



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

Fakulta biomedicínského inženýrství

Katedra biomedicínské techniky

**Simulace a měření tepelných účinků během mapování
motorické oblasti pomocí elektrické stimulace**

**Simulation and measurement of thermal effects of electrical
stimulation during the mapping of motor cortex area**

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský technik

Vedoucí práce: Ing. David Vrba, Ph.D.

Miroslav Bláha

Kladno, květen 2016

Z a d á n í b a k a l á ř s k é p r á c e

Student: **Miroslav Bláha**
Obor: Biomedicínský technik
Téma: **Simulace a měření tepelných účinků během mapování motorické oblasti pomocí elektrické stimulace**
Téma anglicky: Simulation and measurement of thermal effects of electrical stimulation during the mapping of motor cortex area.

Zásady pro vypracování:

Pomocí numerického simulátoru elektromagnetického pole a šíření tepla v biologických tkáních vypočítejte rozložení proudové hustoty indukované elektrickou stimulací za účelem mapování motorické oblasti. Pro numerické výpočty použijte jak zjednodušený vrstvený fantom, tak i reálný model konkrétního pacienta sestavený z MRI snímků. Následně vypočítejte rozložení teploty a její časový průběh odpovídající protokolu léčby pro dětské pacienty, kde je intenzita proudu pro stimulaci větší než pro pacienty dospělé. Následně sestavte experiment pro ověření numerických výpočtů teploty na fantomu.

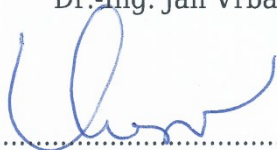
Seznam odborné literatury:

- [1] R. F. Harrington, Time-Harmonic Electromagnetic Fields, ed. 2nd, Wiley John + Sons, 2001, ISBN 047120806X
- [2] J. Vrba, Lékařské aplikace mikrovlnné techniky, ed. 1st, ČVUT Praha, 2003, ISBN 80-01-02705-8
- [3] D. M. Pozar, Microwave Engineering, ed. 3, Wiley John + Sons, 2004, ISBN 0471448788

zadání platné do: 30.09.2017

Vedoucí: Ing. David Vrba, Ph.D.

Konzultant: Dr.-Ing. Jan Vrba, MSc.



vedoucí katedry / pracoviště



děkan

V Kladně dne 22.02.2016

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem: *Simulace a měření tepelných účinků během mapování motorické oblasti pomocí elektrické stimulace* vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k závěrečné zprávě.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu §60 Zákona č.121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

V dne

.....

podpis

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval svému vedoucímu bakalářské práce Ing. Davidu Vrbovi Ph.D. a taktéž svému konzultantovi Dr.-Ing. Janu Vrbovi, MSc. za jejich cenné rady, pomoc s prováděním a přípravou experimentu a jejich trpělivost. Dále bych chtěl poděkovat Ing. Petru Ježdíkovi Ph.D. za možnost nahlédnout do problematiky elektrického mapování, MUDr. Pavlu Čelakovskému za poskytnutí dokumentace k přístroji Nicolet Endeavor CR a nakonec Prof. MUDr. Pavlu Krškovi Ph.D. a MUDr. Barboře Beňové, za poskytnutí možnosti provedení experimentu ve FN Motol. V neposlední řadě si zaslouží díky taktéž moji blízcí, kteří mne po celou dobu tvorby bakalářské práce podporovali.

Název bakalářské práce

Simulace a měření tepelných účinků během mapování motorické oblasti pomocí elektrické stimulace.

Abstrakt

Mapování za pomoci přímé elektrické stimulace je využíváno k lokalizaci epileptického ložiska a jeho odlišení od zdravé a funkční mozkové tkáně. K mapování je využíváno subdurálních elektrod, které jsou v praxi buzeny buď monopolárně či bipolárně. Bakalářská práce se zabývá bezpečností intraoperačního mapování epileptického ložiska v motorické oblasti u pediatrických pacientů trpících epilepsií, kde je nutné využít větších proudových amplitud, než u pacientů dospělých. Účelem práce je podpora úsilí lékařů z Motolské nemocnice, kteří v této době využívají zcela unikátní stimulační paradigma pro pediatrické pacienty. Pro zjištění rozložení elektrického a teplotního pole byly vytvořeny zjednodušené numerické modely v simulátoru COMSOL Multiphysics 5.1 a numerický model s reálnou geometrií v programu Sim4Life v2.2.3. Stimulace zde probíhala bipolárně s proudovým buzením o amplitudě až 100 mA. V práci byla stanovena prahová hodnota teploty, pro kterou byly výsledky stimulací hodnoceny, jako 39 °C. K ověření numerických simulací byl proveden experiment snímání tepelných účinků za pomoci termokamery FLIR E60. Na základě výsledků simulací bylo zjištěno, že z hlediska prošlého náboje nehrozí nebezpečí poškození stimulované tkáně. Dále bylo pozorováno, že přítomnost cévního řečiště a aplikace fyziologického roztoku poblíž stimulačních elektrod výrazně snižují hodnotu maximálního ohřevu. Nejmenších ohřevů bylo dosahováno u modelu s reálnou geometrií v simulátoru Sim4Life, kde maximální teplota po ukončení stimulace činila 39,2 °C, a ochlazení pod hranici 39 °C bylo pozorováno za 0,008 s. Díky tomu lze usuzovat, že ani z hlediska tepelného poškození při elektrickém mapování nehrozí žádné nebezpečí poškození mozkové tkáně. Provedený experiment částečně poukázal na správnost provedených simulací. Na druhou stranu ovšem bylo zjištěno, že měření tepelných účinků při přímé elektrické stimulaci není zcela vhodné provádět pomocí infrazobrazovacích systémů. Cíl bakalářské práce, tedy určit rozsah tepelných účinků a možnost poškození mozkové tkáně při mapování za pomoci přímé elektrické stimulace považuje autor za splněný.

Klíčová slova

Přímá elektrická stimulace, ESM, epilepsie, elektrické pole, tepelné účinky, poškození tkáně

Bachelor's thesis title

Simulation and measurement of thermal effects of electrical stimulation during the mapping of motor cortex area.

Annotation

Electrical Stimulation Mapping (ESM) is used to localize an epileptogenic zone and distinguish it apart of healthy and functional brain tissue. For ESM are used subdural electrodes in monopolar or bipolar regime. In this bachelor's thesis is described safety verification of intraoperative electric stimulation mapping in pedestrian patients who suffer from epilepsy, where higher amplitudes of current are used in comparison with the adult patients. Purpose of this thesis is to support study of medical doctors from Nemocnice Motol, who are currently using unique stimulation paradigm. To define electric and thermal field simplified numerical models in software COMSOL Multiphysics 5.1 and numerical model with realistic geometry in software Sim4Life v2.2.3 were created. Stimulation was bipolar, with current amplitude up to 100 mA. In this thesis the temperature threshold was set as 39 °C and evaluation of simulations was based on this value. To verify simulation results an experiment of measuring rating effects with thermocamera FLIR E60 was performed. Based on the simulation can be stated that there is no damage of tissue caused by inserted charge. Further could be observed, that presence of vascular system and application of saline near to stimulating electrodes causes decrease of maximal temperature. The smallest temperatures were reached in case of realistic geometry in numerical simulator Sim4Life, where the maximal temperature reached 39,2 °C at the end of stimulation and the temperature decreased below 39 °C after 0,008 s, so it can be claimed, that the damage of tissue is not observed also in case of thermal effects. The experiment partly confirmed correctness of simulation, but on the other hand it was found, that measuring heat effects during direct electrical stimulation with IR camera is not entirely suitable. Main goal of bachelor's thesis, which was to describe heat effects and the possibility of brain tissue damage during electrical stimulation mapping, is considered by author of thesis as accomplished.

Key words

Direct electrical stimulation, ESM, epilepsy, electric field, heat effects, damage of tissue

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	9
1 Úvod	10
2 Úvod do problematiky epilepsie	11
2.1 Původ záchvatů.....	11
2.2 Elektrické mapování	12
2.2.1 Monopolární a bipolární stimulace.....	13
2.2.2 Metody ESM.....	13
2.2.3 Stimulační paradigma FN Motol	15
2.3 Tepelné účinky při elektrické stimulaci	15
2.4 Subdurální elektrody	16
3 Teorie výpočtu elektrického a teplotního pole	18
3.1 Quasistatická aproximace.....	18
3.1.1 Dielektrické vlastnosti tkání	18
3.1.2 Rozložení elektrického pole	18
3.2 Přenos tepla.....	19
3.2.1 Modelování biologických tkání	20
4 Výpočetní metody	21
4.1 FEM.....	21
4.2 FDTD	21
5 Infrazobrazovací systémy	23
5.1 Vyzařování lidského těla	23
6 Segmentace obrazu	25
6.1 Segmentace MRI snímků reálného pacienta	25
7 Numerické simulace	28
7.1 COMSOL Multiphysics.....	28
7.1.1 Geometrie Elektrod.....	28
7.1.2 Tkáně a další prostředí.....	29
7.1.3 Základní model.....	30
7.1.4 Model s cévou	31
7.1.5 Model s fyziologickým roztokem	32
7.1.6 Modely pro experiment	33
7.1.7 Materiálové vlastnosti	33

7.1.8 Simulace elektrického pole	35
7.1.9 Simulace teplotního pole	37
7.1.10 Diskretizační síť	38
7.2 Sim4Life	38
7.2.1 Nastavení geometrie	38
7.2.2 Materiálové vlastnosti	40
7.2.3 Simulace elektrického a teplotního pole	40
7.2.4 Diskretizační síť	41
8 Zhodnocení výsledků simulací	42
8.1 Poškození tkáně elektrickým proudem	42
8.1.1 Pole proudové hustoty a napětí.....	42
8.2 Poškození tkáně teplotou	43
8.3 Základní model	44
8.4 Model s cévou.....	45
8.5 Model s fyziologickým roztokem	47
8.6 Reálný model	49
8.7 Modely pro experiment.....	50
9 Experiment	52
9.1 Stimulační přístroj.....	52
9.2 Metody experimentu.....	52
9.3 Výsledky experimentu	52
10 Diskuse	56
11 Závěr	60
Citovaná literatura	61
Příloha A – Tabulky hodnot pro základní model	66
Příloha B – Tabulky hodnot pro model s cévou.....	68
Příloha C – Tabulky hodnot pro model s fyziologickým roztokem.....	70
Příloha D – Tabulky hodnot pro reálný model	72
Příloha E – Ilustrace pro modely v simulátoru COMSOL.....	73
Příloha F – Ilustrace pro modely v simulátoru Sim4Life.....	79
Příloha G – Dokumentace měřicí soupravy a experimentu.....	79
Příloha H – Obsah CD	92

Seznam symbolů a zkratk

<i>Symbol</i>	<i>Jednotka</i>	<i>Význam</i>
AD	-	Synchronní odezva neuronů na aplikovaný elektrický impulz
CEM ₄₃	min	Kumulativní minutový ekvivalent
DBS	-	Hlubková mozková stimulace
DOF	-	Stupeň volnosti
ESM	-	Mapování přímou elektrickou stimulací
FDTD	-	Metoda konečných časových diferencí
FEM	-	Metoda konečných prvků
MEP	-	Motorický evokovaný potenciál
SPES	-	Elektrická stimulace jedním pulzem
∇	-	Diferenciální operátor nabla
α	-	Koeficient absorpce
C_p	J·kg ⁻¹ ·°C ⁻¹	Měrná tepelná kapacita
C_b	J·kg ⁻¹ ·°C ⁻¹	Měrná tepelná kapacita krve
ϵ_r	-	Relativní permitivita
ϵ_0	-	Relativní permitivita vakua
ϵ_m	-	Emisivita
\vec{E}	V·m ⁻¹	Intenzita elektrického pole
σ	S·m ⁻¹	Elektrická vodivost
σ^*	S·m ⁻¹	Komplexní vodivost
h	W·m ⁻² ·K ⁻¹	Součinitel prostupu tepla
\vec{j}	A·m ⁻²	Proudová hustota
k	W·m ⁻¹ ·°C ⁻¹	Koeficient tepelné vodivosti
ρ	kg·m ⁻³	Hustota
ρ_b	kg·m ⁻³	Hustota krve
ρ_r	-	Koeficient reflexe
Φ	V	Elektrický potenciál
Q_e	W·m ⁻³	Tepelná energie Jouleova ohřevu
Q_m	W·kg ⁻¹	Metabolické teplo
R	-	Konstanta udávající smrt buněk v závislosti na teplotě
τ	-	Koeficient transmise
T	K, °C	Termodynamická teplota
T_b	K, °C	Teplota krve
V	V	Elektrické napětí
ω	rad·s ⁻¹	Úhlová frekvence
ω_b	ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	Perfuze tkáně, rychlost proudění krve tkání

1 Úvod

Epilepsie je jedním z nejběžnějších neurologických onemocnění, které může výrazně ovlivnit kvalitu života, což platí dvojnásob v případě pediatrických pacientů. Těm epilepsie výrazně ztěžuje podmínky dospívání. Šancí na redukci nebo až zbavení se záchvatů je chirurgické odejmutí (resekce) postižené epileptogenní tkáně. Po provedení řady předoperačních vyšetření nutných k lokalizaci tzv. epileptického ložiska, dochází také na intraoperační mapování pomocí přímé elektrické stimulace. Pro mapování se využívají tzv. subdurální elektrody, které jsou umístovány přímo na šedou hmotu mozkovou v blízkosti oblasti ložiska. Dle zjištěných poznatků, metodika stimulace u dětských pacientů nedosahuje takové účinnosti, jako je tomu u pacientů dospělých. Z toho důvodu se u dětských pacientů využívají ke stimulaci větší proudové amplitudy, což vzbuzuje obavy, zda pacienta nevystavujeme riziku poškození zdravé mozkové tkáně převážně tepelnými, ale také elektrickými účinky stimulace. V literatuře se setkáváme s nedostatkem informací o hodnocení tepelných účinků na lidskou mozkovou tkáň, zvláště pak v případě ohřevu po stimulaci vyššími proudovými amplitudami. Pověětšinou si musíme vystačit pouze s údaji získanými při animálních experimentech či simulacích.

Cílem této bakalářské práce je simulovat a ověřit tepelné účinky přímé elektrické stimulace využívané při mapování epileptogenní zóny poblíž motorické oblasti prováděné dle paradigma využívaného ve Fakultní Nemocnici Motol. Autor se v této práci bude zabývat rozsahem tepelných účinků ve tkáni vyvolaných působením elektrického pole. K jejich zjištění bude využito numerických simulátorů COMSOL Multiphysics a Sim4Life. K ověření numerických simulací bude proveden experiment, kdy po vzoru metodiky prováděné ve FN Motol bude realizováno měření pomocí termokamery.

2 Úvod do problematiky epilepsie

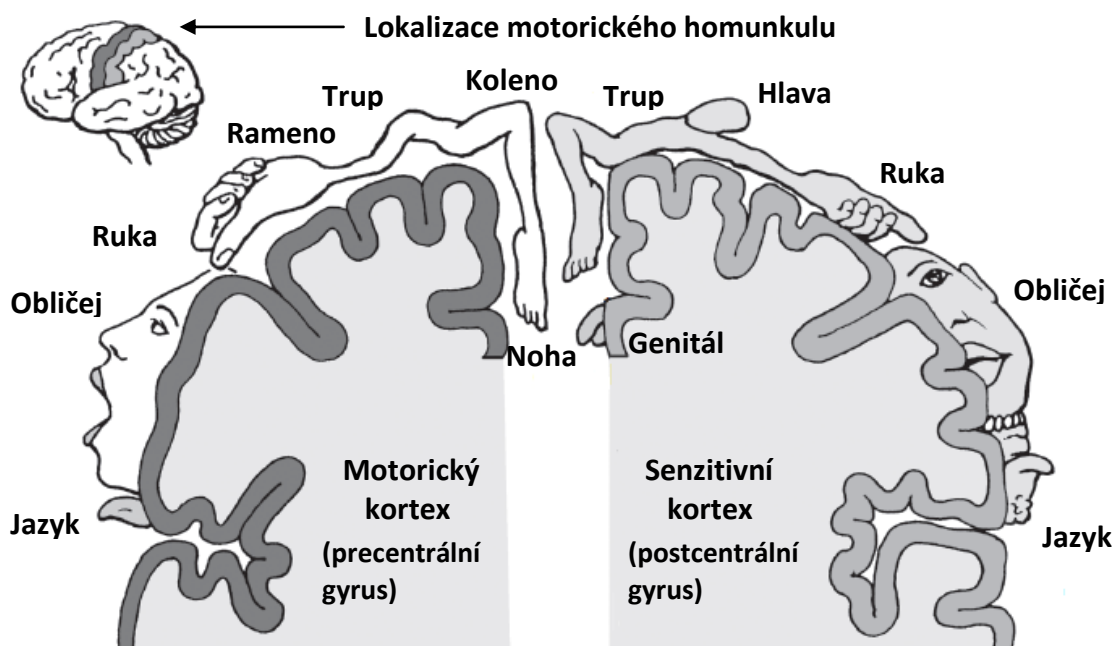
Epilepsie je jedním z nejběžnějších neurologických onemocnění s prevalencí 0,5 až 1%. Při její léčbě se nejdříve započíná s farmaceutickou léčbou pomocí antiepileptik. Udává se, že až 30 % všech pacientů na farmaceutickou léčbu nereaguje a stávají se farmakorezistivní, u dětských pacientů se toto číslo zvyšuje až na 40 % všech pacientů [1, 2]. Zde je nejslibnější variantou léčby podstoupit chirurgický zákrok k odstranění epileptogenní tkáně. Za benefity invazivního zákroku můžeme označit jeho efektivitu. Dle studie [3], která se zabývala studiem dospělých pacientů po chirurgické resekci epileptického ložiska, dosáhlo až 49,7% pacientů podstoupivších operativní zákrok kompletního zbavení se záchvatů, u 71,5% pacientů byl výsledek hodnocený jako příznivý, tzn. s minimálním počtem záchvatů. Studie [4] zase uvádí, že až 70% pacientů má šanci do jednoho až dvou let po výkonu operace na kompletní zbavení se záchvatů. Rizika vyvstávají logicky vzhledem k invazivitě zákroku. Při použití subdurálních elektrod (které jsou podrobněji popsány v kapitole 2.4) se vystavujeme určitému riziku způsobení subdurálního krvácení či zavlečení infekce [3]. Obecně ovšem můžeme říci, že operativní zákrok se dnes stal bezpečnou procedurou [4].

Nicméně podstoupení resekce není řešením pro všechny pacienty, trpící epilepsií, především pak pro ty, jež trpí multifokální epilepsií (vyznačující se vyšším počtem epileptických ložisek), kterou lze jen složitě lokalizovat. Tento fakt v posledních letech vyústil ve využití elektrické stimulace, jakožto terapeutického prostředku. Rozličné výsledky studií vykazují souvislost reakce mozkové tkáně na stimulačních parametrech stejně jako na místě stimulace a typu patologie [1].

2.1 Původ záchvatů

Epileptické záchvaty jsou způsobené náhlou a nadměrnou synchronizací aktivity neuronů v oblastech s pozměněnou kortikální excitabilitou. V současnosti se předpokládá, že epilepsie způsobuje zvýšenou excitabilitu či snížení inhibice, tudíž jsme schopni identifikovat tuto nerovnováhu. U pacientů s fokální (ložiskovou) epilepsií je předpokládána nerovnováha inhibice a excitace právě v místech mozkové tkáně, které jsou původem vyvolaných záchvatů [5, 6]. Nejčastější formou fokální epilepsie je epilepsie temporálního laloku a je zodpovědná až za 60% všech resekcí [4].

V závislosti na postižení motorického primárního kortexu, může být záškuby postižena jakákoliv část těla [7]. Somatotopickou organizací, která představuje kortikální reprezentaci jednotlivých částí těla rozloženou v gyru precentralis (nalézajícího se v primární motorické korové oblasti), zobrazuje tzv. motorický homunkulus [8]. Jeho motorická a senzorická část je pro nás určující, vzhledem k mapování motorické oblasti. Jak můžeme vidět na obrázku 1, největší plochu zde zastupují neurony řídící obličejové svaly spolu s neurony svalů horní a dolní končetiny (proto stimulací vyvolané odpovědi registrujeme nejvíce právě v těchto částech těla).



Obrázek 1: Somatotopická organizace motorického a senzitivního kortexu, převzato a upraveno dle [8].

2.2 Elektrické mapování

Hlavní nevýhodou optických zobrazovacích systémů je, že nejsou schopny přímo detekovat neuronální aktivitu. Při chirurgické léčbě se proto k lokalizaci anatomické oblasti s motorickými, senzitivními ale i jazykovými funkcemi využívá metody ESM (z anglického Electrical Stimulation Mapping), tedy mapování mozkové kůry za pomoci přímé elektrické stimulace [9]. Cílem ESM je vymezit oblast mozku spojenou s motorickými funkcemi a nikoliv zjišťovat topografii oblasti pro každý sval [10]. ESM je považovaná za zlatý standard při intraoperativním mapování. Elektrický proud je zpravidla aplikován skrze šedou hmotu do mozkové tkáně za pomoci bipolárního uspořádání elektrod [11]. Dle místa provádění stimulace můžeme docílit vyvolání pohybu (motorická oblast) či vnímání (senzitivní a limbická oblast). Udává se ovšem, že přibližně 25% oblastí mozku se ve spojitosti s ESM považuje za neaktivní [9]. Aplikace jednotlivých elektrických podnětů nižších frekvencí v motorické oblasti vyvolává klonické jednostranné pohyby (pohyby šubavého rázu) dle somatotopické organizace motorického homunkulu. Série vysokofrekvenčních stimulů naopak produkuje spíše tonické kontralaterální pohyby. Určitým rizikem je, že dočasným narušením funkce vyšších korových oblastí může dojít i k negativním jevům a ztrátám určitých druhů kognitivních funkcí [12]. Mapování zóny, vyvolávající záchvaty (tzv. seizure onset zone) lze provádět také pooperačně s využitím implantovaných subdurálních elektrod. Výhoda pooperačního monitorování je především v tom, že nejsme tak časově omezeni, jako při intraoperačním monitorování. V praxi se také často využívá předoperační monitorování farmakorezistivních pacientů, kteří by měli podstoupit operativní zákrok [13].

Vedlejším produktem, který je při kortikální stimulaci vyvolán jsou tzv. afterdischarges, tedy synchronní odezva neuronů po aplikaci stimulu (zkráceně – AD). Ty mohou vést až ke stimulací vyvolanému záchvatu [11, 13]. V určitém případě může docházet i k záchvatům vyvolaným sekundární aktivací epileptického ložiska, jelikož relativně časově náročná stimulace sledem pulzů způsobuje poměrně rozsáhlou kortikální aktivaci. Při ESM je tudíž obtížné hodnotit odezvu na každý impulz zvlášť, jelikož odpovědi na něj se vybavují mnohem déle, než je latence mezi aplikací druhého pulzu. Proto byla vytvořena alternativní metoda stimulace SPES, tedy elektrická stimulace jedním pulzem [6]. Další možností je využít metody hloubkové mozkové stimulace (DBS), která využívá implantovaných elektrod v mozkové tkáni [14].

2.2.1 Monopolární a bipolární stimulace

Pro kortikální mapování lze využít monopolární a bipolární stimulace. Dle zhodnocení poznatků 3D numerického modelu bylo zjištěno, že bipolární uspořádání vytváří lokalizovaný tok proudu mezi dvěma elektrodami. Proudová hustota je lokalizovaná spíše v povrchových vrstvách tkáně přímo pod elektrodami a se zvyšující se vzdáleností od elektrod dochází k jejímu rychlému poklesu. V porovnání s tím, monopolární konfigurace produkuje větší proudové hustoty při srovnatelném stimulačním proudu, ale vzhledem k rozlehlejšímu elektrickému poli, dokáže stimulovat větší objem tkáně. Proudová hustota mezi elektrodami se také mění (klesá) v závislosti na vzdálenosti stimulačních elektrod [13, 15].

Při srovnání obou způsobů mapování primárního motorického kortexu dle studie [13] bylo zjištěno, že bipolární stimulace vyžaduje menší amplitudy proudu k vyvolání odpovědi, již lze touto metodou taktéž snáze dosáhnout, ovšem jejím následkem dochází k vyvolání vyššího počtu AD s delší dobou jejich trvání (důvodem menšího počtu AD při monopolární stimulaci je nejspíše rozptýlenější proudová hustota). Svalové odpovědi byly v obou případech podobné. Nejdůležitějším poznatkem je zajisté zjištění, že oba druhy stimulace jsou při správném provádění bezpečné. I když se studie zabývala předoperačním mapováním, princip mapování a stimulace je podobný taktéž v případě intraoperačního mapování.

2.2.2 Metody ESM

Role intraoperačního monitorování v neurochirurgii poslední dobou nabývá na významu. Záměrem je, vyjmout co možná nejvíce patologické tkáně a to bez omezení či negativních dopadů na kvalitu života pacientů [16]. K rozpoznání epileptogenní oblasti a jejímu definování můžeme využít subdurální elektrody. Pro potřeby operace je velice důležité určit epileptogenní oblast a definovat hranice zasažené mozkové tkáně, určené k resekci. Potřeba vymezení správných hranic je vzhledem ke sledované oblasti zřejmá. Tyto hranice se samozřejmě napříč pacienty liší [17]. Funkční hodnocení kortikální tkáně za pomoci subdurálních elektrod využívá hojně tzv. Penfieldovu vysokofrekvenční kortikální stimulaci. Jedná se o jednu z nejspolehlivějších metod. Ačkoliv se stimulační parametry napříč studiemi liší, můžeme říci, že ve většině případů se u dospělých pacientů využívá sled několika

obdélníkových pulzů alternativní polaroty o frekvenci 50 Hz s délkou trvání přibližně 0,3 ms, intervalem mezi pulzy 2-3 ms a amplitudou 15 mA. Kompletní stimulace se poté pohybuje až v řádech několika sekund. Stimulace je nejdříve započata s nízkou amplitudou proudu (přibližně 1 mA), přičemž se postupně navyšuje stimulační proud o 0,5 až 1 mA [10, 11, 17]. Pokud jsou subdurální elektrody umístěny blízko epileptogenního ložiska v motorické oblasti, stimulace může vyvolat pozitivní motorickou odezvu v primární či suplementární motorické oblasti (vyvolání MEP) a to často bez spuštění epileptického záchvatu. Nevýhoda monitorování vysokofrekvenční metodou ovšem spočívá v tom, že ji nelze využít ke kontinuálnímu monitorování nebo stimulaci, vzhledem k síle stimulu a možnému riziku vyvolání epileptického záchvatu [17]. V případě kontinuálního mapování jsou pacientovi implantovány intracerebrální elektrody a stimulace je prováděna nižšími hodnotami proudu [18]. Další nevýhodou Penfieldova klasického paradigmatu je jeho neefektivita při monitorování epileptického kortexu u dětských pacientů, pravděpodobně z důvodu odlišné kortikální excitability dětského mozku (nedokončená myelinizace axonu). Při užití této metodiky u dětí můžeme také dojít k falešně pozitivním výsledkům stimulace, což je samozřejmě nežádoucí [17]. V porovnání s dospělými pacienty je u dětských pacientů třeba na vyvolání motorické odezvy vyšších proudových amplitud. Dále se u dětských pacientů setkáváme s vyšší variabilitou mezi jedinci z hlediska dosaženého maximálního stimulu při stimulaci a složitějším vyvoláním motorické odezvy, zejména v případě patologických stavů (tumory, kortikální dysplazie, motorické deficity apod.) [10]. Z těchto důvodů se napříč literaturou liší parametry stimulačního pulzu. Jedná se o obdélníkové pulzy (vychází se z Penfieldova paradigmatu), jejichž délka se pohybuje v rozmezí od 0,14 až 200 ms, frekvence v rozmezí 20 až 50 Hz a amplituda stimulu od 0,5 po 20 mA. Stimulace je prováděna sledem po sobě jdoucích impulzů v časovém rozmezí mezi třemi až pětadvaceti vteřinami [19]. ESM byla dle [10] úspěšně použita na dětských pacientech mladších pěti let, kdy se podařilo dosáhnout motorické odpovědi již při použití proudů o amplitudě přibližně 10 mA. V souvislosti s dětskými pacienty zároveň chybí dostatek informací o porovnání elektrického mapování motorické oblasti s dospělými pacienty, či o bezpečných hodnotách při aplikaci proudů vyšších amplitud. Udává se, že dětský mozek se vyznačuje mnohem větší plasticitou, než mozek dospělého člověka. Neplatí ovšem, že poškození dětského mozku by bylo při stejných amplitudách menší, než u mozku dospělého [10].

Co se týče poškození tkáně aplikací elektrického proudu, dle animální studie [20], se první léze na mozku studovaných myší objevily při aplikaci proudových hustot $142,9 \text{ A}\cdot\text{m}^{-2}$ po dobu delší než 10 minut což odpovídá hustotě náboje $52400 \text{ C}\cdot\text{m}^{-2}$. Při provádění elektrických stimulací tedy můžeme stanovit tuto hodnotu hustoty náboje jakožto prahovou vzhledem k poškození tkáně.

2.2.3 Stimulační paradigma FN Motol

Vzhledem k problémům při ESM u pediatrických pacientů se ve Fakultní Nemocnici Motol využívá unikátní stimulační paradigma. Stimulace se sestává z patnácti obdélníkových pulzů o délce 400 μ s, amplitudě až 100 mA periodě 2 ms a frekvenci 500 Hz. Jedná se tedy o stimulaci vysokofrekvenční, značně odlišnou od prozatím využívaných metod. Cílem je díky těmto parametrům impulzu efektivně dosáhnout odezvy na stimulaci u pacientů ve věkovém rozmezí od 3 do 18 let. Kontrola nárůstu teploty je prováděna za pomoci termovizní kamery, která snímá stimulovanou šedou kůru mozkovou a provádí záznam termografického snímání.

2.3 Tepelné účinky při elektrické stimulaci

Obecně můžeme říci, že elektrická stimulace tkáně může vést k nárůstu teploty a to díky vzniku Jouleova tepla (vznikajícímu v jakémkoliv elektrickém poli, kde dochází k cirkulaci elektrického proudu) a metabolické odezvě na stimulaci. V závislosti na změně teploty, vyvolané elektrickou stimulací může dojít až k nekróze tkáně či ovlivnění její funkce. Nárůst teploty a její prostorové rozložení nezáleží pouze na vlastnostech protékajícího proudu (jako je jeho frekvence, amplituda a délka trvání proudového impulzu), ale je také funkcí tkáňových vlastností (například tkáně s vyšší vodivostí a tudíž vyšší proudovou hustotou a intenzitou elektrického pole se budou zahřívat mnohem více) a geometrie elektrod [21, 22].

Mozková tkáň je přirozeně obzvláště citlivá na změny teploty. Dle [21] stačí k ovlivnění funkce neuronu, či celé neuronové sítě již nárůst o 1 °C. Změny v teplotě tkáně při stimulaci jsou spojovány také s nárůstem metabolické aktivity (například zvýšená funkce transportních pump, přenášející ionty či neurotransmitery). Mezi elektrodou a mozkovou tkání se při ohřevu objevují velké teplotní gradienty a teplota značně závisí na míře lokálního prokrvení, které způsobuje rychlou teplotní normalizaci a je efektivním mechanismem k zabránění přílišnému ohřevu tkáně [21, 23]. V literatuře se můžeme často setkat s modelováním přenosu tepla v biologických tkáních dle rovnice, navržené Pennesem, která uvažuje vliv tepelných a metabolických vlastností biologické tkáně včetně krevního průtoku. Ohřev je způsobený přeměnou energie elektrického proudu na energii tepelnou. Pro modelování elektrického pole jsou využity Maxwellovy rovnice [21, 22, 24]. Z výše uvedeného vyplývá, že k provedení numerických simulací rozložení elektrického a teplotního pole, je třeba vytvořit multifyzikální model, který popíšeme příslušnými rovnicemi.

Vzhledem k využití vyšších amplitud stimulačního proudu tedy lze předpokládat určité riziko poškození mozkové tkáně. Prahové hodnoty, které určují poškození mozkové tkáně, byly studovány na zvířatech a je otázkou, zda mohou být použity i v případě lidských pacientů [25–27]. Dle animální studie [27] bylo mimo jiné zjištěno, že zvyšování teploty až po 43 °C vedlo u hypokampu studovaných morčat k ovlivnění synaptického přenosu a se zvyšující teplotou docházelo ke snížení amplitudy akčních potenciálů (což platí i pro elektricky vyvolané

akční potenciály [25]). Výsledky ukázaly, že změny transsynaptických odpovědí jsou vratné, pokud není překročena hranice 43 °C.

V jiné animální studii, kde se autoři zabývali prahy tepelného poškození mozku Makaků červenolících na základě histologických změn způsobených při léčbě hypertermie, bylo zjištěno, že mozková tkáň zahřívána po dobu 60 minut a výše na 44 °C, utrpěla poškození a nevratné změny ve funkci neuronů (degenerace neuronů, koagulační nekróza tkáně). Studie využívala chladicí soustavu pro uniformní rozdělení teplotního pole, lze tedy předpokládat, že bez této soustavy bude docházet k tvorbě horkých oblastí s velkým teplotním gradientem v místě ohřevu a tudíž většímu poškození tkáně [26].

Dle souhrnné studie [25] bylo zjištěno, že buněčné poškození se zdá být větší při nízkém ohřevu s dlouhou expozicí, než při relativně krátkých expozicích vyšším teplotám. Přijímanou metodou pro posouzení tepelné dávky je kumulativní minutový ekvivalent při teplotě 43 °C (CEM_{43}), který koreluje s tepelným poškozením tkání. Stanovit ho můžeme pomocí vzorce [25]:

$$CEM_{43} = \Delta t \cdot R^{(43-T)} \quad (1.0)$$

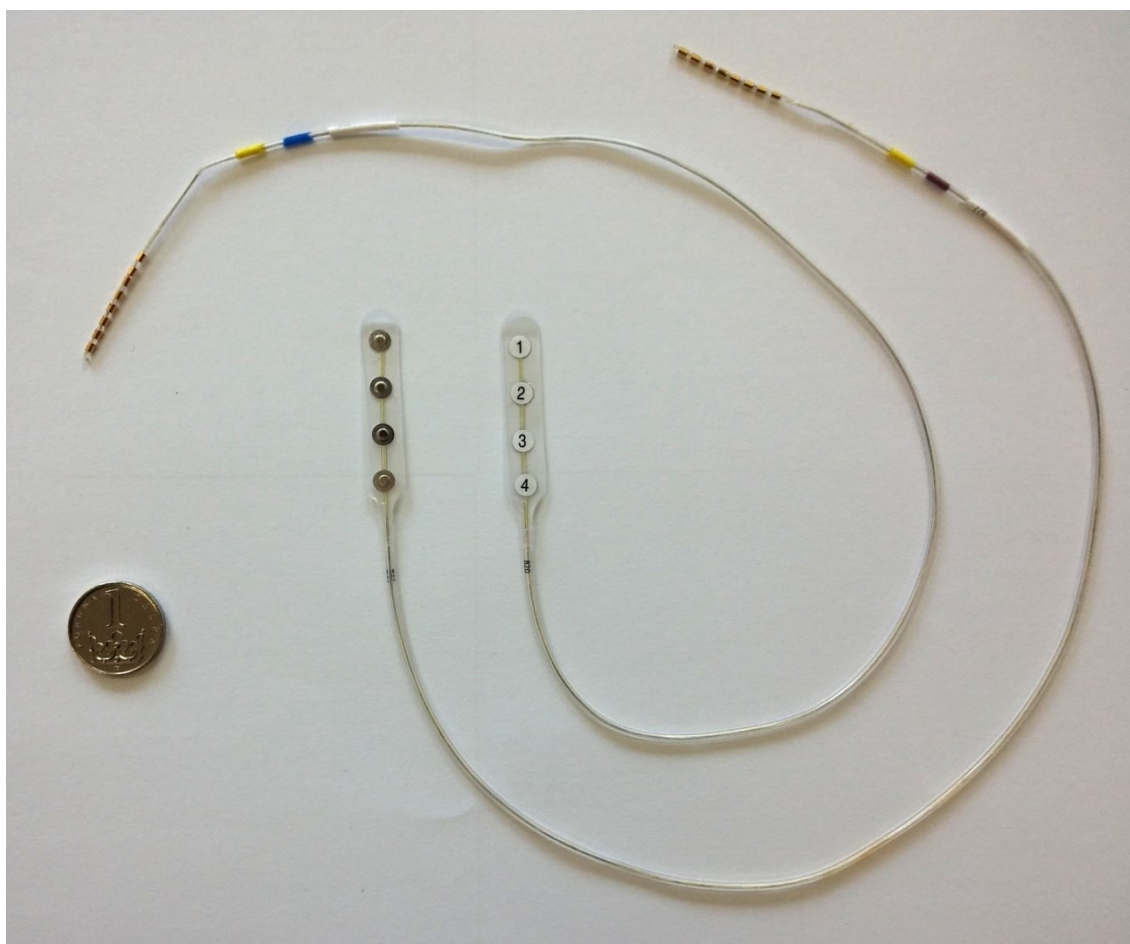
kde Δt značí čas expozice, T průměrnou teplotu v průběhu času t a R je konstantou o hodnotě 0,25 pro $T < 43$ °C a 0,5 pro $T > 43$ °C. Citlivost mozkové tkáně na tepelné poškození se napříč animálními studiemi liší, dle zkoumaných druhů a způsobu ohřevu tkáně, můžeme pravděpodobnost poškození pozorovat v rozmezí $CEM_{43} = 2 - 100$ minut.

