



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Porovnání metod mozkových stimulací
používaných na zmírnění bolesti**

**Comparison of Brain Stimulation Methods
Used for Pain Relief**

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský technik

Autor bakalářské práce: Jiří Kulíšek

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

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2017/2018

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

Student: **Jiří Kulíšek**
Obor: Biomedicínský technik
Téma: **Porovnání metod mozkových stimulací používaných na zmírnění bolesti**
Téma anglicky: Comparison of Brain Stimulation Methods Used for Pain Relief

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

Provedte srovnání rozložení elektrického pole během stimulace metodami rTMS, tACS a tDCS. Pro metody tACS a tDCS vytvořte numerický model včetně segmentace MRI snímku reálného pacienta. Pro rTMS převezměte model z literatury. Požadovanou oblast, která má být stimulována vyhodnoťte z dat fMRI. Vyhodnoťte intenzity elektrického pole a jejich objemy v šedé a bílé hmotě v požadované oblasti.

Seznam odborné literatury:

- [1] J. Vrba, Lékařské aplikace mikrovlnné techniky, ed. 1st, ČVUT Praha, 2003, ISBN 80-01-02705-8
- [2] D. M. Pozar, Microwave Engineering, ed. 3, Wiley John + Sons, 2004, ISBN 0471448788

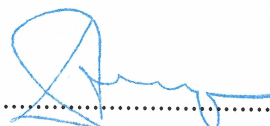
Zadání platné do: 20.09.2019

Vedoucí: doc. Ing. David Vrba, Ph.D.

Konzultant: doc. Dr.-Ing. Jan Vrba, M.Sc.



.....
vedoucí katedry / pracoviště



.....
děkan

V Kladně dne 19.02.2018

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „Porovnání metod mozkových stimulací používaných na zmírnění bolesti“ vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k bakalářské 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).

V Kladně 17.5.2018

.....

Jiří Kulíšek

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucímu bakalářské práce doc. Ing. Davidu Vrbovi, Ph.D. za konzultace a pomoc při tvorbě simulací. Dále bych chtěl poděkovat MUDr. Jakubu Albrechtovi za konzultace včetně praktických ukázek všech tří stimulačních metod prováděných na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN v Praze.

ABSTRAKT

Porovnání metod mozkových stimulací používaných na zmírnění bolesti

Cílem této bakalářské práce bylo porovnání metod mozkových stimulací používaných na zmírnění bolesti. Jednalo se o tyto metody: repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS), transkraniální stimulace střídavým proudem (tACS). Pro porovnání byl segmentací snímků z magnetické rezonance vytvořen 3D numerický model hlavy reálného pacienta včetně mozkových aktivací vypočítaných z fMRI. Simulace byly nastaveny dle stimulačních protokolů použitých v klinických studiích na Psychiatrické klinice 1 LF a VFN. Tvorba modelu a výpočty simulací byly prováděny v programech iSEG a Sim4life. Z výsledných zobrazení rozložení intenzit elektrického pole bylo zjištěno, že pro rTMS se hodnoty intenzity v maximech pohybují okolo 100,0 V/m, u tDCS intenzita dosahovala v maximech hodnot okolo 1,0 V/m a u tACS hodnot okolo 0,3 V/m. Zajímavým zjištěním byl fakt, že všechny tři metody měly pozitivní efekt na snížení bolesti v orofaciální oblasti, i když se hodnoty intenzity elektrického pole v cílové oblasti diametrálně lišily.

Klíčová slova

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS), transkraniální stimulace střídavým proudem (tACS), orofaciální bolest

ABSTRACT

Comparison of Brain Stimulation Methods Used for Pain Relief

The main goal of this Bachelor Thesis was the comparison of brain stimulation methods used for pain relief. The following methods were used: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), transcranial alternating current stimulation (tACS). The 3D numerical model of a real patient's head from the segmentations of magnetic resonance images and from brain activations computed from fMRI was created. The simulations were set according to the stimulation protocols used in the clinical studies on the Psychiatric Clinic of 1st Faculty of Medicine Charles University in Prague and General University Hospital in Prague. The modelling and computing were performed in iSEG and Sim4life. From results of numerical simulation of the electric intensity distribution was found out that the maximum intensity values are approximately 100,0 V/m for rTMS, approximately 1,0 V/m for tDCS and approximately 0,3 V/m for tACS. Though the values of electric intensity were diametrically different, all three methods had a positive effect on the decreasing pain in orofacial area.

Keywords

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), transcranial alternating current stimulation (tACS), orofacial pain

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	1
1 Úvod	2
1.1 Přehled současného stavu	2
1.1.1 Bolest v orofaciální oblasti	2
1.1.2 Transkraniální magnetická stimulace	2
1.1.3 Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem	6
1.1.4 Transkraniální stimulace střídavým proudem	9
1.1.5 Funkční magnetická rezonance	11
1.2 Cíle práce.....	12
2 Metody	13
2.1 Tvorba numerického modelu hlavy a aktivací	13
2.2 Model a nastavení simulace pro rTMS	17
2.3 Model a nastavení simulace pro tDCS	20
2.4 Model a nastavení simulace pro tACS	22
3 Výsledky	25
3.1 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace	25
3.2 Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem.....	29
3.3 Transkraniální stimulace střídavým proudem	31
4 Diskuse	34
5 Závěr	36
Seznam použité literatury	37
Seznam obrázků	40
Seznam tabulek	42
Příloha A: Obsah přiloženého DVD	43

Seznam symbolů a zkratk

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
B	T	Magnetická indukce
C	F	Elektrická kapacita
E	V/m	Intenzita elektrického pole
I_{max}	A	Maximální stimulační elektrický proud
I_s	A	Stimulační elektrický proud
J	A/m ²	Proudová hustota
K_s	%	Proudová stimulační konstanta
r	m	Polohový vektor
S	m ²	Plocha elektrody
U_i	V	Indukované napětí
ϵ	-	Relativní permitivita
μ_0	H/m	Permeabilita vaku
μ_r	-	Relativní permeabilita
σ	S/m	Elektrická vodivost
Φ	Wb	Magnetický indukční tok
t	s	čas

Seznam zkratk

Zkratka	Význam
BOLD	Blood oxygen level dependent contrast imaging
DICOM	Standartní formát dat pořízených zobrazovacími metodami jako je MRI
EEG	Elektroencefalografie
EMG	Elektromyografie
fMRI	Funkční magnetická rezonance
GABA	Kyselina gama-aminomáselná
MRI	Magnetická rezonance
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NIRS	Blízká infračervená spektroskopie
PET	Pozitronová emisní tomografie
rTMS	Repetitivní transkraniální magnetická stimulace
SPECT	Jednofotonová emisní výpočetní tomografie
tACS	Transkraniální stimulace střídavým proudem
tDCS	Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem
TMS	Transkraniální magnetická stimulace

1 Úvod

V mé bakalářské práci se zabývám porovnáním mozkových stimulací používaných pro zmírnění chronické bolesti v orofaciální oblasti. Chronická bolest v oblasti obličeje a dutiny ústní je velmi nepříjemná a bohužel u některých pacientů farmakorezistentní a dokonce i rezistentní k invazivním neurochirurgickým výkonům. Bolest trojklaného nervu je považována za nejhůře snesitelnou. V těchto případech lze využít pro léčbu neinvazivní mozkové stimulační metody jako jsou repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) a transkraniální stimulace střídavým proudem (tACS). Jedná se o metody, při kterých je využito působení elektromagnetické pole na mozek: v případě rTMS magnetické indukce a v případě tDCS a tACS působení elektrického pole. Pomocí těchto metod lze ovlivnit mozkovou aktivitu, snížit nebo zvýšit nervovou excitabilitu a provést změny v metabolických procesech mozku.

1.1 Přehled současného stavu

1.1.1 Bolest v orofaciální oblasti

Jedná se o bolest v oblasti dutiny ústní a obličeje, jejíž diagnóza je poměrně obtížná a s nejednotnou etiopatogenezí. Pacienti mívají bolesti s proměnlivými subjektivními i objektivními příznaky, které se nacházejí i u různých klinických syndromů. Pacienti často sami nejsou schopni určit, je-li bolest lokalizovaná v oblasti čelistního kloubu, ve svalech nebo hlouběji v obličejových dutinách. Velmi přesně ale popisují šíření bolesti a její intenzitu. Jedná se například o tyto diagnózy: neuralgie trojklaného nervu, faciální artromyalgie, atypická faciální bolest, atypická odontalgie, postherpetické stavy a podkladem mohou být i různá nádorová onemocnění. Pokud léčba běžnými postupy selže, lze využít neinvazivních neurostimulačních metod: repetitivní transkraniální magnetické stimulace, transkraniální stimulace stejnosměrným a střídavým proudem. [1]

1.1.2 Transkraniální magnetická stimulace

Transkraniální magnetická stimulace umožňuje vyvolání nebo změnu kortikální aktivity. Tímto tato metoda otevřela zcela nové možnosti ve zkoumání mozku, tzv. brain mapping. Při spojení TMS s jinou funkční zobrazovací metodou lze nahrát neuronální odpověď na TMS. TMS lze využít také k přerušení návazných procesů nebo evokovaných sensorických stimulů v mozku v průběhu funkčního mapování. [2] [3]

Při TMS jsou kortikální buňky neinvazivně stimulovány silnými magnetickými pulzy, které indukují tok elektrického proudu v tkáních, a tím dochází k membránové

depolarizaci a také k excitaci neuronů. Magnetické pole o hodnotě 2-3 T je generováno vybitím kapacitoru během 100 μ s z několika kV skrz cívku umístěnou nad hlavou pacienta. [2]

Princip TMS

Transkraniální magnetická stimulace je založena na Faradayově zákonu elektromagnetické indukce. Změní-li se magnetický indukční tok za dobu dt o $d\Phi$, vzniká indukované elektromotorické napětí, jehož střední hodnota je:

$$U_i = -\frac{d\Phi}{dt}, \quad (1.1)$$

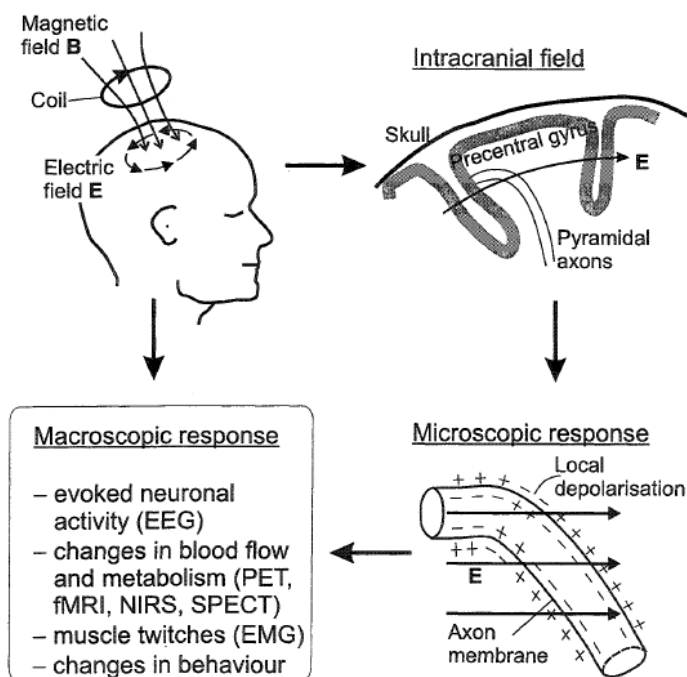
Neurony mohou být excitovány aplikací vnějšího nestacionárního elektromagnetického pole. Při TMS je excitace dosaženo proudovým pulzem $I(t)$, který prochází vinutím stimulační cívky. Stimulační cívka je umístěna nad hlavou pacienta. Neurony jsou aktivované elektrickým proudem řízeným elektrickým polem E , které je indukováno v tkáni dle Faradayova zákona:

$$\nabla \times E = -\frac{dB}{dt}, \quad (1.2)$$

kde B je magnetická indukce cívky, která vzniká dle Biotova-Savartova zákona:

$$B(r, t) = \frac{\mu_0}{4\pi} I(t) \oint_C \frac{dl(r') \times (r-r')}{|r-r'|^3}, \quad (1.3)$$

Integrace je provedena s vektorem dl podél vinutí cívky C a μ_0 je permeabilita vakua. Na obrázku níže je shrnut princip TMS. Proud $I(t)$ v cívce vytváří magnetické pole B , které indukuje elektrické pole E . Siločáry magnetického pole procházejí skrz cívku. Siločáry elektrického pole E vytvářejí uzavřenou smyčku. Vpravo nahoře je schématické zobrazení laterálního řezu gyru precentralis v pravé hemisféře. Zde jsou zobrazeny dva pyramidové axony společně s typicky orientovaným intrakraniálním elektrickým polem E . Elektrické pole ovlivňuje změnu transmembránového potenciálu, který může vést k lokální membránové depolarizaci a pálení neuronů. Indukované elektrické pole je nejsilnější v blízkosti cívky a obvykle stimuluje kortikální oblast pár centimetrů do hloubky. K největším změnám membránového potenciálu dochází na ohybech nebo koncích axonů a dendritů. Makroskopickou odpověď lze detekovat pomocí funkčních zobrazovacích nástrojů (EEG, PET, fMRI, NIRS, SPECT), EMG nebo změnou v chování. [2]



Obrázek 1.1: Princip TMS [2]

Typy TMS

- Single puls TMS – stimulace jedním magnetickým pulzem, v neurologii se využívá k vyšetření motorických evokovaných potenciálů
- Párová TMS – aplikace dvou za sebou jdoucích stimulů v krátkém časovém intervalu. Je sledován vliv prvního stimulu na motorickou odpověď, která následuje pro druhém stimulu.
- Repetitivní TMS (rTMS) – zde se jedná o aplikaci stimulů v takzvaných „trainech“, tedy blocích tvořených určitým počtem stimulů s frekvencí až 100 Hz.
 - o Nízkofrekvenční rTMS < 5 Hz
 - o Vysokofrekvenční rTMS ≥ 5 Hz
- Theta burst stimulation – aplikace několika krátkých trainů vysoké frekvence s interstimulačním intervalem 200 ms (5 Hz je frekvenční rozpětí theta vln v EEG). Využívá se k ovlivnění kortikální excitability při aplikaci nad primárním motorickým kortexem. Výhodou oproti konvenční rTMS je schopnost vyvolat silnější a déle trvající účinky při použití nižší intenzity a kratšího času stimulace. [3] [4]

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Jak již bylo zmíněno výše, jedná se o neurostimulační neinvazivní metodu, která ovlivňuje excitabilitu a aktivitu neuronů v kortikální kůře. Při aplikaci rTMS jsou použity bloky pulzů (stimulů), které mohou dosahovat frekvence až 100 Hz. Metoda se dělí na nízkofrekvenční a vysokofrekvenční. U nízkofrekvenční rTMS je frekvence pulzů nižší

než 5 Hz a u vysokofrekvenční vyšší než 5 Hz. Efekt stimulace je také ovlivněn její intenzitou, která je udávána v procentech individuálního klidového motorického prahu. Motorický práh je definován jako nejnižší intenzita stimulace, která v případě její aplikace na motorický kortex vyvolá kontrakci svalu, např. musculus abductor pollicis brevis, alespoň v osmi z deseti po sobě následujících pokusech. Nejčastěji se používá intenzita stimulace mezi 80 a 120 % individuálního klidového motorického prahu. Dalšími parametry stimulace jsou doba trvání jednoho trainu, délka pauzy mezi jednotlivými trainy (intertrain), celkový počet pulzů během jednoho sezení, celkový počet jednotlivých sezení, lokalizace stimulační cívky, její typ a orientace vůči hlavě. Délka pauzy mezi jednotlivými trainy slouží k chlazení stimulační cívky, aby nedošlo k jejímu přehřátí. [3] [4]

rTMS lze využít k léčbě řady psychiatrických onemocnění (např. deprese a schizofrenie), při rehabilitaci po cévní mozkové příhodě, při neurologických onemocněních (např. fibromyalgie, neuralgie). Experimentálně je využívána pro zlepšení nebo změnu vnímání a chování (ovlivnění řečové a zrakové funkce, soustředění a motorických schopností). [3] [4]

