

**ČESKÉ VYSOKÉ
UČENÍ TECHNICKÉ
V PRAZE**

**FAKULTA
BIOMEDICÍNSKÉHO
INŽENÝRSTVÍ**



**BAKALÁŘSKÁ
PRÁCE**

2017

**PAVLA
VALÁŠKOVÁ**



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Vyhodnocení léčby pomocí rTMS u pacientů
trpících orofaciální bolestí**

**Evaluation of rTMS treatment for patients
with orofacial pain**

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský technik

Autor bakalářské práce: Pavla Valášková

Vedoucí bakalářské práce: Ing. David Vrba, Ph.D.

Kladno 2017

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2016/2017

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

Student: **Pavla Valášková**
Obor: Biomedicínský technik
Téma: **Vyhodnocení léčby pomocí rTMS u pacientů trpících orofaciální bolestí**
Téma anglicky: Evaluation of rTMS treatment for patients with orofacial pain

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Pro skupinu 5ti pacientů trpících orofaciální bolestí ověřte efektivitu léčby pomocí rTMS. V programu iSeg proveďte segmentaci jejich MRI snímků a vytvořte 3D dielektrický model konkrétních pacientů. Následně proveďte elektromagnetickou simulaci a vyhodnoťte zacílení a velikost elektrického pole do stimulované oblasti. Proveďte korelaci mezi zacílením stimulace a úlevou bolesti u pacientů.

Seznam odborné literatury:

- [1] D. M. Pozar, Microwave Engineering, ed. 3, Wiley John + Sons, 2004, ISBN 0471448788
- [2] J. Vrba, Lékařské aplikace mikrovlnné techniky, ed. 1st, ČVUT Praha, 2003, ISBN 80-01-02705-8
- [3] Bareš, M. a kol., Transkraniální magnetická stimulace, ed. 1, NCO NZO, 2003, 259 s., ISBN 80-7013-389-9
- [4] Bareš, M. , Nové trendy v transkraniální magnetické stimulaci, Neurologie pro praxi, ročník 9, číslo 2, 2008, 79-82 s.

Zadání platné do: 11.09.2018
Vedoucí: Ing. David Vrba, Ph.D.
Konzultant: doc. Dr.-Ing. Jan Vrba, M.Sc.


.....
vedoucí katedry / pracoviště


.....
děkan

V Kladně dne 20.02.2017

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „Vyhodnocení léčby pomocí rTMS u pacientů trpících orofaciální bolestí“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

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), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně 19. 5. 2017

.....

Pavla Valášková

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému vedoucímu bakalářské práce Ing. Davidu Vrbovi Ph.D. za jeho cenné rady, připomínky a pomoc při technických problémech během vytváření simulací. Taktéž bych chtěla poděkovat svému konzultantovi doc. Dr.-Ing. Janu Vrbovi, MSc. Dále bych ráda poděkovala Lukášovi Malenovi za pomoc při segmentacích MRI snímků.

Ráda bych poděkovala MUDr. Jitce Fricové, prof. MUDr. Richardu Rokytovi, DrSc. a MUDr. Jakubovi Albrechtovi za zasvěcení do průběhu léčby rTMS a za poskytnutí MRI snímků pacientů. Mé poděkování také patří Národnímu Ústavu Duševního Zdraví za možnost zúčastnit se jako dobrovolník funkční magnetické rezonance. V neposlední řadě děkuji své rodině, která mi umožnila studovat na vysoké škole a podporovala mě po celou dobu studia.

ABSTRAKT

Vyhodnocení léčby pomocí rTMS u pacientů trpících orofaciální bolestí

Práce se zabývá ověřením efektivity léčby pomocí rTMS u pacientů trpících orofaciální bolestí. Cílem je vytvoření 3D modelu hlav pacientů z nasegmentovaných tkání pomocí segmentačního programu a následná numerická simulace elektromagnetického pole v prostředí Sim4Life.

Teoretická část práce je věnována stručnému popisu tkání hlavy. Dále pak zahrnuje úvod do repetitivní transkraniální magnetické stimulace a principy lokalizace stimulační cívky. Další část práce se zabývá použitými metodami při skenování pacientů během léčby, segmentací MRI snímků a elektromagnetickou simulací rTMS.

Klíčová slova

rTMS, orofaciální bolest, SPM8, iSeg, fMRI, elektromagnetická simulace, Sim4Life

ABSTRACT

Evaluation of rTMS treatment for patients with orofacial pain

This work deals with treatment verification effectiveness by rTMS of patients suffering by orofacial pain. The aim is create 3D model of patients heads from segmented tissues by segmentation software and following simulation of electromagnetic field in enviroment of Sim4Life.

The theoretical part of this thesis is dedicated to brief description of the head. It also includes an introduction to principles of repetitive transcranial magnetic stimulation and the location of the coil. Next part deals with using methods for scanning of patients during the treatment, segmentation of MRI slices and electromagnetic simulation of TMS.

Keywords

rTMS, orofacial pain, fMRI, iSeg, SMP8, electromagnetic simulation, Sim4life

Obsah

Seznam symbolů a zkratk.....	9
1 Úvod.....	10
1.1 Přehled současného stavu	10
1.2 Cíle práce	11
2 Teoretické základy práce	12
2.1 Anatomické části mozku.....	12
2.2 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace	13
2.2.1 Fyzikální principy rTMS	13
2.2.2 Parametry rTMS.....	15
2.2.3 Využití rTMS.....	16
2.3 Lokalizace cívky	16
2.3.1 Funkční magnetická rezonance.....	17
2.3.2 Bezrámová stereotaktická neuronavigace	20
2.3.3 Stanovení motorického prahu	21
2.3.4 Stimulační cívka.....	21
3 Použité metody.....	23
3.1 Skenování pacientů.....	23
3.1.1 KINECT for Xbox ONE.....	23
3.1.2 Ověřování přesnosti 3D skenu	24
3.2 Segmentace MRI snímků.....	25
3.2.1 Segmentační programy.....	25
3.2.2 SPM8.....	28
3.2.3 Postup segmentace	29
3.3 Elektromagnetická simulace	29
3.3.1 Sim4life	29
3.3.2 Metoda FDTD.....	29
3.3.3 Nastavení simulace	30
4 Výsledky.....	33
4.1 Ověření senzoru KINECT	33
4.2 Segmentované tkáně.....	34

4.3	Rozložení intenzity elektrického pole	41
4.4	Ověření přesnosti senzoru KINECT.....	51
4.5	Segmentace	51
4.6	Simulace	52
5	Závěr.....	55
	Seznam použité literatury	56
	Příloha A: Obsah přiloženého CD	60

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
∇		Diferenciální operátor
\vec{E}_1	V/m	Intenzita primárního elektrického pole
\vec{E}_2	V/m	Intenzita sekundárního elektrického pole
\vec{B}	T	Magnetická indukce cívky
t	s	Čas
\vec{r}	m	Polohový vektor
μ_0	(H/m)	Permeabilita vakua
μ_r	(-)	Relativní permeabilita
I	(A)	Proud
l	(m)	Délka
ρ	(C/m ³)	Hustota volného náboje
ϵ_0	(F/m)	Permitivita vakua
ϵ_r	(-)	Relativní permitivita
σ	(S/m)	Elektrická vodivost
ρ_h	(kg/m ³)	Hmotnostní hustota
$E(x,y,z)$	(V/m)	Intenzita elektrického pole
\vec{A}		Vektorový potenciál
I_{max}	(A)	Maximální velikost stimulačního proudu

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
TMS	Transkraniální magnetická stimulace
rTMS	Repetitivní transkraniální magnetická stimulace
nrTMS	Navigovaná repetitivně transkraniální magnetická stimulace
MRI	Magnetická rezonance
fMRI	Funkční magnetická rezonance
3D sken	Výstup trojrozměrného skenování senzorem KINECT
AP	Akční potenciál
EMG	Elektromyografie
BOLD	Blood oxygenation level dependenci
T2*	Transverzální relaxace
HRF	Hemodynamic response function
DICOM	Digital imaging and communication in medicine
FWHM	Full width at half maximum
GLM	Generalized linear model
MP	Motorický práh
MEP	Motorický evokovaný potenciál
EM pole	Elektromagnetické pole

1 Úvod

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je experimentální metoda schopná stimulovat neurony prostřednictvím krátkých pulzů magnetického pole, které jsou produkovány cívkou přiloženou k hlavě pacienta. Tato metoda prochází od svého objevu dynamickým vývojem. Lékaři neustále hledají nové aplikace této metody. V současné době dokáží pomocí rTMS léčit některé formy farmakorezistentních poruch. Jednou z těchto poruch je farmakorezistentní orofaciální bolest. [1]

1.1 Přehled současného stavu

Zatímco jednotlivé magnetické pulzy nevedou k déletrvajícím efektům, rytmická aplikace většího množství pulzů, tedy repetitivní magnetická stimulace (rTMS) dokáže indukovat změny neuronální excitability, které trvají déle než samotná doba stimulace. Vzhledem k výraznému poklesu intenzity magnetického pole s rostoucí vzdáleností od cívky, je přímý efekt stimulace limitován pouze na povrchové kortikální oblasti mozku. [2]

Dle frekvence aplikovaných pulzů, rozdělujeme rTMS na vysokofrekvenční (5 Hz a více) a nízkofrekvenční (1 Hz a méně). Při rTMS není účinek jednotlivých stimulů stejný, uplatňuje se zde kumulativní efekt, tj. účinek rTMS může překračovat i dobu vlastní stimulace. [3]

Magnetické stimulatory jsou schopny produkovat monofázické či bifázické pulzy. Bifázický modus je v tomto případě efektivnější. Až 60 % původní energie pulsu je opět navraceno do kondenzátoru a to umožňuje rychlejší znovunabití. rTMS je díky tomu energeticky účinnější. [4]

Efektivní oblast stimulace je závislá na uspořádání cívky, prostorovém uložení kortikálních neuronů a lokální vodivosti stimulované oblasti. Nejčastěji je při rTMS používána osmičková cívka. Stimulace při využití osmičkové cívky výrazně zvyšuje fokalizaci stimulované oblasti [5]. Cívka je konfigurována způsobem, kdy dvě cirkulární cívky vedou proud v opačném směru, v bodě dotyku dochází k sumaci elektrických polí obou cívek a elektrické pole je zde nejsilnější [6].

V bakalářské práci Lukáše Maleny [7] se autor zabývá výpočtem indukované intenzity elektrického pole TMS. Součástí této práce je vytvoření realistického modelu stimulační cívky v programu SolidWorks.

Přesnost lokalizace místa, kde dochází k aktivaci mozkové kůry, se zvyšuje s nástupem moderní navigované transkraniální magnetické stimulace (nrTMS), matematickým modelováním a využitím funkční magnetické rezonance (fMRI) [8].

Pro segmentaci MRI snímků existují poloautomatické či plně automatické segmentační programy. Jedním s těchto programů je například iSeg, software od společnosti Zurich Medtech AG [9]. Segmentace je proces, kdy pomocí automatických či poloautomatických algoritmů, obrazových filtrů, prahování a hranových detektorů vyznačujeme ve snímcích jednotlivé tkáně [7].

Metoda rTMS je dnes považována za užitečnou, neinvazivní a bezpečnou metodu ve výzkumu lidského mozku a terapeutickou metodu některých neuropsychiatrických poruch. Jednou z těchto poruch je například farmakorezistentní orofaciální bolest. Příčiny orofaciální bolesti mohou být různé. Nejčastěji to ale jsou: poškození trojklanného nervu, týlní neuralgie a další. [1]

1.2 Cíle práce

Hlavním cílem této práce je ověřit efektivitu léčby orofaciální bolesti, tj. dosáhnout optimální intenzity elektrického pole v požadované oblasti kortexu, pomocí rTMS pro skupinu pěti pacientů. Prvním krokem je segmentace MRI snímků za účelem vytvoření 3D modelů hlav pacientů. K tomu jsou využity segmentační programy. Následuje provedení elektromagnetické simulace v prostředí Sim4life. Dále jsem se zaměřila na korelaci mezi zacílením elektrického pole v počítačové simulaci a úlevou od bolesti jednotlivých pacientů.

Druhá kapitola je věnována teoretickým základům repetitivní transkraniální magnetické stimulace a principům zacílení stimulační cívky do požadované oblasti. Ve třetí kapitole jsem se zaměřila na použité metody skenování pacientů při rTMS, segmentaci MRI snímků segmentačními programy a na samotnou elektromagnetickou simulaci. Čtvrtá kapitola je soustředěna na výsledky z výše zmíněných použitých metod. Pátá kapitola je pak věnována diskutování dosažených výsledků.

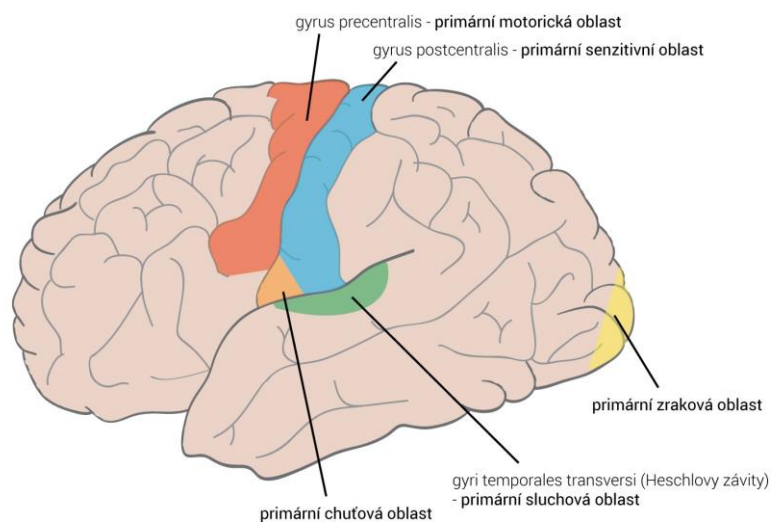
2 Teoretické základy práce

2.1 Anatomické části mozku

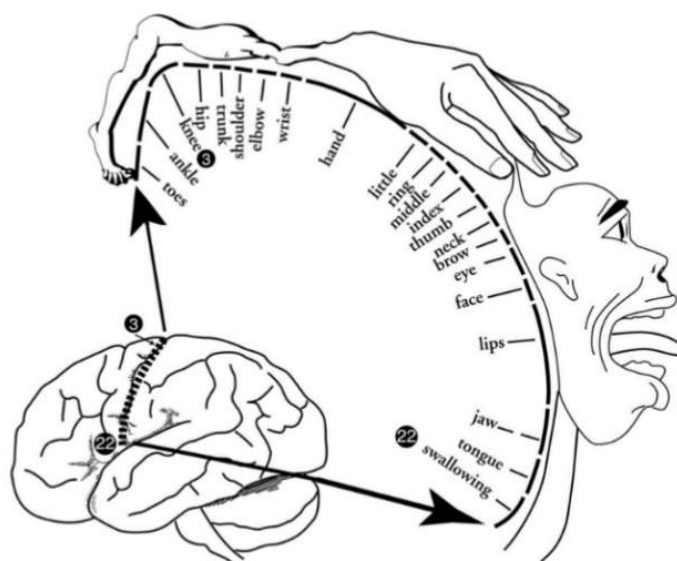
Při segmentaci a rTMS rozlišujeme 6 základních tkání hlavy: kůži, podkožní tuk, lebku, mozkomíšni mok a šedou a bílou hmotu mozkovou. Šedá a bílá hmota jsou součástí předního mozku. Mozek má tři velmi důležité části, a to zadní mozek, k němuž patří prodloužená mícha a Varolův most, střední mozek, který se dále nedělí a přední mozek, ke kterému patří mezimozek.

Přední mozek zabírá největší část mozku, kromě některých základních funkcí, jako je přijímání a zpracování podnětů, odpovídá za nejdůležitější psychické činnosti člověka. Přicházejí do něj signály ze smyslových orgánů, z nervových zakončení proprioreceptorů a receptorů pro bolest. Dělí se na dvě mozkové hemisféry, levou a pravou, které jsou od sebe odděleny hlubokým zářezem. Ve spodní části jsou propojeny kalózním tělesem, který je tvořen svazkem asi 10 cm dlouhých nervových vláken zajišťující komunikaci mezi oběma hemisférami.

V každé hemisféře rozlišujeme šedou hmotu mozkovou (mozkovou kůru) a bílou hmotu mozkovou. Šedá hmota mozková se skládá z přibližně 60 % mozkových neuronů. Jedná se o velice aktivní tkáň, specializovanou podle oblasti na výběr, srovnávání, uspořádávání a zpracovávání příchozích informací, které označuje jako obrazy, myšlenky či emoce a uchovává je v podobě vzpomínek. Při rTMS je stimulována pulzním magnetickým polem právě tato mozková kůra. Anatomicky se stimulační cívka umísťuje nad gyrus precentralis. Gyrus precentralis se nachází ve frontálním laloku. Je odpovědný za exekutivní funkce, volní motoriku, řeč a krátkodobou paměť. [3, 10]



Obr. 2.1: Znázornění gyru precentralis ve frontálním laloku [10]



Obr. 2.2: Mapa motorické kůry [10]

2.2 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Termín rTMS je užíván pro aplikaci pravidelně se opakujících TMS stimulů. Tato metoda je dnes považována za užitečnou, neinvazivní a bezpečnou metodu ve výzkumu neurofyzologie lidského mozku a potenciálně i za terapeutickou metodu některých neuropsychiatrických poruch. Dle frekvence aplikovaných pulzů, rozdělujeme rTMS na vysokofrekvenční (5 Hz a více) a nízkofrekvenční (1 Hz a méně). Při rTMS není účinek jednotlivých stimulů stejný, uplatňuje se zde kumulativní efekt, tj. účinek rTMS může překračovat i dobu vlastní stimulace modulací kortikální excitability. Mimo přímo stimulované kortikální oblasti lze pomocí rTMS nepřímo ovlivnit i struktury subkortikální. [11]

2.2.1 Fyzikální principy rTMS

Při rTMS jsou neurony neinvazivně stimulovány silným pulzem magnetického pole. Tento pulz má za následek vznik elektrického pole podle Faradayova zákona [12]:

$$\nabla \times \vec{E}_1 = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t}, \quad (2.1)$$

kde \vec{E}_1 značí primární elektrické pole, t je čas a \vec{B} je magnetická indukce cívky. Elektrický proud v elektromagnetické cívce generuje krátké pulzy (100-250 μ s) silného magnetického pole (o intenzitě 1-4 T) kolmého ke směru procházejícího proudu.

Magnetické pole, na rozdíl od pole elektrického, snadno proniká biologickými tkáněmi (měkkými tkáněmi hlavy i lebkou), ale jeho intenzita rychle klesá se vzdáleností od cívky. Pulzní magnetické pole indukuje v mozgovém kortexu sekundární elektrické proudy, rovnoběžné se směrem původního elektrického proudu, ale opačného směru. Indukované elektrické pole vede k následné depolarizaci neuronů v mozgovém kortexu, s indukci akčního potenciálu (AP). [3]

Magnetická indukce je generována cívkou podle Biotova-Savartova zákona [12]:

$$\vec{B}(\vec{r}, t) = \frac{\mu_0}{4\pi} I(t) \oint \frac{(\vec{r}) \times (\vec{r} - \vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} dl \quad (2.2)$$

kde integrujeme přes uzavřenou plochu tvořenou vinutím cívky C , μ_0 je permeabilita vakua, I je procházející proud a \vec{r} je polohový vektor.

Celkové elektrické pole je sumou primárního a sekundárního elektrického pole. Primární elektrické pole vzniká elektromagnetickou indukcí, k níž dochází v důsledku časové změny magnetického indukčního toku v okolí cívky. Sekundární elektrické pole vzniká nerovnoměrným rozdělením náboje na rozhraní jednotlivých tkání hlavy s rozdílnými dielektrickými vlastnostmi. Provedené studie dokazují, že heterogenita a anisotropie mozku významně ovlivňují rozložení elektrického pole, výsledné místo aplikace a práh stimulace. Kromě toho změna normálové složky elektrického pole na rozhraní mozkomíšní mok – šedá hmota mozková nebo šedá hmota mozková – bílá hmota mozková může vyvolat nezávislý mechanismus membránové aktivace. Tudíž lze hovořit o třech rozdílných mechanismech, kterými pulz TMS může způsobit membránovou depolarizaci v mozku pacienta [12]:

1. působením intenzity primárního elektrického pole na zakončeních, na ohybech a rozvětveních axonů,
2. působením sekundárního elektrického pole vyskytující se na rozhraních jednotlivých tkání,
3. gradientem elektrického pole podél nervových vláken.