Lidský mozek je ovšem senzitivní na malé změny teplot. Změny v excitabilitě jsou znatelné již při nárůstu 0,5 °C a jak bylo uvedeno, změny ve funkci neuronů můžeme pozorovat již při nárůstu o 1 °C. Trvalé navýšení teploty na 39 °C již ovlivňuje funkci mozku. Poškození tkáně je pozorováno u mozkových buněk při teplotách nad 40 °C. Mechanismy, které mohou ovlivnit nárůst teploty v mozkové tkáni, jsou fyzická aktivita, teplota okolí, léčiva, nárůst aktivity neuronů a samozřejmě stimulace elektrodami [21]. Vzhledem k těmto zjištěním a velkému rozpětí koeficientu CEM_{43} je zřejmé, že teplotní ohřev mozkové tkáně není při ESM vhodné hodnotit právě tímto koeficientem. Rozumnějším řešením je stanovit prahovou hodnotu (např. zmiňovaných 39 °C), kterou bychom pokud možno při stimulaci neměli překračovat po delší časové úseky.

2.4 Subdurální elektrody

Rozlišujeme dva základní druhy subdurálních elektrod, jedná se o tzv. stripové elektrody (elektrodové proužky) a gridové elektrody (matice elektrod). Subdurální stripové elektrody se skládají z řádků jednotlivých elektrod, jejichž počet na daný řádek se různí, obvykle se ovšem můžeme setkat s počtem 2 až 10 elektrod. Neexistuje striktní omezení, jak dlouhý proužek elektrod by měl být umístěn na mozkovou tkáň, pokud splňuje klinické požadavky. Subdurální gridové elektrody se skládají z matice elektrod, přičemž nejčastěji se můžeme setkat s rozměry 2x2 až 8x8 elektrod v matici [28]. Elektrody jsou upevněny v tenké

vrstvě silikonové pryže a rozmístěny v rovnoběžných řadách, ovšem v případě potřeby specifického umístění elektrod se lze setkat také s různě zakřiveným tvarem matice. Všechny elektrody jsou z vrchní strany číslované pro snadnější orientaci při stimulacích. Vzdálenost středů sousedících elektrod je 10 mm a velikost kontaktů pak 4 mm, což platí pro oba druhy subdurálních elektrod. Elektrody jsou v přímém kontaktu s povrchem mozkové tkáně, který by neměly porušit. K jejich výrobě se využívá platiny či nerezové oceli [29]. Na konci přívodních kabelů nalezneme kontakty přiřazené určitým elektrodám. Přívodní kabely jsou vedeny vně, což nevylučuje riziko infekce. Na obrázku 2 můžete vidět ukázkou elektrodových stripů se čtyřmi elektrodami.



Obrázek 2: Subdurální stripové elektrody

Výhoda platinových elektrod spočívá v tom, že nevykazují feromagnetické vlastnosti, tudíž je lze s výhodou použít též při tvorbě obrazu magnetickou rezonancí a jsou méně náchylné k elektrolýze, nežli elektrody ocelové. Tato vlastnost je výhodou především v případě implantovaných elektrod. Subdurální elektrody jsou velmi užitečné k určování rozsahu epileptogenních oblastí, ať už za pomoci metody ESM, SPES a dalších [28].

3 Teorie výpočtu elektrického a teplotního pole

3.1 Quasi-statická aproximace

Pro simulace za pomoci nízkých frekvencí (do přibližně 10 kHz) a dielektrických vlastností biologických tkání (vodivost v řádech až $\text{mS}\cdot\text{m}^{-1}$ a relativní permitivita asi 10^6), musíme provést několik aproximací pro zjednodušení určení distribuce elektrického pole. Quasi-statická aproximace se sestává ze zanedbání účinků šíření a je opodstatněna faktem, že vlnová délka elektromagnetického pole vyvolaného elektrickým proudem je v rozsahu 10 kHz o několik řádů vyšší než rozměry lidské hlavy. To znamená, že elektrické pole procházející hlavou se z hlediska fáze téměř nemění. Další aproximace vyplývá z faktu, že efekt magnetického pole produkovaného proudem ve tkáních je zanedbatelný [30].

3.1.1 Dielektrické vlastnosti tkání

Dielektrické vlastnosti tkání hrají klíčovou roli ve výpočtu distribuce elektrického pole v mozku v průběhu stimulace. Vztah mezi aplikovanou intenzitou elektrického pole \vec{E} a proudovou hustotou \vec{j} je definován jako [30]:

$$\vec{j} = \sigma^* \cdot \vec{E} \quad (1.1)$$

kde σ^* (ve frekvenční oblasti) je komplexní konduktivita tkáně daná vztahem [30]:

$$\sigma^* = \sigma + j \cdot \omega \cdot \epsilon_0 \cdot \epsilon_r \quad (1.2)$$

kde ω je úhlová frekvence a σ a ϵ_r jsou její elektrická vodivost a relativní permitivita, ϵ_0 je permitivita vakua. V oblasti pod 10 kHz je vodivost přibližně konstantní, zatímco relativní permitivita má tendenci snižovat se s poklesem frekvence o jeden až dva řády. Dokonce, biologické tkáně považujeme převážně jako rezistivní v tomto frekvenčním rozsahu [30].

3.1.2 Rozložení elektrického pole

Elektrické pole je obvykle modelováno za předpokladu, že tkáň je pasivní, homogenní, lineární a objemový vodič. Při quasistatické aproximaci je elektrické pole \vec{E} dáno jako záporný gradient elektrického potenciálu ϕ tedy [30]:

$$\vec{E} = -\nabla \cdot \phi \quad (1.3)$$

kde ∇ je diferenciální operátor nabla. V ustáleném stavu se elektrický potenciál ve vodiči řídí rovnicí kontinuity, která má unikátní řešení dané příslušnými okrajovými podmínkami [30]:

$$\nabla \cdot \vec{j} = -\nabla \cdot (\sigma \cdot \nabla \cdot \phi) = 0 \quad (1.4)$$

Z rovnice kontinuity vyplývá, že divergence proudové hustoty je nulová, tj. že množství proudu, které vstoupí do modelu, musí tento model také opustit.

Jakmile známe elektrický potenciál a elektrické pole, můžeme dopočítat proudovou hustotu. V jednodušších případech lze řešení provést analyticky, v těch geometricky složitějších pak přicházejí na řadu numerické metody [30]. K řešení problému využíváme Laplaceovu rovnici, ve které uvažujeme pouze příspěvek elektrického skalárního potenciálu, proto [31]:

$$-\nabla \cdot (\sigma \cdot \nabla \cdot V) = 0 \quad (1.5)$$

kde V je elektrický potenciál.

Jouleovo teplo vzniká při rozptýlení energie elektrického proudu protékajícího vodičem a její přeměně na energii tepelnou. Tuto tepelnou energii označenou Q_e můžeme vyjádřit [22]:

$$Q_e = \sigma |\vec{E}|^2 = \sigma |\nabla \phi|^2 \quad (1.6)$$

3.2 Přenos tepla

Přenos tepla je spojený téměř s jakýmkoliv fyzikálním procesem a v mnoha případech může být pro tyto procesy limitujícím faktorem. Často se objevuje v průběhu fyzikálních dějů, či je jejich výsledkem. Definovat ho můžeme jako pohyb energie na základě teplotního rozdílu. Přenos tepla je zprostředkováván třemi hlavními mechanismy: kondukcí (vedením), konvekcí (prouděním) a sáláním (radiací)[32].

Kondukcce tepla probíhá v různých látkách různými způsoby. V plynech dochází k přenosu tepla pomocí srážek atomů, v kapalinách oscilacemi molekul a v kovech především pomocí elektronů. Konvekce souvisí s odvodem tepla na rozhraní dvou povrchů o různé teplotě, což můžeme popsat koeficientem přenosu tepla. Nakonec, přenos tepla pomocí radiace probíhá prostřednictvím fotonů. Základním zákonem, který popisuje veškerý přenos tepelné energie je první zákon termodynamiky, označovaný jako zákon zachování energie. Jeho matematickými úpravami dostaneme rovnici, jejímž řešením získáme teplotu na základě vodivého přenosu tepla, kterou dále využijeme [32]:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + Q \quad (1.7)$$

kde t je čas v sekundách, ρ je hustota udávána v $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$, C_p je měrná tepelná kapacita při konstantním tlaku v $\text{J} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$, T je absolutní teplota udávaná v kelvinech, k je tenzor tepelné vodivosti ve $\text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ a Q značí ostatní zdroje tepla v jednotkách $\text{W} \cdot \text{m}^{-3}$.

3.2.1 Modelování biologických tkání

Přenos tepla v biologických tkáních za normálních podmínek můžeme modelovat dle Pennesovo rovnice, která vychází z výše uváděné rovnice 1.7 a je doplněná o charakteristické vlastnosti živé tkáně, jež přenos tepla ovlivňují. Konkrétně se jedná o prokrvení tkáně a teplo vytvářené metabolismem. Tuto rovnici můžeme psát ve tvaru [22, 32]:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \nabla \cdot (-k \nabla T) = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_m \quad (1.8)$$

kde ρ_b , C_b a T_b jsou hustota, měrná tepelná kapacita a teplota krve, ω_b je rychlost prokrvení tkáně v $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, T je teplota tkáně a Q_m je metabolické teplo ve $\text{W} \cdot \text{kg}^{-1}$. Měrná tepelná kapacita krve C_b popisuje množství tepelné energie potřebné na jednotkovou změnu tepla v jednotce hmotnosti krve (množství tepla potřebného k ohřátí jednoho kilogramu krve o jeden stupeň). Rychlost prokrvení ω_b popisuje objem krve, který za vteřinu proteče jednotkovým objemem tkáně. Teplota T_b je taková teplota, kterou krev má při opuštění artérie a vstupu do kapiláry. Metabolické teplo Q_m popisuje teplo vytvářené metabolismem. Abychom zjistili teplotu biologické tkáně ovlivněnou Jouleovým ohřevem, je třeba do výše uvedené rovnice 1.8 ještě dosadit rovnici 1.6, která nám určuje teplo generované elektrickými proudy [22, 32]:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \nabla \cdot (-k \nabla T) = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_m + Q_e \quad (1.9)$$

4 Výpočetní metody

V práci bylo k provedení simulací využito simulačních softwarů COMSOL Multiphysics 5.1 (dále jen COMSOL) a Sim4Life v2.2.3 (Dále jen Sim4Life), které využívají výpočetních metod FEM a FDTD. Proto si tyto metody v následující kapitole přiblížíme.

4.1 FEM

Finite Element Method (metoda konečných prvků, zkráceně FEM) je jednou z nejvyužívanějších numerických metod k řešení polí, které jsou popsány diferenciálními rovnicemi [33]. Základní myšlenkou metody je rozdělit řešený problém na malé části a numerickými metodami dojít k řešení za pomoci aproximace parciálních diferenciálních rovnic (PDR) s algebraickými rovnicemi [31]. Oblast řešení je tedy rozdělena na jednotlivé prvky, které se skládají do sítě. V určitých oblastech, kde předpokládáme prudkou změnu pole, navýšíme hustotu sítě, což dopomůže k přesnějším výsledkům. Hledaná veličina je dále aproximována v uzlech prvků. K této aproximaci dopomáhá vhodně zvolená aproximační funkce (lineární, kvadratická atp.) a vhodně zvolená hustota a tvar prvků v síti. V uzlech prvků pak dochází k výpočtu neznámých hodnot. Vhodnější je využít FEM k výpočtu v uzavřených oblastech, než k výpočtu otevřených polí [33].

Elementární plošky či objemy sítě nazýváme konečné prvky a mohou nabývat tvarů základních rovinných prvků (trojúhelník, čtyřúhelník atp.). Neznámé diskretizovaného modelu konečných prvků nazýváme stupni volnosti, zkráceně DOF (z anglického Degree of Freedom). Ty závisí na tvaru diskretizovaného prvku a tím pádem i topologii diskretizační sítě. Stupně volnosti umožňují popsat složitost modelu. Pomocí diskretizace se FEM může vypořádat s komplexními geometrickými strukturami [31, 33].

4.2 FDTD

Numerická výpočetní metoda FDTD (Finite Difference Time Domain), tedy metoda konečných diferencí v časové oblasti, nám umožňuje řešit časový vývoj elektromagnetického pole v uzavřené oblasti za pomoci diferenciálních rovnic. Příznivý je zde počet veličin, který se většinou omezuje na vektory intenzity elektrického a magnetického pole \vec{E} a \vec{H} . Mezi další výhody můžeme zařadit skutečnost, že metoda konečných prvků v každém kroku počítá s fyzikálně existujícími a jednoznačně definovanými veličinami. Metoda je též efektivní při řešení uzavřených struktur [33, 34].

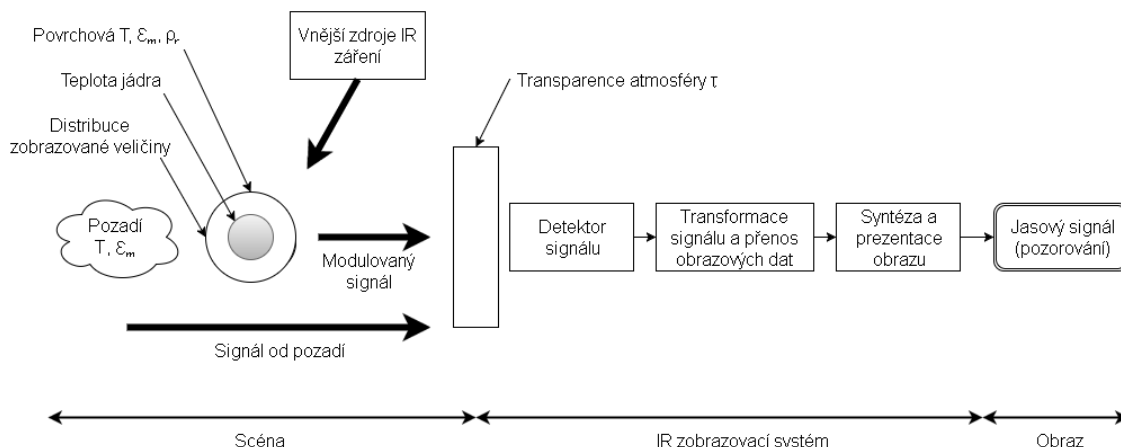
Principem metody je nahrazení derivací v diferenciálních rovnicích diferencemi v čase. Mluvíme o diferencích dopředných, zpětných a centrálních. Právě centrální diference jsou nejrozšířenější metodou diskretizace. Aproximují hodnotu derivací přesněji a vedou ke stabilnímu řešení. Základní element diskretizační sítě má tvar krychle. Síť musí být tak hustá, abychom byli schopni s její pomocí navzorkovat vlnu o nejmenší vlnové délce, tj. s nejvyšší

frekvencí. Složitost diskretizační sítě tím pádem ovlivňuje nejvyšší frekvence, pro kterou se provádí výpočet. Nyquistův teorém nám udává, že k rekonstrukci signálu je zapotřebí alespoň dvou jeho vzorků na vlnovou délku. Pro dosažení uspokojivě přesného výpočtu je však vhodné zvolit alespoň 10 vzorků na vlnovou délku [34].

5 Infrazobrazovací systémy

Infrazobrazovací systémy slouží k bezkontaktnímu mapování prostorové a časové distribuce teploty, a tudíž lze využít k monitorování nárůstu teploty při ESM. Teplota je obrazem energetické bilance živých organismů, ale také neživé hmoty. K jejímu mapování využíváme infračervenou oblast elektromagnetického spektra (tzv. IR záření), která je vymezena rozsahem přibližně 0,75 μm až 1 mm. Toto záření je tvořeno fotony, jejichž energie je tak nízká, že nezpůsobují ionizaci (fotony tvořící IR záření mají tedy energii menší než 5 keV). Infračervené záření je generováno jakýmkoli objektem, jehož teplota se pohybuje nad 0 K. Zjednodušeně můžeme říci, že rozeznáváme dva zdroje tepelného záření a to absolutně černé těleso (ideální, pohlcuje veškeré dopadající záření a vyzařuje záření na všech vlnových délkách) a šedé těleso (většina reálných objektů, neideální vlastnosti). Mezi základní zákony, podle kterých se řídí vyzařování, řadíme Planckův vyzařovací zákon, Stefan-Boltzmanův zákon a Wienův zákon posuvu. Ty jsou odvozeny pro ideální zdroj záření – absolutně černé těleso. Pro popis neideálních zářičů, zavádíme koeficient emisivity (který popisuje zhoršení vyzařovacích vlastností zdroje oproti černému tělesu)[35].

Dopadající radiační tok na těleso můžeme rozdělit na složky: pohlcenou, odraženou a prošlou. Podílem celkového dopadajícího radiačního toku a příslušné složky radiačního toku získáváme koeficienty pohltivosti (absorpce, značené α), odrazivosti (reflexe, značené ρ_r) a propustnosti (transmise, značené τ). Součet těchto koeficientů musí být roven jedné. Pokud snímáme signál emitovaný z povrchu šedého tělesa, jeho velikost je úměrná povrchové teplotě T a emisivitě ϵ_m . Mluvíme o tzv. dvojparametrickém poli [35].



Obrázek 3: Blokové schéma procesu snímání pomocí IR systému, převzato a upraveno dle [35]

5.1 Vyzařování lidského těla

Lidské tělo se při vyzařování v IR spektru chová jako téměř absolutně černé těleso s koeficientem emisivity až $\epsilon_m = 0,99$. Koeficient reflexe ρ_r je doplňkem ϵ_m a pohybuje se okolo

1 %. To ovšem platí pro suchou pokožku bez líčidel při kolmém snímání vzhledem k jejímu povrchu. Na barvě kůže nezáleží. Lidské tělo považujeme za šedý zářič, který vykazuje směrovou závislost, proto se snažíme, abychom snímání za pomoci infrazobrazovacích systémů prováděli maximálně za svíraného úhlu 35 až 40° povrchu těla a optické osy. V oblastech zorného pole, kde je svíraný úhel větší než 45°, může vzniknout při měření chyba až 0,8 °C [35].

V lidském těle dochází k neustálé generaci tepla. Ztráty teploty jsou regulovány mechanismy kondukce, konvekce, radiace a evaporace, zatímco chemická regulace (metabolismus) má za následek tvorbu tepla. Snímaná povrchová teplota živých organismů je ovlivněna řadou faktorů a v některých případech nemusí být dobrým ukazatelem rozložení teplotního pole v organismu. Na druhou stranu, infrazobrazovacími systémy velmi dobře detekujeme různé anomálie (záněty, nádory atp.), či ohřevy vyvolané vnějším zdrojem, v našem případě elektrickou stimulací [35].

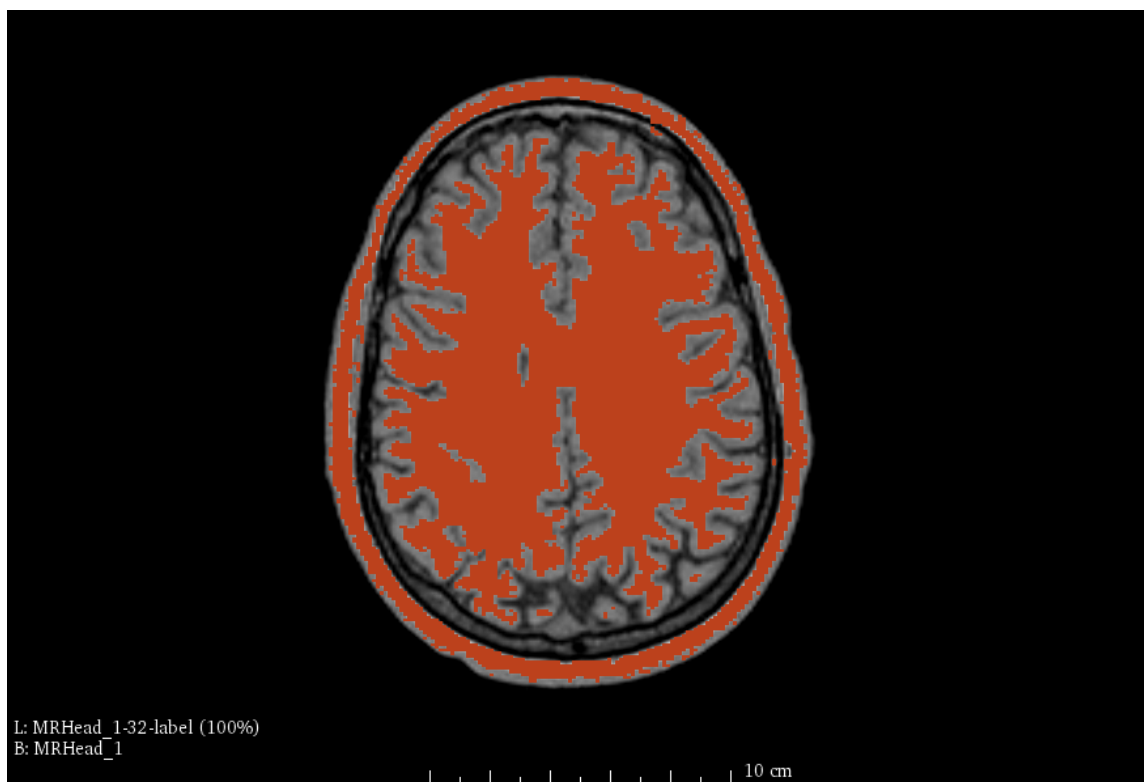
6 Segmentace obrazu

Při zpracování (nejen) medicínských obrazových dat se často setkáváme se segmentací obrazu. Ta má za úkol odlišit od sebe v obraze jednotlivé části – segmenty. Tuto metodu lze s výhodou použít při vytváření 3D modelů tkání z nasnímaných rovinných řezů skrze vyšetřovanou oblast. K tomu lze využít snímků z nukleární magnetické rezonance (MRI), či snímků pořízených za pomoci výpočetní tomografie (CT). Ve vytvořeném modelu následně detekujeme zájmové struktury (nádory, anatomické anomálie, částí tkání atp.). Jelikož snímky z CT a MRI získáváme ve stupních šedi, využíváme jako parametr pro segmentaci hodnotu jasu. Při zpracování medicínských dat se zpravidla využívají 3D objemové algoritmy. Obvykle segmentaci provádíme nejdříve rozdělením nasnímaného obrazu na jednotlivé, nepřekrývající se oblasti. Po rozdělení pak provedeme syntézu, kdy obraz spojíme znovu v celek. Jednotlivé části v obraze značíme indexy, či barvou. Označit lze celé hranice ale také obsah [36].

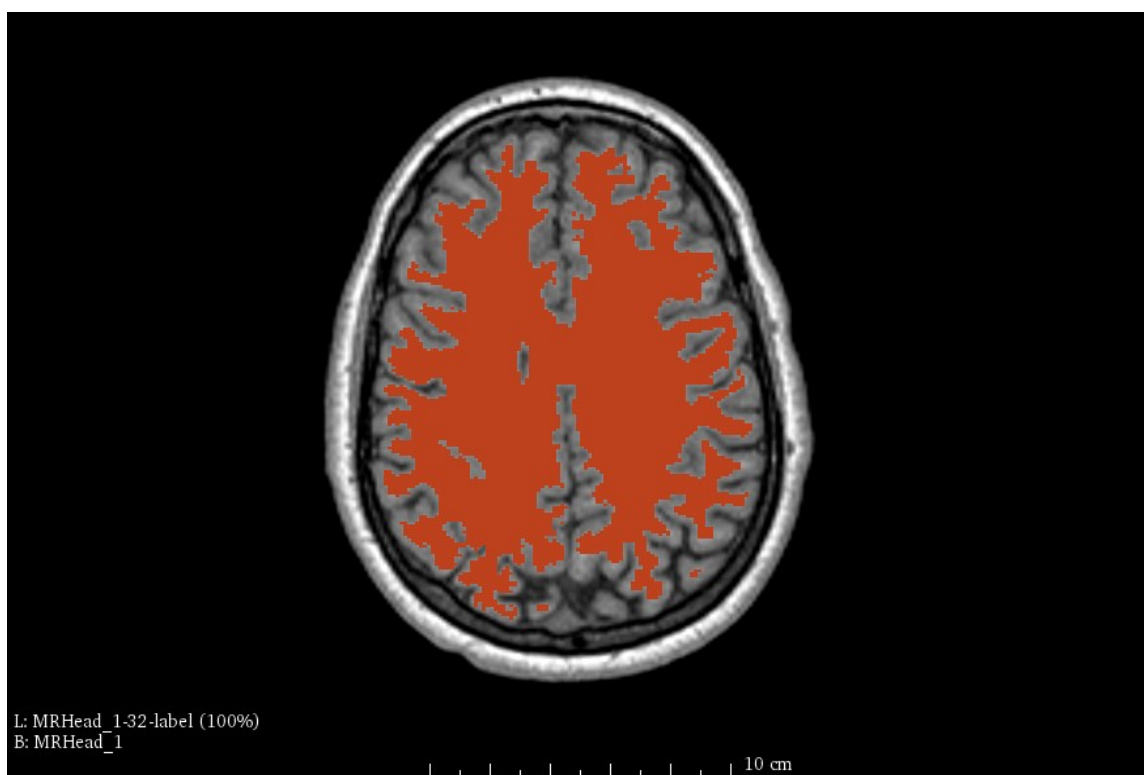
Metody pro provádění segmentace nejsou zcela universální, což jen přispívá k faktu, že jich existuje poměrně velké množství, přičemž záměrem je docílit co nejlepších výsledků. K vyváření 3D modelů za pomoci segmentace se využívá různých programů, které využívají metod a principů popsaných výše. Jmenovat můžeme například programy iSEG, či 3DSlicer.

6.1 Segmentace MRI snímků reálného pacienta

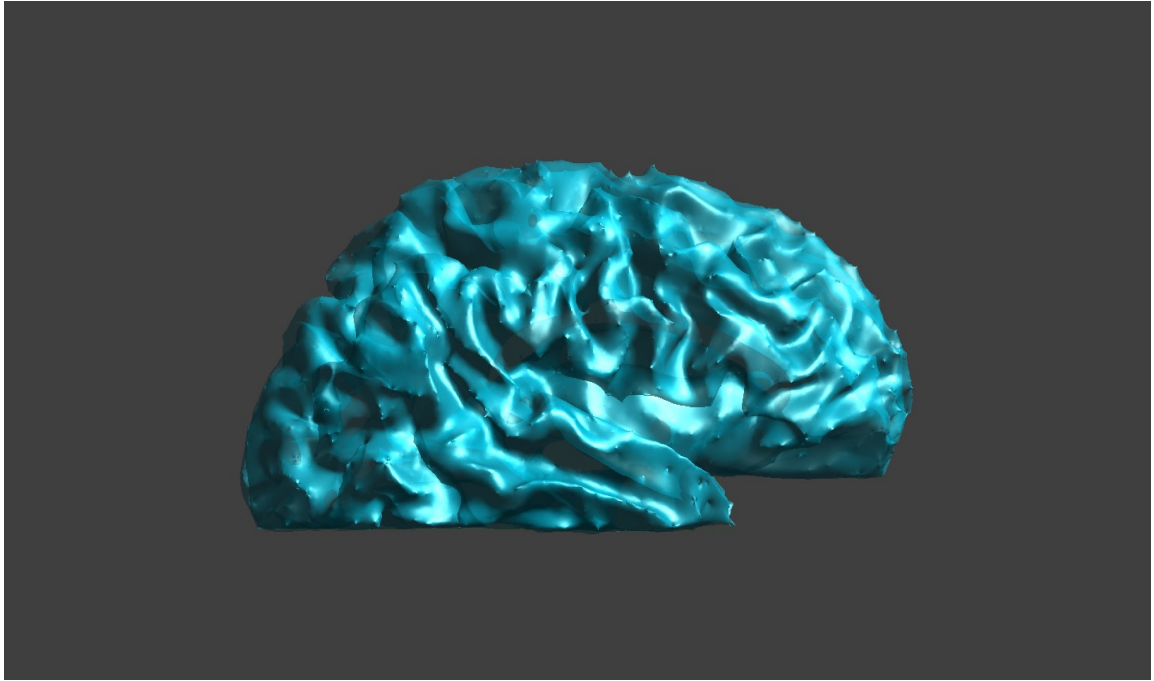
Pro vytvoření reálného 3D modelu mozku konkrétního pacienta bylo využito snímků z MRI 1,5 T nabízených programem 3D Slicer (verze 4.5) a následné segmentace v tomto softwaru [37]. Bylo využito poloautomatické segmentační metody, kdy byly nejprve za pomoci prahování v obraze odlišeny segmenty bílé a šedé hmoty. Jelikož po prahování zůstalo v segmentovaném obraze mnoho artefaktů (špatně označené pixely nebo naopak neoznačené pixely, které měly náležet k určitým tkáním), bylo nutné provést úpravy segmentů. Jisté vylepšení přinesly funkce *remove island effect* a *save island effect*, které automaticky dle předem zvolených kritérií vyhledají prázdná místa uvnitř nesegmentovaných tkání, popřípadě pixely, které tkáni nenáležejí. Funkce *remove island effect* pak tyto pixely odebere, kdežto pomocí funkce *save island effect* v obraze ponecháme zvolený region segmentu. Následně byla nutná kontrola uživatelem, kdy byly provedeny drobné úpravy pro odstranění zbývajících artefaktů. Ukázkou segmentace můžeme vidět na obrázcích 4 a 5 níže. Z nasegmentovaných MRI snímků poté byly v programu vytvořeny 3D modely tkání šedé a bílé hmoty, které pak můžeme vidět na obrázcích 6 a 7. Pro jejich tvorbu nebyly využity všechny dostupné snímky, ovšem velikost výsledného modelu mozku je dostatečná, abychom mohli studovat rozložení elektrického a teplotního pole poblíž motorického kortexu. Výsledné rozměry modelu byly přibližně 13x18x9 cm.



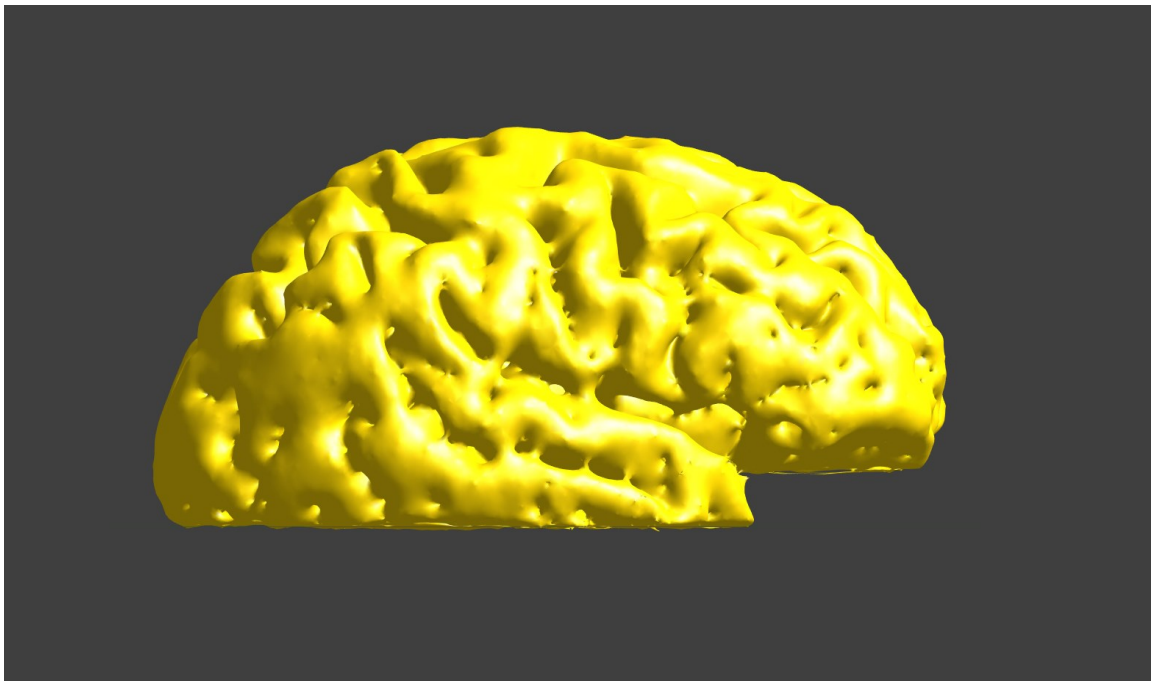
Obrázek 4: Ukázka segmentace bílé hmoty v programu 3DSlicer po provedení prahování



Obrázek 5: Ukázka segmentace bílé hmoty v programu 3DSlicer po upravení obrazu



Obrázek 6: Model bílé hmoty mozkové v programu Sim4Life



Obrázek 7: Model šedé hmoty mozkové v programu Sim4Life

7 Numerické simulace

Pro zjištění rozložení elektrického a teplotního pole a jejich účinků na tkáň při provádění ESM bylo nutné nejprve vytvořit zjednodušený numerický model. K jeho tvorbě posloužil simulátor COMSOL. Přesněji byly vytvořeny tři druhy numerických modelů v podobě pravoúhlé výpočetní oblasti o několika vrstvách, za účelem porovnání simulací při různých situacích, které mohou nastat. Konkrétně se jednalo o základní model obsahující vrstvy šedé a bílé hmoty mozkové. Dále byl tento model rozšířen o zjednodušenou strukturu cévy (pro zjišťování zda dochází k ovlivnění tepelných účinků stimulace cévním řečištěm) a o vrstvu tekutiny (konkrétně se jednalo o fyziologický roztok, který se při stimulaci využívá jako kontaktní médium). Dále byly vytvořeny dva numerické modely pro účel srovnání s experimentem. V práci je dále sledováno, jak se mění teplotní a elektrické pole u zhotovených modelů. Výpočty rozložení elektrického a teplotního pole u reálného modelu mozkové tkáně vytvořeného v programu 3DSlicer byly provedeny v simulátoru Sim4Life, který na základě předchozích zjištění poskytuje srovnatelné výsledky se simulátorem COMSOL [38].

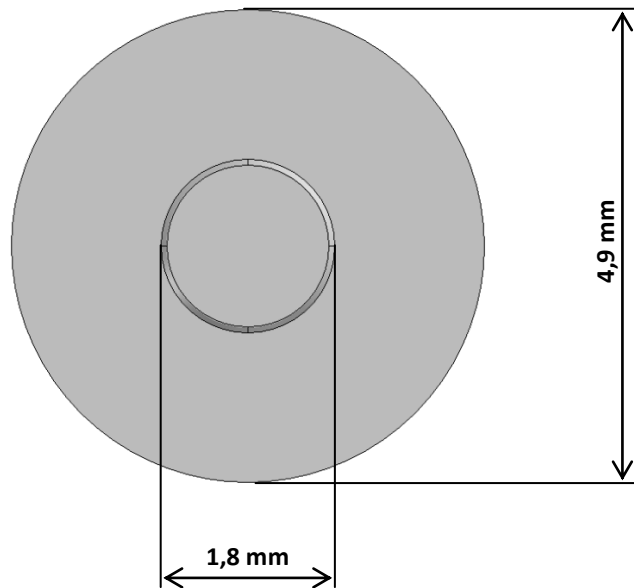
K ověření numerických simulací byl proveden experiment, kde jakožto fantom biologické tkáně posloužilo vepřové maso (reprezentující svalovou tkáň) spolu s vaječným bílkem, u kterých byl sledován teplotní ohřev za pomoci termokamery.