Při aplikaci rTMS může docházet k nežádoucím účinkům jako jsou mírné záškuby svalů v závislosti na stimulované oblasti mozku nebo mžítka před očima (tzv. fosfeny). Po stimulaci občas dochází k mírným bolestem hlavy, které odeznívají maximálně do několika hodin po aplikaci. [3] [4]

Jako každá léčebná metoda i rTMS má určité kontraindikace. Je absolutně nevhodná pro pacienty se zvýšeným rizikem vyvolání epileptického záchvatu. Toto riziko je například u stavů spojených se zvýšeným intrakraniálním tlakem, při užívání některých léků snižujících záchvatový práh, po proběhlé ischemii mozku nebo u stavů s patologickým záznamem na EEG. Absolutní kontraindikací je implantovaný kov v kranii. [3] [4]

Stimulační protokol použitý pro vytvoření simulace pro rTMS:

Tento protokol byl aplikován na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN v Praze. Byl použit přístroj Magstim Rapid 2 se stimulační cívkou 70mm Double Air Film Coil a cívkou Double 70mm Alpha coil používanou pro nastavení intenzity stimulace. V mém případě se jednalo o nastavení pro pacientku v důchodovém věku s bolestí lokalizovanou v levé části obličeje. Pacientce byla nejdříve pomocí single puls TMS s cívkou Double 70mm Alpha coil nastavena intenzita stimulace na základě vyvolání kontrakce musculus abductor pollicis brevis alespoň v osmi z deseti po sobě následujících pokusů na hodnotu 65 %. Tato hodnota odpovídá nastavenému stimulačnímu proudu:

$$I_s = \frac{I_{max} \cdot k_s}{100} = \frac{5000 \cdot 65}{100} = 3250 \text{ A} \quad (1.4)$$

Pro aplikaci rTMS se využívá stimulační cívka, která byla nastavena do požadované oblasti. Dále byla nastavena frekvence pulzů 43 Hz, počet trainů na 6 a celkový počet pulzů 636. Délka jednoho sezení byla 15 minut. Pacientka absolvovala 5 sezení během 5 pracovních dní.



Obrázek 1.2: Příklad přístroje Magstim Rapid 2 se stimulační cívkou 70mm Double Air Film Coil [5]

1.1.3 Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem je neinvazivní neurostimulační metoda, která je dobře tolerována pacienty a má minimum nepříznivých nežádoucích účinků. Je založena na využití stejnosměrného proudu za účelem modulace aktivity centrálního nervového systému. Už v roce 1801 boloňský lékař Giovanni Aldini zkusil aplikovat galvanické proudy u pacientů s melancholií. V současné době se tato metoda stává stále více využívanou nejen při výzkumu sensorických a kognitivních funkcí mozku, ale hlavně v klinické praxi, a to pozitivním terapeutickým ovlivněním různých forem neurologických a psychiatrických poruch. Stimulace tDCS ovlivňuje kortikální excitabilitu v závislosti na směru elektrického proudu (anodová a katodová stimulace). Neuroplastické účinky přetrvávají i po stimulaci. Stimulační oblast se zpravidla nachází pod stimulační elektrodou, ale protože proud při stimulaci teče od jedné elektrody k druhé (závisí na polaritě), tak jsou stimulovány i oblasti mezi elektrodami a v okolí elektrod. Účinky tDCS na kortikální excitabilitu se mohou rozšířit i do přilehlých kortikálních oblastí přes neuronové buňky. Vzdálené oblasti mozku včetně subkortikálních struktur, které jsou funkčně spojené se stimulovanou oblastí tDCS, tak mohou být ovlivněny též.

Z toho vyplývá, že efekt tDCS na funkci kortexu je rozsáhlý a stimulace relativně malé oblasti kortexu může vést ke změnám v jeho dalších částech. [6]

Mezi nastavované parametry tDCS patří intenzita elektrického proudu (většinou v rozmezí 0,5 – 2 mA), délka doby stimulace (obvykle 10–35 minut) a velikost a rozmístění elektrod. Z velikosti elektrody a intenzity aplikovaného proudu je možné vypočítat hustotu proudu na stimulační elektrodě. [7]

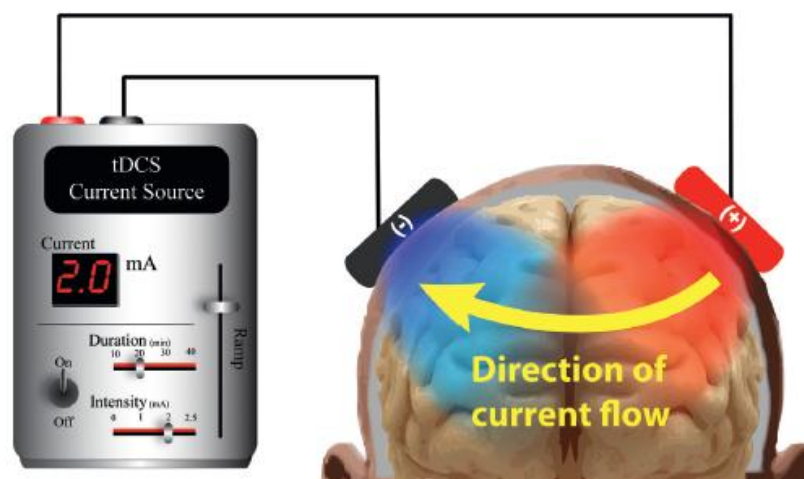
$$J = \frac{I_s}{S}, \quad (1.5)$$

I_s značí proud a S plochu elektrody. Tento vztah lze využít za předpokladu, že je proud na elektrodě rozložený rovnoměrně.

tDCS je v současné době využívána při léčbě neuralgie, fibromyalgie, afektivních a depresivních poruch, schizofrenie, při Parkinsonově nemoci, pro modulaci motorických funkcí po cévních mozkových příhodách. Dále je zkoumán vliv tDCS na paměťové funkce a různé druhy učení. Experimentálně je využívána u dětských pacientů při specifických poruchách učení jako je dyslexie a dysgrafie. [6] [8]

Kontraindikací pro tuto stimulaci je přítomnost implantovaného kovu v oblasti krania nebo implantát v mozku. Je absolutně nevhodná pro pacienty se zvýšeným rizikem vyvolání epileptického záchvatu. Toto riziko je u stavů spojených se zvýšeným intrakraniálním tlakem, při užívání některých léků snižujících záchvatový práh, po proběhlé ischemii mozku nebo u stavů s patologickým záznamem na EEG. [8] [9]

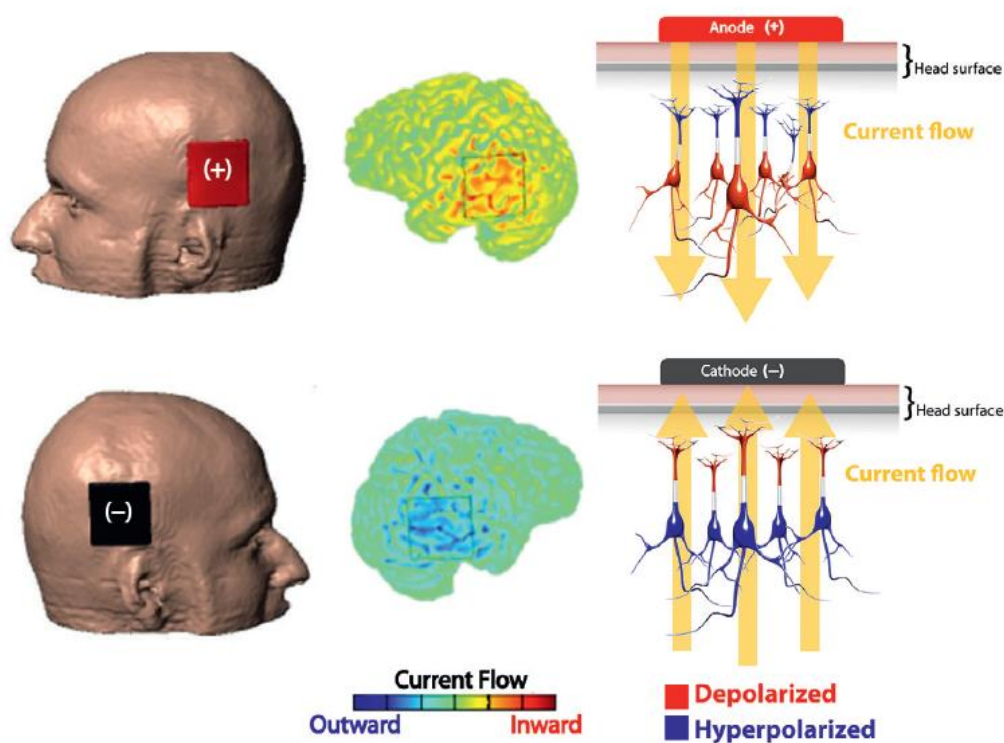
Při aplikaci tDCS může docházet k nežádoucím účinkům jako je pocit mravenčení až pálení pod elektrodami, případně mžítka před očima (tzv. fosfeny). Po stimulaci občas dochází k mírným bolestem hlavy, které odeznívají maximálně do několika hodin po stimulaci. [8] [9]



Obrázek 1.3: Schématické zobrazení toku elektrického proudu pro tDCS [10]

Typy tDCS

- Anodová tDCS – anoda (kladná elektroda) je umiestnená nad oblasťou, ktorá bude stimulovaná. Směr toku proudu je kolmý na povrch elektrody a teče směrem dovnitř hlavy. Relativně malá část (cca 10%) se dostává skrz kůži, podkoží, lebku a mozkomíšni mok do struktur mozku. Zde dochází ke zvýšení pálení neuronů, k hyperpolarizaci apikálních dendritů a depolarizaci pyramidových neuronů. Dále dochází k inhibici GABA neurotransmiterů na postsynaptických spojích. [10]
- Katodová tDCS – katoda (záporná elektroda) je umiestnená nad oblasťou, ktorá bude stimulovaná. Směr toku proudu je kolmý na povrch elektrody a teče ve směru z hlavy do elektrody. Zde dochází ke snížení pálení neuronů, k depolarizaci apikálních dendritů a hyperpolarizaci pyramidových neuronů. Dále dochází k inhibici glutamátérních neurotransmiterů na postsynaptických spojích. [10]



Obrázek 1.4: Anodová a katodová tDCS [10]

Stimulační protokol použitý pro vytvoření stimulace pro tDCS

Tento protokol byl aplikován na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN v Praze. Pro stimulaci byl použit stimulátor HDCStim (Newronika, Itálie) s dvěma pryžovými elektrodami. Stimulátor byl napájený dvěma AAA bateriemi a hodnota proudu byla nastavena na 2 mA. Na pryžové elektrody byl nanesen EKG gel, poté byly vloženy do syntetického houbovitého obalu, který byl napuštěn 0,9% roztokem NaCl. Aktivní

elektroda (anoda) o rozměru 5 x 5 cm byla umístěna na pozici C3 dle systému EEG 10-20 a referentní elektroda (katoda) o rozměru 6 x 8 cm byla umístěna na pozici Fp2 dle systému EEG 10-20. Obě elektrody byly přichyceny pomocí síťové čepice, aby nedošlo k jejich posunu při průběhu stimulace. Pacienti absolvovali celkem 5 sezení v 5 pracovních dnech. Jedno sezení trvalo 15 minut.



Obrázek 1.5: Přístroj HDCstim s elektrodami [11]

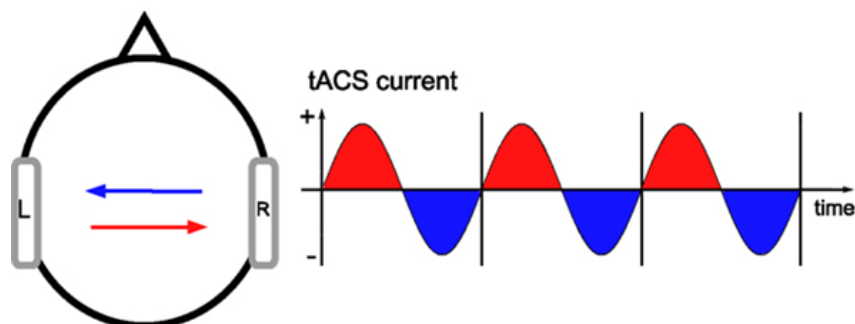
1.1.4 Transkraniální stimulace střídavým proudem

Jedná se o neinvazivní neurostimulační metodu, která na rozdíl od tDCS využívá pro stimulaci střídavý elektrický proud. Při tACS je přiváděn do mozku nekonstantní elektrický proud o tvaru sinusové vlny. Tento fakt umožňuje interakci s přirozenými kortikálními oscilacemi. Při aplikaci může dojít k synchronizaci endogenních kortikálních oscilací s exogenní oscilací (vytvořenou tACS). Při pohybu v kmitočtovém pásmu EEG (0,1-80 Hz) se mohou neuronální oscilace zvyšovat dle aplikované amplitudy proudu. Současně dochází ke změně transmembránového potenciálu jednotlivých neuronů. Nejvyšší efekt stimulace nastává, pokud je tok proudu směřován podél somatodendrické osy neuronů. Účinky tACS jsou závislé na intenzitě elektrického proudu, na nastavených frekvencích a délce stimulace. Přesný mechanismus ovlivnění mozkové excitability není zatím zcela objasněn. [8] [10]

tACS se využívá ve studiích při experimentální léčbě Parkinsonovy choroby, schizofrenii, tinitu, při poranění optického nervu, bolesti v orofaciální oblasti, dále při zkoumání vlivů na kognitivní a motorické funkce mozku. [8] [10]

Kontraindikací pro tuto stimulaci je přítomnost implantovaného kovu v oblasti krania nebo implantát v mozku. Je absolutně nevhodná pro pacienty se zvýšeným rizikem vyvolání epileptického záchvatu. Toto riziko je například u stavů spojených se zvýšeným intrakraniálním tlakem, při užívání některých léků snižujících záchvatový práh, po proběhlé ischemii mozku nebo u stavů s patologickým záznamem na EEG. [8]

Při aplikaci tACS může docházet k nežádoucím účinkům jako je pocit mravenčení až pálení pod elektrodami, případně mžítka před očima (tzv. fosfeny). Po stimulaci občas dochází k mírným bolestem hlavy, které odeznívají maximálně do několika hodin po stimulaci. [8]



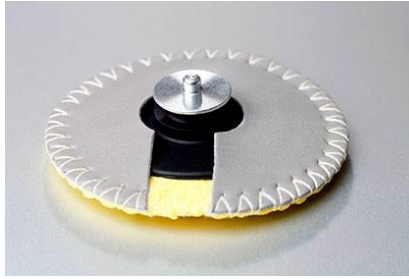
Obrázek 1.6: Schématické zobrazení toku elektrického proudu pro tACS [12]

Stimulační protokol použitý pro vytvoření simulace pro tACS

Tento protokol byl aplikován na pracovišti Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN v Praze. Pro stimulaci byl použit stimulátor Starstim 8 (Neuroelectronics Barcelona, Španělsko) s dvěma elektrodami Sponstim 8 o průměru 3 cm a čepicí, do které lze umístit stimulátor a elektrody dle systému EEG 10-20. Stimulátor je napájený pomocí integrované baterie. Parametry stimulace jsou nastaveny na počítači, který je se stimulátorem propojený přes bluetooth. Byl zvolen stimulační mód tACS a nastavena hodnota proudu na 1,5 mA. Elektrody jsou umístěny do pozic C3 a C4 dle systému EEG 10-20, dále byl na elektrody nanesen EKG gel pro zlepšení vodivosti a čepice byla umístěna na hlavu pacienta. Pacienti absolvovali celkem 5 sezení během 5 pracovních dní. Doba trvání jednoho sezení byla 15 minut.