Pro sekundární elektrické pole můžeme zapsat Maxwellovou rovnicí ve tvaru [12]:

$$\nabla \cdot \vec{E}_2 = \frac{\rho}{\epsilon}, \quad (2.3)$$

kde \vec{E}_2 je vektor intenzity sekundárního elektrického pole. Pokud vyjádříme magnetickou indukci jako vektorový potenciál [12]:

$$\vec{B} = \nabla \times \vec{A} \quad (2.4)$$

získáme vztah pro celkovou intenzitu elektrického pole [12]:

$$\vec{E} = \vec{E}_1 + \vec{E}_2 = -\frac{\partial \vec{A}}{\partial t} - \nabla \phi \quad (2.5)$$

Pokud intenzita elektrického pole vyvolá akční potenciál (AP) vedoucí ke svalové kontrakci, dokážeme při TMS motorického kortexu pomocí elektromyografie (EMG) zaznamenat D-vlny, znázorňující přímou stimulaci kortikospinálního axonu. Můžeme také zaznamenat nepřímé I-vlny vznikající z transsynaptické aktivace různých typů korových neuronů (kolaterální a pyramidové). Výsledný tvar vlny přímo závisí na orientaci cívky a polaritě proudu procházející cívkou. Využitím heterogenního izotropního počítačového modelu lidské hlavy lze zkoumat nejvhodnější orientaci cívky za účelem co nejefektivnější stimulace. [12]

Pro signifikantní odezvu je nutná intenzita elektrického pole $E = 80-100$ V/m. Každý druh neuronu má svůj specifický práh, který můžeme nalézt v literatuře [13].

2.2.2 Parametry rTMS

Pro výsledný účinek rTMS s ohledem na očekávaný výstup neurofyziologických i klinických studií jsou důležité následující parametry [14]:

- intenzita stimulu (podprahová, prahová a nadprahová),
- frekvence stimulace (nízkofrekvenční a vysokofrekvenční),
- počet stimulů v jednom stimulačním bloku,
- interval mezi jednotlivými bloky,
- celkový počet stimulačních bloků,
- celková doba stimulace,
- celkový počet jednotlivých podnětů.

2.2.3 Využití rTMS

Léčba pomocí rTMS má široké využití zejména v psychiatrii, rehabilitaci, kongitivních neurovědách, léčbě tinitu a v neposlední řadě léčbě orofaciální bolesti. Používá se při léčbě depresí a schizofrenie, kde klasická léčba antidepresivy či dalšími medikamenty selhala. Pozitivní účinky byly též popsány při rehabilitaci pacientů po cévní mozkové příhodě. Zjistilo se, že rTMS zlepšuje řečové i zrakové funkce, schopnost soustředění a motorické schopnosti pacienta. Co se týče kongitivních neurověd, lékaři s příchodem rTMS mají možnost přesně zacílit oblast, ve které bude aplikován impulz a dočasně vyřadit nebo naopak depolarizovat určité skupiny neuronů. Další možnou aplikací rTMS je léčba orofaciální bolesti, kde léčba této bolesti dostupnými medikamenty též selhala. Při léčbě dochází ke stimulaci dorsolaterálního prefrontálního mototického kortexu. Doporučuje se využití osmičkové cívky, při frekvenci 20 Hz. Pacient při léčbě podstupuje aplikaci 720 pulzů denně, o intenzitě 95 % motorického prahu. Léčebné sekvence se opakují po dobu pěti dní pro navození polarizace membrány neuronu. Efekt rTMS není z důvodu plasticity neuronů trvalý a pro jeho zachování v delším časovém úseku se objevuje potřeba opakování léčebných sekvencí [1].

2.3 Lokalizace cívky

Pro přesné zacílení stimulační cívky do oblasti, kterou chceme během léčby stimulovat, je potřeba udělat řadu kroků. Jedním z nich je funkční magnetická rezonance (fMRI) hlavy pacienta. Dalšími kroky jsou zpracování fMRI snímků a nalezení místa, kde jsou přítomny vzruchy, které způsobují bolest v obličeji. Dále se pak těsně před samotnou stimulací uplatňuje neuronavigace navigačním ramenem, pomocí kterého lékař schopen přesně lokalizovat oblast, která má být stimulována.



Obr. 2.3: Správně orientovaná stimulační cívka na probandovi při rTMS [7]

2.3.1 Funkční magnetická rezonance

Funkční magnetická rezonance (fMRI) je neinvazivní, moderní zobrazovací metoda, s poměrně vysokým prostorovým a přijatelným časovým rozlišením, sloužící k funkčnímu zobrazování mozku, resp. mapování cerebrální odezvy na vnější či vnitřní podnět. Uplatňuje se především v neurovědním výzkumu, ale začíná pronikat i do klinických aplikací. Rozvíjí se zejména v posledním desetiletí a značně obohatila poznání zejména v oblasti kognitivních neurověd a neurofyziologie. [15]



Obr. 2.4: Snímek z fMRI získaný při počátečním nastavování magnetické rezonance

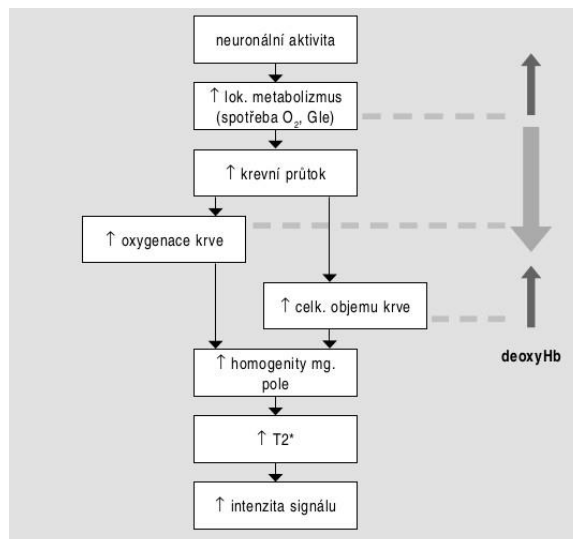
K funkčnímu mapování mozkové kůry pomocí magnetické rezonance je možno užít dvou principů. Jedná se buď o změnu perfuze (průtoku krve) a objemu krve v místě neuronální aktivity (perfuzní fMRI) a nebo o změnu poměru okysličené a neokysličené formy hemoglobinu v dané oblasti (BOLD fMRI).

Zvýšená aktivita neuronů znamená vyšší spotřebu energie. Ta je v mozku získávána výhradně z glukózy cestou oxydativní fosforylace. Při zvýšené aktivitě neuronů tedy dochází jednak ke zvýšení lokální spotřebě kyslíku, a jednak, po určité časové prodlevě (2–3 s), ke zvýšené dodávce kyslíku nárůstem perfuze v dané oblasti. [16]

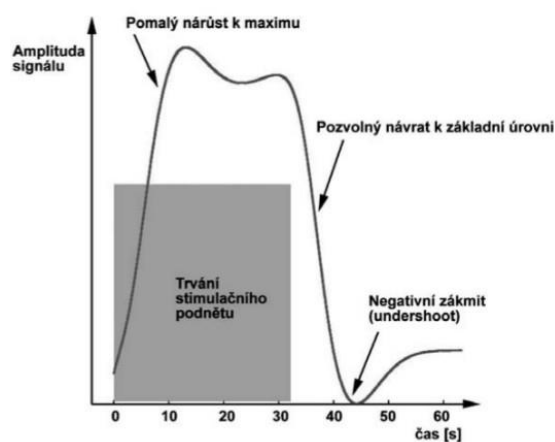
Hlavním přenašečem kyslíku v krvi je hemoglobin. Při změnách množství kyslíku v cévním řečišti přirozeně dochází ke kolísání poměru mezi oxygenovanou (oxyhemoglobin) a deoxygenovanou (deoxyhemoglobin) formou hemoglobinu. Deoxyhemoglobin má paramagnetické vlastnosti (na rozdíl od oxyhemoglobinu či

většiny tkání lidského těla). Tato vlastnost ho staví do role přirozené MRI kontrastní látky. V místech, kde se paramagnetické látky nacházejí, se magnetické pole (po aplikaci vnějšího magnetického pole) stává nepatrně silnější než v okolí. Tento jev vede k tvorbě mikroskopických gradientů v magnetickém poli, a tím k jeho zvýšené nehomogenitě, což má za následek zkrácení $T2^*$ relaxačního času (obr. 2.5) ($T2^*$ relaxace je transverzální relaxace beroucí v potaz lokální nehomogenity magnetického pole). Celkové množství deoxyhemoglobinu v daném tkáňovém voxelu, tj. nejmenší námi měřený objem tkáně, má tedy přímý vliv na příslušnou hodnotu $T2^*$. Tato závislost se nazývá BOLD (blood oxygenation level dependency) efekt a je pro fMRI nesmírně důležitá. [17]

Časovému průběhu změny měřeného MRI signálu v místě, kde dochází k neuronální aktivaci říkáme hemodynamická odezva (HRF) (obr. 2.6) [16].



Obr. 2.5: Vliv zvýšené neuronální aktivity na lokální metabolismus a perfuzi



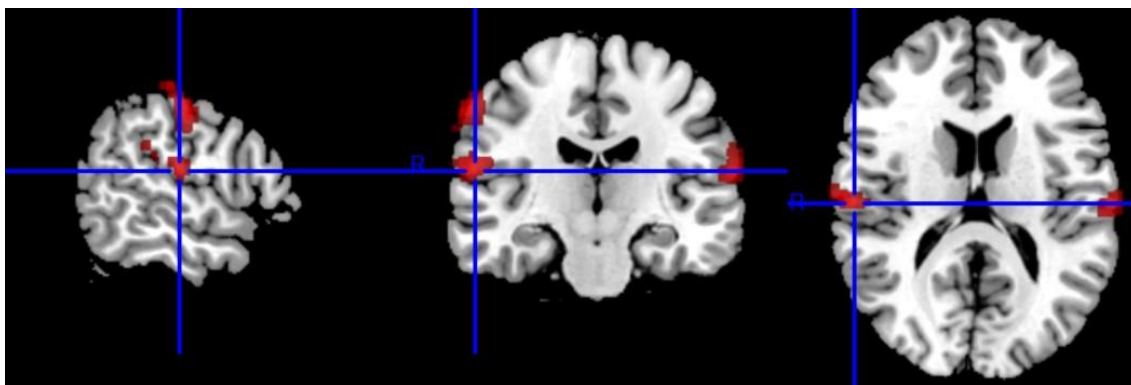
Obr. 2.6: Časový průběh BOLD odezvy (HRF křivka)

Zpracování fMRI dat zahrnuje dva hlavní kroky – předzpracování dat a jejich statistickou analýzu. Předzpracování zahrnuje několik kroků: konverzi dat, korekci pohybových artefaktů, koregistraci s anatomickými obrazy, normalizaci do stereotaktického prostoru a prostorovou filtraci dat.

Prvním krokem je konverze dat z magnetické rezonance do standardního formátu (např. DICOM), v jehož hlavičce snímků jsou uchovány důležité informace, jako je například velikost voxelu. Dalším důležitým krokem předzpracování je korekce pohybových artefaktů. Každý nepatrný pohyb hlavy totiž může být zdrojem významných artefaktů a chybných fMRI výsledků. Proto je důležitá pacientova spolupráce a dodržení všech potřebných pokynů. Aby docházelo k co nejmenšímu množství pohybových artefaktů, bývá hlava pacienta, která je uložena v rezonanční cívce, ze stran vypořstována. Pro lepší vizualizaci výsledků funkčních map fMRI data koregistrují se strukturálními obrazy s vysokým rozlišením. Prostorová normalizace funkčních a strukturálních dat do standardního stereotaktického prostoru se provádí za účelem možnosti porovnání výsledků různých osob nebo skupin pacientů. Normalizace se provádí pomocí transformační šablony (tzv. template). Transformace může zahrnovat jak lineární složku (jako je rotace, posun, zkosení, zmenšení a zvětšení obrázků), tak i složku nelineární, která bývá parametrizována jako lineární kombinace obecně nelineárních bázevých deformačních funkcí. [18]

Prostorová filtrace dat spočívá v „rozmazání“ naměřených dat s použitím Gaussova filtru, kde stupeň filtrace je definován pomocí parametru pološířky signálu FWHM (full width at half maximum). Důvodem této filtrace je především zlepšení poměru signál/šum dat a dále zajištění správných statistických vlastností dat (Gaussovského rozdělení) potřebných pro další analýzu. [19]

Nejpoužívanější statistickou metodou pro vyhodnocení fMRI dat je obecný lineární model (GML). Ten umožňuje zkoumání vztahu mezi závisle proměnnou a nezávisle proměnnými. Zjednodušeně lze říci, že principem této metody je porovnávání naměřených fMRI dat a modelu, který odpovídá stimulaci mozku podle zvoleného paradigmatu. V oblastech, kde si data a model odpovídají, předpokládáme existenci aktivace mozku. Tato analýza se pak provádí pro každý voxel ve vyšetřovaném objemu. Výsledkem je statistická parametrická mapa (SPM), která se dále prahuje, tj. pro každý bod se určí významnost nebo nevýznamnost statistické hodnoty. Výsledná aktivační mapa je pak pro přesnou lokalizaci a interpretaci fMRI výsledků zobrazena na koregistrovaných anatomických obrazech s vysokým rozlišením [19, 44]. Této skutečnosti je využíváno i v segmentačních softwarech, například v SPM8 [20].



Obr. 2.7: Zobrazení centra bolesti v obličeji pomocí fMRI pro nastavení magnetické rezonance

2.3.2 Bezrámová stereotaktická neuronavigace

K přesné lokalizaci centra stimulační cívky nad požadovanou oblast lze využít tzv. bezrámové stereotaxe. Jedná se o progresivní a zcela neinvazivní navigační technologii, která je schopna na základě fMRI snímků vyšetřovaného pacienta s přesností 0,4-0,8 cm lokalizovat místo na povrchu hlavy vyšetřovaného, tedy zobrazit polohu rTMS cívky nad příslušnou anatomickou oblastí. Navigace nevyžaduje chirurgickou aplikaci zatěžujícího stereotaktického rámu. [21]

Neuronavigační přístroj (obr. 2.8) se skládá ze tří základních komponent: infračervené kamery, systému triangulárně uspořádaných kuliček s reflexním povrchem (tracker) a počítačové řídicí jednotky se softwarem [22]. Princip metody spočívá v zachycení odrazu infračerveného světla z reflexních trackerů pomocí 3D kamerového systému. Software následně lokalizuje přesnou polohu středu trojúhelníků tvořených reflexními kuličkami v 3D prostoru a vztáhne ji k výsledkům vyšetření, např. snímkům z fMRI, které jsou uloženy v počítači. Jeden z reflexních trackerů je připevněn k hlavě vyšetřovaného a informuje o poloze hlavy v prostoru. Druhý tracker je součástí přídatného nástroje (rTMS cívky), jehož prostorová pozice je simultánně monitorována v prostoru kamerou a počítačem. K tomu, aby kamera zachytila přesnou polohu klíčových objektů (hlavy, pointeru a cívky) v prostoru, je potřeba, aby každý z objektů měl svůj detekční systém, který je definován vzdálenostmi tří reflexních kuliček jednotlivých trackerů. Snímky z fMRI použijeme pro označení anatomických struktur, které pak zaměříme pointerem na hlavě pacienta a nastavíme je jako body, podle kterých se následně orientujeme. V dalším kroku je pomocí reflexního trackeru registrována poloha stimulační cívky. Kamera pak během stimulace sleduje jak polohu hlavy, tak polohu stimulační cívky. Stimulační cívka se fixuje do držáku. Dále se podloží hlava opěrkou, která umožní lékaři i pacientovi pohodlnou stimulaci. Hlava vyšetřovaného se během

stimulace nemusí pevně fixovat, protože poloha stimulační cívky a hlavy je během celého průběhu rTMS kontrolována navigačním systémem. [8]

2.3.3 Stanovení motorického prahu

Motorický práh (MP), nejnížší možná intenzita nutná k indukci motorického evokovaného potenciálu (MEP), se individuálně liší a pro zajištění bezpečnosti metody je nutné zjistit jeho hodnotu u každého pacienta. MP je zjišťován záznamem aktivity svalů ruky, malým záškubem prstů. MP je tedy definován jako nejnížší intenzita stimulace, která je schopna vyvolat MEP o amplitudě minimálně 50 μ V [23]. Malé svaly ruky jsou upřednostňovány před svaly předloktí či paže, protože jsou téměř kompletně kontrolovány kortikálně s minimálním spinálním přispěním. Intenzita stimulace je vyjádřena jako procento MP [23]. Procento intenzity závisí na citlivosti každého pacienta a popřípadě na tom, jak silná léčiva užívá a v jakém množství.

2.3.4 Stimulační cívka

Stimulačních cívek můžeme nalézt široké spektrum. Na základě provedených studií, které se týkaly rozložení indukovaného elektrického pole pro různé typy geometrií, můžeme cívky rozdělit podle geometrie vinutí [24]:

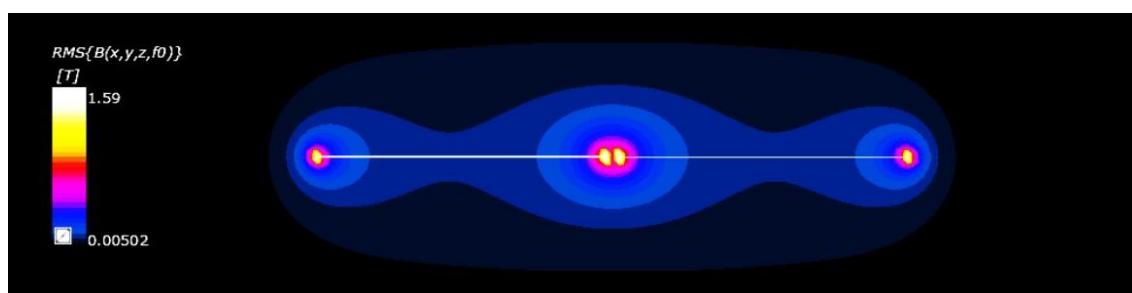
- kruhové – stimulující efekt nastává pod cívkou
- osmičkové – stimulující efekt nastává v místě, kde jsou vnější vinutí dvou kruhových cívek v nejmenší vzdálenosti od sebe
- toroidní – stimulující efekt nastává pod jejím vinutím, ale má vyšší intenzitu než je tomu u kruhové cívky
- hesed – cívky pro hloubkovou mozkovou stimulaci
- slinky – cívky ve tvaru poloviny toroidu, zajišťují lepší fokálnítu magnetického pole
- cloverleaf - ve tvaru čtyřlístku, čtyři kruhové v těsné blízkosti, zlepšení fokality magnetického pole pro stimulace dlouhých nervových vláken

Zvolená geometrie stimulační cívky významně ovlivňuje hloubku a plochu, ve které dochází ke stimulaci neuronů. Nejčastěji používanou cívkou v oblasti rTMS bývá osmičková cívka. Tato cívka se skládá ze dvou kruhových cívek, ve kterých teče proud opačným směrem. Z tohoto důvodu se intenzity elektrického pole obou cívek sčítají a maximum indukovaného elektrického pole se tak nachází v místě, kde jsou od sebe vinutí nejméně vzdáleny. [24]

Pro počítačovou simulaci elektromagnetického pole je používána stimulační cívka Magstim 70mm Double air Film Coil od společnosti Magstim [25]. Je tvořena dvěma vinutími vedle sebe, tudíž ji můžeme přiřadit mezi cívky osmičkové. Úhel, který obě vinutí svírají je 180° . Proud, který prochází cívkami jsou opačného směru. Tím je zajištěno sčítání intenzit elektrického proudu v místě, kde jsou k sobě obě vinutí přiblížena nejvíce. V tomto místě je tedy naměřená intenzita maximální. Typická vzdálenost mezi vinutími je 0,3 mm. Obvyklá velikost cívky je 10 cm x20 cm. [26]



Obr. 2.8: Stimulační cívka 70 mm Double Air Film Coil (vlevo) [25], model cívky vytvořený v programu Solid Works (vpravo) [7]



Obr. 2.9: Rozložení magnetické indukce osmičkové cívky [7]

3 Použité metody

3.1 Skenování pacientů

Pacienti, kteří jsou léčeny pomocí rTMS, jsou skenováni pomocí 3D skeneru během samotné stimulace. Toto skenování slouží v tom, abychom při provedení počítačové simulace věděli, jak je stimulační cívka uložena na hlavě pacienta. Ke skenování pacientů se v současné době používá senzor KINECT for Xbox One [27].