7.1 COMSOL Multiphysics

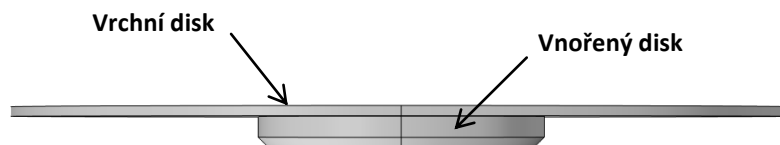
Zpočátku bylo nutné vytvořit vhodnou geometrii modelu, abychom se přiblížili provádění ESM při intraoperačním zákroku. Namodelovány byly subdurální elektrody (včetně silikonové vrstvy, ve které jsou uloženy), vrstva fyziologického roztoku, céva a biologické tkáně (šedá a bílá hmota mozková). Namodelovaná prostředí jsme aproximovali jako izotropní média o dále specifikovaných vlastnostech. Následně proběhlo nastavení vlastností těchto prostředí. Poté byly zvoleny vhodné výpočetní moduly simulátoru a definována fyzika simulací. Nakonec zbývalo vytvořit diskretizační síť o určitém počtu DOF. Výstupem každého modelu byly provedené simulace, díky kterým bylo možné pozorovat změny proudové hustoty a teploty ve tkáních.

7.1.1 Geometrie Elektrod

Pro modelování elektrod byly využity bloky *Cylinder* (válec), které bylo nutné od sebe vhodně odečíst, abychom získali správný tvar, přičemž při jejich tvorbě v simulačním softwaru se vycházelo z naměřené reálné předlohy. Tvar elektrod bychom mohli zjednodušeně popsat jako disk, jehož střed, který přichází do kontaktu se stimulovanou tkání, je embedovaný (vtisknutý). Střed disku byl zkosený pomocí nástroje *Chamfer*. Vytvořený model můžete vidět na obrázcích 8 a 9 a jeho rozměry jsou zaznamenány v tabulce 1.



Obrázek 8: Pohled na geometrii subdurální elektrody shora



Obrázek 9: Pohled na geometrii subdurální elektrody z boku

Tabulka 1: Rozměry modelu subdurální elektrody

Části elektrody	Poloměr (mm)	Výška (mm)
Vrchní disk	2,45	0,06
Vnořený disk	0,90	0,19
Celkem	-	0,25

Tento model elektrody posloužil k vytvoření pásku čtyř elektrod, jejichž středy jsou od sebe vzdáleny 10 mm. Menší počet elektrod je opodstatněný z hlediska náročnosti simulací. Všechny elektrody byly nakonec umístěny do bloku silikonové pryže.

7.1.2 Tkáně a další prostředí

Pro modelování vrstev mozkových tkání, vrstvy fyziologického roztoku a silikonové pryže byly využity geometrické útvary *Block* (obdélník) a při modelování cévy byl zvolen útvar *Cylinder* (válec). Výsledkem je vrstevnatý model, čítající vrstvy: silikonová pryž, fyziologický

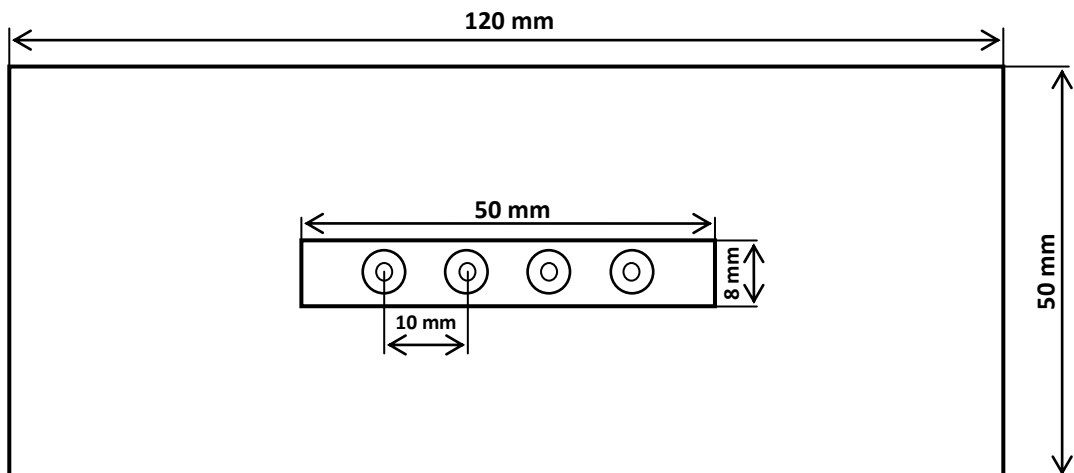
roztok, céva, šedá a bílá hmota mozková. Velikost šedé hmoty byla zvolena dle [39], rozměry silikonové pryže byly naměřeny na reálné předloze. Rozměr vrstvy fyziologického roztoku, hloubka vrstvy bílé hmoty a průměr cévy byly zvoleny autorem.

7.1.3 Základní model

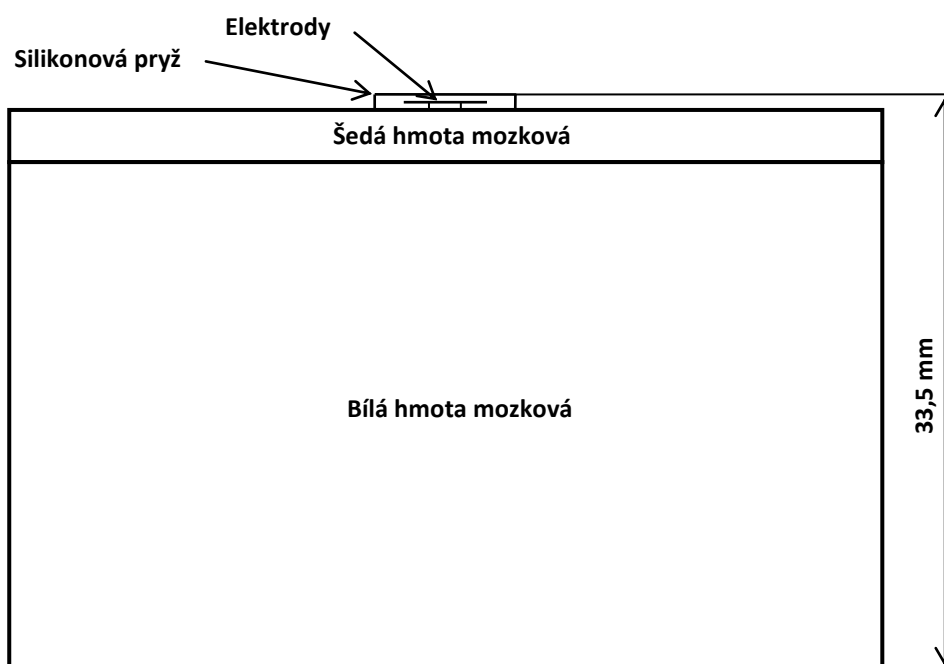
Jak již bylo řečeno, základní model obsahoval pouze elektrodový strip o čtyřech subdurálních elektrodách spolu s vrstvami bílé a šedé hmoty mozkové. Úkolem modelu je simulovat situaci, kdy se elektrody ocitnou v přímém kontaktu se suchou šedou hmotou. Jeho rozměry jsou zaznamenány v tabulce 2, a vyobrazen je na obrázku 10. Elektrodový pásek byl situován na povrchu šedé hmoty, vprostřed modelu.

Tabulka 2: Rozměry základního modelu

Komponenty	Výška (mm)	Šířka (mm)	Délka (mm)
Šedá hmota	3,0	50,0	120,0
Bílá hmota	30,0	50,0	120,0
Silikon	0,5	8,0	50,0
Celkem	33,5	50,0	120,0



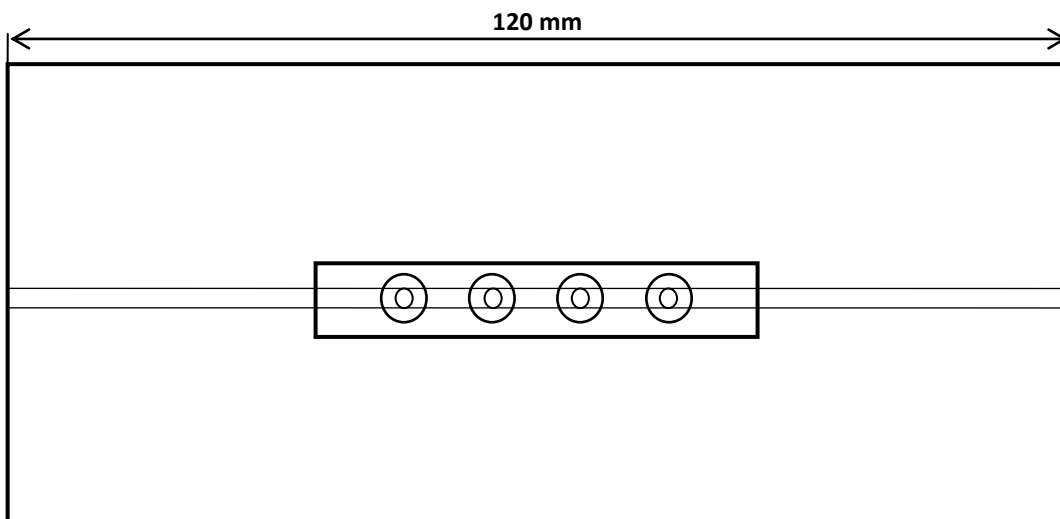
Obrázek 10: Geometrie základního modelu, pohled shora



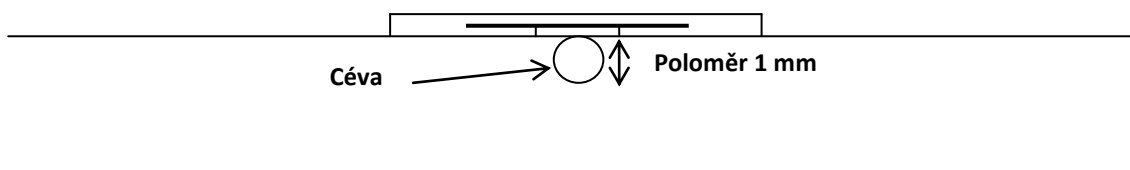
Obrázek 11: Geometrie základního modelu, pohled zepředu

7.1.4 Model s cévou

První úpravou základního modelu bylo přidání struktury, která představovala cévu. Céva byla namodelována jako válcovitá struktura o výšce 120 mm, protínající celý model ve směru osy x. Její poloměr byl zvolen jako 0,5 mm. Céva je umístěna přímo pod elektrodami, v bloku šedé hmoty, tudíž celková výška modelu zůstala zachována. Tento model má za úkol simulovat situaci, kdy se při stimulaci ocitne pod kontakty elektrod drobná mozková arterie. Umístění cévy je vyobrazeno na obrázku 12 a 13 jelikož všechny rozměry základního modelu zůstaly nezměněny, zvýrazňujeme pouze rozměry cévy.



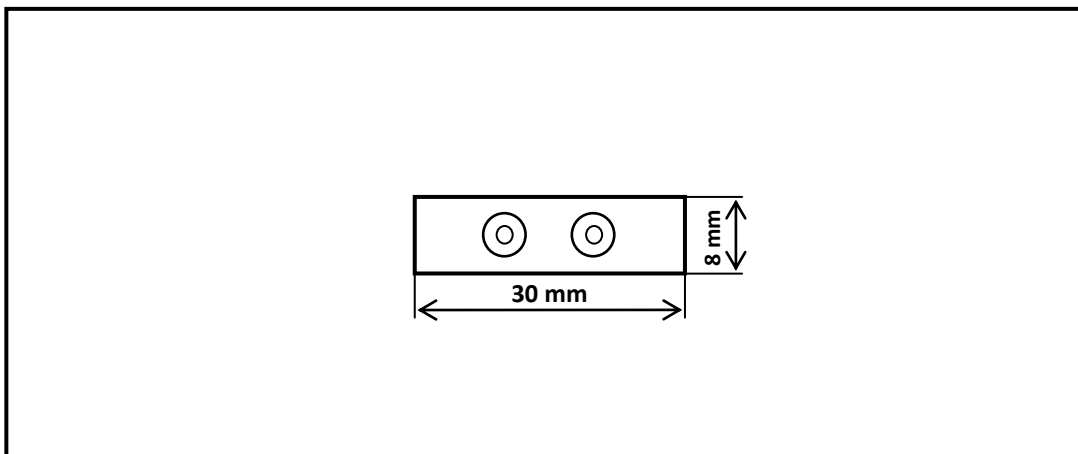
Obrázek 12: Geometrie upraveného modelu s cévou, pohled shora



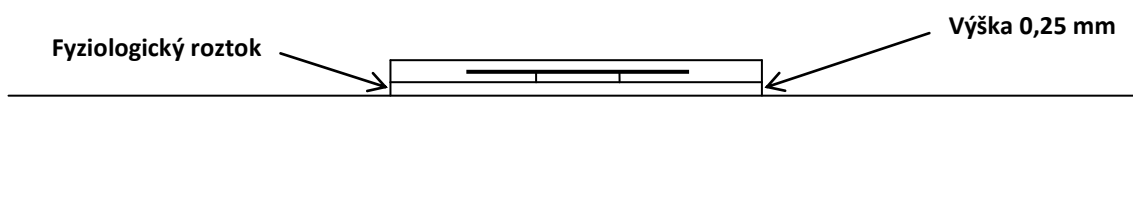
Obrázek 13: Geometrie upraveného modelu s cévou, přiblížený pohled zepředu

7.1.5 Model s fyziologickým roztokem

Tento model vycházel taktéž ze základního modelu, pouze byl doplněn o vrstvu, reprezentující fyziologický roztok. Bohužel, simulátoru COMSOL činí velké potíže výpočty s tenkými vrstvami a tudíž jsme byli nuceni kvůli výpočetní náročnosti snížit počet elektrod pouze na první stimulační pár. Z tohoto důvodu byla poupravena délka silikonové vrstvy na 30 mm. Fyziologický roztok pak vyplňoval prostor mezi elektrodovým páskem a šedou hmotou. Rozměry vrstvy byly zvoleny jako 8 mm na šířku, 30 mm na délku a 0,25 mm na výšku. Díky začlenění fyziologického roztoku se navýšila také celková výška modelu na 33,75 mm. Model má za úkol simulovat situaci, kdy se při stimulaci ocitne pod kontakty elektrod vrstva fyziologického roztoku. Model je vyobrazen na obrázcích 14 a 15 (jelikož většina rozměrů základního modelu zůstala nezměněna, zvýrazňujeme pouze rozměry upravených vrstev).



Obrázek 14: Geometrie upraveného modelu s fyziologickým roztokem, pohled shora



Obrázek 15: Geometrie upraveného modelu s fyziologickým roztokem, přibližný pohled zepředu

7.1.6 Modely pro experiment

Pro provedení experimentu byly vytvořeny numerické modely, kde jsou namísto šedé a bílé hmoty mozkové stimulována prostředí svalové hmoty a vaječného bílku. V případě svalové hmoty byly simulovány varianty s fyziologickým roztokem a bez něj. Rozměry geometrie zůstaly shodné jako v případě předchozích modelů na obrázcích 10, 11, 14 a 15, pouze u numerického modelu s prostředím bílku, byla celková výška upravena na 5 mm.

7.1.7 Materiálové vlastnosti

Po vytvoření geometrie bylo nutné zadat příslušným materiálům jejich materiálové konstanty. Jednotlivým složkám modelu byly zadány jejich dielektrické vlastnosti, které vykazují frekvenční závislost, tudíž jsme pro stimulační frekvenci, která je v našem případě 500 Hz, dohledali odpovídající hodnoty permitivit a vodivostí pro proudy nízkých frekvenčních rozsahů. Zvolené konstanty jsou zaznamenány v tabulce 3. Elektrické vlastnosti bílku pro námi využívané nízké frekvence nebylo možné dohledat. Vodivost bílku o pokojově teplotě přibližně 20 °C tedy byla naměřena za pomoci konduktometru FiveEasy Plus od firmy Mettler-Toledo

jako $0,889 \pm 0,04 \text{ S}\cdot\text{m}^{-1}$. Sestava měřící aparatury je k vidění na obrázku G1 v příloze G. Při měření bylo postupováno dle manuálu k přístroji. Vzhledem k tomu, že vaječný bílek se skládá přibližně z 80 % z vody, bylo rozhodnuto pro naše účely nastavit stejnou hodnotu permitivity také vaječnému bílku.

Dále bylo pro výpočet teploty zapotřebí dohledat konstanty: hustota ρ , měrná tepelná kapacita C_p , součinitel tepelné vodivosti k , rychlost prokrvení tkáně ω_b a metabolické teplo produkované tkání Q_m . Zvolené hodnoty jsou zaznamenány v tabulce 4. Fyziologický roztok a krev, která proudila v cévě, byly modelovány jako kapalina. Rychlost proudění fyziologického roztoku byla zvolena $0 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ a rychlost proudění krve v cévě jsme dle [40] nastavili jako $0,625 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$. Celý model byl shora ochlazován okolním prostředím, kterým je v našem případě vzduch. Zde bylo třeba dle [41] stanovit součinitel prostupu tepla h jako $5 \text{ W}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{K}$.

Pro nastavení konstant biologických tkání bylo využito poznatků z IT'IS Foundation [42], pro nastavení vodivosti fyziologického roztoku zdroje [43], pro nastavení permitivity silikonové pryže zdroj [44] (ostatní vlastnosti materiálu byly ponechány tak, jak byly nastaveny v simulátoru) a pro nastavení tepelných vlastností bílku zdroje [45]. V případě subdurálních elektrod, kde jsme zvolili materiál platiny [29], bylo čerpáno z [46].

Tabulka 3: Přehled vodivostí a permitivit použitých materiálů pro frekvenci 500 Hz

Komponenty	$\sigma \text{ (S}\cdot\text{m}^{-1})$	$\epsilon_r \text{ (-)}$
Céva (krev)	7,00E-1	5,26E+3
Silikon	1,00E-12	11,90E+0
Elektrody (Pt)	9,43E+06	1,00E+0
Fyziologický roztok	1,60E+0	80,00E+0
Sval	3,10E-1	1,09E+6
Vaječný bílek	8,89E-1	80,00E+0
Šedá hmota	9,64E-02	3,18E+05
Bílá hmota	6,15E-02	1,44E+05

Tabulka 4: Přehled tepelných vlastností použitých materiálů

Komponenty	ρ (kg·m ⁻³)	C_p (J·kg ⁻¹ ·°C ⁻¹)	k (W·m ⁻¹ ·°C ⁻¹)	ω_b (ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	Q_m (W·kg ⁻¹)
Céva (krev)	1050,000	3617,000	0,520	-	-
Silikon	2329,000	700,000	130,000	-	-
Elektrody (Pt)	21450,000	1330,000	70,300	-	-
Fyziologický roztok	1000,000	4180,000	0,600	-	-
Sval	1090,000	3421,000	0,490	-	-
Vaječný bílek	1050,700	3382,000	0,522	-	-
Šedá hmota	1044,500	3695,800	0,547	763,700	15,500
Bílá hmota	1041,000	3582,800	0,481	212,300	4,320

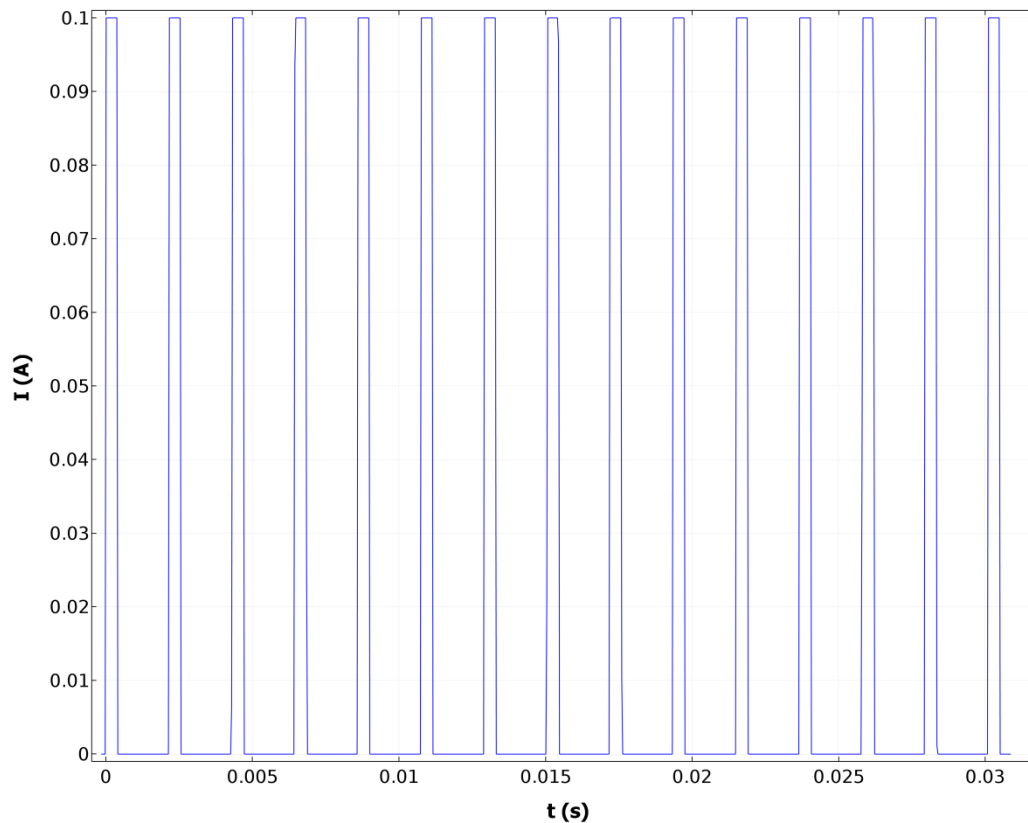
7.1.8 Simulace elektrického pole

Simulace rozložení elektrického pole byla v numerickém simulátoru COMSOL provedena ve výpočetním AC/DC modulu. Výhodou je, že modelování v AC/DC modulu nám dovoluje ověřit experimenty, které by mohly být nebezpečné. Výpočty jsou založeny na Maxwellových rovnicích v kombinaci se vztahy, jako je např. Ohmův zákon. Rovnice jsou řešeny metodou FEM [47].

Modelování v AC/DC modulu je možné v několika předdefinovaných fyzikálních rozhraních. Pro naše potřeby simulace bylo vybráno rozhraní tzv. *Electric Currents* (elektrické proudy). Důvodem pro volbu tohoto rozhraní bylo také jeho vhodné využití, jelikož umožňuje modelovat elektromagnetické pole v nízkofrekvenční oblasti, kde mohou být rozměry modelu 0,1 násobek vlnové délky elektromagnetického pole, což nám umožňuje vytvářet modely lidských rozměrů pro frekvence až po 10 MHz [47].

Elektrická simulace vyžadovala především správné nastavení stimulačních elektrod. Při simulacích byly zvoleny tyto okrajové podmínky: zachování proudu, izolace vnějších hranic, plovoucí potenciál aktivní elektrody a nulový potenciál na elektrodě zemnicí. Rozdíl potenciálů mezi anodou a katodou byl nastaven tak, aby do skalpu procházel proud až 100 mA při proudovém buzení. Simulace byla řešena ve frekvenční doméně pro nízké frekvence, konkrétně pro 500 Hz.

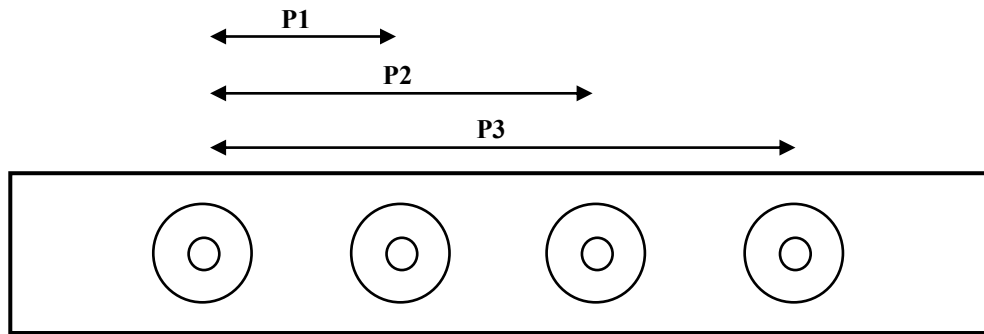
Dle paradigmatu vyvinutého ve FN Motol by stimulace měla být prováděna v sekvenčním režimu s patnácti proudovými impulzy ve tvaru obdélníku o maximální amplitudě 100 mA, délce trvání 400 μ s a periodou 2 ms. Při takovém nastavení činí doba jedné stimulace 30 ms. V simulačním prostředí COMSOL lze tento periodický průběh signálu vytvořit pomocí funkce *Rectangle* (která vytváří obdélníkový pulz) a *Analytic* (umožňující periodicitu signálu a nastavení amplitudy). Průběh sledu budících pulzů o požadovaných parametrech lze vidět na obrázku 16:



Obrázek 16: Průběh stimulačního proudu dle stimulačního paradigma FN Motol

Při zadávání zmíněného průběhu stimulačního proudu ovšem vyvstaly nepřekonatelné problémy. Simulátor ve výpočtech neakceptoval námi zadávanou budící funkci. V základním nastavení využívá COMSOL harmonické budící funkce a abychom docílili stejných tepelných účinků jako u proudu stejnosměrného, byla amplituda harmonických proudů stanovena tak, aby efektivní hodnota harmonického signálu byla rovna efektivní hodnotě signálu obdélníkového. Efektivní hodnota obdélníkového signálu o amplitudě 100 mA, šířce pulzů 400 μ s a periodě 2 ms je rovna 44,7 mA. Amplituda harmonického signálu s touto efektivní hodnotou je rovna 63,2 mA.

Stimulace byla prováděna v rozmezí proudů 0 až 100 mA s krokem 25 mA pro hodnoty: 25 mA, 50 mA, 75 mA a 100 mA. Díky čtyřem elektrodám bylo u modelu základního a modelu s cévou možné simulovat elektrické a následně teplotní pole při bipolární stimulaci třech elektrodových párů vzdálených od sebe 1 cm (situace označená P1), 2 cm (situace označená P2) a 3 cm (situace označená P3). U modelu s fyziologickým roztokem jsme pak byli omezeni pouze na stimulační pár P1. Označení párů je patrné z obrázku 17.



Obrázek 17: Stimulační páry P1, P2 a P3

7.1.9 Simulace teplotního pole

Simulace rozložení teplotního pole byla v numerickém simulátoru COMSOL provedena ve výpočetním modulu *Heat Transfer*. Jeho pomocí můžeme zjišťovat ohřev a ochlazování při různých procesech. Obsahuje nástroje pro modelování a simulaci všech mechanismů přenosu tepla. K numerickým výpočtům může být využito různých rozhraní modulu a to i v kombinaci s elektromagnetickými výpočetními moduly [32]. Právě této skutečnosti bylo v práci využito.

Pro naše účely bylo zvoleno simulační rozhraní *Bioheat Transfer* uzpůsobené k výpočtům rozložení teplotního pole v biologických tkáních. Výpočty jsou založené na Pennesovo rovnici přenosu tepla upravené tak, aby vyhovovala skutečnosti, že se přenos odehrává v živých tkáních, které celkovou tepelnou bilanci ovlivňují svojí metabolickou aktivitou a prokrvením (viz kapitola 3.2.2 a rovnice 1.8). Pouze v případě modelů se svalovou hmotou a bílkem (připravené pro experiment) byly v rovnici biologického přenosu tepla nastaveny metabolické teplo a odvod tepla perfuzí na nulovou hodnotu. Rovnice jsou jako v případě výpočtu rozložení elektrického pole rovněž řešeny metodou FEM. Rozhraní *Bioheat Transfer* umožňuje mimo jiné zároveň s biologickými tkáněmi výpočet přenosu tepla v pevných látkách, či kapalinách. Tepelná simulace vyžadovala správné nastavení všech vrstev modelu. Pro biologické tkáně (šedá, bílá hmota, sval) byl nastaven přenos tepla v biologických tkáních, vrstva fyziologického roztoku a cévy byly namodelovány za pomoci přenosu tepla v kapalinách a nakonec, pro elektrody se silikonovou pryží bylo využito nastavení přenosu tepla v pevných látkách. Pro samotné určení ohřevu tkáně bylo nutné zkombinovat rozhraní *Electric Currents* a *Bioheat Transfer* za pomoci multifyzikálního rozhraní *Joule Heating*, využívané pro modelování tepelného ohřevu při rezistivních ztrátách.

Při simulacích byly zvoleny tyto okrajové podmínky: tepelná izolace vnějších hranic po obvodu modelu a konvekce tepelného toku na všech svrchních hranicích modelu. Oblastem, reprezentujícím živou tkáň byla nastavena počáteční teplota 37 °C. Elektrodám spolu se silikonovým páskem a fyziologickým roztokem pak byla z počátku nastavena teplota 21 °C. Před samotnou stimulací byla provedena simulace ustáleného stavu, abychom zjistili počáteční rozložení teploty v numerickém modelu. Simulace ohřevu tkáně pak byla provedena v časové oblasti v rozmezí 0 až 30 ms, čímž byla pokryta doba trvání jednoho sledu stimulačních

impulzů. Při simulaci (harmonický průběh) je předpokládán kontinuální nárůst teploty a naším zájmem bylo určit nejvyšší teplotu, která se mohla ve tkáni po ukončení stimulace objevit.

Následně byla provedena časová simulace chladnutí, která simulovala úbytek tepla po odeznění ohřevu tkáně. Účinky stimulačních proudů zde již nebyly uvažovány, vycházelo se z rozložení teplotního pole, vypočteného v předchozí simulaci. Délka simulace sledující ochlazení byla nastavena pro jednotlivé numerické modely rozdílně, se snahou zjistit časový úsek, po kterém teplota v zahřátém objemu šedé hmoty klesla pod 39 °C.

Při nastavování modelů pro experiment byly jakožto počáteční hodnoty svalové tkáně, fyziologického roztoku a vaječného bílku využity naměřené teploty, které činily 19 °C pro svalovou tkáň s fyziologickým roztokem a 20 °C pro prostředí vaječného bílku. Metody provádění experimentu jsou dále podrobněji popsány v kapitole 9.2.

7.1.10 Diskretizační síť

Pro výpočet byla zvolena hustá diskretizační síť, přičemž v oblastech, kde jsme předpokládali prudké změny pole, byla tato síť zhuštěna (elektrody, fyziologický roztok, céva a jejich okolí ve vrstvě symbolizující šedou kůru mozkovou). Základní model se skládal z přibližně 250 000 DOF, model doplněný o cévu z 600 000 DOF model s vrstvou fyziologického roztoku asi ze 750 000 DOF.

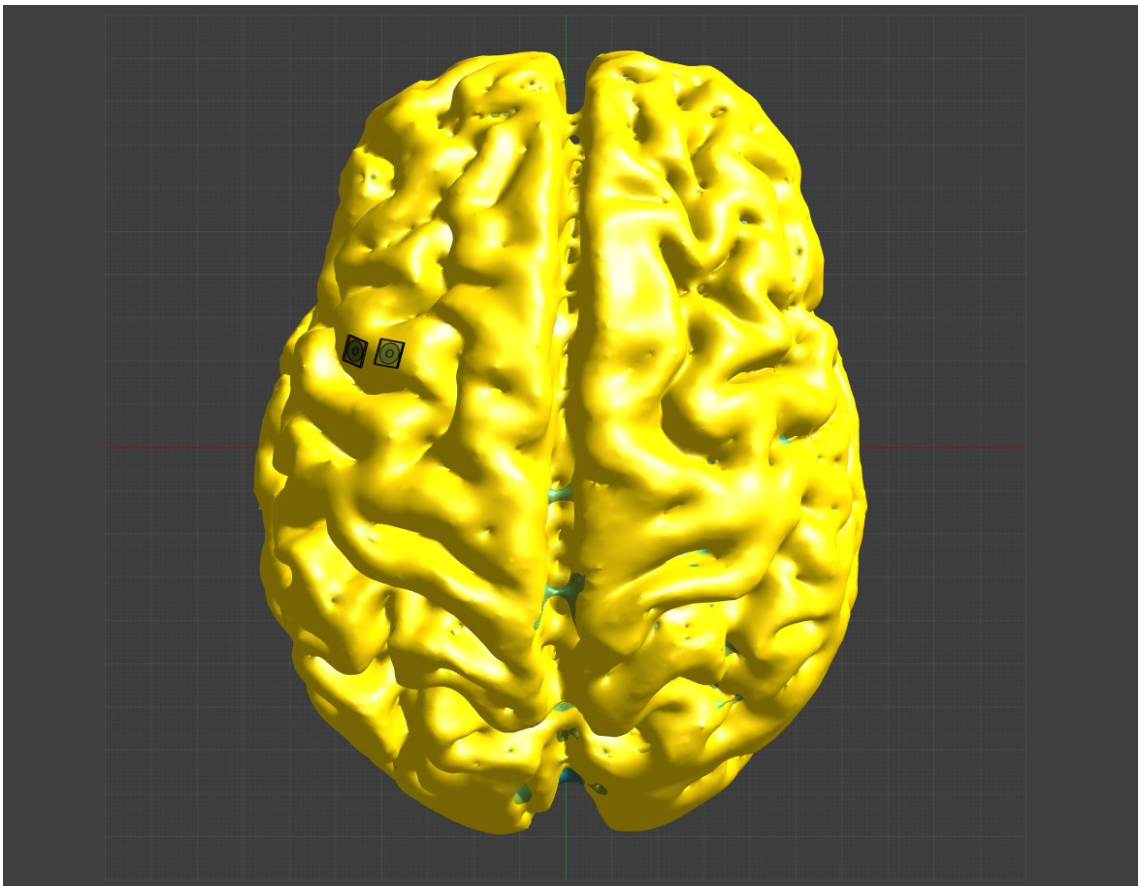
7.2 Sim4Life

V simulačním softwaru Sim4Life byly provedeny simulace ESM na reálném modelu mozkové tkáně. Tvorba této geometrie za pomoci segmentačních nástrojů je mnohem složitější než zjednodušené modely v simulátoru COMSOL a v průběhu práce jsme se setkali s nepřekonatelnými překážkami při pokusech o implementaci takto zhotoveného modelu do prostředí simulátoru COMSOL. Po vytvoření geometrie v simulátoru Sim4Life bylo jako v předchozím případě nutné nastavit všem zastoupeným médiím patřičné vlastnosti, přičemž jsme znovu využili poznatků, uvedených v podkapitole 7.1.6. Nakonec bylo zapotřebí definovat fyziku simulací a diskretizační síť.