Obrázek 1.7: Stimulační čepice s přístrojem Starstim 8 [13]



Obrázek 1.8: Elektroda Spongestim 8 [14]

1.1.5 Funkční magnetická rezonance

Funkční magnetická rezonance slouží k mapování funkčních oblastí mozku, které jsou aktivované při provádění určitého úkonu nebo stimulace. Mapování lze provést dvěma způsoby, a to na základě změny perfuze a objemu krve v místě neuronální aktivity (perfuzní fMRI) a nebo na základě změny poměru okysličené (oxyhemoglobinu) a neokysličené (deoxyhemoglobinu) formy hemoglobinu ve zkoumané oblasti (BOLD fMRI). V současné době je více používáno BOLD fMRI. Při zvýšení aktivity neuronů v určité oblasti dochází k vyšší spotřebě energie, a tedy ke zvýšení lokální extrakce kyslíku. [15]

Pomocí magnetické rezonance lze tento jev zachytit díky rozdílným magnetickým vlastnostem oxyhemoglobinu (diamagnetický) a deoxyhemoglobinu (paramagnetický). Deoxyhemoglobin se díky paramagnetickým vlastnostem chová jako kontrastní látka pro magnetickou rezonanci a v místě, kde se nachází, se magnetické pole stává nepatrně silnějším než v okolí, což se projeví zvýšením amplitudy signálu. Tento efekt má za následek zkrácení $T2^*$ relaxačního času. $T2^*$ je transverzální relaxace, která bere v potaz lokální nehomogenity magnetického pole. Časový průběh změny amplitudy signálu v místě, kde dochází k neuronální aktivaci se nazývá hemodynamická odezva. Zvýšenou amplitudu signálu lze barevně označit na anatomických snímcích při mozkové činnosti. Tyto snímky jsou poté porovnávány ve dvojicích se snímky, které byly pořízeny v klidu. [15]

1.2 Cíle práce

Cílem této práce je vytvořit numerický model hlavy reálného pacienta pomocí segmentace MRI snímků. Dále vytvořit numerický model aktivací v mozku z dat fMRI, který bude implementován do numerického modelu hlavy reálného pacienta. Tyto aktivace jsou lokalizovány v primárním somatosenzorickém kortexu (Brodmanova area 1, 2, 3) a jsou odezvou na taktilní stimulaci v lokalizaci oblasti obličeje, ve které dochází ke spuštění bolesti vedené trojklanným nervem při fMRI. Na nastaveném modelu (sestavě) vytvořit simulace pro tyto 3 neurostimulační metody:

- Repetitivní transkraniální magnetická stimulace
- Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem
- Transkraniální stimulace střídavým proudem

Pro všechny metody vypočítat a zobrazit rozložení intenzity elektrického pole a objemy stimulovaných tkání v šedé a bílé hmotě mozkové a v mozkových aktivacích a tyto výsledky navzájem porovnat.

2 Metody

2.1 Tvorba numerického modelu hlavy a aktivací

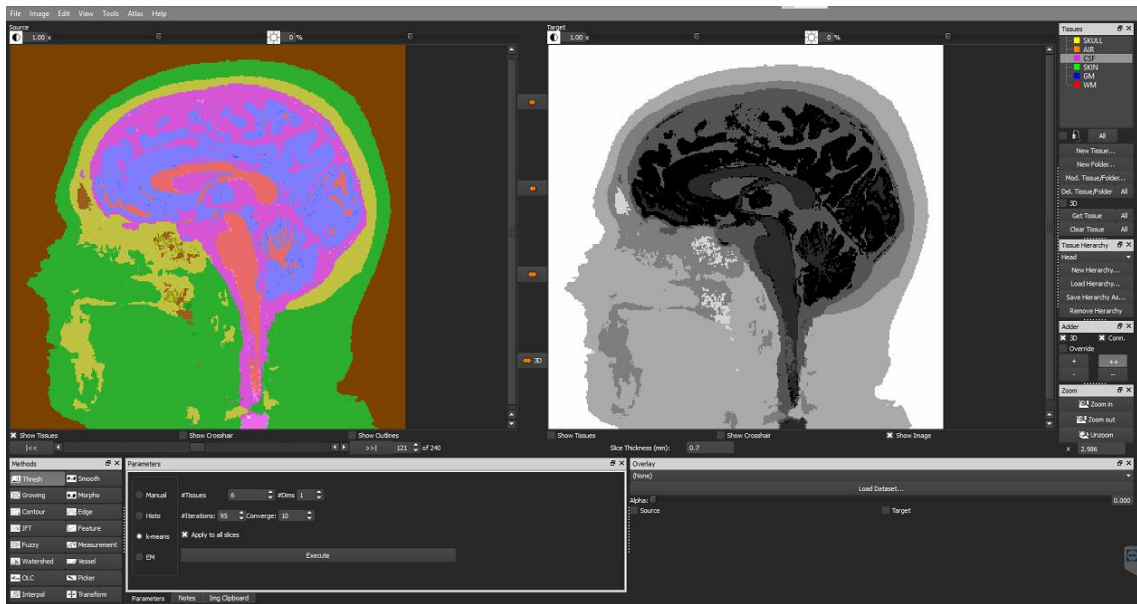
Pro tvorbu numerického modelu hlavy jsem využil data z anatomické sekvence MRI T1 reálné pacientky důchodového věku. Sekvenci tvoří 240 transverzálních snímků ve formátu DICOM. Pro vytvoření modelu bylo nutné data nasegmentovat, aby došlo k zřetelnému odlišení jednotlivých tkání. Segmentaci jsem provedl v programu Matlab pomocí automatické segmentace MARS, funkce `mysegment.m` a použitím skriptu `nii2dcm.mm`, který vytvořil Bc. Lukáš Malena. [16] Výsledkem jsou jednotlivé MRI snímky ve formátu DICOM, ve kterých jsou jednotlivé tkáně reprezentovány různými stupni šedi. Pro veškeré výpočty a simulace byl použit počítač s procesorem Intel® Core™ i7-3820 @ 3.60 GHz, 48 GB RAM, 1000 GB HDD, GPU Nvidia GeForce GTX TITAN 16 GB a Windows 10 64 bit.

Pro další úpravu sekvence jsem spustil program Sim4Life a pomocí tlačítka Import vybral první nasegmentovaný snímek „segmentation1“. V dalším okně jsem zaškrtnul pole Use Dicom Spacing, aby došlo k importu celé sekvence. Poté jsem v okně Explorer označil položku segmentation1 a na horní liště vybral Image Tools a Label field. Dále jsem v okně Explorer označil položku LabelField a v horní liště vybral Image Tools a iSEG. Po spuštění programu iSEG jsem v záložce Tissue vytvořil složky pro 6 typů tkání: kůže (Skin), lebka (Skull), mozkomíšni mok (CSF), šedá hmota mozková (GM), bílá hmota mozková (WM) a vzduch (Air) a každé tkáni přiřadil vlastní barvu. Dále jsem ve složce Methods vybral prahování Thresh, dále v okně Parameters jsem zvolil metodu k-means a nastavil #Tissues na hodnotu 6. Zaškrtnul jsem pole Apply to all slices a spustil pomocí tlačítka Execute. Ve složce Adder jsem zaškrtnul pole 3D, Conn., ++. Zaškrtnuté pole 3D aktivovalo přiřazení všech voxelů se stejnou hodnotou jasu na všech snímcích, kde funkce Conn. přiřadila v jednom snímku pouze ohraničenou oblast se stejnou hodnotou jasu. Tlačítko ++ zajistilo vyznačení tkáně, která měla aktivovanou složku v okně Tissues.

Pro další úpravy jsem použil v okně Methods algoritmy OLC:

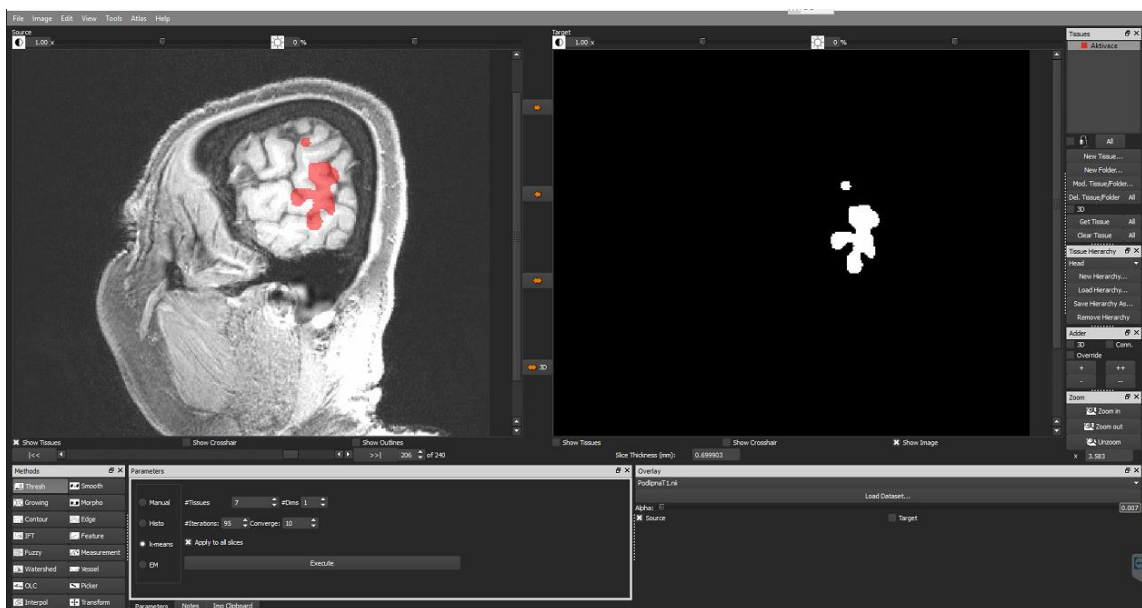
- Brush – štětec, který slouží k doplnění chybějících tkání, přepisu jiné tkáně a k mazání
- Fill Holes – vyplní mezery uvnitř jedné tkáně o nastavených parametrech
- Fill Gaps – zaplní mezery mezi jednotlivými tkáněmi

Pomocí těchto nástrojů jsem znovu prohlédl celou sekvenci snímků, kde jsem opravil diskontinuity a chyby vzniklé při automatické segmentaci. Touto kontrolou byla segmentace snímků hlavy dokončena.



Obrázek 2.1: Přirazení jednotlivých tkání modelu v programu iSEG (v pravém okně se nachází MRI snímek a v levém okně jsou ke snímku již přiřazeny barvy pro jednotlivé tkáně)

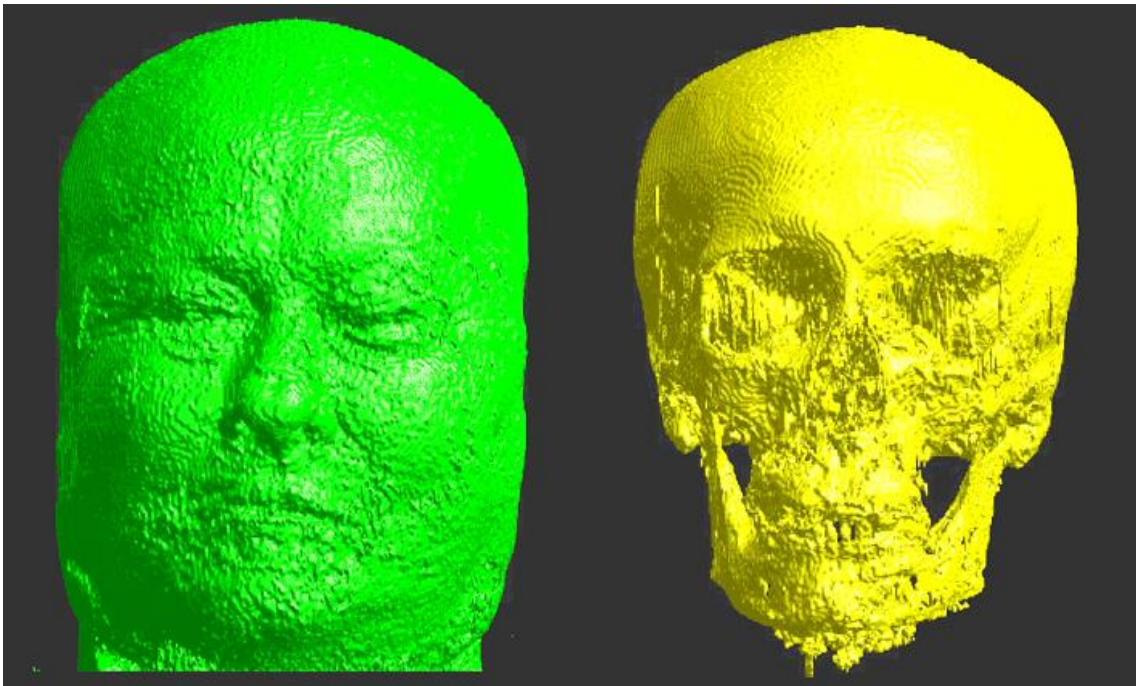
Pro tvorbu modelu aktivací jsem již obdržel data z fMRI ve formátu NIfTI, u kterých jsem dokončil segmentaci v softwaru iSEG obdobným způsobem jako u sekvence MRI.