3.1.1 KINECT for Xbox ONE

KINECT for Xbox one [27] je senzor od společnosti Microsoft, který slouží mimo jiné i ke 3D skenování pacientů během rTMS. Připojením senzoru přes adaptér Microsoft Xbox Kinect adapter for Windows k přenosnému PC lze pomocí programu KINECT Fusion Explorer [28] pořizovat modely osob v reálném měřítku. Senzor pracuje na principu triangulace matice infračervených bodů pomocí kamery a následně matematické rekonstrukce trojrozměrného modelu. [7]



Obr. 3.1: Senzor KINECT for Xbox One [27]

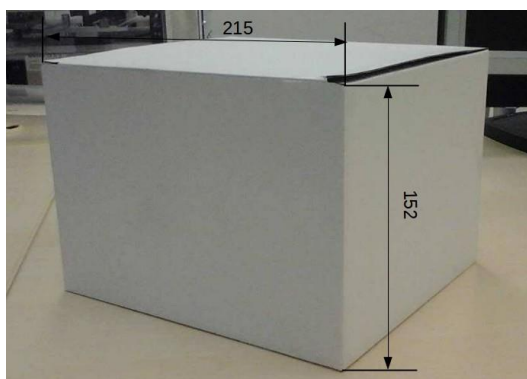
KINECT Fusion Explorer je velice intuitivní program jednoduchý na ovládání. Pomocí tlačítka „Reset Reconstruction“ lze zahájit skenování. Skenování pacienta se provádí ve směru ze shora dolů a naopak, kdy osoba, která skenování provádí, stojí na místě a pohybuje pouze senzorem. Senzor je totiž velice citlivý, a tak každý nechtěný pohyb by mohl zavést do modelu nepřesnost. Po dokončení skenování lze zvolit pro uložení formát .stl, z důvodu lepší kompatibility mezi dalšími programy. Následně stisknutím tlačítka „Create Mesh“ vytvoříme 3D model. Nevýhodou programu KINECT Fusion Explorer je, že model ukládá s rozměrem v palcích, zatímco program Sim4life [30], do kterého je potřeba 3D model pacienta importovat, kvůli následným simulacím,

veškerou geometrii importuje v milimetrech. Tento problém lze odstranit zvětšením 3D modelu pacienta v programu 3D Builder [29].

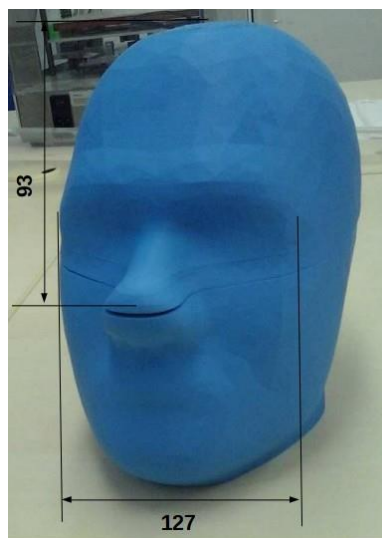
Příklad zvětšení 3D modelu pacienta zachyceného při rTMS: 3D model hlavy pacienta importuji do prostředí Sim4life. Změřím vzdálenost od krku k temeni hlavy. Velikost lidské hlavy se v tomto programu pohybuje kolem 270 mm. Tuto vzdálenost nelze změřit s maximální přesností neboť se body, mezi kterými vzdálenost měřím musejí odhadovat od oka. Model, který byl vytvořený pomocí 3D skeneru otevřu v 3D Builderu, v horní liště stisknu tlačítko „mm“ a dám importovat. Model je v tuto chvíli zmenšený na 1 mm. Nejprve zmenšený model zvětším na 1000 mm. 3D model pacienta zahrnuje i veškeré objekty, které se nacházely v blízkosti pacienta během skenování (např. křeslo, stimulační cívka). Když vzdálenost od krku k temeni stále není přibližně 270 mm, tak velikost modelu postupně zvětšuji. Nakonec jsem došla k velikosti 3D modelu pacienta 1166 mm, tedy velikost hlavy pacienta v 3D modelu se pohybuje kolem 270 mm. Tím, že se velikosti modelů hlav pacientů liší, je potřeba toto měření, popřípadě zvětšení či zmenšení modelu, provést před každým importováním 3D modelu pacienta při rTMS do Sim4life.

3.1.2 Ověřování přesnosti 3D skenu

Jelikož se pomocí 3D skenu KINECT for Xbox One skenují pacienti během rTMS, je důležité, aby byl přesný. Přesnost tohoto skenu jsem ověřovala na papírové krabici (obr. 3.2) a na modelu hlavy vytvořeného pomocí 3D tiskárny (obr. 3.3).



Obr. 3.2: Skenovaná papírová krabice



Obr. 3.2: Skenovaný 3D model hlavy

Sken byl připojen pomocí USB adaptéru do stolního PC. Ke skenování jsem použila program KINECT Fusion Explorer [28], který je plně kompatibilní s 3D skenem. Po zapnutí softwaru byly nastaveny parametry pro skenování (tabulka 3.1).

Tabulka 3.1: Nastavení programu KINECT fusion explorer [28]

Volume Max Integration Weight (-)	640,0
Volume Voxels Per Meter (-)	512,0
Volume Voxels Resolution (-)	512,0
Depth Threshold min (m)	0,3
Depth Threshold (m)	0,8

Pomocí tlačítka „Reset Reconstruction“ bylo spuštěno skenování nejdříve 3D hlavy a poté krabice. Objekty jsem skenovala pohybem zleva doprava přibližně 20 s. V téhle časové oblasti je skenování nejefektivnější a nedochází k zásadním nepřesnostem. Strukturu skenovaných objektů jsem zobrazila v programu 3DBuilder [29].

3.2 Segmentace MRI snímků

Segmentace je proces, při němž dochází k rozdělení obrazu na homogenní oblasti podle určitých pravidel a přesně vymezených vlastností [31]. V obrazech mozku a ostatních tkání hlavy z magnetické rezonance se jedná o rozdělení na jednotlivé tkáně, v tomto případě na kůži, podkožní tuk, kost, mozkomíšní mok, šedou a bílou hmotu mozkovou. Obrazy z magnetické rezonance se vyznačují poměrně velkými rozdíly intenzit jednotlivých tkání, což umožňuje provádět segmentaci „pomocí oka“. Tato manuální segmentace je však časově náročná, náchylná k chybám, nereprodukovatelná a subjektivní. Proto jsou vyvíjeny poloautomatické či plně automatické metody segmentace, které se využívají v různých programech, ve kterých je segmentaci možné provádět. Příklady těchto programů jsou: program iSeg [32] od společnosti Zurich MedTech AG, Freesurfer [45] vyvinutý v Martinos Center for Biomedical Imaging a SPM8 [33] vyvinutý v Functional Imaging Laboratory at University College London.

3.2.1 Segmentační programy

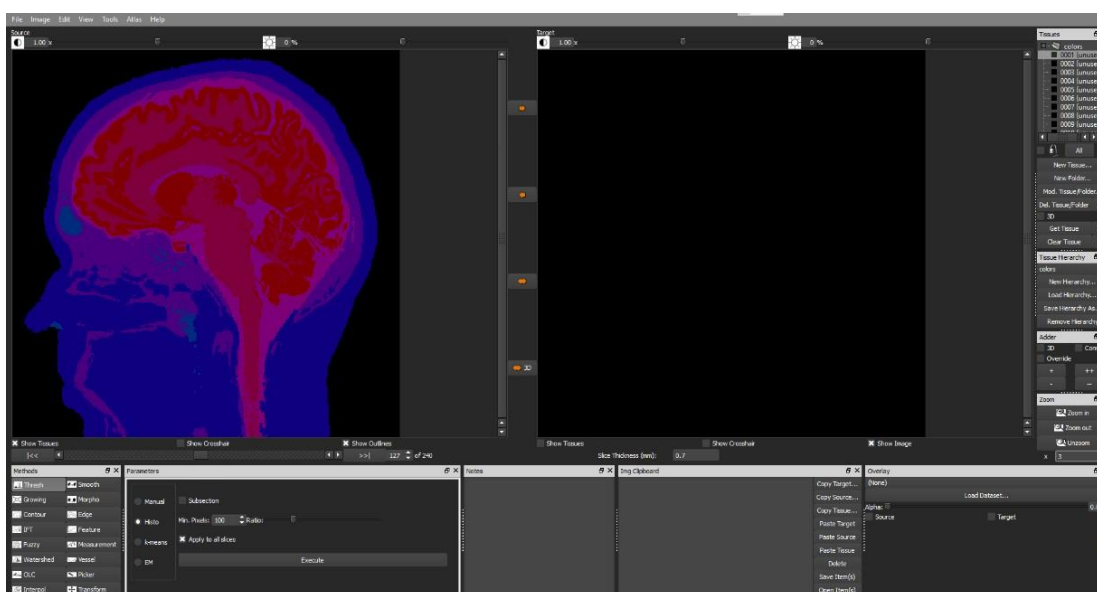
iSeg [32] je software od společnosti Zurich MedTech AG, který slouží k segmentaci snímků z magnetické rezonance. iSeg je velice intuitivní a uživatelsky

přívětivý program. Tento program z hlavičky snímků ve formátu DICOM vnese do obrazu informaci o rozměrech daného pixelu. Dále z uvedené šířky tomografické roviny zanesse do obrazu objemovou informaci. Při samotné segmentaci dochází k přiřazování barev jednotlivým tkáním, aby dané tkáně byly rozeznatelné.

Nejprve jsem oddělila hlavu pacienta od pozadí, pomocí funkce „Thresh – Manual“, kde jsem nastavila takové prahování obrázku, aby bylo zřetelně vidět, kde se hlava nachází. Pozadí jsem poté přiřadila libovolnou barvu. Následovalo přidání kůže funkcí „Add skin“, ve které je možné nastavit, jak širokou či tenkou kůži potřebujeme. Zpravidla se tloušťka kůže pohybuje kolem 2-3 pixelů. Následuje přidání tuku stejným způsobem, jako byla přidána kůže. Pokračuji oddělením šedé a bílé kůry mozkové opět pomocí „Thresh – Manual“ v kombinaci s funkcí „Thresh – Histo“. Přidání kosti provedu též různou kombinací metod pro prahování a nakonec přidávám mozkomíšni mok pomocí funkce „Fill All“, která vyplní všechny zbývající pixely. Výše zmíněný postup je možné aplikovat na všechny snímky pacientovi hlavy pomocí zaškrtnutí políčka „3D“, které se nachází v pravé části rozhraní.

Během segmentace jsem se zaměřila pouze na výše zmíněné tkáně. Oko a zbylé tkáně nacházející se „pod mozkem“ nejsou důležité z důvodu umístování osmičkové cívky a působení elektromagnetického pole na horní polovinu hlavy.

Na závěr segmentace v programu iSeg je nutné zkontrolovat každý snímek z důvodu špatného zařazení pixelu či přiřazení určité barvy špatné tkáni. Snímky s těmito vadami je nutné opravit. Z tohoto důvodu je segmentace v tomto programu poměrně časově náročná. Segmentace jednoho pacienta trvala přibližně 60 hodin, ve kterých byla segmentace intenzivně prováděna. Kvůli velké časové náročnosti, jsem program iSeg využila pouze při závěrečné kontrole nasegmentovaných snímků a k převodu snímků z programu SPM8 do Sim4life, nikoliv pro samotné segmentování.



Obr. 3.4: Pracovní prostředí programu iSeg

Dalším segmentačním programem, ve kterém je možné zobrazit MRI snímky a provést jejich následnou segmentaci, je Freesurfer. Freesurfer je volně dostupný software, který byl vyvinut v Martinos Center for Biomedical Imaging v Massachusetts General Hospital. Během zobrazování snímků a jejich segmentace se pracuje v prostředí zvaném Freeview. To se skládá z různých zobrazovacích oken, nástrojů pro segmentaci či okna, ve které se ukazuje, na jakých souřadnicích se aktuálně nachází kurzor. V levé části Freeview je k dispozici mnoho možností zobrazení MRI snímků. Snímek tedy můžeme zobrazit v šedotónové oblasti, pomocí funkce „LookUp“ či „heat“, která zobrazí rozložení tepla hlavy. Nejvhodnější se zdála být segmentace pomocí „LookUp“, ovšem barvy tkáním tato funkce přiřadí tak, že není možné rozeznat jednotlivé tkáně. Pouhým okem jsou dobře rozeznatelné pouze šedá a bílá hmota mozková. Ale i v těchto tkáních se vyskytuje mnoho nesprávně zařazených pixelů. „Rozházené“ barvy se poté musí opravit, což je časově velmi náročné. Dále pak při přiřazování barev tkáním nelze aplikovat funkci „Apply to all slices“, i když je přítomna. Ta by měla umožnit segmentaci všech MRI snímků v jednom kroku. Z důvodu nefunkčnosti této funkce by se musel každý ze snímků segmentovat zvlášť, což by vedlo k velikým nepřesnostem a velmi velké časové náročnosti. Z tohoto důvodu software Freesurfer není vhodný pro segmentaci MRI snímků a dále v této práci není využit.



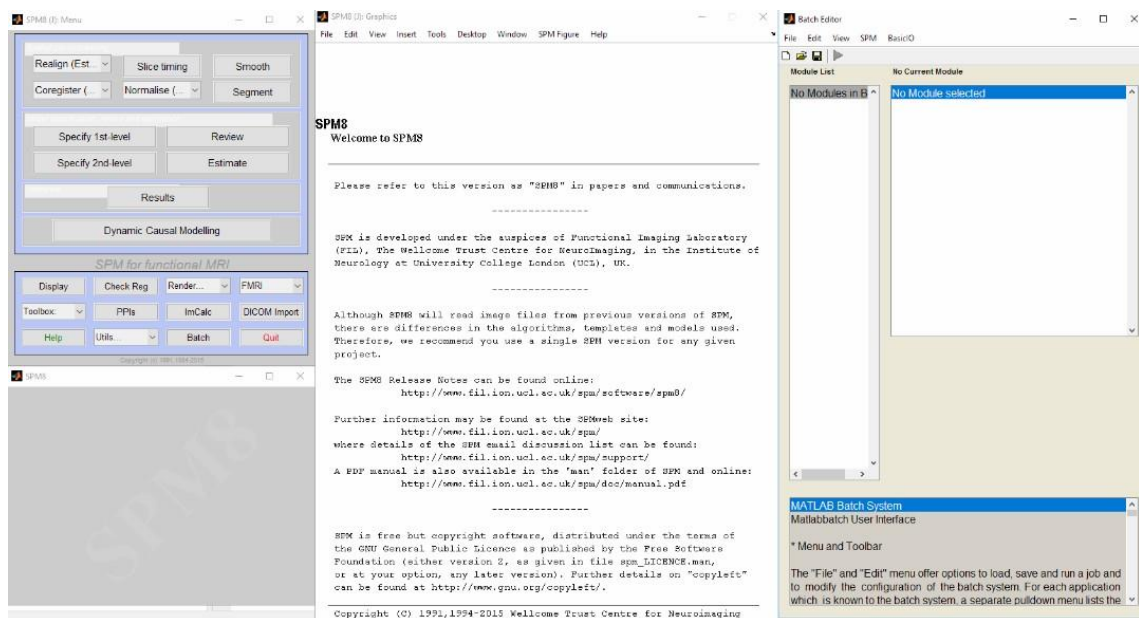
Obr. 3.5: Pracovní prostředí programu Freesurfer

3.2.2 SPM8

SPM8 (Statistical Parametric Mapping) [33] vyvinutý v Functional Imaging Laboratory at University College London týmem pod vedením Karla Fristona, je volně dostupný software, který se spouští v prostředí Matlab 2014a [34].

Studie mapování mozku jsou obvykle analyzovány formou statistického mapování. To zahrnuje konstrukci statistických procesů pro testování hypotéz o regionálních specifických účincích [35].

Statistické parametrické mapy (SPM) jsou obrazy nebo pole s hodnotami, které jsou pod nulovou hypotézou rozděleny podle známé funkce hustoty pravděpodobnosti, obvykle Studentovo rozdělení (T-mapy) nebo F rozdělení (F-mapy). Analyzuje se tedy každý voxel pomocí jakéhokoliv jednorozměrného statistického testu, obvykle založeného na obecném lineárním modelu dat (GLM). Výsledné statistiky jsou sestaveny do obrazu, tedy do statistické parametrické mapy. SPM jsou interpretovány jako kontinuální statistické procesy s odkazem na pravděpodobnostní chování náhodných polí. Náhodná pole modelují jak jednorozměrné pravděpodobnostní charakteristiky SPM, tak jakoukoliv nestacionární prostorovou strukturu kovariance. Teorie náhodného pole se používá k řešení problému s vícečetným porovnáváním při vyvozování závěrů o analyzovaném objektu. Poskytuje metodu pro úpravu P-hodnot a pro statistické parametrické mapy hraje stejnou roli jako Bonferroniho korekce pro diskrétní statistické testy. [36, 37, 38, 39]



Obr. 3.6: Pracovní prostředí programu SPM8

3.2.3 Postup segmentace

Pro správnou funkčnost softwaru SPM8 [33] je nutné využití programu Matlab 2014a. Prvním krokem k segmentaci je importování fMRI snímků do SPM8. Následuje použití balíčku MARS, který je součástí programu. Při nastavení parametru zaměřeného na počet iterací jsem zvolila 0.0001. Tato část segmentace trvá přibližně hodinu. Poté následuje postup, který jsem převzala z práce [40]. Využívá se zde funkcí vytvořených v Matlabu pro binarizaci jednotlivých tkání. Tento postup segmentace je zcela automatický a je možné segmentovat všechny MRI snímky najednou. Tato skutečnost řadí SPM8 spolu s požadovanými funkcemi k zatím nejoptimálnějšímu softwarům pro segmentaci. Segmentace není tak časově náročná, jak je tomu u programů iSeg a Freesurfer. Posledním segmentačním krokem v tomto postupu, je zobrazení nasegmentovaných snímků v programu iSeg. V tomto programu je možné si segmentované snímky prohlédnout a popřípadě opravit. Tento postup segmentace [40] aplikuji na všech pět pacientů.

3.3 Elektromagnetická simulace

3.3.1 Sim4life

K provedení simulace rTMS byl použit simulátor Sim4Life vyvinutý společností Zurich MedTech AG [30]. Tento simulátor je jedním ze dvou nejvíce používaných simulátorů elektromagnetického pole. Druhým simulátorem je Comsol Multiphysics [41]. Tento software umožňuje simulovat odezvu materiálu na harmonickou excitaci proudovým zdrojem za použití kvazistacionární aproximace ve spojení s metodou konečných prvků (FEM). Tato metoda má velmi vysoké nároky na operační paměť. Z tohoto důvodu jsem se rozhodla pro použití programu Sim4Life, který využívá metodu FDTD.

3.3.2 Metoda FDTD

Metoda FDTD (Finite Difference Time Domain) je metoda konečných diferencí v časové oblasti, která umožňuje řešit časový vývoj elektromagnetického pole v uzavřené oblasti za pomoci diferenciálních rovnic. Princip této metody je založen na tom, že všechny neznámé ve zkoumaném časovém intervalu jsou počítány ze známých hodnot předchozího času. Explicitní povaha je jednou z výhod metody FDTD, potřebujeme totiž mnohem méně paměti se sníženou složitostí. Implicitní povaha této metody vyžaduje inverzní matici pro řešení simultánních rovnic, je tedy velmi numericky náročná. Na druhou stranu výhodou implicitního schématu je lepší numerická stabilita.