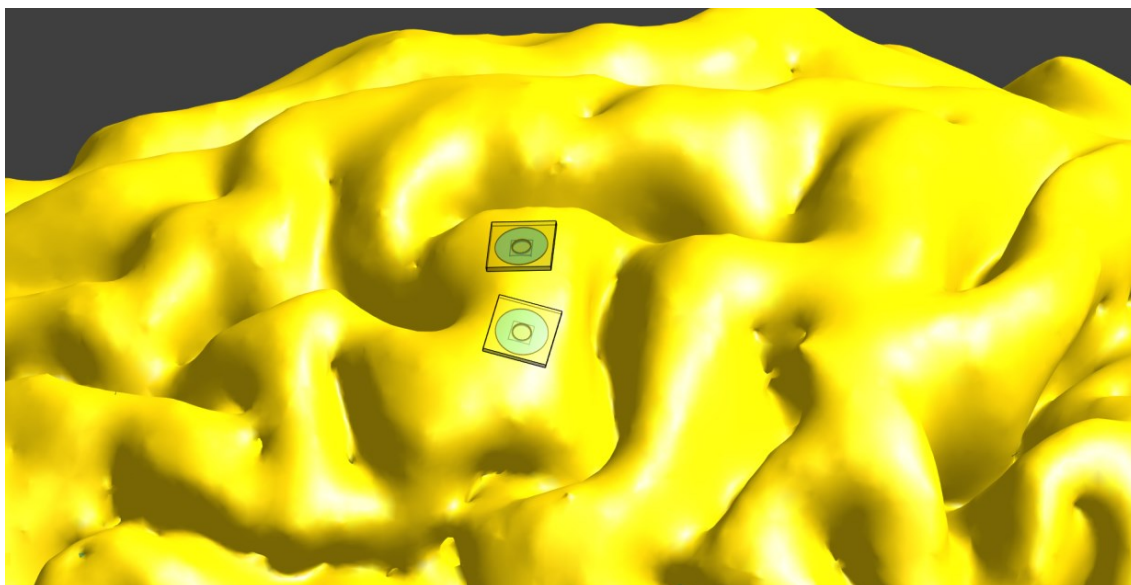
7.2.1 Nastavení geometrie

Po implementaci reálného modelu, vytvořeného segmentací tkání, byly vytvořeny modely elektrod, silikonové pryže a fyziologického roztoku. Až na geometrii elektrod, kdy na místo funkce *Chamfer* bylo využito pro tvorbu vtisknutého středního dílu a zkosených krajů geometrického útvaru *Cone*, bylo pro tvorbu modelu využito stejných geometrických útvarů. Oproti jednoduchému vrstevnatému modelu zde bylo nutné se při tvorbě geometrie vypořádat s poměrně složitou členitostí mozkové tkáně. Jelikož jsme se snažili elektrody umístit co nejlíže šedé kůry, bylo rozhodnuto pro potřeby naší simulace elektrody oddělit a namodelovat prostředí silikonu a fyziologického roztoku pro každou elektrodu zvlášť.

Velikosti elektrod a vzdálenosti jejich středů (1 cm) byly zachovány. Vrstva silikonu kolem každé elektrody měla tvar obdélníku o rozměrech 6x6x0,5 mm. Rozměry vrstvy fyziologického roztoku byly zvoleny individuálně, abychom co nejlépe vyplnili vzniklé mezery mezi elektrodami a šedou hmotou. V simulátoru Sim4Life byla namodelována stimulace pouze se dvěma elektrodami (stimulační pár P1), přičemž příčinou byla již zmiňovaná složitá geometrie povrchu šedé hmoty, kdy bylo velmi obtížné nalézt celistvý úsek dostatečné velikosti, vhodný pro jejich umístění. Vzhledem k homogenním vlastnostem mozkových tkání není umístění elektrod pro výsledky simulací rozhodující, ovšem snahou bylo, co možná nejvíce se přiblížili motorické oblasti. Zhotovený model je zobrazený na obrázku 18 a 19.



Obrázek 18: Pohled na numerický model s reálnou geometrií v simulátoru Sim4Life, pohled shora



Obrázek 19: Přiblížený pohled na elektrody umístěné na šedou hmotu mozkovou v simulátoru Sim4Life

7.2.2 Materiálové vlastnosti

Nastavení materiálových vlastností proběhlo shodně, jak bylo popisováno v kapitole 7.1.6. Výhodou oproti simulátoru COMSOL je, že program Sim4Life má již implementovanou databázi materiálových vlastností biologických tkání z databáze IT'IS Foundation. Vlastnosti materiálů elektrod, fyziologického roztoku a silikonové pryže, bylo ovšem nutné donastavit.

7.2.3 Simulace elektrického a teplotního pole

Také výpočet a nastavení simulací rozložení elektrického a teplotního pole proběhlo po vzoru simulátoru COMSOL (kapitoly 7.1.8 a 7.1.9). Elektrické pole v softwaru Sim4Life bylo určeno pomocí modulu pro nízké frekvence *Electro-Quasi static*, využívající k výpočtu quasi-statickou aproximaci. Anodě byla nastavena konstantní hodnota potenciálu, referenční elektrodě pak byl nastaven potenciál na odpovídající hranici nulový. Na rozdíl od simulátoru COMSOL jsou elektrody buzeny napěťově. Díky provedeným výpočtům rozložení elektrického pole v simulátoru COMSOL, ovšem bylo možné tyto napětí zjistit a zadat do simulací v Sim4Life. Stimulační napětí jsou zaznamenána v tabulce 5:

Tabulka 5: Velikosti budících napětí při vzrůstajícím stimulačním proudu v programu Sim4Life

Proud (mA)	Napětí (V)
100,00	369,21
75,00	276,90
50,00	184,60
25,00	92,30

Simulace rozložení teplotního pole byla provedena v simulačním modulu *Thermal Transient*. Výpočet probíhá taktéž pomocí Pennesovo rovnice pro přenos tepla v biologických tkáních, nastavení rozhraní probíhalo shodně jako v simulátoru COMSOL. Pro výpočet byla v simulátoru Sim4Life využita metoda FDTD.

7.2.4 Diskretizační síť

Software využívá k diskretizaci numerického modelu krychlovou síť o velké hustotě základních elementů a automaticky vytváří v určitých oblastech hustší mříž (například na rozhraní vrstev). Celkem síť tvořila 1,6 miliónů výpočetních buněk.

8 Zhodnocení výsledků simulací

8.1 Poškození tkáně elektrickým proudem

Poškození tkáně elektrickým proudem hodnotíme na základě hustoty prošlého náboje a dodávané proudové hustoty. Povrch styčné hrany subdurální elektrody byl určen jako $0,0212 \text{ cm}^2$. Při úvaze aplikace elektrického proudu o amplitudě 100 mA, docházíme k proudové hustotě $4,72 \text{ A}\cdot\text{cm}^2$. Stimulační průběh se skládá z pulzů o délce trvání 400 μs . Hustotu prošlého náboje pak určíme jako $18,89 \text{ C}\cdot\text{m}^2$. Tabulka 6 udává hodnoty proudové hustoty a hustoty náboje pro stimulační proudy, nastavené v provedených simulacích.

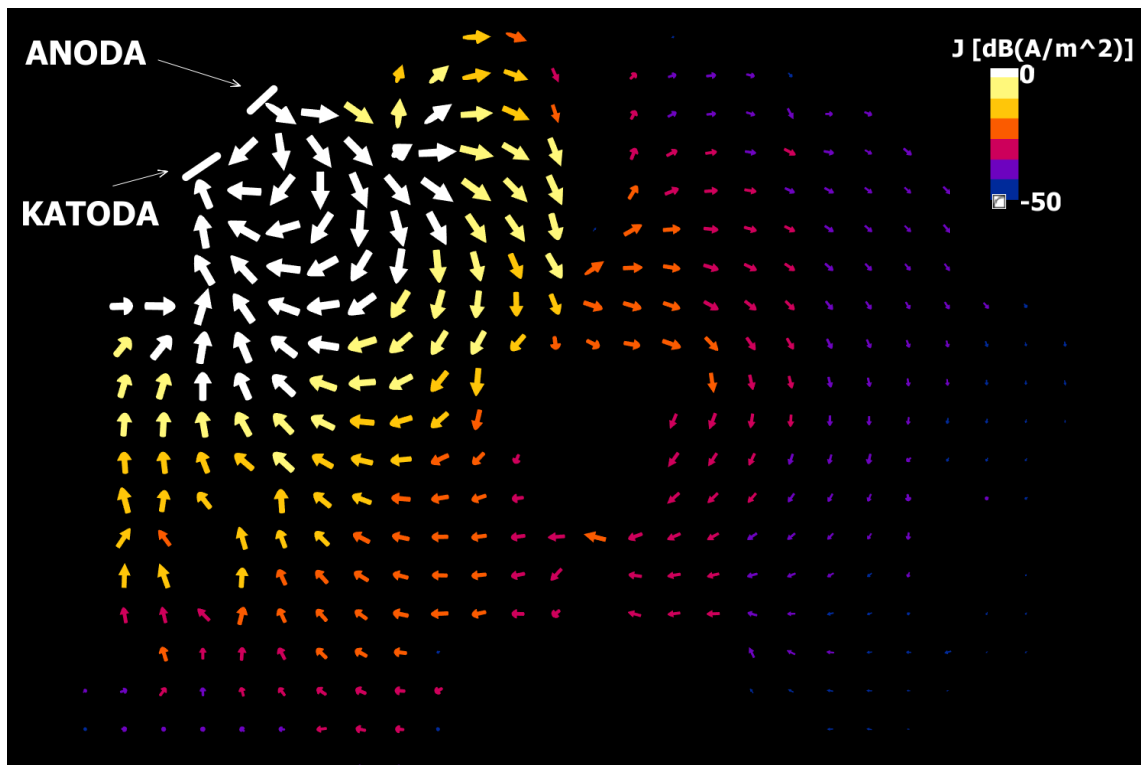
Tabulka 6: Hodnoty dosahované proudové hustoty a hustoty náboje

Proud (A)	Délka trvání pulzu (μs)	Proudová hustota J ($\text{A}\cdot\text{cm}^2$)	Hustota náboje ($\text{C}\cdot\text{m}^2$)
0,100	400,000	4,724	18,890
0,075	400,000	3,543	14,170
0,050	400,000	2,362	9,440
0,025	400,000	1,181	4,720

8.1.1 Pole proudové hustoty a napětí

Pro porovnání mezi modely byla stanovena hodnota proudové hustoty $0,472 \text{ A}\cdot\text{cm}^2$, která odpovídá proudové hustotě při aplikaci proudu 1 mA. Dále bylo sledováno, jaký největší možný objem ve tkáni zastupuje. Výsledky můžeme vidět v přílohách A (tabulka A3), B (tabulka B6) a C (tabulka C5). Z výsledků pozorujeme, že s menší amplitudou budícího proudu klesá také objem, ve kterém proudová hustota ve tkáni šedé hmoty překračuje námi zvolenou prahovou hodnotu. Nejvyšších hodnot objemu proudové hustoty překračující ve tkáni šedé hmoty tuto hranici dosahujeme u modelu základního, nižších u modelu s cévou a nejnižších u modelu s fyziologickým roztokem. Vizualní porovnání pro každý model je pak uvedeno v přílohách E (obrázek E2, E4 a E6) a F (obrázek F5 až F8),

Při pohledu na reálný model je patrné, že pole proudové hustoty je značně ovlivněno jeho geometrií. Na obrázku 20 vidíme rozložení pole proudové hustoty v reálném modelu při stimulaci proudem 100 mA vyjádřené v decibelech. Pozorujeme, že pole proudové hustoty je ovlivněno geometrií mozkové tkáně, ovšem úbytek proudové hustoty je ve vzdálenější hemisféře oproti místu simulace 10 000 až 100 000 násobný (úbytek přibližně 40 až 50 dB) a nejvyšších hodnot proudové hustoty dosahujeme v oblasti stimulačního páru.

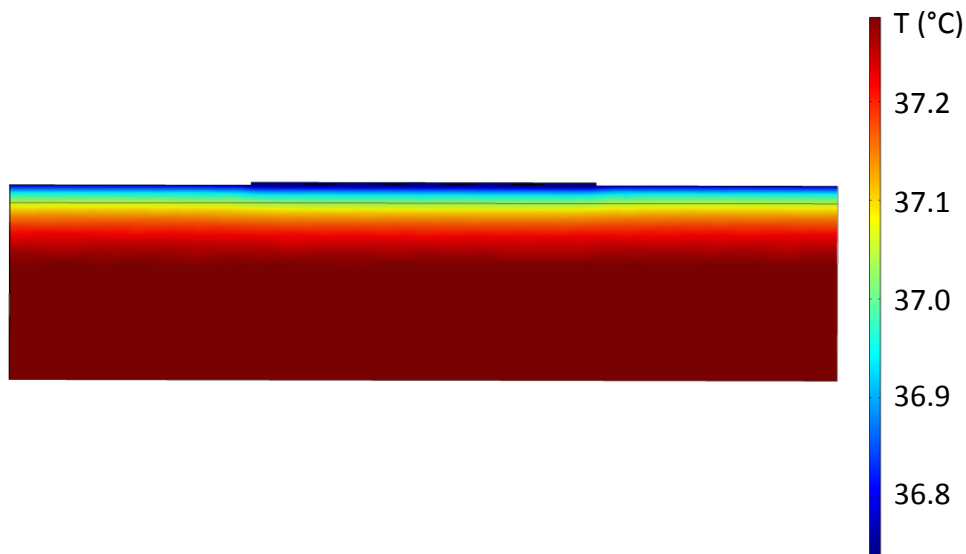


Obrázek 20: Průběh proudové hustoty v reálném modelu

Nejvyšších hodnot napětí na elektrodách bylo dosahováno u základního modelu. Napětí se blížila k hodnotě až 400 V (tabulka A5), což je také maximální rozsah přístroje pro stimulaci využívaného ve FN Motol. Napětí dosahovaná u modelu s cévou a fyziologickým roztokem dosahovala nižších hodnot a jsou znázorněná v tabulkách B8 a C7. V případě reálného modelu byla stimulační napětí určena pomocí simulátoru COMSOL a jsou uvedena v tabulce 5 v kapitole 7.2.3.

8.2 Poškození tkáně teplotou

Při výpočtu rozložení teplotního pole byla u všech modelů nejdříve provedena simulace ustáleného stavu, která nám udává, jak by vypadalo teoretické rozložení teploty po ustálení v nekonečném čase (vyjma modelu v programu Sim4Life, kde nebylo třeba provádět zvlášť simulaci ustáleného stavu). Pro ilustraci můžete vidět rozložení teploty v základním modelu na obrázku 21:



Obrázek 21: Simulace ustáleného stavu rozložení teploty v celém numerickém modelu

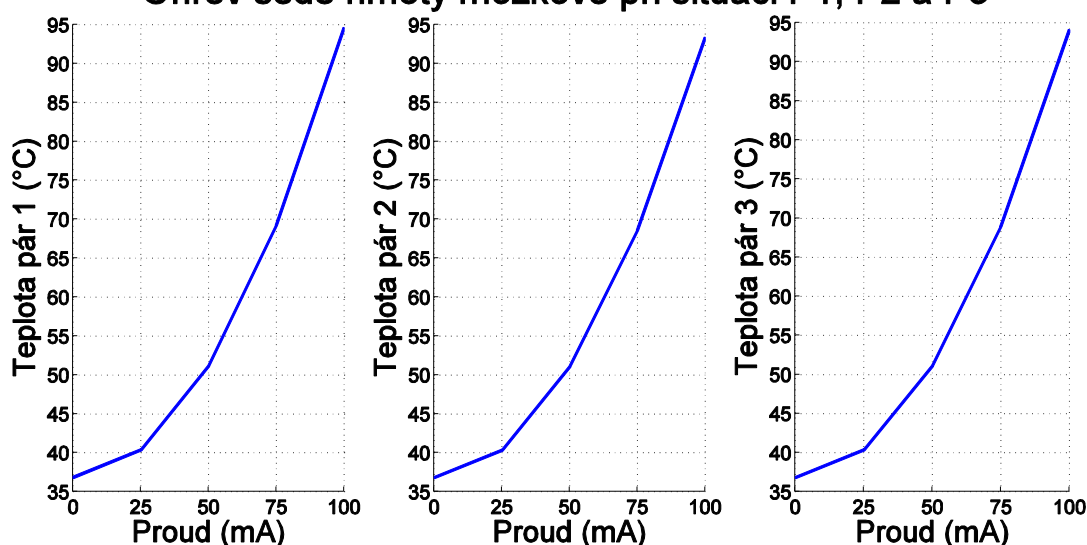
Bílá hmota mozková je nejteplejší vrstvou, kdy dosahuje teplot až 37,3 °C, což je dáno příspěvkem tepla generovaného metabolismem. Teplota modelu se snižuje směrem k povrchu, kde se šedá hmota mozková stýká se vzduchem, který ji lehce ochlazuje pod hranici 37 °C (přesněji na hodnotu 36,8 °C). Elektrodotový pásek se pak prohřívá téměř až na hodnotu teploty kontaktního média – šedé hmoty. Rozložení teploty bylo velmi podobné ve všech třech numerických modelech. Teplota povrchu modelu se nejvíce blížila 37 °C v případě modelu s cévou, což je zapříčiněno její schopností rychle stabilizovat teplotní výkyvy pomocí průtoku krve. Při simulaci teplotního ohřevu zapříčiněného stimulací, bylo vycházeno právě z rozložení teplotního pole v ustáleném stavu. Postupně bylo naměřeno pět hodnot teploty pro stimulační proudy 0 mA (počáteční stav), 25 mA, 50 mA, 75 mA a 100 mA. Hodnoty maximálních ohřevů byly odečítány pro každý model individuálně pomocí zvolené přímky v určité hloubce tkáně šedé hmoty, kde se objevovaly maximální hodnoty teploty. Ve tkáni bílé hmoty nebyly pozorovány žádné nárůsty teploty.

Nakonec bylo sledováno, za jak dlouhý časový okamžik poklesne teplota ve stimulované tkáni (popřípadě cévě a fyziologickém roztoku) alespoň pod hranici 39 °C, což je hodnota teploty, jež pro mozkovou tkáň neznamená nebezpečí poškození, či funkčních změn.

8.3 Základní model

Dosahovaný maximální ohřev je zaznamenán na obrázku 22. Důvodem, proč nebyly křivky zařazeny do jednoho grafu je, že teplotní rozdíly vzhledem k vzdálenosti elektrod se pohybují v řádech desetin stupňů a v daném rozsahu by křivky téměř splývaly dohromady. Přesto můžeme konstatovat, že maximálního ohřevu bylo dosaženo při stimulaci prvního páru elektrod a se zvětšující se vzdáleností ohřev tkáně mírně klesal. Přesné hodnoty teploty odečtené ze simulátoru COMSOL jsou pak zaznamenány v příloze A v tabulce A1.

Ohřev šedé hmoty mozkové při situaci P1, P2 a P3



Obrázek 22: Grafy ohřevu po stimulaci párů P1, P2 a P3, varianta základního modelu

Z grafů je patrné, že se zvyšujícím se proudem stoupá teplota tkáně pod elektrodou. Simulace udávají, že po ukončení jedné stimulační sekvence je v případě základního modelu ve tkáni, při aplikaci proudu o amplitudě 100 mA, teplota překračující 90 °C. Z tabulky A1 vyčteme, že rozdíly v ohřevu tkáně mezi jednotlivými stimulačními páry jsou největší mezi prvním a třetím elektrodovým párem. Maximální rozdíl teploty při proudu 100 mA zde činil 1,2 °C.

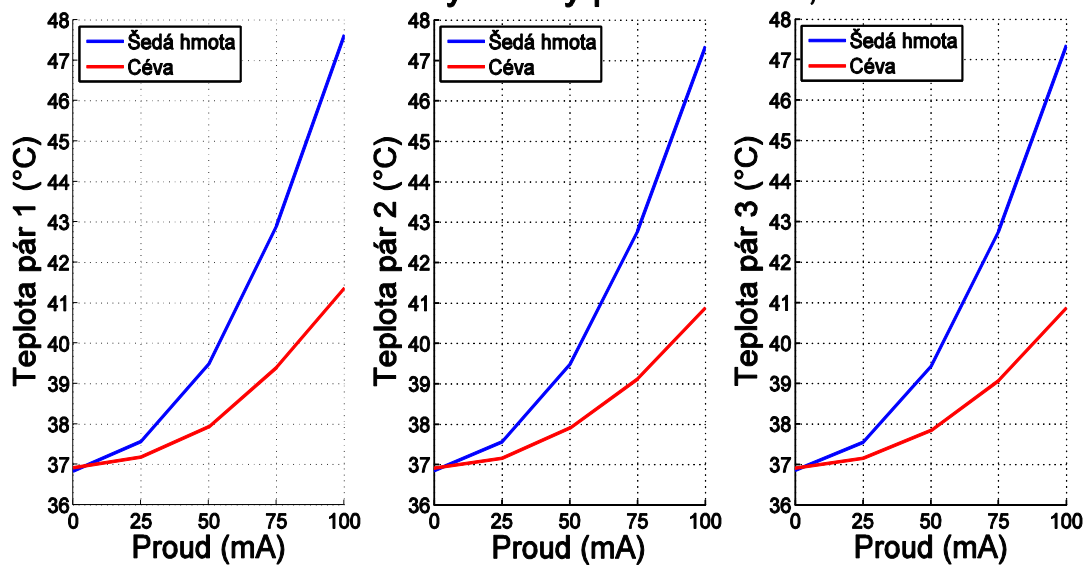
Z tabulky A2 vidíme, že s větší amplitudou stimulačního proudu stoupá doba potřebná na ochlazení tkáně a tím pádem možnost jejího poškození. Nejdelší doba nutná k ochlazení tkáně byla přibližně 0,7 s, ovšem již při proudech o poloviční amplitudě 50 mA tato doba poklesá na hranici 0,15 s.

Dále pozorujeme, že se stoupajícím stimulačním proudem narůstá celkový objem tkáně, kde teplota přesahuje hranici 39 °C (tabulka A4). V nejhorším případě (proud 100 mA) se jedná až o 10,6 mm³ zasažené tkáně ale již při proudu 50 mA činí tato oblast 3,2 mm³, což je značný pokles. Při proudu 25 mA se pak jedná pouze o oblast velikou 0,2 mm³.

8.4 Model s cévou

Díky namodelované cévě a jejímu odvodu tepla pomocí proudění krve bylo dosaženo snížení maximální teploty v šedé hmotě o téměř 43 stupňů. Jelikož céva nevyplňovala kompletně celý prostor pod elektrodami, docházelo v okolní šedé hmotě (která byla ve styku s ploškami elektrod) k ohřevům o několik stupňů vyšším, než v samotné cévě (obrázek 23). Přesné hodnoty odečtených maximálních teplot jsou zaznamenány v tabulce B1, B2 a B3 (příloha B). Na obrázku E3 v příloze E pak můžeme vidět rozložení teplotního pole a jeho ovlivnění, zapříčiněné tokem krve v cévě.

Ohřev šedé hmoty a cévy při situaci P1, P2 a P3

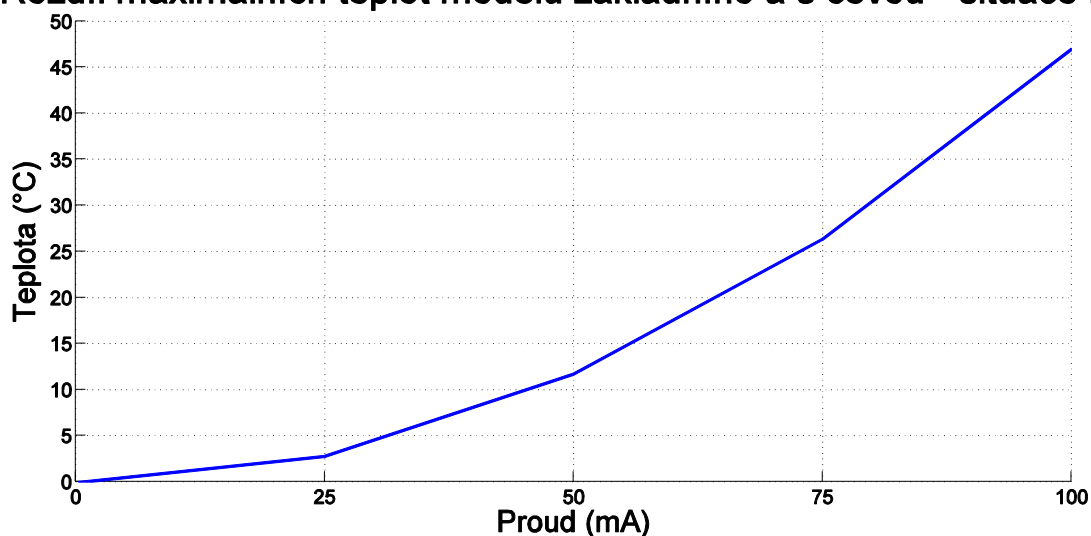


Obrázek 23: Grafy ohřevu po stimulaci párů P1, P2 a P3, varianta s cévou

Ze získaných dat vidíme, že maximální hodnota teploty v šedé hmotě modelu s cévou se blíží k 48 °C, přičemž v cévě ohřev vystoupal maximálně na 41,3 °C. Oproti základnímu modelu se jedná o značné snížení teploty v řádu desítek stupňů. Rozdíl maximálních teplot ve tkáni šedé hmoty u modelu s cévou a základního modelu můžeme vidět na obrázku 24. Rozdíly mezi jednotlivými páry jsou i zde minimální, proto byl vyneseno do grafu pouze případ P1.

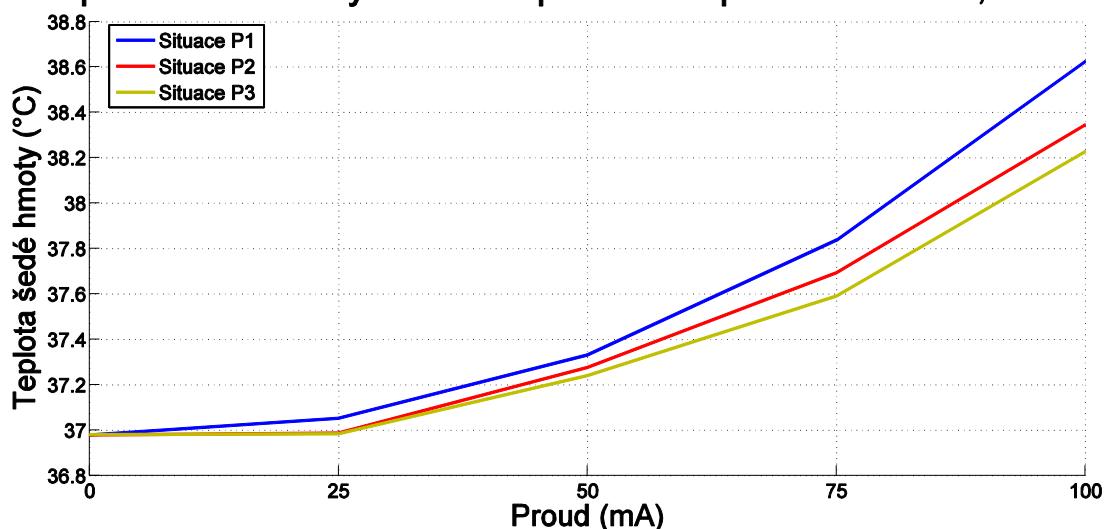
Nejvyšších hodnot teploty bylo dosaženo při stimulaci prvním párem elektrod, při stimulaci vzdálenějšími páry se teplota snižovala. Navíc, dle tabulky B4 v příloze B můžeme vidět, že ochlazení pod 39 °C je velice rychlé, nejpozději do 0,043 s teplota v šedé hmotě mozkové klesá pod zvolenou hranici a při stimulaci proudy o amplitudě 25 mA dokonce nedochází k překročení této hodnoty. V případě cévy je návrat k bezpečným teplotám ještě rychlejší a teplota 39 °C je překročena až při stimulaci proudy o amplitudě 75 mA (tabulka B2 a B5). Dále byla odečtena sada hodnot teploty šedé hmoty těsně pod cévou (obrázek 25). Z obrázku vidíme, že po stimulaci dochází k maximálnímu teplotnímu nárůstu o 1,6 °C a ani při proudu 100 mA nebylo dosaženo teplot, které by pro mozkovou tkáň mohly být nebezpečné.

Rozdíl maximálních teplot modelu základního a s cévou - situace P1



Obrázek 24: Graf rozdílu teplotního ohřevu základního modelu a modelu s cévou pro situaci P1

Teplota šedé hmoty mozkové pod cévou při situacích P1, P2 a P3



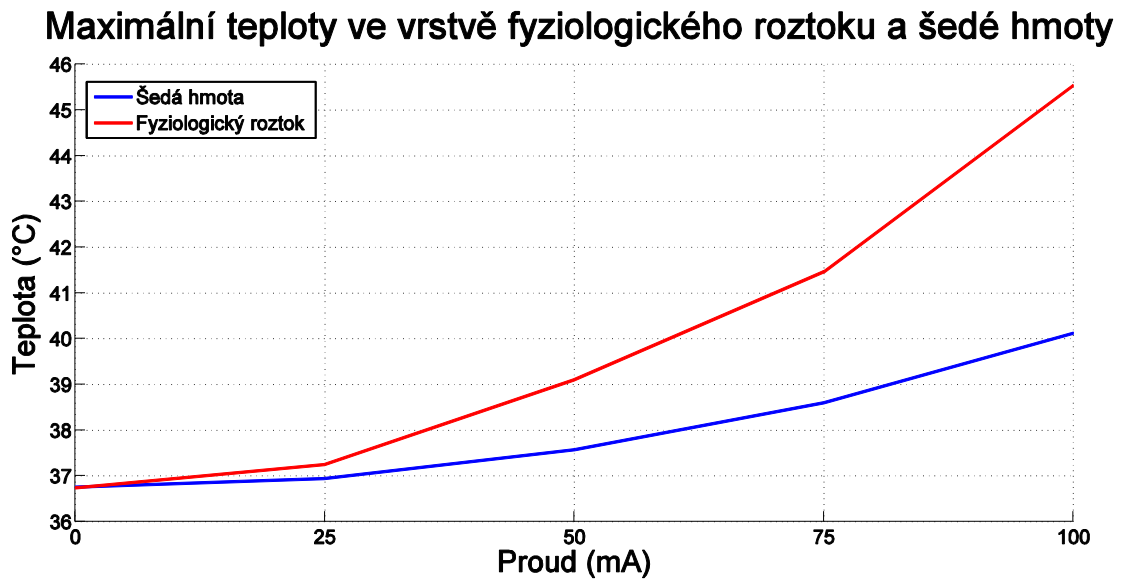
Obrázek 25: Graf teplotního ohřevu pod cévou po stimulaci párů P1, P2 a P3

Jak je patrné z tabulky B7, u modelu s cévou dosahujeme oproti základnímu modelu menších hodnot objemů tkáně, která se ohřívá nad hranici 39 °C. Nejvyšší možné hodnoty byly zaznamenány při proudech 100 mA, a to přibližně 1,3 mm³.

8.5 Model s fyziologickým roztokem

Z výsledků simulací je patrné, že aplikace vrstvy fyziologického roztoku způsobí citelné snížení maximální teploty oproti základnímu modelu a to až o 54,5 °C, což je ještě větší pokles teploty, než byl pozorován u modelu s cévou. V samotném fyziologickém roztoku taktéž docházelo k ohřevu a to až na hodnotu 45,54 °C. Za krátký časový okamžik (0,041 s) ovšem

dochází k jeho ochlazení (tabulka C4, příloha C). Ochlazení zde není tak rychlé jako v případě cévy. Teplotní ohřev vrstvy fyziologického roztoku a šedé hmoty můžeme vidět vyobrazený na obrázku 26 níže. Přesné hodnoty jsou pak zaznamenány v tabulkách C1 a C2.

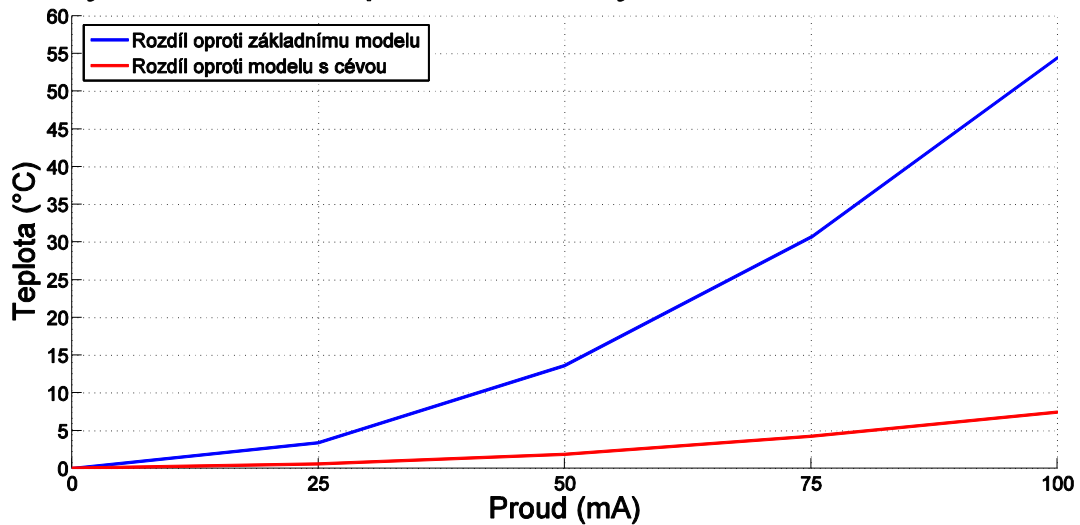


Obrázek 26: Graf teplotního ohřevu modelu s fyziologickým roztokem po stimulaci páru P1

Z obrázku 26 je patrné, že při stimulaci proudem s amplitudou 100 mA bylo dosaženo maximální teploty v mozkové tkáni přibližně 40 °C. Pokles teploty pod hranici 39 °C registrujeme po 0,1 s (tabulka C3). Při simulacích s nižšími amplitudami proudu tato hranice nebyla překonána. Pro porovnání, rozdíl v maximálních teplotách ve tkáni šedé hmoty oproti modelu s cévou a základnímu modelu pro případ stimulačního páru P1 můžeme vidět na obrázku 27. Z obrázku je patrný rozdíl teplot dosahovaných ve tkáni šedé hmoty oproti modelu základnímu (zmiňovaných 54,5 °C). Nejvyšší rozdíl ohřevu při porovnání s modelem obsahujícím cévu je 7,5 °C.

Teplotní pole se u tohoto modelu koncentruje spíše u přilehlých hran páru stimulačních elektrod, což je patrné na obrázku E5 v příloze E. Tato skutečnost je dána ovlivněním rozložení elektrického pole vrstvou fyziologického roztoku.

Rozdíly maximálních teplot dosahovaných v šedé hmotě mezi modely

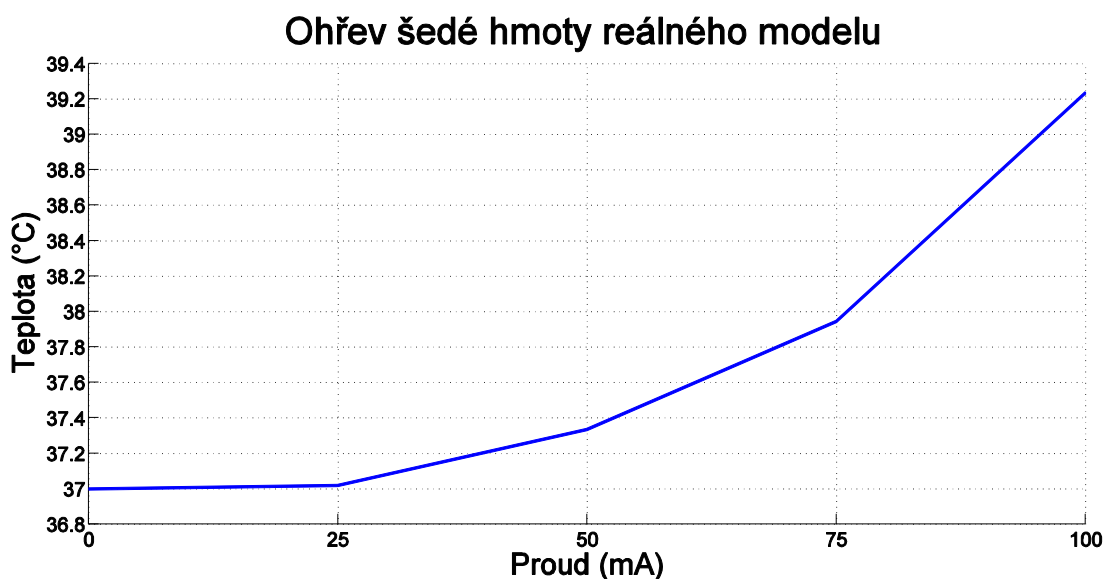


Obrázek 27: Graf porovnání teplotního ohřevu šedé hmoty se základním modelem a modelem s cévou pro stimulační pár P1

Proudové hustoty vyšší než námi zvolený práh se objevovaly pouze v médiu fyziologického roztoku (tabulka C5). Podobně tomu je v případě zasaženého objemu tkáně teplotou přesahující 39 °C, kdy zaznamenáváme pouze v 0,0346 mm³ šedé kůry mozkové, postižené teplotou přesahující tuto hodnotu (tabulka C6).