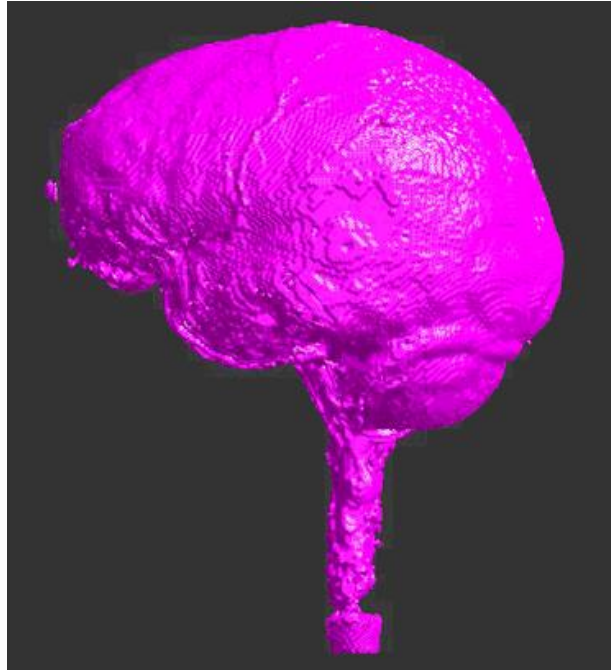
Obrázek 2.2: Tvorba aktivací v programu iSEG

Po dokončení segmentací následovalo vytvoření a import tkání hlavy do programu Sim4Life. V okně Explorer jsem označil položku Label Field a v horní liště zvolil Image Tools a Generate Surfaces. V okně Surface Extraction jsem stiskl tlačítko Select Tissues a vybral tkáně vytvořené v programu iSEG a nakonec jsem proces spustil tlačítkem Run. Proces generování tkání trval cca hodinu a výsledkem byl 3D model hlavy skládající se

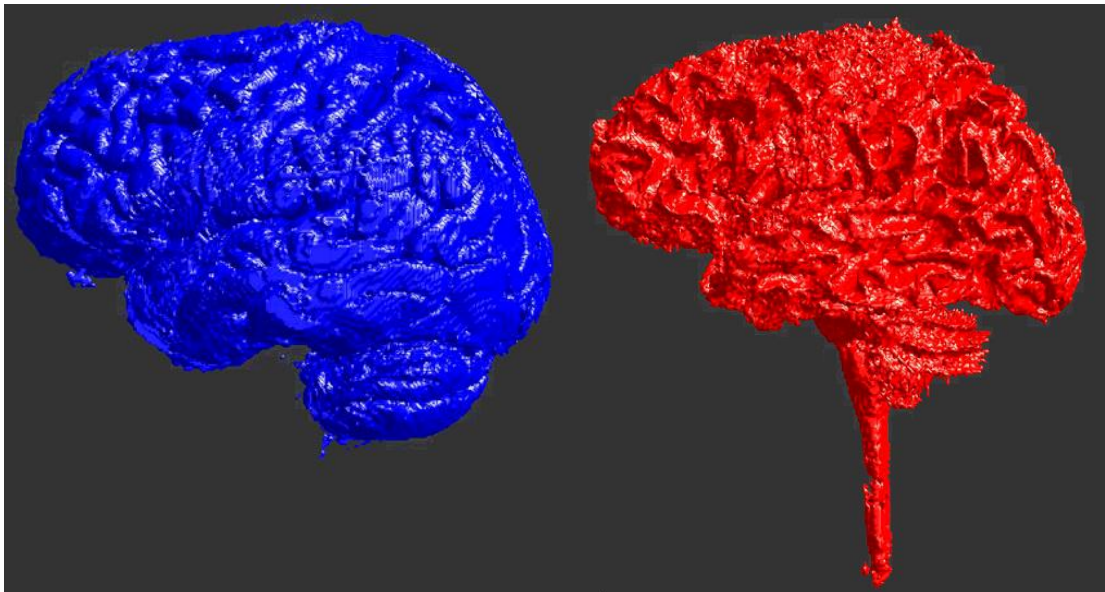
z 6 tkání. Pro import aktivací z fMRI jsem použil obdobný postup. Pro správné umístění aktivací bylo nutné nastavit stejné souřadnice jako u modelu hlavy. Jelikož pro lékaře je důležitá aktivita mozku v šedé kůře mozkové, bylo nutné vytvořit průnik aktivací (akt) s šedou hmotou mozkovou (GM). Nejprve jsem vytvořil pomocí funkce Clone kopie obou tkání, protože s vyexportovanými strukturami z iSEGu nelze provádět další akce. Kvůli časové náročnosti výpočtu průniku mezi tkáněmi jsem tkáň GM pomocí funkce Planer Cut zmenšil, tak aby mírně přesahovala ve všech směrech oblast aktivace. Označil jsem obě tkáně a v horní liště vybral možnost Boolean a Intersect (průnik). Výsledek průniku byl upraven na základě konzultace s lékařem do výsledné podoby (final_akt). [17] [18]



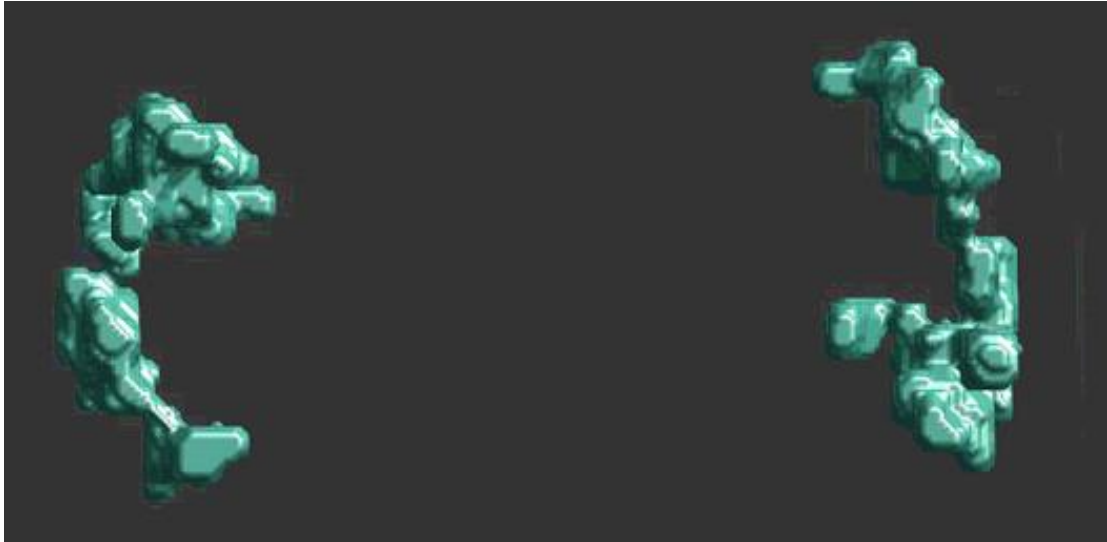
Obrázek 2.3: Kůže (vlevo) a lebka (vpravo) pohled zředu



Obrázek 2.4: Mozkomíšní mok pohled z boku



Obrázek 2.5: Šedá hmota mozková (vlevo) a bílá hmota mozková (vpravo)



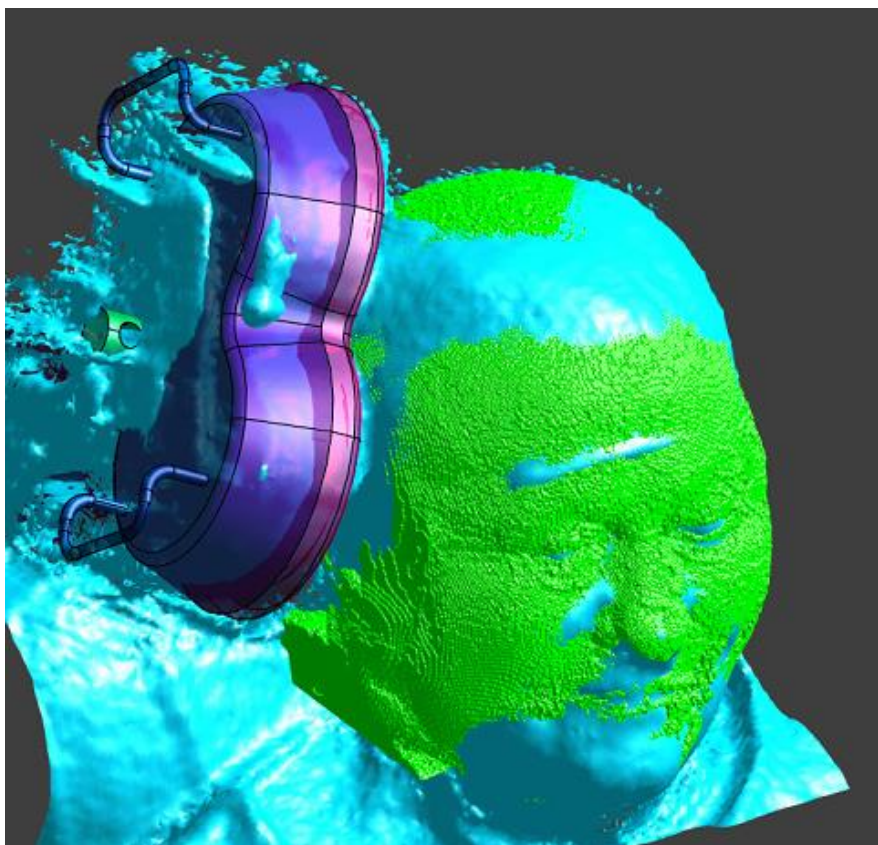
Obrázek 2.6: Aktivace před úpravou (pohled zředu)



Obrázek 2.7: Finální podoba aktivací v šedé kůře mozkové (pohled zředu)

2.2 Model a nastavení simulace pro rTMS

Pro vytvoření simulace rTMS bylo třeba do programu Sim4Life importovat model stimulační cívky Magstim air double ve formátu .stl, který jsem převzal z bakalářské práce Bc. Lukáše Maleny a trojrozměrný sken pacienta s cívkou nastavenou ve správné poloze ve formátu .stl. [16] Trojrozměrný sken pacienta bylo nutné pomocí nástroje Move přemístit tak, aby lícovl s vytvořeným modelem hlavy. Model stimulační cívky byl také pomocí nástroje Move nastaven tak, aby lícovl s trojrozměrným skenem pacienta. S komponenty sestavy bylo možné pohybovat v krocích 0,1 mm a rotovat 0,1°. Takto byla sestava připravena pro nastavení simulace.



Obrázek 2.8: Finální umístění cívky a 3D skenu pacienta (tyrkysová barva) na modelu hlavy

Pro simulaci byl zvolen EM LF Magneto Quasi-Static solver a níže uvedené nastavení parametrů

- Setup – frekvence 2500 Hz
- Materials – zde byly nastaveny materiálové vlastnosti jednotlivých tkání, ty byly importovány z knihovny materiálů IT'IS LF 3.1.1 pomocí tlačítka Assign materials From Library, hodnoty byly zaneseny do tabulky níže. [18]

Tabulka 2.1: Hodnoty vodivosti, relativní permitivity a permeability pro simulaci při 2,5 kHz

Materiál	σ (S/m)	ϵ (-)	μ (-)
Vzduch	0,000000000	1,00	1,00
Kůže	0,000200338	1135,21	1,00
Lebka	0,020263700	1435,18	1,00
Mozkomíšni mok	2,000000000	109,00	1,00
Šedá hmota mozková	0,239149000	78103,90	1,00
Bílá hmota mozková	0,064536500	34282,00	1,00

- Sources – zde jsem vytvořil dvě složky Wire current settings pro umístění zdrojů. Do první složky bylo přidáno vinutí pravé cívky (Coil Right) a do druhé bylo přidáno vinutí levé cívky (Coil Left) a nastavena obrácená polarita. Pro výpočet stimulačního proudu jsem použil tento vztah:

$$I_s = \frac{I_{max} \cdot k_s}{100} = \frac{5000 \cdot 65}{100} = 3250 \text{ A} \quad (2.1)$$

- Grid – nastavení výpočetního prostoru je zaneseno v tabulce 2.2. Pro aktivaci byl použit Maximum Step 0,30 mm a Resolution 0,35 mm.

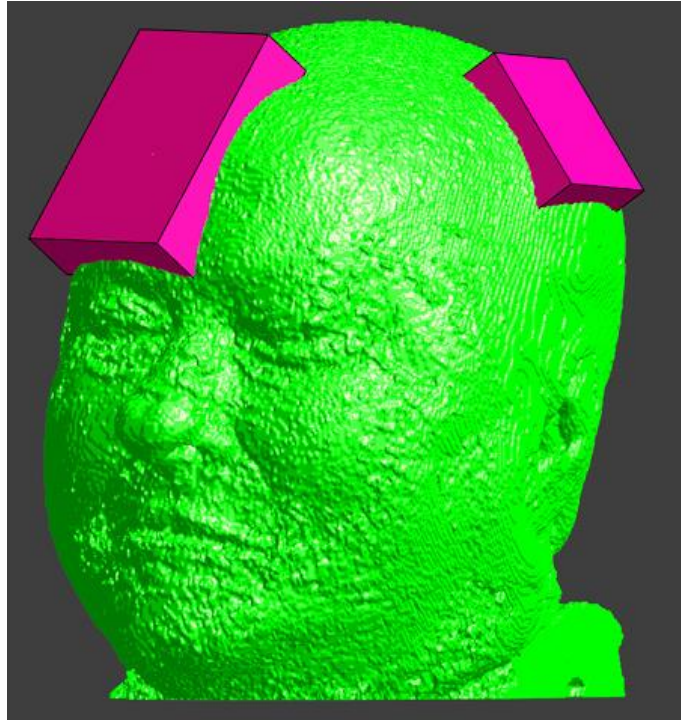
Tabulka 2.2: Rozměry a parametry výpočetního prostoru pro rTMS

	x	y	Z
Maximum Step (mm)	1,0	1,0	1,0
Resolution (mm)	0,5	0,5	0,5
Grading (%)	20,0	20,0	20,0
Relaxation (%)	10,0	10,0	10,0

- Voxels – zde jsem nastavil prioritu aktivace (final_akt) o stupeň vyšší než ostatním částem soustavy, aby nedošlo k jejímu přepsání. Před zahájením simulace byla spuštěna tvorba voxelů pomocí tlačítka Create Voxels v horní liště. A následně byla spuštěna simulace tlačítkem Run v horní liště. Celkový počet voxelů byl 155 milionů. Doba výpočtu této simulace byla cca 2,5 hodiny.

2.3 Model a nastavení simulace pro tDCS

Pro simulaci tDCS jsem do sestavy implementoval elektrody na pozice Fp2 a C3 dle systému EEG 10-20. Elektrodu Fp2 jsem vytvořil pomocí kvádrů o rozměrech 8 x 6 x 2 cm. Pro elektrodu C3 jsem použil také kvádr o rozměrech 5 x 5 x 2 cm.



Obrázek 2.9: Umístění elektrod pro tDCS

Pro simulaci byl zvolen EM LF Electro Ohmic Quasi-Static a níže uvedené nastavení parametrů:

- Setup – frekvence 0 Hz
- Materials – zde jsou nastaveny materiálové vlastnosti jednotlivých tkání, ty byly importovány z knihovny materiálů IT'IS LF 3.1.1 pomocí tlačítka Assign materials From Library, hodnoty jsou zaneseny v tabulce níže. [18]

Tabulka 2.5: Hodnoty vodivosti, relativní permitivity a permeability pro simulaci při 15 Hz

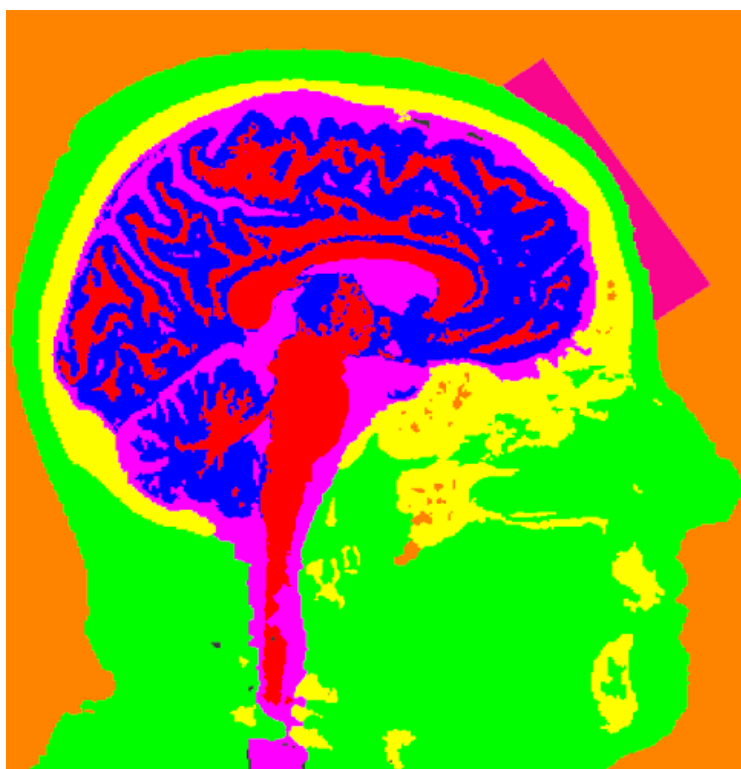
Materiál	σ (S/m)	ϵ (-)	μ (-)
Vzduch	0,0000000	1,00	1,00
Kůže	0,0002000	1,00	1,00
Lebka	0.0200387	1,00	1,00
Mozkomíšni mok	2,0000000	1,00	1,00
Šedá hmota mozková	0,2391490	1,00	1,00
Bílá hmota mozková	0,0336242	1,00	1,00

- Boundary Conditions – zde jsem vytvořil dvě složky. Do první složky jsem umístil elektrodu C3 s nastavenou hodnotou proudu 2 mA. Do druhé složky jsem umístil elektrodu C4, která byla nastavena jako referenční (0 mA).
- Grid – nastavení výpočetního prostoru je zaneseno v tabulce 2.6. Pro aktivaci byl použit Maximum Step 0,30 mm a Resolution 0,35 mm.

