p. 97–104, 2018.

AMORIM, P.; MORAES, T.; SILVA, J. **InVesalius 3**. Disponível em: <<https://www.cti.gov.br/en/invesalius>>. Acesso em: 22 jan. 2018.

BARBERO, M.; MERLETTI, R.; RAINOLDI, A. **Atlas of Muscle Innervation Zones**. 2012.

BASHIR, S.; PEREZ, J. M.; HORVATH, J. C.; PASCUAL-LEONE, A. Differentiation of motor cortical representation of hand muscles by navigated mapping of optimal TMS current directions in healthy subjects. **Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society**, v. 30, n. 4, p. 390–5, ago. 2013.

BOROOJERDI, B.; FOLTYS, H.; KRINGS, T.; SPETZGER, U.; THRON, A.; TÖPPER, R. Localization of the motor hand area using transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 110, n. 4, p. 699–704, abr. 1999a.

BOROOJERDI, B.; FOLTYS, H.; KRINGS, T.; SPETZGER, U.; THRON, a; TÖPPER, R. Localization of the motor hand area using transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 110, n. 4, p. 699–704, abr. 1999b.

BRASIL-NETO, J. P.; COHEN, L. G.; PANIZZA, M.; NILSSON, J.; ROTH, B. J.; HALLETT, M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: Effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. **Journal**

of **Clinical Neurophysiology**, v. 9, n. 1, p. 132–136, 1992a.

BRASIL-NETO, J. P.; PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLE, J.; COHEN, L. G.; HALLETT, M. Focal transcranial magnetic stimulation and response bias in a forced-choice task. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 55, n. 10, p. 964–966, 1992b.

BRIGADOI, S.; COOPER, R. J. How short is short? Optimum source–detector distance for short-separation channels in functional near-infrared spectroscopy. **Neurophotonics**, v. 2, n. 2, p. 25005, 2015.

CHIARELLI, A. M.; MACLIN, E. L.; LOW, K. A.; FABIANI, M.; GRATTON, G. Comparison of procedures for co-registering scalp-recording locations to anatomical magnetic resonance images. **Journal of Biomedical Optics**, v. 20, n. 1, p. 16009, 2015.

CINCOTTA, M.; GIOVANNELLI, F.; BORGHERESI, A.; BALESTRIERI, F.; TOSCANI, L.; ZACCARA, G.; CARDUCCI, F.; VIGGIANO, M. P.; ROSSI, S. Optically tracked neuronavigation increases the stability of hand-held focal coil positioning: Evidence from “transcranial” magnetic stimulation-induced electrical field measurements. **Brain Stimulation**, v. 3, n. 2, p. 119–123, 2010.

COHEN, M. S. **Handedness Questionnaire**. 1970. Disponível em: <<http://www.brainmapping.org/shared/Edinburgh.php>>. Acesso em: 25 jan. 2018.

CONFORTO, A. B.; Z'GRAGGEN, W. J.; KOHL, A. S.; RÖSLER, K. M.; KAELIN-LANG, A. Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. **Clinical Neurophysiology**, v. 115, n. 4, p. 812–819, 2004.

ETTINGER, G. J.; LEVENTON, M. E.; GRIMSON, W. E.; KIKINIS, R.; GUGINO, L.; COTE, W.; SPRUNG, L.; AGLIO, L.; SHENTON, M. E.; POTTS, G.; HERNANDEZ, V. L.; ALEXANDER, E. Experimentation with a transcranial magnetic stimulation system for functional brain mapping. **Medical image analysis**, v. 2, n. 2, p. 133–142, 1998.

EVANS, A. C.; COLLINS, D. L.; MILLS, S. R.; BROWN, E. D.; KELLY, R. L.; PETERS, T. M. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. **1993 IEEE Conference Record Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference**, p. 1813–1817, 1993.

FEDOROV, A.; BEICHEL, R.; KALPATHY-CRAMER, J.; FINET, J.; FILLION-ROBIN, J.-C.; PUJOL, S.; BAUER, C.; JENNINGS, D.; FENNESSY, F.; SONKA, M.;

BUATTI, J.; AYLWARD, S.; MILLER, J. V.; PIEPER, S.; KIKINIS, R. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. **Magnetic resonance imaging**, v. 30, n. 9, p. 1323–41, nov. 2012.

FITZPATRICK, J. M.; WEST, J. B. The distribution of target registration error in rigid-body point-based registration. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 20, n. 9, p. 917–927, 2001.

FITZPATRICK, J. M.; WEST, J. B.; MAURER, C. R. Predicting error in rigid-body point-based registration. **IEEE transactions on medical imaging**, v. 17, n. 5, p. 694–702, 1998.