8.6 Reálný model

U reálného modelu byl maximální ohřev registrován znovu v okolí elektrod. Teploty dosažené ve tkáni můžeme vidět na obrázku 28. Zaznamenány jsou v tabulce D1 (příloha D). Vidíme, že maximální teplota v šedé hmotě činila přibližně 39,2 °C. Po ukončení stimulace tato teplota téměř ihned klesá zpět pod hranici 39 °C. Konkrétně ochlazení trvalo 0,008 s (tabulka D2). Zasažený objem tkáně touto teplotou je minimální, až zanedbatelný (jako v případě modelu s fyziologickým roztokem v simulátoru COMSOL). Při srovnání výsledků s odpovídajícím numerickým modelem v simulátoru COMSOL (s fyziologickým roztokem), můžeme pozorovat snížení maximálních teplot ve tkáni šedé hmoty o 0,42 °C.



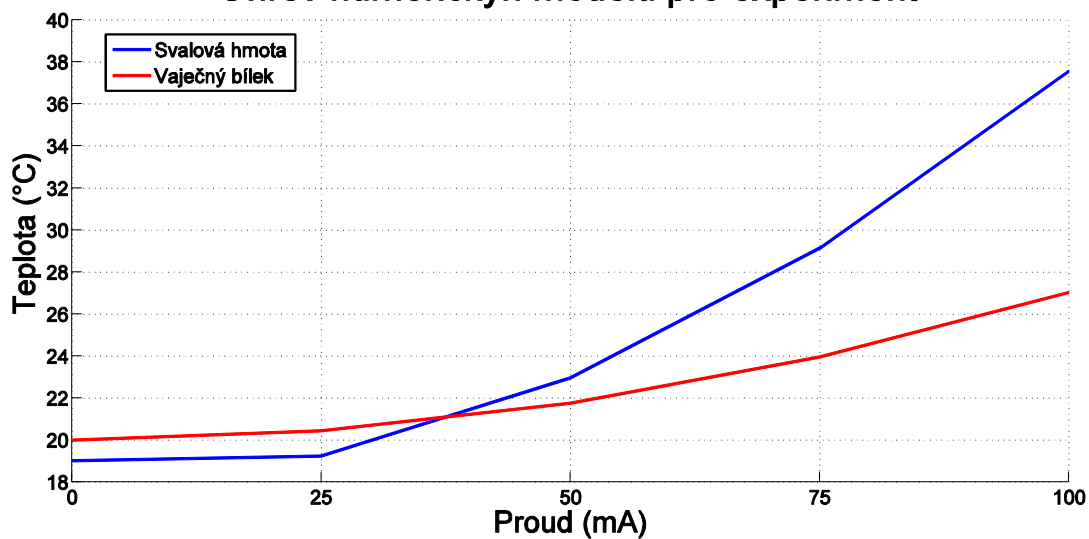
Obrázek 28: Graf ohřevu po stimulaci reálného modelu, stimulační pár P1

Simulátor Sim4Life navíc disponuje automatickým výpočtem koeficientu poškození tkáně CEM_{43} . Vzhledem k dosaženým maximálním teplotám při simulacích ovšem můžeme konstatovat, že jeho hodnota vyšla v každém případě nulová a poškození tkáně se zde neobjevilo. Vizuální porovnání ohřevů pod elektrodami a proudové hustoty v závislosti na stimulačním proudu lze vidět v příloze F na obrázcích F1 až F8.

8.7 Modely pro experiment

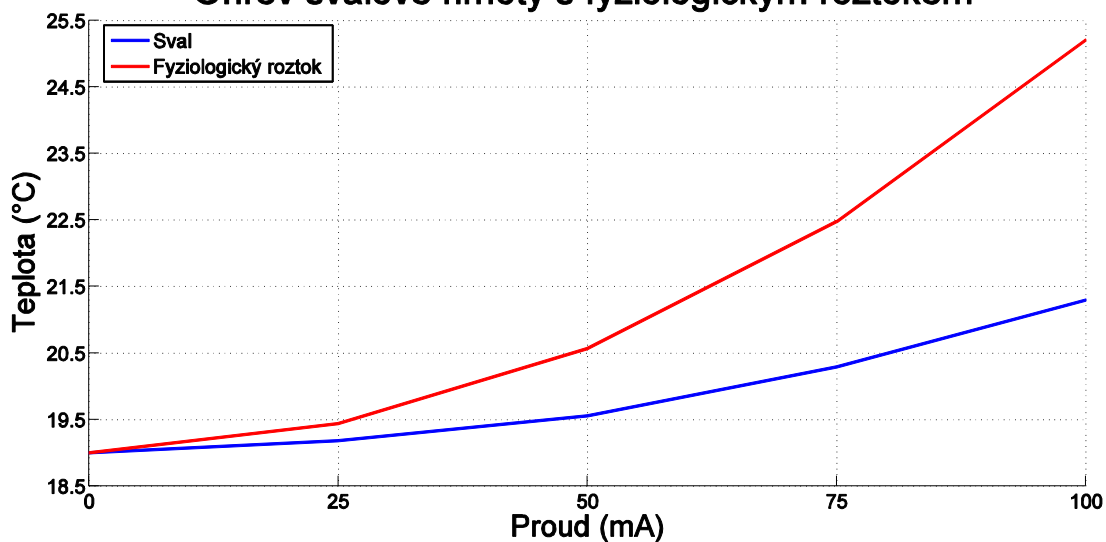
Při simulacích ohřevu u modelů připravených pro účely experimentu byly provedeny simulace shodně, jako v případě modelu s fyziologickým roztokem a základního modelu, pouze při nastavení počátečních teplot bylo využito z dat naměřených v průběhu experimentu (více informací o experimentu a měření počátečních teplot pro numerické simulace je popsáno v kapitole 9). Hodnoty ohřevu modelu můžeme vidět na obrázcích 29 a 30, kde jsou vyneseny ohřevy obou numerických modelů se svalovou hmotou a jednoho modelu reprezentující vaječný bílek. Mezi jednotlivými stimulačními páry v rámci stejného prostředí nebyly pozorovány žádné výrazné změny v dosažených maximálních hodnotách teploty, podobně jako u základního modelu mozkové tkáně. Proto do grafu vynášíme pouze ohřev pro stimulační pár P1. Z obrázků 29 a 30 vidíme, že u modelu s fyziologickým roztokem pozorujeme znovu snížení maximálních teplot. V porovnání se svalovou hmotou, menší ohřev registrujeme v případě bílku a to i přes to, že počáteční hodnota teploty bílku byla o 1 °C vyšší.

Ohřev numerických modelů pro experiment



Obrázek 29: Graf ohřevu svalové hmoty a vaječného bílku pro stimulační pár P1

Ohřev svalové hmoty s fyziologickým roztokem



Obrázek 30: Graf ohřevu svalové hmoty pro stimulační pár P1, varianta s fyziologickým roztokem

9 Experiment

9.1 Stimulační přístroj

K provádění ESM se ve FN Motol využívá přístroj Nicolet Endeavor CR. Mimo možnost snímání různých druhů biopotenciálů disponuje také několika stimulátory, konkrétně proudovým, sluchovým a zrakovým stimulátorem. Pro ESM se využívá proudového stimulátoru, jež je schopen dodávat stimulační proudy a napětí obdélníkového průběhu o intenzitě až 100 mA či 400 V. V našem případě bylo využito proudového buzení.

9.2 Metody experimentu

V průběhu experimentu byl za pomoci termokamery FLIR E60 snímán povrch stimulovaných vzorků biologické tkáně. Jakožto vzorek biologické tkáně posloužilo vepřové maso, u kterého byly provedeny stimulace před a po aplikaci fyziologického roztoku. K obrazovému zpracování byl využit software Research IR 4.30.1, který sloužil také k on-line propojení kamery s počítačem. Bylo provedeno několik videozáznamů stimulované tkáně o délce minimálně 15 vteřin. Emisivitu jsme nastavili jako $\epsilon_m = 95$ a snímání bylo prováděno ve vzdálenosti 25 cm nad povrchem vzorku. Teplotní citlivost termokamery se pohybuje v rámci setin stupně, přesněji $<0,05$ °C a její rozlišení dosahuje 320x240 pixelů. Teplota je stanovena s nejistotou $\pm 2\%$ měřené hodnoty. Okolní teplota v místnosti byla určena za pomoci digitálního teploměru DTM 3000 jako 25 °C, počáteční teplota masa a elektrodového stripu kolísala rozmezí 18-19 °C (teplota povrchu masa se postupem času mírně zvyšovala, až se po čas experimentu ustálila přibližně na zmíněných 19 °C), teplota použitého fyziologického roztoku činila 19 °C. Ověření účinků stimulace proběhlo taktéž na vaječném bílku, kde bylo sledováno, zda po stimulaci nedochází ke koagulaci bílkovin. Počáteční teplota bílku se pohybovala na úrovni 20 °C. Zapojení soupravy pro provádění experimentu lze vidět na obrázku G2, G3 a G5 v příloze G. Stimulace byla prováděna v bipolárním režimu, přičemž jsme při měření využili zapojení od nejbližšího po nejvzdálenější pár stripu.

Nejdříve byl naměřen ohřev po aplikaci jednoho stimulačního průběhu pro amplitudy stimulačního proudu 25, 50, 75 a 100 mA. Dále probíhalo sledování tepelných účinků stimulace při aplikaci deseti průběhů v rozmezí 10 a 5 vteřin. Ke stimulaci byl využit elektrodový strip se čtyřmi elektrodami (obrázek G4 v příloze G).

9.3 Výsledky experimentu

Z provedeného měření vyplývá, že při aplikaci jediného pulzu nelze určit velikost ohřevu ve tkáni pod elektrodou. Měření termokamerou nám neumožňuje pohled na maximální teploty pod elektrodami a ve tkáni, snímáme pouze teplotu povrchu. Navíc, vzniklé maximální ohřevy se zde objevují pouze po velice krátké časové okamžiky v rámci desetin až setin vteřiny. Termokamera prováděla videozáznam o frekvenci třiceti snímků za vteřinu, tudíž snímání

jednotlivých snímků probíhalo s intervalem přibližně 0,033 s. Jeden stimulační impulz trvá přesně 0,03 s, tudíž vidíme, že se pohybujeme na hraně rozlišovací schopnosti zařízení.

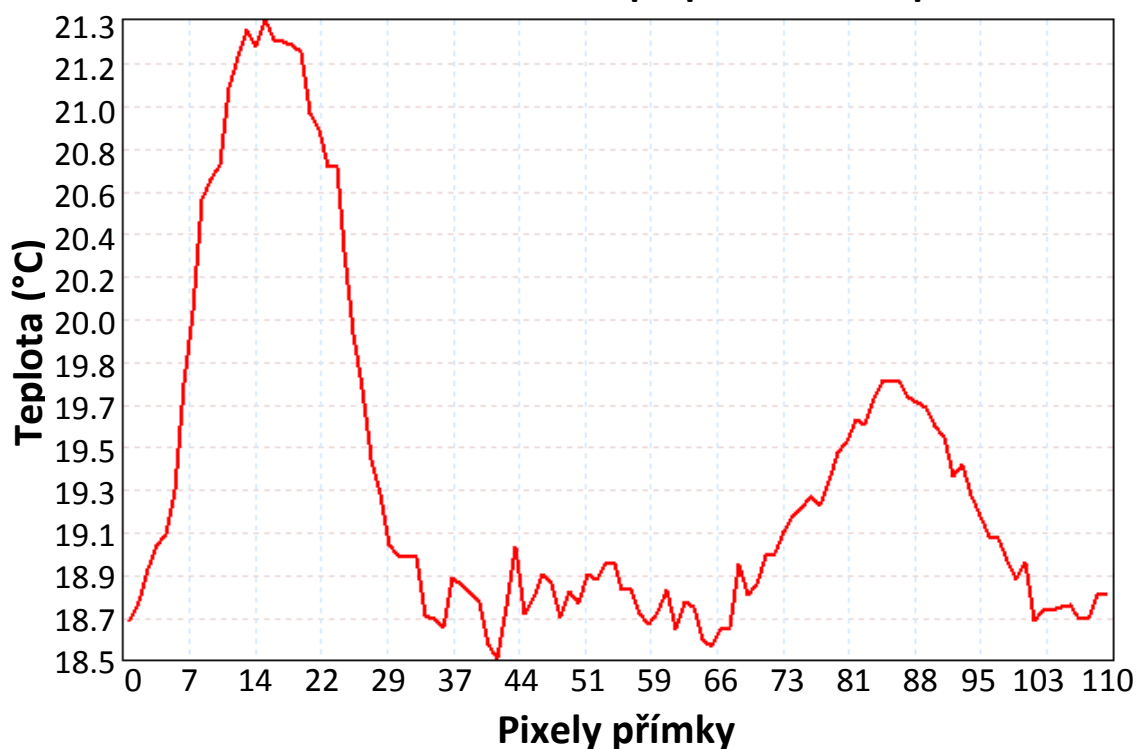
Pokud porovnáme rozdíly povrchové teploty elektrodového stripu po stimulaci prvního elektrodového páru naměřené termokamerou s odečtenými hodnotami z odpovídajícího numerického modelu v simulátoru COMSOL (tabulka 7), vidíme, že se téměř shodují. To ovšem platí pouze pro případ stimulace bez použití fyziologického roztoku, po jeho přidání již nezaznamenáváme žádné rozdíly v ohřevu na povrchu stripu.

Tabulka 7: Porovnání hodnot ohřevu povrchu stripu naměřených při experimentu a zjištěných v simulátoru pro první stimulační pár P1

Stimulace (mA)	Měření Termokamerou (°C)			COMSOL (°C)
	Proud	Teplota před stimulací	Teplota po stimulaci	Rozdíl teplot povrchů
100,000	18,000	18,900	0,900	0,896
75,000	17,400	18,000	0,600	0,504
50,000	19,100	19,400	0,300	0,224
25,000	17,400	17,500	0,100	0,060

V rámci experimentu jsme dále aplikovali deset stimulačních průběhů v rozestupu 1 s a 0,5 s. Zde již byl ohřev zřetelný a po oddálení elektrodového stripu bylo možné pozorovat ohřev také pod elektrodami. Vzhledem k prodlevám při odstraňování stripu ovšem ve tkáni docházelo k postupnému ochlazení a změřená teplota jejího povrchu, neodpovídala maximálním hodnotám ohřevu, který se zde objevoval. Ilustraci ohřevu tkáně a elektrodového stripu můžeme vidět na obrázcích G7, G8 a G9. Při stimulaci s prodlevou 1 vteřiny byly zaznamenány nižší hodnoty ohřevu, než při stimulaci s prodlevou 0,5 vteřiny. Vidíme tedy, že kratší časová prodleva mezi stimulacemi ovlivňuje tepelnou normalizaci tkáně. Nejvyšších hodnot ohřevu tkáně a stripu bylo dosahováno při aplikaci proudů s nejvyšší amplitudou, tedy 100 mA. Nárůst teploty na stripu činil až 3,5 °C a na povrchu tkáně se jednalo o ohřev 2,5 °C. Tyto hodnoty postupně klesají s amplitudou stimulačního proudu a při 50 mA již činily 1 °C u stripu a 1,2 °C na povrchu masa. Při aplikaci fyziologického roztoku teploty po stimulaci dle předpokladů z výsledků numerických simulací poklesly. V případě stripu by naměřen maximální ohřev 2,7 °C a na povrchu masa 1,6 °C. V případě proudu 50 mA pak registrujeme ještě příznivější pokles teplot, než tomu bylo při stimulaci bez fyziologického roztoku. U stripu ohřev činil znovu 1 °C na povrchu masa ale již pouze 0,4 °C. Tyto hodnoty byly naměřeny při stimulaci prvního elektrodového páru, který odpovídá označení P1 (viz obrázek 17). Zde docházelo u anody a katody k symetrickému nárůstu teploty. Při stimulaci vzdálenějšími páry (označení P2 a P3) byl pozorován nárůst teploty pod anodou a pokles ohřevu pod katodou, což značí nerovnoměrnou distribuci elektrického pole. Nerovnoměrný ohřev při navýšení vzdálenosti mezi stimulačními elektrodami můžeme vidět na obrázku 31, kde je vyobrazen maximální ohřev stripu při stimulaci páru P2 proudem 100 mA.

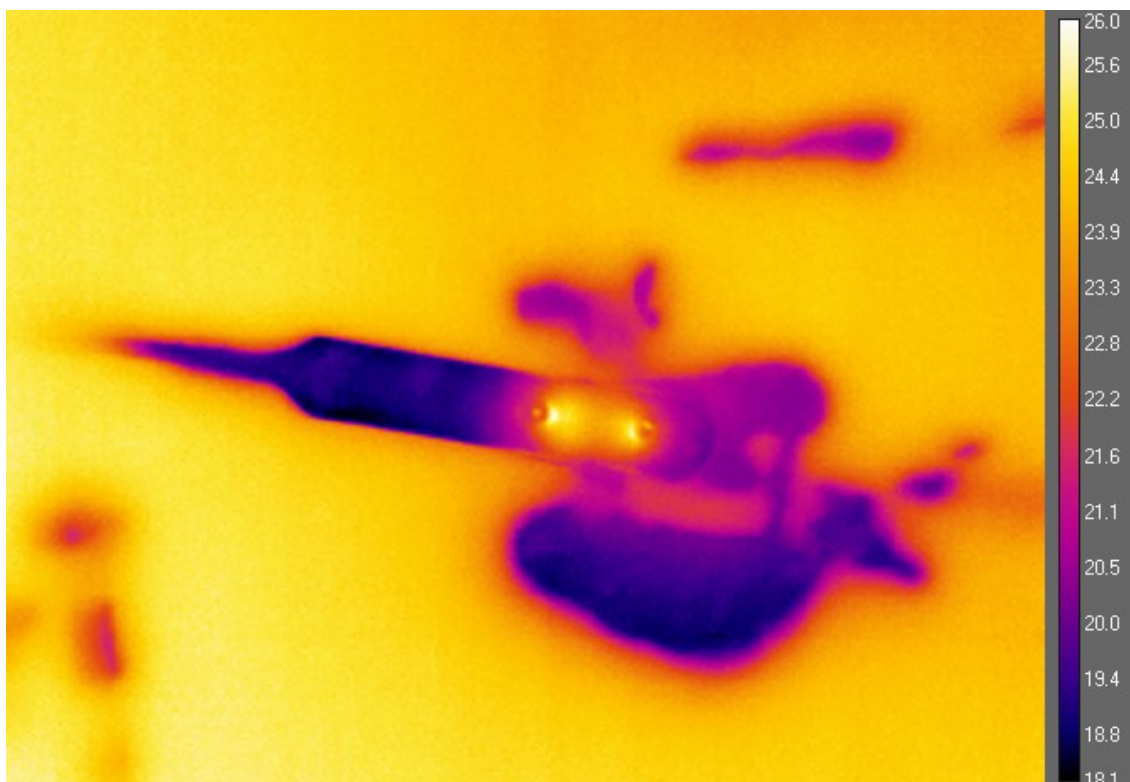
Ohřev elektrodového stripu při stimulaci páru P2



Obrázek 31: Nárůst teploty na elektrodovém stripu při stimulaci páru P2 proudem 100 mA. Hodnoty jsou odečtené z přímky, protínající elektrodový strip v polovině. Vysoký pík teploty odpovídá teplotě pod anodou, menší pík teplotě pod katodou

Na obrázku vidíme, že dochází k nerovnoměrnému zahřívání, kdy v oblasti anody pozorujeme dvojnásobné teploty, než u katody. V případě dalšího navýšení vzdálenosti mezi anodou a katodou (stimulační pár P3) docházelo znovu k nárůstu tepla v oblasti anody a poklesu teplot v okolí katody. Zde již byl rozdíl v ohřevu téměř 2,5 násobný.

Dále byl zkoumán účinek stimulace na vaječném bílku. Snahou bylo elektrodový strip umístit na bílek a provést stimulace spolu s měřením, ovšem elektrodový strip se do hmoty bílku ponořoval a snímání teploty bylo nežádoucím způsobem ovlivněno vrstvou bílku nad stimulačními elektrodami. Elektrodový strip byl tedy umístěn stimulačními elektrodami směrem k termokameře a na jejich povrch byla nanесena slabá vrstva bílku. Díky tomuto uspořádání bylo možné pozorovat prudké nárůsty teploty v okolí elektrod v době aplikace stimulačních impulzů. Z měření také vyplývá, že teplotní ohřevy ve vrstvě bílku byly maximální u přilehlých hran stimulačních elektrod, což jsme mohli pozorovat také v případě numerického modelu s fyziologickým roztokem v simulátoru COMSOL (obrázek E5 v příloze E). Pohled na rozložení teploty u vaječného bílku při stimulaci proudem 100 mA je pak zachycen na obrázku 32. Maximální teplota zachycená termokamerou pak činila 26 °C.



Obrázek 32: Rozložení teploty při stimulaci vaječného bílku, pohled na stimulační pár P1 při aplikaci stimulačního proudu 100 mA

Ačkoliv při měření nebyly zaznamenány teploty, indikující koagulaci bílkovin, po ukončení stimulace byl na povrchu stimulačních elektrod znatelný bílý shluk tkáně, což je zachyceno na obrázku G10 (příloha G). To nám tedy napovídá, že v místě styku elektrod s vrstvou vaječného bílku docházelo k ohřevům daleko vyšším, než které byly zaznamenány termokamerou a tyto ohřevy byly dostatečné, aby způsobily degradaci bílkovin. Je nutno dodat, že vrstva naneseného bílku byla tenká a pole proudové hustoty se v tomto případě koncentrovalo pouze v okolí elektrod, vodivě spojených právě tenkou vrstvou bílku.

Vzhledem ke koagulaci bílkovin byla po provedení experimentu v simulátoru COMSOL vytvořena simulace, která reflektovala výše uvedenou situaci, kdy pod elektrodami byla namodelována pouze velmi tenká vrstva s vlastnostmi vaječného bílku. Výsledky simulace ukazují na to, že při tomto uspořádání ve stimulované tkáni dochází se zmenšováním vrstvy k vysokému nárůstu teploty v okolí elektrod. V případě velikosti vrstvy bílku 0,2 mm až 0,1 mm se ohřev pohyboval na hranici 100 °C až 200 °C, což jsou teploty, které zapříčiní degradaci bílkovin vaječného bílku.

10 Diskuse

Hlavním zjištěním této práce je, že při elektrické stimulaci, využívané k mapování epileptogenního ložiska, dochází ve tkáni šedé hmoty při využití stimulačních proudů o vyšší amplitudě budícího impulsu k nárůstu teploty. Teplotní ohřev nevykazuje lineární závislost, u všech numerických modelů pozorujeme značný nárůst teploty po překročení stimulačního proudu 25 mA. Dle dosažených výsledků za pomoci numerických simulátorů, můžeme u zhotovených numerických modelů pozorovat, že ohřev nezávisí pouze na amplitudě proudového impulsu, nýbrž také na geometrii a vlastnostech tkáně, která je stimulací ovlivněna. Rozhodujícími vlastnostmi pak jsou perfuze, vodivost a měrná tepelná kapacita. Se zvyšující se vodivostí Jouleův ohřev narůstá, což vyplývá z rovnice 1.6. Proto registrujeme u modelu s fyziologickým roztokem spíše ohřev právě ve vrstvě fyziologického roztoku, než v šedé hmotě. Totéž dle studie [21] platí také v případě tepelné kapacity materiálu, kdy s vyšší hodnotou této konstanty narůstá teplota vrstvy. Z tabulky 4 pozorujeme, že nejvyšší hodnotou C_p disponuje také vrstva fyziologického roztoku.

Zaměříme-li se nejprve na možné poškození tkáně v důsledku rozložení elektrického pole, dle našich výpočtů v tabulce 6 vidíme, že hustota prošlého náboje je nepoměrně menší, než prahová hodnota $52400 \text{ C}\cdot\text{m}^{-2}$ určená studií [20], při které se v mozkové tkáni studovaných myší objevují první léze. Díky tomu předpokládáme, že v souvislosti s aplikovaným proudem nehrozí ve tkáni nebezpečí jejího poškození. Stimulace je prováděna v bipolárním režimu, který by měl dle studie [13] vytvářet lokalizovaný tok spíše ve svrchních vrstvách modelu poblíž místa stimulace, což se v provedených simulacích potvrdilo. Z rozložení pole proudové hustoty modelů pozorujeme, že nejvyšších hodnot bylo dosaženo v okolí elektrod, kde také registrujeme nejvyšší hodnoty ohřevu. Při porovnání základního modelu, modelu se strukturou cévy a fyziologického roztoku zjišťujeme, že větších proudových hustot bylo dosaženo v prostředích s největší vodivostí, tj. v prostředí cévy a fyziologického roztoku. To způsobuje, že ve tkáni šedé hmoty nenabývá proudová hustota tak vysokých hodnot a tím pádem zde také dochází k menšímu ohřevu. Vizuální porovnání proudových hustot pro zjednodušené modely v simulátoru COMSOL je uvedeno v příloze E. Dle tabulek A3, A4, B6, B7, C5, a C6 v přílohách A, B, a C také vidíme, že v rámci jednotlivých modelů v simulátoru COMSOL pozorujeme nárůst objemu, ve kterém teplota překračuje 39°C spolu s nárůstem objemu, kde proudová hustota překračuje naši zvolenou minimální hodnotu $0,472 \text{ A}\cdot\text{cm}^{-2}$. Můžeme tedy říci, že u každého modelu s nárůstem proudové hustoty ve tkáni šedé hmoty pod elektrodou také stoupají hodnoty ohřevu tkáně.

Hodnocení tepelných účinků přímé elektrické stimulace mozkové tkáně nebylo doposud standardizováno a je předmětem výzkumu. Zároveň se v této oblasti potýkáme s nedostatkem dat, získaných měřeními pacientů, převážně se musíme spokojit pouze s animálními experimenty, či simulacemi. Otázkou ovšem zůstává, zda tato zjištění můžeme považovat za adekvátní vzhledem k porovnání s lidským organismem. Je patrné, že hodnotit poškození tkáně pomocí koeficientu CEM_{43} není v případě elektrických stimulací prováděných metodikou ESM vhodné, jelikož využití tohoto koeficientu je obvyklé především v oblasti hypertermie, kde se provádí dlouhodobější cílené prohřátí tkáně. V našem případě by koeficient vycházel nulový, či zanedbatelný a jeho hodnota by

tak nebyla vypovídající. V práci byla tedy na základě poznatků ze studie [21] stanovena hranice 39 °C, což je minimální hranice teploty, při níž může v mozkové tkáni docházet k funkčním změnám, což vnímáme jako nežádoucí.

Obecně největších ohřevů bylo dosahováno v okolí hrany elektrody, teplota ve tkáni pod středem elektrody nenabývala tak vysokých hodnot. Díky médiím, zastupující fyziologický roztok a krev v cévě bylo dosaženo redukce Jouleova tepla v prostředí šedé hmoty (jehož příspěvek vyjadřuje rovnice 1.6), jelikož v tomto případě docházelo ke snížení napětí na elektrodách (tabulka A5, B8 a C7 v přílohách A, B, C). Vzhledem k tomu, že Jouleův ohřev roste s druhou mocninou napětí, pozorujeme v simulátoru COMSOL značně odlišné hodnoty ohřevu šedé hmoty mezi jednotlivými modely. Nejnižších hodnot ohřevu v šedé hmotě bylo dosaženo u modelu s vrstvou fyziologického roztoku (aplikovaného v praxi při stimulacích), který v našem nastavení disponoval nejvyšší vodivostí a to $1,6 \text{ S}\cdot\text{m}^{-1}$. Zde byla při stimulačním proudu 100 mA zaznamenána teplota šedé hmoty 40,120 °C, kdy pokles teploty pod hranici 39 °C registrujeme za 0,043 s. Navíc, teplota 39 °C v šedé hmotě byla překročena pouze v případě stimulace proudem 100 mA. Hranice 40 °C, dosahovaná u tohoto modelu již může dle [21] znamenat mimo funkčních změn také riziko poškození buněk. Ovšem pokles teploty je zde velice rychlý a dle tvrzení zdroje [25], poškození tkáně bychom zaznamenali spíše u dlouhotrvajících ohřevů o nižší teplotě, než u poměrně intenzivních, leč krátkodobých stimulů.

Příznivého snížení ohřevu mozkové tkáně si můžeme povšimnout také v případě numerického modelu s cévou, kdy byly ve vrstvě šedé hmoty zjištěny maximální teploty pouze o 7,5 °C vyšší, než v případě modelu s fyziologickým roztokem. Hranice 39 °C je překročena až při stimulaci proudu o amplitudě 50 mA a jak můžeme vidět na obrázku 25, pod strukturou cévy se již objevují teploty, které nepředstavují pro mozkovou tkáň žádné riziko poškození. Navíc, jak simulace naznačují, krevní řečiště přispívá výraznou měrou k tepelné normalizaci odvodem tepla díky poměrně rychlému průtoku krve, což je zachyceno na obrázku E4 v příloze E a v tabulkách B4 a B5 (příloha B). Rozložení teplotního pole je ovlivněno směrem toku cévy, která nadbytečné teplo odvádí. Vzhledem ke složitosti cévního řečiště v oblasti mozkové tkáně také můžeme předpokládat odvod tepla vícero arteriemi či arteriolami v okolí místa stimulace a tím i rychlejší teplotní pokles, než udávají simulace. Dále, u modelu s cévou můžeme oproti základnímu modelu pozorovat snížení teploty v závislosti na odstupu stimulačního páru a tím pádem také snížení objemu tkáně kde proudová hustota přesahovala $0,472 \text{ A}\cdot\text{cm}^{-2}$ a teplotu 39 °C.

Nejvyšší hodnoty ohřevu a návratu teplot pod stanovenou hranici pozorujeme u základního modelu, tedy v případě, kdy byly stimulační elektrody umístěny pouze na šedou hmotu (tabulka A1 a A2 v příloze A). V tomto případě byly zjištěny vysoké hodnoty teploty šedé hmoty mozkové, které se pohybovaly nad hranicí 90 °C a mohly by být pro pacienta nebezpečné. Takový scénář by neměl v praxi nikdy nastat, ovšem daný model ukazuje, že je důležité dbát na to, aby elektrody v průběhu stimulace vykazovaly dobrý kontakt.

Shrnutím poznatků, získaných z numerických modelů v simulátoru COMSOL můžeme tedy konstatovat, že stimulace by nikdy neměla probíhat bez zajištění správného kontaktu za pomoci fyziologického roztoku. Ten pomáhá snížit maximální hodnoty teploty, objevující se v šedé hmotě

mozkové. V kombinaci s bohatým cévním řečištěm, jež se také výraznou měrou podílí na odvodu tepla, by poškození tkáně nemělo být znatelné ani při vysokých amplitudách stimulačního proudu do 100 mA. Vzhledem k tomu, že po stimulaci vyššími hodnotami proudů dochází určitou dobu ke stabilizaci teploty, je vhodné, aby se mezi aplikací pulzů alespoň po dobu 1 s vyčkalo.

Je nutné dodat, že vytvořené numerické modely jsou pouze aproximací reálného stavu s řadou omezení a zjednodušení. K definování tkání je využito materiálových konstant, které se mohou mírně lišit od skutečné hodnoty, ovšem v současné době pro nás představují nejlepší možnou alternativu. Za další podstatné zjednodušení můžeme označit geometrii modelů. Tento nedostatek byl překlenut vytvořením reálného modelu šedé a bílé hmoty mozkové, na základě segmentace snímků z MRI. Tento numerický model byl řešen v simulačním softwaru Sim4Life. Na základě dosažených výsledků vidíme, že maximální navýšení teploty ve tkáni šedé hmoty se pohybovalo v řádu 2 stupňů a nejvyšší možná hodnota při stimulačním proudu 100 mA vystoupala pouze na 39,2 °C, s velice rychlým ochlazením do 0,008 s (tabulka D1 a D2, příloha D). Koeficient CEM_{43} při všech provedených simulacích v programu Sim4Life vyšel nulový. Vzhledem k dosaženým výsledkům v simulátoru Sim4Life tedy lze tvrdit, že správně prováděná ESM, podle stimulačního paradigma FN Motol u pediatrických pacientů nezpůsobuje žádné poškození tkáně.

K ověření tepelných účinků při ESM proběhl experiment, kdy byl ohřev při stimulaci biologických tkání snímán za pomoci termokamery. Z dosažených výsledků vidíme, že při aplikaci jednoho sledu impulzů nejsme schopni termokamerou zachytit nárůst teploty pod elektrodovým stripem. Na druhou stranu, při porovnání teplotního ohřevu povrchu elektrodového stripu bylo zjištěno, že se naměřené hodnoty a simulované hodnoty pro první elektrodový pár (označovaný jako P1) podobají, což potvrzuje správnost našich simulací (tabulka 7, kapitola 9.3). Ohřev tkáně a elektrodového stripu pak byl na termografickém záznamu patrný až při několikanásobné stimulaci s maximálním rozstupem 1 vteřiny, ovšem ani tehdy nebylo možné ověřit, zda ve tkáni skutečně dochází k nárůstu teplot vypočtených simulátorem COMSOL. Nicméně, z měření vyplývá, že nejvyšších hodnot ohřevu bylo v rámci jednoho stimulačního páru dosahováno při stimulaci proudem s amplitudou 100 mA bez aplikace fyziologického roztoku. Při použití fyziologického roztoku a se snížením amplitudy proudu docházelo ke snížení ohřevu, což je taktéž ve shodě s provedenými simulacemi (viz obrázky 29 a 30).

Rovnoměrná distribuce teplotního a tím pádem také elektrického pole byla zaznamenána pouze v případě stimulace prvního elektrodového páru. Se zvyšováním rozestupu stimulačního páru (situace P2 a P3) docházelo při stimulaci k nerovnoměrnému ohřevu, kdy byly v okolí anody pozorovány až 2,5 krát vyšší teploty než u katody. V tomto případě tedy distribuce elektrického a teplotního pole neodpovídala teoretickým výsledkům provedených simulací, kdy pozorujeme ve všech případech rovnoměrnou distribuci elektrického a tepelného pole, s tendencí poklesu teploty při stimulaci párů P2 a P3. Výsledky numerických simulací tedy můžeme hodnotit jako správné pouze v případě stimulačního páru P1.

Z provedených simulací a měření vyplývá, že v prostředí bílku o tloušťce 5 mm simulací nebylo dosaženo teplot, které by mohly vést ke koagulaci bílkovin. Avšak na obrázku G10 v příloze G vidíme, že po stimulaci tenké vrstvy bílku na povrchu stimulačních elektrod k jistým nevrátným

změnám proteinů došlo. Je ovšem nutné dodat, že prostředí bílku zde vytvářelo pouze tenkou vodivou vrstvu mezi stimulačním elektrodovým párem, tudíž koncentrované pole proudové hustoty pravděpodobně vyvolalo krátkodobé lokální ohřevy, které termokamerou nebyly zaznamenány. Po provedení simulací v numerickém simulátoru COMSOL s nastavením tenké vrstvy vaječného bílku byla ovšem přítomnost vysokých hodnot teploty, přesahujících až 100 °C, potvrzena. Při stimulaci svalové tkáně (vepřového masa) a většího objemu bílku k tomuto jevu nedocházelo. Z obrázků 32 a E5 vidíme, že rozložení teplotního pole ve stimulovaném bílku a v šedé hmotě mozkové při aplikaci fyziologického roztoku se podobá. To značí, že při aplikaci vrstev s vyšší vodivostí v řádů až jednotek $S \cdot m^{-1}$ se rozložení teplotního pole koncentruje spíše u přilehlých hran elektrod stimulačního páru.

Celkově tedy můžeme monitoraci tepelných účinků za pomoci termovizního systému při provádění ESM označit za nevhodnou, pokud je naším zájmem určit přesné, maximální teplotní ohřevy ve stimulované tkáni pod elektrodami. Přesto měření poskytnulo cenné informace, díky kterým je možné potvrdit či vyvrátit souvislosti simulovaných numerických modelů se stimulací vzorků biologické tkáně. Z důvodu nerovnoměrného rozložení teplotního pole by bylo vhodné využívat k ESM pokud možno pouze nejbližší elektrodový pár.