Tabulka 2.6: Rozměry a parametry výpočetního prostoru pro tDCS

	x	y	z
Maximum Step (mm)	1,0	1,0	1,0
Resolution (mm)	0,5	0,5	0,5
Grading (%)	20,0	20,0	20,0
Relaxation (%)	10,0	10,0	10,0

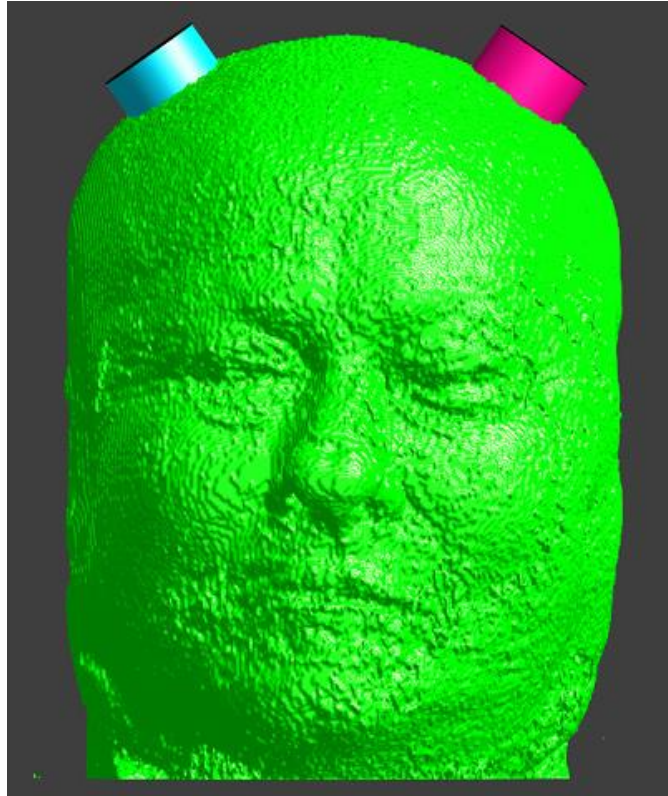
- Voxels – zde jsem nastavil prioritu aktivace (final_akt) jako nejvyšší, aby nedošlo k jejímu přepsání. Pro elektrody Fp2 a C3 jsem naopak zvolil prioritu nižší, než mají ostatní tkáň modelu, za účelem souvislého kontaktu s kůží. Dojde tedy k odečtení objemu elektrod, který vstupuje do modelu. Před zahájením simulace byla spuštěna tvorba voxelů pomocí tlačítka Create Voxels v horní liště. A následně byla spuštěna simulace tlačítkem Run v horní liště. Celkový počet voxelů byl 154 milionů. Doba výpočtu této simulace byla cca 2 hodiny.



Obrázek 2.10: Odečtení přesahujících částí elektrod od modelu hlavy

2.4 Model a nastavení simulace pro tACS

Pro vytvoření simulace tACS jsem do sestavy implementoval elektrody na pozice C3 a C4 dle systému EEG 10-20. Elektrody Spongestim 8 jsem vytvořil pomocí válců o průměru 3 cm a výšce 2 cm.



Obrázek 2.11: Umístění elektrod pro stimulaci tACS

Pro simulaci byl zvolen EM LF Electro Ohmic Quasi-Static solver a níže uvedené nastavení parametrů:

- Setup – frekvence 15 Hz
- Materials – zde jsou nastaveny materiálové vlastnosti jednotlivých tkání, ty byly importovány z knihovny materiálů IT'IS LF 3.1.1 pomocí tlačítka Assign materials From Library, hodnoty jsou zaneseny v tabulce níže. [18]

Tabulka 2.3: Hodnoty vodivosti, relativní permitivity a permeability pro simulaci při 15 Hz

Materiál	σ (S/m)	ε (-)	μ (-)
Vzduch	0,0000000	1,00	1,00
Kůže	0,0002000	1135,99	1,00
Lebka	0.0200387	35904,70	1,00
Mozkomíšní mok	2,0000000	109,00	1,00
Šedá hmota mozková	0,2391490	36198900,00	1,00
Bílá hmota mozková	0,0336242	22205300,00	1,00

- Boundary Conditions – Zde jsem vytvořil dvě složky. Do první složky jsem umístil elektrodu C3 s nastavenou amplitudou proudu 1,5 mA a fází 0°. Do druhé složky jsem umístil elektrodu C4 s nastavenou amplitudou proudu -1,5 mA a fází 0°.
- Grid – nastavení výpočetního prostoru je zaneseno v tabulce 2.4. Pro aktivace byl použit Maximum Step 0,30 mm a Resolution 0,35 mm.

Tabulka 2.4: Rozměry a parametry výpočetního prostoru pro tACS

	x	y	z
Maximum Step (mm)	1,0	1,0	1,0
Resolution (mm)	0,5	0,5	0,5
Grading (%)	20,0	20,0	20,0
Relaxation (%)	10,0	10,0	10,0

- Voxels – zde jsem nastavil prioritu aktivace (final_akt) jako nejvyšší, aby nedošlo k jejímu přepsání. Pro elektrody C3 a C4 jsem naopak zvolil prioritu nižší, než měly ostatní tkáně modelu, za účelem vytvoření souvislého kontaktu s kůží. Došlo tedy k odečtení objemu elektrod, který vstupuje do modelu. Před zahájením simulace byla spuštěna tvorba voxelů pomocí tlačítka Create Voxels v horní liště. A následně byla spuštěna simulace tlačítkem Run v horní liště. Celkový počet voxelů byl 143 milionů. Doba výpočtu této simulace byla cca 2 hodiny.

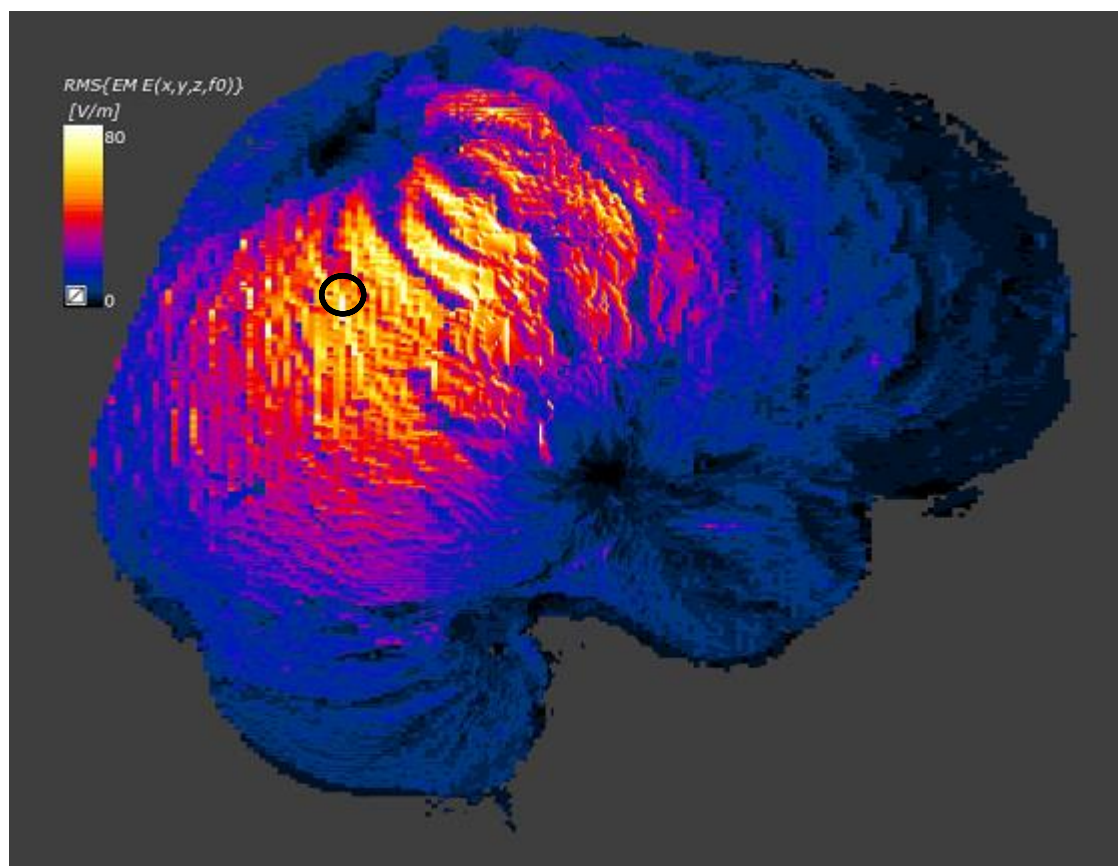


Obrázek 2.12: Odečtení přesahujících částí elektrod od modelu hlavy

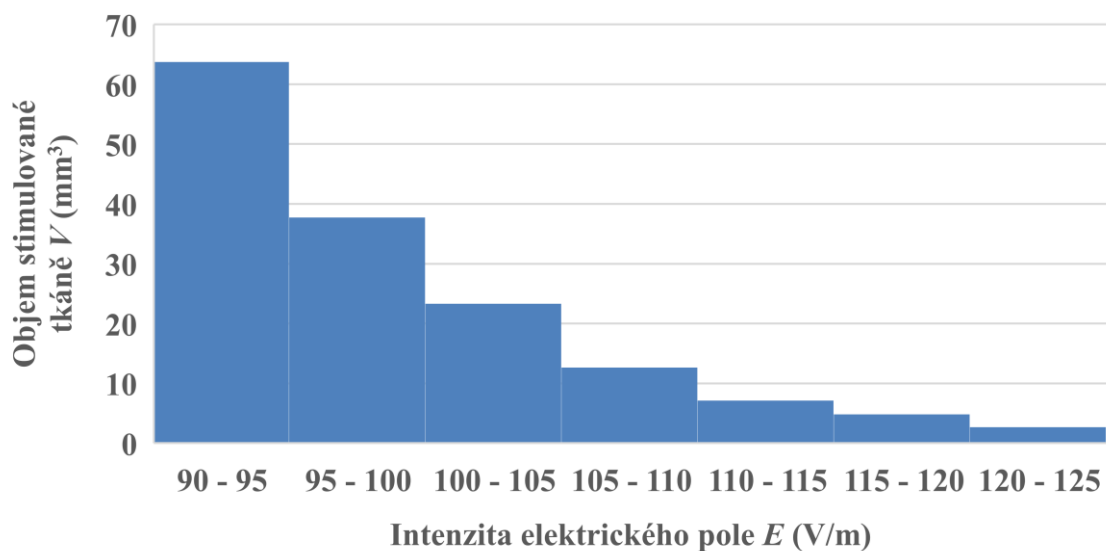
3 Výsledky

V této části jsou prezentována rozložení intenzit elektrického pole na povrchu šedé a bílé hmoty mozkové a na povrchu aktivací pro jednotlivé neurostimulační metody. Pro metodu rTMS byly vytvořeny 3 histogramy, znázorňující objemy tkání, které byly stimulovány intenzitou vyšší než 80 V/m v šedé a bílé hmotě mozkové a v oblasti aktivací.

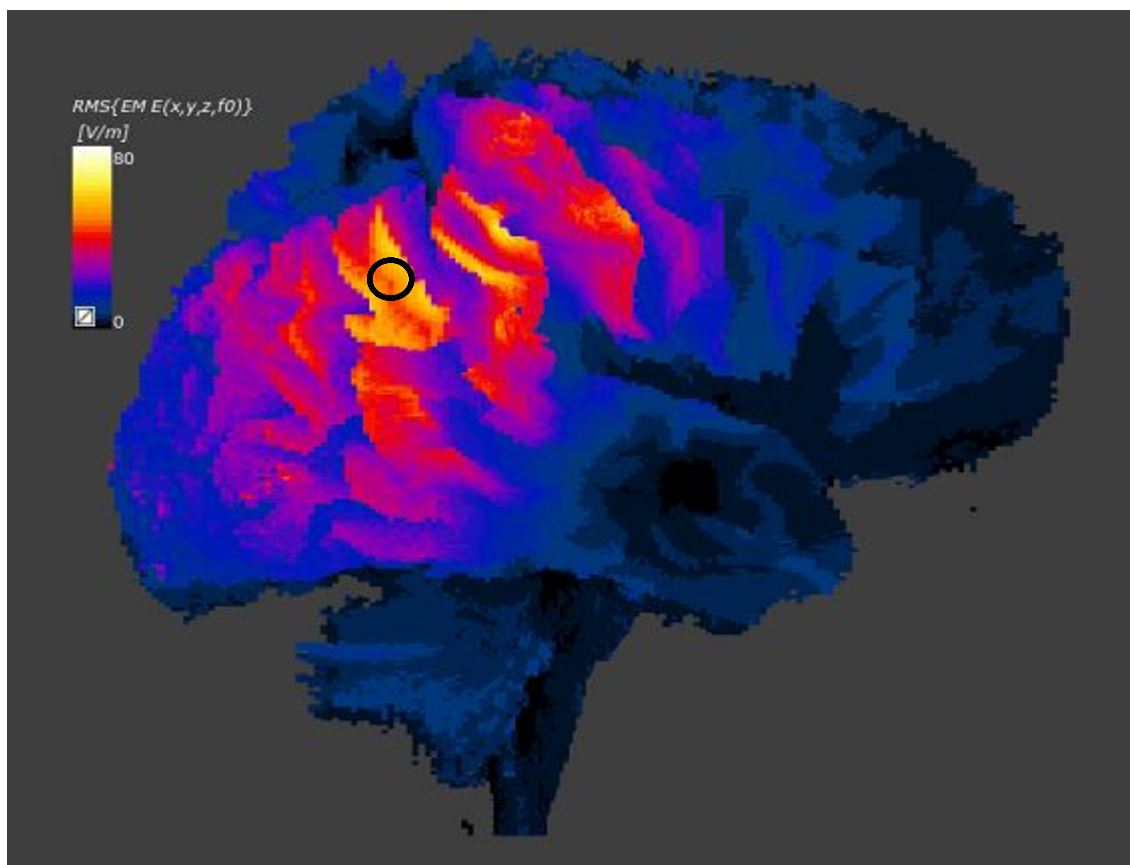
3.1 Repetitivní transkraniální magnetická stimulace