Implementace metody FDTD je relativně jednoduchá, pracuje se pouze s algebraickými rovnicemi. Prostorová diskretizační síť musí být dostatečně jemná, aby byla schopna navzorkovat vlnu s nejmenší uvažovanou vlnovou délkou. Nyquistův teorém 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. [42, 46]

3.3.3 Nastavení simulace

Prvním krokem k samotné simulaci elektromagnetického pole je vytvoření 3D modelu hlavy pacienta z nasegmentovaných snímků, popřípadě jednotlivých tkání. To zajistíme importováním souboru vytvořeného dříve v programu iSeg. Kliknutím na tlačítko "generate surface", které se nachází v horní nástrojové liště, vytvoříme 3D model hlavy pacienta skládající se z jednotlivých tkání, které lze jednotlivě zobrazit. Následuje importování 3D modelu pacienta při rTMS, který byl pořízený pomocí 3D kamery KINECT. Uložení 3D modelu hlavy do modelu pacienta jsem realizovala tlačítkem „Move“. Toto tlačítko umožňuje posuv a rotaci objektu ve třech směrech. Lze hýbat jak modelem hlavy tak modelem pacienta. Dalším krokem je importování stimulační cívky [7], jejíž model byl vytvořený podle reálné cívky magstim D70 mm v programu SolidWorks. Její uložení do modelu pacienta provedu též tlačítkem „Move“. V záložce „Simulation“ kliknu na tlačítko „Multitree“, tím se vytvoří přehledný „strom“ jednotlivých tkání hlavy, tedy modelu hlavy, modelu pacienta a stimulační cívky. V této části nastavení volím výpočet pomocí „LF-Magneto Quasi-Static“ při frekvenci 2500 Hz. Dále přiřazuji jednotlivým tkáním jejich materiálové vlastnosti, jako je vodivost, relativní permitivita a permeabilita při frekvenci též 2500 Hz, které jsou již součástí materiálové databáze programu. Sim4life využívá materiálovou databázi „IT IS FOUNDATION“ [43], volím tedy databázi "IT'IS LF 3.1" Hodnoty těchto vlastností odpovídají hodnotám v tabulce 3.2.

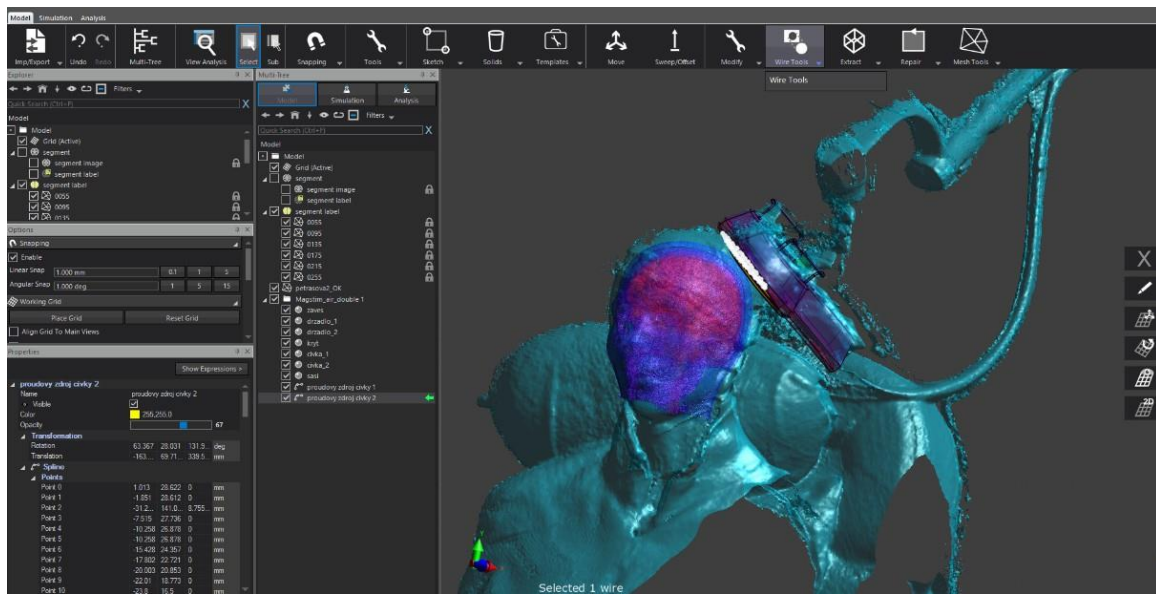
Tabulka 3.2: Hodnoty materiálových vlastností pro elektromagnetickou simulaci při 2500 Hz

	Hmotnostní hustota ρ_h (kg/m ³)	Relativní permeabilita μ_r (-)	Elektrická vodivost σ (S/m)	Relativní permitivita ϵ_r (-)
Vzduch	1,2	1	0,001000	1
Kůže	1109,0	1	0,170000	1
Podkožní tuk	911,0	1	0,057340	1
Lebka	1908,0	1	0,003504	1
Mozkomíšni mok	1007,0	1	1,777000	1
Šedá hmota mozková	1045,0	1	0,239100	1
Bílá hmota mozková	1041,0	1	0,265100	1

Stimulační cívku pokládáme za dva proudové zdroje, jejichž vlastnosti přiřadím podobně jako v případě tkání. Velikost stimulačního proudu nastavujeme podle procentuální intenzity, která je stavena u každého pacienta zvlášť během zjišťování motorického prahu. Tyto hodnoty jsou zaznamenávány lékařem, který stimulace provádí. Maximální velikost stimulačního proudu, kterou je cívka možno během stimulace dodat je 5400 A [7]. Pokud je tedy intenzita při zjišťování motorického prahu rovna například 65 %, je velikost stimulačního proudu následující:

$$I_{max} = 5400 \cdot \frac{65}{100} = 3510 \text{ A} \quad (3.1)$$

Dále vytvořím voxely pomocí tlačítka "Create voxels" a spustím simulaci tlačítkem „Run“. Pro výpočet byl využit PC s procesorem Intel Core TM i7-3820 3.60 GHz, 48 GB RAM, 1000 GB HDD, GPU Nvidia GeForce GTX TITAN 16 GB a Windows 10 64 bit. Po proběhnutí simulace, v záložce "Analysis", si tlačítkem „Sensor extractor“ nechám vypsát veličinu „ $E(x,y,z)$ “ (intenzita elektrického pole). Stiskem pravého tlačítka na požadované veličině volím "View" → "Slice viewer" a → "Iso-Surface" pro přehlednější zobrazení výsledků simulace. Tento postup aplikuji na všech 5 pacientů.



Obr. 3.7: Pracovní prostředí programu Sim4life

4 Výsledky

Tato kapitola je věnována výsledkům ověření přesnosti senzoru, segmentace MRI snímků a elektromagnetickým simulacím. Předmětem zkoumání elektromagnetických simulací je rozložení elektrického pole, jeho zacílení a velikost v požadované stimulované oblasti.

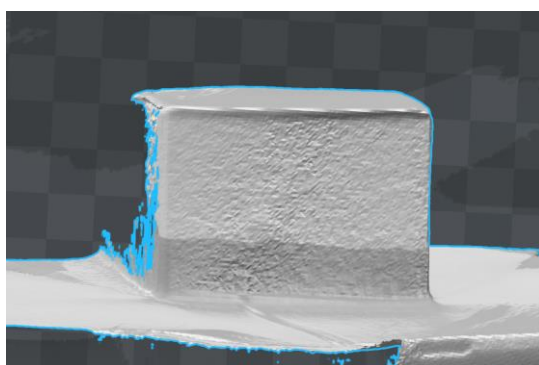
4.1 Ověření senzoru KINECT

Tabulka 4.1: Rozměry papírové krabice

Papírová krabice	Reálné rozměry (mm)	Rozměry v 3D Builderu (mm)
Šířka	215	212
Výška	152	150

Tabulka 4.2: Rozměry 3D modelu hlavy

3D model hlavy	Reálné rozměry (mm)	Rozměry v 3D Builderu (mm)
Šířka	127	127
Výška	93	93

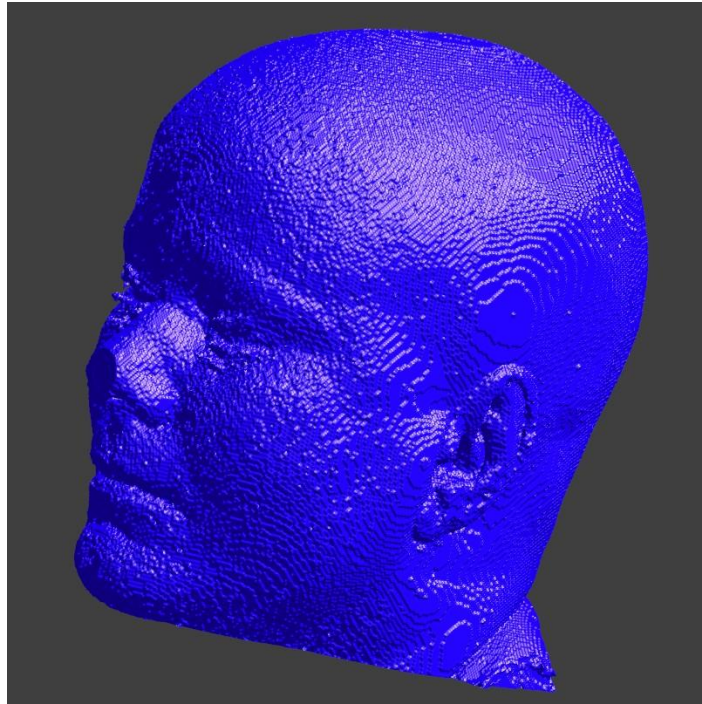


Obr. 4.1: 3D model krabice v 3D Builder

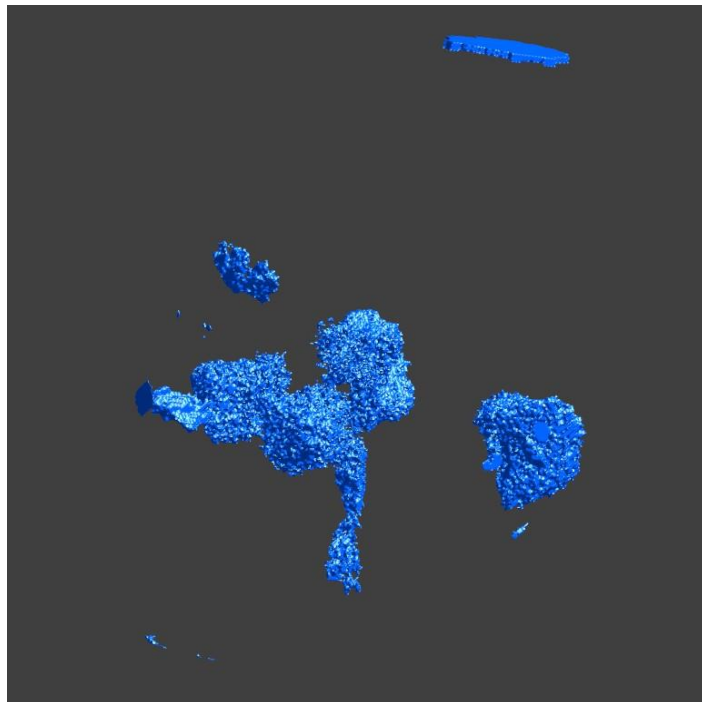


Obr. 4.2: 3D model hlavy 3D Builderu

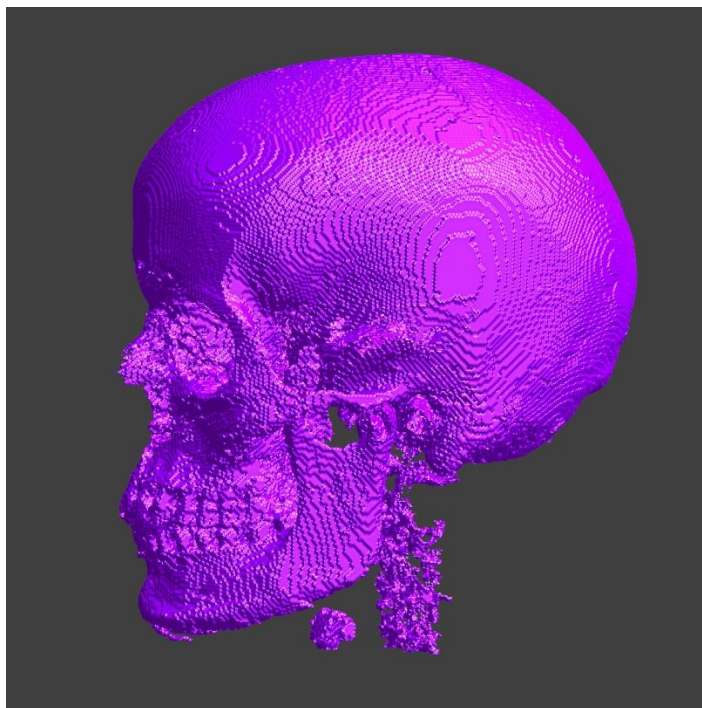
4.2 Segmentované tkáně



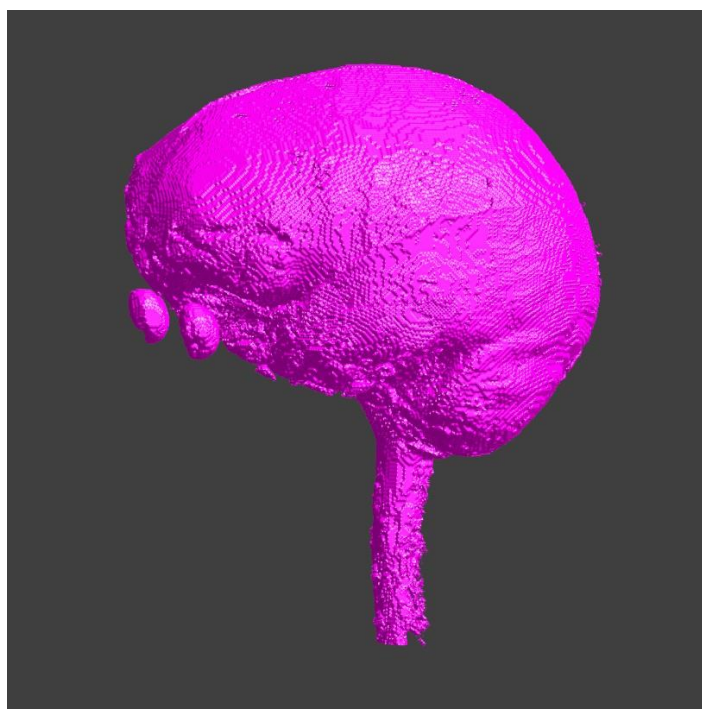
Obr. 4.3: Kůže (pacient 1)



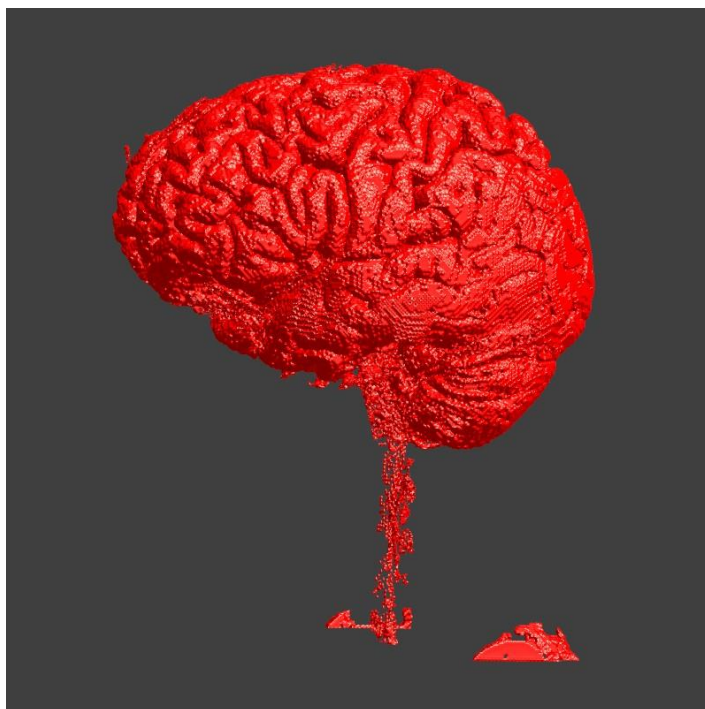
Obr. 4.4: Podkožní tuk (pacient 1)



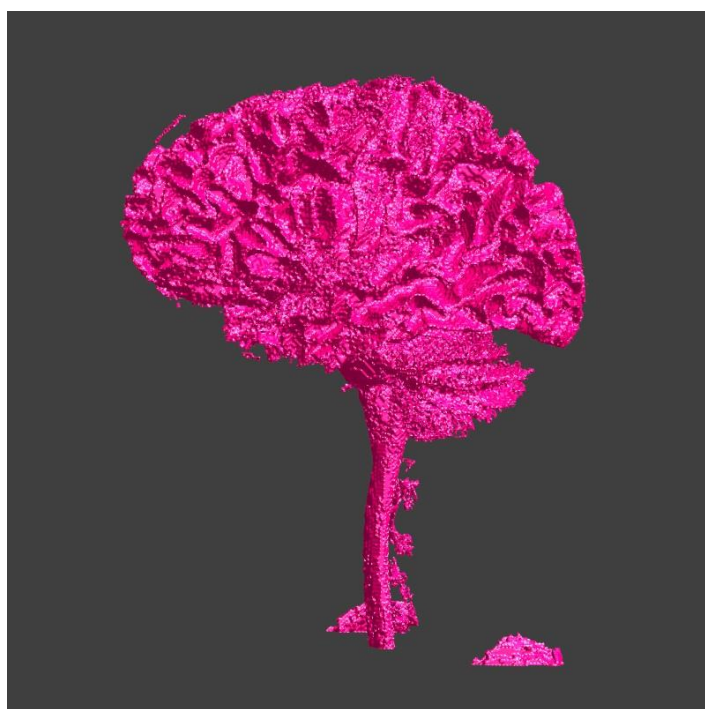
Obr. 4.5: Lebka (pacient 1)



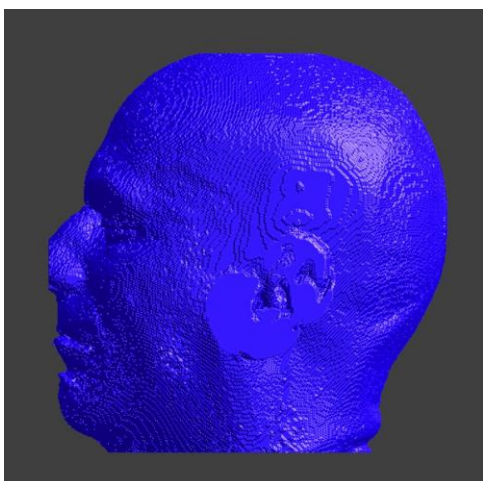
Obr. 4.6: Mozkomíšní mok (pacient 1)



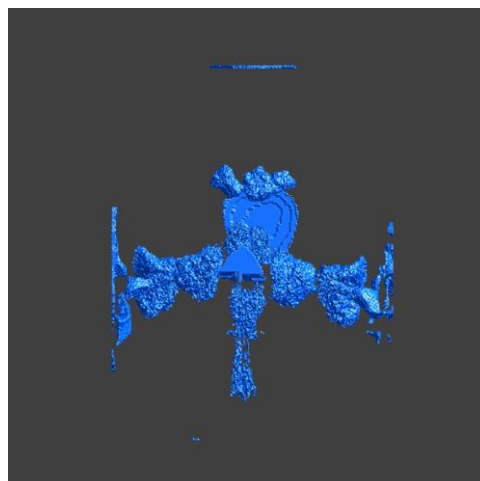
Obr. 4.7: Šedá hmota (pacient 1)



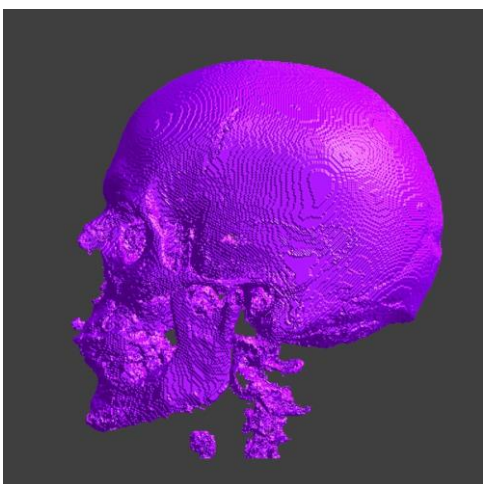
Obr. 4.8: Bílá hmota (pacient 1)



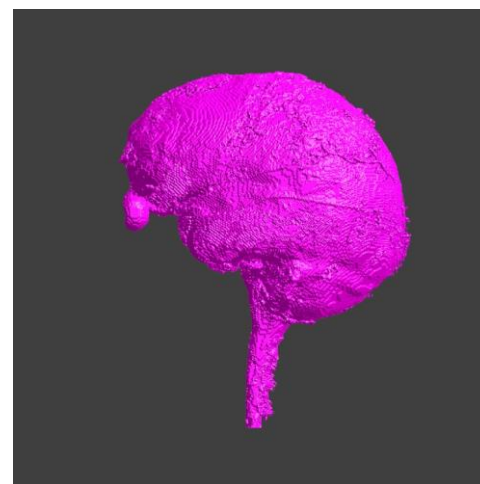
Obr. 4.9: Kůže (pacient 2)