11 Závěr

Na začátku práce byla v první řadě provedena rešerše aktuálního stavu, pojednávající o elektrických stimulacích a účincích elektrického pole spolu s tepelným polem na biologickou tkáň. Z rešerše je patrné, že se při hodnocení tepelných a elektrických účinků při provádění ESM u pediatrických pacientů potýkáme jak s nedostatkem informací, tak nedostatečnou metodikou jejich hodnocení. Napříč literaturou se také setkáváme s různými parametry stimulačního impulzu a způsobu buzení, přičemž z hlediska velikosti stimulačních amplitud pro vyvolání motorické odpovědi se vhodnější zdá buzení bipolární. Stimulační průběhy mají obecně obdélníkový tvar a vycházejí z tzv. Penfieldovy vysokofrekvenční kortikální stimulace.

Autor se v práci zabýval hodnocením tepelných a elektrických účinků na mozkovou tkáň při provádění ESM dle zcela nového paradigma, využívaného ve FN Motol. K ověření těchto účinků byly vytvořeny tři zjednodušené, vrstevnaté numerické modely v simulátoru COMSOL a jeden numerický model v simulátoru Sim4Life, který disponoval reálnou geometrií mozkové tkáně, zhotovenou za pomoci programu 3DSlicer. Díky zjednodušeným numerickým modelům bylo možné studovat vliv cévního řečiště a fyziologického roztoku na rozložení elektrického a teplotního pole v mozkové tkáni. Z výsledků simulací vyplývá, že díky aplikaci fyziologického roztoku (který je při stimulaci standardně aplikován) nebyly ani v jednom simulátoru zaznamenány tak vysoké hodnoty ohřevu, které by poukazovaly na poškození mozkové tkáně. Navíc, jak prokázaly provedené simulace, přítomnost krevního řečiště v blízkosti elektrod výrazně ovlivňuje rozložení teplotního pole a přispívá významnou měrou k tepelné normalizaci tkáně. Dále bylo zjištěno, že poškození mozkové tkáně z hlediska aplikovaného náboje během stimulace taktéž nehrozí. Pro ověření provedených simulací byl po vzoru FN Motol proveden experiment, kdy byly tepelné účinky při stimulaci vzorků biologických tkání (vepřové maso a vaječný bílek) měřeny za pomoci termokamery. Z provedeného experimentu vyplývá, že se částečně podařilo ověřit správnost simulací a to především v případě prvního stimulačního páru, kdy docházelo k symetrickému rozložení teplotního pole pod elektrodami. V souladu s provedenými simulacemi byl také pozorován pokles ohřevu po aplikaci fyziologického roztoku. Bylo taktéž zjištěno a potvrzeno simulátorem, že při stimulaci tenkých vrstev vaječného bílku docházelo ke koagulaci bílkovin, přičemž u dostatečných objemů bílku k tomuto jevu nedocházelo. Na druhou stranu, rozložení teplotního pole při stimulacích vzdálenějšími páry elektrod se ukázalo být nesymetricky rozložené, kdy pod anodou docházelo k vyšším ohřevům než pod katodou. Tento trend nebyl v numerických simulátorech zaznamenán. Na závěr je třeba zmínit, že měření ohřevu při ESM za pomoci termokamery nám poskytuje pouze omezený pohled na teplotní pole, snímané z povrchu elektrodového stripu. Pro měření maximálních teplot ve tkáni pod elektrodami je do budoucna třeba nalézt vhodnější způsob.

Cíle bakalářské práce autor považuje za splněné. Byly provedeny a zhodnoceny jak numerické simulace, tak experiment pro jejich ověření. Do budoucna se ovšem naskytá možnost pro vylepšení prováděného měření tepelných účinků při ESM.

Citovaná literatura

- [1] JACOBS, Julia, Tilin GOLLA, Malenka MADER, Björn SCHELTER, Matthias DÜMPELMANN, Rudolf KORINTHENBERG a Andreas SCHULZE-BONHAGE. Electrical stimulation for cortical mapping reduces the density of high frequency oscillations. *Epilepsy Research* [online]. 2014, roč. 108, č. 10, s. 1758–1769. ISSN 0920-1211. [cit. 2. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.09.022
- [2] TAIMOURI, Vahid, Alireza AKHONDI-ASL, Xavier TOMAS-FERNANDEZ, Jurriaan M. PETERS, Sanjay P. PRABHU, Annapurna PODURI, Masanori TAKEOKA, Tobias LODDENKEMPER, Ann Marie R. BERGIN, Chellamani HARINI, Joseph R. MADSEN a Simon K. WARFIELD. Electrode localization for planning surgical resection of the epileptogenic zone in pediatric epilepsy. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* [online]. 2013, roč. 9, č. 1, s. 91–105. ISSN 1861-6410, 1861-6429. [cit. 2. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1007/s11548-013-0915-6
- [3] WELLMER, Jörg, Ferdinand VON DER GROEBEN, Ute KLARMANN, Christian WEBER, Christian E. ELGER, Horst URBACH, Hans CLUSMANN a Marec VON LEHE. Risks and benefits of invasive epilepsy surgery workup with implanted subdural and depth electrodes. *Epilepsia* [online]. 2012, roč. 53, č. 8, s. 1322–1332. ISSN 1528-1167. [cit. 2. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03545.x
- [4] SCHUELE, Stephan U a Hans O LÜDERS. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *The Lancet Neurology* [online]. 2008, roč. 7, č. 6, s. 514–524. ISSN 1474-4422. [cit. 2. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(08)70108-X
- [5] ALARCÓN, Gonzalo. Electrical stimulation in epilepsy. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2005, roč. 116, č. 3, s. 716–717. ISSN 1388-2457. [cit. 4. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2004.11.002
- [6] ALARCÓN, Gonzalo a Antonio VALENTÍN. Cortical stimulation with single electrical pulses in human epilepsy. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2012, roč. 123, č. 2, s. 223–224. ISSN 1388-2457. [cit. 4. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2011.07.001
- [7] *Dětská neurologie: Parciální záchvaty (ložiskové, fokální, lokalizované)* [online]. Institut biostatistiky a analýz. [cit. 4. března 2016]. Dostupné z: <http://telemedicina.med.muni.cz/pdm/detska-neurologie/index.php?pg=epilepsie--klinikke-projevy--parcialni-zachvaty>
- [8] AMBLER, Zdeněk. *Základy neurologie: Učebnice pro lékařské fakulty*. Praha: Galén, 2011. 7 vyd. ISBN 978-80-7262-707-3.
- [9] TOGA, Arthur W. a John C. MAZZIOTTA. *Brain Mapping: The Methods* [online]. Academic Press, 2002. ISBN 978-0-08-052828-1. [cit. 4. března 2016]. Dostupné z: https://books.google.cz/books?id=6FjVzblI7NAC&printsec=frontcover&hl=cs&source=gs_atb#v=onepage&q&f=false

- [10] SIGNORELLI, Francesco, J. GUYOTAT, C. MOTTOLESE, F. SCHNEIDER, G. D'ACUNZI a J. ISNARD. Intraoperative electrical stimulation mapping as an aid for surgery of intracranial lesions involving motor areas in children. *Child's Nervous System* [online]. 2004, roč. 20, č. 6, s. 420–426. ISSN 0256-7040, 1433-0350. [cit. 4. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1007/s00381-004-0961-z
- [11] MATSUNAGA, Kaoru, Naoki AKAMATSU, Takenori UOZUMI, Eiichiro URASAKI a Sadatoshi TSUJI. Early and late inhibition in the human motor cortex studied by paired stimulation through subdural electrodes. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2002, roč. 113, č. 7, s. 1099–1109. ISSN 1388-2457. [cit. 4. března 2016]. [cit. 4. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/S1388-2457(02)00079-2
- [12] KURTHEN, Martin, Peter TRAUTNER, Timm ROSBURG, Thomas GRUNWALD, Thomas DIETL, Kai-Uwe KÜHN, Carlo SCHALLER, Christian E. ELGER, Horst URBACH, Kost ELISEVICH a Nash N. BOUTROS. Towards a functional topography of sensory gating areas: Invasive P50 recording and electrical stimulation mapping in epilepsy surgery candidates. *Psychiatry Research: Neuroimaging* [online]. 2007, roč. 155, č. 2, s. 121–133. ISSN 0925-4927. [cit. 4. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/j.pscychresns.2006.10.003
- [13] KOVAC, Stjepana, Catherine A. SCOTT, Vesela MAGLAJLIJA, Nathan TOMS, Roman RODIONOV, Anna MISEROCCHI, Andrew W. MCEVOY a Beate DIEHL. Comparison of bipolar versus monopolar extraoperative electrical cortical stimulation mapping in patients with focal epilepsy. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2014, roč. 125, č. 4, s. 667–674. ISSN 1388-2457. [cit. 4. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2013.09.026
- [14] BOON, Paul, Robrecht RAEDT, Veerle de HERDT, Tine WYCKHUYS a Kristl VONCK. Electrical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics* [online]. 2009, roč. 6, č. 2, s. 218–227. ISSN 1933-7213, 1878-7479. [cit. 4. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/j.nurt.2008.12.003
- [15] AGARWAL, V. S., N. V. THAKOR, R. P. LESSER, B. GORDON a S. NATHAN. Modeling electrical stimulation of the human cerebral cortex. In: *Proceedings of the 16th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 1994. Engineering Advances: New Opportunities for Biomedical Engineers: Proceedings of the 16th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 1994. Engineering Advances: New Opportunities for Biomedical Engineers* [online]. 1994, s. 185–186 vol. 1. [cit. 4. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1109/IEMBS.1994.411809
- [16] CORDELLA, Roberto et al. Risk of seizures during intraoperative electrocortical stimulation of brain motor areas: a retrospective study on 50 patients. *Neurological Sciences* [online]. 2012, roč. 34, č. 1, s. 63–70. ISSN 1590-1874, 1590-3478. [cit. 8. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1007/s10072-012-0968-2
- [17] IKEDA, Akio, Susumu MIYAMOTO a Hiroshi SHIBASAKI. Cortical Motor Mapping in Epilepsy Patients: Information from Subdural Electrodes in Presurgical Evaluation. *Epilepsia* [online]. 2002, roč. 43, s. 56–60. ISSN 1528-1167. [cit. 8. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1046/j.1528-1157.43.s.9.13.x

- [18] CHKHENKELI, Sozari A, Miron ŠRAMKA, George S LORTKIPANIDZE, Tamaz N RAKVIASHVILI, Eteri Sh BREGVADZE, George E MAGALASHVILI, Tamar Sh GAGOSHIDZE a Irina S CHKHENKELI. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery* [online]. 2004, roč. 106, č. 4, s. 318–329. ISSN 0303-8467. [cit. 8. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/j.clineuro.2004.01.009
- [19] GALLETINE, William B. a Mohamad A. MIKATI. Intraoperative Electroconvulsive Therapy and Cortical Stimulation in Children: *Journal of Clinical Neurophysiology* [online]. 2009, roč. 26, č. 2, s. 95–108. ISSN 0736-0258. [cit. 8. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1097/WNP.0b013e3181a0339d
- [20] LIEBETANZ, David, Reinhard KOCH, Susanne MAYENFELS, Fatima KÖNIG, Walter PAULUS a Michael A. NITSCHKE. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2009, roč. 120, č. 6, s. 1161–1167. ISSN 1388-2457. [cit. 8. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2009.01.022
- [21] ELWASSIF, Maged M., Qingjun KONG, Maribel VAZQUEZ a Marom BIKSON. Bio-heat transfer model of deep brain stimulation-induced temperature changes. *Journal of Neural Engineering* [online]. 2006, roč. 3, č. 4, s. 306. ISSN 1741-2552. [cit. 11. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1088/1741-2560/3/4/008
- [22] LACKOVIĆ, I., R. MAGJAREVIĆ a D. MIKLAVČIĆ. Three-dimensional finite-element analysis of joule heating in electrochemotherapy and in vivo gene electrotransfer. *IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation* [online]. 2009, roč. 16, č. 5, s. 1338–1347. ISSN 1070-9878. [cit. 11. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1109/TDEI.2009.5293947
- [23] MA, Weiwu, Wenxin LIU a Min LI. Analytical heat transfer model for targeted brain hypothermia. *International Journal of Thermal Sciences* [online]. 2016, roč. 100, s. 66–74. ISSN 1290-0729. [cit. 11. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijthermalsci.2015.09.014
- [24] KASAYAPANAND, N. Numerical study of electrode bank enhanced heat transfer. *Applied Thermal Engineering* [online]. 2006, roč. 26, č. 14–15, s. 1471–1480. ISSN 1359-4311. [cit. 11. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/j.applthermaleng.2005.12.012
- [25] YARMOLENKO, Pavel S., Eui Jung MOON, Chelsea LANDON, Ashley MANZOOR, Daryl W. HOCHMAN, Benjamin L. VIGLIANTI a Mark W. DEWHIRST. Thresholds for thermal damage to normal tissues: An update. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2011, roč. 27, č. 4, s. 320–343. ISSN 02656736. [cit. 11. března 2016]. Dostupné z: doi:10.3109/02656736.2010.534527
- [26] MATSUMI, N., K. MATSUMOTO, N. MISHIMA, E. MORIYAMA, T. FURUTA, A. NISHIMOTO a K. TAGUCHI. Thermal damage threshold of brain tissue--histological study of heated normal monkey brains. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 1994, roč. 34, č. 4, s. 209–215. ISSN 0470-8105.
- [27] FUJII, Satoshi, Hiroshi SASAKI, Ken-ichi ITO, Kenya KANEKO a Hiroshi KATO. Temperature Dependence of Synaptic Responses in Guinea Pig Hippocampal CA1 Neurons in Vitro. *Cellular and Molecular Neurobiology* [online]. 2002, roč. 22, č. 4, s. 379–391. ISSN 0272-4340, 1573-6830. [cit. 11. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1023/A:1021068919709

- [28] LESSER, Ronald P., Nathan E. CRONE a W.R.S. WEBBER. Subdural Electrodes. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* [online]. 2010, roč. 121, č. 9, s. 1376–1392. ISSN 1388-2457. [cit. 17. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2010.04.037
- [29] *Subdural Electrodes* [online] Ad-Tech Medical. [cit. 17. března 2016]. Dostupné z: <http://adtechmedical.com/subdural-electrodes>
- [30] RUFFINI, G., F. WENDLING, I. MERLET, B. MOLAEI-ARDEKANI, A. MEKONNEN, R. SALVADOR, A. SORIA-FRISCH, C. GRAU, S. DUNNE a P.C. MIRANDA. Transcranial Current Brain Stimulation (tCS): Models and Technologies. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* [online]. 2013, roč. 21, č. 3, s. 333–345. ISSN 1534-4320. [cit. 18. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1109/TNSRE.2012.2200046
- [31] GASCA, Fernando. *Model-based improvements for focal transcranial stimulation* [online]. Lübeck: Universita Lübeck, 2013. Inaugurační disertační práce. Universita Lübeck, Institut pro robotiku a kognitivní systémy. [cit. 18. března 2016]. Dostupné z: <http://www.zhb.uni-luebeck.de/epubs/ediss1242.pdf>.
- [32] *Heat Transfer module, User's guide*. COMSOL Multiphysics 5.1, 2015. Katalogové číslo CM020801
- [33] DĚDKOVÁ, J. a KŘÍŽ, T. *Modelování elektromagnetických polí. Modelování elektromagnetických polí 1*. Brno: Entity Production, s.r.o., 2012. ISBN 978-80-214-4401-0.
- [34] MACHÁČ, Jan. *Numerické metody v elektromagnetickém poli*. Vyd. 1. Praha: Vydavatelství ČVUT, 2002. ISBN 80-01-02476-8.
- [35] DRASTICH, Aleš. *Netelevizní zobrazovací systémy*. Brno: VUT v Brně, FEI, ÚBMI, 2001. ISBN 80-214-1974-1.
- [36] WALEK, Petr., LAMOŠ, Martin a JAN, Jiří. *Analýza biomedicínských obrazů*. 2013. ISBN 978-80-214-4792-9.
- [37] FEDOROV, Andriy, Reinhard BEICHEL, Jayashree KALPATHY-CRAMER, Julien FINET, Jean-Christophe FILLION-ROBIN, Sonia PUJOL, Christian BAUER, Dominique JENNINGS, Fiona FENNESSY, Milan SONKA, John BUATTI, Stephen AYLWARD, James V. MILLER, Steve PIEPER a Ron KIKINIS. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2012, roč. 30, č. 9, s. 1323–1341. ISSN 0730725X. [cit. 20. března 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/j.mri.2012.05.001
- [38] BLÁHA, Miroslav. *Ověření numerických modelů transkraniálních elektrických stimulací*. Týmový projekt. Kladno: ČVUT v Praze, 2016, 10 s.
- [39] FRANCHESCHINI, GIULIA. *The Mechanics of Human Brain Tissue*. [online]. Trento: University of Trento, 2006. [cit. 20. března 2016]. Dostupné z: http://web.unitn.it/files/phdthesis_franceschini_giulia.pdf

- [40] KALVACH P. a KOLEKTIV. *Mozkové ischemie a hemoragie: 3., přepracované a doplněné vydání*. [online]. Grada Publishing a.s., 2010. ISBN 978-80-247-7037-6. [cit. 4. dubna 2016]. Dostupné z: https://books.google.cz/books?id=53daAgAAQBAJ&pg=PA4&lpg=PA4&dq=Mozkové+ischemie+a+hemoragie:+3.,+přepracované+a+doplněné+vydání&source=bl&ots=EoRQAGFZcz&sig=aoj5UvkvE_D0j0Qze3MUFfwj3m8&hl=cs&sa=X&ved=0ahUKewjbnMiHh9rMAhVpMJokHVjWDDwQ6AEIMjAE#v=onepage&q&f=false
- [41] Schmid & Partner Engineering AG. *SEMCAD X Tutorial*. [online]. Zurich, 2009. [cit. 16. dubna 2016]. Dostupné z: <http://www.auden.com.tw/sar/download2/SEMCAD-X%20Tutorial.pdf>
- [42] IT'IS FOUNDATION. Tissue Properties Database V3.0 [online]. 2015 [cit. 16. dubna 2016]. Dostupné z: doi:10.13099/VIP21000-03-0
- [43] CIVILLE, G. V. a B. T. CARR. *Sensory Evaluation Techniques, Fifth Edition*. [online]. CRC Press, 2015. ISBN 978-1-4822-0867-2. [cit. 16. dubna 2016]. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=IGjdCgAAQBAJ&pg=PR21&lpg=PR21&dq=Sensory+Evaluation+Techniques,+Fifth+Edition.&source=bl&ots=FQFdWCFzY4&sig=z8Z8OcpXSkBg h6OIVZYLdsijlys&hl=cs&sa=X&ved=0ahUKewjimvG7iNrMAhVoOJoKHYPBUQQ6AEIQTAE#v=onepage&q&f=false>
- [44] SENGUPTA, Dipak L. a Valdis V. LIEPA. Appendix C: Constitutive Relations. In: *Applied Electromagnetics and Electromagnetic Compatibility* [online]. John Wiley & Sons, Inc., 2005 [cit. 16. duben 2016], s. 473–478. ISBN 978-0-471-74623-2. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471746231.app3/summary>
- [45] COIMBRA, Jane S. R., Ana L. GABAS, Luis A. MINIM, Edwin E. GARCIA ROJAS, Vânia R. N. TELIS a Javier TELIS-ROMERO. Density, heat capacity and thermal conductivity of liquid egg products. *Journal of Food Engineering* [online]. 2006, roč. 74, č. 2, s. 186–190. ISSN 0260-8774. [cit. 2. květen 2016]. Dostupné z: doi:10.1016/j.jfoodeng.2005.01.043
- [46] MIKULČÁK, Jiří. *Matematické, fyzikální a chemické tabulky pro střední školy*. Praha: Prometheus, 2007. ISBN 978-80-7196-345-5.
- [47] *AC/DC Module, User's guide*. COMSOL Multiphysics 5.1, 2015. Katalogové číslo CM020101

Příloha A – Tabulky hodnot pro základní model

Tabulka A1: Tabulka maximálních hodnot ohřevu pro základní model

Základní model	Odečtená hodnota maximální teploty v šedé hmotě (°C)		
Proud (mA)	Stimulační pár P1	Stimulační pár P2	Stimulační pár P3
100,000	94,630	94,150	93,410
75,000	69,280	69,000	68,590
50,000	51,210	51,100	51,100
25,000	40,370	40,350	40,300
0,000	36,800	36,800	36,800

Tabulka A2: Tabulka hodnot poklesu teploty v šedé hmotě pod 39 °C pro základní model

Základní model	Čas ochlazení pod 39 °C (s)		
Proud (mA)	Stimulační pár P1	Stimulační pár P2	Stimulační pár P3
100,000	0,710	0,680	0,678
75,000	0,390	0,375	0,370
50,000	0,140	0,130	0,130
25,000	0,011	0,011	0,010

Tabulka A3: Tabulka hodnot objemu proudové hustoty, kde je přesahována hranice 0,472 A·cm² (základní model)

Základní model	Objem kde proudová hustota překračuje 0,472 A·cm ² (mm ³)		
Proud (mA)	Stimulační pár P1	Stimulační pár P2	Stimulační pár P3
100,000	12,828	12,773	12,769
75,000	8,158	8,150	8,145
50,000	4,167	4,171	4,171
25,000	0,632	0,628	0,623

Tabulka A4: Tabulka hodnot objemu, kde teplota překračuje 39 °C (základní model)

Základní model	Objem kde teplota překračuje 39 °C (mm ³)		
Proud (mA)	Stimulační pár P1	Stimulační pár P1	Stimulační pár P1
100,000	10,666	10,662	10,649
75,000	6,722	6,715	6,715
50,000	3,232	3,231	3,230
25,000	0,204	0,231	0,204

Tabulka A5: Napětí na elektrodách základního modelu

Základní model		Napětí (V)	
Proud (mA)	Stimulační pár P1	Stimulační pár P2	Stimulační pár P3
100,000	369,210	385,840	394,150
75,000	276,900	289,380	295,760
50,000	184,600	192,920	197,180
25,000	92,300	96,460	98,588

Příloha B – Tabulky hodnot pro model s cévou

Tabulka B1: Tabulka maximálních hodnot ohřevu v šedé hmotě pro model s cévou

Model s cévou	Odečtená hodnota maximální teploty v šedé hmotě (°C)		
Proud (mA)	Stimulační pár P1	Stimulační pár P2	Stimulační pár P3
100,000	47,620	47,346	47,345
75,000	42,910	42,780	42,760
50,000	39,490	39,475	39,418
25,000	37,575	37,560	37,544
0,000	36,850	36,850	36,850

Tabulka B2: Tabulka maximálních hodnot ohřevu ve struktuře cévy

Model s cévou	Odečtená hodnota maximální teploty v cévě (°C)		
Proud (mA)	Stimulační pár P1	Stimulační pár P2	Stimulační pár P3
100,000	41,360	40,880	40,870
75,000	39,400	39,125	39,085
50,000	37,930	37,905	37,848
25,000	37,185	37,160	37,160
0,000	36,918	36,918	36,918

Tabulka B3: Tabulka maximálních hodnot ohřevu v šedé hmotě pod cévou

Model s cévou	Odečtená hodnota teploty v šedé hmotě pod cévou (°C)		
Proud (mA)	Stimulační pár P1	Stimulační pár P2	Stimulační pár P3
100,000	38,627	38,348	38,230
75,000	37,838	37,695	37,592
50,000	37,332	37,277	37,241
25,000	37,054	36,988	36,984
0,000	36,980	36,980	36,980

Tabulka B4: Tabulka hodnot poklesu teploty v šedé hmotě pod 39 °C pro model s cévou

Model s cévou	Čas ochlazení šedé hmoty pod 39 °C (s)		
Proud (mA)	Stimulační pár P1	Stimulační pár P2	Stimulační pár P3
100,000	0,043	0,042	0,042
75,000	0,017	0,017	0,017
50,000	0,002	0,002	0,001
25,000	-	-	-

Tabulka B5: Tabulka hodnot poklesu teploty v cévě pod 39 °C

Model s cévou	Čas ochlazení teploty v cévě pod 39 °C (s)		
Proud (mA)	Stimulační pár P1	Stimulační pár P2	Stimulační pár P3
100,000	0,009	0,008	0,008
75,000	0,007	0,006	0,006
50,000	-	-	-
25,000	-	-	-

Tabulka B6: Tabulka hodnot objemu proudové hustoty, kde je v šedé hmotě přesahována hranice 0,472 A·cm² (model s cévou)

Model s cévou	Objem kde proudová hustota překračuje 0,472 A·cm ² (mm ³)		
Proud (mA)	Stimulační pár P1	Stimulační pár P2	Stimulační pár P3
100,000	2,395	2,373	2,331
75,000	0,962	0,969	0,963
50,000	0,405	0,401	0,401
25,000	0,069	0,069	0,063

Tabulka B7: Tabulka hodnot objemu, kde teplota šedé hmoty překračuje 39 °C (model s cévou)

Model s cévou	Objem kde teplota překračuje 39 °C (mm ³)		
Proud (mA)	Stimulační pár P1	Stimulační pár P1	Stimulační pár P1
100,000	1,384	1,344	1,343
75,000	0,631	0,621	0,620
50,000	0,075	0,073	0,061
25,000	-	-	-

Tabulka B8: Napětí na elektrodách modelu s cévou

Model s cévou	Napětí (V)		
Proud (mA)	Stimulační pár P1	Stimulační pár P1	Stimulační pár P1
100,000	203,210	221,130	230,040
75,000	151,530	166,000	172,530
50,000	101,640	110,660	115,140
25,000	50,820	55,030	57,568

Příloha C – Tabulky hodnot pro model s fyziologickým roztokem

Tabulka C1: Tabulka maximálních hodnot ohřevu v šedé hmotě pro model s fyziologickým roztokem

Model s fyz. roztokem	Odečtená hodnota maximální teploty v šedé hmotě (°C)
Proud (mA)	Stimulační pár P1
Proud	40,120
75,000	38,600
50,000	37,575
25,000	36,944
0,000	36,760

Tabulka C2: Tabulka maximálních hodnot ohřevu ve vrstvě fyziologického roztoku

Model s fyz. roztokem	Odečtená hodnota maximální teploty ve fyz. roztoku (°C)
Proud (mA)	Stimulační pár P1
100,000	45,540
75,000	41,460
50,000	39,100
25,000	37,243
0,000	36,730

Tabulka C3: Tabulka hodnot poklesu teploty v šedé hmotě pod 39 °C pro model s fyziologickým roztokem

Model s fyz. roztokem	Čas ochlazení šedé hmoty pod 39 °C (s)
Proud (mA)	Stimulační pár P1
100,000	0,1
75,000	-
50,000	-
25,000	-

Tabulka C4: Tabulka hodnot poklesu teploty ve vrstvě fyziologického roztoku pod 39 °C

Model s fyz. roztokem	Čas ochlazení fyziologického roztoku pod 39 °C (s)
Proud (mA)	Stimulační pár P1
100,000	0,041
75,000	0,015
50,000	0,002
25,000	-

Tabulka C5: Tabulka hodnot objemu proudové hustoty, kde je přesahována hranice 0,472 A·cm² (model s fyziologickým roztokem)¹

Model s fyz. roztokem	Objem kde proudová hustota překračuje 0,472 A·cm ² (mm ³)
Proud (mA)	Stimulační pár P1
100,000	30,278
75,000	26,239
50,000	15,466
25,000	3,502

Tabulka C6: Tabulka hodnot objemu, kde teplota překračuje 39 °C (model s fyziologickým roztokem)²

Model s fyz. roztokem	Objem kde teplota překračuje 39 °C (mm ³)
Proud (mA)	Stimulační pár P1
100,000	1,720
75,000	0,529
50,000	0,002
25,000	-

Tabulka C7: Napětí na elektrodách modelu s cévou

Model s fyz. roztokem	Napětí (V)
Proud (mA)	Stimulační pár P1
100,000	94,482
75,000	70,460
50,000	47,130
25,000	23,483

¹ Tyto hodnoty byly naměřeny pouze pro vrstvu fyziologického roztoku, v šedé hmotě tato hranice nebyla překročena.

² Hodnoty jsou uváděny pro celý numerický model, objem šedé hmoty teplejší než 39 °C jsme registrovali pouze při stimulaci proudy 100 mA a činí z celkové hodnoty 1,3 mm³ pouze 0,0346 mm³.

Příloha D – Tabulky hodnot pro reálný model

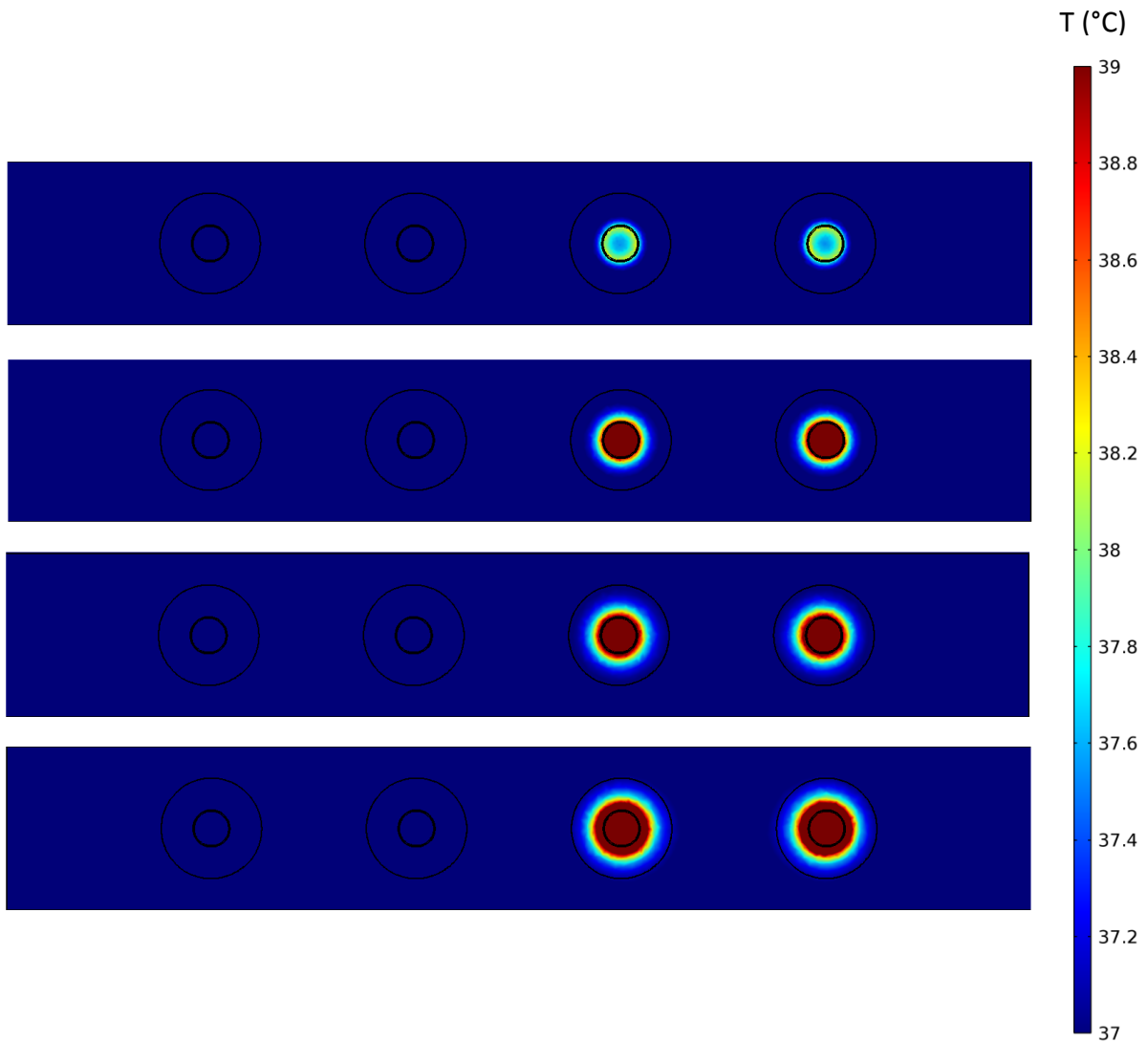
Tabulka D1: Tabulka maximálních hodnot ohřevu reálného modelu

Reálný model	Odečtená hodnota maximální teploty v šedé hmotě (°C)
Proud (mA)	Stimulační pár P1
100,000	39,236
75,000	37,945
50,000	37,336
25,000	37,020
0,000	37,000

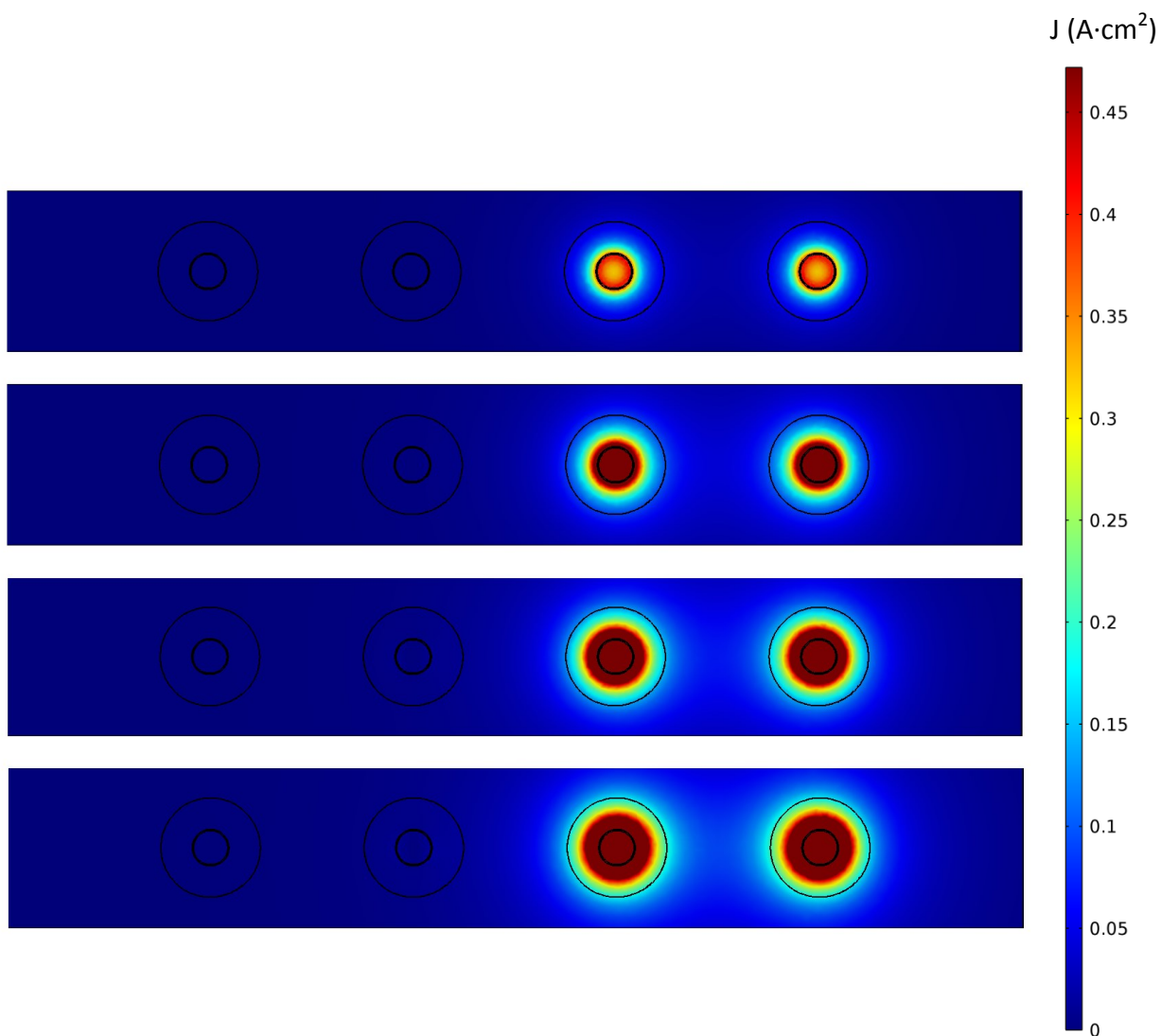
Tabulka D2: Tabulka hodnot poklesu teploty v šedé hmotě pod 39 °C u reálného modelu