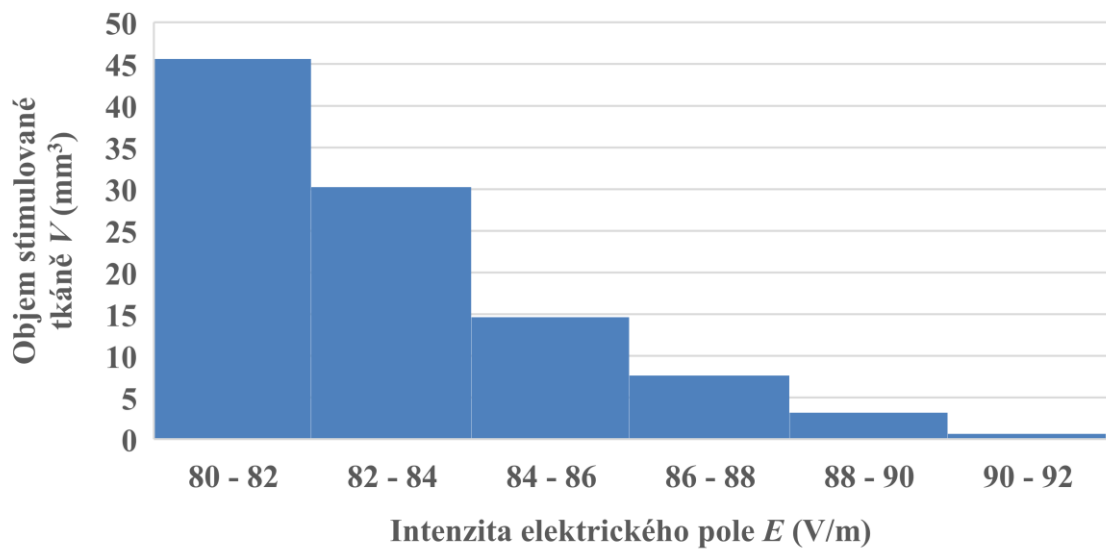
Obrázek 3.1: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu šedé hmoty mozkové pro rTMS (pohled z boku, černý kruh znázorňuje ohnisko stimulační cívky)



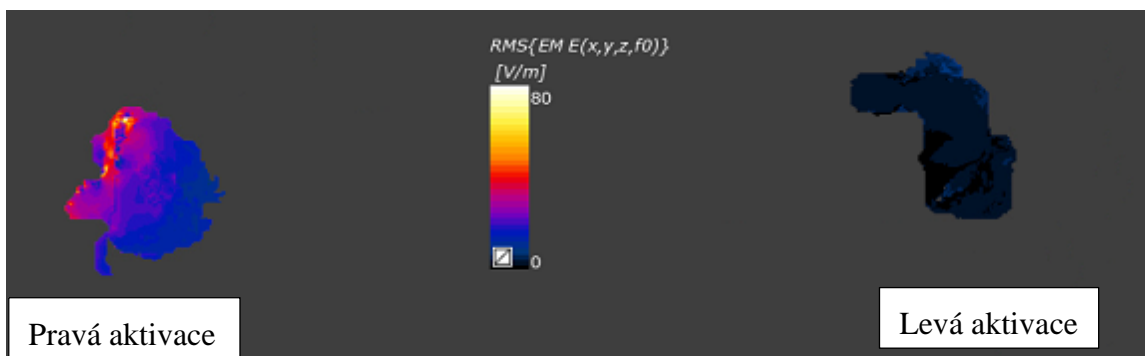
Obrázek 3.2: Histogram stimulovaných objemů šedé hmoty mozkové intenzitou vyšší než 80 V/m



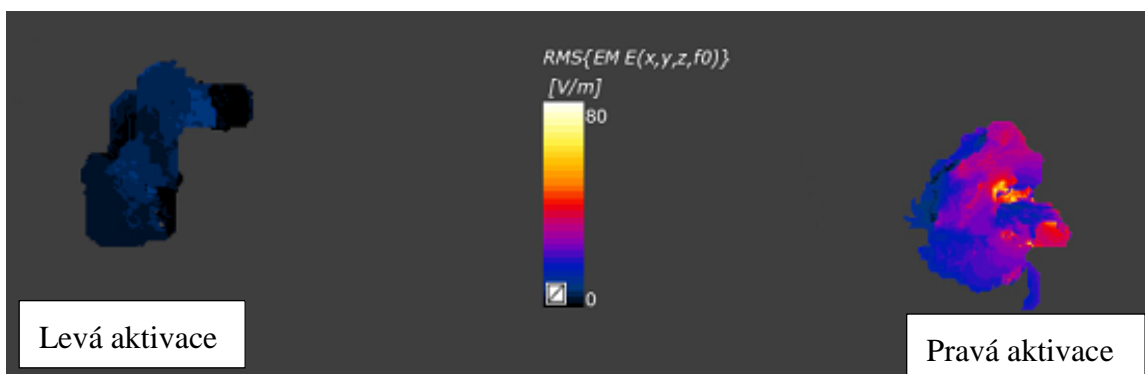
Obrázek 3.3: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu bílé hmoty mozkové pro rTMS (pohled zhora, černý kruh znázorňuje ohnisko stimulační cívky)



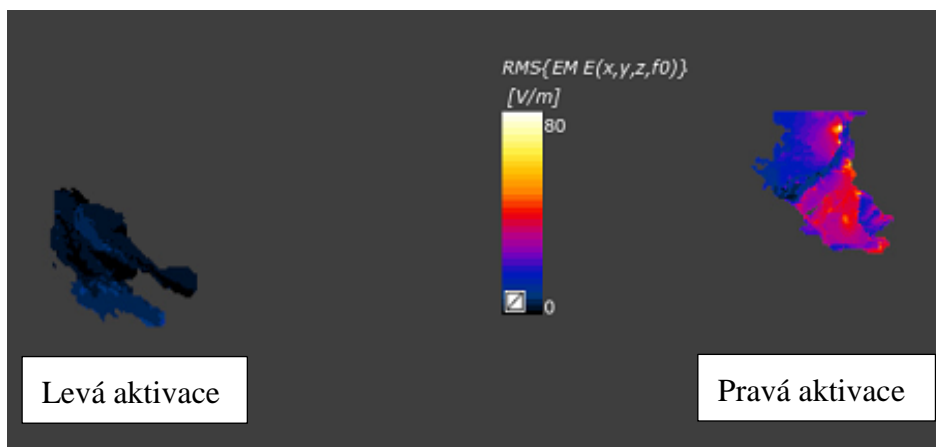
Obrázek 3.4: Histogram stimulovaných objemů bílé hmoty mozkové intenzitou vyšší než 80 V/m



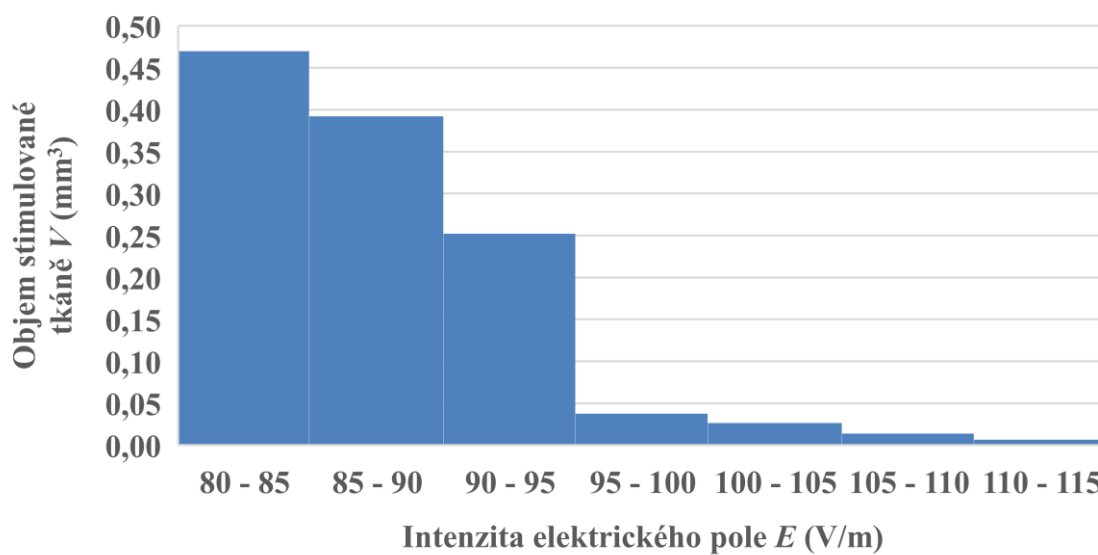
Obrázek 3.5: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro rTMS (pohled zepředu)



Obrázek 3.6: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro rTMS (pohled zezadu)

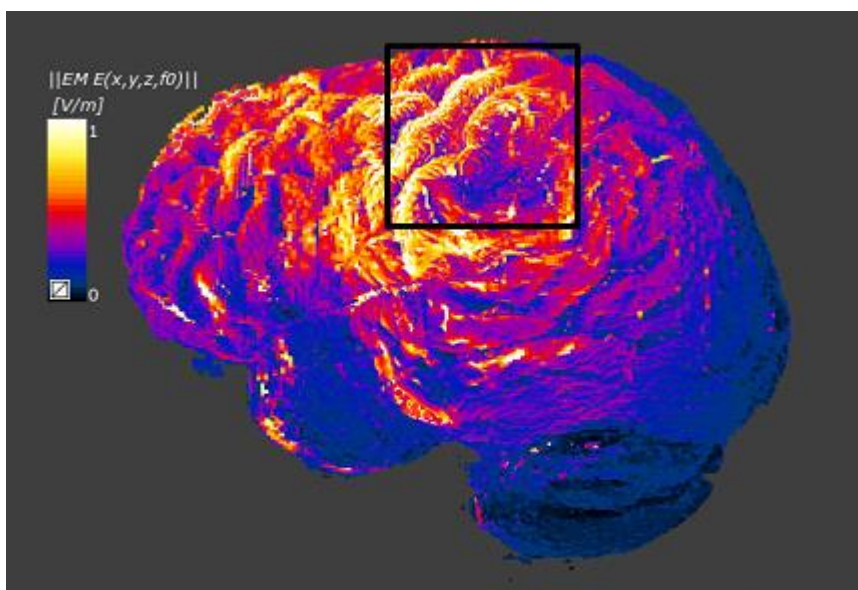


Obrázek 3.7: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro rTMS (pohled zhora)

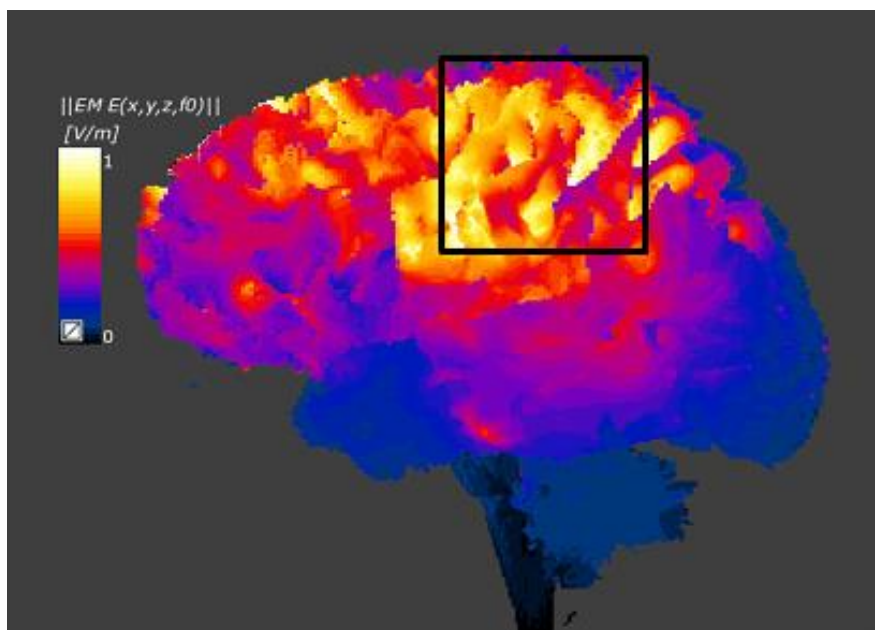


Obrázek 3.8: Histogram stimulovaných objemů aktivací intenzitou vyšší než 80 V/m

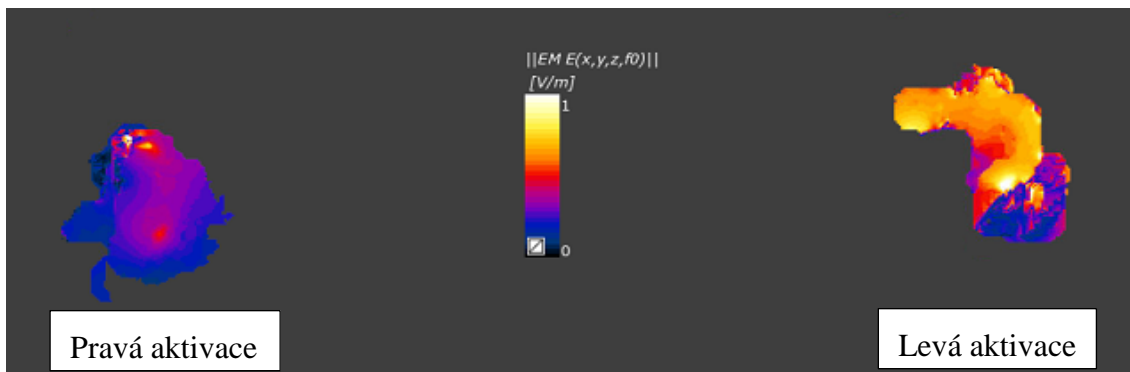
3.2 Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem



Obrázek 3.9: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu šedé hmoty mozkové pro tDCS (pohled z boku, černý čtverec znázorňuje umístění anody)



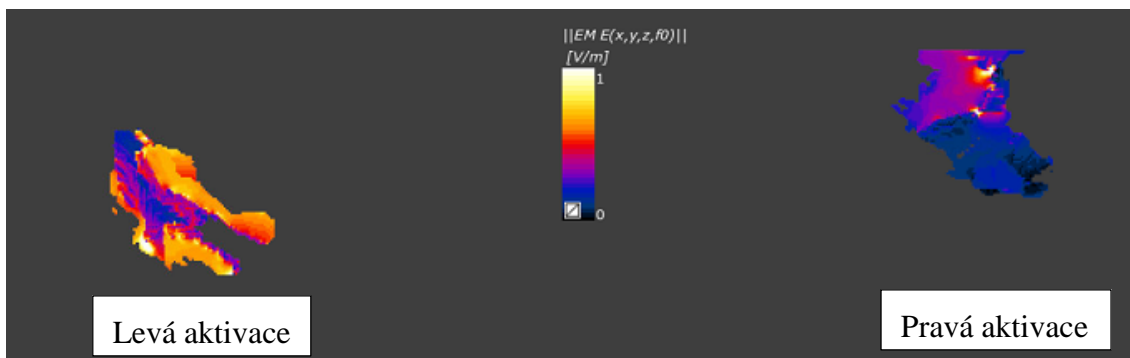
Obrázek 3.10: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu bílé hmoty mozkové pro tDCS (pohled z boku, černý čtverec znázorňuje umístění anody)