Obr. 4.10: Podkožní tuk (pacient 2)



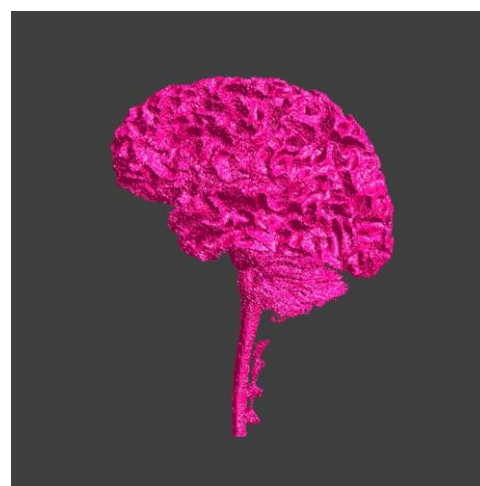
Obr. 4.11: Lebka (pacient 2)



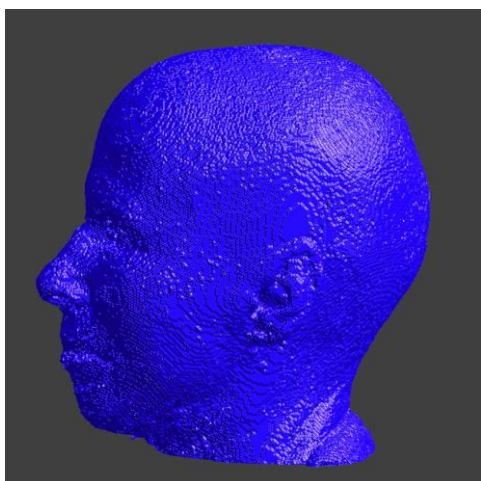
Obr. 4.12: Mozkomíšní mok (pacient 2)



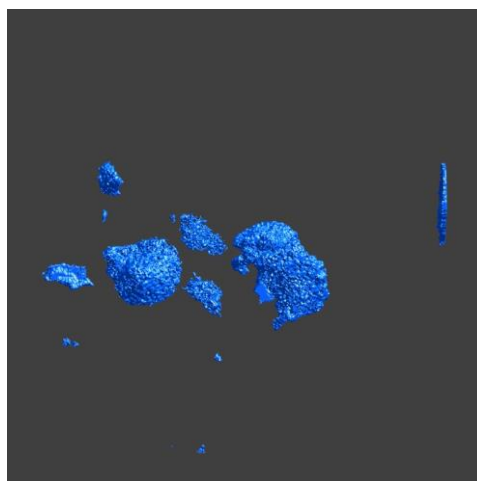
Obr. 4.13: Šedá hmota (pacient 2)



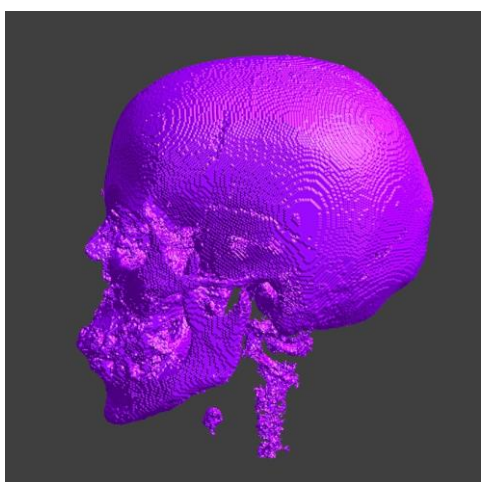
Obr. 4.14: Bílá hmota (pacient 2)



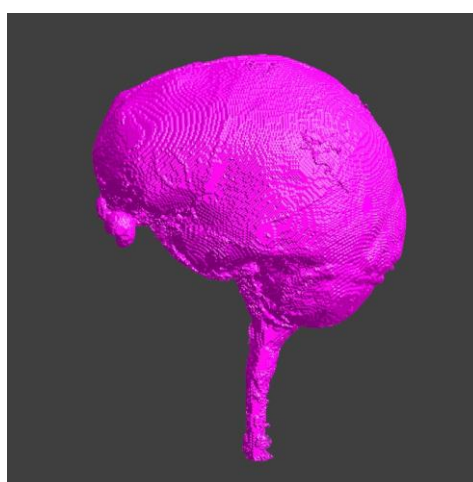
Obr. 4.15: Kůže (pacient 3)



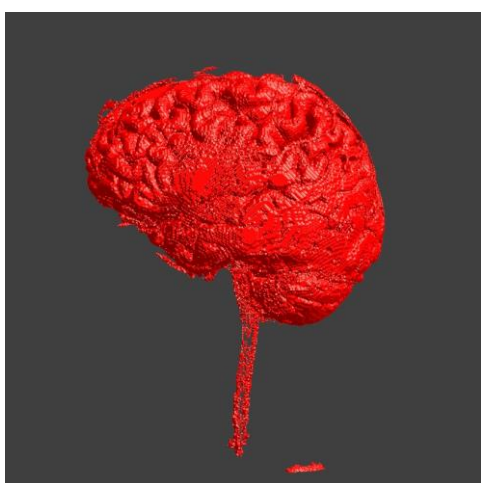
Obr. 4.16: Podkožní tuk (pacient 3)



Obr. 4.17: Lebka (pacient 3)



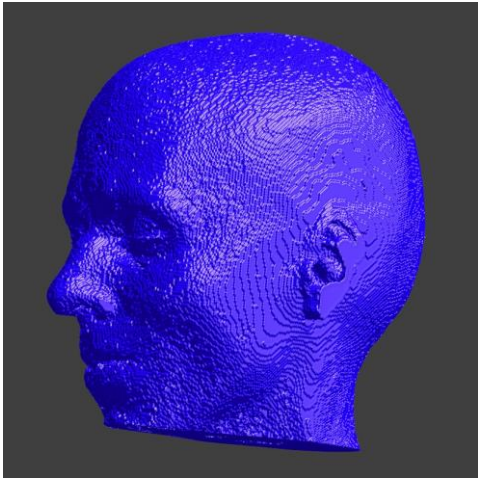
Obr. 4.18: Mozkomíšní mok (pacient 3)



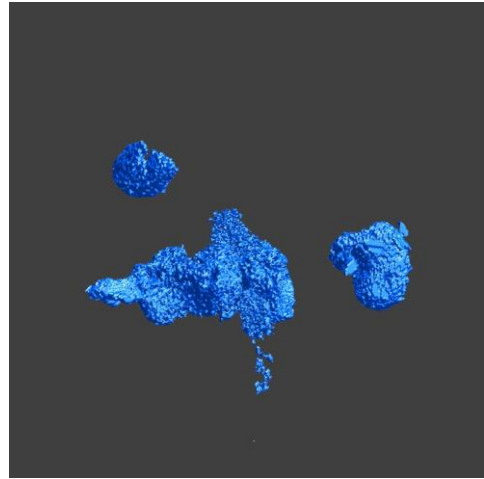
Obr. 4.19: Šedá hmota (pacient 3)



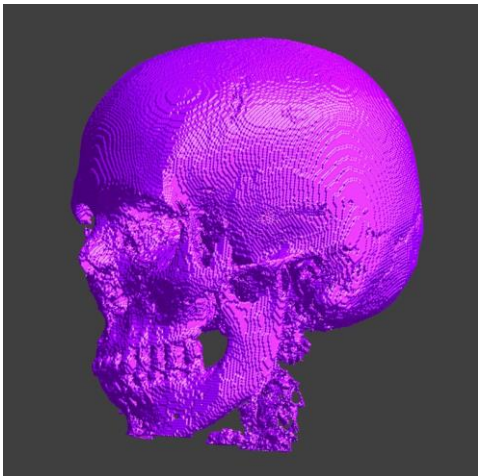
Obr. 4.20: Bílá hmota (pacient 3)



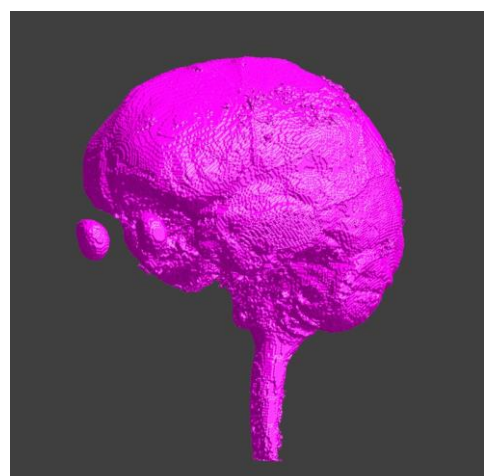
Obr. 4.21: Kůže (pacient 4)



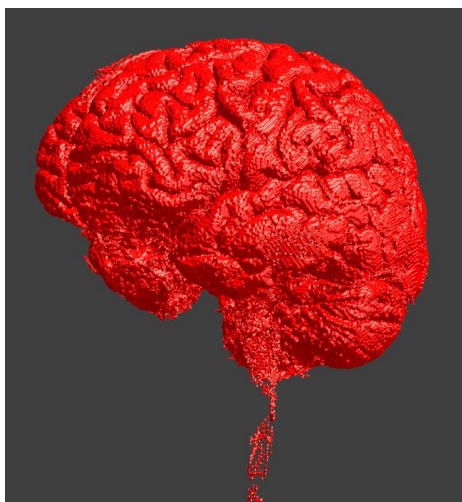
Obr. 4.22: Podkožní tuk (pacient 4)



Obr. 4.23: Lebka (pacient 4)



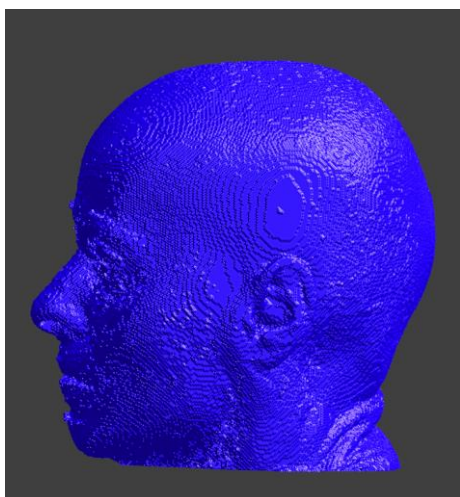
Obr. 4.24: Mozkomíšní mok (pacient 4)



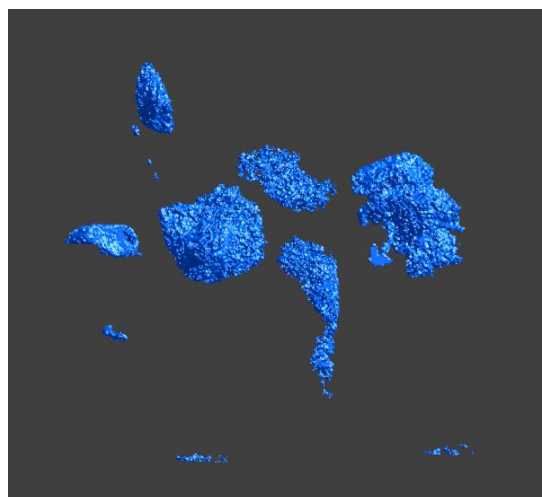
Obr. 4.25: Šedá hmota (pacient 4)



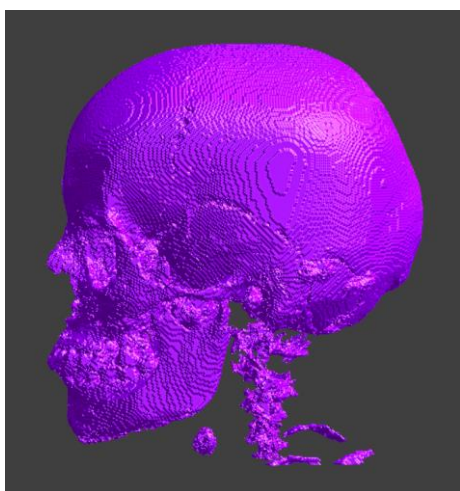
Obr. 4.26: Bílá hmota (pacient 4)



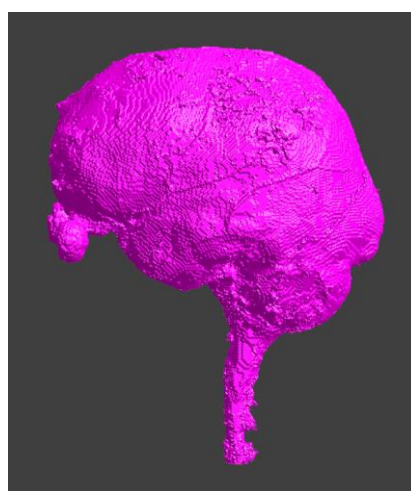
Obr. 4.27: Kůže (pacient 5)



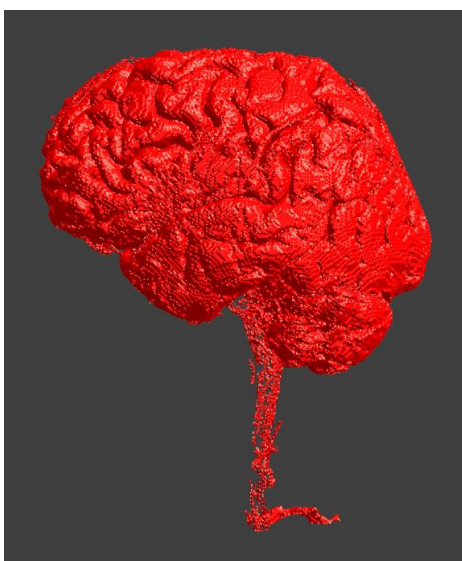
Obr. 4.28: Podkožní tuk (pacient 5)



Obr. 4.29: Lebka (pacient 5)



Obr. 4.30: Mozkomíšní mok (pacient 5)

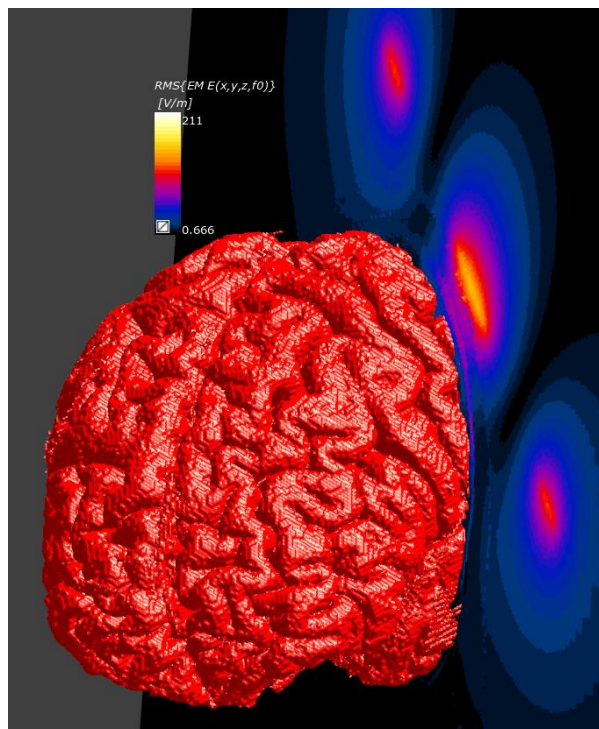


Obr. 4.31: Šedá hmota (pacient 5)

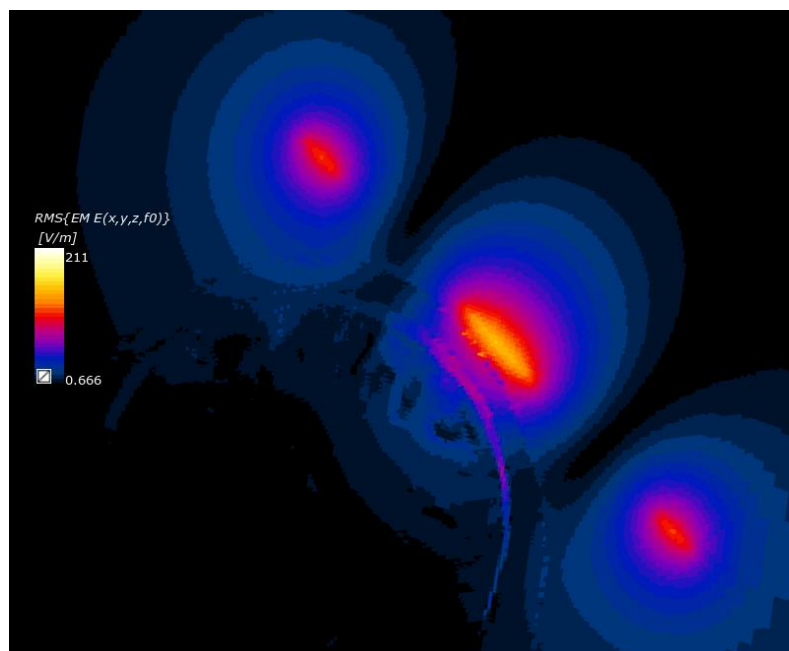


Obr. 4.32: Bílá hmota (pacient 5)

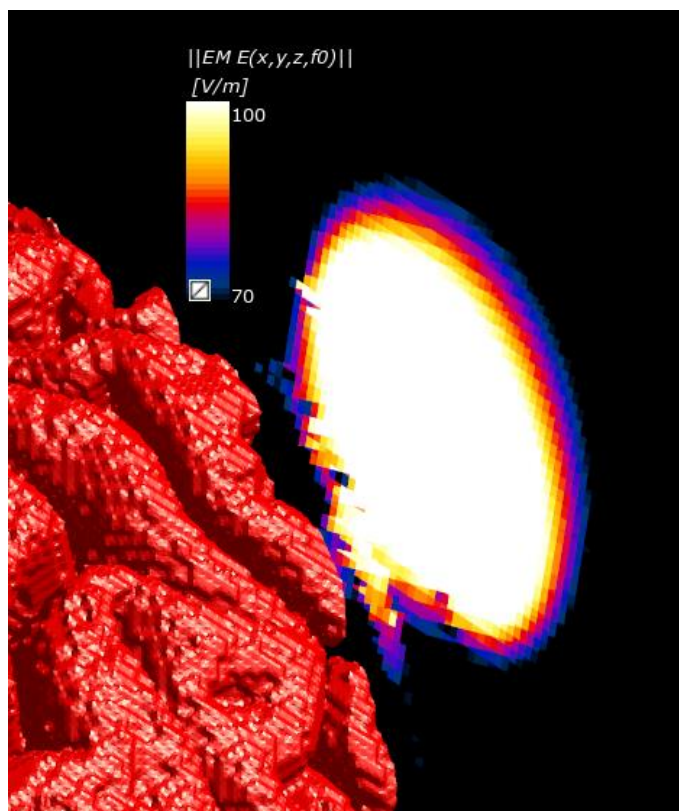
4.3 Rozložení intenzity elektrického pole



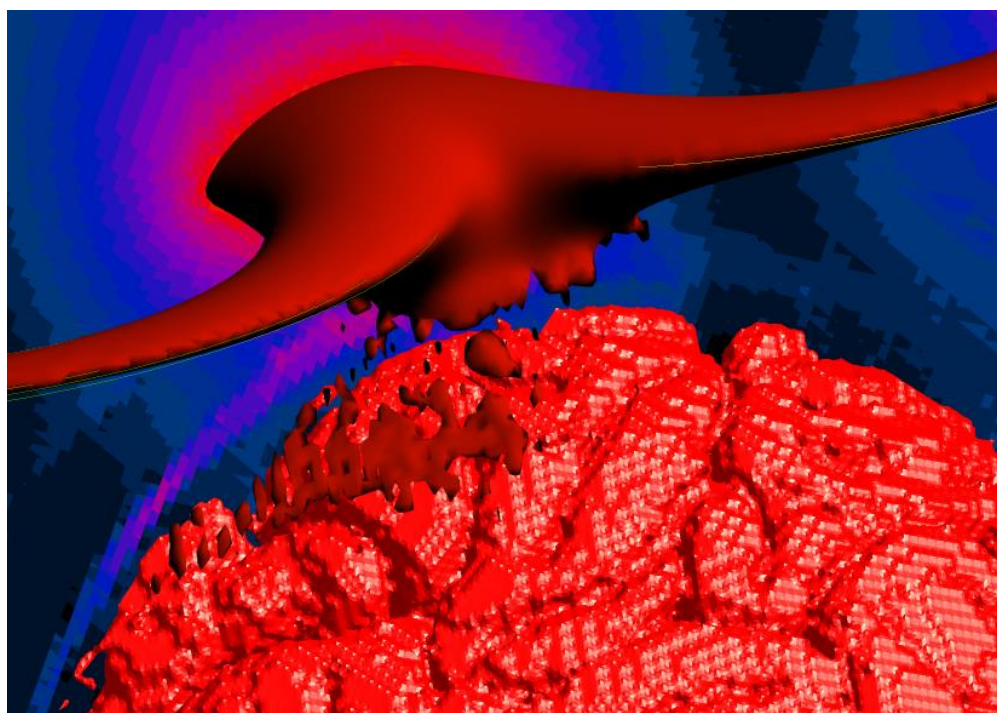
Obr. 4.33: Rozložení intenzity indukovaného elektrického pole a zvýrazněná oblast šedé kůry mozkové (červená) (pacient 1)