Reálný model	Čas ochlazení šedé hmoty pod 39 °C (s)
Proud (mA)	Stimulační pár P1
100,000	0,008
75,000	-
50,000	-
25,000	-

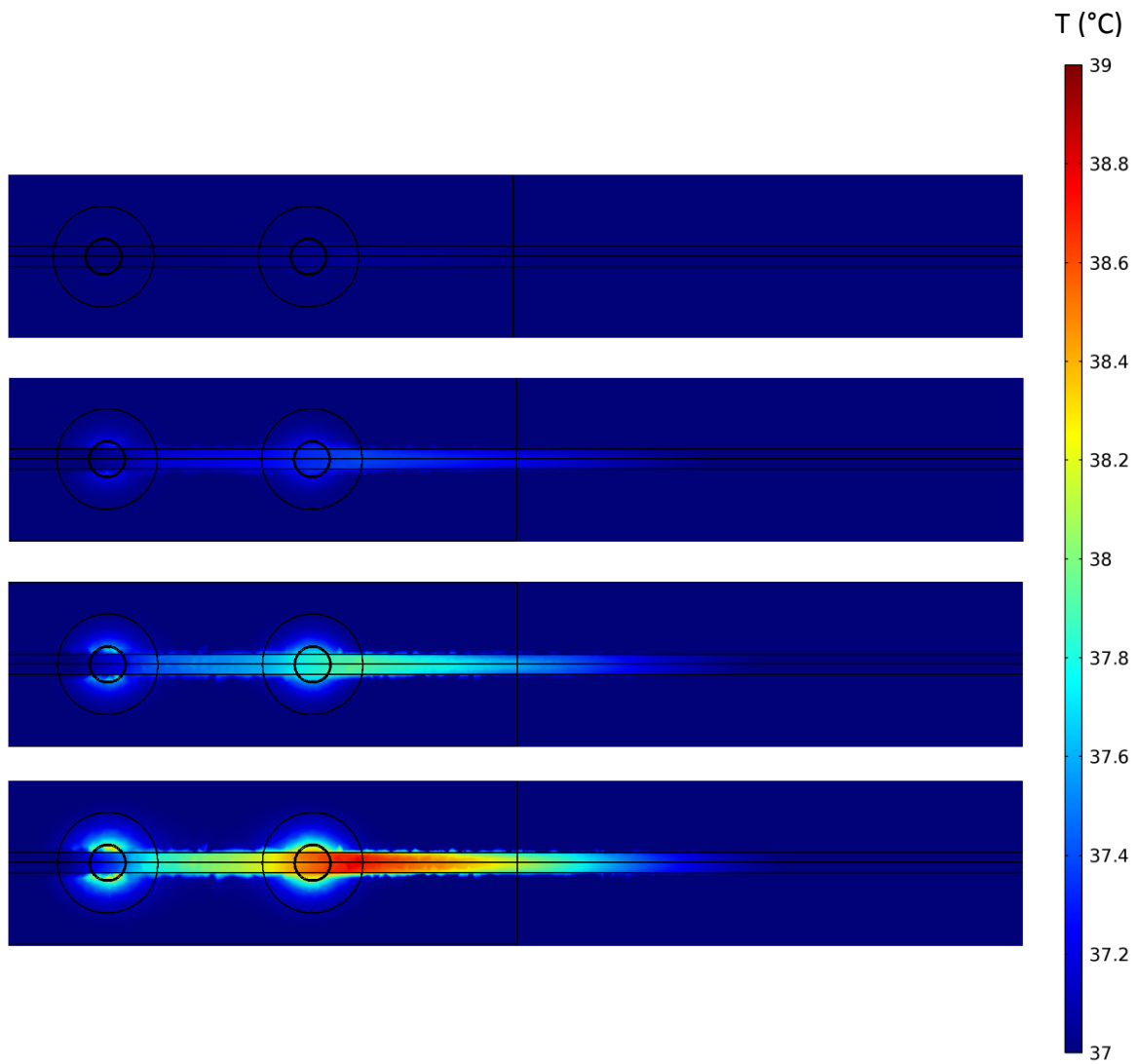
Příloha E – Ilustrace pro modely v simulátoru COMSOL



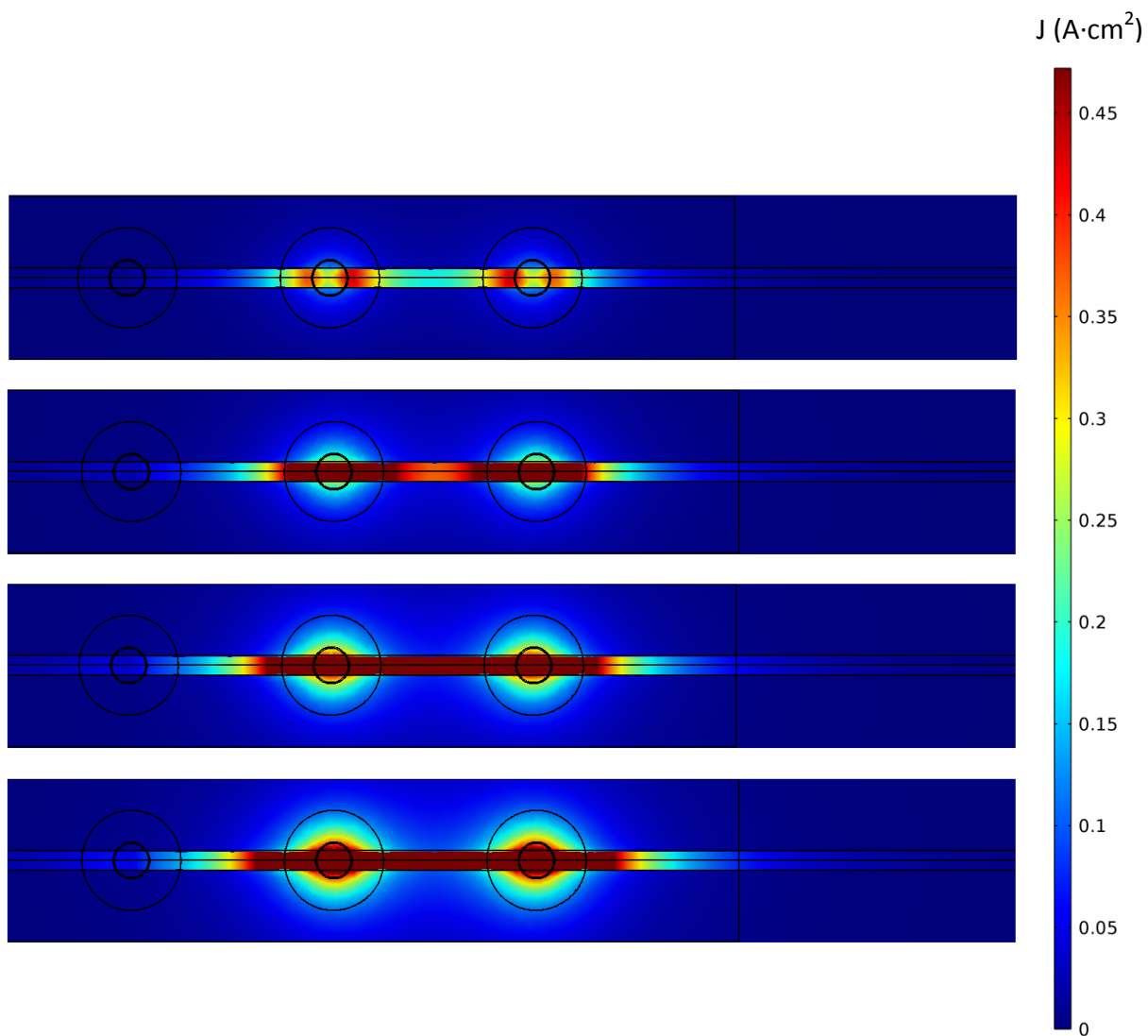
Obrázek E1: Zobrazení ohřevu pod elektrodami v šedé hmotě při pohledu shora pro základní model. Od shora dolů se zvyšuje amplituda budícího proudu v rozmezí 25, 50, 75 a 100 mA. Prahová hodnota teploty byla nastavena jako 39 °C



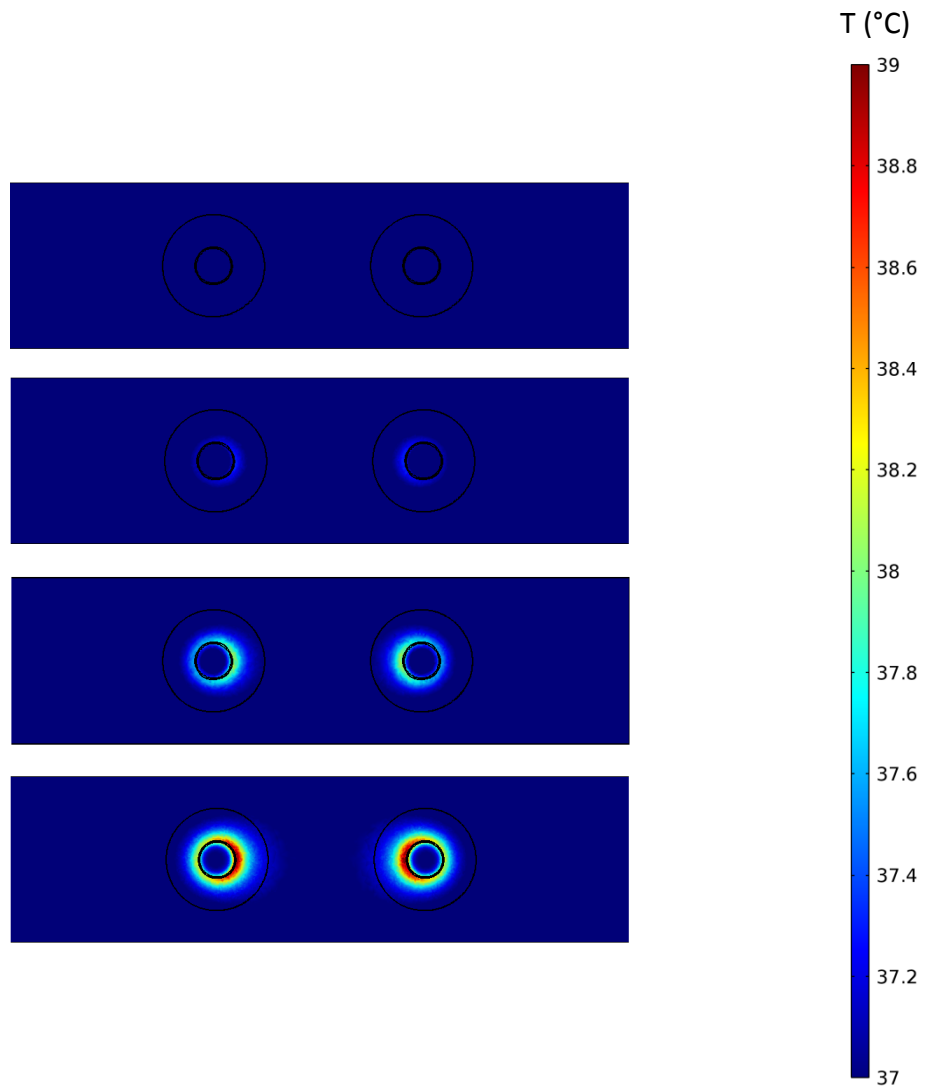
Obrázek E2: Zobrazení proudové hustoty pod elektrodami v šedé hmotě při pohledu shora pro základní model. Od shora dolů se zvyšuje amplituda budícího proudu v rozmezí 25, 50, 75 a 100 mA. Prahová hodnota proudové hustoty byla nastavena jako $0,472 \text{ A}\cdot\text{cm}^2$



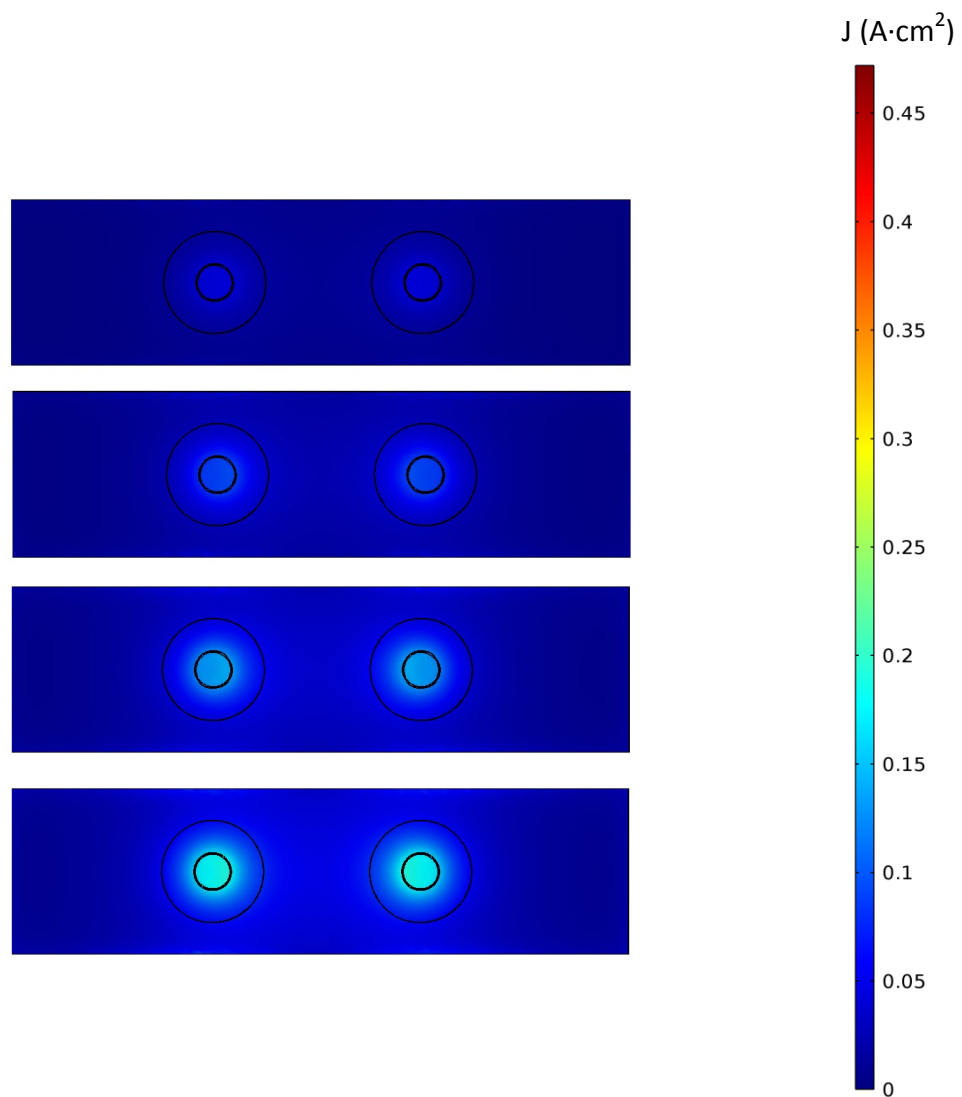
Obrázek E3: Zobrazení ohřevu pod elektrodami při pohledu shora pro model s cévou. Od shora dolů se zvyšuje amplituda budícího proudu v rozmezí 25, 50, 75 a 100 mA. Prahová hodnota teploty byla nastavena jako 39 °C



Obrázek E4: Zobrazení proudové hustoty pod elektrodami při pohledu shora pro model s cévou. Od shora dolů se zvyšuje amplituda budícího proudu v rozmezí 25, 50, 75 a 100 mA. Prahová hodnota proudové hustoty byla nastavena jako $0,472 \text{ A}\cdot\text{cm}^2$

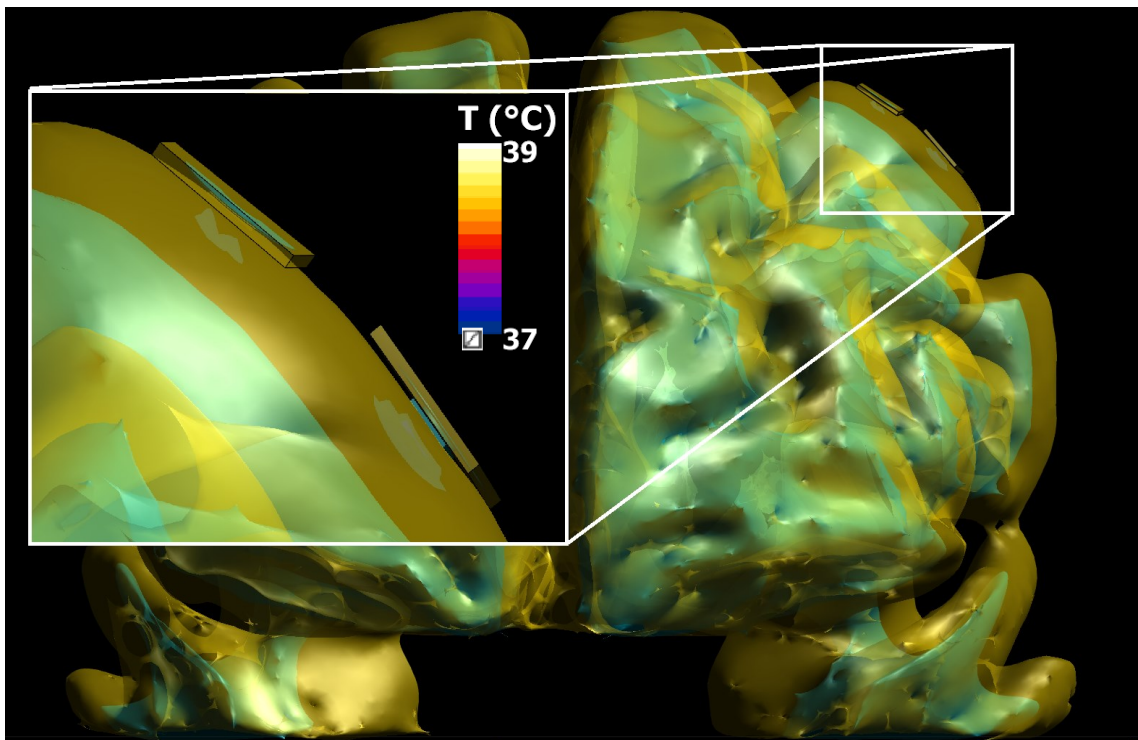


Obrázek E5: Zobrazení ohřevu pod elektrodami v šedé hmotě při pohledu shora pro model s fyziologickým roztokem. Od shora dolů se zvyšuje amplituda budícího proudu v rozmezí 25, 50, 75 a 100 mA. Prahová hodnota teploty byla nastavena jako 39 °C

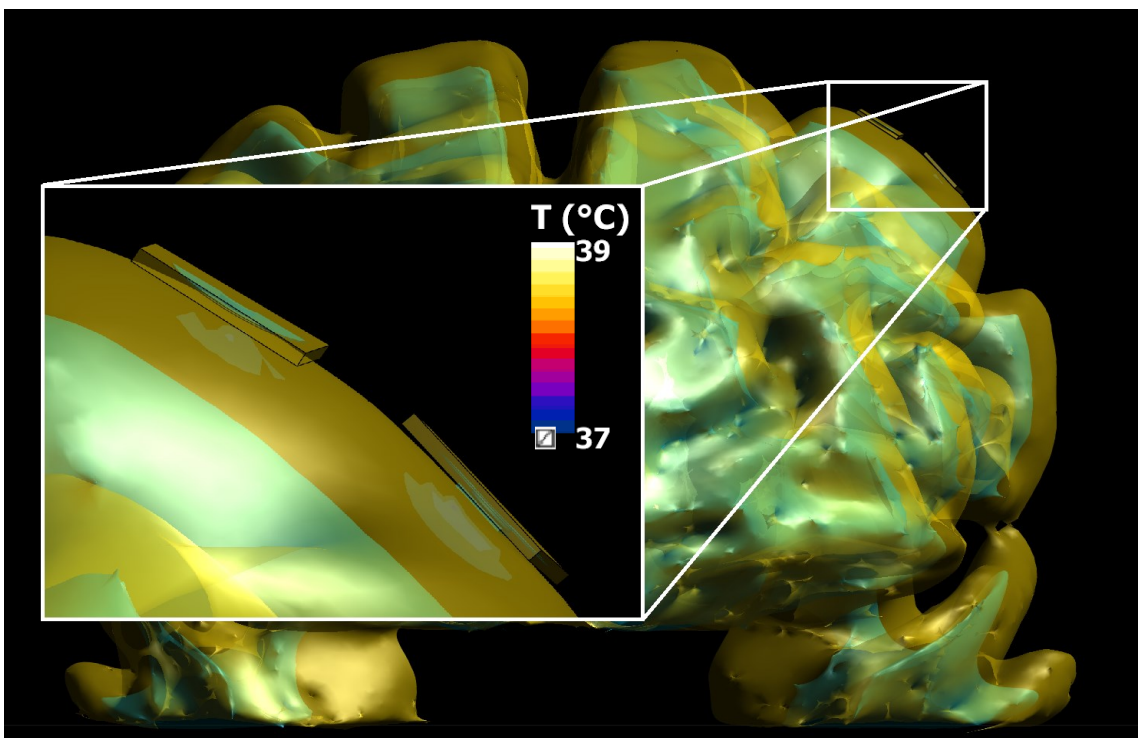


Obrázek E6: Zobrazení proudové hustoty pod elektrodami v šedé hmotě při pohledu shora pro model s fyziologickým roztokem. Od shora dolů se zvyšuje amplituda budícího proudu v rozmezí 25, 50, 75 a 100 mA. Prahová hodnota proudové hustoty byla nastavena jako $0,472 \text{ A}\cdot\text{cm}^2$

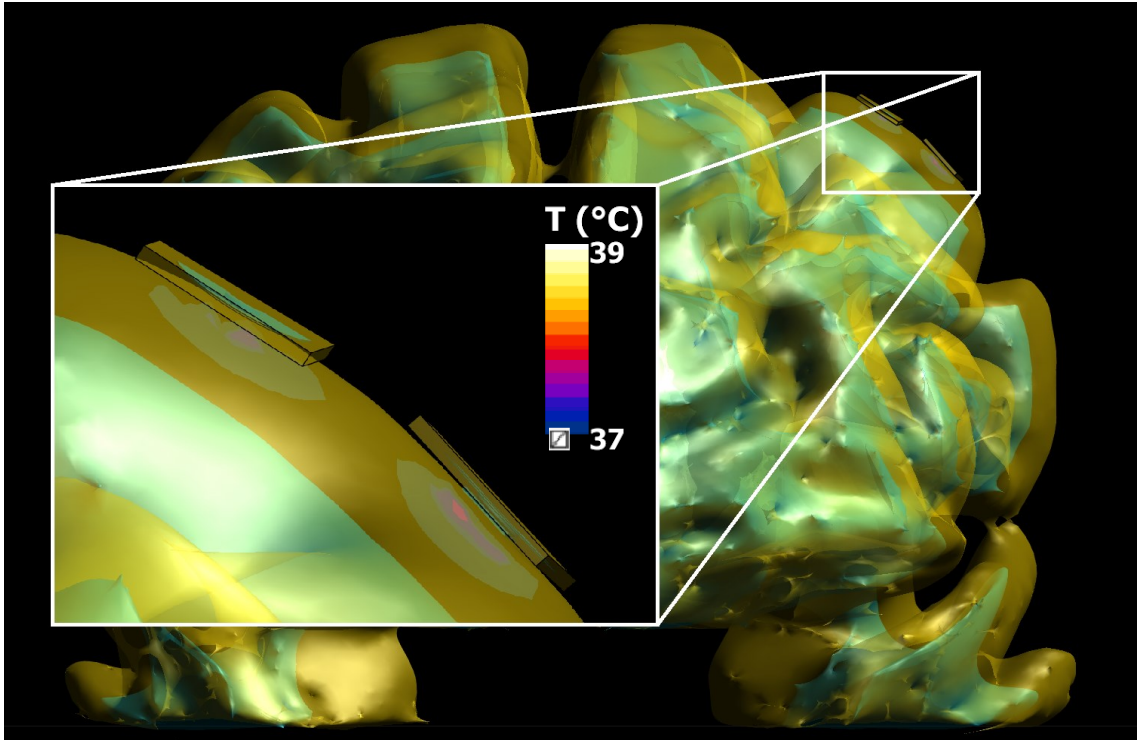
Příloha F – Ilustrace pro modely v simulátoru Sim4Life



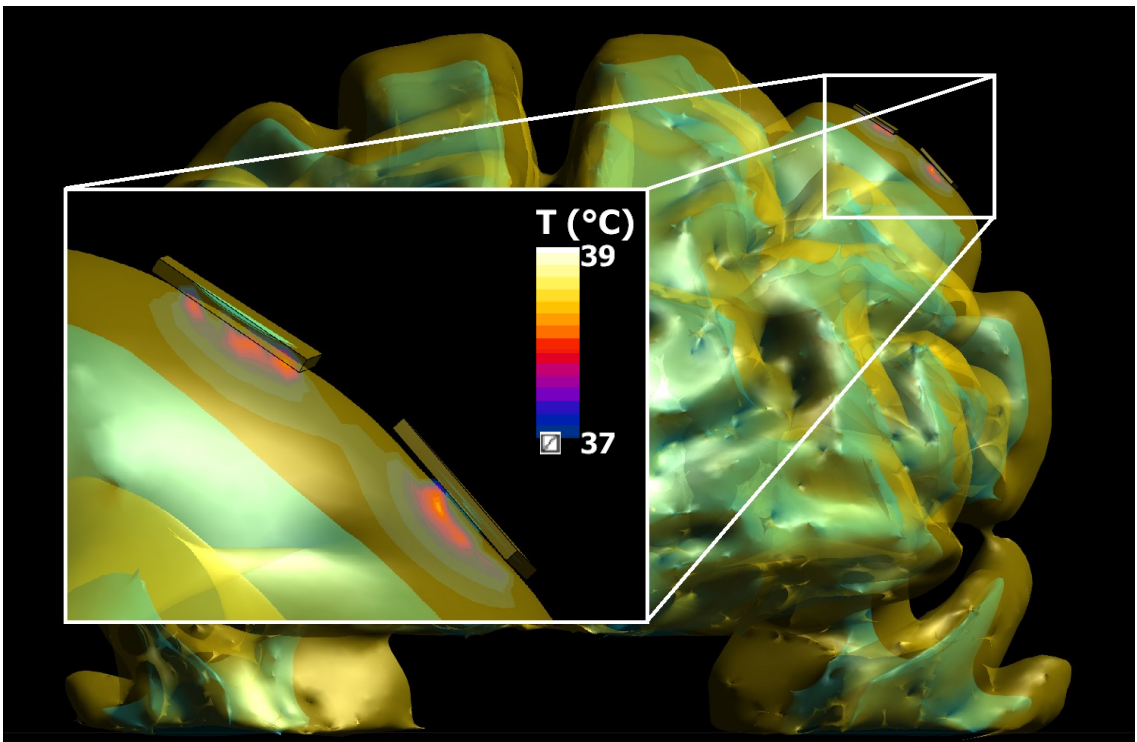
Obrázek F1: Ohřev šedé hmoty reálného modelu v případě proudu 25 mA



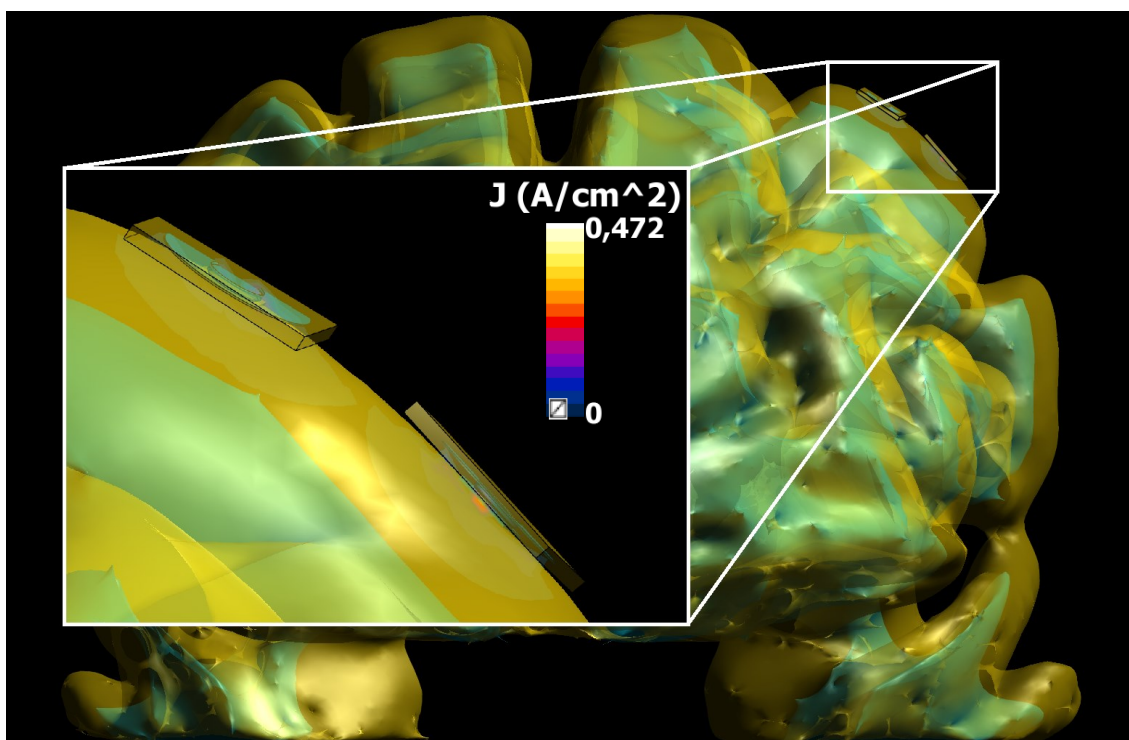
Obrázek F2: Ohřev šedé hmoty reálného modelu v případě proudu 50 mA



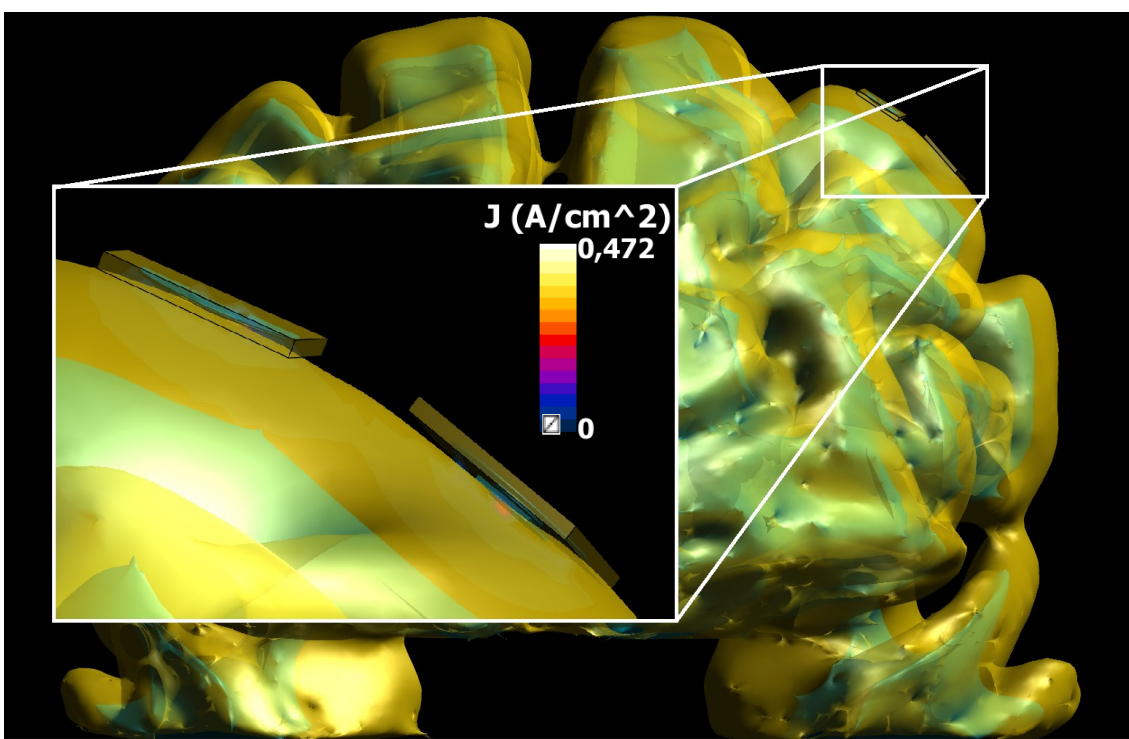
Obrázek F3: Ohřev šedé hmoty reálného modelu v případě proudu 75 mA



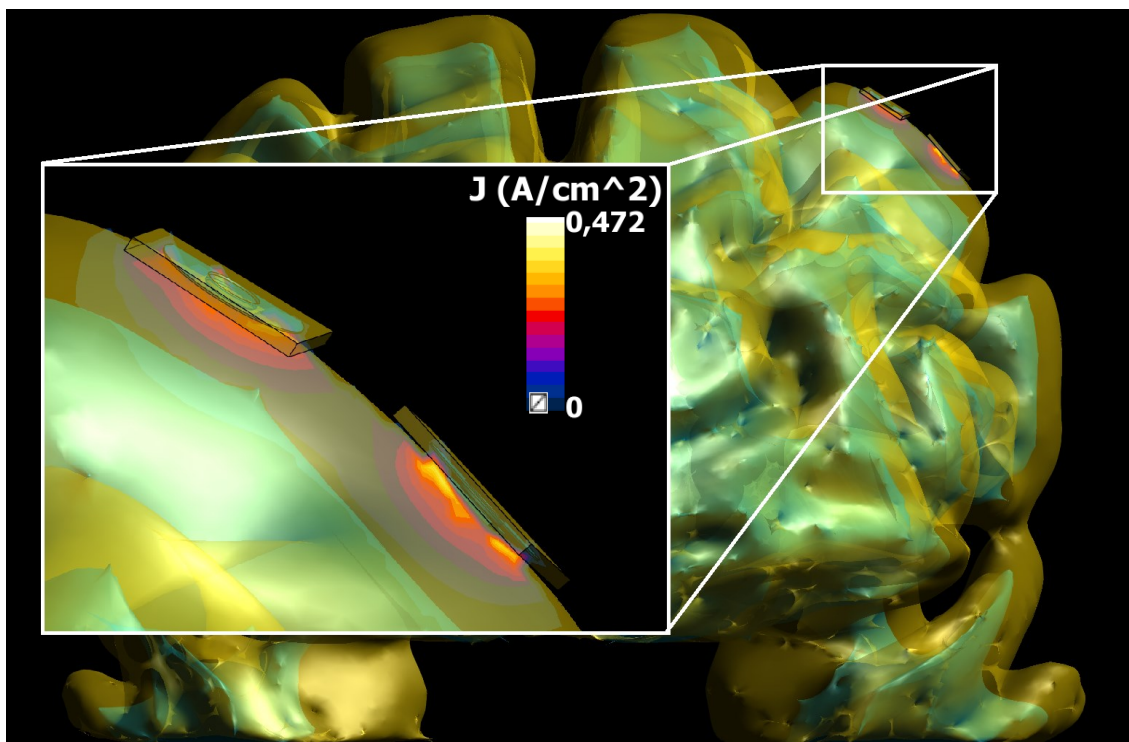
Obrázek F4: Ohřev šedé hmoty reálného modelu v případě proudu 100 mA



