



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

INSTITUTO DE FÍSICA

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

CARACTERIZACIÓN DE LA VARIABILIDAD EN LA LOCALIZACIÓN DE LA  
CORTEZA MOTORA SUPLEMENTARIA USANDO REFERENCIAS ANATÓMICAS  
EXTRACRANEALES.

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:

CRISTHOPER CAMACHO HERRERA

TUTOR PRINCIPAL

DR. SARAEL ALCAUTER SOLORZANO  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DR. FERNANDO ALEJANDRO BARRIOS ÁLVAREZ  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGIA

DR. JORGE MARQUEZ

INSITUTO DE CIENCIAS APLICADAS Y TECNOLOGÍA

M. en C. MARIA MARGARITA LOPEZ TITLA  
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO, 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Agradecimientos

A Ma. De Lourdes Lara Ayala, Nuri Aranda, Ramón Martínez Olvera, Alberto Lara Rubalcava y Omar González Hernández por el apoyo técnico en el transcurso de mis estudios. A Leopoldo González Santos, Juan José Ortiz Retana y Erick Humberto Pasaye Alcaraz por el apoyo en la administración de datos de imagen por resonancia magnética; a César Arturo Domínguez Frausto por el apoyo en la revisión radiológica de imágenes por resonancia magnética. Al Laboratorio Nacional de Imagenología por Resonancia Magnética (LANIREM) y al CONACYT por la beca con registro 614236 y número de apoyo 456500. Este trabajo fue parcialmente apoyado por los fondos CONACYT PN-247428 y PAPIIT-DGAPA IA204217.

A mis tutores, al Dr Sarael Alcauter y al Dr Fernando Barrios por el apoyo académico, económico y personal que me llegaron a ofrecer durante estos años para poder concluir este trabajo y finalizar mis estudios de la maestría.

A mis padres, que si he podido volar alto es porque ellos son el viento bajo mis alas. Gracias por tanto.

A mi esposa Paula, por estos años de apoyo incondicional en todos los aspectos. Este trabajo fue resultado de un gran equipo, donde los sacrificios y victorias nos llevaron a culminar con este proyecto de 3 años. Te amo.

# Índice General

Introducción.....	1
<b>1. Antecedentes.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Estimulación magnética transcraneal (EMT).....</b>	<b>5</b>
1.1.1 Principios de la estimulación magnética transcraneal.....	6
1.1.2 Bobinas para estimulación magnética transcraneal .....	7
1.1.3 Métodos de localización para estimulación magnética transcraneal ....	10
1.1.3.1 Referencias anatómicas extracraneales .....	11
1.1.3.2 Neuronavegación .....	13
1.1.4 Principales aplicaciones.....	14
1.1.4.1 Efectos fisiológicos en el cerebro.....	14
1.1.4.2 EMT en psiquiatría.....	15
<b>1.2 Trastorno obsesivo compulsivo (TOC).....</b>	<b>15</b>
1.2.1 Síntomas.....	16
1.2.2 Obsesión.....	16
1.2.3 Compulsión.....	17
1.2.4 Causas y tratamiento .....	17
1.2.4.1 Medicación .....	18
1.2.4.2 Estimulación magnética transcraneal (EMT).....	18

<b>1.3</b>	<b>Área motora suplementaria (AMS).</b>	<b>20</b>
1.3.1	Función.	20
1.3.2	Desórdenes relacionados con el AMS.	21
<b>2.</b>	<b>Planteamiento del problema.</b>	<b>22</b>
2.1.	Objetivo general.	23
2.2.	Objetivos específicos.	23
<b>3.</b>	<b>Metodología.</b>	<b>24</b>
3.6.	Reproducibilidad.	36
3.7.	Análisis estadístico.	37
<b>4.</b>	<b>Resultados y discusiones.</b>	<b>40</b>
4.1	Reproducibilidad inter-evaluador.	46
4.2	Reproducibilidad Intra-evaluador.	63
4.3	Análisis inter-evaluador e intra-evaluador.	69
<b>5.</b>	<b>Conclusiones.</b>	<b>71</b>
	<b>Referencias</b>	<b>79</b>
	<b>Anexos</b>	<b>83</b>

## Resumen

En recientes años, se ha desarrollado la tecnología necesaria para crear nuevos tratamientos para diferentes trastornos neurológicos. Una de estas tecnologías es la técnica no invasiva de la estimulación magnética transcraneal (EMT), que aplicando pulsos electromagnéticos genera un proceso de despolarización en las neuronas provocando excitación o inhibición en la zona de interés.

En este trabajo de tesis se aborda el estudio del método de localización del área motora suplementaria, la cual depende de la localización de ciertas referencias anatómicas extracraneales como los son los puntos inión , nasión y vertex. La localización de esta área es de fundamental interés en el caso del tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) con EMT.

Para determinar las características de la localización de esta región, se diseñó un software que emula los pasos para encontrar las referencias anatómicas extracraneales para determinar el punto de tratamiento de EMT. Se realizaron pruebas de localización inter-evaluador e intra-evaluador para plantear las características de la variabilidad en la localización de las referencias extracraneales y se evaluó cómo estas diferencias afectan la cobertura de la AMS por el campo producido por la bobina de EMT. Se encontraron diferencias en la localización de las referencias de hasta 20 mm dando como resultado porcentajes de coincidencia entre el volumen de tratamiento y el volumen del AMS entre 30% y 100%.

Estos resultados sugieren que las diferencias entre aplicadores al momento de la localización de los puntos extracraneales tienen como consecuencia diferencias entre 30% y 100% de coincidencia entre el volumen de tratamiento modelado y el volumen de interés de la AMS.

## Introducción

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica no invasiva que promueve la activación o inhibición neuronal utilizando pulsos electromagnéticos que inducen corrientes eléctricas en el área cerebral de interés. Consiste en la aplicación repetida de pulsos electromagnéticos a intervalos regulares.

Este funcionamiento está basado en el principio de inducción electromagnética, en donde un campo magnético que cambia constantemente en el tiempo es capaz de generar una corriente eléctrica, a la cual se le conoce como corriente inducida. Para la aplicación de la EMT es necesario una bobina; la geometría de ésta es comúnmente en forma de ocho, debido a que esta configuración favorece la convergencia de la corriente inducida en la región central para así poder enfocarla sobre la región de interés. La colocación de la bobina se realiza sobre el cuero cabelludo a una distancia tal que la corriente inducida mantenga cierta intensidad en la región deseada debido a que ésta se disipa rápidamente como función de la distancia desde el centro de la bobina.

Actualmente existen dos métodos de localización de regiones cerebrales para la aplicación de la EMT; la neuronavegación que consiste en guiar la bobina en tiempo real con el uso de imágenes de resonancia magnética (IMR) previamente adquiridas y el método “tradicional”, en el cual se utilizan referencias anatómicas en el cráneo, por ejemplo, la nariz o los lóbulos de las orejas, donde a partir de estos puntos se designa el área sobre la que se colocará la bobina. La neuronavegación como herramienta de localización ha demostrado tener mejor reproducibilidad y mayor respuesta terapéutica, esto gracias al método que utiliza al corregistrar la posición de la bobina sobre el cuero cabelludo con el blanco en la zona de la corteza donde se planea aplicar el tratamiento [1]. También, se ha tenido un incremento en el uso de imágenes de resonancia magnética funcional (IMRf) para

la guía de la bobina, este método utiliza las regiones de activación mostradas en las imágenes de IMRf para obtener con mayor precisión el área de interés para tratamiento. Debido a toda la tecnología necesaria para usar neuronavegación, el costo del equipo es relativamente alto comparado con el método tradicional, el cual no necesita más que la bobina de EMT, cinta métrica y al aplicador para poderse llevar a cabo [2].

La EMT se utiliza para el tratamiento de pacientes diagnosticados con Trastorno obsesivo compulsivo (TOC) siendo una alternativa para mejorar los síntomas en pacientes resistentes a los fármacos [3]. El TOC descrito por la Clínica Mayo, expresa patrones de miedos y juicios irracionales, también conocidos como obsesiones, que llevan a comportamientos repetitivos. Se caracteriza por sentimientos de angustia y ansiedad que desembocan en actos compulsivos para intentar frenar el estrés [4].

Estudios sugieren que las regiones de interés para tratar este desorden se encuentran en la corteza orbitofrontal y el área motora suplementaria (AMS), sin embargo, el problema de la atenuación de la intensidad del campo eléctrico con respecto a la profundidad de las regiones cerebrales hace complicada la estimulación de la corteza orbitofrontal, sin embargo, el área motora suplementaria es de fácil acceso para la realización de la estimulación [3].

En la literatura se tiene reportado el uso de la EMT para el tratamiento de este desorden reportado por Mantovani usando bajas frecuencias para la inhibición del área motora. El método de colocación que reportan es utilizando el punto de tratamiento al 15% de la distancia entre el inión y el nasión anterior al vertex en la línea media sagital, estos puntos están descritos en el sistema 10-20 de electroencefalograma (EEG). Este sistema está diseñado para la colocación de electrodos para la realización de un EEG y toma su nombre 10-20 debido a que la distancia entre sus puntos de referencia es una proporción de 10% o 20% de una distancia de referencia. Este método tiene como blanco el AMS,



región contenida en la corteza premotora anterior a la corteza motora primaria sobre la línea media sagital [3]. En la actualidad, no se cuenta con alguna normativa mexicana para regular el uso de los estimuladores, así como qué modelos se pueden utilizar, ni espacios especializados para dar tratamiento. Sin embargo, las recomendaciones internacionales sirven como guías para el uso en investigación, así como para el uso clínico de esta tecnología.

Este trabajo está enfocado a caracterizar la reproducibilidad y exactitud en la localización del AMS usando las referencias anatómicas extracraneales inión, nasión y vertex del sistema 10-20, típicamente usadas en el tratamiento del TOC mediante EMT. Con la ayuda de un software diseñado especialmente para el procesamiento de la base de datos de IRM de este trabajo, se modelaron los pasos con los cuales se localizan los puntos inión y nasion, además de calcular la posición del vertex y el punto de tratamiento. Con esto se llevó a cabo la proyección del volumen de máxima estimulación por la bobina para calcular el porcentaje de coincidencia con el AMS. Se estimó también la variabilidad intra- e inter-evaluador de estos resultados.

# Capítulo 1

## 1. Antecedentes.

### 1.1 Estimulación magnética transcraneal (EMT).

En 1874, Bartholow describió por primera vez la estimulación eléctrica directa de la corteza cerebral humana. Cerca de 20 años después, se publicaron los primeros documentos sobre la aplicación de estimulación magnética, cuyos autores, Jaques D'Arsonval y Silvanus Thompson, la aplicaron, respectivamente, en la retina y los músculos de la rana. D'Arsonval (1886), diseñó un dispositivo capaz de generar estimulación con corriente alterna de 500 kHz, utilizando dos capacitores y una bobina que formaban un circuito oscilante. D'Arsonval informó que cuando la cabeza del sujeto se colocaba dentro de la bobina de inducción, presentaba fosfenos y vértigo, y en ocasiones síncope [5].

Bickford y Fremming lograron realizar por primera vez, una estimulación magnética incruenta de nervios periféricos de animales y humanos en 1965. Posteriormente Barker investigó el empleo de campos magnéticos con pulsos de corta duración para obtener una velocidad de estimulación selectiva de los nervios periféricos del ser humano. De igual manera Barker y colaboradores desarrollaron un estimulador nervioso con utilidad clínica, capaz de generar pulsos en suficiencia que permitían obtener potenciales nerviosos y motores evocados, capaces de ser registrados. En los años 1984 y 1985 Barker y su grupo de investigadores, lograron la primera estimulación magnética de la corteza motora en un ser humano, mediante el empleo de un nuevo estimulador de alto voltaje, el cual fue, más eficaz en la transformación de energía desde el condensador hasta la bobina. Para ello, situaron una bobina de estimulación de 100 mm de diámetro externo, centrada sobre el

vertex de un sujeto sano, registrando el potencial de acción evocado en el abductor digiti minimi, mediante electrodos de superficie. Los sujetos no refirieron sensación dolorosa o molestias durante la estimulación eléctrica de la corteza cerebral mediante electrodos fijados al cuero cabelludo. El desarrollo en 1987 de estimuladores magnéticos capaces de generar estímulos repetitivos a frecuencias de hasta 60 Hz ha expandido notablemente las aplicaciones de la EMT en el campo de la neuropsicología y la neurociencia cognitiva [6].

Actualmente, se utilizan las bobinas en forma de ocho, propuestas por Ueno [7]. Éstas inducen un campo eléctrico más concentrado que las bobinas circulares, haciendo posible una mayor focalización del estímulo, al situarlo en áreas de hasta 5 mm de diámetro [5].

La estimulación magnética transcraneal es un procedimiento no invasivo de estimulación cerebral que se basa en la capacidad de un campo magnético generado para penetrar el cráneo y las meninges para inducir una corriente eléctrica en el tejido cerebral. Esta técnica se puede aplicar como un solo estímulo, en pares de estímulos separados por intervalos o en trenes de estímulos repetidos a varias frecuencias [8].

### **1.1.1 Principios de la estimulación magnética transcraneal.**

El principio físico de la TMS se basa en el fenómeno conocido como inducción electromagnética, la cual fue descubierta por Michael Faraday en 1831 y consiste en la generación de un campo magnético a lo largo de un conductor por el cual circula una corriente eléctrica; al igual que se puede producir una fuerza electromotriz cuando un campo magnético cambia su magnitud en el tiempo. Estas conclusiones las obtuvo Faraday en su laboratorio experimentado con un par de bobinas, un núcleo de hierro que las unía y un galvanómetro [9].

El estimulador magnético se compone de un banco de condensadores que almacenan el voltaje necesario, en función de las condiciones de intensidad y amplitud del estímulo requeridas, para generar un campo magnético en la bobina de estimulación.

El voltaje de la corriente primaria y la geometría de la bobina de estimulación determinan la amplitud y la forma del campo magnético generado, el que a su vez determina la densidad y la focalización de la corriente secundaria inducida en el tejido. Se puede decir, por lo tanto, que la EMT proporciona una vía de estimulación cortical sin electrodos, donde el campo magnético inducido en la bobina actúa de puente entre la corriente primaria (generada en los condensadores) y la corriente secundaria (creada en el tejido estimulado) [7]. Dicho en otros términos, la estimulación magnética transcraneal se centra en la idea básica de concentrar corrientes de Eddy en una pequeña área, mediante un par de campos magnéticos pulsantes que actúan en oposición [5].

Basándose en los estudios realizados en la última década acerca de los principios técnicos de la EMT y de sus bases fisiológicas, se distinguen tres tipos de aplicación;

- Estimulación magnética transcraneal simple (EMT).
- Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr).
- Estimulación magnética transcraneal de pulsos apareados.

### **1.1.2 Bobinas para estimulación magnética transcraneal**

Un equipo destinado para aplicar EMT es llamado comúnmente estimulador y técnicamente tiene tres componentes principales. Se tiene como eje primario a la unidad principal de potencia para la generación de pulsos, esta unidad tiene la función de alimentar al banco de capacitores de almacenamiento. Como segundo componente se tiene el banco de capacitores, que está destinado a almacenar carga eléctrica para que al momento de

descargarse la corriente producida sea de gran magnitud. El aplicador de pulsos electromagnéticos es el tercer componente principal del estimulador y este es una bobina por la cual circula la corriente enviada desde el banco de descarga para poder generar pulsos magnéticos con magnitudes de hasta 1.5 a 2.5 Teslas.

El foco del campo magnético depende de la forma de la bobina de estimulación. Existen cuatro tipos de bobina utilizadas para EMT: forma de ocho o mariposa, circular, doble cono y bobina H. La bobina más usada en los estudios de investigación es la forma de ocho, que consta de dos alas unidas, en las cuales se encuentran dos bobinas enrolladas de tal manera que la corriente fluye en direcciones opuestas, esto permite una estimulación más focalizada y superficial. La bobina circular produce una estimulación más profunda pero menos focalizada, mientras que la bobina de doble cono induce un campo eléctrico menos focalizado pero más intenso, que logra la estimulación directa de regiones cerebrales profundas. La bobina H, está diseñada para reducir el campo eléctrico en la superficie cortical y hacerlo más penetrante. La intensidad de la corriente eléctrica producida en la bobina es de 5-10 kA; la intensidad del campo magnético inducido es de 1-2 T. El área cortical, al igual que la profundidad que se puede estimular dependen de la forma de la bobina y su colocación, para bobinas en forma de 8 es de aproximadamente 3 cm cuadrados y 2 cm de profundidad, respectivamente [8].

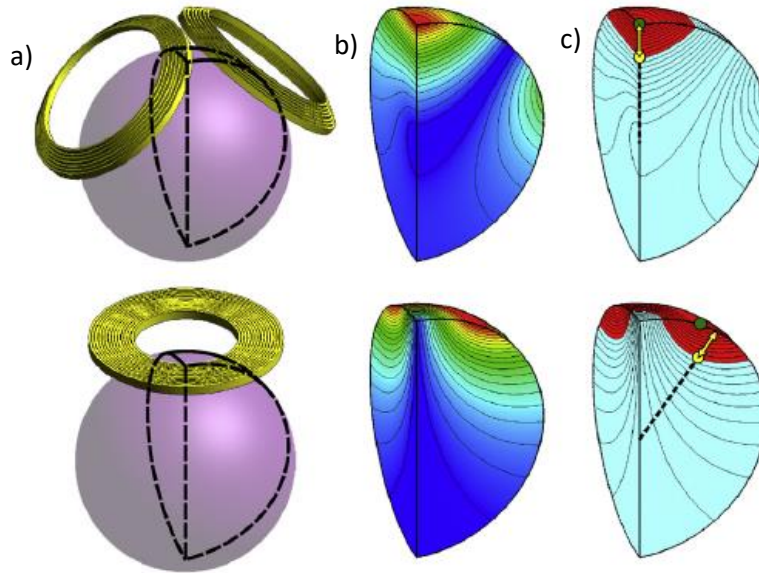


Figura 1: a) Modelos de bobina mariposa doble cono y una bobina circular de 90 mm sobre una esfera de 8.5 cm de diámetro que simula una cabeza humana. b) Simulación del campo eléctrico producido por las bobinas. c) En rojo se observa el área cortical estimulada y la flecha amarilla indica la profundidad donde al menos se tiene la mitad de la magnitud del campo eléctrico teniendo como magnitud pico el punto de mayor depósito de energía (punto verde) (figura de Zhi-De et al., 2013).

Basándose en los estudios realizados en la última década acerca de los principios técnicos de la EMT y de sus bases fisiológicas, se distinguen tres tipos de aplicación:

- Estimulación magnética transcraneal simple (EMT), donde se aplica un solo pulso.
- Estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), se basa en la emisión de pulsos repetidos, aplicando un estímulo (de frecuencia baja) o más (pudiendo llegar a los veinte en la EMTr rápida o de alta frecuencia) por segundo o menos tiempo.

- Estimulación magnética transcraneal pareada, consistente en aplicar dos pulsos separados por pequeños intervalos de tiempo (entre 1 y 20 ms) con el objetivo de explorar la función de las interneuronas inhibitorias intracorticales. Tanto la inhibición como la facilitación intracortical ha sido estudiada por este método [10].

La elección de estos parámetros de estimulación, determinan si los efectos son de carácter excitatorio o inhibitorio.

### **1.1.3 Métodos de localización para estimulación magnética transcraneal**

La necesidad de colocar el aplicador sobre la región de interés con la mayor precisión posible ha ido creciendo conforme se va desarrollando más la técnica de EMT. O'Shea en su publicación "Transcranial magnetic Stimulation" de 2007 explica cómo la técnica para aplicar la EMT tiene una resolución espacial efectiva de al menos unos mm, determinada a partir de estimular regiones específicas de la corteza motora primaria relacionadas con los movimientos en los dedos, mano, pierna y/o cara (dependiendo de la zona de la corteza motora primaria). Colocando la bobina sobre el cuero cabelludo en posición para estimular y separando los sitios de interés entre 0.5 y 1 cm es suficiente para activar diferentes músculos [11]. Esta situación se ha observado también cuando se estimula la corteza visual en el hemisferio occipital.

En diversas publicaciones acerca de EMT, el método de localización de la región a tratar se basa en la distancia teórica entre las zonas en el área cortical y puntos de referencia sobre el cuero cabelludo. Existen dos tipos de puntos de referencia: los puntos descritos por el sistema 10-20 de EEG y el punto donde se

puede inducir un umbral motor con la estimulación. Esta técnica es llamada método “tradicional” o “estándar” porque fue la primera en ser desarrollada y en la actualidad es todavía ampliamente usada. Sin embargo, Ahdab et al aseguran que estas distancias todavía no han sido calculadas con base en información anatómica confiable y no toman en cuenta la variabilidad en la morfología de la corteza entre sujetos [1]. Es por lo que en la actualidad los estudios se han inclinado por un método que ha demostrado tener mejor reproducibilidad y respuesta terapéutica, este es la combinación de la EMT con técnicas de imagen como son las IRM y IRMf.

#### **1.1.3.1 Referencias anatómicas extracraneales**

En este método tradicional es común utilizar el sistema 10-20 de EEG para la colocación de electrodos de registro sobre el cuero cabelludo para plantear puntos de referencias extracraneales. Esta técnica tiene alrededor de 34 años en uso, convirtiéndose en una herramienta práctica y de bajo costo para correlacionar las estructuras extracraneales con las áreas corticales.

El reporte del Dr. Jasper acerca de la estandarización para la colocación de electrodos para EEG fue presentado en el Segundo Congreso Internacional de EEG en Paris en 1949. Este presentaba los siguientes lineamientos [13]:

- La posición de los electrodos debe basarse en medidas específicas de puntos estándar en el cráneo. Las medidas deben ser proporcionales al tamaño y forma del cráneo.
- Se debe tener una adecuada cobertura de todas las partes de la cabeza con los electrodos.



- La designación de los electrodos debe expresarse en términos de las áreas del cerebro cubiertas, más bien que en solo números.
- Estudios anatómicos deben ser realizados para correlacionar la colocación de los electrodos con las áreas corticales blanco de su lectura.

En la actualidad existe un manual para la colocación de electrodos.

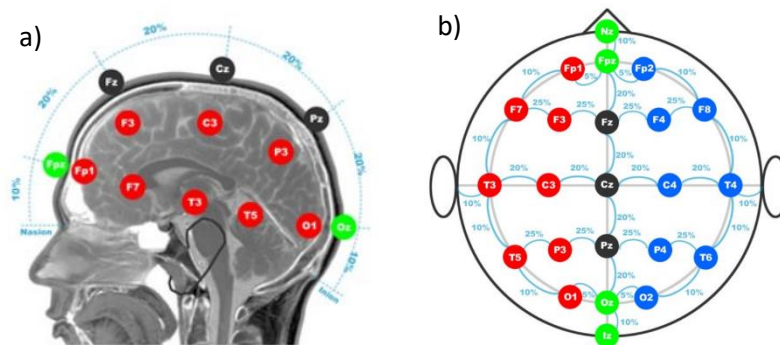


Figura 2: a) Vista sagital y b) axial de los puntos del sistema 10-20 de EEG (Trans Cranial Technologies, 10-20 Positioning System Manual 2012).