Obrázek 3.11: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro tDCS (pohled zředu)

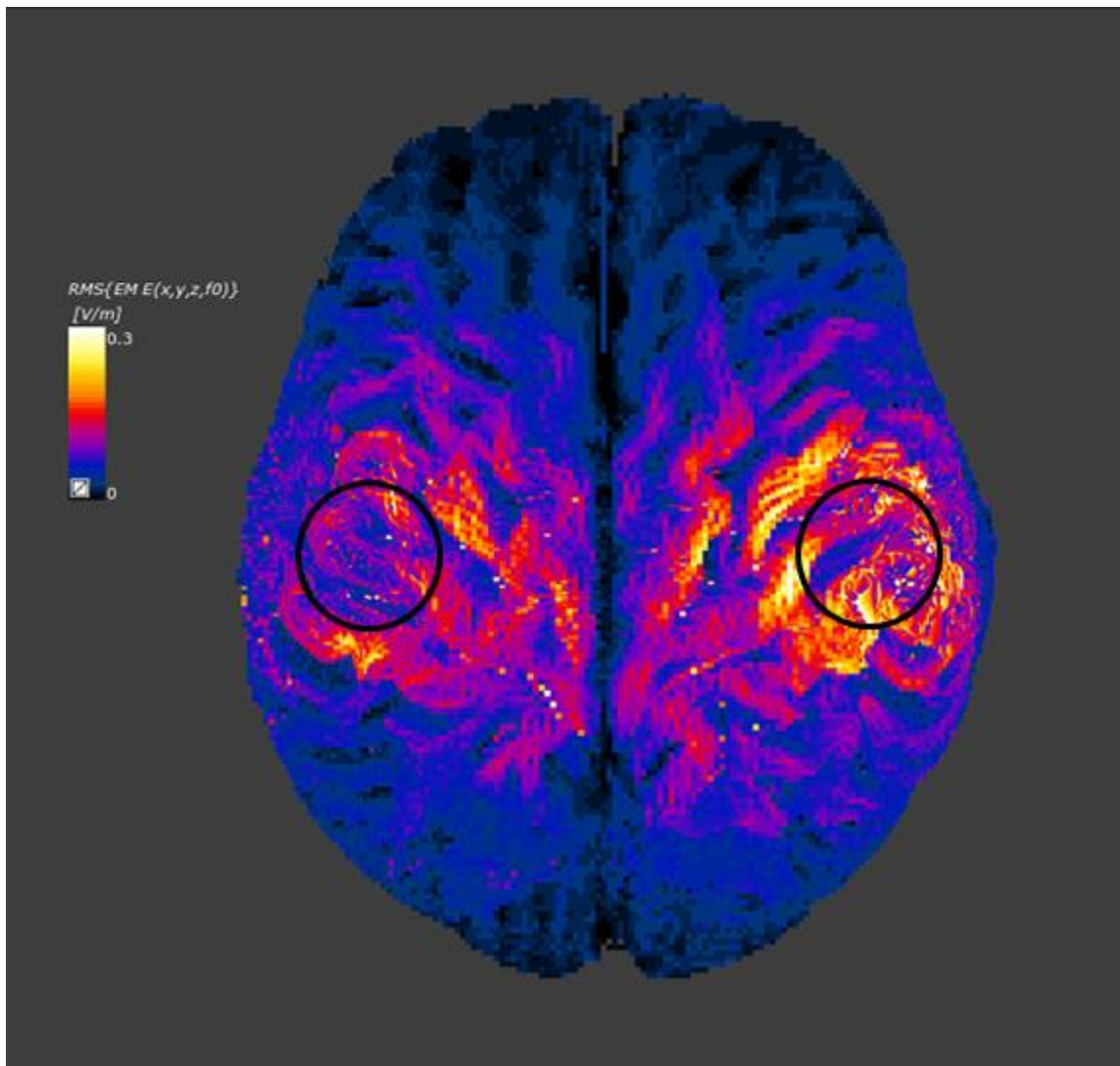


Obrázek 3.12: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro tDCS (pohled zezadu)

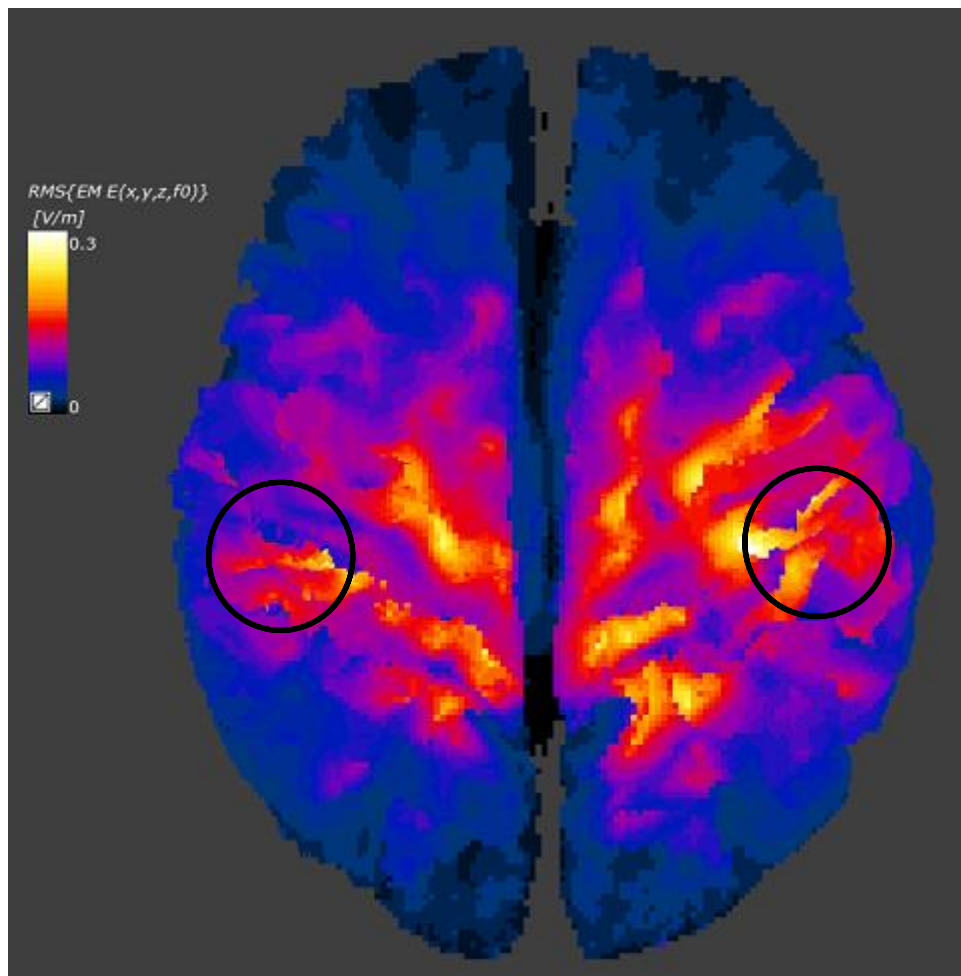


Obrázek 3.13: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro tDCS (pohled zhora)

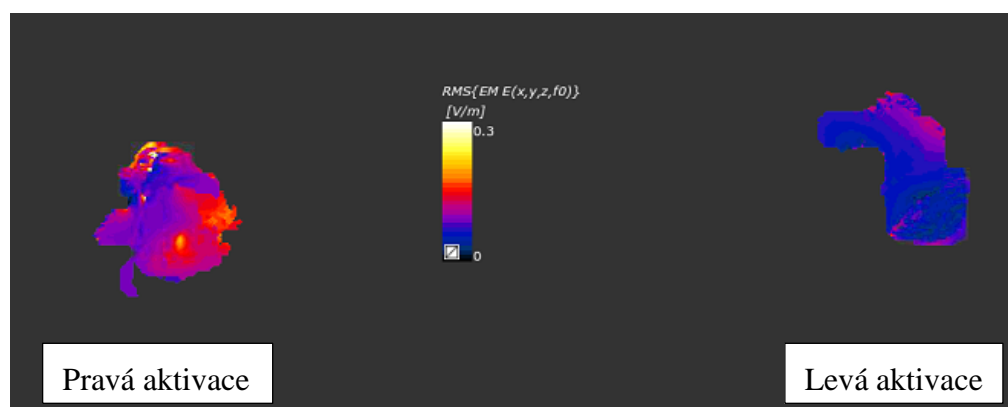
3.3 Transkraniální stimulace střídavým proudem



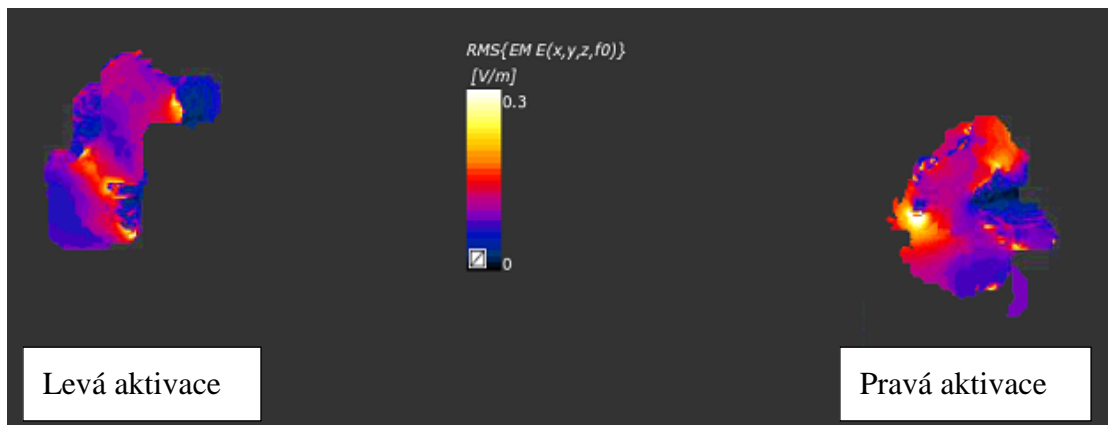
Obrázek 3.14: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu šedé hmoty mozkové pro tACS (pohled zhora, černé kružnice znázorňují umístění elektrod)



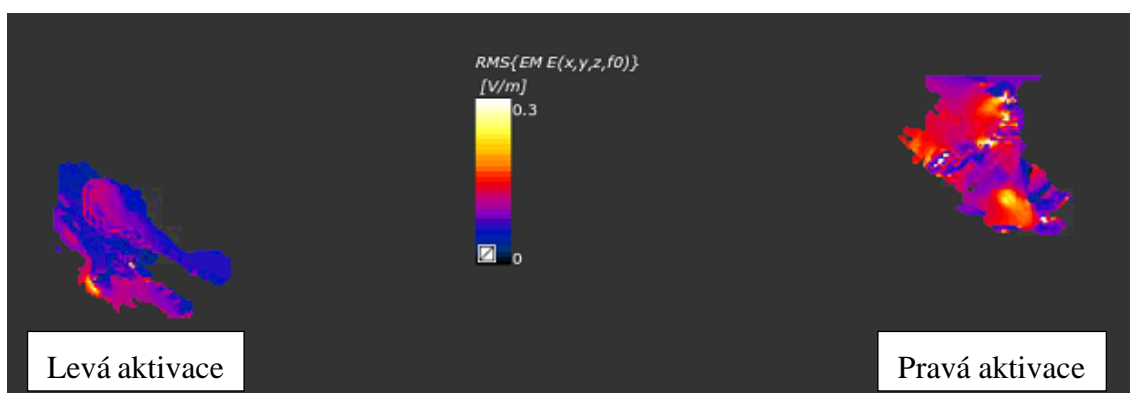
Obrázek 3.15: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu bílé hmoty mozkové pro tACS (pohled zhora, černé kružnice znázorňují umístění elektrod)



Obrázek 3.16: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro tACS (pohled zředu)



Obrázek 3.17: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro tACS (pohled zezadu)



Obrázek 3.18: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro tACS (pohled zhora)

4 Diskuse

Vytvořil jsem trojrozměrný numerický model hlavy, který se skládá z 6 typů tkání a také model aktivací. Jednotlivé tkáně jsou zobrazeny na obrázcích 2.3, 2.4 a 2.5, aktivace před úpravou na obrázku 2.6 a po finální úpravě na obrázku 2.7. Při segmentaci v programu iSEG bylo nutné provést vcelku rozsáhlé úpravy na rozhraní mozkomíšního moku a lebky v oblasti kraniální baze, protože zde pomocí automatické segmentace MRI snímků nedošlo k správnému rozlišení lebky a mozkomíšního moku. Bylo tedy nutné chybějící kost vymodelovat ručně dle originálních MRI snímků. Dále byly vytvořeny simulace pro jednotlivé metody. Všechny simulace byly nastaveny dle stimulačních protokolů, které byly použity při klinických studiích na Psychiatrické klinice 1. LF a VFN. U rTMS byl k modelu hlavy importován trojrozměrný sken pacientky z reálného měření a model stimulační cívky, která byla dle tohoto skenu nastavena do správné pozice (obrázek 2.8.) U proudových metod byly vytvořeny elektrody a umístěny dle stimulačních protokolů, sestava pro tDCS obrázek 2.9 a pro tACS 2.11. Dále bylo třeba zajistit souvislý kontakt elektrod s pokožkou, čehož bylo docíleno pomocí nastavení voxelování. Zde byly při vytváření voxelů upřednostněny struktury, které měly nastavenou vyšší prioritu (všechny struktury modelu hlavy) před strukturami s nižší prioritou (elektrody). Výsledný efekt je zobrazen na obrázcích 2.10. a 2.12.

Pro všechny metody bylo vypočteno rozložení intenzity elektrického pole na povrchu šedé a bílé hmoty mozkové a na povrchu aktivací. U metody rTMS byly vypočteny objemy stimulovaných oblastí intenzitou elektrického pole vyšší než 80,0 V/m v šedé hmotě mozkové (obrázek 3.2.), bílé hmotě mozkové (obrázek 3.4.) a v oblasti aktivací (obrázek 3.8). Tato hodnota je potřebná pro zajištění adekvátní odezvy neuronů při rTMS. [19] [20] Pro proudové metody tDCS a tACS bohužel nebylo možné tyto výpočty realizovat, protože při zahájení výpočtu bylo zobrazeno chybové hlášení následované pádem softwaru. Tento problém byl konzultován přímo s výrobcem softwaru, který v současné době pracuje na jeho odstranění.

Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu jednotlivých struktur pro rTMS je zobrazeno na obrázcích 3.1, 3.3, 3.5, 3.6 a 3.7. Stimulační cívka byla zaměřena na oblast znázorněnou malým černým kruhem. Lze pozorovat, že v oblasti kruhu a blízkém okolí na povrchu bílé a šedé hmoty se nacházejí nejvyšší hodnoty intenzity. Jak je z obrázků patrné, cívka byla umístěna na pravé straně hlavy pacienta a jelikož je stimulace rTMS účinná do hloubky cca 2,5 cm od cívky, došlo pouze ke stimulaci pravé aktivace.