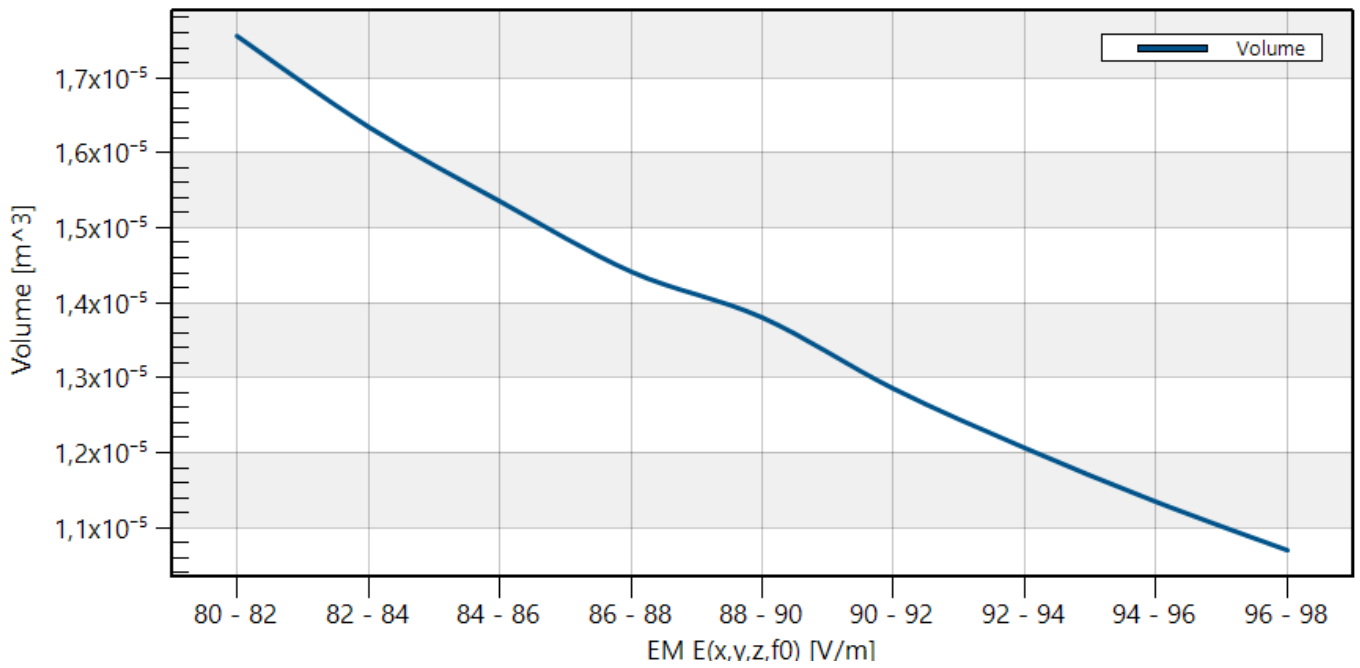
Obr. 4.34: Rozložení intenzity elektrického pole v místě stimulace (pacient 1)



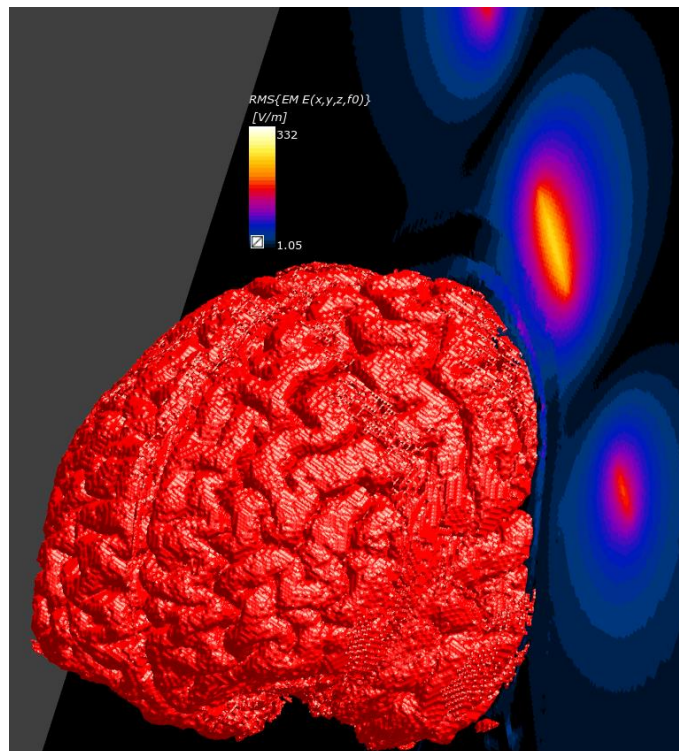
Obr. 4.35: Detail rozložení intenzity elektrického pole ve správném místě stimulace s požadovanou hodnotou intenzity (pacient 1)



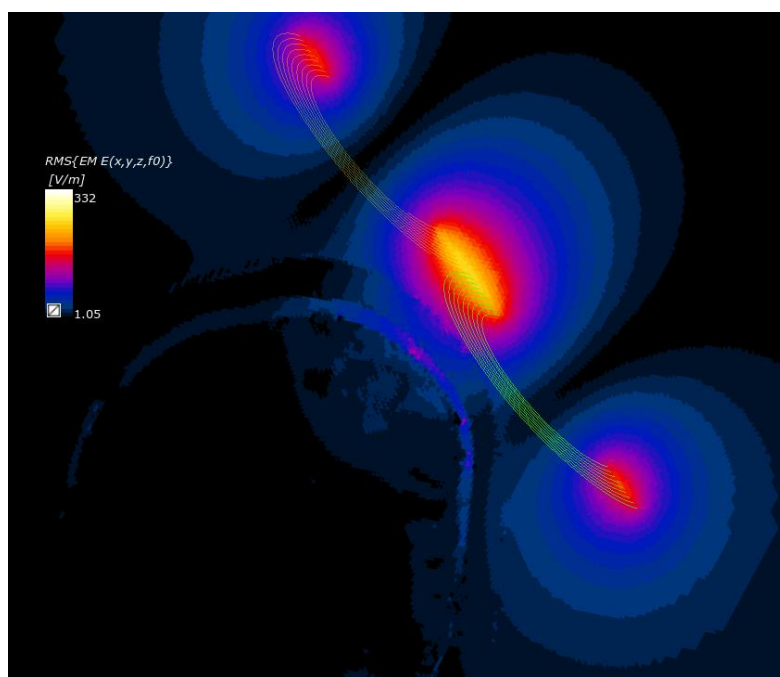
Obr. 4.36: Detail šedé kůry mozkové zasažené elektrickým polem o intenzitě minimálně 80 V/m (pacient 1)



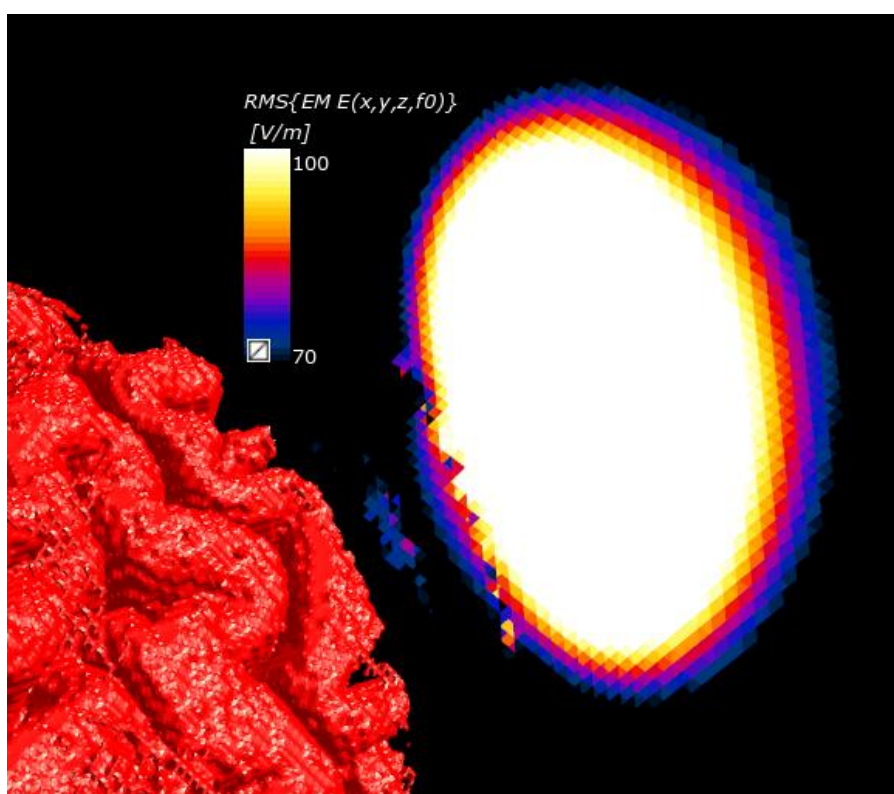
Obr. 4.37: Graf zasaženého objemu mozkové kůry elektrickým polem v rozmezí, ve kterém je potřeba provádět stimulace (pacient 1)



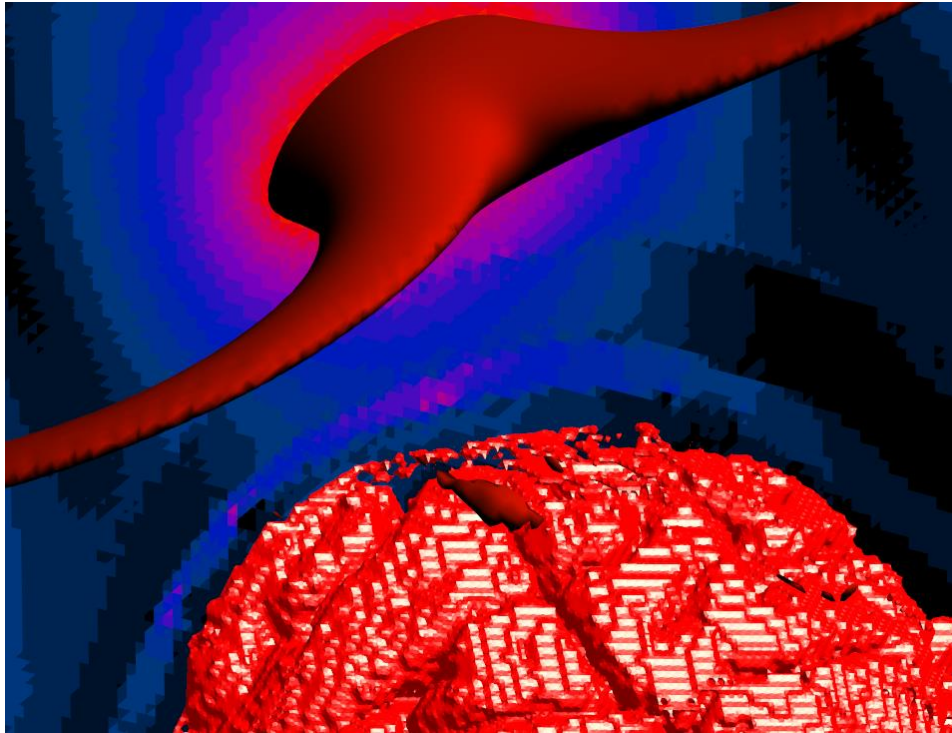
Obr. 4.38: Rozložení intenzity indukovaného elektrického pole a zvýrazněná oblast šedé kůry mozkové (červená) (pacient 2)



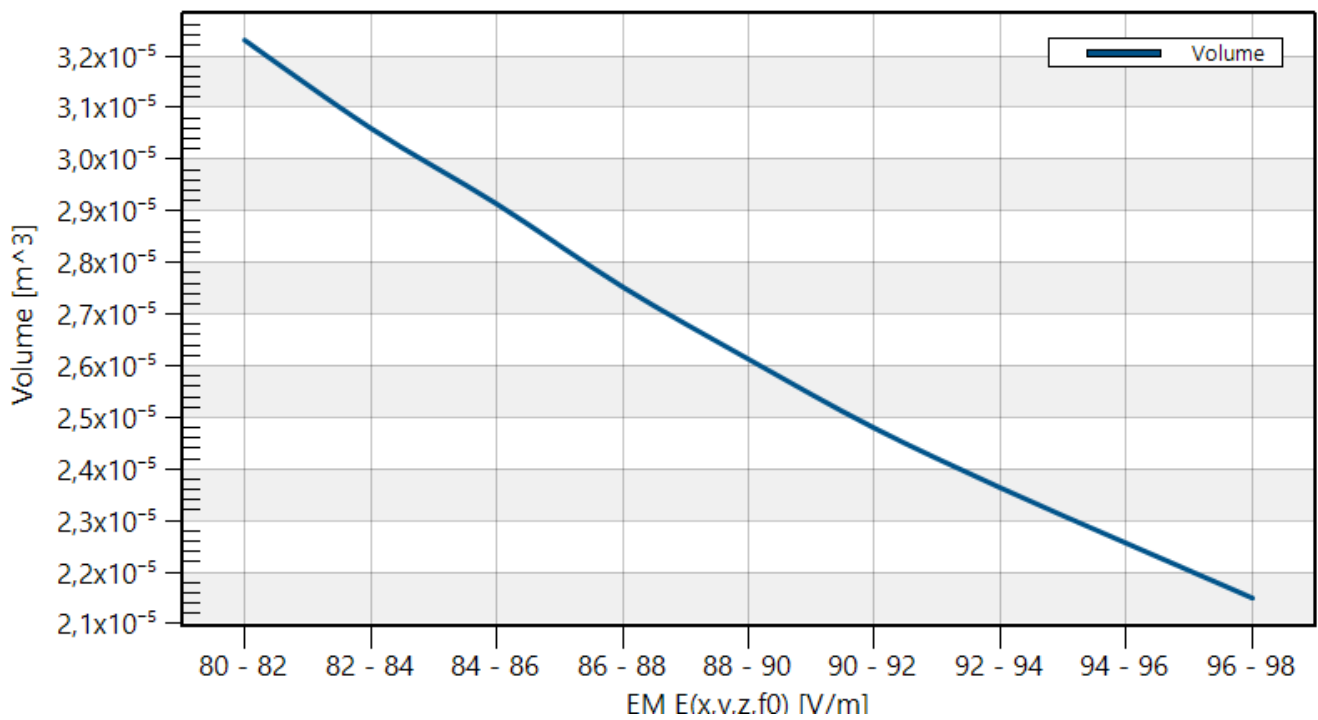
Obr. 4.39: Rozložení intenzity elektrického pole v místě stimulace (pacient 2)



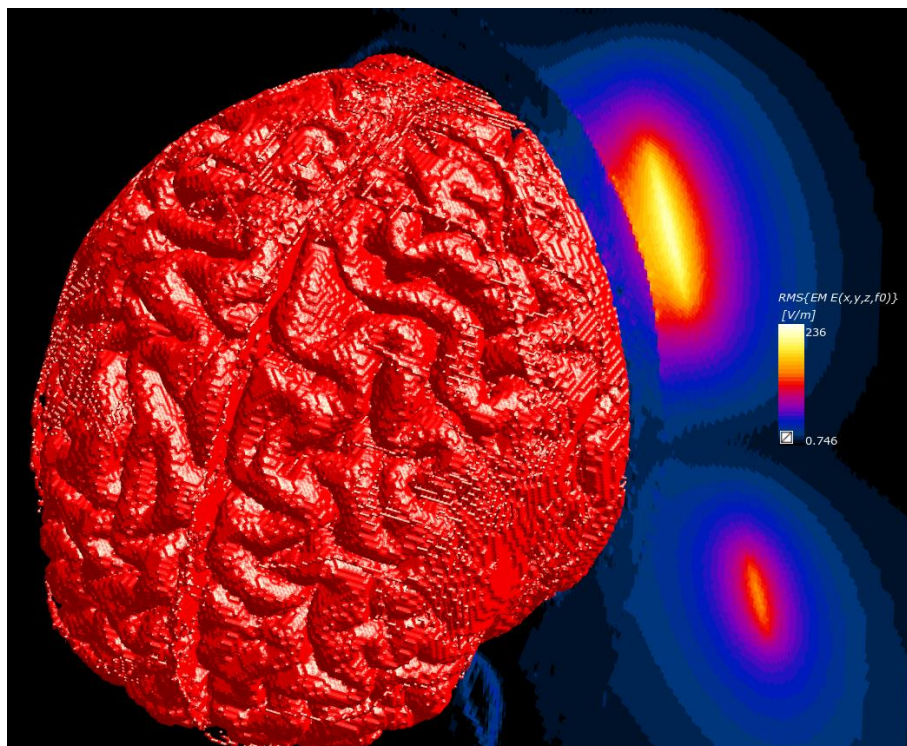
Obr. 4.40: Detail rozložení intenzity elektrického pole ve správném místě stimulace s požadovanou hodnotou intenzity (pacient 2)



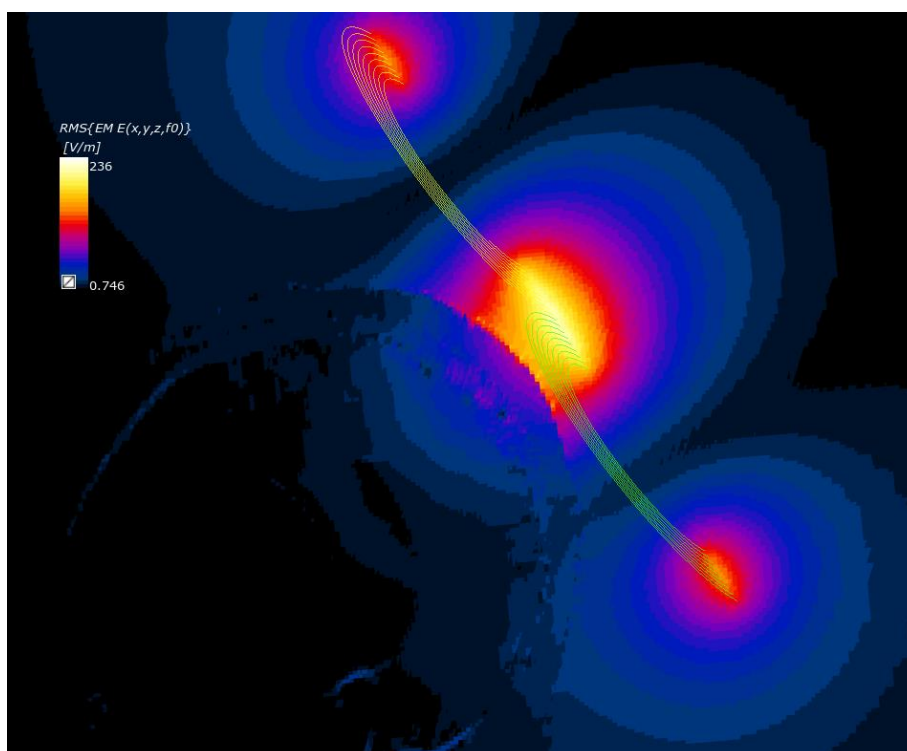
Obr. 4.41: Detail šedé kůry mozkové zasažené elektrickým polem o intenzitě minimálně 80 V/m (pacient 2)