En este sistema se utilizan puntos como el inión (protuberancia occipital), nasión (puente nasal) y los puntos preauriculares (puntos anteriores al oído a la altura de los ojos) para trazar dos líneas que dividen al cráneo en anterior, posterior, lateral derecho y lateral izquierdo. Los electrodos son colocados siguiendo proporciones de entre 10% y 20% de estas distancias tomando en consideración el tamaño y forma de la cabeza.

En EMT, la bobina o aplicador es colocado de acuerdo con estos puntos de referencia proporcionados por el sistema. Las regiones blanco que más se han estudiado utilizando este sistema son la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL), esta se pretende

estimular colocando el aplicador sobre el punto F3 y F4 como lo describe Rossi (2001) [11]. Otro blanco, reportado por Muri et al (2002), es la corteza parietal, la cual se puede estimular sobre los puntos P3 y P4 [12]. El AMS es una región que ha sido estudiada para tratar los síntomas del TOC por Mantovani (2006) utilizando técnicas extracraneales también reproducidas por Gomes et al. (2012), en donde se utiliza el punto localizado al 15% de la distancia entre el inión y el nasion, anterior al vertex [16].

Sin embargo, hasta ahora no se ha caracterizado la exactitud y precisión de este método para localizar y estimular el AMS.

### **1.1.3.2 Neuronavegación**

El desarrollo de la EMT combinada con técnicas de imagen se ha enfocado a mejorar la localización de las estructuras cerebrales a estimular dependiendo del tratamiento a impartir. Estas imágenes suelen ser de dos tipos principalmente, las anatómicas y las funcionales, en donde las primeras corroboran la precisa localización de la zona de tratamiento y las segundas proporcionan información de las áreas cerebrales que se activan durante la estimulación; dando así, evidencia de los efectos de la EMT en la región de interés.

La neuronavegación surge como una técnica en la cual se tiene una relación espacial entre la cabeza del sujeto mostrada en IRM y el aplicador de la EMT en tiempo real. Esta herramienta incorpora información anatómica y en algunos casos funcional, para cubrir la variabilidad anatómica entre sujetos, ofreciendo alternativas como seleccionar manualmente la estructura deseada para remarcarla o utilizar las ventajas de las imágenes funcionales para encontrar la región de interés [2].

#### **1.1.4 Principales aplicaciones.**

##### **1.1.4.1 Efectos fisiológicos en el cerebro.**

Los pulsos generados por un aplicador de EMT generan corrientes de inducción que tienen como función emular el sistema de comunicación entre las neuronas despolarizándolas en la región de aplicación. El tejido cerebral es conocido por su conductividad eléctrica, el cual al encontrarse inmerso en un campo magnético alternante es susceptible comenzar a conducir corriente. Este efecto es propiciado por la bobina de estimulación con su campo magnético variante en el tiempo, induciendo un campo eléctrico en la zona de aplicación lo que genera corrientes de inducción en el tejido cerebral. Tal como lo describió en su momento Michael Faraday, un campo magnético cambiante genera una fuerza electromotriz; en el contexto cerebral, las implicaciones de esta fuerza son la acumulación de carga eléctrica sobre las membranas neuronales causando la despolarización que se ve reflejada como potenciales de acción en la región de estimulación[11]. Estos potenciales tienen una respuesta macroscópica en el sujeto como lo actividad neuronal mediante la segregación de neurotransmisores, cambios en el flujo sanguíneo y metabolismo, movimientos musculares y cambios en el comportamiento.

La estimulación neuronal con EMT puede tener un efecto inhibitor o de excitación dependiendo de los parámetros de estimulación como lo son intensidad y frecuencia de los pulsos, además de las características de los circuitos neuronales que intervengan durante el procedimiento.

#### **1.1.4.2 EMT en psiquiatría.**

Una de las aplicaciones más estudiadas de la EMT en el área psiquiátrica es en el tratamiento de la depresión. López-Ibor en su revisión acerca de las aplicaciones de la EMT describe como esta herramienta ha ayudado a identificar el funcionamiento de los hemisferios cerebrales en desórdenes depresivos atribuidos a una situación de asimetría en su comportamiento [17]. Se han identificado las regiones del cerebro afectadas por desórdenes depresivos, siendo estas la CPFDL derecha y la izquierda. Como se explicó anteriormente, estas dos regiones tienen un comportamiento asimétrico, siendo la región derecha hipoactiva y la izquierda hiperactiva. El tratamiento con EMT está enfocado a estas dos regiones de la corteza dorsolateral con una configuración de pulsos repetitivos (EMTr). Se utiliza una EMTr de alta frecuencia (10 Hz) para tratar la región izquierda y una de baja frecuencia (1 Hz) para la derecha con el fin de normalizar la actividad de estas zonas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Esta terapia también ha sido útil para la reducción de la ansiedad mediante la estimulación de la CPFDL izquierda y la corteza orbitofrontal (OF) reportada por Blom et al., (2011), donde justo después de la estimulación se observó una reducción de los síntomas de ansiedad, pero sin ser lo suficientemente significativa [18].

#### **1.2 Trastorno obsesivo compulsivo (TOC).**

En palabras de Flament, “Uno de cada 200 jóvenes sufre trastorno obsesivo compulsivo.” Este desorden es, en algunos casos, el causante de un declive funcional en las habilidades académicas, sociales y vocacionales del individuo. El TOC es un desorden crónico en el cual el individuo presenta pensamientos (obsesiones) y comportamientos (compulsiones) recurrentes que, como parte de la obsesión, tiene la necesidad de repetir

una y otra vez [19]. En el desarrollo de la vida, hay ocasiones en que se siente la necesidad de revisar o analizar más de una vez nuestras acciones o cosas; sin embargo, las personas con TOC sufren de pensamientos incontrolables que los llevan a un estado de ansiedad por realizar estas acciones o crear rutinas y hasta rituales repetitivos día tras día. Estas rutinas les ayudan a controlar su ansiedad, pero si este padecimiento se deja sin tratamiento, los comportamientos ocasionados por este desorden poco a poco se interpondrán en el desarrollo de sus actividades como trabajo, escuela y relaciones personales.

### **1.2.1 Síntomas**

De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH por sus siglas en inglés), las personas que padecen TOC pueden presentar obsesiones, compulsiones o ambas. Un rasgo característico de este desorden es la aparición de un gesto o movimiento involuntario que tiende a ser repetitivo y es producido por la contracción de los músculos coloquialmente conocido como tic. Un ejemplo de estos movimientos repetitivos es el constante parpadeo, muecas faciales, encogimiento de hombros o sacudidas de cabeza u hombros. Estos tics también se pueden ver reflejados en olfateos repetitivos, gruñidos y esclarecimiento de garganta [20].

### **1.2.2 Obsesión**

La obsesión es una dinámica de pensamiento caracterizada por fijar una idea o sentimiento en la mente de la persona. Estos pensamientos o sentimientos comúnmente van acompañados con un pesado sentimiento de ansiedad que puede provocar temor, angustia y preocupación. Rovira detalla las características de una obsesión como la

aparición involuntaria e incontrolable de estos pensamientos y su repetición en la mente del individuo [21]. Las obsesiones más comunes en TOC son:

- Miedo a contaminación o gérmenes.
- Miedo a perder o colocar erróneamente algo.
- Preocupación de posible daño a uno mismo o a otros.
- Pensamientos involuntarios o tabú que involucran sexo, religión u otros.
- Tener las cosas en posición simétrica y en perfecto orden.

### **1.2.3 Compulsión**

El psicólogo Torres expresa desde el punto de vista del psicoanálisis que, una compulsión es un comportamiento repetitivo que se utiliza como válvula de escape de la frustración que genera no poder satisfacer deseos propios del subconsciente [22]. Las compulsiones pueden incluir:

- Limpieza excesiva o lavarse alguna parte del cuerpo.
- Acumulación de objetos.
- Ordenar o acomodar objetos en un orden preciso.
- Checar repetidamente cosas como, las puertas cerradas, las luces apagadas, etc.
- Buscar constantemente tranquilidad y seguridad.

### **1.2.4 Causas y tratamiento**

Las causas del TOC pueden tener un componente genético, ya que en algunas situaciones este desorden afecta a familias enteras, pero se ha observado que puede haber ciertos miembros que lo padezcan mientras otros no. Este desorden comienza usualmente

en la adolescencia o en la adultez temprana en donde las personas que han sufrido algún trauma físico o sexual son más propensas a desarrollar el TOC. Investigadores han encontrado que diversas partes del cerebro juegan una parte importante en los procesos obsesivos y comportamiento compulsivo de los pacientes. Una de las regiones que ve su metabolismo afectado con el TOC es la corteza orbitofrontal (COF), con un aumento en flujo sanguíneo. Además, durante el TOC la CPFDL presenta una disminución en su actividad y el AMS presenta hiperactividad [23], [1]. Para el tratamiento del TOC se abordan la psicoterapia y los fármacos, aunque en la actualidad han surgido nuevas técnicas para atacar los síntomas de este desorden.

#### **1.2.4.1 Medicación**

Los medicamentos que se prescriben para el tratamiento del TOC incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otro tipo de estos inhibidores llamados clomipramina. Estos medicamentos son comúnmente utilizados para el tratamiento de depresión, sin embargo, son auxiliares en el alivio de los síntomas del TOC. Tienen un periodo para comenzar a actuar de entre 10 y 12 semanas, siendo siempre prescritas por un médico. Este tipo de tratamientos es crónico y las dosis de fármacos antidepresivos son altas en las prescripciones para este desorden en comparación con el tratamiento para depresión. El uso de estos fármacos, explicado por Kodysz, tiene una alta tasa de recaídas y muchas veces una respuesta farmacológica parcial [24].

#### **1.2.4.2 Estimulación magnética transcraneal (EMT).**

Sheppard reportó en 1999 una revisión bibliográfica donde se exponen los mayores hallazgos en cuanto a los cambios metabólicos de ciertas zonas cerebrales en pacientes

diagnosticados con síndrome de Tourette y TOC [25]. Una de estas regiones es el área motora suplementaria (AMS), la cual presenta un aumento en el metabolismo de glucosa estudiado usando tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) y el radiofármaco F18-Fluorodesoxiglucosa. Usando esta área motora como blanco se utilizó estimulación focal cerebral para modular la actividad de los circuitos de esta región, lo que llevó a una mejora en los síntomas de TOC en el 61% de los pacientes que presentaban resistencia a los fármacos [25].

Estos primeros hallazgos promovieron el estudio del AMS como blanco para el tratamiento del TOC, siendo esta área más accesible que la COF para poder realizar EMT. Rossi y su grupo incluyeron información neuropsicológica en su estudio con el fin de establecer las bases del comportamiento repetitivo en TOC, atribuyendo una reducción en la inhibición corteza-subcorteza y un aumento en los niveles de excitabilidad a nivel de corteza [26]. La ventaja de utilizar el AMS como blanco de la EMT es su conexión con regiones implicadas con procesos cognitivos y motores, que en este desorden necesitan ser inhibidos eficazmente. Mantovani presenta una técnica para localizar la AMS utilizando referencias anatómicas extracraneales como el inión y el nasion, explicado en la sección anterior, para aplicar EMTr a 10 pacientes diagnosticados con TOC [3].

Las características de esta estimulación fueron cuatro sesiones diarias con una frecuencia de 1 Hz durante 5 min con un intervalo de 2 min entre estimulación con una intensidad igual al 100% del umbral motor, el cual está definido como la intensidad necesaria para producir cinco potenciales motores de 50  $\mu$ V en 10 estimulaciones consecutivas. Como primer estudio enfocado en la SMA como blanco para el tratamiento de TOC y síndrome de Tourette se obtuvieron resultados benéficos para los pacientes, en los cuales se vieron disminuidos los síntomas de estos desordenes con un beneficio prolongado de hasta 3 meses en hasta dos tercios de los participantes. También se



observaron mejoras en cuanto a depresión y ansiedad, aunque el AMS no está implicada directamente con depresión. Esto puede atribuirse, posiblemente, a la estimulación de regiones frontales.

Se presentaron algunas limitaciones en este estudio, como el reducido número de sujetos y la falta de una prueba placebo. Esto abre la puerta para estudios siguientes que aborden estas limitaciones y amplíen el uso de la EMT para estos desordenes.

### 1.3 Área motora suplementaria (AMS).

El área motora suplementaria (AMS) ocupa el tercio posterior del giro frontal superior, localizado delante del área motora primaria.

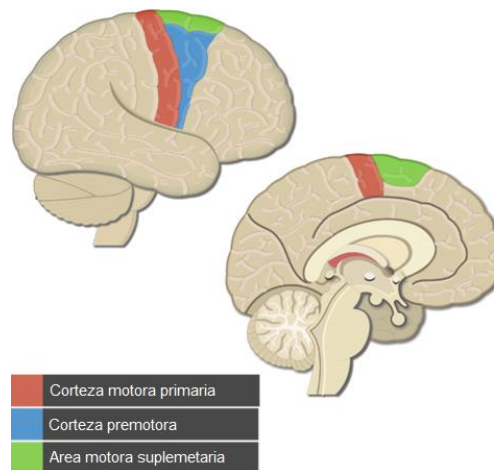


Figura 3: Corteza motora presentada en tres regiones: corteza primaria, premotora y suplementaria [27].

#### 1.3.1 Función.

Esta región de la corteza motora es la responsable de planear movimientos complejos de las extremidades contralaterales, así como la coordinación de los

movimientos que involucran las dos manos [28]. Esta área está fuertemente ligada a la preparación del movimiento y en la programación de subrutinas como se les llama en el libro “Interlimb Coordination” de Wiesendanger [29].

### **1.3.2 Desórdenes relacionados con el AMS.**

Existe un síndrome asociado al AMS, donde los síntomas incluyen pérdida del habla, debilidad contralateral, los cuales se recuperan en algunos días o meses después de someterse a cirugía. Richard explica una forma de epilepsia relacionada con el AMS, en la cual las convulsiones provienen de esta zona e involucran movimientos como patadas, risas y movimientos pélvicos. En la mayoría de los casos se preserva la conciencia y se tiene una leve confusión después de los episodios, que tienen la característica de ser breves [29]. Como se explicó anteriormente, los movimientos repetitivos asociados al TOC están íntimamente relacionados con un desorden hiperactivo en el AMS, por lo que la inhibición de esta región es clave en el tratamiento del TOC mediante la EMT.

## Capítulo 2

### 2. Planteamiento del problema.

Uno de los aspectos que tiene mayor repercusión y consecuencias al momento de utilizar la EMT, ya sea para investigación o de manera clínica, es la colocación de la bobina de estimulación. Como se planteó anteriormente, en la actualidad existen dos métodos principales para guiar la colocación de la bobina: usando el método tradicional de referencias extracraneales y la neuro navegación.

En la literatura existen pocos estudios que relacionen el área de la corteza cerebral directamente con la posición de un electrodo colocado mediante el sistema 10-20 de EEG. La población reportada en algunos de estos documentos es relativamente baja para poder establecer evidencia que pueda ofrecer certidumbre al momento de correlacionar la posición de un electrodo con su correspondiente área cortical. Otro problema es que las mediciones realizadas para las referencias del sistema 10-20 se basan en el tamaño y forma del cráneo, pero no toman en cuenta la variabilidad de la anatomía cortical inter-sujeto. También se ha reportado que mejorar la precisión en la colocación de los aplicadores de EMT es crucial para la interpretación de los efectos de la estimulación, lo que está íntimamente ligado a la efectividad de la EMT como herramienta de tratamiento.

Teniendo estos antecedentes como motivación, se planteó un procedimiento que replicara el método de localización utilizado por Mantovani (2006) y Gomes (2012) de manera semiautomática en un conjunto de imágenes cerebrales resonancia magnética. La variabilidad inter-sujeto de este método no se ha explorado aun por lo que se propuso el diseño de un software en el cual se pudieran analizar IRM para simular el punto de

tratamiento de EMT y el volumen cerebral que es estimulado a partir de la localización manual de los puntos anatómicos inión y nasion.

## **2.1. Objetivo general.**

El objetivo principal de este trabajo es evaluar la variabilidad en la localización de la AMS siguiendo el método de referencias anatómicas extracraneales usando como referencia el procedimiento utilizado por Mantovani (2006) en EMT para el tratamiento de TOC.

## **2.2. Objetivos específicos.**

1. Diseñar un software que permita reproducir el método de localización de la AMS de forma semiautomática para el análisis de las imágenes de MRI y la implementación de los puntos de referencia del sistema 10-20 de EEG.
2. Evaluar la coincidencia entre la posición estimada de la AMS y la esfera de tratamiento simulada a través del software desarrollado en el objetivo 1.
3. Determinar la reproducibilidad en la localización de los puntos anatómicos inión y nasión intraevaluador e interevaluador utilizando el software desarrollado.

## **Capítulo 3**

### **3. Metodología.**

#### **3.1. Obtención de imágenes.**

Se obtuvieron las imágenes cerebrales por resonancia magnética practicada a 63 sujetos que participaron en otros proyectos de investigación del Instituto de Neurobiología de la UNAM.

#### **3.2. Criterios de inclusión.**

Se incluyeron las imágenes de resonancia magnética obtenidas mediante una secuencia eco gradiente (EG) T1, con voxel isométrico de 1x1x1 mm<sup>3</sup>, FOV de 256 X 256 mm<sup>2</sup>, 176 rebanadas de 1 mm de grosor.

#### **3.3. Criterios de exclusión.**

Imágenes que no cubrieran todo el cerebro y cuero cabelludo (necesario para el cálculo de los puntos de referencia).

Imágenes con mala calidad de imagen por movimiento del sujeto o artefactos propios de la técnica de IRM.

### 3.4. Criterios de eliminación.

Se eliminaron las imágenes de aquellos individuos que en la resonancia magnética no tuvieran una alineación adecuada para poder localizar los puntos sobre la línea media sagital. De igual manera, se eliminaron las imágenes en las cuales existiera la limitación del uso del software que impidiera el análisis, por ejemplo, no poder encontrar un borde de la cabeza para la localización de los puntos anatómicos o no obtener un correregistro adecuado con el cerebro de referencia en el que se define el AMS.

### 3.5. Procesamiento de las imágenes.

El procesamiento de las imágenes de resonancia se llevó a cabo para adecuarlas a las mismas condiciones iniciales de alineación respecto al espacio estándar MNI 152 para poder ser utilizadas en el script de MATLAB. Este espacio es un cerebro estándar introducido por el Instituto Neurológico de Montreal el cual consiste en el promedio de 152 imágenes de resonancia magnética de cerebros en condiciones normales. Para este procesamiento de las imágenes se utilizó la librería de herramientas FSL 5.0.11 creada por el Grupo de Análisis FMRIB de la Universidad de Oxford [30].

El primer paso fue la reorientación de las imágenes T1 al espacio del modelo estándar MNI 152. Utilizando la función **fsloreorient2std** del paquete de herramientas de FSL, esta función reorienta la imagen para coincidir con la orientación del espacio estándar MNI 152, aplicando únicamente rotaciones de 0, 90, 180 y 270 grados.

Posteriormente, utilizando la interfaz gráfica de FSL mostrada en la figura 4, se realizó una transformación de cuerpo rígido de 6 grados de libertad (1 rotación + 2 traslaciones + 2 escalas + 1 sesgo) usando la herramienta **FLIRT** (FMRIB's Linear Image Registration Tool) en el GUI (Graphic User Interface) de FSL. El objetivo de este paso es asegurar que la imagen tenga la misma línea media sagital que el modelo estándar, pero

que no se altere las propiedades anatómicas representadas en la imagen. Paso seguido, se revisó la orientación que resultó con estas transformaciones para todos los sujetos como se muestra en las figura 5 y 6, para así poder determinar cuáles eran aptos para el estudio y cuáles debían ser descartados, ya que a pesar de la transformación, no se logró reorientar las imágenes de todos los sujetos respecto de la línea media del espacio estándar.

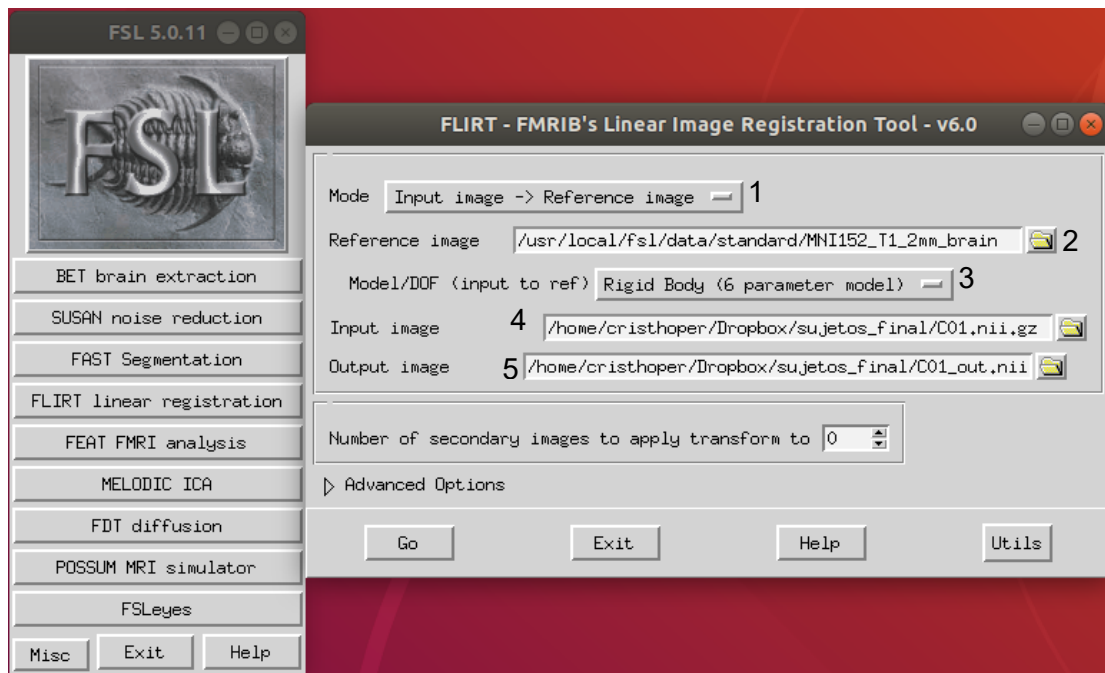


Figura 4: Interfaz del programa FSL en su versión 5.0.11 para el uso de la herramienta FLIRT, donde se indican el modo de registro (1), la imagen de referencia (2), el modelo del registro (3), la imagen que se va a registrar (4) y la imagen final (5).

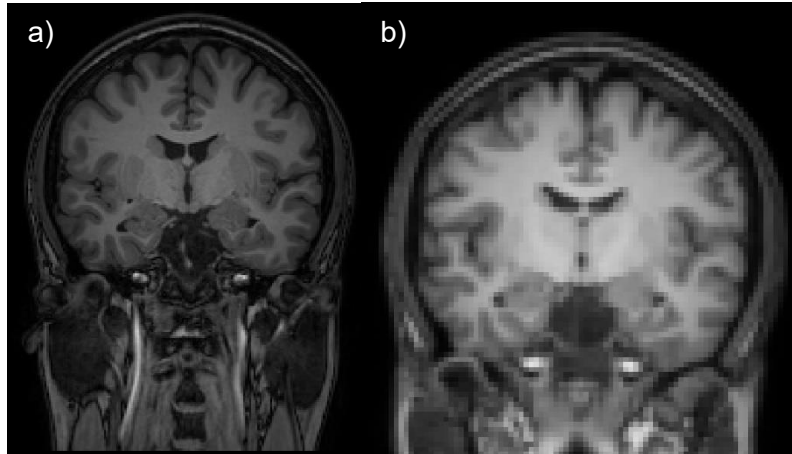


Figura 5: a) Imagen original rotada a la orientación del espacio estándar, b) resultado de la aplicación de la transformación de cuerpo rígido de 6 grados de libertad utilizando FLIRT.