Pro tDCS se stimulační oblast nacházela pod elektrodou (anodou) umístěnou na pozici C3 dle EEG 10-20, která je znázorněna na obrázcích černým čtvercem. Zde maxima přesahují hodnotu 1,0 V/m a vyskytují se v oblasti levého okraje elektrody, jelikož zde proud teče směrem od anody ke katodě, která je umístěna na pozici Fp2 (nad

orbitou pravého oka). Co se týče aktivací, levá aktivace byla stimulována vyšší intenzitou elektrického pole než pravá, protože se nacházela blíže k anodě. Rozložení elektrického pole je znázorněno na obrázcích 3.9 – 3.13.

Pro tACS se stimulační oblast nacházela pod elektrodami umístěnými na pozicích C3 a C4 dle EEG 10-20, které jsou znázorněny na obrázcích černými kruhy. Zde lze pozorovat, že maxima se vyskytují pod elektrodami. Pod elektrodou C4 se vyskytují vyšší hodnoty intenzity. To je zřejmě zapříčiněno kratší dráhou mezi elektrodou a šedou hmotou, nehomogennou a rozmanitou strukturou šedé a bílé hmoty. V tomto případě došlo ke stimulaci obou aktivací, intenzita elektrického pole v maximech přesahovala hodnotu 0,3 V/m. Pravá aktivace byla stimulována vyššími intenzitami, jelikož se nachází blíže k elektrodě. Rozložení intenzity elektrického pole v jednotlivých tkáních je prezentováno na obrázcích 3.14 – 3.18.

U proudových metod v současné době nejsou určeny přesné hodnoty intenzity elektrického pole, které by zajišťovaly pozitivní léčebný výsledek. Dle publikovaných klinických studií a studií zabývajících se tvorbou simulací proudových stimulací se hodnoty intenzity elektrického pole v mozku pod stimulační elektrodou pohybují v rozmezí 0,2 – 2,0 V/m. [21] [22]

Vytvořený model reprezentuje jednotlivé tkáně pouze jako homogenní hmotu o dané vodivosti. Nejsou v něm rozlišena cévní řečiště, jednotlivé nervy a dráhy bílé hmoty (komisurální vlákna) jako například v podrobném modelu hlavy MIDA, který vytvořila společnost IT'IS FOUNDATION. MIDA model jsem využil v týmovém projektu, kde jsem se zabýval stimulačními metodami pro léčbu zraku. V bakalářské práci MIDA model nebylo možné použít vzhledem k náročnosti výpočtu. Pro stejná nastavení výpočetní oblasti měl mnou vytvořený model okolo 140 milionů voxelů a MIDA model okolo 400 milionů voxelů. Bohužel při testovacích výpočtech s MIDA modelem docházelo k překročení maximální použitelné výpočetní paměti. Dále by byla složitá i tvorba vlastních modelů reálných pacientů, které by byly stejně podrobné jako MIDA model. Bylo by nutné vytvořit modely z MRI T1 snímků a DTI snímků (používané pro zobrazení cévního řečiště a jednotlivých nervů), dále tyto dva modely spojit a vytvořit výsledný podrobný model. Tyto operace mají vysoké požadavky na velikost RAM paměti a také velkou časovou náročnost. [23]

Do budoucna by bylo zajímavé porovnat simulace tDCS a tACS na různých modelech hlav reálných pacientů. Každý subjekt má odlišnou morfologii hlavy, různou tloušťku kůže a podkoží. Liší se i struktura šedé kůry mozkové, u starších pacientů dochází k její atrofii, čímž se zvyšuje objem mozkomíšního moku, a tím se zvyšuje vzdálenost elektrody od šedé kůry mozkové. V neposlední řadě by bylo nejen zajímavé, ale i přínosné pro praxi porovnat výsledky simulací s reálnými výsledky léčby. Přínosem by mohla být individuální úprava stimulačního protokolu přímo pro jednotlivé pacienty.

5 Závěr

V programu iSEG jsem vytvořil trojrozměrný numerický model hlavy reálného pacienta včetně mozkových aktivací. Sekvence z T1 magnetické rezonance hlavy reálného pacienta měla 240 snímků, které byly pořízeny v sagitální rovině. Jednotlivé snímky byly od sebe vzdálené 0,7 mm. Sekvence z funkční magnetické rezonance pro aktivace v mozku obsahovala 350 snímků. Pro porovnání metod rTMS, tACS a tDCS jsem vytvořil simulace v programu Sim4life. Nastavení pro jednotlivé simulace bylo převzato ze stimulačních protokolů použitých v klinických studiích na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN v Praze. Z výsledných zobrazení rozložení intenzit elektrického pole bylo zjištěno, že pro rTMS se hodnoty intenzity v maximech pohybují okolo 100,0 V/m, u tDCS intenzita dosahovala v maximech hodnot okolo 1,0 V/m a u tACS hodnot okolo 0,3 V/m. Při rTMS je stimulována pouze aktivace, na kterou byla stimulační cívka namířena, v mém případě se jednalo o aktivaci na pravé straně hlavy pacienta. U tDCS byla stimulační elektroda umístěna na pozici C3 dle EEG 10-20, tedy nad levou aktivací, která byla stimulována. Pro tACS jsou stimulační elektrody umístěny na pozicích C3 a C4, a tedy došlo ke stimulaci pravé i levé aktivace. Na zobrazení rozložení intenzity elektrického pole lze pozorovat, že pravá aktivace byla stimulována ve větším rozsahu a vyšší intenzitou než levá aktivace. To bylo zřejmě zapříčiněno menší vzdáleností pravé aktivace od stimulační elektrody C4. Zajímavým zjištěním je fakt, že všechny tři metody mají pozitivní efekt na snížení bolesti v orofaciální oblasti, i když se hodnoty intenzity elektrického pole diametrálně liší.

Seznam použité literatury

- [1] Orofaciální bolest. *Postgraduální medicína* [online]. 2005, **5**(6), 2 [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/orofacialni-bolest-168336>
- [2] ILMONIEMI, R, J RUOHONEN a J KARHU. Transcranial magnetic stimulation--a new tool for functional imaging of the brain. *Critical reviews in biomedical engineering*. 1999, **27**(3-5), 241-84. ISSN 0278-940X(Print).
- [3] SEDLÁČKOVÁ, Silvie a Irena REKTOROVÁ. Repetitivní transkraniální stimulace a možnosti jejího potenciálního terapeutického využití u extrapyramidových onemocnění. *Neurologie pro praxi*. 2005, **5**, 277-279.
- [4] USTOHAL, Libor. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace v léčbě deprese. *Psychiatrie pro praxi*. 2010, **11**(3), 117-121.
- [5] *Magstim Rapid 2* [online]. In: . b.r. [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: https://www.magstim.com/img/imagecache/c/2/2/8/cache_c228d1ea1dd96d516e9bd75d1b529981.png
- [6] A., Antal, Paulus W. a Nitsche M.A. Principle and mechanisms of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Journal of Pain Management*. 2009, **2**(3), 249-257. ISSN 1939-5914. Dostupné také z: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2010453470>
- [7] PRINCIPLES, Clinical, Michael NITSCHKE a Colleen LOO. *Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders*. 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-33967-2. ISBN 978-3-319-33965-8. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-33967-2>
- [8] KUO, Min-Fang, Rafael POLANÍA a Michael NITSCHKE. *Physiology of Transcranial Direct and Alternating Current Stimulation*. 2016, 29 s. DOI: 10.1007/978-3-319-33967-2_3. ISBN 978-3-319-33965-8. Dostupné také z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-33967-2_3
- [9] ERYILMAZ, Gul, Husnu ERKMEN a Isil GOGCEGOZ. Transcranial direct current stimulation treatment. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2015, **16**(2), 138-138. DOI: 10.5455/apd.45344. ISBN 9780124105133. Dostupné také z: <http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=45344>

- [10] MORENO-DUARTE, Ingrid, Nigel GEBODH, Pedro SCHESTATSKY, Berkan GULEYUPOGLU, Davide REATO, Marom BIKSON a Felipe FREGNI. *Transcranial Electrical Stimulation: Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS), Transcranial Pulsed Current Stimulation (tPCS), and Transcranial Random Noise Stimulation (tRNS): Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS), Transcranial Pulsed Current Stimulation (tPCS), and Transcranial Random Noise Stimulation (tRNS)*. Elsevier Inc, 2014, 35 s. DOI: 10.1016/B978-0-12-404704-4.00002-8. ISBN 9780124047129. Dostupné také z: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-404704-4.00002-8>
- [11] HALL, Peter, Corita VINCENT a Amer BURHAN. Non-invasive brain stimulation for food cravings, consumption, and disorders of eating: A review of methods, findings and controversies. *Appetite* [online]. 2018, **124**, 78-88 [cit. 2018-05-05]. DOI: 10.1016/j.appet.2017.03.006. ISSN 01956663. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195666316306857>
- [12] *Frontiersin.org* [online]. In: . b.r. [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: https://www.frontiersin.org/files/Articles/62007/fnhum-07-00687-HTML/image_m/fnhum-07-00687-g001.jpg
- [13] *Starstim 8* [online]. In: . b.r. [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: <https://www.riabilitare.eu/wp-content/uploads/2018/01/TDCS.jpg>
- [14] *Neuroelectronics* [online]. In: . b.r. [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: https://www.neuroelectronics.com/image/840x560x/products/Sponstim_Neuroelectronics.jpg
- [15] VOOS, A a K PELPHREY. Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Cogn Dev.* 2013, **4**(), 1-9.
- [16] MALENA, Lukáš. *Transkraniální magnetická stimulace pro zmírnění orofaciální bolesti: Diplomová práce. ČVUT FBMI.* Kladno, 2018.
- [17] *ISEG* [online]. In: . Zurich, 2018 [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: <https://www.zurichmedtech.com/sim4life/modules/iseg/>
- [18] *Sim4life* [online]. In: . Zurich, 2018 [cit. 2018-05-05]. Dostupné z: <https://www.zurichmedtech.com/sim4life/>
- [19] RADMAN, Thomas, Raddy RAMOS, Joshua BRUMBERG a Marom BIKSON. Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro. *Brain Stimulation*

- [online]. 2009, **2**(4), 215-2283 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1016/j.brs.2009.03.007. ISSN 1935861X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X09000424>
- [20] SALVADOR, R., S. SILVA, P.J. BASSER a P.C. MIRANDA. Determining which mechanisms lead to activation in the motor cortex: A modeling study of transcranial magnetic stimulation using realistic stimulus waveforms and sulcal geometry. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2011, **122**(4), 748-758 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.09.022. ISSN 13882457. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245710007091>
- [21] RUFFINI, Giulio, Michael FOX, Oscar RIPOLLES, Pedro MIRANDA a Alvaro PASCUAL-LEONE. Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric fields. *NeuroImage* [online]. 2014, **89**, 216-225 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.002. ISSN 10538119. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811913012068>
- [22] RUFFINI, Giulio, Fabrice WENDLING, Isabelle MERLET et al. Transcranial Current Brain Stimulation (tCS): Models and Technologies. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* [online]. 2013, **21**(3), 333-345 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1109/TNSRE.2012.2200046. ISSN 1534-4320. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6290404/>
- [23] *MIDA MODEL* [online]. In: . IT'IS FOUNDATION, b.r. [cit. 2018-05-13]. Dostupné z: <https://www.itis.ethz.ch/virtual-population/regional-human-models/mida-model/>

Seznam obrázků

Obrázek 1.1: Princip TMS	11
Obrázek 1.2: Přístroj Magstim Rapid 2 se stimulační cívkou 70mm Double Air Film Coil	13
Obrázek 1.3: Schématické zobrazení toku elektrického proudu pro tDCS	14
Obrázek 1.4: Anodová a katodová tDCS	15
Obrázek 1.5: Přístroj HDCstim s elektrodami	16
Obrázek 1.6: Schématické zobrazení toku elektrického proudu pro tACS	17
Obrázek 1.7: Stimulační čepice s přístrojem Starstim 8	17
Obrázek 1.8: Elektroda Spongestim 8	18
Obrázek 2.1: Přiřazení jednotlivých tkání modelu v programu iSEG	21
Obrázek 2.2: Tvorba aktivací v programu iSEG	21
Obrázek 2.3: Kůže (vlevo) a lebka (vpravo) pohled zepředu	22
Obrázek 2.4: Mozkomíšni mok pohled z boku	23
Obrázek 2.5: Šedá hmota mozková (vlevo) a bílá hmota mozková (vpravo)	23
Obrázek 2.6: Aktivace před úpravou (pohled zepředu)	24
Obrázek 2.7: Finální podoba aktivací v šedé kůře mozkové (pohled zepředu)	24
Obrázek 2.8: Finální umístění cívky a 3D skenu pacienta (tyrkysová barva) na modelu hlavy ..	25
Obrázek 2.9: Umístění elektrod pro tDCS	27
Obrázek 2.10: Odečtení přesahujících částí elektrod od modelu hlavy	28
Obrázek 2.11: Umístění elektrod pro stimulaci tACS	29
Obrázek 2.12: Odečtení přesahujících částí elektrod od modelu hlavy	31
Obrázek 3.1: Rozložení intenzity elektrického pole v šedé hmotě mozkové pro rTMS	32
Obrázek 3.2: Histogram objemů šedé hmoty mozkové intenzitou vyšší než 80 V/m	33
Obrázek 3.3: Rozložení intenzity elektrického pole v bílé hmotě mozkové pro rTMS	33
Obrázek 3.4: Histogram objemů bílé hmoty mozkové intenzitou vyšší než 80 V/m	34
Obrázek 3.5: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro rTMS	34
Obrázek 3.6: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro rTMS	34
Obrázek 3.7: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro rTMS	35
Obrázek 3.8: Histogram stimulovaných objemů aktivací intenzitou vyšší než 80 V/m	35
Obrázek 3.9: Rozložení intenzity elektrického pole v šedé hmotě mozkové pro tDCS	36
Obrázek 3.10: Rozložení intenzity elektrického pole v bílé hmotě mozkové pro tDCS	36
Obrázek 3.11: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro tDCS	37
Obrázek 3.12: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro tDCS	37
Obrázek 3.13: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro tDCS	37
Obrázek 3.14: Rozložení intenzity elektrického pole v šedé hmotě mozkové pro tACS	38
Obrázek 3.15: Rozložení intenzity elektrického pole v bílé hmotě mozkové pro tACS	39

Obrázek 3.16: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro tACS	39
Obrázek 3.17: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro tACS	40
Obrázek 3.18: Rozložení intenzity elektrického pole na povrchu aktivací pro tACS	40

Seznam tabulek

Tabulka 2.1: Hodnoty vodivosti, relativní permitivity a permeability pro simulaci při 2,5 kHz .	25
Tabulka 2.2: Rozměry a parametry výpočetního prostoru pro rTMS	25
Tabulka 2.3: Hodnoty vodivosti, relativní permitivity a permeability pro simulaci při 15 Hz ...	26
Tabulka 2.4: Rozměry a parametry výpočetního prostoru pro tACS	27
Tabulka 2.5: Hodnoty vodivosti, relativní permitivity a permeability pro simulaci při 15 Hz ...	28
Tabulka 2.6: Rozměry a parametry výpočetního prostoru pro tDCS	29

Příloha A: Obsah přiloženého DVD

Zadani_BP.pdf – naskenované zadání Bakalářské práce

Abstrakt_cz.pdf – abstrakt v českém jazyce

Abstrakt_en.pdf – abstrakt v anglickém jazyce

Klicova_slova.pdf – klíčová slova v českém a anglickém jazyce

BP_Jiri_Kulisek.pdf

rTMS.smash – Model a simulace pro rTMS (Sim4life)

tDCS.smash – Model a simulace pro tDCS (Sim4life)

tACS.smash – Model a simulace pro tACS (Sim4life)