



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Transkraniální magnetická stimulace pro zmírnění
orofaciální bolesti**

**Transcranial magnetic stimulation for orofacial pain
relief**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Biomedicínský inženýr
Autor diplomové práce: Bc. Lukáš Malena
Vedoucí diplomové práce: doc. Ing. David Vrba Ph.D.

Kladno 2018

Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Lukáš Malena**
Studijní obor: Biomedicínský inženýr
Téma: **Transkraniální magnetická stimulace pro zmírnění orofaciální bolesti**
Téma anglicky: Transcranial magnetic stimulation for orofacial pain relief

Zásady pro vypracování:

Objektivně zhodnoťte využití repetitivní transkraniální magnetické stimulace při léčbě orofaciální bolesti. Nejprve nalezněte postup pro efektivní segmentaci snímků magnetické rezonance za účelem vytvoření sady realistických trojrozměrných modelů pacientů podstupujících klinickou studii. Vyhodnoťte funkční magnetickou rezonanci pacientů za účelem lokalizace ložiska bolesti. Dle konkrétních parametrů stimulací reálných pacientů vytvořte pro každého pacienta v programu Sim4Life numerický model a vypočítejte rozložení elektrického pole uvnitř hlavy. Vzhledem k úspěšnosti terapie u jednotlivých pacientů vyhodnoťte vztah mezi maximální hloubkou působícího elektrického pole, stimulovaným objemem šedé hmoty mozkové a orientací stimulační cívky.

Seznam odborné literatury:

[1] Richard Rokyta, Miloslav Kršiak a Jiří Kozák, Bolest, ed. 2nd, Tigis, 2006, ISBN 80235000000

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

Zadání platné do: 20.09.2019

.....
vedoucí katedry / pracoviště

.....
děkan

V Kladně dne 19.02.2018

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Transkraniální magnetická stimulace pro zmírnění orofaciální bolesti“ vypracoval samostatně a použil 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).

V Kladně 10. 5. 2018

.....

Bc. Lukáš Malena

PODĚKOVÁNÍ

Zde bych rád poděkoval vedoucímu diplomové doc. Ing. Davidu Vrbovi, Ph.D. a doc. Dr.-Ing. Janu Vrbovi, M.Sc. za věcné náměty, rady a nadstandardní konzultace. Dále bych chtěl poděkovat MUDr. Jakobovi Albrechtovi za konzultace, praktické ukázky rTMS a spolupráci při vyhodnocování fMRI pacientů. Děkuji také rodině především za morální podporu při studiu. Práce byla podpořena z grantu Agentury pro zdravotnický výzkum České Republiky, 15-31538A – Diagnostika a terapie orofaciální bolesti.

ABSTRAKT

Transkraniální magnetická stimulace pro zmírnění orofaciální bolesti

Práce si klade za cíl ověření úspěšnosti stimulace deseti reálných pacientů podstupujících léčbu orofaciální bolesti pomocí rTMS. Dále se práce zaměřuje na identifikaci možných nepřesností během prováděného zákroku. Využití individuálních anatomických modelů v tak vysokém počtu je zcela unikátní.

Ložisko orofaciální bolesti je identifikováno pomocí fMRI, která je následně vyhodnocena pomocí programu SPM. Během stimulace pacienta se zaznamenává pozice cívky vůči hlavě pacienta trojrozměrným skenováním senzorem KINECT. Pro pacienty jsou zpracovány individuální anatomické modely hlavy automatickou segmentací MARS. Následuje výpočet rozložení elektromagnetického pole simulátorem Sim4Life.

Výsledkem výpočtů jsou nízké hodnoty indukovaného pole v aktivacích fMRI. Pouze u jednoho pacienta bylo stimulováno intenzitou vyšší než 80 V/m 20,5 % objemu aktivace. Vychýlení stimulační cívky o dva centimetry mimo souvislý úsek mozkového závitů snížilo objem stimulované aktivace na jednu desetinu. Kombinace vysoce fokální cívky a malého objemu mozkové aktivace klade vysoké nároky na přesnost umístování stimulační cívky. Jako hlavní zdroj nepřesností byl identifikován proces nahrazování navigační a stimulační cívky.