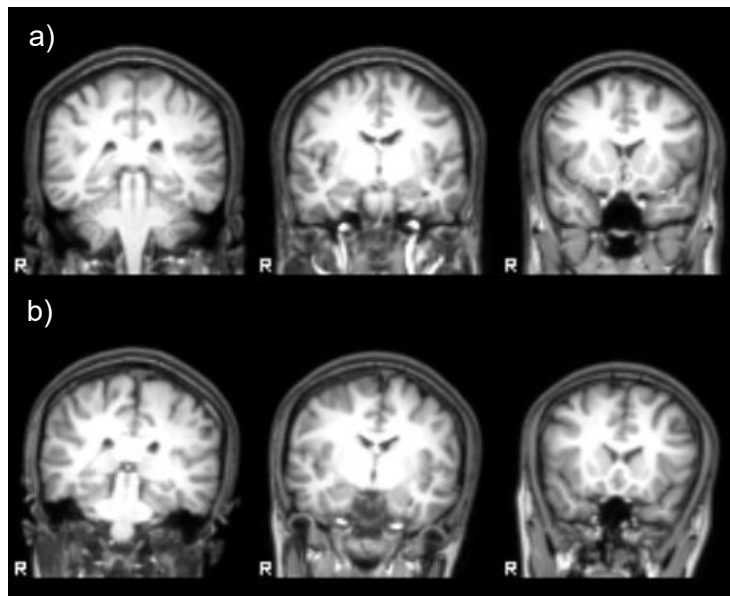


Figura 6: a) Imagen de sujeto con correcta alineación, b) imagen de sujeto con visible inclinación hacia la izquierda haciendo que la selección de la línea media sagital se complique.



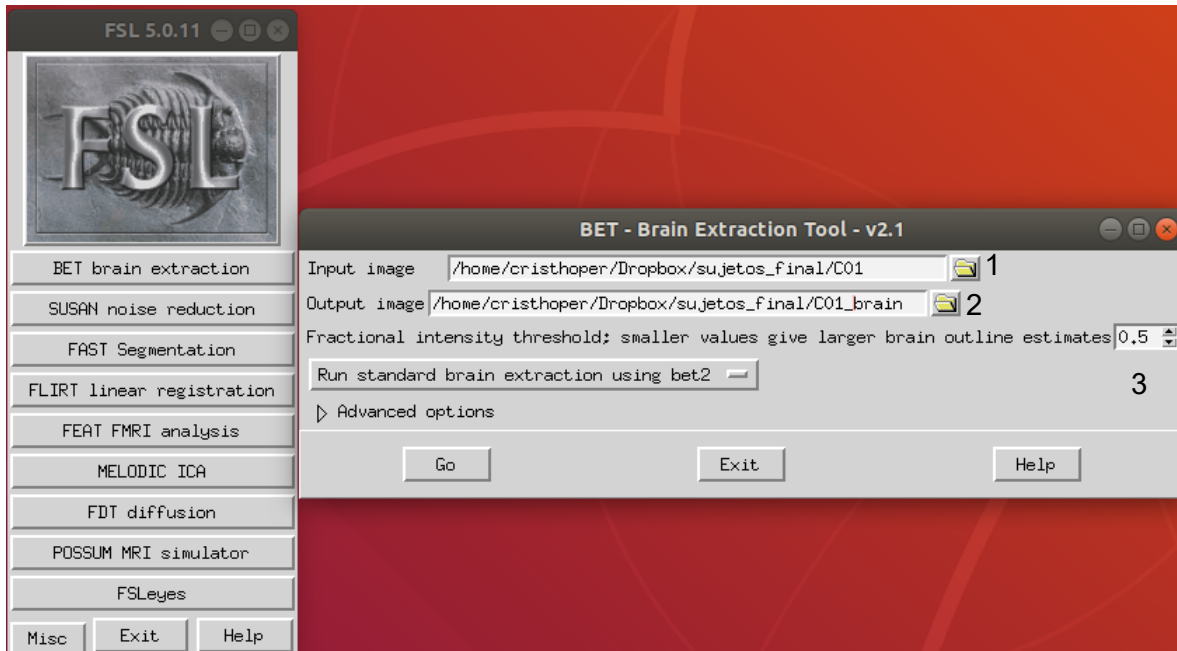


Figura 7: Interfaz de la herramienta BET donde se indica la imagen original (1), la imagen final (2) y el umbral de intensidad con el que se hará la extracción (3).

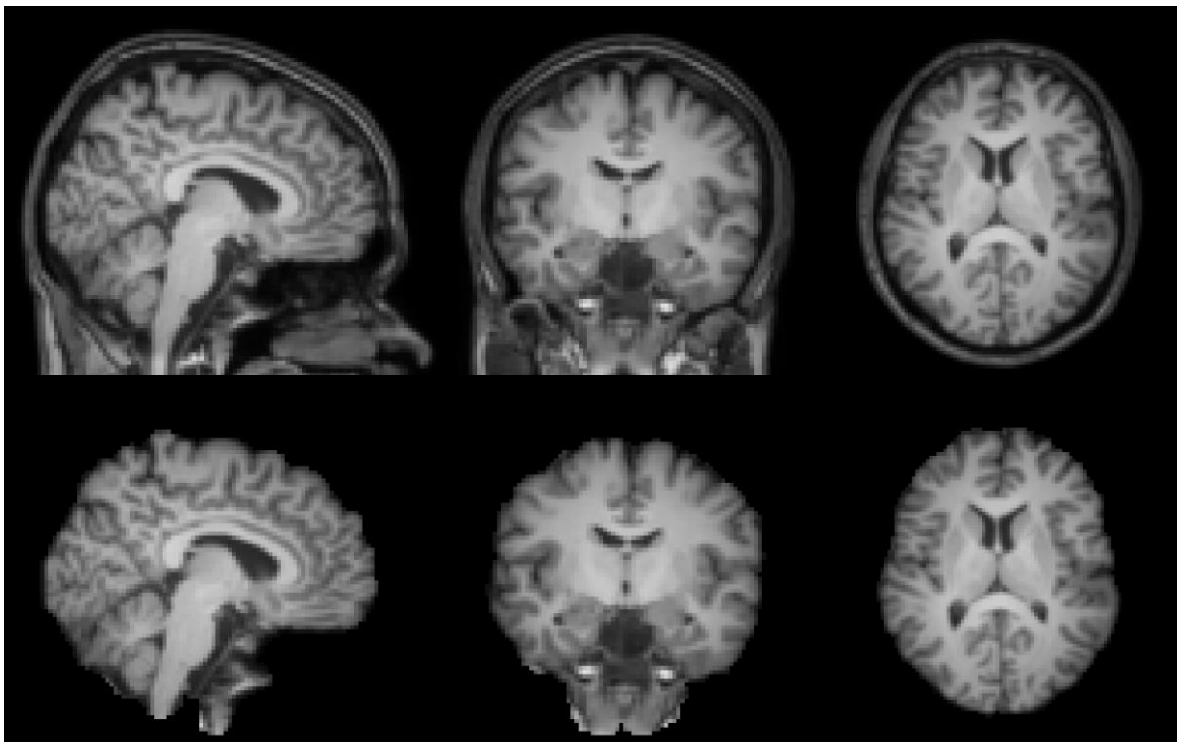


Figura 8: a) Imagen de la cabeza completa. b) Extracción del cerebro eliminando tejido como cráneo y vías respiratorias. Se enfatiza la correcta delineación del cerebro en la región frontal dorsal.

Una vez seleccionados los sujetos que se incluirán en el estudio, se realizó una extracción del cerebro utilizando la herramienta **BET** (Brain Extraction Tool) como se indica en la figura 7. Esta herramienta elimina el tejido no cerebral de la imagen de la cabeza completa. Para esta extracción se utilizó el umbral de intensidad predeterminado que ofrece BET, el cual es 0.5, dando resultados como el ejemplo de la figura 8. El objetivo de este paso es identificar el borde del cerebro en la región del AMS, por ello no se eliminó el tejido no cerebral al rededor del tallo cerebral.

Para encontrar los puntos del sistema 10-20 se elaboró un software utilizando la plataforma Matlab. El programa selecciona la línea media y localiza el borde de la cabeza mediante la binarización de la imagen con un umbral de 0.05 para descartar el ruido alrededor del tejido de interés y la función *edge* del Image Processing Toolbox de Matlab como se muestra en la figura 9. Se pide al usuario que sobre este borde defina el nacimiento e inición como lo haría previo a realizar la EMT (figura 10).

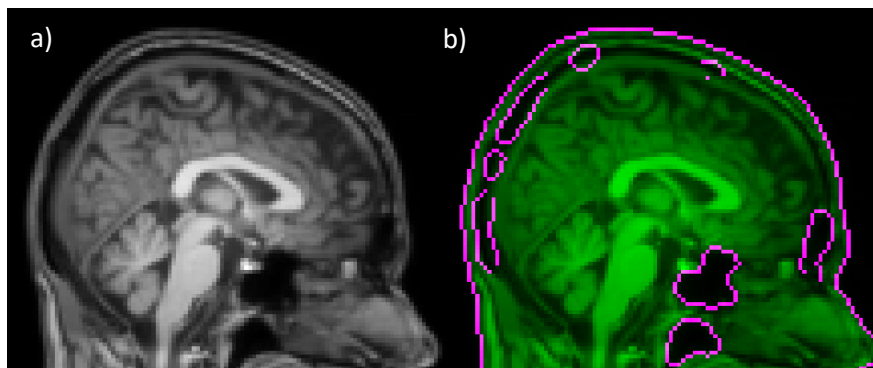


Figura 9: a) Imagen resultado de la reorientación y selección de la línea media sagital. b) Resultado de binarizar con el umbral de intensidad de 0.05 para la detección del borde la cabeza (línea magenta).

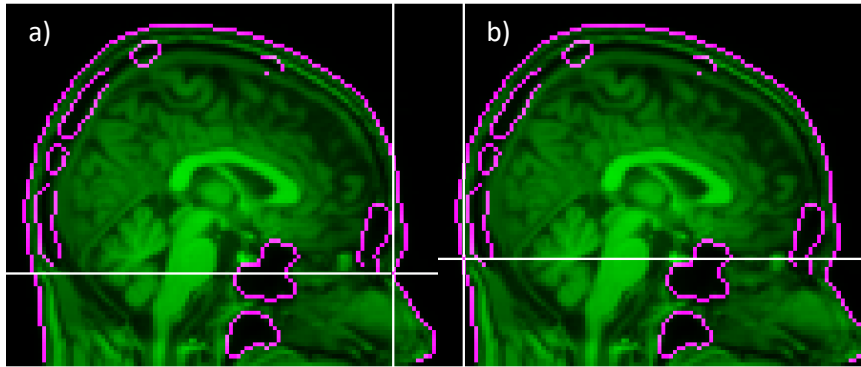


Figura 10: GUI de selección para los puntos a) nasión e b) inión .

Con los datos del nasión e inión y la superficie de la cabeza, se calcula la distancia geodésica entre los dos puntos para definir el vertex, que se localiza a la mitad de esta longitud. El punto de tratamiento se estima anterior al vertex a una distancia del 15% de la distancia entre inión y nasión como se muestra en la figura 11.

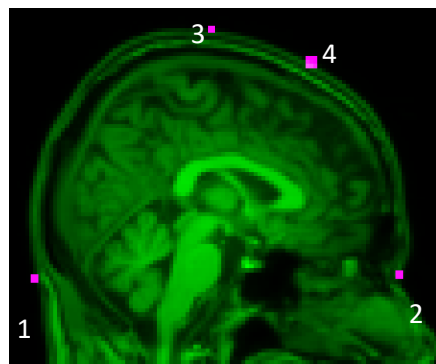


Figura 11: En orden numérico se tiene: 1) inión , 2) nasion, 3) vertex y 4) punto de tratamiento.

Una vez obtenido el punto de tratamiento se utilizó la imagen segmentada del cerebro para localizar el punto  $E_{\max}$  definido por Deng como el punto donde se obtiene la mayor magnitud de campo eléctrico [32]. La corriente inducida en tejido cerebral es siempre más fuerte en la superficie de un conductor uniforme y decae como función de la profundidad, como consecuencia de la geometría no esférica de una cabeza real y la anisotropía generada por los diversos tejidos cerebrales [32]. Teniendo en cuenta esto, el punto  $E_{\max}$  es el punto donde se tiene la mayor corriente inducida, que corresponde a la zona de la corteza cerebral. Deng también caracteriza en su trabajo el alcance de una bobina convencional de EMT, estimándolo en aproximadamente 2-3 cm de profundidad, lo que permite el tratamiento de zonas de superficiales de la corteza. Para modelar la recta normal al cráneo que pasa por el punto de tratamiento se ajustó un polinomio de grado 2 a la curva que describe la superficie del craneal entre el vertex y el punto de tratamiento, de la forma:

$$p(x) = p_1x^n + p_2x^{n-1} \quad (1)$$

Una vez realizado esto, se calculó la derivada de este polinomio para encontrar la pendiente de la recta tangente en el punto de estimulación. Con esta pendiente se calcula la pendiente de la recta normal, presentada en la figura 12, que es el equivalente al inverso de la pendiente de la recta tangente y con esto se obtiene una ecuación de la recta de la forma.

$$y = mx + b \quad (2)$$

Donde  $x$  es la resta entre la coordenada en el eje  $x$  proporcionada por el ajuste del polinomio y la coordenada  $x$  del punto de estimulación y  $b$  corresponden a las coordenadas del punto de estimulación y  $m$  es el inverso de la pendiente de la recta tangente.

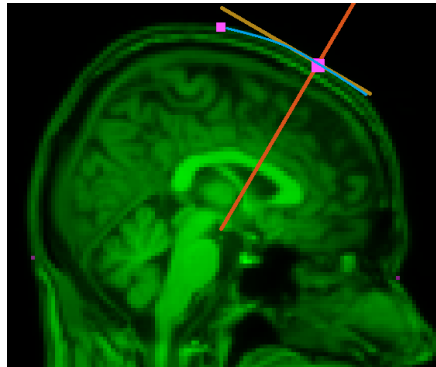


Figura 12: Se tiene en azul el polinomio de grado dos ajustado sobre el borde de la cabeza, seguido de la recta tangente en color café y la recta normal en color naranja.

Una vez obtenida la recta normal, se utiliza el cerebro para encontrar el punto  $E_{max}$ . En la figura 13 se observa el procedimiento donde se remarca el borde del cerebro utilizando el mismo procedimiento que el de remarcar el borde de la cabeza usado anteriormente y se evalúa la ecuación de la recta normal en los puntos de este borde. Naturalmente se encuentran dos puntos correspondientes a la parte superior e inferior del cerebro, por lo que sólo marcamos el superior al ser el único de interés.

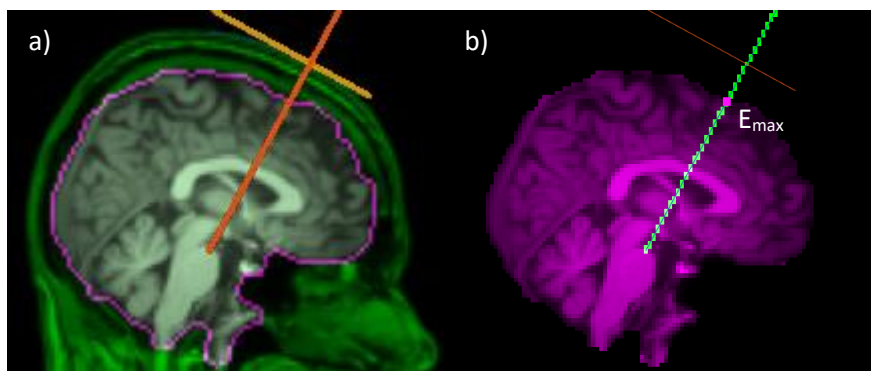


Figura 13: a) Se encuentra el borde del cerebro y posteriormente se evalúa en la ecuación de la recta normal para encontrar el punto  $E_{max}$  en la superficie de la corteza.

Con estos resultados se guardan dos archivos NIfTI, uno con la información de los puntos inión , nasion, vertex y punto de tratamiento, y otro con el punto  $E_{\max}$  para su posterior procesamiento. Tomando como referencia  $E_{\max}$  se construye una esfera centrada en este punto de radio 14.1 mm simulando el volumen de estimulación  $V_{1/2}$ , tomando las consideraciones de que la cabeza esta modelada como una esfera de 8.5 cm de radio y con una conductividad isotrópica de  $0.33 \text{ S m}^{-1}$ . Este volumen está definido por Deng como la porción del cerebro que está expuesto a un campo eléctrico de al menos la mitad de la intensidad de  $E_{\max}$ . Este volumen  $V_{1/2}$  es proporcionado por la bobina de 70 mm en forma de 8 Magstim que tiene las siguientes características: un embobinado plano en espiral con un diámetro exterior de 87 mm, un radio interior de 56 mm, una sección transversal del cable de 1.75 mm X 6 mm y 2 alas con 9 vueltas cada una, como se muestra en la figura 14 [33].

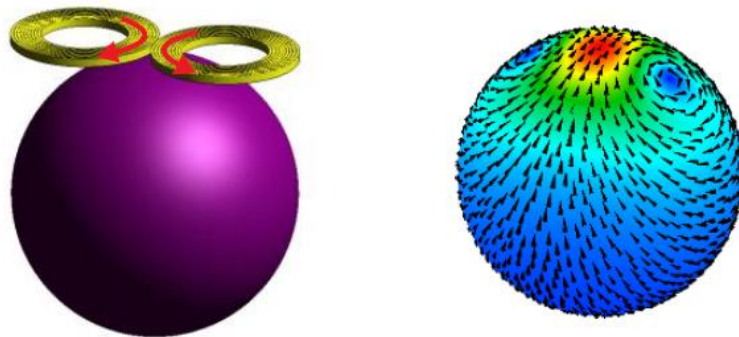


Figura 14: Modelo de la bobina de 70 mm Magstim en forma de 8 y mapa de estimulación (figura de Zhi-De et al., 2013).

Con esta esfera y con la imagen del cerebro se creó una máscara de la intersección entre ambos haciendo una multiplicación entre las imágenes binarias donde se obtienen los puntos con un resultado igual a 1. Para poder usar esta máscara primero se necesita obtener el equivalente del AMS del espacio estándar al espacio del sujeto.

Tomando lo establecido en el Atlas Histológico Juelich de acuerdo con la región que comprende el AMS en la corteza cerebral presentada en la figura 15 [34].

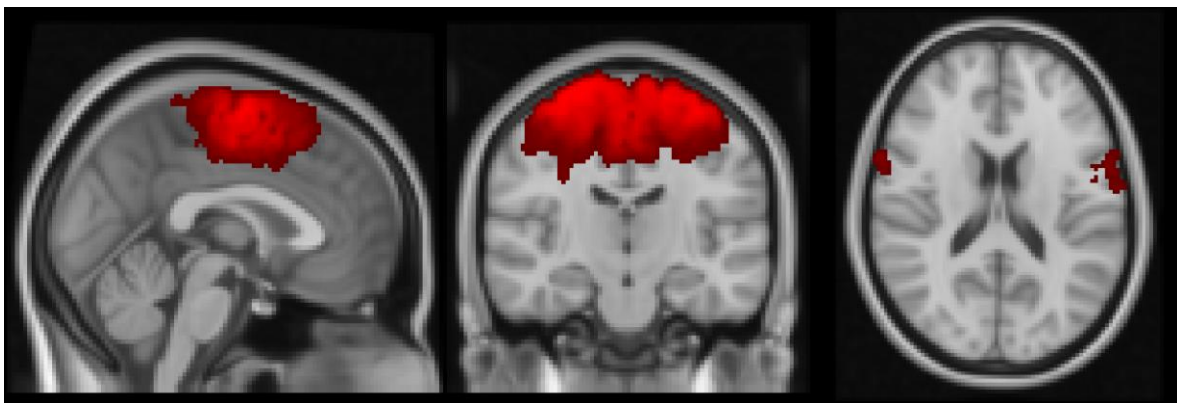


Figura 15: Corteza premotora definida en el Atlas Histológico Juelich, la cual contiene al AMS, mostrada sobre el modelo estándar MNI 152.

Para llevar esta máscara del espacio estándar al espacio del sujeto se realizan una serie de registros comenzando por la cabeza del sujeto al espacio estándar MNI 152 utilizando una transformación con 12 grados de libertad seguida de un correjistro no lineal. Aplicando la inversa de esta transformación se puede proyectar el AMS sobre la imagen del sujeto, como se muestra en la figura 16, para estimar la coincidencia con el volumen de la esfera simulada del máximo depósito de energía de la EMT.

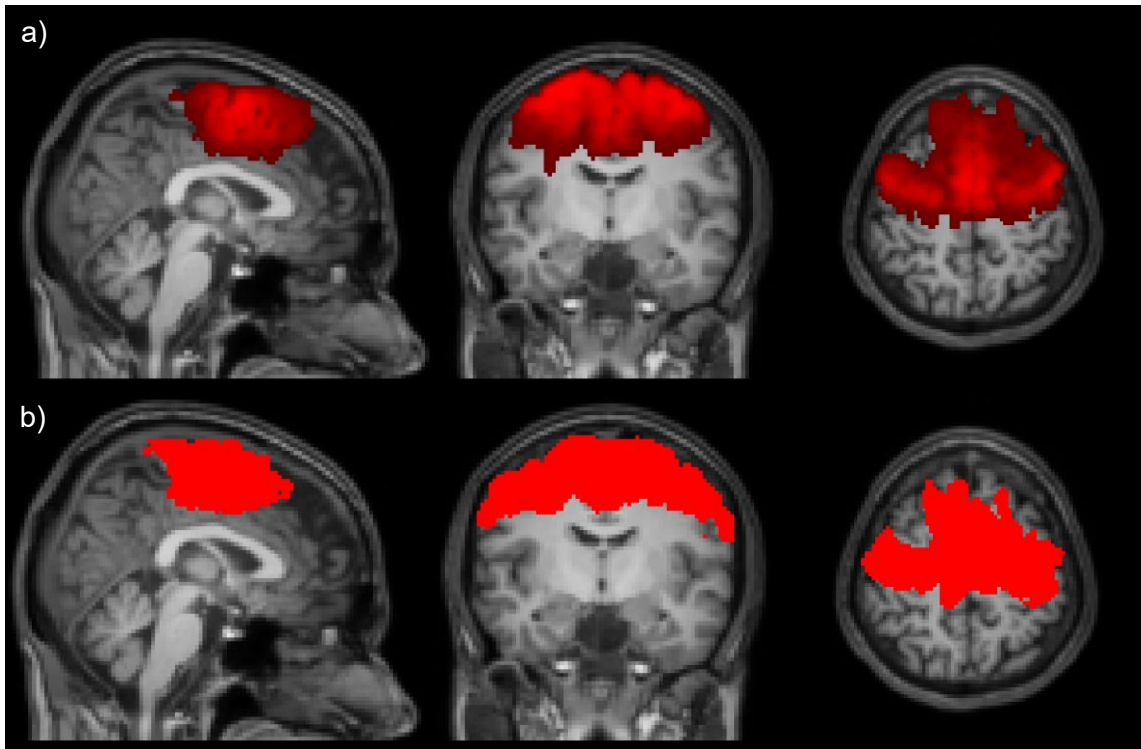


Figura 16: a) AMS del espacio estándar sobre el espacio del sujeto, comparando con b) que es la AMS en el espacio del sujeto después de la transformación.