FOX; BUCKNER; WHITE; GREICIUS; PASCUAL-LEONE; FOX, M. D.; BUCKNER, R. L.; WHITE, M. P.; GREICIUS, M. D.; PASCUAL-LEONE, A. Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation Targets for Depression Is Related to Intrinsic Functional Connectivity with the Subgenual Cingulate. **Biological Psychiatry**, v. 72, n. 7, p. 595–603, 2012.

FRISTON, K. J. **Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images**. [s.l: s.n.]

GARCIA, M. A. C.; SOUZA, V. H.; VARGAS, C. D. Can the Recording of Motor Potentials Evoked by Transcranial Magnetic Stimulation Be Optimized? **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 11, n. August, p. 1–4, 2017.

GERING, D. **A system for surgical planning and guidance using image fusion and interventional MR**. 1999. Massachusetts Institute of Technology, 1999.

GOTO, T.; SAITOH, Y.; HASHIMOTO, N.; HIRATA, M.; KISHIMA, H.; OSHINO, S.; TANI, N.; HOSOMI, K.; KAKIGI, R.; YOSHIMINE, T. Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. **Pain**, v. 140, n. 3, p. 509–518, 2008.

GRUNERT, P.; DARABI, K.; ESPINOSA, J.; FILIPPI, R. **Computer-aided navigation in neurosurgery** **Neurosurgical Review**, 2003. .

HAASE, J. Neuronavigation. **Child's Nervous System**, v. 15, n. 11–12, p. 755–757, 1999.

HALLETT, M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. **Nature**, v. 406, n. 6792, p. 147–150, 2000.

JULKUNEN, P. Methods for estimating cortical motor representation size and location in navigated transcranial magnetic stimulation. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 232, p. 125–133, 2014.

JULKUNEN, P.; SÄISÄNEN, L.; DANNER, N.; NISKANEN, E.; HUKKANEN, T.; MERVAALA, E.; KÖNÖNEN, M. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. **NeuroImage**, v. 44, n. 3, p. 790–795, 2009.

KALLIONIEMI, E.; KÖNÖNEN, M.; JULKUNEN, P. Repeatability of functional anisotropy in navigated transcranial magnetic stimulation – coil-orientation versus response. **NeuroReport**, v. 26, n. 9, p. 515–521, 2015.

KUEHN, B.; MULARSKI, S.; SCHOENHERR, S.; HAMMERSEN, S.; STENDEL, R.; KOMBOS, T.; SUESS, S.; SUESS, O. Sensor-based neuronavigation: Evaluation of a large continuous patient population. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 110, n. 10, p. 1012–1019, 2008.

LAIRD, A. R.; ROBINSON, J. L.; MCMILLAN, K. M.; TORDESILLAS-GUTIÉRREZ, D.; MORAN, S. T.; GONZALES, S. M.; RAY, K. L.; FRANKLIN, C.; GLAHN, D. C.; FOX, P. T.; LANCASTER, J. L. Comparison of the disparity between Talairach and MNI coordinates in functional neuroimaging data: Validation of the Lancaster transform. **NeuroImage**, v. 51, n. 2, p. 677–683, 2010.

LANGGUTH, B.; KLEINJUNG, T.; LANDGREBE, M.; DE RIDDER, D.; HAJAK, G. rTMS for the treatment of tinnitus: the role of neuronavigation for coil positioning. **Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology**, v. 40, n. 1, p. 45–58, 2010.

LEFAUCHEUR, J. P.; BRUGIÈRES, P.; GUIMONT, F.; IGLESIAS, S.; FRANCO-RODRIGUES, a.; LIÉGEOIS-CHAUVEL, C.; LONDERO, a. Navigated rTMS for the treatment of tinnitus: A pilot study with assessment by fMRI and AEPs. **Neurophysiologie Clinique**, v. 42, n. 3, p. 95–109, 2012.

LITTLE, G.; BOE, S.; BARDOUILLE, T. Head movement compensation in real-time magnetoencephalographic recordings. **MethodsX**, v. 1, p. e275–e282, 2014.

MACIUNAS, R. J.; GALLOWAY JR., R. L.; LATIMER, J.; COBB, C.; ZACCHARIAS, E.; MOORE, A.; MANDAVA, V. R. An Independent Application Accuracy Evaluation of Stereotactic Frame Systems. **Stereotactic and Functional Neurosurgery**, v.

58, n. 1–4, p. 103–107, 1992.

MASCOTT, C. R. In vivo accuracy of image guidance performed using optical tracking and optimized registration. **Journal of Neurosurgery**, v. 105, n. 4, p. 561–567, 2006.