Klíčová slova

Anatomický model hlavy, MRI, fMRI, rTMS, Sim4Life, simulace, orofaciální bolest

ABSTRACT

Transcranial magnetic stimulation for orofacial pain relief

The aim of the study is verification of success rate by rTMS of ten patients suffering by orofacial pain. The thesis further aims to the identification of main inaccuracies during the process. For the first time high precision individual anatomical models for each patient are used for stimulation efficiency evaluation.

The source of orofacial pain is identified by fMRI, which is evaluated by SPM software. During the stimulation relative position of stimulation coil to patient's head is recorded with three-dimensional scanning based on KINECT sensor. For all patient three-dimensional anatomical head models are created by automatic head segmentation software MARS. Then the electromagnetic field distribution is computed in Sim4Life software.

The result is low electric field intensity in fMRI activations. Only one patient was stimulated with higher electric intensity than 80 V/m in 20,5 % of activation volume. Displacement of stimulation coil out of gyrus higher than two centimeters reduced volume of stimulated activation to one tenth. Combination of high focality coil and small activation volume demands high precision coil positioning. Like the main source of inaccuracies was identified the process of replacement navigation by stimulation coil.

Keywords

Anatomical head model, MRI, fMRI, rTMS, Sim4Life, simulation, orofacial pain

Obsah

Seznam symbolů a zkratek.....	9
1 Úvod	12
1.1 Přehled současného stavu	13
1.1.1 Využití rTMS v klinické praxi	13
1.1.2 Fyzikální princip rTMS	16
1.1.3 Přístroje pro provádění rTMS.....	17
1.1.4 Navigační ramena	18
1.1.5 Numerické simulace rTMS.....	19
1.1.6 Programy pro segmentaci snímků MRI.....	20
1.1.7 Vliv pozice cívky na indukované elektrické pole.....	20
1.1.8 Funkční magnetická rezonance	21
1.1.9 Využití fMRI jako podpůrného nástroje rTMS	21
1.2 Cíle práce.....	22
2 Metody	24
2.1 Náležitosti výzkumného projektu.....	25
2.1.1 Čestné prohlášení uchazeče	25
2.1.2 Vyjádření etické komise	26
2.1.3 Informace pro pacienta	27
2.1.4 Informovaný souhlas	29
2.2 Vyšetření magnetickou rezonancí	30
2.2.1 Zpracování snímků fMRI	31
2.3 Popis terapie rTMS.....	36
2.4 Trojrozměrné skenování.....	40
2.5 Segmentace snímků.....	42
2.5.1 Automatická segmentace hlavy MARS.....	43
2.5.2 Segmentace aktivací fMRI	50
2.6 Simulace elektromagnetického pole Sim4Life 3.4.....	51
2.6.1 Teorie výpočtu elektromagnetického pole	51
2.6.2 Nastavení simulátoru Sim4Life 3.4	53
2.7 Vliv pozice a orientace cívky na změnu elektrického pole.....	57
2.8 Zpracování numerických výsledků simulací.....	58

3	Výsledky.....	59
3.1	Skript nii2dcm	59
3.2	Ukázkové MRI a fMRI pacienta	61
3.3	Ukázkový trojrozměrný model hlavy pacienta	62
3.4	Trojrozměrný sken	63
3.5	Ukázka koregistrovaných modelů	65
3.6	Použité přístroje.....	65
3.7	Grafické výstupy simulace	66
3.8	Numerické výstupy simulací pacientů	71
3.9	Změny polohy a pozice cívky	72
4	Diskuse	78
4.1	Trojrozměrné skenování.....	78
4.2	Magnetická rezonance a fMRI	78
4.3	Automatická segmentace MRI snímků	79
4.4	Numerické simulace Sim4Life 3.4	79
4.5	Stimulace pacientů s orofaciální bolestí.....	81
4.5.1	Průběh stimulace	81
4.5.2	Navigační rameno.....	82
4.5.3	Zhodnocení výsledků pacientů	83
4.5.4	Chyba zaměření stimulační cívky	84
4.6	Orientace stimulační cívky	86
5	Závěr	89
	Seznam použité literatury	91
	Seznam obrázků	96
	Seznam tabulek	99
	Příloha A: fMRI snímky pacientů.....	100
	Příloha B: Trojrozměrné modely hlav pacientů	110
	Příloha C: Grafické výstupy simulací pacientů	120
	Příloha D: Obsah přiloženého DVD	130