Para terminar el proceso se enmascara el volumen obtenido con el cerebro del sujeto. Con esto se realiza la coincidencia entre la esfera de tratamiento y el volumen de la AMS en el espacio del sujeto. Para esto, se multiplican los voxeles de los dos volúmenes binarizados para obtener solo los que el resultado de 1. Con este volumen obtenido se calcula el porcentaje respecto al volumen original con la ecuación 2.

$$V_{coincidencia} = \frac{V_{dentrodeAMS}}{V_{original}} \times 100 \quad (3)$$

Donde el volumen original es el obtenido al contabilizar los voxeles de la esfera de tratamiento mediante fslmaths y el volumen dentro de la AMS son los voxeles de la esfera de tratamiento dentro del volumen de la región.



### **3.6. Reproducibilidad.**

Se realizó una evaluación de la reproducibilidad de la selección de los puntos anatómicos sobre las imágenes de resonancia utilizando el software desarrollado. Para esta prueba se solicitó la ayuda de 7 aplicadores con alrededor de 4 años experiencia en EMT, aparte del autor de este trabajo, sin experiencia clínica en EMT, para tener un total de 8 evaluadores.

De las 48 imágenes disponibles para las simulaciones, se seleccionaron aleatoriamente 10 para la evaluación de la reproducibilidad intra- e inter-evaluador. Antes de utilizar el software se les dio a los evaluadores una introducción acerca del funcionamiento del programa y la forma de usarlo. Se ilustró la representación del cráneo y piel en las imágenes de resonancia magnética y se les pidió que seleccionaran el nacimiento como si lo fueran a utilizar en un procedimiento de EMT.

El análisis se realizó sobre los puntos identificados por los 8 evaluadores en las 10 imágenes para caracterizar la reproducibilidad en términos de las distancias mínimas y máximas al centro de masa (CM). Se calculó el centro de masa para los conjuntos de puntos localizados para las referencias nacimiento, nacimiento y vertex, así como su distancia euclidiana a cada punto del conjunto localizado por los evaluadores. Estos parámetros se utilizaron para estimar la viabilidad en la localización y en la estimación del vertex y el punto de estimulación.

Para calcular el CM y las distancias a los puntos de cada evaluador se realizó un procesamiento de las imágenes separando en 3 cúmulos de 8 puntos para cada punto de referencia como se muestra en la figura 17. Posteriormente se calcula el CM en la plataforma de MATLAB y las distancias calculadas se entregan en un vector de 1X8, donde la fila es la distancia y las columnas el número de evaluadores, con unidades de mm como se muestra en la figura 18, las cuales fueron calibradas utilizando la referencia que trae la

imagen en formato NiftI. Esta relación es de 109X91 pixeles a 218X182 mm, esto es una relación de 1:2.

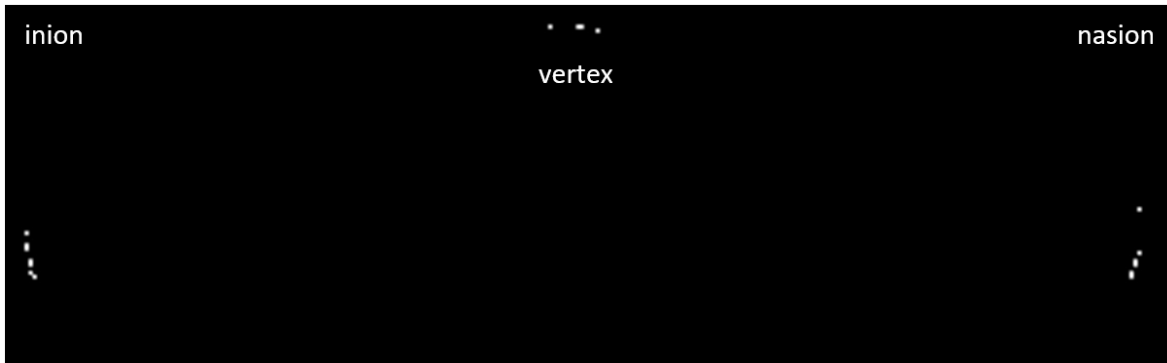


Figura 17: Se extraen las tres regiones de puntos de la imagen para calcular el centro de masa de cada cúmulo y su distancia respectiva al mismo.

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	12.0649	6.1288	4.1908	2.3585	2.1360	4.0697	8.0351	10.3712

Figura 18: Vector de distancias 1 X 8 de los puntos localizados por cada evaluador al CM con unidades en mm.

### 3.7. Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó un estudio de frecuencias simples de la fracción del área de  $V_{1/2}$  que coincide con el AMS para cada imagen evaluada, el cual consiste en coleccionar los datos obtenidos dependiendo del valor de cada uno en intervalos para su contabilización. Se obtienen características como la frecuencia absoluta o cantidad de veces que se repite un valor, la frecuencia relativa que es el cociente entre la frecuencia absoluta y el número total de datos. Otros descriptores

que se utilizaron fueron la frecuencia acumulada, que es la suma de las frecuencias absolutas de todos los valores inferiores o iguales al valor de interés, la frecuencia relativa acumulada, que es la suma de las frecuencias relativas y la frecuencia relativa porcentual. Estas características se calcularon para conocer la distribución de los valores del porcentaje del volumen de estimulación  $V_{1/2}$  que coincide con el volumen del AMS. En particular se exploró la cantidad de imágenes en donde se obtuvieron porcentajes superiores al 70% de coincidencia.

Para caracterizar la reproducibilidad, se estima la dispersión de los puntos definidos por los evaluadores, en términos de las distancias mínimas y máximas al centro de masa.

La parte gráfica de este análisis de las distancias se realizó a partir de la construcción de un diagrama de cajas y bigotes. Los diagramas de caja y bigotes tienen la función de representar gráficamente la dispersión y la simetría de un conjunto de datos utilizando los tres cuartiles y los valores mínimo y máximo.

En la figura 19 se pueden observar los cuartiles, que están definidos como: cuartil 1  $Q_1$ , es el primer valor correspondiente al 25% de los datos, el cuartil 2  $Q_2$ , es el valor correspondiente al 50% de los datos y el cual corresponde a la mediana de la distribución y el cuartil 3  $Q_3$ , corresponde al 75% de los datos. Los bigotes indican los valores mínimo y máximo de la distribución.

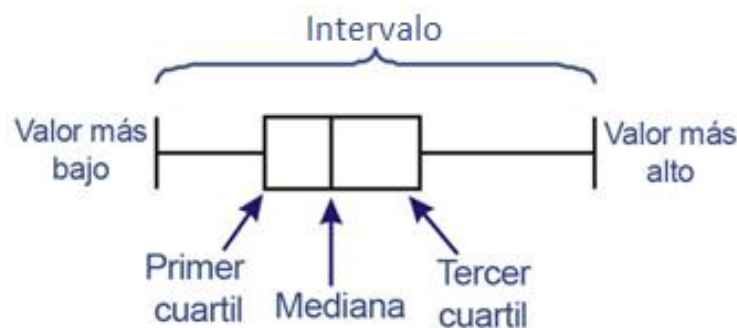


Figura 19: Construcción de un diagrama de caja y bigotes con sus características.

Otra de las herramientas que se utilizó para poder evaluar la reproducibilidad de los resultados obtenidos es una matriz de correlación de los valores del porcentaje de coincidencia entre los volúmenes de interés  $V_{1/2}$  y AMS, entre evaluador y evaluador.

## Capítulo 4

### 4. Resultados y discusiones.

Para este trabajo se contó con las imágenes de 63 sujetos de los cuales 12 fueron descartados por incumplir la condición de alineación sobre la línea media sagital. Adicionalmente, en 2 imágenes no se incluía el borde completo de la cabeza y en otro no se obtuvo un buen correregistro con el espacio estándar.

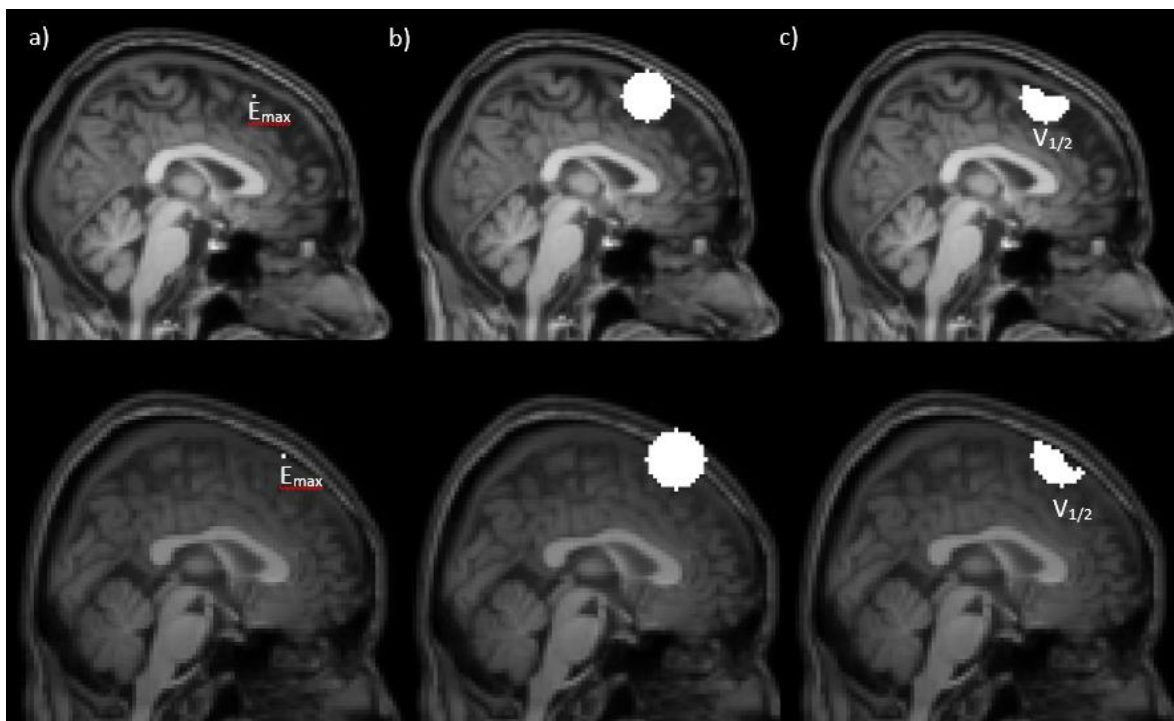


Figura 20: a) Obtención del punto  $E_{max}$  sobre la corteza cerebral con la proyección normal del punto de tratamiento a la superficie del cerebro en dos sujetos ejemplo. b) Modelo de la esfera de 14.1 mm de radio centrada en  $E_{max}$ . c) Mascara de  $V_{1/2}$  con el cerebro del sujeto.

La muestra final del trabajo fue de 48 imágenes cerebrales para su procesamiento, correspondientes a 29 hombres y 19 mujeres con una edad promedio de 25.7 años y una desviación estándar de 7.4 años. Se sometieron estas imágenes al preprocesamiento de alineación y extracción de cerebro como primer paso antes de ingresar a MATLAB. Con estos dos archivos, de acuerdo al programa desarrollado, se realizó la localización de los puntos de referencia extracraneales inión, nasion, vertex y punto de tratamiento para encontrar la región de  $E_{max}$  en corteza y modelar la esfera de estimulación  $V_{1/2}$  como se muestra en la figura 20.

Una vez obtenido el volumen  $V_{1/2}$  conforme al modelo de la bobina propuesta, se calculó la coincidencia con el volumen correspondiente al AMS en el espacio de cada sujeto previamente procesado de manera individual como se muestra en la figura 21. Se contabilizaron los voxeles de  $V_{1/2}$  y los correspondientes al volumen de intersección entre las dos estructuras. Se calculó el porcentaje de  $V_{1/2}$  que coincide con el AMS, reportándose los resultados en la Tabla 1.

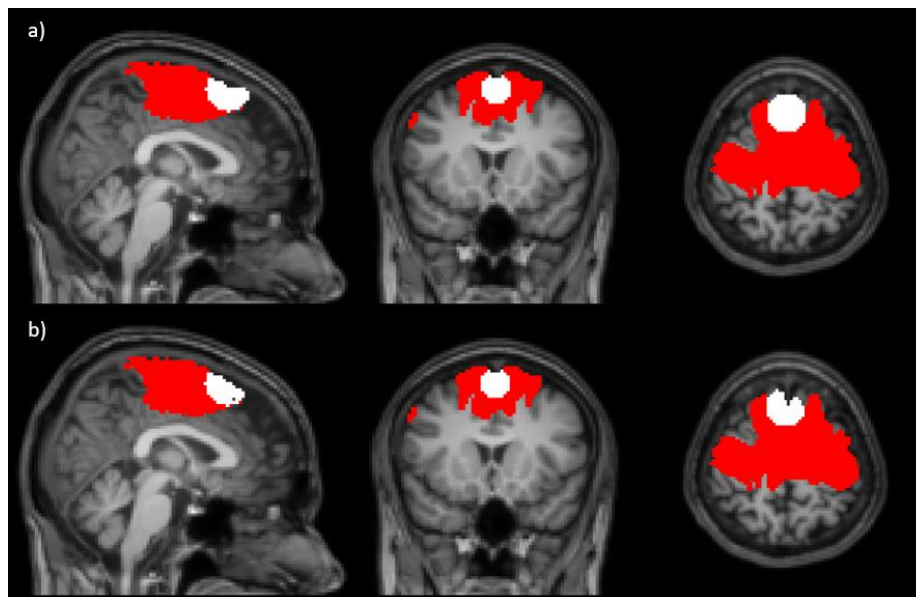


Figura 21: a) Sobreposición de la AMS (área roja) y la esfera de estimulación (área blanca).  
b) Obtención del volumen de intersección de  $V_{1/2}$  y el AMS.

<b>Sujeto</b>	<b>Voxeles de intersección Esfera-Cerebro (<math>V_{1/2}</math>)</b>	<b>Voxeles de intersección Esfera-AMS</b>	<b>Porcentaje de la esfera dentro de la AMS</b>
C001	1018	857	84.18%
C004	941	869	92.35%
C005	650	641	98.62%
C007	584	479	82.02%
C008	744	683	91.80%
C009	802	673	83.92%
C010	778	772	99.23%
C011	797	602	75.53%
C012	911	911	100.00%
C014	736	407	55.30%
C015	659	658	99.85%
C017	856	852	99.53%
C019	760	704	92.63%
C020	838	827	98.69%
C021	846	734	86.76%
C022	860	705	81.98%
C023	804	662	82.34%
C024	792	406	51.26%
C025	809	567	70.09%
C026	743	632	85.06%
C028	671	464	69.15%
C029	721	645	89.46%
C030	808	783	96.91%
C031	878	878	100.00%
C037	743	621	83.58%
C038	657	423	64.38%
C039	886	865	97.63%
C040	582	416	71.48%
C041	615	570	92.68%
C043	560	430	76.79%
C044	544	479	88.05%
C045	791	753	95.20%
C048	644	264	40.99%
C049	677	491	72.53%
C050	802	690	86.03%
C051	810	514	63.46%
C053	980	940	95.92%
C054	607	478	78.75%
C055	763	659	86.37%
C056	712	599	84.13%
C057	654	240	36.70%
C058	586	568	96.93%
C060	767	726	94.65%
C061	686	595	86.73%
C063	794	683	86.02%
C067	787	608	77.26%
C069	814	809	99.39%
C071	868	765	88.13%

Tabla 1: Contabilización de los voxeles de cada volumen de interés y el porcentaje de coincidencia entre el volumen  $V_{1/2}$  y la AMS.

Con esta información se realizó un estudio de frecuencias simples, en el cual se registró el valor correspondiente a la cantidad de datos en cada intervalo utilizado en el histograma, su valor relativo respecto al total de datos y la parte porcentual de la cantidad de datos en cada intervalo respecto al total.

<b>Intervalos</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa</b>	<b>Relativa porcentual</b>	<b>Frecuencia acumulada</b>	<b>F. Acumulada porcentual</b>
1 (30-40%)	1	0.021	2.1%	1	2.1%
2 (40-50%)	1	0.021	2.1%	2	4.2%
3 (50-60%)	2	0.042	4.2%	4	8.3%
4 (60-70%)	3	0.063	6.3%	7	14.5%
5 (70-80%)	7	0.146	14.6%	14	29.1%
6 (80-90%)	16	0.333	33.3%	30	62.5%
7 (90-100%)	18	0.375	37.5%	48	100%

Tabla 2: Tabla de frecuencias para completar la información proporcionada en la figura 24.

Con el valor del porcentaje de coincidencia se elaboró un histograma de frecuencias para observar la distribución de los 48 datos a lo largo de 7 intervalos registrando la cantidad de sujetos dentro de cada uno, con un ancho establecido de 10% entre intervalo con un mínimo de 30% y máximo de 100%.

En el histograma de la figura 24 se observa que el comportamiento de los datos de coincidencia tiende a ubicarse por encima del 70% de cobertura. Se tiene una frecuencia absoluta de 41 datos superando el valor de 70%, una moda en el intervalo 7 (90-100%) con una frecuencia absoluta de 18. Este intervalo con más repeticiones en el conjunto corresponde al 37.5% del total, que junto con lo reportado en los intervalos de 70-80% y 80-90% registran un total del 85.4% de los datos totales de la muestra.



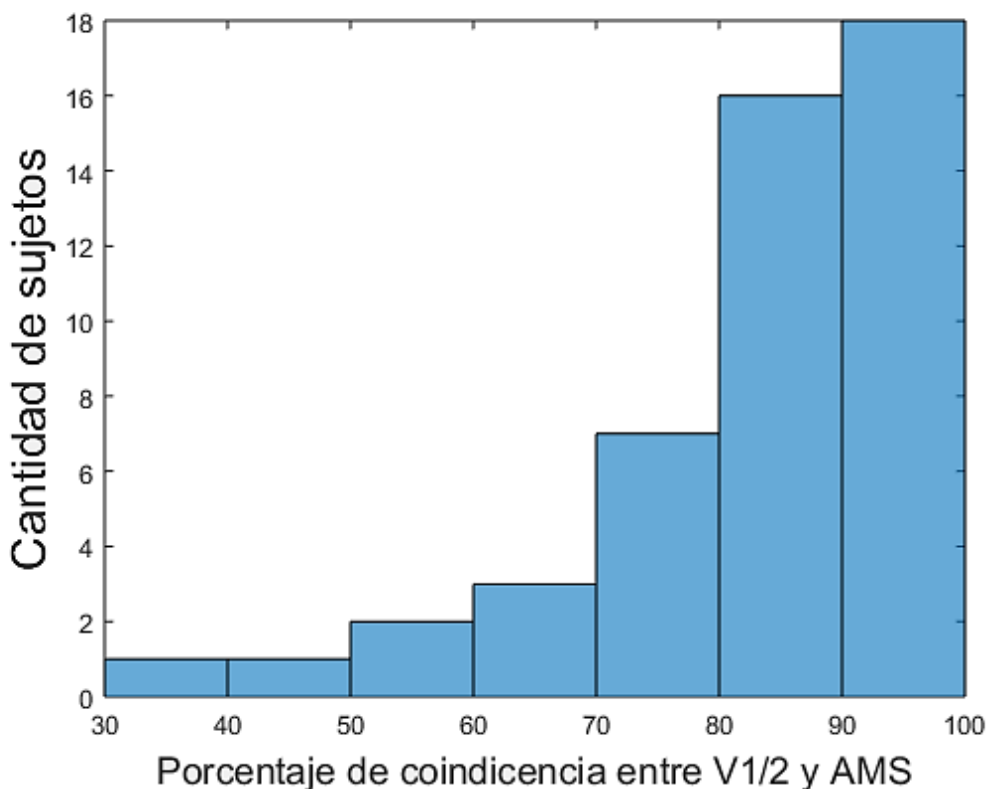


Figura 22: Distribución de la cantidad de sujetos observados con un valor de porcentaje de coincidencia entre los volúmenes de interés de acuerdo a intervalos

Tener 41 imágenes (85.4% del total) con una cobertura por encima del 70% del volumen de estimulación dentro del AMS indica que el procedimiento utilizado para la colocación de la bobina emulado por el software desarrollado cumple con la tarea de tratar el AMS en su segmento más anterior. Sin embargo, se hace hincapié en que a lo más el 15% de las imágenes (7 imágenes) evaluadas presenta una cobertura del tejido de no interés (no AMS) de al menos un 30%. Esto indica que en algunas situaciones la EMT está teniendo como blanco tejido que no tiene que ser estimulado y por lo tanto se debe tener en cuenta que esta situación puede generar desde efectos secundarios, hasta resultados clínicos diferentes de los esperados.

Otro dato de interés es qué porcentaje del AMS esta siendo cubierto por la esfera de tratamiento proporcionada por la bobina de EMT. De la figura 21 se puede inferir que el porcentaje de cobertura es pequeño debido a que el AMS se extiende por la mayoría de la región superior del cerebro y el  $V_{1/2}$  se localiza en la región anterior de la cabeza. Este resultado se resume en la Tabla 3.

<i>Sujeto</i>	<i>Voxeles del AMS</i>	<i>Voxeles de intersección Esfera-AMS</i>	<i>Porcentaje de cobertura del AMS</i>
C001	19291	857	4.44%
C004	23777	869	3.65%
C005	25990	641	2.47%
C007	19628	479	2.44%
C008	21243	683	3.22%
C009	18587	673	3.62%
C010	54845	772	1.41%
C011	19132	602	3.15%
C012	53742	911	1.70%
C014	17068	407	2.38%
C015	26315	658	2.50%
C017	21257	852	4.01%
C019	17230	704	4.09%
C020	19356	827	4.27%
C021	18603	734	3.95%
C022	20965	705	3.36%
C023	22322	662	2.97%
C024	17625	406	2.30%
C025	16230	567	3.49%
C026	19129	632	3.30%
C028	19699	464	2.36%
C029	18482	645	3.49%
C030	20200	783	3.88%
C031	41210	878	2.13%
C037	18312	621	3.39%
C038	18558	423	2.28%
C039	17852	865	<b>4.85%</b>
C040	16725	416	2.49%
C041	19990	570	2.85%
C043	20780	430	2.07%
C044	22558	479	2.12%
C045	20721	753	3.63%
C048	14850	264	1.78%
C049	17315	491	2.84%
C050	18713	690	3.69%
C051	21317	514	2.41%
C053	22136	940	4.25%
C054	20614	478	2.32%
C055	26561	659	2.48%
C056	21379	599	2.80%
C057	24689	240	<b>0.97%</b>
C058	20139	568	2.82%
C060	24601	726	2.95%
C061	23690	595	2.51%
C063	24253	683	2.82%
C067	20795	608	2.92%
C069	19575	809	4.13%
C071	20440	765	3.74%

Tabla 3: Contabilización de los voxeles de cada volumen de interés y el porcentaje de cobertura del AMS por el volumen  $V_{1/2}$ , mostrando en negritas el máximo 4.85% y el mínimo 0.97%.