MORAES, T. F.; AMORIM, P. H. J.; AZEVEDO, F. S.; SILVA, J. V. L. **InVesalius - An open-source imaging application** **Computational Vision and Medical Image Processing**, 2012. .

MURTHY, S. V. K.; MACLELLAN, M.; BEYEA, S.; BARDOUILLE, T. Faster and improved 3-D head digitization in MEG using Kinect. **Frontiers in Neuroscience**, v. 8, n. OCT, p. 1–7, 2014.

MYLIUS, V.; AYACHE, S. S.; AHDAB, R.; FARHAT, W. H.; ZOUARI, H. G.; BELKE, M.; BRUGIÈRES, P.; WEHRMANN, E.; KRAKOW, K.; TIMMESFELD, N.; SCHMIDT, S.; OERTEL, W. H.; KNAKE, S.; LEFAUCHEUR, J. P. Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: Inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. **NeuroImage**, v. 78, p. 224–232, 2013.

OCH, J. G.; CLASRKE, G. D.; SOBOL, W. T.; ROSEN, C. W.; MUN, S. K. **Acceptance testing of magnetic resonance imaging systems: Report of AAPM Nuclear Magnetic Resonance Task Group No. 6** **Medical Physics**, 1992. .

OHN, S. H.; CHANG, W. H.; PARK, C. -h.; KIM, S. T.; LEE, J. I.; PASCUAL-LEONE, A.; KIM, Y.-H. **Neural Correlates of the Antinociceptive Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Central Pain After Stroke** **Neurorehabilitation and Neural Repair**, 2012. .

ORRINGER, D. A.; GOLBY, A.; JOLESZ, F. Neuronavigation in the surgical management of brain tumors: current and future trends. **Expert Review of Medical Devices**, v. 9, n. 5, p. 491–500, 9 set. 2012.

PELL, G. S.; ROTH, Y.; ZANGEN, A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: Influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. **Progress in Neurobiology**, v. 93, n. 1, p. 59–98, 2011.

PERES, A. S. C.; SOUZA, V. H. O.; RODRIGUES, E. M.; SALMON, C. E. G.; DE ARAUJO, D. B.; BAFFA, O. Real-time spatial localization system of brain regions for TMS application by co-registration with fMRI. **IFMBE Proceedings**, v. 28, p. 92–96, 2010.

POGGI, S.; PALLOTTA, S.; RUSSO, S.; GALLINA, P.; TORRESIN, A.;

BUCCIOLINI, M. Neuronavigation accuracy dependence on CT and MR imaging parameters: A phantom-based study. **Physics in Medicine and Biology**, v. 48, n. 14, p. 2199–2216, 2003.

PUCE, a; CONSTABLE, R. T.; LUBY, M. L.; MCCARTHY, G.; NOBRE, a C.; SPENCER, D. D.; GORE, J. C.; ALLISON, T. Functional magnetic resonance imaging of sensory and motor cortex: comparison with electrophysiological localization. **Journal of neurosurgery**, v. 83, p. 262–270, 1995.

ROETENBERG, D.; SLYCKE, P.; VENTEOGEL, a.; VELTINK, P. H. A portable magnetic position and orientation tracker. **Sensors and Actuators, A: Physical**, v. 135, n. 2, p. 426–432, 2007.

ROMERO, J. R.; RAMIREZ, D. M.; AGLIO, L. S.; GUGINO, L. D. Brain mapping using transcranial magnetic stimulation. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 22, n. 2, p. 141–152, 2011.

ROSLER, J.; NIRAULA, B.; STRACK, V.; ZDUNCZYK, A.; SCHILT, S.; SAVOLAINEN, P.; LIOUMIS, P.; MAKELA, J.; VAJKOCZY, P.; FREY, D.; PICHT, T. Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: Evidence of tumor-induced plasticity. **Clinical Neurophysiology**, v. 125, n. 3, p. 526–536, 2014.

ROSSI, S.; HALLETT, M.; ROSSINI, P. M.; PASCUAL-LEONE, A.; SAFETY, T. M. S. C. G. Safety, Ethical Considerations, and Application Guidelines for the Use of Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Practice and Research. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, p. 2008–2039, 2009.

ROSSINI, P. M.; BURKE, D.; CHEN, R.; COHEN, L. G.; DASKALAKIS, Z.; DI IORIO, R.; DI LAZZARO, V.; FERRERI, F.; FITZGERALD, P. B.; GEORGE, M. S.; HALLETT, M.; LEFAUCHEUR, J. P.; LANGGUTH, B.; MATSUMOTO, H.; MINIUSSI, C.; NITSCHKE, M. A.; PASCUAL-LEONE, A.; PAULUS, W.; ROSSI, S.; ROTHWELL, J. C.; SIEBNER, H. R.; UGAWA, Y.; WALSH, V.; ZIEMANN, U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. **Clinical Neurophysiology**, v. 126, n. 6, p. 1071–1107, 2015.