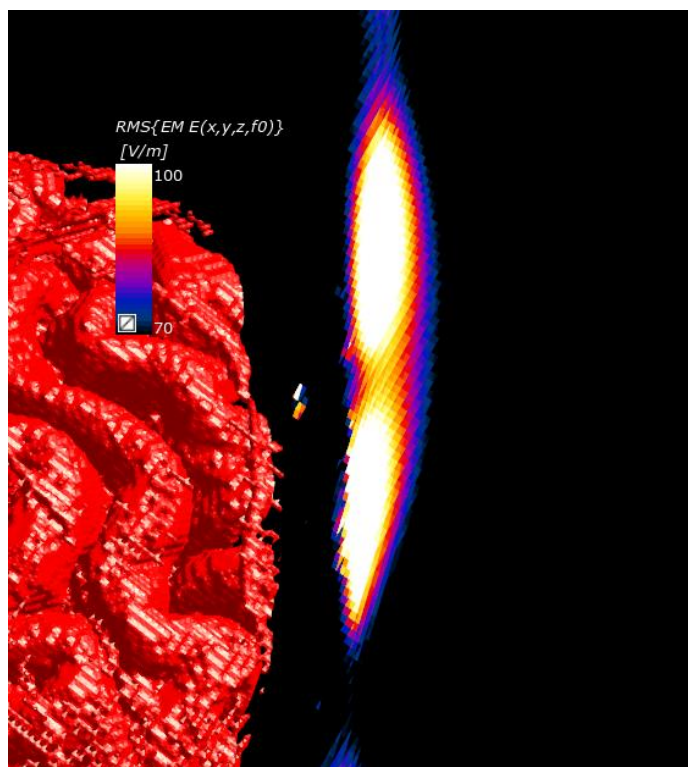
Obr. 4.42: Graf zasaženého objemu mozkové kůry elektrickým polem v rozmezí, ve kterém je potřeba provádět stimulace (pacient 2)



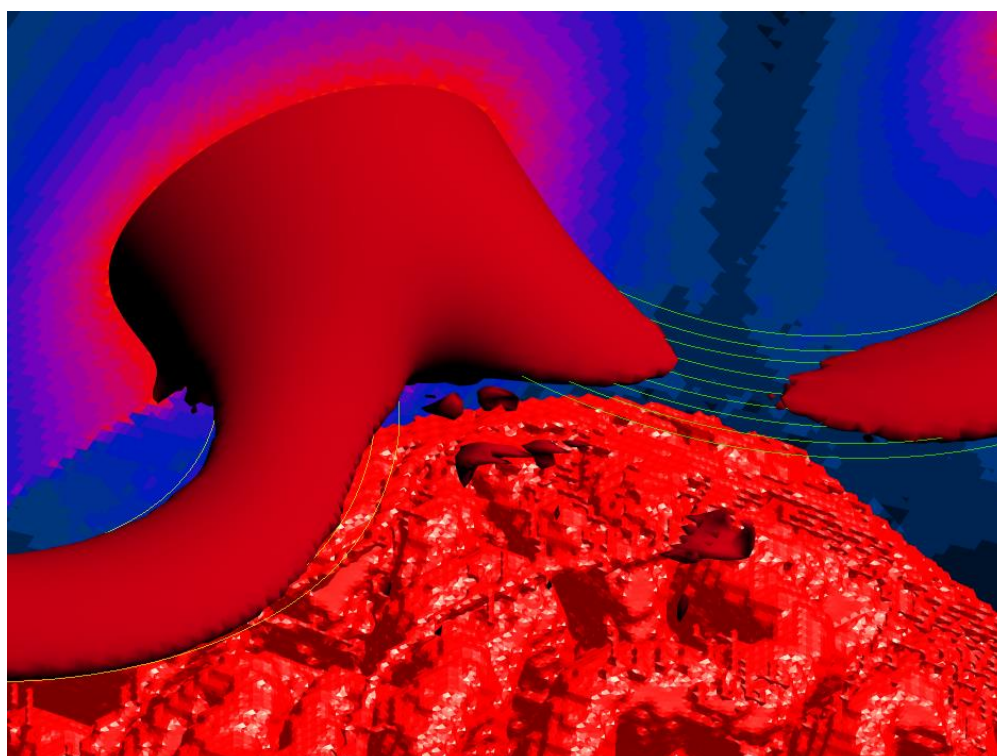
Obr. 4.43: Rozložení intenzity indukovaného elektrického pole a zvýrazněná oblast šedé kůry mozkové (červená) (pacient 3)



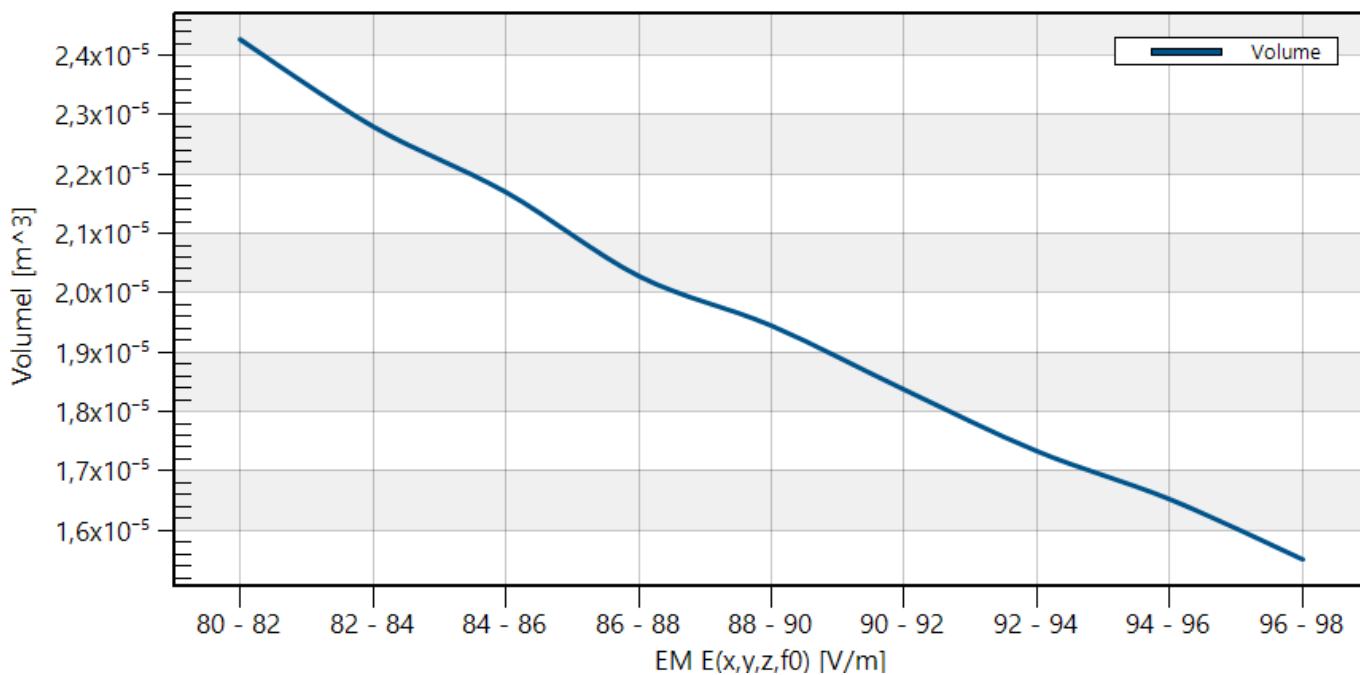
Obr. 4.44: Rozložení intenzity elektrického pole v místě stimulace (pacient 3)



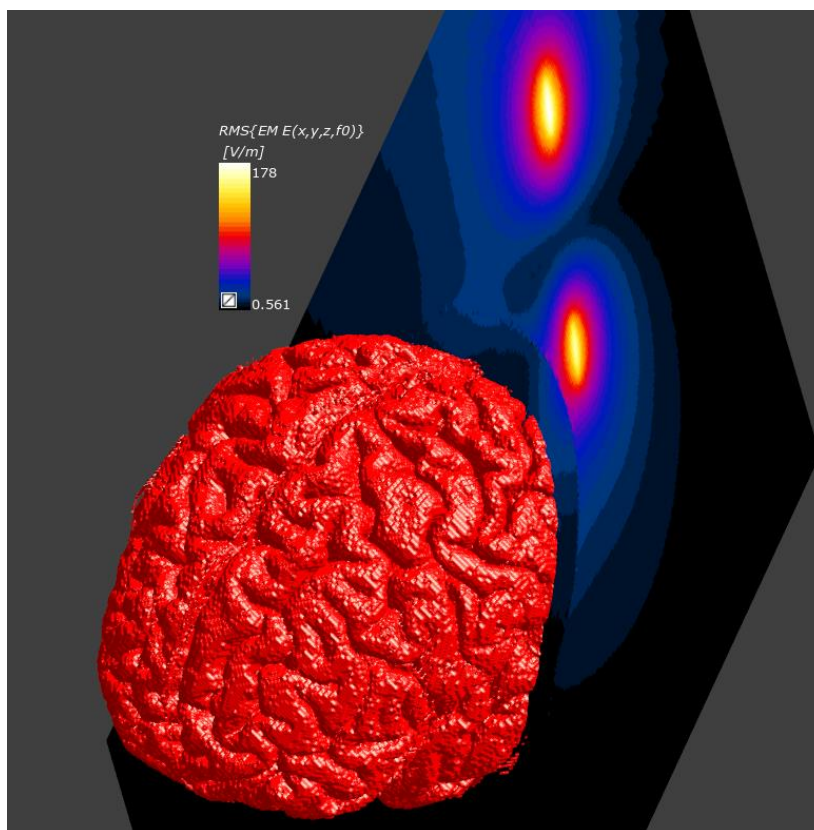
Obr. 4.45: Detail rozložení intenzity elektrického pole ve správném místě stimulace s požadovanou hodnotou intenzity (pacient 3)



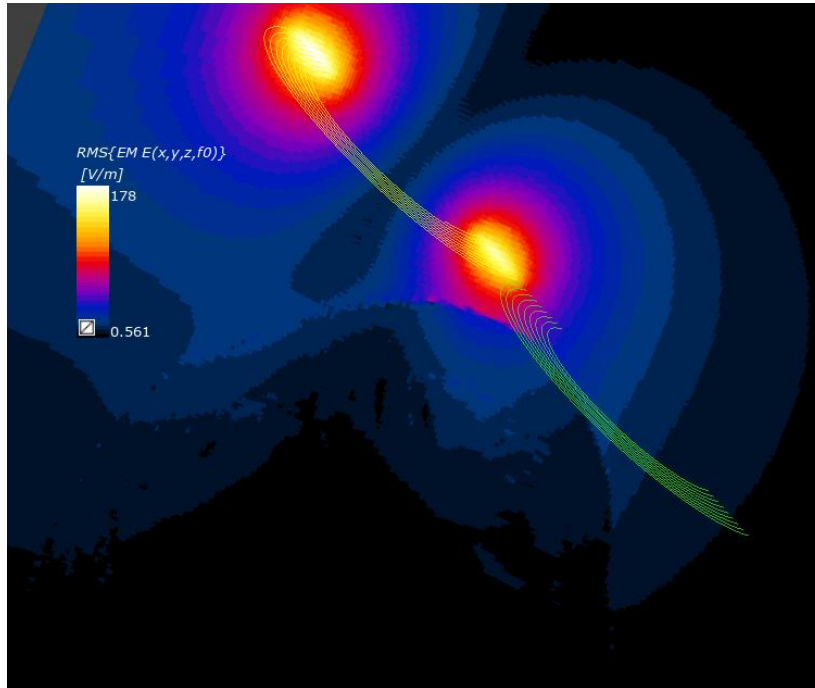
Obr. 4.46: Detail šedé kůry mozkové zasažené elektrickým polem o intenzitě minimálně 80 V/m (pacient 3)



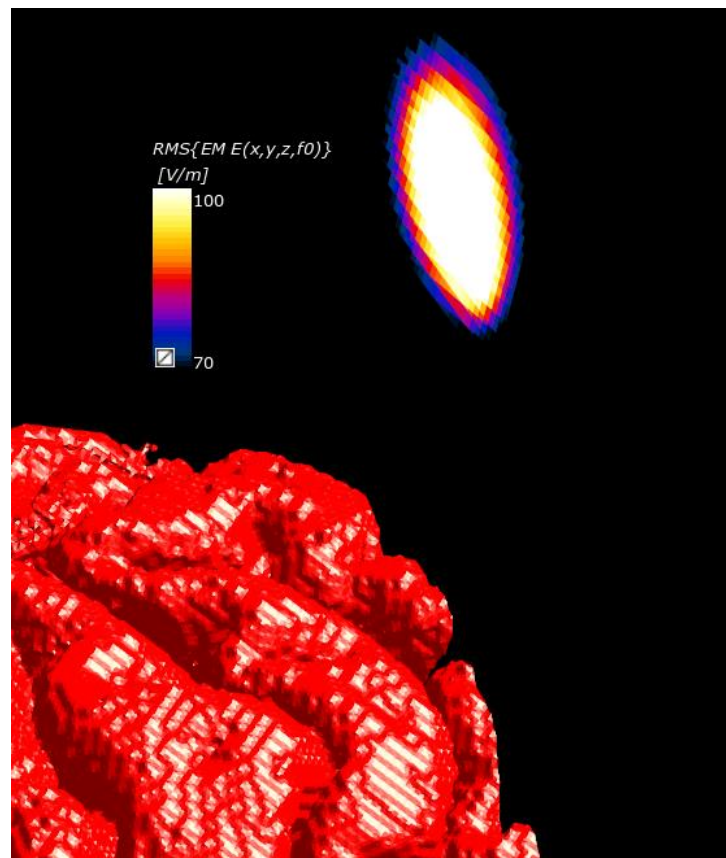
Obr. 4.47: Graf zasaženého objemu mozkové kůry elektrickým polem v rozmezí, ve kterém je potřeba provádět stimulace (pacient 3)



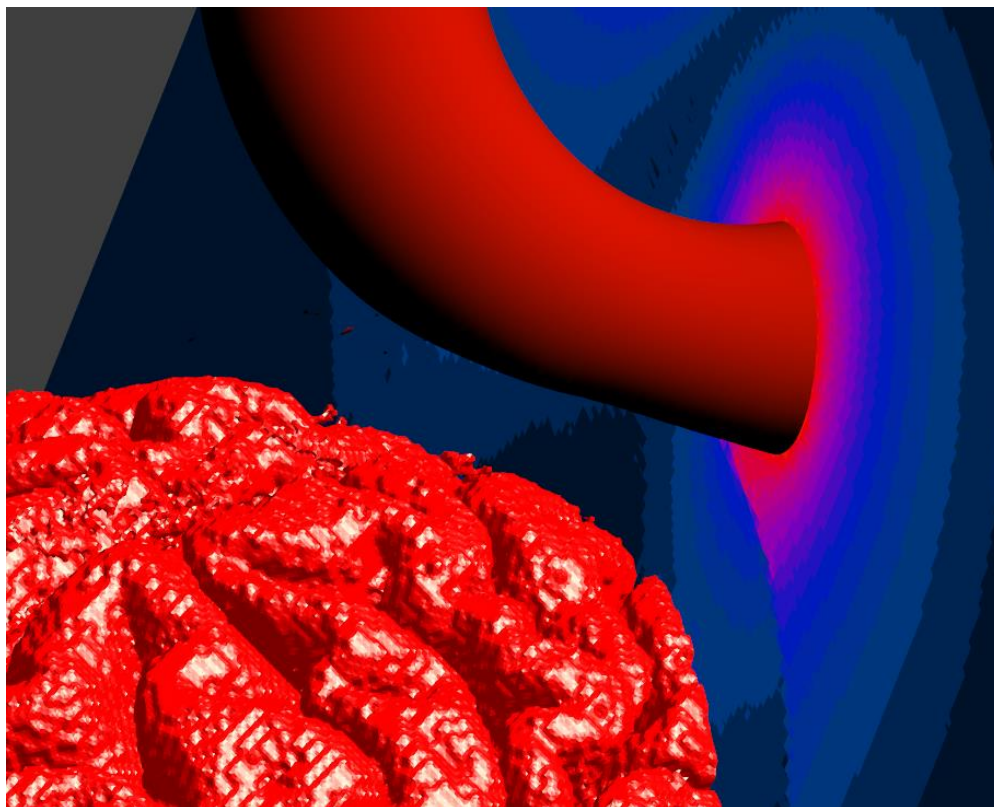
Obr. 4.48: Rozložení intenzity indukovaného elektrického pole a zvýrazněná oblast šedé kůry mozkové (červená) (pacient 4)



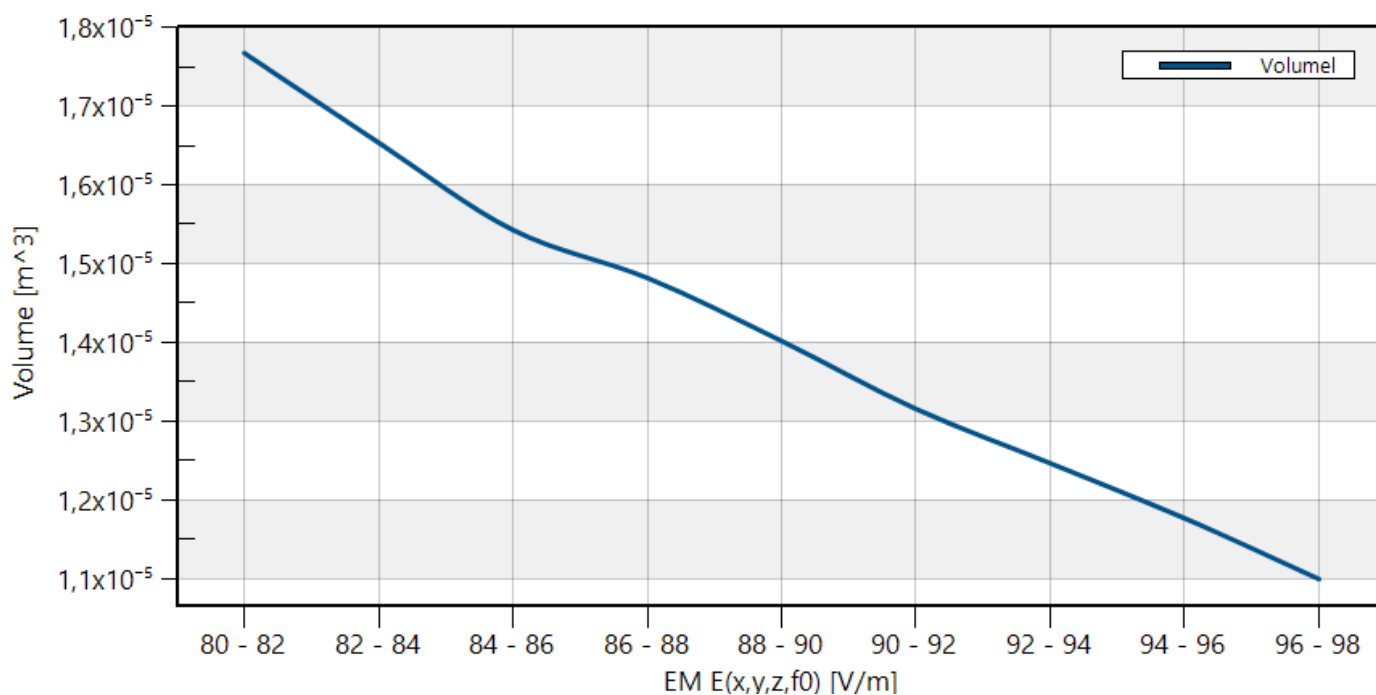
Obr. 4.49: Rozložení intenzity elektrického pole v místě stimulace (pacient 4)



Obr. 4.50: Detail rozložení intenzity elektrického pole ve správném místě stimulace s požadovanou hodnotou intenzity (pacient 4)



Obr. 4.51: Detail šedé kůry mozkové zasažené elektrickým polem o intenzitě minimálně 80 V/m (pacient 4)



Obr. 4.52: Graf zasaženého objemu mozkové kůry elektrickým polem v rozmezí, ve kterém je potřeba provádět stimulační (pacient 4)

Diskuze

4.4 Ověření přesnosti senzoru KINECT

Nejprve jsem se zaměřila na ověření přesnosti senzoru KINECT for Xbox One, který slouží ke skenování pacientů během samotné léčby pomocí rTMS. Přesnost jsem ověřovala na dvou objektech, jedním z nich byla papírová krabice a druhým 3D model hlavy. Pro pořizování modelu byl využit program KINECT Fusion Explorer. Výsledné modely byly uloženy ve formátu .stl a importovány do programu 3DBuilder, kde byly změřeny požadované rozměry objektů. Naměřené rozměry jsou k nahlédnutí v tabulkách 4.1 a 4.2. Z tabulek je patrné, že větší přesnost KINECTu byla dosažena při skenování 3D modelu hlavy. Naopak menší přesnosti bylo dosaženo v případě skenování papírové krabice. To mohlo být způsobeno jednotným nastavením parametrů jak pro objekt s oblými hranami, tak pro objekt s hranami ostrými. KINECT si tedy při tomto nastavení parametrů (tabulka 3.1) lépe poradí s přesnějším vytvořením oblých modelů. Tento poznatek je přínosný právě v případě skenování pacientů během rTMS.