Con los resultados de la Tabla 3 se puede observar que el 100% de las imágenes evaluadas tienen un porcentaje de cobertura del AMS menor al 5% del volumen total de esta región cerebral. Esto quiere decir que, se tiene como mínimo un 95% de tejido de interés que no está en contacto con  $V_{1/2}$  por la EMT. El método de Mantovani, enfocado al tratamiento del TOC, está planteado para estimular la zona anterior del AMS. Por esto, es de mayor interés estudiar qué porcentaje del volumen de tratamiento generado por la bobina de EMT entra o coincide con la región anterior de la AMS, en lugar de la cobertura que se obtiene en el total del volumen. Estos bajos porcentajes de cobertura pueden abrir el camino para estudios futuros que se dediquen a encontrar las consecuencias de una baja cobertura de esta región de interés.

#### **4.1 Reproducibilidad inter-evaluador.**

Para evaluación de la reproducibilidad en la localización de los puntos anatómicos inión, nasión y vertex, se reportan las consecuencias del criterio de colocación inter-evaluador con 7 aplicadores dedicados a la EMT, los cuales son estudiantes de posgrado respaldados por la capacitación recibida por investigadores y médicos especialistas en psicología y neurología, además, del autor de este trabajo. Se escogieron 10 imágenes al azar de las 48 de la base de datos para evitar la comodidad al saber que sujeto se evaluaba.

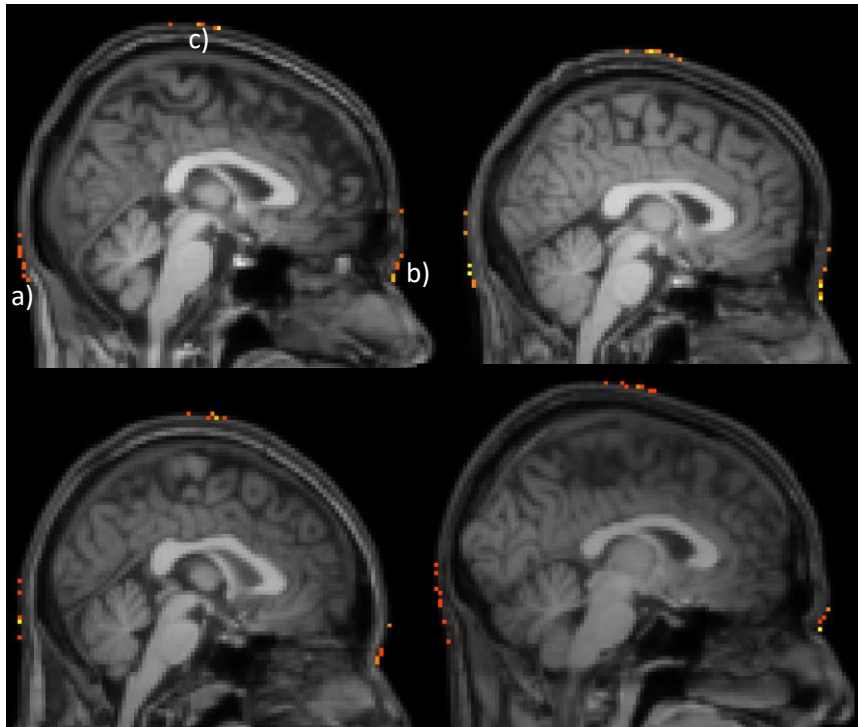


Figura 23: Visualización de las zonas producidas en la localización de los puntos a) inión , b) nasión junto con lo calculado por el programa para encontrar el c) vertex en cuatro imágenes de sujetos diferentes.

El nasión se define en el diccionario médico de la clínica de la Universidad de Navarra como el punto cefalométrico medido en el cráneo, que se localiza en el área facial correspondiente a la unión del hueso frontal, un hueso perteneciente al cráneo; con los dos huesos de la nariz en la línea media [35]. Este punto es conocido como el puente nasal o la zona del valle que se encuentra en la región media del entrecejo y la punta de la nariz. En la figura 23 se puede observar cómo algunos evaluadores localizaron esta referencia desde el puente nasal hasta el entrecejo, provocando una zona de dispersión claramente visible.

Por otro lado, el inión (del griego *iviov*, que significa hueso occipital) está definido como el punto más alto de la protuberancia occipital externa según la 20th edición del libro *Anatomía del cuerpo humano* de Henry Gray [36]. Podemos observar en las imágenes de los cuatro sujetos ejemplo que la zona de dispersión generada para el inión también presenta una longitud comparable con la que presenta la zona del nasion.

Finalmente, el tercer punto de referencia anatómica, el vertex está definido en el sistema 10-20 como el punto a la mitad de la distancia entre cuatro puntos de referencia que son el inión, nasión y los dos puntos preauriculares. La región de dispersión para este punto es consecuencia de la selección del inión y el nasion, aunque visualmente se observa que la zona donde se ubican estos puntos no es tan grande en comparación con la de los otros dos puntos anatómicos, esto se puede deber a que como parejas de puntos el inión y el nasión tienen en promedio distancias muy similares, lo que provocaría que el vertex no presente tanta dispersión.

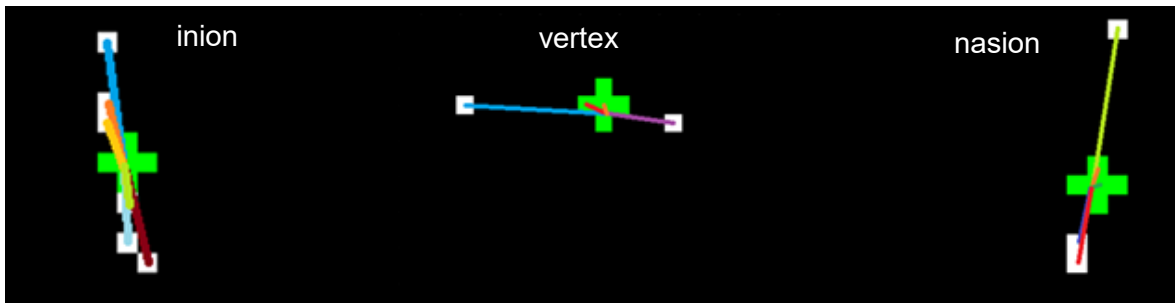


Figura 24: Representación gráfica del cálculo del centro de masa y las distancias de los puntos de referencia localizados por evaluador a la marca verde.

Se registraron los vectores de distancia para los 3 puntos anatómicos de interés por sujeto para los 8 evaluadores. Para el grupo inter-evaluador, se esperaría que los puntos de localización se encontraran más cercanos entre ellos, debido a que las instrucciones

que recibieron los evaluadores fueron las mismas, entonces se atribuye esta variabilidad a la capacidad del evaluador de identificar los puntos de referencia inión y nasion, además de la variabilidad anatómica entre las imágenes utilizadas. Se tienen los valores máximo y mínimo de la distancia inión -CM de 22.75 mm y 0 mm, 23.75 mm y 0.86 mm en la distancia nasion-CM, 15.22 mm y 0 mm en la distancia vertex-CM. Se calculó el intervalo de estas distribuciones de distancias para tener una medida de la longitud del intervalo en el que se encuentran los puntos localizados presentados en la Tabla 4. Las zonas de los puntos inión y nasión presentan un rango superior a los 20 mm, lo que refleja en el cálculo del vertex un rango de 15 mm a lo largo de la zona superior de la cabeza. Estos intervalos muestran una amplia dispersión en la localización de estas referencias anatómicas, ya que para localizar y estimular las diferentes funciones de la corteza motora se requieren movimientos de 1 a 2 mm, como consecuencia de esta dispersión la localización de la región de interés se podría ver comprometida.

	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Intervalo</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desv. Est.</b>
<b>Distancia inión -CM (mm)</b>	0.64	22.75	21.89	8.11	5.1
<b>Distancia Nasion-CM (mm)</b>	0	23.75	23.75	6.61	4.2
<b>Distancia Vertex-CM (mm)</b>	0.40	15.22	15.22	5.28	4.29

Tabla 4: Comparación inter-evaluador de los resultados de las 10 imágenes en las distancias al CM para los tres puntos anatómicos.

En los resultados presentados en la Tabla 4 se puede observar que en promedio los puntos que escogieron para localizar el ini3n tienen m1s dispersi3n, en contraparte se tiene lo obtenido para el vertex con el menor promedio de distancia, que junto con el rango para este punto indican que los puntos calculados para esta referencia se encuentran m1s cercanos entre s3 comparados con los otros dos. El rango y el promedio de distancia es mayor para los puntos ini3n y nasion, sin embargo, el vertex presenta un menor rango y menor promedio de separaci3n del CM por lo que esta dispersi3n no se refleja al momento del c1lculo de este punto, que en consecuencia da un margen para la selecci3n del ini3n y nasion. Esta tolerancia se puede establecer como una regi3n con una extensi3n de 20 mm en la que seleccionando el ini3n y el nasi3n dentro de la cual se tendr1 una posici3n del vertex en una regi3n de extensi3n de a lo m1s 15 mm.

En la figura 25 se presenta el an1lisis entre el grupo de las 10 im1genes analizadas utilizando gr1ficas de caja para visualizar la dispersi3n de los puntos de referencia del sistema 10-20 por imagen.

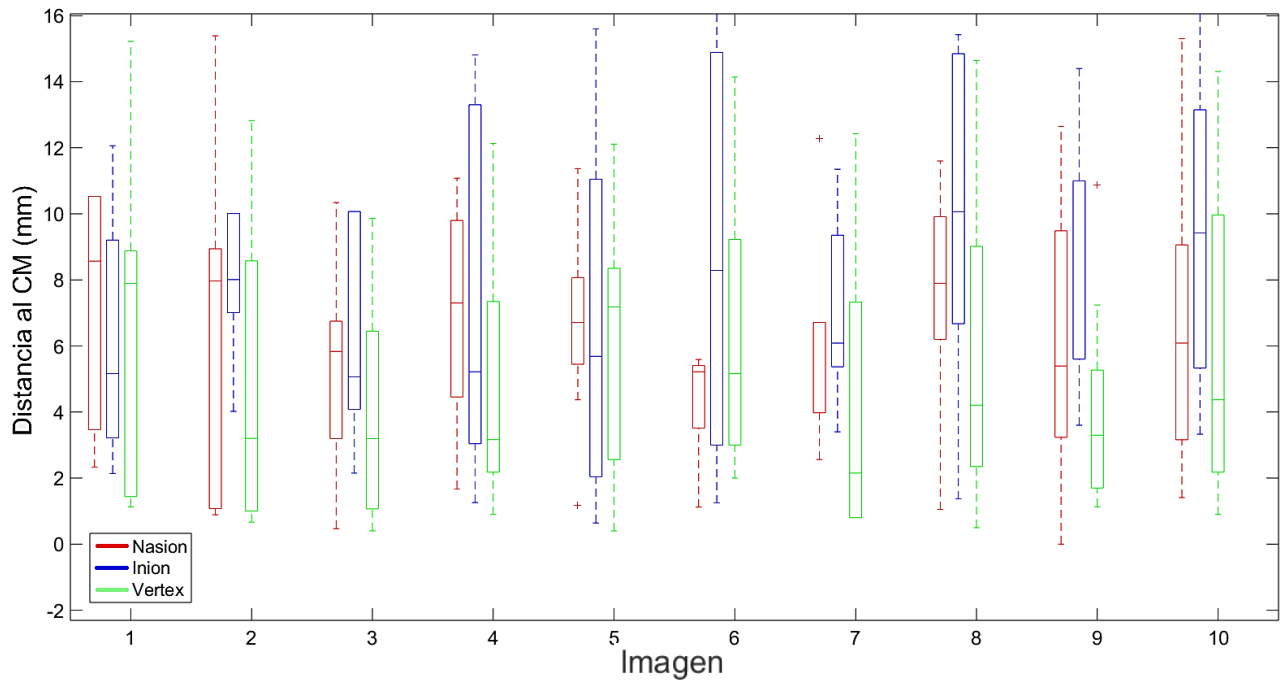


Figura 25: Diagrama de caja y bigotes donde se muestran la distribución de distancias de los tres puntos anatómicos de referencia a su centro de masa (CM), considerando los 8 evaluadores y las 10 imágenes evaluadas.

En la figura 25 se puede observar la distribución de las distancias al CM para los tres puntos de referencia para las diez imágenes. Se tienen distribuciones variadas en las distancias, por ejemplo, en el caso del sujeto 1 la mayoría de los puntos seleccionados para el inión y el nasión se encuentran entre 3 y 10 mm dando como resultado que la mayoría de los puntos calculados para el vertex se encuentren dentro de 1 y 9 mm. Para el caso del sujeto 2 se tiene una distribución de la mayoría de los puntos del nasión entre 1 y 9 mm, mientras que para el inión se tienen dentro de 4 a 10 mm, como consecuencia la distribución de puntos para el vertex es muy parecida al del nasión con la mayoría de los puntos dentro de 1 y 9 mm. En general se puede observar que la distribución de los puntos del inión y el



nasión es variable entre sujetos, mientras que la distribución de al menos el 75 % de los puntos para el vertex tiende a ubicarse por debajo de 10 mm sin importar que los puntos del inión o nasión alcancen hasta 15 mm.

Se evaluó cómo esta variación en la localización de los puntos de referencia influía al momento de calcular el volumen de coincidencia entre el AMS y  $V_{1/2}$  para las 10 imágenes, los resultados se reportan a continuación en la Tabla 5.

<i>Sujeto</i>	<i>Evaluador</i>	<i>Voxeles de intersección Esfera-Cerebro</i>	<i>Voxeles de intersección Esfera-AMS</i>	<i>Porcentaje de la esfera dentro del AMS</i>
Sujeto 1	Ev1	882	853	96.71%
	Ev2	848	526	<b>62.03%</b>
	Ev3	951	866	91.06%
	Ev4	738	738	<b>100.00%</b>
	Ev5	848	526	62.03%
	Ev6	848	526	62.03%
	Ev7	848	526	62.03%
	Ev8	848	526	62.03%
Sujeto 2	Ev1	958	933	97.39%
	Ev2	677	543	<b>80.21%</b>
	Ev3	958	933	97.39%
	Ev4	1002	993	<b>99.10%</b>
	Ev5	677	543	80.21%
	Ev6	891	878	98.54%
	Ev7	941	869	92.35%
	Ev8	941	869	92.35%
Sujeto 3	Ev1	527	449	85.20%
	Ev2	783	546	<b>69.73%</b>
	Ev3	584	479	82.02%
	Ev4	560	505	<b>90.18%</b>
	Ev5	754	572	75.86%
	Ev6	474	407	85.86%
	Ev7	717	583	81.31%
	Ev8	584	479	82.02%
Sujeto 4	Ev1	836	829	99.16%
	Ev2	759	432	<b>56.92%</b>
	Ev3	904	889	98.34%
	Ev4	870	865	<b>99.43%</b>
	Ev5	721	645	89.46%
	Ev6	958	931	97.18%
	Ev7	721	645	89.46%
	Ev8	668	532	79.64%
Sujeto 5	Ev1	744	725	97.45%
	Ev2	786	707	<b>89.95%</b>
	Ev3	674	656	97.33%
	Ev4	929	918	98.82%
	Ev5	786	707	89.95%
	Ev6	813	795	<b>97.79%</b>
	Ev7	845	810	95.86%
	Ev8	786	707	89.95%
Sujeto 6	Ev1	750	733	97.73%
	Ev2	719	714	<b>99.30%</b>
	Ev3	820	806	98.29%
	Ev4	524	519	99.05%
	Ev5	900	651	<b>72.33%</b>
	Ev6	615	570	92.68%
	Ev7	549	487	88.71%
	Ev8	549	487	88.71%

Sujeto 7	Ev1	560	430	76.79%
	Ev2	822	405	<b>49.27%</b>
	Ev3	692	542	78.32%
	Ev4	616	541	<b>87.82%</b>
	Ev5	560	430	76.79%
	Ev6	752	553	73.54%
	Ev7	692	542	78.32%
	Ev8	752	553	73.54%
Sujeto 8	Ev1	921	489	53.09%
	Ev2	738	82	<b>11.11%</b>
	Ev3	683	439	64.28%
	Ev4	772	743	<b>96.24%</b>
	Ev5	718	330	45.96%
	Ev6	753	330	43.82%
	Ev7	753	330	43.82%
	Ev8	593	162	27.32%
Sujeto 9	Ev1	763	723	94.76%
	Ev2	716	497	<b>69.41%</b>
	Ev3	763	723	94.76%
	Ev4	870	865	<b>99.43%</b>
	Ev5	763	723	94.76%
	Ev6	615	539	87.64%
	Ev7	668	532	79.64%
	Ev8	668	532	79.64%
Sujeto 10	Ev1	814	809	99.39%
	Ev2	951	699	<b>73.50%</b>
	Ev3	746	738	98.93%
	Ev4	796	796	<b>100.00%</b>
	Ev5	986	888	90.06%
	Ev6	807	784	97.15%
	Ev7	859	798	92.90%
	Ev8	814	738	98.93%

Tabla 5: Valores de los voxeles correspondientes al volumen de estimulación  $V_{1/2}$  (Esfera-Cerebro) y al volumen de esta esfera dentro del AMS, junto con su respectivo porcentaje de coincidencia resaltando en negritas los correspondientes máximo y mínimo obtenidos por sujeto.

En esta tabla se puede observar como varían las tres variables que se presentan, lo único que es igual para cada evaluador es el tamaño y posición del AMS para cada sujeto y el volumen de la esfera modelada de 14.1 mm de radio. A partir de este punto cada evaluador al elegir su dúo de referencias extracraneales obtiene una posición de la esfera diferente, como se muestra en la figura 26. Este cambio de posición se traduce a una porción diferente con la cual esta esfera intersecta al AMS para cada evaluador dando como resultado el porcentaje reportado anteriormente. Este porcentaje puede variar desde 11% hasta el 96% como se muestra en el ejemplo del sujeto 4. Estos cambios drásticos podrían ocurrir al momento de realizar la EMT, aunque tienen también una contribución por la localización en una imagen y no en un sujeto real.

Con estos datos reportados se construyeron dos tipos de histogramas, uno donde se exhibe la cantidad de sujetos dentro de los intervalos correspondientes al porcentaje de coincidencia entre los volúmenes  $V_{1/2}$  y AMS con una gráfica por sujeto y el otro presenta la misma configuración, pero con un histograma por cada evaluador.

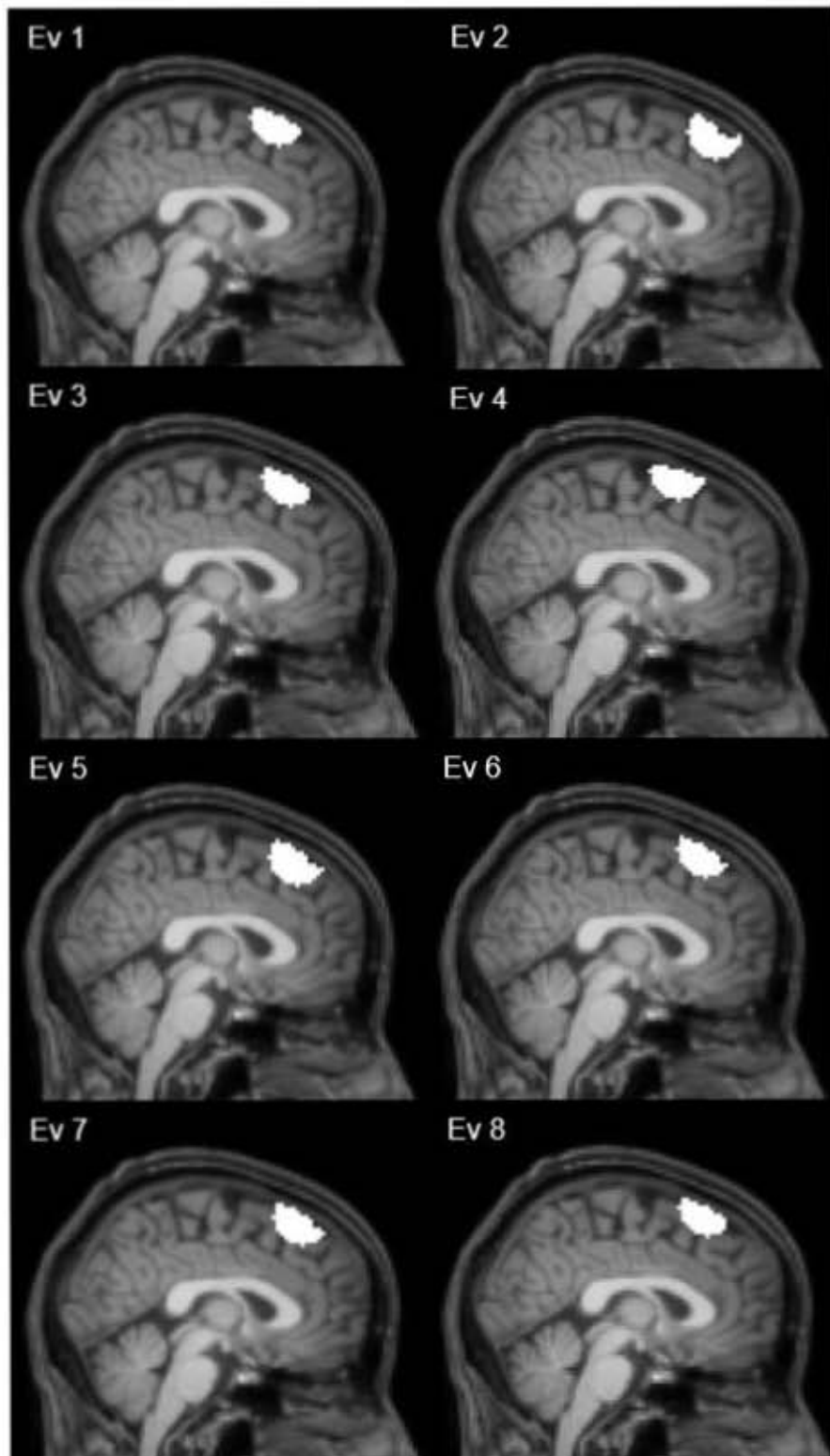
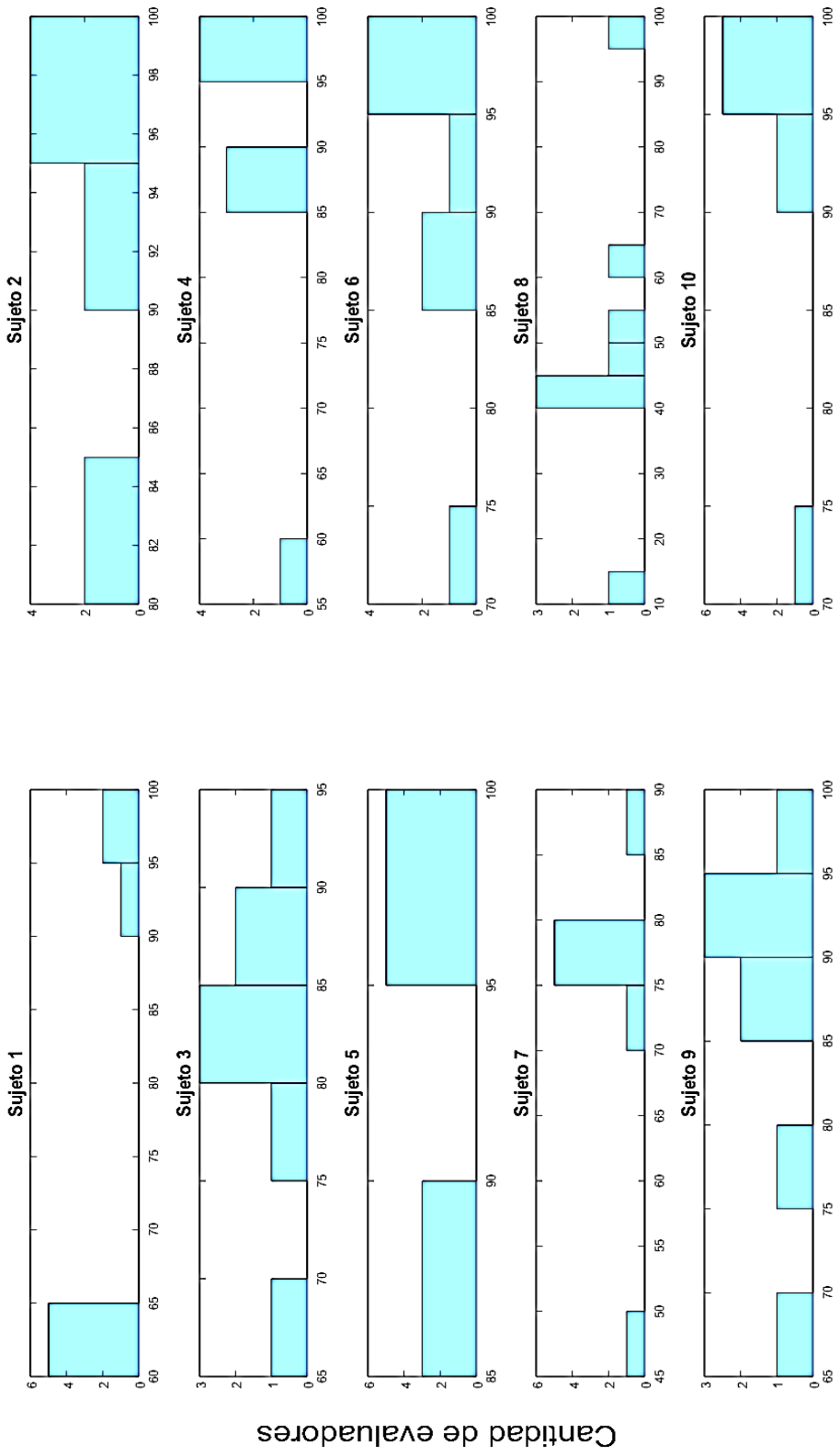


Figura 26: Representación gráfica de lo sucedido al modelar la esfera  $V_{1/2}$  para un mismo sujeto, pero con la localización de cada evaluador individual.