ROSSINI, P. M.; ROSSI, S. Clinical applications of motor evoked potentials. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 106, n. 3, p. 180–94, mar. 1998.

ROTH, B. J.; BASSER, P. J. Electromagnetic Induction. v. 37, n. 6, 1990.

SÄISÄNEN, L.; PIRINEN, E.; TEITTI, S.; KÖNÖNEN, M.; JULKUNEN, P.; MÄÄTTÄ, S.; KARHU, J. Factors influencing cortical silent period: Optimized stimulus location, intensity and muscle contraction. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 169, n. 1, p. 231–238, 2008.

SMITH, T. R.; MITHAL, D. S.; STADLER, J. A.; ASGARIAN, C.; MURO, K.; ROSENOW, J. M. Impact of fiducial arrangement and registration sequence on target accuracy using a phantom frameless stereotactic navigation model. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 21, n. 11, p. 1976–1980, 2014.

SOUZA, V. H. O.; RODRIGUES, E. M.; PERES, A. S. C.; AMORIM, P. H. J.; MORAES, T. F.; MARTINS, T. A.-C. P.; SILVA, J. V. L.; BAFFA-FILHO, O. Neuronavigation software for transcranial magnetic stimulation. **Brazilian Journal of Medical Physics - Proceedings of the 18th International Conference on Medical Physics**, v. 5, p. 83, 2010.

SOUZA, V. H.; VIEIRA, T. M.; PERES, A. S. C.; GARCIA, M. A. C.; VARGAS, C. D.; BAFFA, O. Effect of TMS coil orientation on the spatial distribution of motor evoked potentials in an intrinsic hand muscle. **Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik**, v. 0, n. 0, 2017.

SPARING, R.; BUELTE, D.; MEISTER, I. G.; PAUŠ, T.; FINK, G. R. Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: A comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. **Human Brain Mapping**, v. 29, n. 1, p. 82–96, 2008.

STEINMEIER, R.; KAUS, M. Factors Influencing the Application Accuracy of Neuronavigation Systems. p. 188–202, 2000.

STEINMEIER, R.; RACHINGER, J.; KAUS, M.; GANSLANDT, O.; HUK, W.; FAHLBUSCH, R. Factors influencing the application accuracy of neuronavigation systems. **Stereotactic and Functional Neurosurgery**, v. 75, n. 4, p. 188–202, 2000.

STIEGLITZ, L. H.; RAABE, A.; BECK, J. Simple Accuracy Enhancing Techniques in Neuronavigation. **World Neurosurgery**, v. 84, n. 2, p. 580–584, 2015.

STRANGMAN, G. E.; ZHANG, Q.; LI, Z. Scalp and skull influence on near infrared photon propagation in the Colin27 brain template. **NeuroImage**, v. 85, p. 136–149, 2014.

TSUZUKI, D.; DAN, I. Spatial registration for functional near-infrared spectroscopy:

From channel position on the scalp to cortical location in individual and group analyses. **NeuroImage**, v. 85, p. 92–103, 2014.

WASSERMANN, E. M.; MCSHANE, L. M.; HALLETT, M.; COHEN, L. G. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 85, n. 1, p. 1–8, 1992a.

WASSERMANN, E. M.; MCSHANE, L. M.; HALLETT, M.; COHEN, L. G. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials**, v. 85, n. 1, p. 1–8, 1992b.

WASSERMANN, E. M.; WANG, B.; ZEFFIRO, T. A.; SADATO, N.; PASCUAL-LEONE, A.; TORO, C.; HALLETT, M. Locating the motor cortex on the MRI with transcranial magnetic stimulation and PET. **NeuroImage**, v. 3, n. 1, p. 1–9, 1996.

WASSERMANN, E. M.; ZIMMERMANN, T. Transcranial magnetic brain stimulation: Therapeutic promises and scientific gaps. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 133, n. 1, p. 98–107, 2012a.

WASSERMANN, E. M.; ZIMMERMANN, T. Transcranial magnetic brain stimulation: Therapeutic promises and scientific gaps. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 133, n. 1, p. 98–107, 2012b.

YOUSRY, T. A.; SCHMID, U. D.; ALKADHI, H.; SCHMIDT, D.; PERAUD, A.; BUETTNER, A.; WINKLER, P. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. **Brain**, v. 120, n. 1, p. 141–157, 1997.

ZIEMANN, U. Transcranial Magnetic Stimulation: Its Current Role in the Evaluation of Patients Post-Stroke. **Journal of Neurologic Physical Therapy**, v. 24, p. 82–93, 2000.