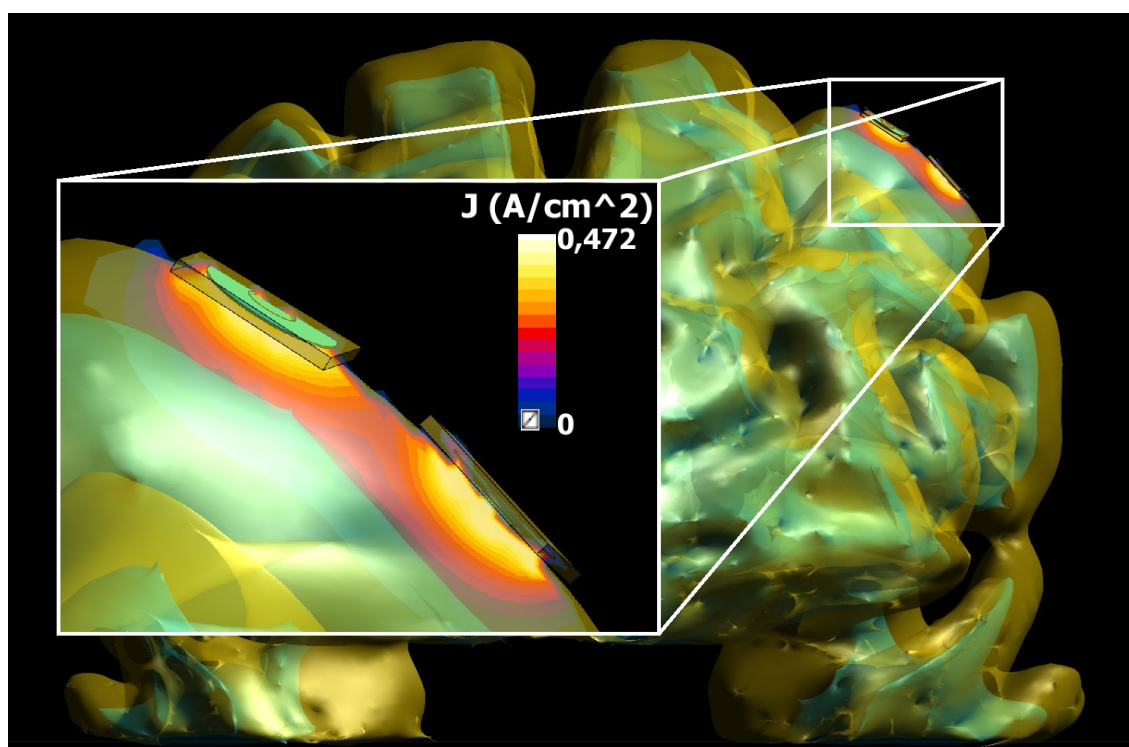
Obrázek F5: Proudová hustota pod elektrodami v šedé hmotě pro proud 25 mA



Obrázek F6: Proudová hustota pod elektrodami v šedé hmotě pro proud 50 mA

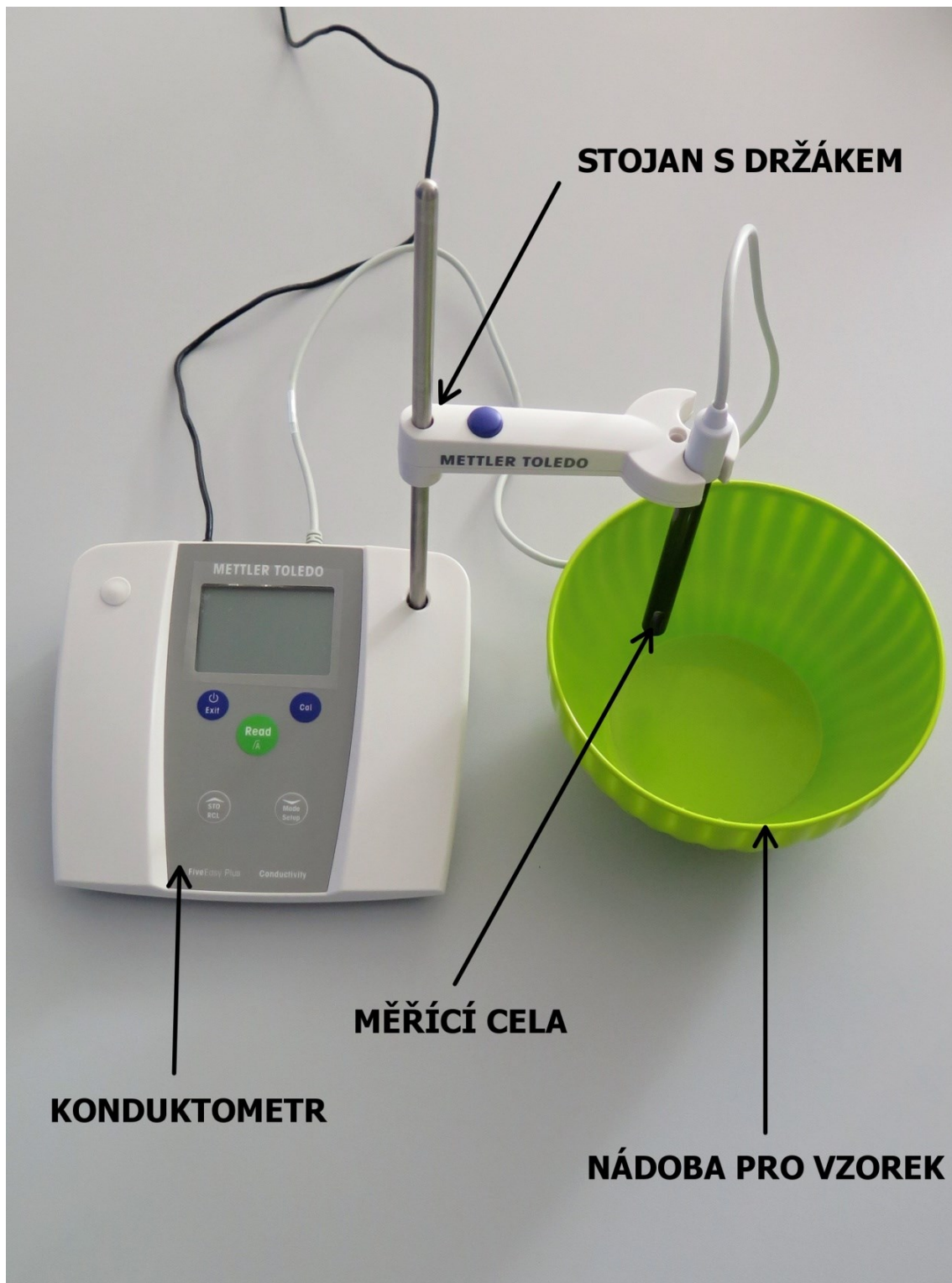


Obrázek F7: Proudová hustota pod elektrodami v šedé hmotě pro proud 75 mA

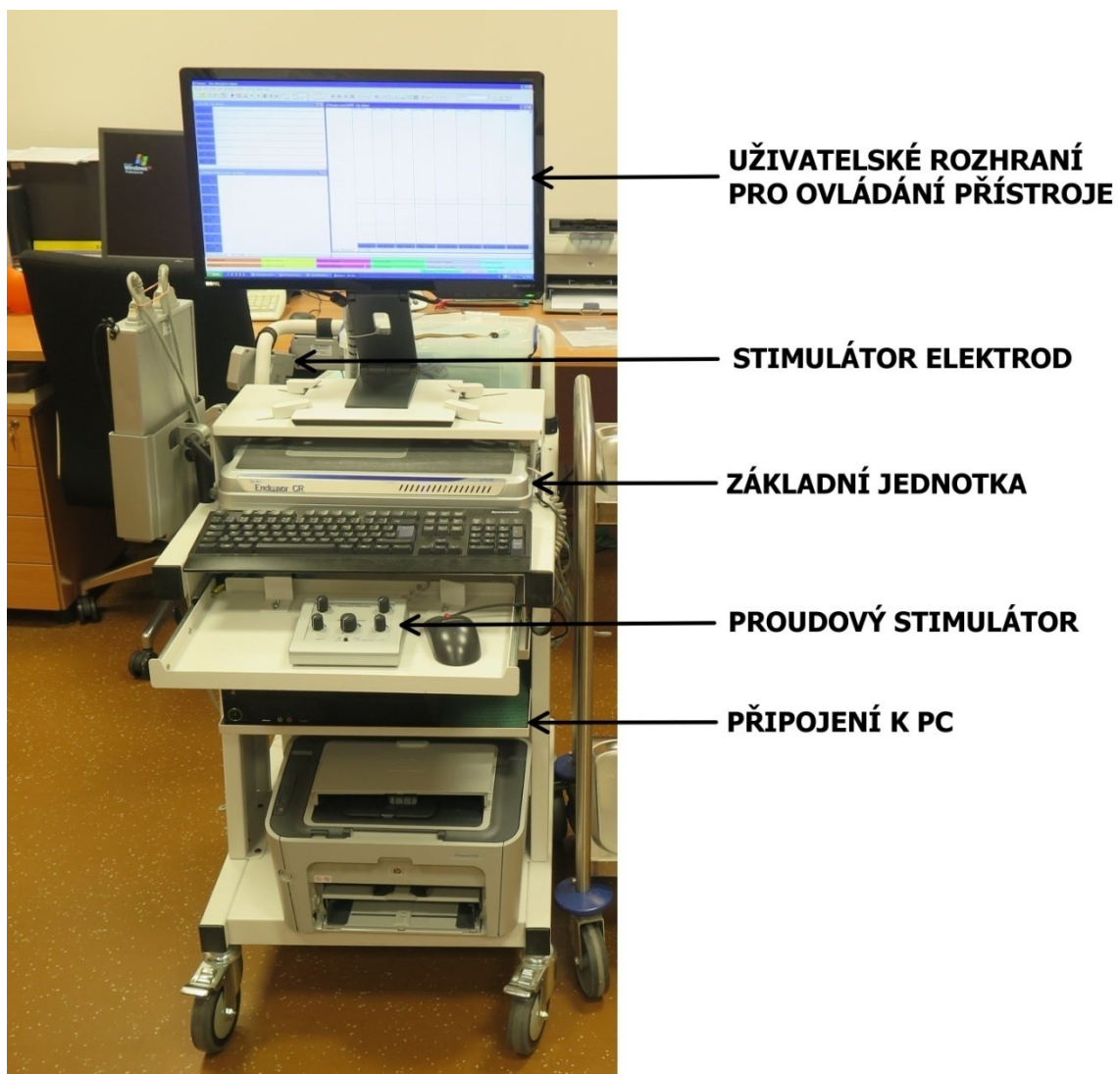


Obrázek F8: Proudová hustota pod elektrodami v šedé hmotě pro proud 100 mA

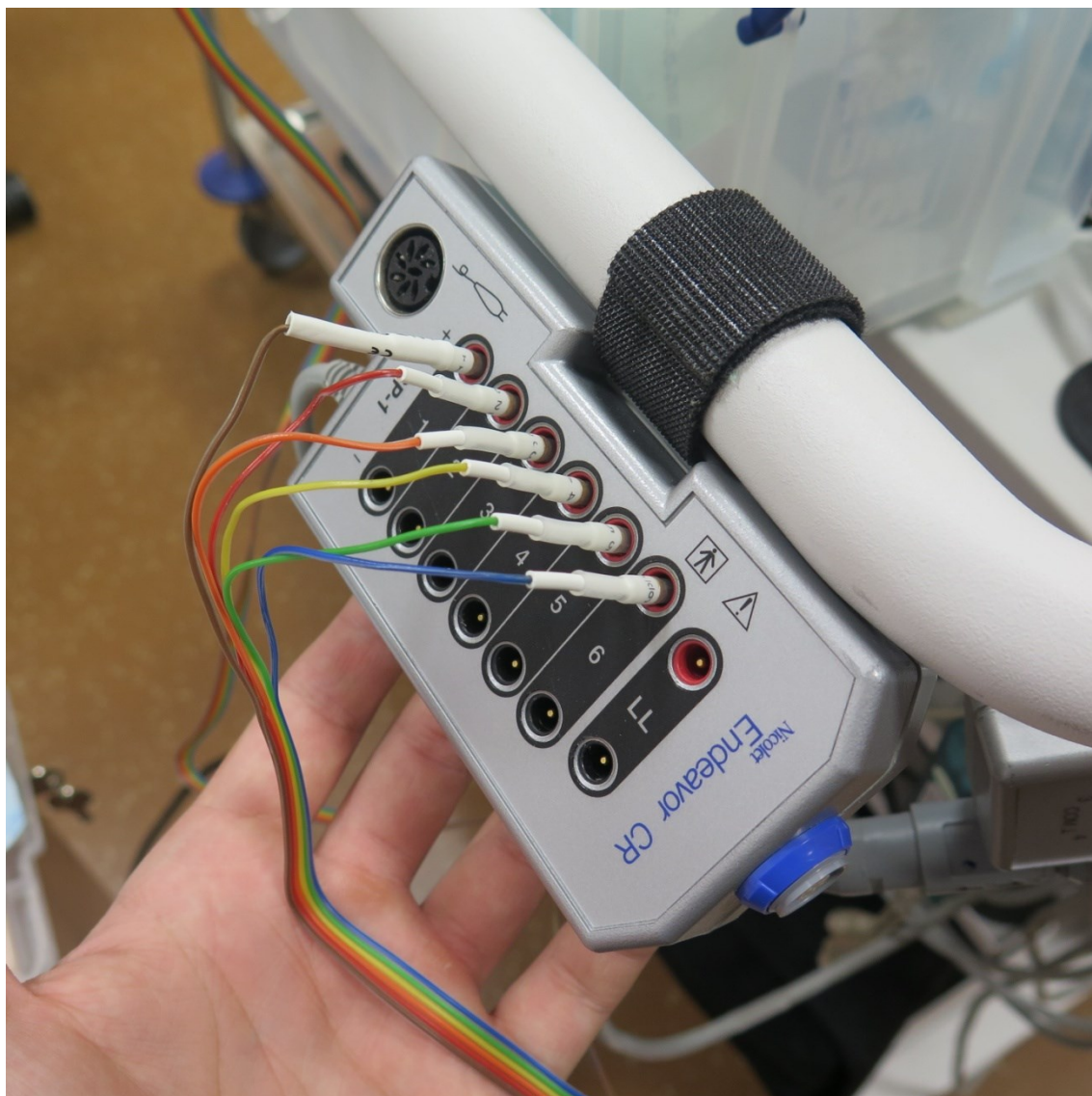
Příloha G – Dokumentace měřící soupravy a experimentu



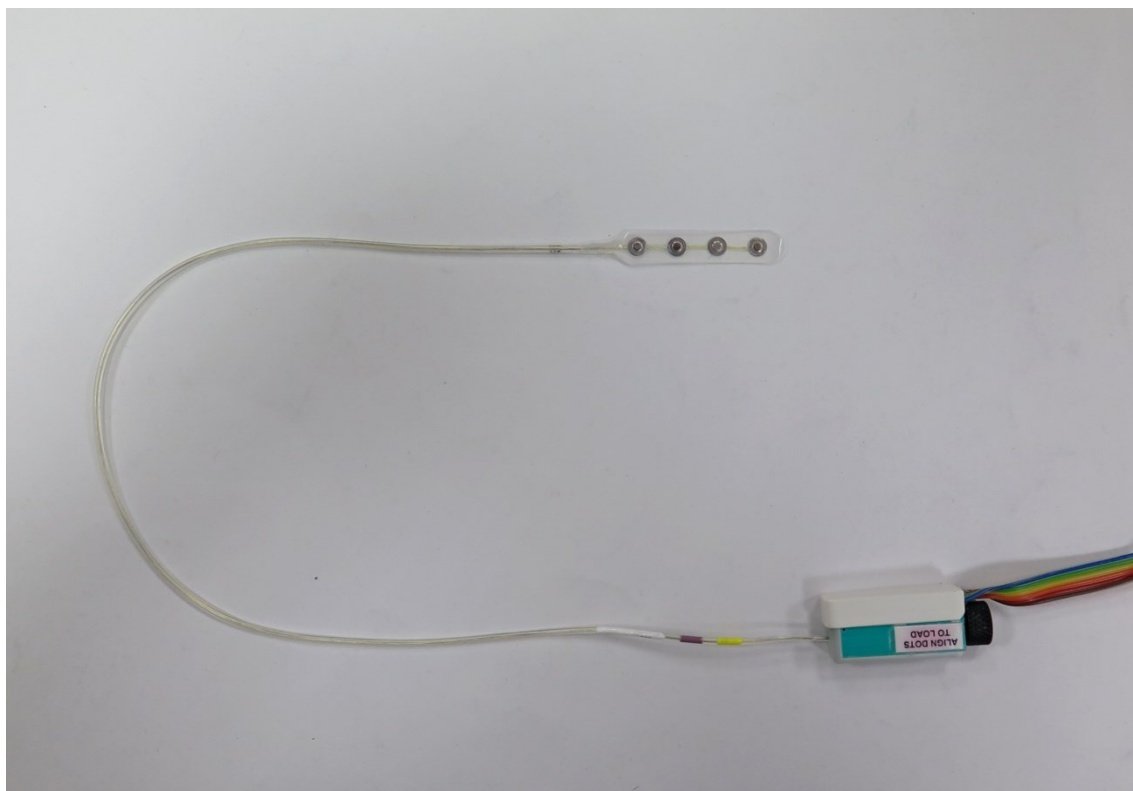
Obrázek G1: Souprava pro měření vodivosti vaječného bílku



Obrázek G2: Pohled na součásti stimulačního přístroje Nicolet Endeavor CR potřebného k provádění ESM



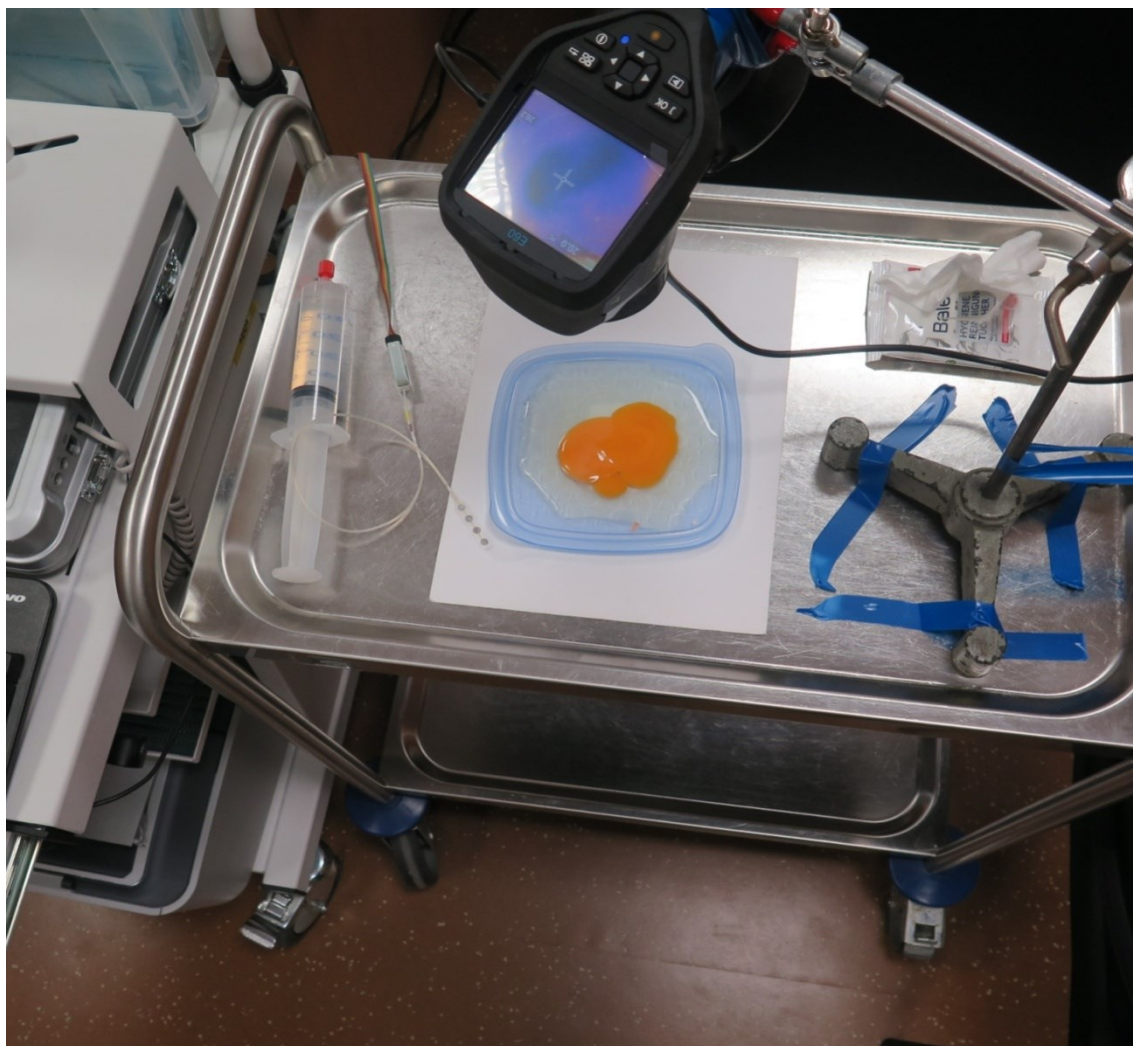
Obrázek G3: Zapojení stimulačních elektrod do proudového stimulátoru. Na obrázku jsou všechny elektrody zapojeny jako anody. Pro stimulaci bylo využito bipolárního uspořádání, kdy byla vždy jedna elektroda zapojena jako kladná anoda a druhou jako záporná katoda



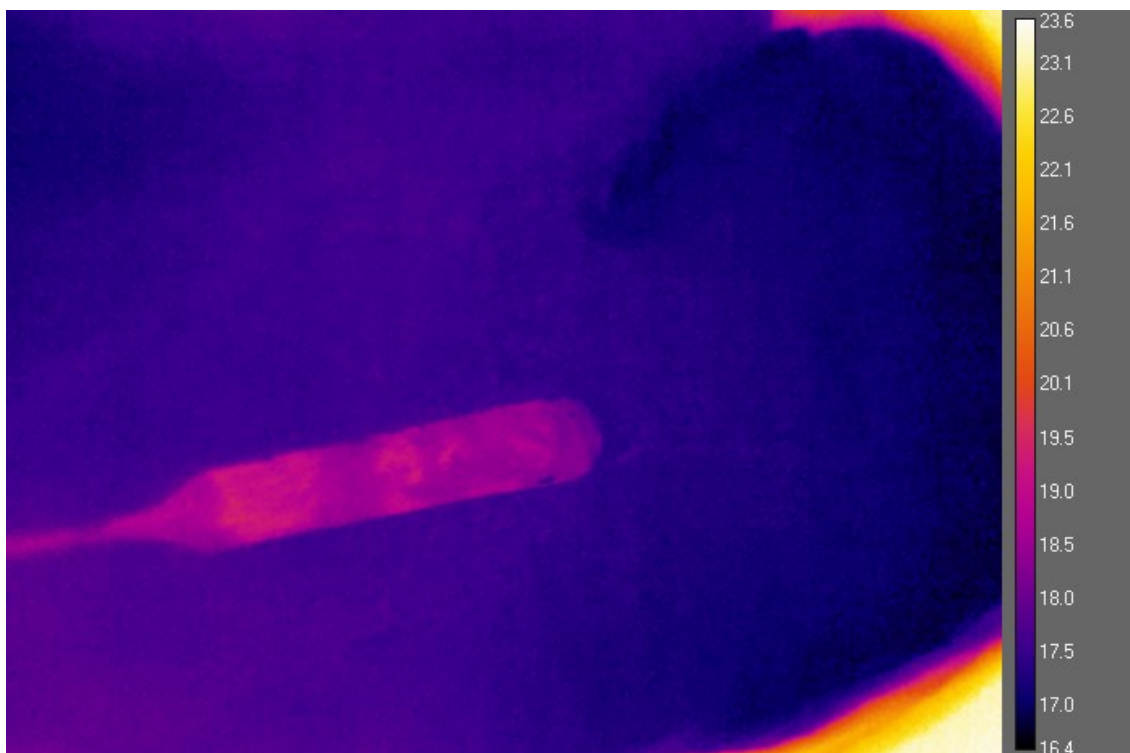
Obrázek G4: Připojení stripu se čtyřmi stimulačními elektrodami ke kontaktům, vedoucím k proudovému stimulátoru



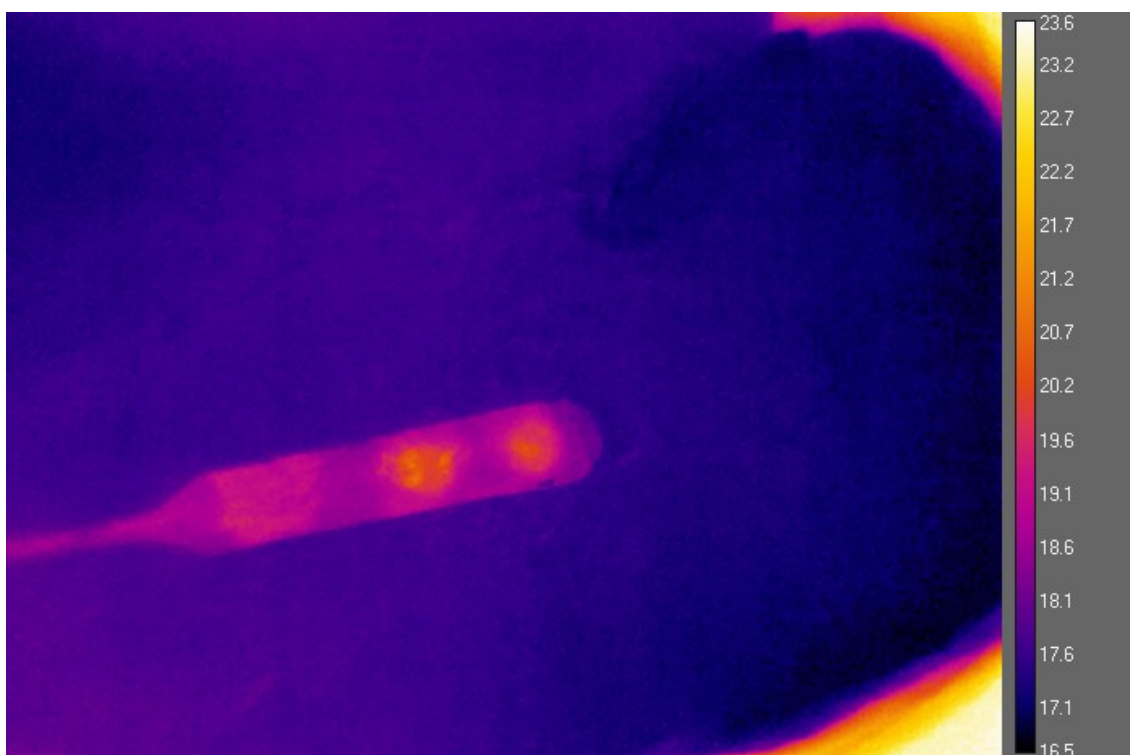
Obrázek G5: Sestavená aparatura pro měření tepelných účinků stimulace na fantomu biologické tkáně (vepřové maso)



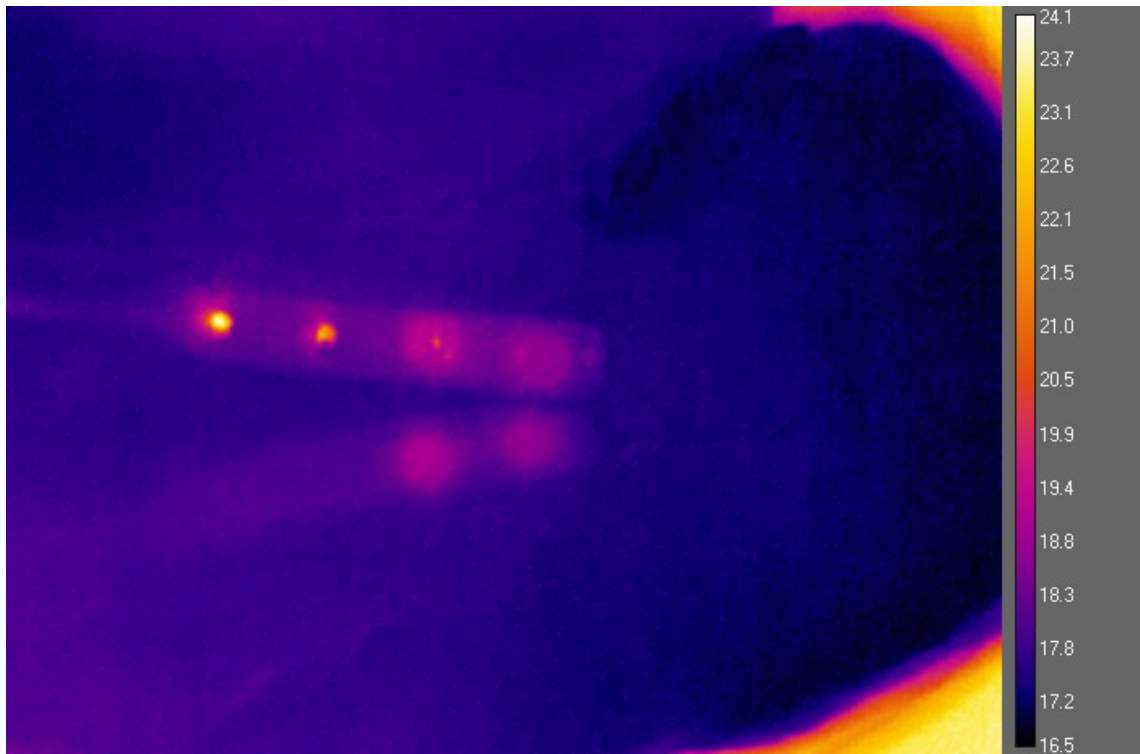
Obrázek G6: Sestavená aparatura pro měření tepelných účinků stimulace na fantomu biologické tkáně (vaječný bílek)



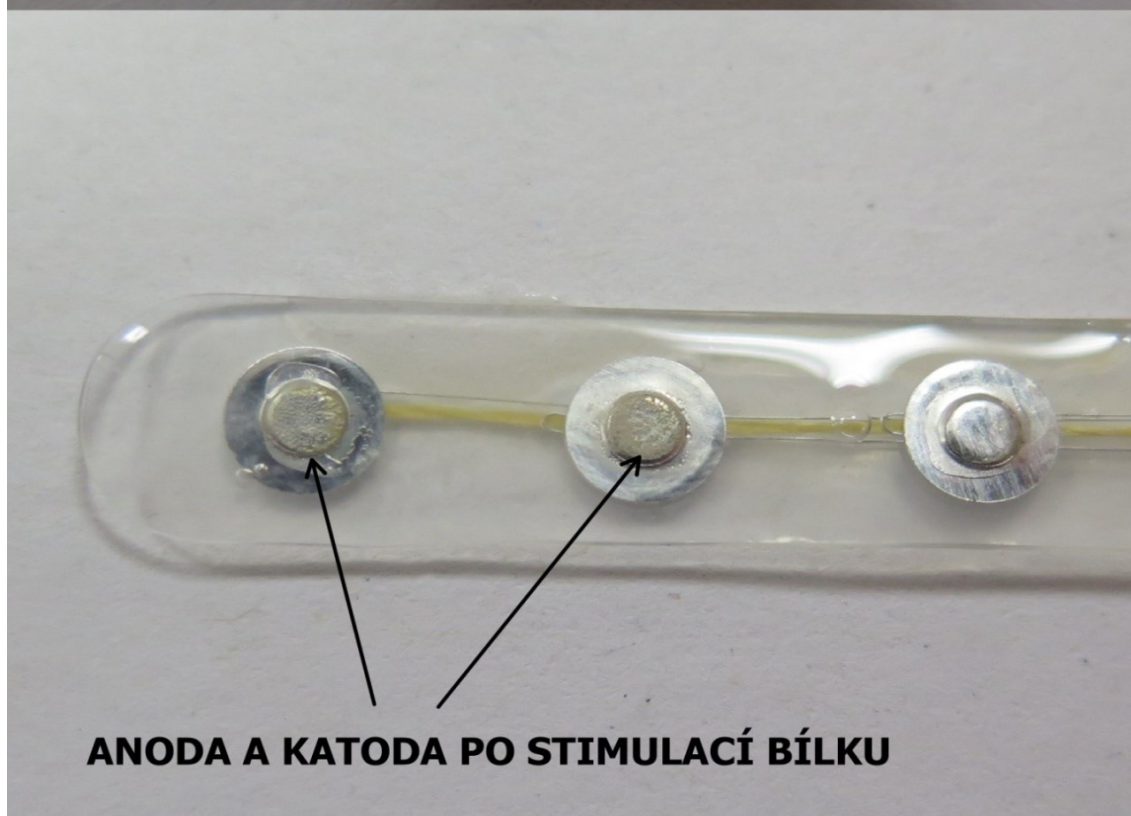
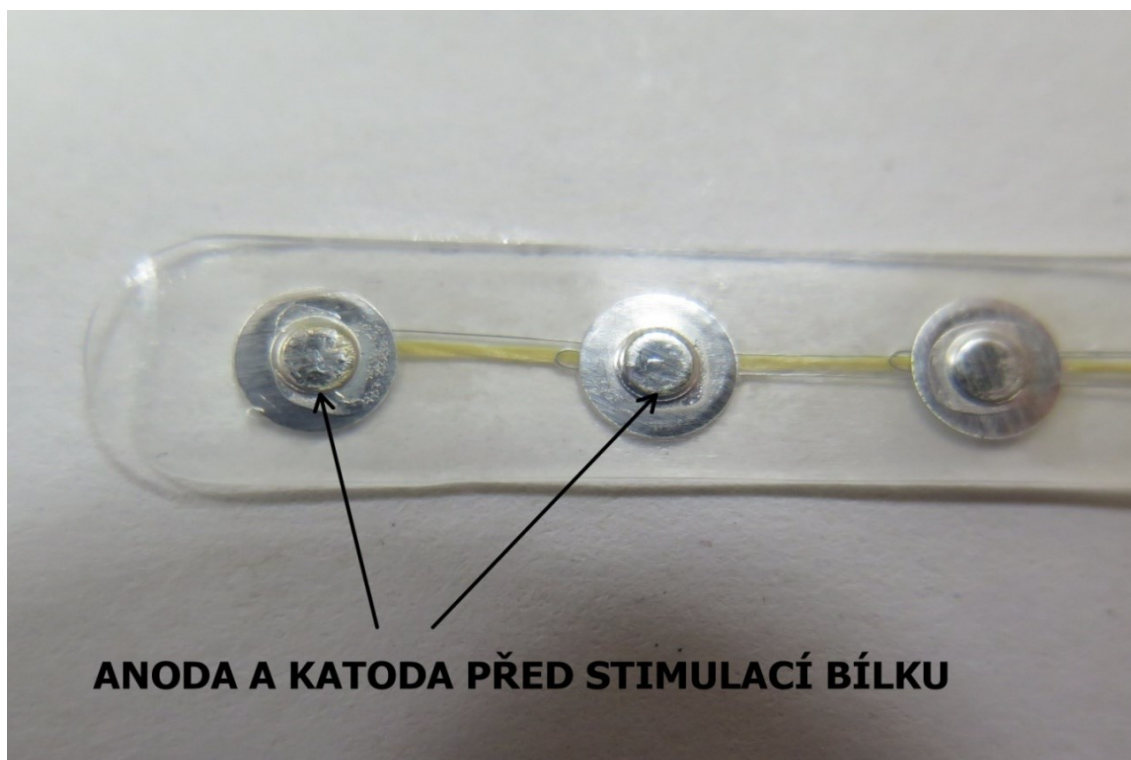
Obrázek G7: Pohled na rozložení teploty při snímání termokamerou FLIR E60 před zahájením stimulace



Obrázek G8: Rozložení teploty při stimulaci prvního elektrodového páru proudem 100 mA, po deseti aplikovaných průběžích s rozestupem 1s, pohled termokamerou FLIR E60



Obrázek G9: Rozložení teploty při stimulaci prvního elektrodového páru proudem 100 mA, po deseti aplikovaných průběžích s rozestupem 1s po oddálení elektrodového stripu. Pohled termokamerou FLIR E60 na stimulovanou tkáň.



Obrázek P10: Degradovaná tkáň bílku v důsledku stimulace slabé vrstvy proudu 100 mA

Příloha H – Obsah CD

Příložené CD obsahuje následující položky:

- Klíčová slova
- Abstrakt v českém jazyce
- Abstrakt v anglickém jazyce
- Zadání práce
- Vypracovanou bakalářskou práci
- Numerické modely ze simulátoru COMSOL (základní model, model s cévou a fyziologickým roztokem. Všechny modely jsou nastavené pro případ proudu o amplitudě 100 mA)
- Numerický model ze simulátoru Sim4Life včetně vytvořené reálné geometrie (nastaveno pro případ proudu o amplitudě 100 mA)