Porcentaje de coincidencia entre V1/2 y AMS

Figura 27: Histogramas dedicados a la observación de que cantidad de evaluadores que obtuvieron un porcentaje dentro de intervalos de 5% para cada sujeto evaluado.

En la primera serie de histogramas presentados en la figura 27 se observa el comportamiento de la distribución de los valores del porcentaje de coincidencia para cada imagen evaluada dependiendo de los puntos elegidos por los aplicadores. Se tiene que para los sujetos 2 y 5 los porcentajes calculados son superiores al 80% de coincidencia, colocándolos como las imágenes mejor evaluadas seguidos por las imágenes 6 y 10 con el 88% de los evaluadores obteniendo un porcentaje superior al 80%. Por otro lado, se tiene a las imágenes 1 y 8 con el mayor número de evaluadores por debajo del 65% de coincidencia con el 63% y 88% de sus evaluadores respectivamente. Con estas observaciones se pueden identificar las características de estas imágenes para determinar por qué se obtuvieron tan buenos resultados en 2 y 5 y porque tan bajos porcentajes en 1 y 8 presentadas en la figura 28.

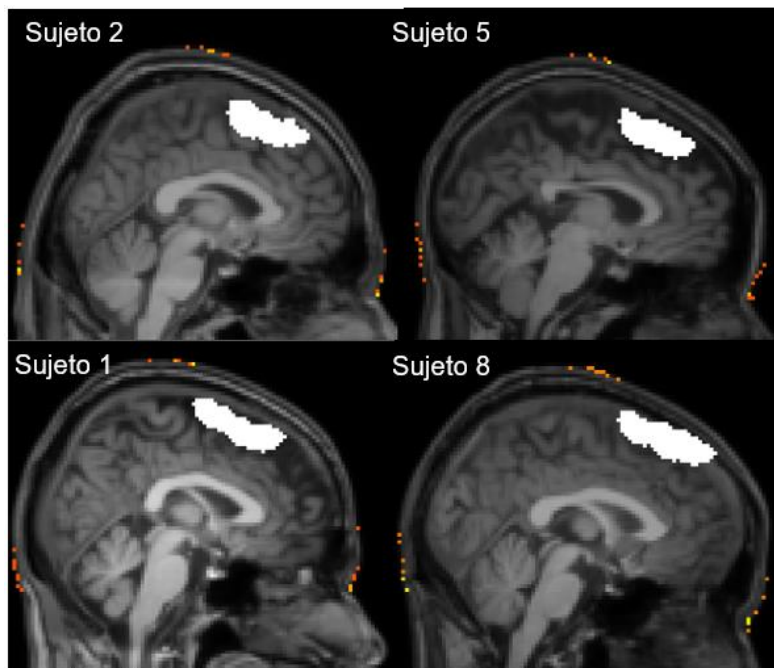


Figura 28: Comparación de las 2 imágenes con mejores porcentajes (Sujeto 2 y 8) con los que obtuvieron porcentajes menores a 65% (Sujeto 1 y 8).

En estos sujetos ejemplo no se aprecia alguna diferencia sustancial que pueda determinar por qué los primeros tienen mejores porcentajes que los dos restantes. Esto no revela la presencia de algún error sistemático en la selección de las referencias extracraneales. Por lo que esta diferencia es debida a la variabilidad anatómica del AMS inter-sujeto como se muestra en la figura 29. Esto tiene cimientos no solamente especificando que cada sujeto es diferente en su morfología, si no también, en que la región del AMS utilizada esta definida para el espacio estándar MNI 152, que hasta el momento no presenta bibliografía donde se realice un estudio que dicte que tan significativo es este espacio estándar para describir a la población mexicana o en general latinoamericana. Por lo que se tienen estas dos principales fuentes de variabilidad inter-sujeto, una que es la variabilidad morfológica propia de cada sujeto y la otra es el uso de cerebros promedios que hasta este momento no se ha descrito su poder de descripción de la población que se esta estudiando.

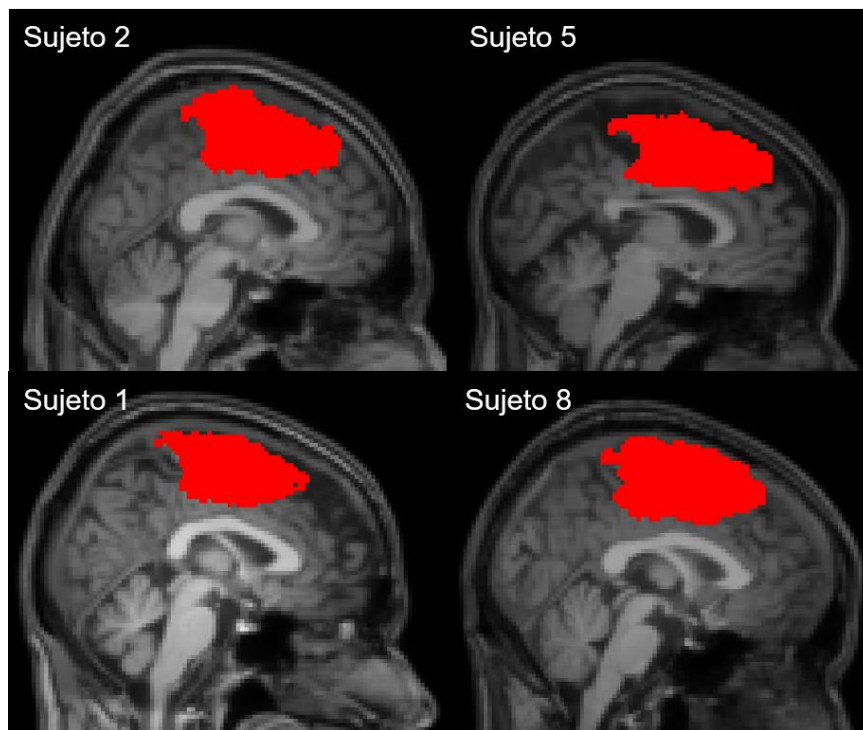
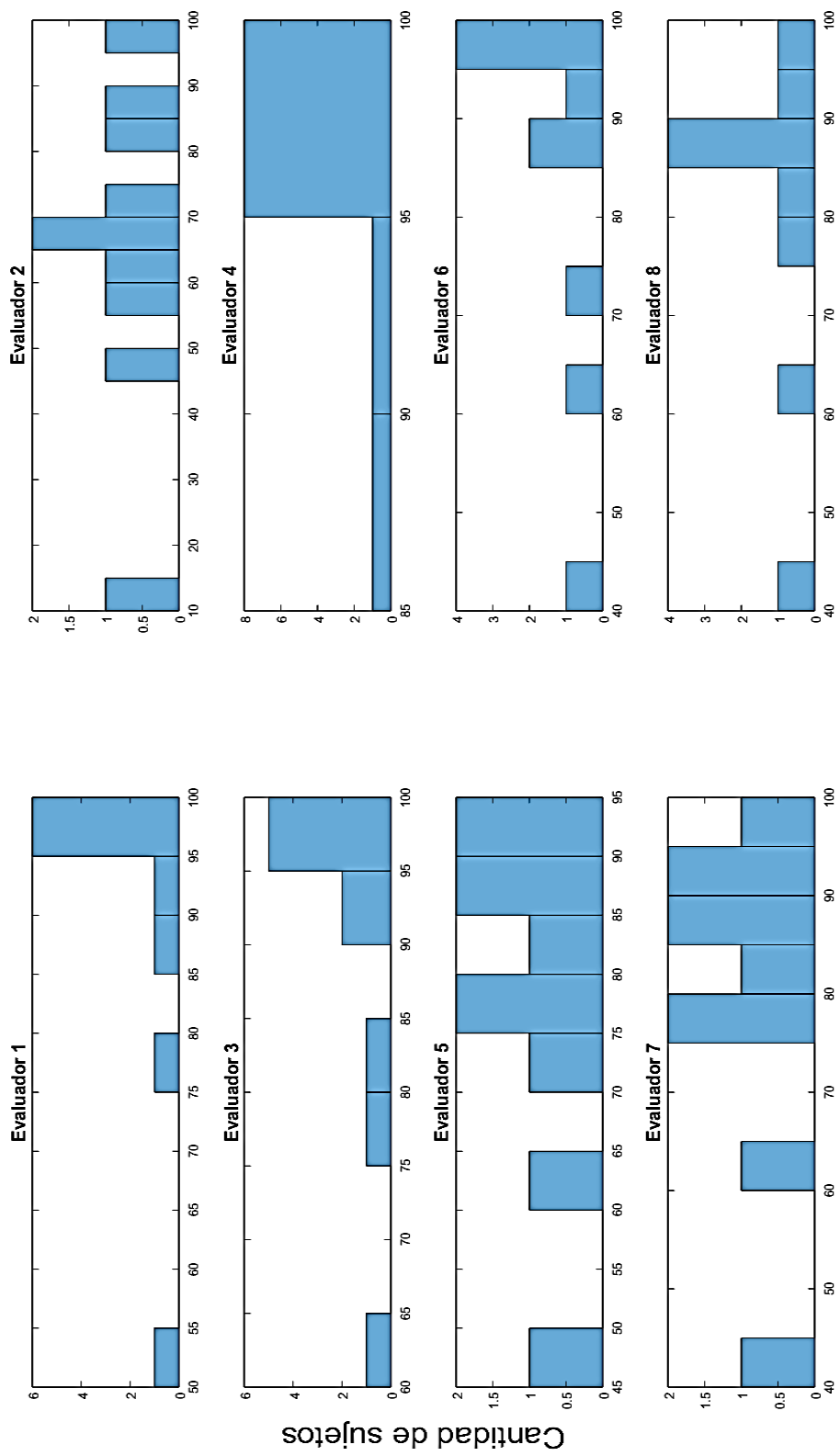


Figura 29: Comparación del AMS para los cuatro sujetos ejemplo calificados como los mejor evaluados (Imagen 2 y 5) y peor evaluados (Imagen 1 y 8).



Porcentaje de coincidencia entre V1/2 y AMS

Figura 30: Histogramas donde se reporta la distribución de los porcentajes obtenidos para los 10 sujetos evaluados por cada aplicador.



En la siguiente serie de histogramas de la figura 30 se tiene el escenario contrario donde se muestra la distribución de la cantidad de sujetos categorizados por el porcentaje de coincidencia que se obtuvo por evaluador. Estas gráficas muestran qué evaluador fue el que obtuvo los más altos porcentajes en su evaluación de los 10 sujetos, en este caso el evaluador 4 resultó con el 100% de sus evaluaciones con un porcentaje superior al 85%, seguido por el evaluador 1 y 3 con el 80% de sus evaluaciones por encima del 80%. Por otro lado, el evaluador 2 tiene el 60% de sus evaluaciones por debajo del 70% de coincidencia para los diez sujetos. Con estos resultados se puede evaluar la técnica de localización utilizada por cada evaluador para poder determinar cuál de ellas es la más consistente al momento de calcular el volumen de estimulación  $V_{1/2}$  y su intersección con el AMS.

Para esto se observa el método que utilizaron el evaluador 1, 3 y 4 para localizar las referencias anatómicas inión y nación para determinar el método con el que se obtuvieron mejores porcentajes de coincidencia, junto con el evaluador 2 para observar qué técnica usó para obtener los menores porcentajes.

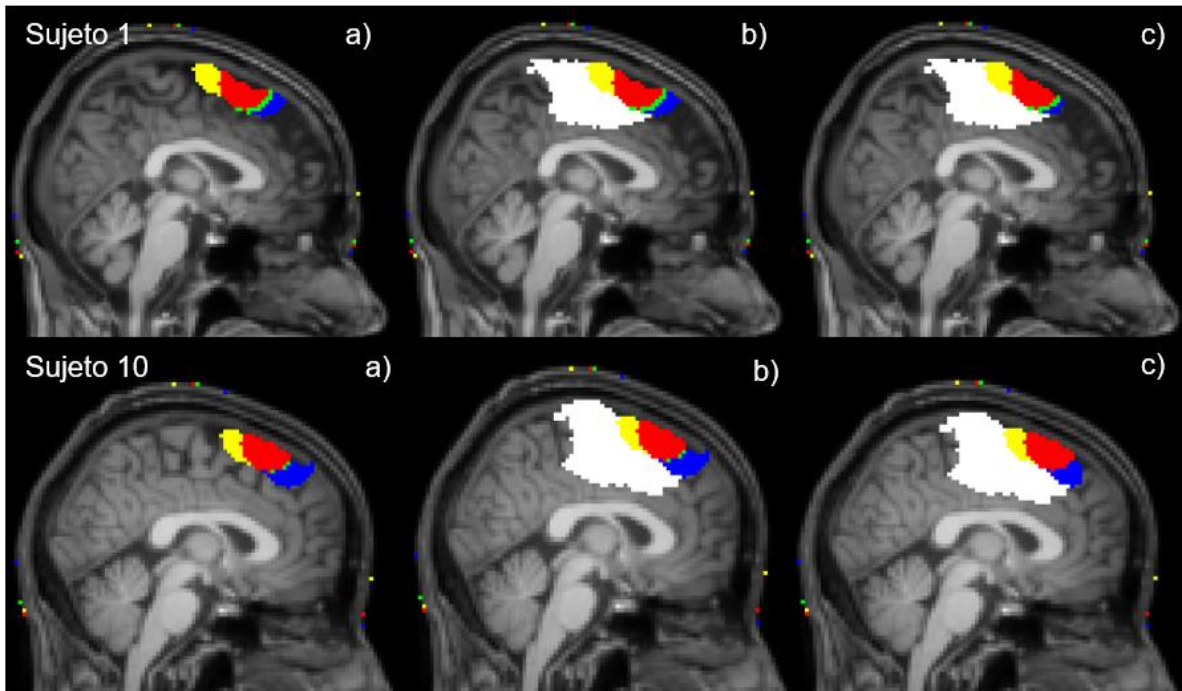


Figura 31: Comparación de los puntos de localización para las referencias anatómicas inión, nasión y vertex para los evaluadores 1 (rojo), 2 (azul), 3 (verde) y 4 (amarillo) junto con los a) volúmenes de estimulación  $V_{1/2}$  para los dos sujetos ejemplo, b) su superposición con el AMS y c) la intersección con este volumen.

En los dos ejemplos presentados en la figura 31 se observa en cuatro colores diferentes (evaluador 1 = rojo, evaluador 2 = azul, evaluador 3 = verde y evaluador 4 = amarillo) a los cuatro evaluadores involucrados en la localización de los puntos de referencia que corresponden a los mayores y menores porcentajes de coincidencia entre el  $V_{1/2}$  y el AMS. Como se introdujo anteriormente, el evaluador 4 fue el evaluador con mayores coincidencias, con un 100% de sus volúmenes de estimulación con un porcentaje de coincidencia superior al 85% y observando su técnica de localización en la figura 32, correspondiente al color amarillo, es clara la técnica que utilizó. Este evaluador localizó el

inión como la protuberancia occipital que se observa claramente en la figura 32 pero en el caso del nasión, lo ubica en la región supra ocular por arriba del puente nasal y el entrecejo.

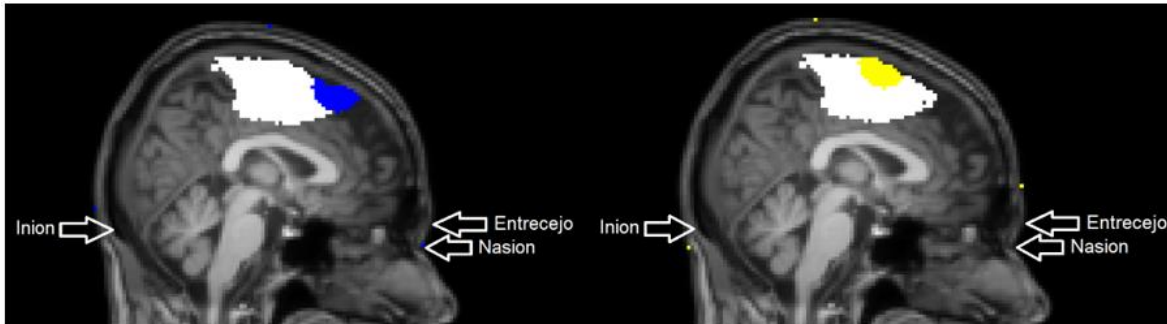


Figura 32: Localización anatómica de los puntos de referencia inión y nasión en comparación con lo localizado por el evaluador 2 (azul) y 4 (amarillo) en el sujeto 1.

Esta ubicación del nasión provoca que el vertex tienda a colocarse más hacia la zona posterior de la cabeza, esto tiene como consecuencia que al calcular el punto de tratamiento siguiendo el método de Mantovani, el volumen de estimulación se tiende a ubicar al centro de la cabeza casi estando alineado con el tallo cerebral. Esta tendencia central que tiene el volumen de estimulación cuando el nasión es colocado arriba del puente nasal tiene buenos resultados en cuanto a la coincidencia de este volumen con el del AMS.

Comparando con el evaluador 2, que fue el que obtuvo los porcentajes de coincidencia más bajos entre los ocho evaluadores, se puede observar que la localización de las referencias inión y nasión se encuentra invertida. El inión, para el evaluador 2, se localiza en la región de occipital superior a la protuberancia externa de esta zona, mientras que el nasión lo localiza justo donde está el valle de la nariz como indica la flecha en la figura 32. Este método de localización provoca que el vertex se localice más hacia la región anterior de la cabeza y al aplicar el criterio de colocación del punto de tratamiento, que es

el 15% de la distancia entre el inión y el nasión anterior al vertex, el volumen de tratamiento  $V_{1/2}$  tiende a ubicarse anterior al límite frontal del AMS por lo que buena parte de este volumen queda fuera del área motora suplementaria.

## **4.2 Reproducibilidad Intra-evaluador.**

Para evaluar el uso del software por el autor de este trabajo, se realizaron 3 repeticiones sobre los 10 sujetos utilizados en la prueba inter-evaluador para la localización de los puntos inión y nasión con el objetivo de comprobar la reproducibilidad en la localización de estas referencias como se muestra en la figura 33. Este escenario presenta la peor situación que podría suceder en la clínica, la cual sería la de la localización de las referencias extracraneales y colocación de la bobina de EMT por alguien sin experiencia en el ámbito clínico.

Al igual que para la prueba inter-evaluador, se realizó el análisis de las distancias en mm de los puntos localizados al centro de masa (CM) del conjunto dependiendo del punto de referencia. Para observar como esta separación entre los puntos localizados afecta la posición del volumen de estimulación  $V_{1/2}$ , se realizó el cálculo de este volumen para los 10 sujetos al igual que se registró el porcentaje de coincidencia de los tres intentos para su comparación, resumidos estos datos en las Tablas 6 y 7.