4.5 Segmentace

Během segmentace MRI snímků jsem vyzkoušela segmentaci ve třech segmentačních programech. Zabývala jsem se segmentací pouze horní poloviny hlavy, tedy té poloviny, kde se nachází mozek. Segmentace zbylých částí hlavy je pro tuto práci nepotřebná. Rozlišovala jsem celkem šest tkání, a to kůži, podkožní tuk, kost, mozkomíšni mok, šedou a bílou hmotu mozkovou. Takovéto rozlišení tkání je dostačující pro následné simulace elektromagnetického pole.

K dispozici jsem měla 3 segmentační programy, které jsem mezi sebou porovnávala. Jedním z nich je Freesurfer. Tento program lze spustit pouze v operačním systému Linux. Po načtení MRI snímků do tohoto programu je možné si jednotlivé snímky prohlédnout jak v sagitální rovině, tak v transversální. Během segmentování v tomto programu jsem narazila na velké překážky. Při přiřazení barev jednotlivým tkáním pomocí funkce „LookUp“ jsou dobře rozlišitelné pouze šedá a bílá hmota mozková. V ostatních tkáních jsou barvy velice "rozházené" a tkáně od sebe nelze jednoduše rozeznat. V programu jsem zkusila i jiné metody segmentace, například pomocí oka. Tento postup je ale velice nepřesný a zdlouhavý, proto tuto metodu nedoporučuji. Další překážkou bylo to, že program Freesurfer není schopný segmentovat celou sekvenci snímků (240 snímků při velikosti voxelu 0,7 mm) z magnetické rezonance najednou. Tudíž je potřeba, aby segmentace probíhala jednotlivě na každém snímku. Tím se

Freesurfer jeví jako neautomatický. To je velice nevýhodné v časové náročnosti segmentace, která je v případě Freesurferu velice velká. Z tohoto důvodu je Freesurfer nevyhovující software pro provádění segmentací.

Dalším segmentačním programem je program iSeg, který je velice intuitivní a uživatelsky přívětivý. Při porovnání tohoto programu s programem Freesurfer je iSeg mnohem automatictější a jednodušší na ovládání. Tkáně jsou dobře rozeznatelné a je možné segmentovat celou sekvenci rezonančních snímků najednou. Nicméně neblahý vliv na kvalitu segmentovaných tkání má zašumění z fMRI. Tím pádem se v nasegmentovaných tkáních objevují nepřirazené pixely nebo pixely s barvami, které neodpovídají požadované tkáni. Z tohoto důvodu je potřeba před ukončením segmentace jednotlivé snímky zkontrolovat a popřípadě provést korekce, které je možné zrealizovat pomocí oka. Tudiž se do segmentovaných tkání zanášejí nepřesnosti. Segmentace v programu iSeg je velmi časově náročná. Rozlišení tkání jednoho pacienta trvalo přibližně 60 hodin intenzivní práce. Z tohoto důvodu je iSeg též nevyhovujícím programem. V této práci byl využit pouze k orientační kontrole snímků segmentovaných v programu SPM8 a k jednoduššímu převedení tkání do programu Sim4life, ve kterém se uskutečňovaly simulace.

Program, který byl v rámci této práce použit pro úplnou segmentaci MRI snímků se nazývá SPM8. Tento program byl poprvé realizován a použit v práci Lukáše Maleny [40], kde se autor zabývá sestavením návodu pro úplnou segmentaci a nastavením parametrů, na které je potřeba během nastavování programu před samotnou segmentací dbát. Tento program je plně automatický a velice přesný. Dokáže segmentovat celou sekvenci snímků najednou. Po nastudování návodu je proces segmentace, oproti programu iSeg, rychlý. Nejvíce času zabírá převedení MRI snímků z formátu DICOM do formátu NIFTI. Tento proces trvá přibližně hodinu. Dále se pak využívá matlabových skriptů a funkcí, které jsou též součástí práce [40]. Nasegmentované snímky se poté importují do prostředí iSeg, kde je možné provést jejich kontrolu a uložení do potřebného formátu, což poté umožňuje jednodušší import do simulačního programu Sim4life. Kompletní segmentace v programu SPM8 s použitím matlabových funkcí a kódů trvala přibližně 1 hodinu a 15 minut. Tento program je dosud nejvíce vyhovujícím segmentačním programem.

4.6 Simulace

Z nasegmentovaných MRI snímků bylo vytvořeno pět 3D dielektrických modelů hlav pacientů v programu Sim4Life. Pro zjištění správné orientace stimulační cívky při léčbě byl do Sim4life importován 3D model pacienta pořízený senzorem KINECT for Xbox One. Pro simulace elektromagnetického pole bylo potřeba převzít již vytvořený 3D model pacienta zachyceného pomocí senzoru KINECT for Xbox One při rTMS. Dále bylo potřeba převzít model stimulační cívky [7] která během simulace slouží jako zdroj

proudu. Simulace rTMS byly provedeny na všech pěti pacientech. Každý z pacientů měl nastavený jiný stimulační proud cívky. Tento proud byl vypočítán na základě odhadu motorického prahu. Ten lékař určí pacientovi pomocí budící cívky těsně před stimulací. Pomocí zjištěného motorického prahu pak lékař určí velikost intenzity, kterou mám být pacient stimulován, aby v šedé kůře mozkové bylo docíleno elektrické intenzity 80-100 V/m. V tomto rozmezí intenzit dochází v aktivaci šedé mozkové kůry a tím k ústupu bolesti v obličeji. Velikost sítě pro výpočet rozložení intenzity byla zvolena 1 mm, tedy přibližně 15 miliónů buněk. Tato velikost sítě je pro výpočet a vyvození závěrů dostačující. Simulace probíhaly přibližně 4 hodiny.

U všech pěti pacientů byla snaha během léčby rTMS, aby stimulační cívka byla lokalizována tam, kde se pomocí funkční magnetické rezonance a navigačního ramena zobrazilo centrum bolesti. U třech simulovaných pacientů (pacient 1, 2 a 3) (obr. 4.33, 4.38 a 4.43) je patrné, že maximální intenzita elektrického pole v šedé kůře mozkové se nenachází na gyru postcentralis. Stimulové místo se nachází přibližně 1 cm od požadovaného místa, které mělo být primárně stimulováno. Pouze u pacienta 1 byla ve správném místě stimulace, tedy na gyru postcentralis (obr. 4.35), dosažena potřebná hodnota intenzity elektrického pole. Kvůli tomuto zjištění je na místě zlepšení pracovního postupu, jako je například plánování léčby pro konkrétního pacienta. Toto by mohlo být předmětem zkoumání v navazující diplomové práci. Velikost intenzity indukovaného elektrického pole (obr. 4.34, 3.39 a 3.44) se u všech tří pacientů v šedé kůře mozkové pohybuje přibližně v rozmezí 80–100V/m. Každý z pacientů byl během léčby stimulován odlišným stimulačním proudem, který byl vypočítán na základě odhadu motorického prahu. U pacienta 1 byl stimulační proud 2322 A, pacient 2 byl stimulován proudem 3726 A, pacient 3 byl stimulován proudem 2970 A. Skutečnost, že každý z pacientů byl stimulován jiným proudem vede k závěru, že nelze zajistit stejný objem požadované stimulované oblasti u všech pacientů (obr. 4.36, 4.41 a 4.46). Hraje zde také roli to, jak silnou má pacient kůži, jak velkou má vrstvu tuku a v neposlední řadě to, jak moc je citlivý a jak velký má motorický práh. V grafech rozložení intenzity indukovaného elektrického pole (obr. 4.37, 4.42, 4.47) je znázorněno, že dochází k velkému pohlcení elektrického pole tkáněmi. Při intenzitě 80 V/m je zasažený objem šedé kůry mozkové znatelně větší než je tomu při intenzitě 100 V/m. Tato skutečnost je způsobena tím, že dochází k velkému útlumu pulzů elektrického pole, které prochází přes čtyři další tkáně (kůže, podkožní tuk, kost, mozkomíšni mok) až k šedé kůře mozkové.

Pacienti jsou během léčby a po šesti měsících po léčbě dotazováni na změnu bolesti, ať už se jejich bolest zmírnila či zmizela nebo naopak nedošlo k žádné změně. Pacienti budou svůj stav od jedné do deseti. Z dotazníků je tedy patrné, že u pacienta 2 došlo ke zmírnění bolesti již po druhé stimulaci. U pacienta 1 nenastaly žádné výraznější změny, bolest v obličeji je tudíž stále stejná. U pacienta 3 též nenastaly žádné změny. Tyto pocity pacientů jsou velice subjektivní, proto nelze dělat závěry po stimulaci třech pacientů a zatím pouze několika týdnů či měsíců od počátku terapie. Pro vyloučení

placebo efektu je v rámci naší studie kontrolní skupina pacientů, na které je aplikována tzv. sham cívka.

U pacienta 4 se vyskytl problém při simulaci elektrického pole. Simulační software nebyl schopný provést simulaci při zapnutých obou proudových zdrojích stimulační cívky. Došlo tedy k výpočtu intenzity elektrického pole pouze s jedním proudovým zdrojem. Výpočet v simulačním programu tedy nekonvergoval k výpočtu při zapnutém druhém proudovém zdroji. Příčina toho problému je neznámá. Simulace u tohoto pacienta byla prováděna čtyřikrát, pokaždé s odlišným nastavením, jak velikosti sítě, tak změnou stimulačního proudu a změnou materiálových vlastností. Ani jedna simulace však nekonvergovala k úspěšnému výsledku. Obrázky ze simulace intenzity elektrického pole pacienta 4 jsou v této práci pouze pro ilustraci.

U pacienta 5 byl též problém v konvergenci výpočtu. Program Sim4Life v tomto případě už „viděl“ obě cirkulární cívky jako proudové zdroje, ale poté nebylo možné simulaci dokončit. Příčiny jsou momentálně řešeny s vývojáři softwaru. Domnívám se, že tento problém je způsoben komplikovaností výpočtu šíření EM pole tak různorodým objektem jako je lidský mozek.

5 Závěr

V rámci této práce byly vyzkoušeny a porovnány tři programy, ve kterých je možné provádět segmentaci MRI snímků. Během segmentací byly rozlišovány tyto tkáně: kůže, podkožní tuk, kost, mozkomíšní mok, šedá a bílá hmota mozková. Nejeftektivnějším segmentačním programem byl vyhodnocen program SPM8, který je plně automatický a segmentace v něm trvá přibližně 1 hodinu a 15 minut. Z tohoto důvodu byly segmentace pacientů provedeny v SPM8. Program iSeg byl v této práci použit pouze pro závěrečnou kontrolu nasegmentovaných MRI snímků z SPM8 a pro jednodušší převedení jednotlivých tkání do simulačního programu Sim4Life.

Následně byly v programu Sim4Life vytvořeny 3D modely hlav pacientů. Dále byla provedena elektromagnetická simulace elektrického a magnetického pole. Ta byla správně provedena pouze na třech pacientech. U zbylých pacientů se během simulace v simulačním programu Sim4Life vyskytly problémy které jsou řešeny s vývojáři SW. Detailní výpočet intenzit a rozložení EM pole u reálných pacientů je stále poměrně mladé téma a je tedy zapotřebí se vypořádávat s množstvím doposud nepředpokládanými komplikacemi. Tyto problémy mohly být způsobeny právě použitým simulačním programem, na druhou stranu v současné době není možné použít sofistikovanější program. Např. program COMSOL Multiphysics neumožňuje import reálných 3D modelů pacientů. U prvních třech pacientů došlo k zacílení intenzity indukovaného elektrického pole mimo sensorický kortex. Ohnisko intenzity v šedé kůře mozkové u všech pacientů se vyskytovalo v oblasti přibližně jeden centimetr od požadovaného zacílení. Velikost intenzity elektrického pole v šedé kůře mozkové se u všech pacientů pohybuje v rozmezí 80 – 100 V/m.

Z poskytnutých dotazníků, které pacienti vyplňují před a po aplikaci léčby rTMS, bylo zjištěno, že pouze u jednoho pacienta došlo již po druhé stimulaci ke zlepšení stavu a tím i k ústupu bolesti v obličeji. Zbylé dva pacienti doposud žádnou úlevu ani zlepšení stavu nepocítili.

Seznam použité literatury

- [1] FRICOVÁ, J., M. KLÍROVÁ, V. MASOPUST, T. NOVÁK, K. VÉBROVÁ and R. ROKYTA. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Chronic Orofacial Pain. *Physiological Research: Formerly Physiologia Bohemoslovaca*. 2013, 62(1), 126-134.
- [2] SIEBNER, HR, SR FILIPOVIC, JB ROWE, C CORDIVARI, W GERSCHLAGER, JC ROTHWELL, RS FRACKOWIAK and KP BHATIA. Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain*. 2003, 126(12), 2710-2725.
- [3] BAREŠ, M. Nové trendy v transkraniální magnetické stimulaci. *Neurologie pro praxi*. 2008, 9(2), 79-82.
- [4] BARKER, AT, R JALINOUS and IL FREESTON. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*. 1985, 1, 1106-1107.
- [5] UENO, S, T TASHIRO and K HARADA. Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic field. *Journal of Applied Physics*. 1988, 64, 5862-5864.
- [6] DESMOND, JE, SHA CHEN and PB SHIEH. Cerebellar transcranial magnetic stimulation impairs verbal working memory. *Ann Neurol*. 2005, 58, 553-560.
- [7] MALENA, L. *Výpočet indukované intenzity elektrického pole transkraniální magnetickou stimulací*. Kladno, 2016. Bakalářská práce. ČVUT v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Ing. David Vrba, Ph.D.
- [8] KLÍROVÁ, M. *Neuronavigace repetitivní transkraniální magnetické stimulace (nrTMS) na základě funkčního zobrazení mozku v klinické aplikaci v sluchových halucinacích*. Praha, 2013. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta. Vedoucí práce Prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D.
- [9] iSeg. *ZMT Zurich MedTech AG* [online]. Zurich, 2010 [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <https://www.zurichmedtech.com/sim4life/modules/iseg/>
- [10] RIGUTTI, A. *Atlas Illustrado de Anatomia*. 2. Portugues: Girassol, 2007.
- [11] HOFFMAN, RE and I CAVUS. Slow Transcranial Magnetic Stimulation, Long-Term Depotentiation and Brain Hzperexcitabilitz Disorders. *The American Journal of Psychiatry*. 2002, 159, 1093-1102.
- [12] ILMONIEMI, JR, J RUOHONEN and J KARHU. Transcranial Magnetic Stimulation - A New Tool for Functional Imaging of the Brain. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*. 1999, 27(3-5), 241-284.

- [13] BASSAM, N, TE KENNEDY, A ALONSO a DG AMARAL. Morphological and electrophysiological characteristics of layer neurons of the rat medial entorhinal. *The Journal of Comparative Neurology*. 2000.
- [14] MILEROVÁ, J. *Transkraniální magnetická stimulace v léčbě chronického tinitu*. Praha, 2013. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze. Vedoucí práce doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.
- [15] NOVÁK, T. Zobrazovací metody v psychiatrické praxi. *Psychiatrie pro praxi*. 2009, 10(1), 12-18.
- [16] GJEDDE, A. *Brain energy metabolism and the physiological basis of the haemodynamic response*. Oxford, 2001. DOI: DOI:10.1093/acprof:oso/9780192630711.003.0002.
- [17] OGAWA, S, TM LEE, AR KAY and DW TANK. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1990, 87(24), 9868-9872.
- [18] ASHBURNER, J a KJ FRISTON. Nonlinear Spatial Normalization Using Basis Functions. *Human Brain Mapping*. 1999, 7, 254-266.
- [19] MONTI, MM. *Statistical Analysis of fMRI Time-Series: A Critical Evaluation of the GLM Approach*. Princeton, 2006.
- [20] SPM8. *UCL SPM* [online]. [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>
- [21] PAUS, T. Imaging the brain before during and after transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*. 1999, 37, 219-224.
- [22] Visor2 ST. *Ant neuro* [online]. 1999 [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: http://www.ant-neuro.com/products/visor2_st
- [23] WASSERMANN, EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 1998, 108(1), 1-16.
- [24] DENG, ZD, SH LISANBY a AV PETERCHEV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul*. 2013, 6(1), 1-13.
- [25] *Magstim* [online]. [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <https://www.magstim.com/>

- [26] BIGINTON, M. *Using Finite Element Modelling to Improve Transcranial Magnetic Stimulation Device* [online]. In: . 2016 [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: http://cdn.comsol.com/resources/2016-keynotes/munich/Biginton-Using_Finite_Element_Modelling_to_Improve_Transcranial_Magnetic_Stimulation_Devices.pdf"
- [27] Kinect. *Microsoft: XBOX* [online]. [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <http://www.xbox.com/cs-CZ/xbox-one/accessories/kinect>
- [28] Kinect Fusion. *Microsoft* [online]. [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <https://msdn.microsoft.com/en-us/library/dn188670.aspx>
- [29] 3D Builder. *Microsoft* [online]. [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <https://www.microsoft.com/cs-cz/store/p/3d-builder/>
- [30] Sim4life. *ZMT Zurich MedTech AG* [online]. [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <https://www.zurichmedtech.com/sim4life/>
- [31] POMMERT, A, U TEIDE a KH HÖHNE. Volume visualization in Brain Mapping: The Methods. *Academic Press*. San Diego, 2002.
- [32] Matlab 2014a. *MathWorks* [online]. [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/company/newsroom/mathworks-announces-release-2014a-of-the-matlab-and-simulink-product-families.html>
- [33] FRISTON, KJ, CD FRITH, PF LIDDLE a RS FRACKOWIAK. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 11, 690-699.
- [34] ADLER, RJ a JE TAYLOR. *Random Fields and Geometry* [online]. 1. Siam, 1981 [cit. 2017-05-17]. ISBN 978-0-387-48116-6. Dostupné z: https://books.google.cz/books/about/The_Geometry_of_Random_Fields.html?id=8a_VEL7GUYC&redir_esc=y
- [35] WORSLEY, KJ, AC EVANS, S MARRETT a P NEELIN. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1992, 12(6), 900-918.
- [36] FRISTON, KJ, KJ WORSLEY, RS FRACKOWIAK, JC MAZZIOTTA a AC EVANS. Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Human Brain Mapping*. 1994, 1(3), 210-220.
- [37] WORSLEY, KJ, S MARRETT, P NEELIN, AC VANDAL, KJ FRISTON a AC EVANS. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping*. 1996, 4(1), 58-73.

- [38] MALENA, L. *Efektivní segmentace snímků MR a tvorba 3D modelu hlav pacientů*. Kladno, 2017. Ročníkový projekt. ČVUT v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Ing. David Vrba, Ph.D.
- [39] Comsol Multiphysics. *Comsol* [online]. [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <https://www.comsol.com/comsol-multiphysics>
- [40] MACHÁČ, J. *Numerické metody v elektromagnetickém poli*. 2002.
- [41] *IT IS FOUNDATION* [online]. [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <https://www.itis.ethz.ch/>
- [42] CHLEBUS, P, M MIKL, M BRÁZDIL a P KRUPA. Funkční magnetická rezonance - úvod do problematiky. *Neurologie pro praxi*. 2005, 2005/6(3), 133-139.
- [43] *Freesurfer* [online]. [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
- [44] BLÁHA, M. *Simulace a měření tepelných účinků během mapování motorické oblasti pomocí elektrické stimulace*. Kladno, 2016. Bakalářská práce. ČVUT v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Ing. David Vrba, Ph.D.

Příloha A: Obsah přiloženého CD

- Zadání bakalářské práce (pdf)
- Abstrakt (pdf)
- Abstract (pdf)
- Klíčová slova (pdf)
- Key words (pdf)
- Kompletní bakalářská práce (pdf)