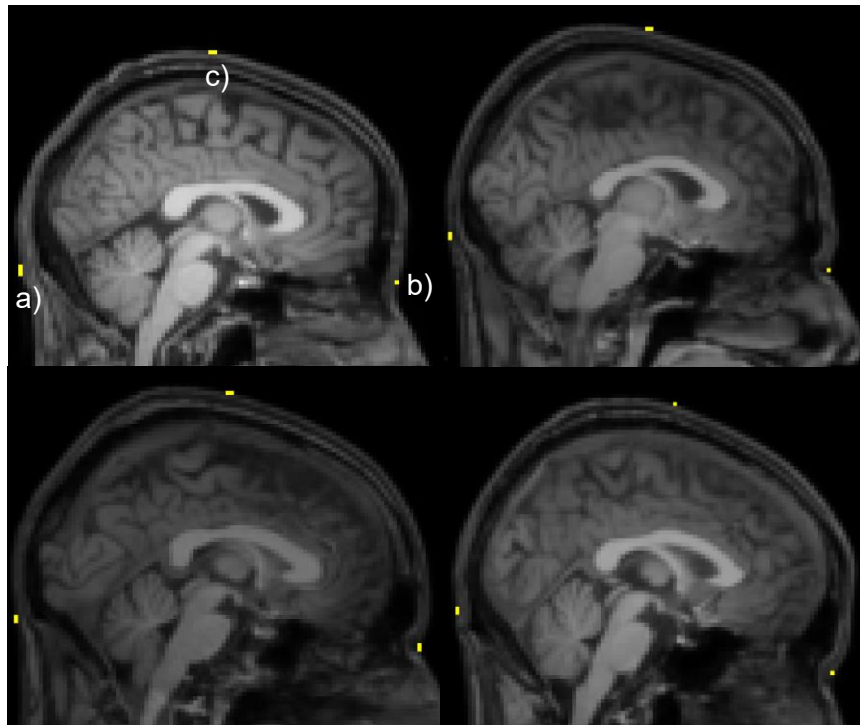


Figura 33: Localización de los puntos anatómicos a) inión , b) nasi3n por el autor y c3culo del c) vertex para cuatro sujetos ejemplo

<i>Sujeto</i>	<i>Prueba</i>	<i>Distancia inión -CM (mm)</i>	<i>Distancia Nasion-CM (mm)</i>	<i>Distancia Vertex-CM (mm)</i>
Sujeto 1	P1	0	1	0
	P2	0	1	0
	P3	0	1	0
Sujeto 2	P1	1	0	0
	P2	1	0	0
	P3	1	0	0
Sujeto 3	P1	1	0	1
	P2	1	0	1
	P3	1	0	1
Sujeto 4	P1	0	1	0
	P2	0	1	0
	P3	0	1	0
Sujeto 5	P1	1	0	1.41
	P2	1	0	1.41
	P3	1	0	1.41
Sujeto 6	P1	1	0	1
	P2	1	0	1
	P3	1	0	1
Sujeto 7	P1	1	1	1
	P2	1	1	1
	P3	1	1	1
Sujeto 8	P1	0	0	0
	P2	0	0	0
	P3	0	0	0
Sujeto 9	P1	1	1	1.41
	P2	1	1	1.41
	P3	1	1	1.41
Sujeto 10	P1	2	0	1
	P2	0	0	1
	P3	2	0	1

Tabla 6: Distancias al centro de masa (CM) para las tres referencias anatómicas inión , nasión y vertex localizadas en las pruebas intra-evaluador.

En la Tabla 6 se puede observar cómo las distancias de los puntos localizados al CM no varía en más de 2 mm, teniendo en su mayoría distancias de 1 mm para el inión , 0 mm para el nasión y entre 1 y 1.41 mm para el vertex. Estas distancias indican que el 90% de los puntos seleccionados para el inión se encuentran dentro de un radio de 1 mm, el 100 % de los puntos indicados para el nasión también están dentro de una región con radio de 1 mm y el 100% de los puntos calculados para el vertex se encuentran dentro de

un radio de 1.41 mm. Esta pequeña variación en la localización de las referencias anatómicas influye al momento de modelar la localización de la esfera de tratamiento, lo que a su vez resulta en cambios en el porcentaje de coincidencia presentado en la Tabla 7.

<b>Sujeto</b>	<b>Prueba</b>	<b>Voxeles de intersección Esfera-Cerebro</b>	<b>Voxeles de intersección Esfera-AMS</b>	<b>Porcentaje de la esfera dentro del AMS</b>
Sujeto 1	P1	848	526	62.03%
	P2	910	635	69.78%
	P3	910	635	69.78%
Sujeto 2	P1	941	869	92.35%
	P2	941	869	92.35%
	P3	941	869	92.35%
Sujeto 3	P1	584	479	82.02%
	P2	584	479	82.02%
	P3	584	479	82.02%
Sujeto 4	P1	668	532	79.64%
	P2	615	539	87.64%
	P3	615	539	87.64%
Sujeto 5	P1	786	707	89.95%
	P2	786	707	89.95%
	P3	786	707	89.95%
Sujeto 6	P1	549	487	88.71%
	P2	549	487	88.71%
	P3	549	487	88.71%
Sujeto 7	P1	752	553	73.54%
	P2	692	542	78.32%
	P3	692	542	78.32%
Sujeto 8	P1	902	489	54.21%
	P2	902	489	54.21%
	P3	902	489	54.21%
Sujeto 9	P1	668	532	79.64%
	P2	668	532	79.64%
	P3	615	539	87.64%
Sujeto 10	P1	746	738	98.93%
	P2	814	809	99.39%
	P3	746	738	98.93%

Tabla 7: Valores de los voxeles correspondientes al volumen de estimulación  $V_{1/2}$  (Esfera-Cerebro) y al volumen de esta esfera dentro del AMS, junto con su respectivo porcentaje de coincidencia para las tres pruebas para los 10 sujetos.

Los porcentajes de coincidencia entre el volumen de estimulación  $V_{1/2}$  y el AMS presentados tienden a variar para las tres pruebas realizadas en algunos sujetos. Esta diferencia no es constante y depende del sujeto que se evaluó. Para el sujeto 1 se puede observar una diferencia del 11.1% entre los porcentajes obtenidos, mientras que en el sujeto 4 la diferencia es del 9% y en el sujeto 7 se tiene una diferencia del 6.1%. Al observar las distancias al CM obtenidas para el vertex en algunos sujetos como el caso del sujeto 1 se puede observar que los tres puntos calculados coinciden, entonces la diferencia no recae en este cálculo, si no en el del punto de tratamiento que depende de la distancia entre el inión y el nasión. Esta distancia es la que se ve alterada debido a la variabilidad en la selección de estos puntos, por lo que la posición del  $V_{1/2}$  difiere y provoca esta variabilidad en los porcentajes de coincidencia con el AMS con un máximo de 11.1% y mínimo de 0.5% de diferencia para estos 10 sujetos. Esta diferencia podría aumentar dependiendo del sujeto y de la localización proporcionada por el aplicador de la EMT al momento de marcar las referencias extracraneales.

Para estas pruebas se observa que el 60% de los sujetos evaluados tiene porcentajes de coincidencia superiores al 80% mientras que el otro 40% se encuentra con porcentajes entre 60% y 79%. Comparando la técnica de localización utilizada en el sujeto con los porcentajes más altos de coincidencia entre el volumen  $V_{1/2}$  y el AMS (imagen 10) con el que obtuvo menores porcentajes (imagen 1). Se puede observar en la figura 34, que en la imagen 10, el punto que varía es el inión donde se ven los tres puntos asociados a las pruebas realizadas y en el nasión solo se observa un punto donde coinciden las tres repeticiones. Esta diferencia en la colocación del inión provoca que el volumen de estimulación se separe hacia la región posterior lo que provoca la diferencia del 0.5% respecto al volumen de esta esfera que se encuentra dentro del AMS. Para la imagen 1 la diferencia está en la colocación del nasión y respecto al inión se tiene que los tres puntos



se encuentran en la misma posición. Esta variabilidad en la colocación del nasión tiene como consecuencia que el volumen de estimulación  $V_{1/2}$  se ubique hacia la región anterior de la cabeza.

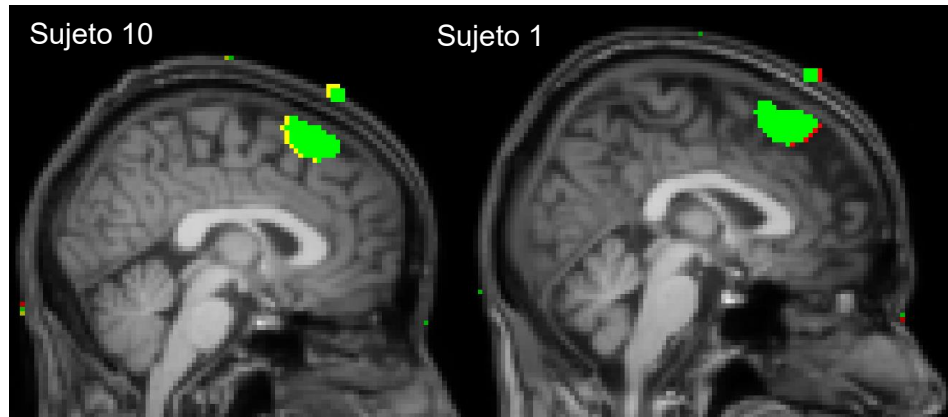


Figura 34: Comparación de la localización de las referencias anatómicas para el sujeto con porcentajes más altos (sujeto 10) y el de porcentajes más bajos (sujeto 1), junto con su volumen de estimulación  $V_{1/2}$  para la prueba 1 (rojo), prueba 2 (amarillo) y prueba 3 (verde).

En estas imágenes ejemplo de la figura 34 se observa que los puntos anatómicos fueron seleccionados conforme a la definición de las referencias extracraneales inió n y nasión explicadas anteriormente. Para estos dos sujetos ejemplo el porcentaje de coincidencia no dependió de la correcta localización de los puntos de referencia del sistema 10-20, si no, de la variabilidad anatómica del AMS inter-sujeto.

### 4.3 Análisis inter-evaluador e intra-evaluador.

Se realizó una comparación entre los porcentajes de coincidencia entre los volúmenes  $V_{1/2}$  y del AMS de las dos pruebas realizadas inter-evaluador e intra-evaluador para analizar como estas localizaciones se correlacionan entre evaluadores para establecer un parámetro de exactitud en la localización de las referencias anatómicas inión , nasión y vertex.

	Ev 1	Ev 2	Ev 3	Ev 4	Ev 5	Ev 6	Ev 7	Ev 8	P1	P2	P3
Ev 1	1	0.85	0.97	0.53	0.73	0.82	0.79	0.7	0.7	0.8	0.81
Ev 2	0.85	1	0.84	0.32	0.61	0.82	0.83	0.79	0.79	0.8	0.81
Ev 3	0.97	0.84	1	0.63	0.75	0.86	0.82	0.75	0.75	0.83	0.84
Ev 4	0.53	0.32	0.63	1	0.21	0.28	0.18	0.19	0.19	0.23	0.25
Ev 5	0.73	0.61	0.75	0.21	1	0.87	0.85	0.84	0.84	0.81	0.81
Ev 6	0.82	0.82	0.86	0.28	0.87	1	0.98	0.93	0.93	0.96	0.96
Ev 7	0.79	0.83	0.82	0.18	0.85	0.98	1	0.93	0.93	0.97	0.97
Ev 8	0.7	0.79	0.75	0.19	0.84	0.93	0.93	1	1	0.95	0.95
P1	0.7	0.79	0.75	0.19	0.84	0.93	0.93	1	1	0.95	0.95
P2	0.8	0.8	0.83	0.23	0.81	0.96	0.97	0.95	0.95	1	1
P3	0.81	0.81	0.84	0.25	0.81	0.96	0.97	0.95	0.95	1	1

Tabla 8: Matriz de correlación que contiene los coeficientes de correlación lineal de Pearson evaluando los porcentajes obtenidos por cada evaluador para las pruebas inter-evaluador (Ev) e intra-evaluador (P).

En la matriz de correlación se puede observar que la mayoría de las comparaciones (72 de un total de 110 comparaciones únicas) contiene coeficientes de correlación superiores al 0.8 presentando una alta correlación entre sus resultados. Esto indica que la mayoría de los evaluadores y el 100% de las pruebas intra-evaluador los porcentajes obtenidos son consistentes para los 10 sujetos evaluados. El evaluador 4 sin embargo, utiliza una estrategia diferente al resto de los evaluadores, lo que se refleja en la coincidencia del volumen de estimulación simulado.

Para la prueba intra-evaluador se tiene un coeficiente de correlación lineal promedio de 0.97 con una desviación estándar de 0.03, corroborando lo presentado en los resultados de esta prueba donde se observaron que las distancias entre los puntos localizados para las referencias del sistema 10-20 se encontraron dentro de 1 mm a la redonda del centro de masa calculado en cada región anatómica y que estas diferencias conllevan a un cambio en los porcentajes de coincidencia entre el volumen de estimulación  $V_{1/2}$  y el volumen del AMS en el espacio del sujeto de a lo más 11.1%, presentando una muy buena precisión en la localización al igual que en el cálculo del porcentaje de coincidencia.

## Capítulo 5

### 5. Conclusiones

En este trabajo se abordó el problema de determinar las características de la variabilidad en la localización de las referencias anatómicas extracraneales inión , nasió n y vertex del sistema 10-20 de EEG para la aplicación de EMT. El método seguido para encontrar el punto de tratamiento donde se aplicaría la EMT fue el propuesto por Mantovani (2006), el cual como uno de los objetivos se replicó exitosamente con la creación del script en la plataforma Matlab, con el cual se pudieron localizar las referencias extracraneales inión , nasió n y vertex para la simulación del tratamiento de EMT al AMS utilizando imágenes cerebrales de resonancia magnética.

En el análisis de las 48 imágenes se obtuvo que para el 85% de éstas, el porcentaje de coincidencia entre el volumen de estimulación  $V_{1/2}$  y el AMS fue igual o superior al 70%. Este resultado era esperado suponiendo que el procedimiento seguido para esta localización se realizó correctamente, aunque se tiene todavía el 15% de las imágenes analizadas por debajo de este del 70%.

Para determinar la viabilidad del software diseñado, se realizaron las pruebas de reproducibilidad inter-evaluador e intra-evaluador teniendo la participación de ocho evaluadores y tres pruebas respectivamente. En las pruebas inter-evaluador se determinó como una característica de la variabilidad en la localización de los puntos de referencia la capacidad de los evaluadores para determinar los puntos de interés en la imagen de resonancia. Esto se determinó a partir de que se les mostró e indicó a cada evaluador el funcionamiento del software y el aspecto de hueso y piel en las imágenes de RM. Al evaluar

las imágenes obtenidas se encontró una gran dispersión en los puntos localizados, teniendo una dispersión de casi 24 mm del promedio de todos los evaluadores. Posteriormente se calculó cómo esta dispersión en las regiones anatómicas de interés influían en el porcentaje de coincidencia del volumen de estimulación y el AMS por sujeto y por evaluador. De este análisis se tuvieron dos situaciones, en la primera se resolvió cuales sujetos habían obtenido los porcentajes más altos de coincidencia y los más bajos para observar cómo se habían localizado los puntos con el objetivo de determinar alguna característica en estas localizaciones que permitiera explicar el porqué de esta diferencia entre sujetos; llegando a la conclusión de que no había alguna localización preferencial que indicara por qué algunos imágenes obtuvieron mejores porcentajes que otros, por lo que estas diferencias en los porcentajes de coincidencia se atribuye a la variabilidad anatómica de los sujetos escaneados. Este problema es uno de los principales por los cuales se desarrolló la técnica de neuronavegación, ya que utiliza las imágenes anatómicas del cerebro para registrar la posición del aplicador de EMT en tiempo real. Por otro lado, se reportaron los evaluadores con las mayores y menores coincidencias del volumen de estimulación con el AMS, para poder observar la técnica de localización que uso cada evaluador, teniendo como resultado que el evaluador 4 con el 100% de sus porcentajes superiores al 85% coloca el nasión en la región supraocular que comprende el entrecejo como la región baja de la frente. Esta colocación ayuda a que el vertex, y por lo tanto el punto tratamiento, se ubiquen hacia la región posterior de la cabeza provocando que el volumen  $V_{1/2}$  de estimulación coincida más fácilmente con el AMS. El caso contrario fue el evaluador 2, que obtuvo los porcentajes más bajos entre los evaluadores, el cual colocó el nasión justo en el puente nasal y el inión ligeramente arriba de la referencia anatómica haciendo que el vertex se colocara hacia la región anterior de la cabeza. Justo esta posición desfavorece la coincidencia del  $V_{1/2}$  con el AMS y es por eso por lo que se obtienen porcentajes tan bajos para este evaluador. Como conclusión se tiene que la ubicación del volumen de estimulación hacia la región posterior

asegura una alta coincidencia con el AMS y esto es logrado en parte a la colocación del nasión en la parte inferior de la frente, pero por arriba del puente nasal. Esto también tiene como consecuencia que la distancia entre estos dos puntos inión y nasión sea menor, comparado con la localización del nasión en el valle de la nariz; y al ser menor la distancia el punto de tratamiento, que es colocado en proporción al 15% de esta distancia anterior al vertex, se ubica hacia la parte posterior de la cabeza. Esto indica que la colocación de los puntos de referencia pudiera llevar a una mala praxis al momento de realizar el tratamiento con EMT.

De las pruebas intra-evaluador se determinó una buena precisión al momento de la localización de las referencias anatómicas extracraneales. Analizando las distancias de los puntos al centro de masa, se encontró que los puntos guardan separaciones comparables con 1 mm en las tres regiones de interés inión, nasión y vertex. Al calcular el porcentaje de coincidencia entre el volumen  $V_{1/2}$  y el AMS se obtuvieron diferencias entre las tres pruebas para las 10 imágenes analizadas. Estas diferencias tuvieron un rango de 11% el cual dependió totalmente de la localización del inión y el nasion, por lo que es evidente el peso que tiene esta variabilidad al momento de proyectar el volumen de estimulación sobre la corteza cerebral.

Se obtuvieron los coeficientes de correlación lineal de Pearson para evaluar el desempeño de los ocho evaluadores y tres pruebas que se realizaron teniendo como resultado una alta correlación para las pruebas intra-evaluador indicando una buena precisión del software que se diseñó para el análisis de las imágenes. Sin embargo, es importante resaltar que la variabilidad entre evaluadores puede estar influenciada por el proceso de selección de puntos de referencia en una imagen en vez de realizarse en un objeto físico real. Queda como trabajo a futuro evaluar la reproducibilidad inter-evaluador de la localización de estas referencias en sujetos reales.

Como conclusión, el método tradicional muestra consistentemente la coincidencia entre el volumen de estimulación y la parte anterior del área motora suplementaria. Sin embargo, es susceptible a variabilidad debido a las variantes anatómicas de los pacientes y a la selección de los puntos de referencia (inion y nasion), que tiene como consecuencia una reducción en la reproducibilidad en la localización de la región de interés. Estos resultados pueden plantear la bases para utilizar el software desarrollado como herramienta de entrenamiento para los aplicadores de EMT a nivel clínico, también como trabajo a futuro se podría confeccionar el programa para el uso como sistema de planeación análogo al utilizado en radioterapia, en el cual se simularía la bobina que se usará y el área que se quiere estimular teniendo así una primera aproximación para cada paciente de lo que será su tratamiento.

Como en todo trabajo de investigación, las limitaciones son algo que siempre se tiene que tener presente. Una de las limitaciones del software desarrollado es que funciona utilizando una proyección 2D de la cabeza, ya que, la referencia utilizada es la línea media sagital. Esto reduce su uso limitándolo a solo poder utilizarse en la localización del AMS y no de otras estructuras cerebrales donde se necesite un mapa 3D de la región, por ejemplo, en la CPDL.

## Lista de figuras

**Figura 1:** a) Modelos de bobina mariposa doble cono y una bobina circular de 90 mm sobre una esfera de 8.5 cm de diámetro que simula una cabeza humana. b) Simulación del campo eléctrico producido por las bobinas. c) En rojo se observa el área cortical estimulada y la flecha amarilla indica la profundidad donde al menos se tiene la mitad de la magnitud del campo eléctrico teniendo como magnitud pico el punto verde (figura de Zhi-De et al., 2013).

**Figura 2:** a) Vista sagital y b) axial de los puntos del sistema 10-20 de EEG (Trans Cranial Technologies, 10-20 Positioning System Manual 2012).

**Figura 3:** Corteza motora presentada en tres regiones: corteza primaria, premotora y suplementaria [23].

**Figura 4:** Interfaz del programa FSL en su versión 5.0.11 para el uso de la herramienta FLIRT, donde se indican el modo de registro (1), la imagen de referencia (2), el modelo del registro (3), la imagen que se va a registrar (4) y la imagen final (5).

**Figura 5:** a) Imagen original rotada a la orientación del espacio estándar, b) resultado de la aplicación de la transformación de cuerpo rígido de 6 grados de libertad utilizando FLIRT.

**Figura 6:** a) Imagen de sujeto con correcta alineación, b) imagen de sujeto con visible inclinación hacia la izquierda haciendo que la selección de la línea media sagital se complique.

**Figura 7:** Interfaz de la herramienta BET donde se indica la imagen original (1), la imagen final (2) y el umbral de intensidad con el que se hará la extracción (3).

**Figura 8:** a) Imagen de la cabeza completa. b) Extracción del cerebro eliminando tejido como cráneo y vías respiratorias.

**Figura 9:** a) Imagen resultado de la reorientación y selección de la línea media sagital. b) Resultado de binarizar con el umbral de intensidad de 0.05 y se presenta el borde la cabeza con una línea color magenta.

**Figura 10:** GUI de selección para los puntos a) nasión e b) inión .

**Figura 11:** En orden numérico se tiene: 1) inión, 2) nasion, 3) vertex y 4) punto de tratamiento.

**Figura 12:** Se tiene en azul el polinomio de grado dos ajustado sobre el borde de la cabeza, seguido de la recta tangente en color café y la recta normal en color naranja.

**Figura 13:** a) Se encuentra el borde del cerebro y posteriormente se evalúa en la ecuación de la recta normal para encontrar el punto  $E_{max}$  en la superficie de la corteza.

**Figura 14:** Modelo de la bobina de 70 mm Magstim en forma de 8 y mapa de estimulación.



- Figura 15:** Corteza premotora definida en el Atlas Histológico Juelich, la cual contiene al AMS, mostrada sobre el modelo estándar MNI 152.
- Figura 16:** a) AMS del espacio estándar sobre el espacio del sujeto, comparando con b) que es la AMS en el espacio del sujeto después de la transformación.
- Figura 17:** Se extraen las tres regiones de puntos de la imagen para calcular el centro de masa de cada cumulo y su distancia respectiva al mismo.
- Figura 18:** Vector de distancias 1X8 con unidades en mm.
- Figura 19:** Construcción de un diagrama de caja y bigotes con sus características.
- Figura 20:** a) Obtención del punto  $E_{max}$  sobre la corteza cerebral con la proyección normal del punto de tratamiento a la superficie del cerebro en dos sujetos ejemplo. b) Modelo de la esfera de 14.1 mm de radio centrada en  $E_{max}$ . c) Mascara de  $V_{1/2}$  con el cerebro del sujeto.
- Figura 21:** a) Sobreposición de la AMS y la esfera de estimulación. b) Obtención del volumen de intersección de  $V_{1/2}$  y el AMS.
- Figura 22:** Distribución de la cantidad de sujetos observados con un valor de porcentaje de coincidencia entre los volúmenes de interés de acuerdo a intervalos
- Figura 23:** Visualización de las zonas producidas en la localización de los puntos a) inión , b) nasión junto con lo calculado por el programa para encontrar el c) vertex para cuatro sujetos.
- Figura 24:** Diagrama de caja y bigotes donde se muestran la distribución de distancias de los tres puntos anatómicos de referencia a su centro de masa (CM), considerando los 7 evaluadores y las 10 imágenes evaluadas.
- Figura 25:** Diagrama de caja y bigotes donde se muestran la distribución de distancias para los tres puntos anatómicos de referencia, para los 10 sujetos evaluados.
- Figura 26:** Representación gráfica de lo sucedido al modelar la esfera  $V_{1/2}$  para un mismo sujeto, pero con la localización de cada evaluador individual.
- Figura 27:** Histogramas dedicados a la observación de que cantidad de evaluadores que obtuvieron un porcentaje dentro de intervalos de 5% para cada sujeto evaluado.
- Figura 28:** Comparación de los 2 sujetos con mejores porcentajes (Sujeto 2 y 8) con los que obtuvieron porcentajes menores a 65% (Sujeto 1 y 8).
- Figura 29:** Comparación del AMS para los cuatro sujetos ejemplo calificados como los mejor evaluados (Sujeto 2 y 5) y peor evaluados (Sujeto 1 y 8).
- Figura 30:** Histogramas donde se reporta la distribución de los porcentajes obtenidos para los 10 sujetos evaluados por cada aplicador.
- Figura 31:** Comparación de los puntos de localización para las referencias anatómicas inión , nasión y vertex para los evaluadores 1 (rojo), 2 (azul), 3 (verde) y 4 (amarillo)

junto con los a) volúmenes de estimulación  $V_{1/2}$  para los dos sujetos ejemplo, b) su superposición con el AMS y c) la intersección con este volumen.

**Figura 32:** Localización anatómica de los puntos de referencia inión y nasión en comparación con lo localizado por el evaluador 2 (azul) y 4 (amarillo) en el sujeto 1.

**Figura 33:** Localización de los puntos anatómicos a) inión , b) nasión por el autor y cálculo del c) vertex para cuatro sujetos ejemplo

**Figura 34:** Comparación de la localización de las referencias anatómicas para el sujeto con porcentajes más altos (sujeto 10) y el de porcentajes más bajos (sujeto 1), junto con su volumen de estimulación  $V_{1/2}$  para la prueba 1 (rojo), prueba 2 (amarillo) y prueba 3 (verde).

## Lista de tablas

**Tabla 1:** Contabilización de los voxeles de cada volumen de interés y el porcentaje de coincidencia entre el volumen  $V_{1/2}$  y la AMS.

**Tabla 2:** Tabla de frecuencias para completar la información proporcionada en la figura 24.

**Tabla 3:** Contabilización de los voxeles de cada volumen de interés y el porcentaje de cobertura del AMS por el volumen  $V_{1/2}$ , mostrando en negritas el máximo 4.85% y el mínimo 0.97%.

**Tabla 4:** Comparación inter-evaluador de los resultados en las distancias al CM para los tres puntos anatómicos.

**Tabla 5:** Valores de los voxeles correspondientes al volumen de estimulación  $V_{1/2}$  (Esfera-Cerebro) y al volumen de esta esfera dentro del AMS, junto con su respectivo porcentaje de coincidencia resaltando en negritas los correspondientes máximo y mínimo obtenidos por sujeto.

**Tabla 6:** Distancias al centro de masa (CM) para las tres referencias anatómicas inión , nación y vertex localizadas en las pruebas intra-evaluador.

**Tabla 7:** Valores de los voxeles correspondientes al volumen de estimulación  $V_{1/2}$  (Esfera-Cerebro) y al volumen de esta esfera dentro del AMS, junto con su respectivo porcentaje de coincidencia para las tres pruebas para los 10 sujetos.

**Tabla 8:** Matriz de correlación que contiene los coeficientes de correlación linear de Pearson evaluando los porcentajes obtenidos por cada evaluador para las pruebas inter-evaluador e intra-evaluador.

## Referencias

- [1] R. Ahdab, S.S. Ayache, P. Brugières, C. Goujona, J.-P. Lefaucheur. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Clinical Neurophysiology* (2010) 40, 27—36.
- [2] Xuejun Kong. Clinical Significance of Functional MRI Guided Transcranial Magnetic Stimulation for Autism, *North American Journal of Medicine and Science*, Vol.2, No.2, 2009, p.64-66.
- [3] Antonio Mantovani, Sarah H. Lisanby, Fulvio Pieraccini, Monica Ulivelli, Paolo Castrogiovanni and Simone Rossi. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette’s syndrome (TS). *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2006), 9, 95–100.
- [4] Referencia Web. Mayo Clinic. Atención al paciente e información sobre salud. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/obsessive-compulsive-disorder/symptoms-causes/syc-20354432>.
- [5] Jiménez, Alejandro; González, Jorge; Graff, Ariel. La aplicación de la estimulación magnética transcranial en psiquiatría. *Salud Mental*, vol. 25, núm.4, agosto,2002, pp 32-41.
- [6] J.M. Tormos, M.D. Catalá, A. Pascual-Leone. Estimulación magnética transcranial. *Rev.Neurol.*1999; 29 (2): 165-171.
- [7] Ueno S, Tashiro T, Harada K. Localized stimulation of neural tissue in the brain means of paired configuration of time varying magnetic fields. *Journal of Applied Physics*, 64:5862-5864, 1988.
- [8] Malavera, Mayra; Silva, Federico; García Ronald; Rueda Ligia; Carrillo, Sandra. Fundamentos y aplicaciones clínicas de la estimulación magnética transcranial en neuropsiquiatría. *Rev. Colomb. Psiquiat.* 2014; 43(1): 32-39.
- [9] Young, Hugh D. y Roger A. Freedman *Física universitaria, con física moderna volumen 2*. Decimosegunda edición PEARSON EDUCACIÓN, México, 2009. ISBN: 978-607-442-304-4
- [10] Bobadilla, Hernán; Fierro, Marco. Estimulación magnética transcranial (EMT). *Rev. Colomb. Psiquiat.* Vol. XXXI, No. 4. 2002. Pp 271-285.

- [11] Jacinta O'Shea, Vincent Walsh. Transcranial magnetic stimulation. *Current Biology*, Volume 17, Issue 6, 20 March 2007, Pages R196-R199.
- [12] R. Ahdab, S.S. Ayache, P. Brugières, C. Goujona, J.-P. Lefaucheur. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Clinical Neurophysiology* (2010) 40, 27—36.
- [13] Jasper, H.H. (1958) The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- [14] Rossi, S., Cappa, S.F., Babiloni, C., Pasqualetti, P., Miniussi, C., Carducci, F., Babiloni, F. and Rossini, P.M. Prefrontal cortex in long-term memory: an approach using magnetic stimulation. *Nat. Neurosci.*, 2001, 4(9): 948-952.
- [15] Muri, R.M., Buhler, R., Heinemann, D., Mosimann, U.P., Felblinger, J., Schlaepfer, T.E. and Hess, C.W. Hemispheric asymmetry in visuospatial attention assessed with transcranial magnetic stimulation. *Exp. Brain Res.*, 2002, 143(4): 426-430.
- [16] Pablo Vinicius Oliveira Gomes, M.D., Joaquim Pereira Brasil-Neto, M.D., Ph.D., Nasser Allam, M.D., Ph.D., Everton Rodrigues de Souza, D.Psy. A Randomized, Double-Blind Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder with Three-Month Follow-Up. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2012; 24:437–443.
- [17] Juan José López-Ibor, María Inés López-Ibor and Jose Ignacio Pastrana. Transcranial magnetic stimulation. *Current Opinion in Psychiatry* 2008, 21:1–5.
- [18] Rianne M. Blom, Martijn Figee, Nienke Vulink, Damiaan Denys. Update on Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: Different Targets. *Current Psychiatry Rep* (2011) 13:289–294.
- [19] Martine F. Flament, Elisabeth Koby, Judith L. Rapoport, Carol J. Berg, Theodore Zahn, Christine Cox, Martha Denckla, Marge Lenane. Childhood Obsessive–Compulsive Disorder: A Prospective Follow-up Study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* Volume 31, Issue 3 (1990).
- [20] National Institute of Mental Health, U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication No. TR 16-4676 (2016).
- [21] Referencia Web. Isabel Rovira Salvador. *Psicología y Mente* (2019). <https://psicologiymente.com/clinica/que-es-obsesion>.

[22] Referencia Web. Arturo Torres. Psicología y Mente (2019). <https://psicologiaymente.com/clinica/compulsiones>.

[23] Sanjaya Saxena, MD; Arthur L. Brody, MD; Karron M. Maidment, RN; Hsiao-Ming Wu, PhD; Lewis R Baxter, Jr, M D (2001). Cerebral Metabolic in Major Depression and Obsessive-Compulsive Disorder Occurring Separately and Concurrently. Society of Biological Psychiatry.

[24] Sonia Kodysz. Trastorno Obsesivo-Compulsivo (T.O.C.). Breve Revisión Bibliográfica. Hojas Clínicas de Salud Mental.

[25] Sheppard DM, Bradshaw JL, Purcell R, Pantelis C, (1999). Tourette's and comorbid syndromes: obsessive compulsive and attention deficit hyperactivity disorder. A common etiology? Clinical Psychology Review 19, 531–552.

[26] Rossi S, Bartalini S, Ulivelli M, Mantovani A, Di Muro A, Goracci A, Castrogiovanni P, Battistini N, Passero S, (2005). Hypofunctioning of sensory gating mechanisms in patients with obsessive-compulsive disorder. Biological Psychiatry 57, 16–20.

[27] Referencia Web. <https://www.getbodysmart.com/nervous-system/motor-cortex-areas>.

[28] Referencia Web. Canadian Institutes of Health Research. Institute of Neurosciences, Mental Health and Addiction. [http://thebrain.mcgill.ca/flash/i/i\\_06/i\\_06\\_cr/i\\_06\\_cr\\_mou/i\\_06\\_cr\\_mou.html](http://thebrain.mcgill.ca/flash/i/i_06/i_06_cr/i_06_cr_mou/i_06_cr_mou.html).

[29] Mario Wiesendanger, Urs Wicki, Eric Rouiller. Interlimb Coordination. Neural, Dynamical, and Cognitive Constraints 1994, Pages 179-207.

[30] M. Jenkinson, C.F. Beckmann, T.E. Behrens, M.W. Woolrich, S.M. Smith. FSL. NeuroImage, 62:782-90, 2012

[31] Richard B. Berry MD. Chapter 27 - Clinical Electroencephalography and Nocturnal Epilepsy. Fundamentals of Sleep Medicine 2012, Pages 545-566.

[32] Zhi-De Deng, Sarah H. Lisanby, Angel V. Peterchev. Electric field depth focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs. Brain Stimulation 6 (2013) 1-13.

[33] Zhi-De Deng, Sarah H. Lisanby, and Angel V. Petercheva. Coil Design Considerations for Deep Transcranial Magnetic Stimulation. Clin Neurophysiol. 2014 June; 125(6): 1202–1212.

[34] Referencia Web. <http://neuro.debian.net/pkgs/fsl-juelich-histological-atlas.html>

[35] Referencia Web. Clínica Universidad de Navarra 2019. <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/nasion>.

[36] Gray, Henry; Carter, Henry Vandyke (1858), *Anatomy Descriptive and Surgical*, London: John W. Parker and Son. Pag. 185.

## Anexos

### Bitácora de comandos

Ejemplo del script de Matlab para localizar los puntos ini3n , nasion, vertex, punto de tratamiento y punto  $E_{max}$ .

```
function SimulateSMAloc(inNii,betNii,binThr,pcVxSMA)

%%
% inNii es la ruta del archivo por ejemplo
% '/misc/jasper/alcauter/C001_T13Dsag_reor_Reg2MNI.nii.gz'
% binThr es el Threshold para binarizar, probado con 0.05.
% pcVxSMA usar 0.15 (15%)

% Sarael Alcauter, 2 Marzo 2018

%% Read data
tst=load_nii(inNii);
bet=load_nii(betNii);

%Reorient
T1_flip=flipdim(permute(tst.img,[1 3 2]),2);
bet_flip=flipdim(permute(bet.img,[1 3 2]),2);

%Keep MidSagittal slice
x_mid=round(size(T1_flip,1)/2);
midSag=mat2gray(squeeze(T1_flip(x_mid, :, :)));

bet_mid=round(size(bet_flip,1)/2);
betSag=mat2gray(squeeze(bet_flip(bet_mid, :, :)));

% Binarize
BW=im2bw(midSag,binThr);
BW_bet=im2bw(betSag,binThr);
imshow (midSag);

% Find border
border=edge(BW, 'log');
bet_border=edge(BW_bet, 'log');

%% Define ini3n and Nasion
figure;imshowpair(midSag,border);
%uiwait(msgbox({'Select Nasion, then ini3n ' 'Over the head contour'}));
[x,y] = ginput(2);

% Get clusters
```



```

cc=bwconncomp(border);
na=sub2ind(size(border),round(y(1)),round(x(1))); % nasi3n in index
format
in=sub2ind(size(border),round(y(2)),round(x(2))); % ini3n in index
format
% Keep the cluster with the Nasion
i=1;
f=0;
while f==0
    f=sum(ismember(cc.PixelIdxList{i},na));
    i=i+1;
end
borderF=border*0;
borderF(cc.PixelIdxList{i-1})=1;

%% Get the Geodesic distance
D=bwdistgeodesic(logical(borderF),na);
% Distance to Vx = Distance to ini3n divided by 2
Dvx=D(in)/2;
% Find the Vx
[minDistance,Vx]=min(abs(D(:)-Dvx));
% Find the Stimulation Point
[minDStim,Stim]=min(abs(D(:)-(Dvx-pcVxSMA*D(in))));

%% Landmarks

% Get subindices
% [yVx,xVx]=ind2sub(size(D),Vx);
% [yStim,xStim]=ind2sub(size(D),Stim);
% Draw Landmarks
r=1; % Radius in Pixels
Lm=midSag*0;
Lm(yStim-r:yStim+r,xStim-r:xStim+r)=2;
Lm(Vx)=1;
% [yVx,xVx]=ind2sub(size(D),Vx);
Lm(na)=1;
Lm(in)=1;
figure;imshowpair(midSag,Lm);

%% Tangent and Normal

Dmx=-15;
Ddeep=-14.1;
%Fit polinomial to the surface from Vertex to endP
[~,endP]=min(abs(D(:)-(Dvx-1.5*pcVxSMA*D(in)))); % Define the segment to
fit the polyn.
Six=find(cc.PixelIdxList{i-1}==Vx); % Index StartPoint
Eix=find(cc.PixelIdxList{i-1}==endP); % Index EndPoint
[rowPs,colPs]=ind2sub(size(D),cc.PixelIdxList{i-1}(Six:Eix)); %
Subindices
Pol=polyfit(colPs,rowPs,2); % Fit
Pder=polyder(Pol); % Derivate
M=-1/polyval(Pder,xStim); % Define the slope of the Normal

% Find the coordinates of the point with Maximum Energy deposition Emx,
according

```

```

% to Deng et al Brain Stimulation 2013.
xEmx=xStim+Dmx/sqrt(1+M*M);
bEmx=yStim-M*xStim;
yEmx=M*(xEmx)+bEmx;
%Lm(round(yEmx),round(xEmx))=3; % Generate the landmark

% Find the coordinates of the deepest point with E >= 0.5 Emx, according
% to Deng et al Brain Stimulation 2013.
%
xEdeep=xStim+(Dmx+Ddeep)/sqrt(1+M*M);
bEdeep=yStim-M*xStim;
yEdeep=M*(xEdeep)+bEdeep;
%Lm(round(yEdeep),round(xEdeep))=3;

figure;imshowpair(midSag,Lm);hold on;plot(colPs,polyval(Pol,colPs));hold
on;plot(colPs,M*(colPs-xStim)+yStim);hold on;plot(colPs,(-1/M)*(colPs-
xStim)+yStim);hold on;
bet_bor=imfuse(betSag,bet_border);
figure;imshowpair(midSag,bet_bor);hold on;
plot(colPs,polyval(Pol,colPs));hold on; % Head surface
plot(colPs,M*(colPs-xStim)+yStim);hold on; % Normal line
plot(colPs,(-1/M)*(colPs-xStim)+yStim);hold on; % Tangent line

% Find Emx and d1/2 surface
li=zeros(size(midSag)); % Define line matrix (li)
% Evaluate the normal and write on matrix li
for cc=xVx:size(midSag,2)
    ff=M*(cc-xStim)+yStim; % evaluate the line eq
    if floor(ff)>0
        li(floor(ff),cc)=1;
    if ceil(ff)>0
        li(ceil(ff),cc)=1;
    end
end
end

end

LmIntersect=0*midSag;
Intersect=bet_border.*li; % Intersection
Ict=find(Intersect); % Intersection Idx
LmIntersect(Ict)=1;

figure; imshowpair(li,betSag);hold on; plot(colPs,M*(colPs-
xStim)+yStim);hold on;plot(colPs,(-1/M)*(colPs-xStim)+yStim)

%% Save Nifti file

%Generate Nifti file
niiLm=T1_flip*0;
niiLm(x_mid, :, :) = Lm;

niiIntsct=T1_flip*0;
niiIntsct(x_mid, :, :) = LmIntersect;

%Save Landmarks in NiftiFile

```

```

tst.img=permute(flipdim(niiLm,2),[1 3 2]);
save_nii(tst,'sujeto8_p1.nii.gz');

tst.img=permute(flipdim(niiIntsct,2),[1 3 2]);
save_nii(tst,'sujeto8_p1_out_intersect.nii.gz');

pause();
clc;
clear;
close all;

```

Script de Matlab para encontrar el CM y el vector de distancia de los puntos

localizados al CM.

```

[filename, pathname, ~] = uigetfile({'*.tif'}, 'Pick a tif
file', 'MultiSelect', 'off');

cm = imread(strcat(pathname, filename));

cm_b = im2bw(cm);
CM = double(cm_b);

x = 1 : size(CM, 2); % Columns.
y = 1 : size(CM, 1); % Rows.
[X, Y] = meshgrid(x, y);
meanA = mean(CM(:));
centerOfMassX = mean(CM(:) .* X(:)) / meanA;
centerOfMassY = mean(CM(:) .* Y(:)) / meanA;
RGB = insertMarker(CM, [centerOfMassX centerOfMassY], 'size', 1);

[A, B] = find (CM)

for i=1:size(A)

    d(i)= 2*sqrt(((A(i,1)-centerOfMassY)^2)+((B(i,1)-centerOfMassX)^2));

end

figure
image(RGB)
hold on
for j=1:size(A)
plot ([centerOfMassX B(j,1)], [centerOfMassY A(j,1)])

```

Comando para convertir los puntos  $E_{mas}$  en volumen  $V_{1/2}$ :

```
for i in "$C"*_out_Intersect.nii.gz"; do c=$( find "${i}" |cut -d _ -f 1 ); fsmaths
"$c"_out_Intersect.nii.gz -kernel sphere 14.1 -dilM -bin "$c"_out_esfera.nii.gz | echo "$c";
done
```

Comando para encontrar la intersección entre el  $V_{1/2}$  y el cerebro:

```
for i in "$C"*_out_esfera.nii.gz"; do c=$( find "${i}" |cut -d _ -f 1 ); fsmaths
"$c"_out_esfera.nii.gz -mul "$c"_brain.nii.gz -bin "$c"_esfera_inter_brain.nii.gz | echo "$c";
done
```

Comando para enmascarar la AMS en el cerebro de cada sujeto:

```
for i in "$C"*_SMA_bin.nii.gz"; do c=$( find "${i}" |cut -d _ -f 1 ); fsmaths
"$c"_SMA_bin.nii.gz -mul "$c"_brain.nii.gz -bin "$c"_SMA_inter_brain.nii.gz | echo "$c";
done
```

Comando para registrar el AMS del espacio estándar al espacio del sujeto:

```
applywarp --in=SMA.nii.gz --ref=C59.nii.gz --warp=Std2_C59_warp.nii.gz --
out=C59_SMA.nii.gz
```

Comando para reorientar las imágenes del resonador con el espacio estándar (giro de  $180^\circ$ )

```
fsloreorient2std C*.nii.gz
```

Comando para obtener el warp inverso del espacio estándar al espacio del sujeto

```
invwarp --warp=C61_fnirt.nii.gz --out=Std2_C61_warp.nii.gz --ref=C61.nii.gz
```

Comando para realizar el correregistro lineal affine 12 DOF:

```
/usr/local/fsl/bin/flirt -in /home/cristhoper/Dropbox/sujetos_final/C35.nii.gz -ref
/usr/local/fsl/data/standard/MNI152_T1_2mm_brain -out
/home/cristhoper/Dropbox/sujetos_final/C35_std.nii.gz -omat
/home/cristhoper/Dropbox/sujetos_final/C35_std.mat -bins 256 -cost corratio -searchrx -90
90 -searchry -90 90 -searchrz -90 90 -dof 12 -interp trilinear
```

Comando para encontrar interseccion entre  $V_{1/2}$  y SMA

```
for i in $(C""_esfera_inter_brain.nii.gz"; do c=$( find "${i}" |cut -d _ -f 1 ); fslmaths "$c"_esfera_inter_brain.nii.gz -mul "$c"_SMA_inter_brain.nii.gz "$c"_esfera_inter_SMA.nii.gz | echo "$c"; done
```

Comando para contar el número de voxeles de la intersección:

```
for i in $(C""_esfera_inter_brain.nii.gz"; do c=$( find "${i}" |cut -d _ -f 1 ); fslstats "$c"_esfera_inter_SMA.nii.gz -V; done
```

Comando para renombrar multiples archivos

```
for i in $(C""_SMA_bin.nii.gz"; do c=$( find "${i}" |cut -d _ -f 1 ); touch "$c"_SMA_bin.nii.gz; mv "$c"_SMA_bin.nii.gz "$c"_SMA.nii.gz; done
```

Comando para sumar todos los puntos de reproducibilidad:

```
fslmaths sujeto10_ev1.nii.gz -add sujeto10_ev2.nii.gz -add sujeto10_ev3.nii.gz -add sujeto10_ev4.nii.gz -add sujeto10_ev5.nii.gz -add sujeto10_ev6.nii.gz -add sujeto10_ev7.nii.gz sujeto10_total.nii.gz
```

Comando para convertir encontrar  $V_{1/2}$  para los evaluadores

```
for i in sujeto6_"$ev""_out_intersect.nii.gz"; do ev=$( find "${i}" |cut -d _ -f 2 ); fslmaths sujeto6_"$ev"_out_intersect.nii.gz -kernel sphere 14.1 -dilM -bin sujeto6_"$ev"_out_esfera.nii.gz | echo sujeto6_"$ev"; done
```

Comando para encontrar la intersección entre  $V_{1/2}$  con el cerebro para los evaluadores:

```
for i in sujeto10_"$ev""_out_esfera.nii.gz"; do ev=$( find "${i}" |cut -d _ -f 2 ); fslmaths sujeto10_"$ev"_out_esfera.nii.gz -mul sujeto10_brain.nii.gz -bin sujeto10_"$ev"_esfera_inter_brain.nii.gz | echo sujeto10_"$ev"; done
```

Comando para conteo de voxeles de la inter de  $V_{1/2}$  con el AMS:

```
for i in sujeto2_"$ev""_esfera_inter_SMA.nii.gz"; do ev=$( find "${i}" |cut -d _ -f 2 ); fslstats sujeto2_"$ev"_esfera_inter_SMA.nii.gz -V; done
```

Comando para encontrar inter entre  $V_{1/2}$  con el AMS:

```
for i in sujeto5_"$ev"*_esfera_inter_brain.nii.gz"; do ev=$( find "${i}" |cut -d _ -f 2 );  
fslmaths sujeto5_"$ev"_esfera_inter_brain.nii.gz -mul C30_SMA_inter_brain.nii.gz  
sujeto5_"$ev"_esfera_inter_SMA.nii.gz | echo sujeto5_"$ev"; done
```

Comando para sumar el total de puntos entre evaluadores:

```
for i in $"sujeto"*_total.nii.gz"; do s=$( find "${i}" |cut -d _ -f 1 );fslmaths  
"$s"_total.nii.gz -add "$s"_p1.nii.gz -bin "$s"_total2.nii.gz | echo "$s"; done
```