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
\vec{A}	(–)	Vektorový potenciál
\vec{A}_0	(–)	Statický vektorový potenciál
\vec{B}	(T)	Magnetická indukce
C	(m ²)	Plocha tvořená závity cívky
C	(F)	Elektrická kapacita
d	(m)	Rozměr hrany výpočetní buňky
\vec{E}	(V · m ⁻¹)	Intenzita elektrického pole
\vec{E}_1	(V · m ⁻¹)	Intenzita primárního indukovaného elektrického pole
\vec{E}_2	(V · m ⁻¹)	Intenzita sekundárního indukovaného elektrického pole
\vec{E}_x	(V · m ⁻¹)	Složka intenzity elektrického pole
f	(Hz)	Frekvence
\vec{H}	(A · m ⁻¹)	Intenzita magnetického pole
I	(A)	Elektrický proud
\vec{J}	(A · m ⁻²)	Proudová hustota
\vec{J}_0	(A · m ⁻²)	Proudová hustota zdroje
L	(H)	Indukčnost
l	(m)	Délka
Q	(C)	Bodový elektrický náboj
t	(s)	Čas
T	(s)	Perioda
\vec{r}	(m)	Polohový vektor
U_i	(V)	Indukované napětí
V	(V)	Transmembránový potenciál
ϵ_0	(F · m ⁻¹)	Permitivita vakua
ϵ_r	(–)	Relativní permitivita
$\tilde{\epsilon}$	(F · m ⁻¹)	Komplexní permitivita
λ	(m)	Vlnová délka
μ_0	(H · m ⁻¹)	Permeabilita vakua
μ_r	(–)	Relativní permeabilita
σ	(S · m ⁻¹)	Elektrická vodivost

Φ	(-)	Skalární potenciál
ρ	($C \cdot m^{-3}$)	Hustota volného náboje
ω	($rad \cdot s^{-1}$)	Úhlová rychlost
Ω	(-)	Výpočetní oblast

Seznam zkratk

Zkratka	Význam
3D sken	Výstup trojrozměrného skenování senzorem KINECT
BOLD	Blood oxygen level dependent
CAD	Computer aided design
CSF	Cerebrospinal fluid, mozkomíšni mok
CT	Computed Tomography, výpočetní tomografie
DICOM	Digital imaging and communication in medicine (obrazový formát)
DLPFC	Dorsoaterální prefrontální kortex
EEG	Elektroencefalografie
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
fMRI	Funkční magnetická rezonance
FOV	Field of view, oblast zájmu
FWHM	Full width at half maximum
GM	Grey matter, šedá hmota mozková
HDR	Hemodynamic response, hemodynamická odezva
MARS	Morphologically and anatomically accurate segmentation
MEP	Motorické evokované potenciály
MPR	Multiplanar reconstruction
MRF	Markov random field, Markovo náhodné pole
MRI	Magnetic Resonance Imaging, magnetická rezonance,
MWI	Microwave imaging, mikrovlnné zobrazování
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NHPT	Nine hole peg test
PET	Pozitronová emisní tomografie
PSTD	Posttraumatická stresová porucha
RAM	Random Access Memory, paměť s přímým přístupem
SMA	Supplementární motorická oblast
SPECT	Jednofotonová emisní tomografie
SPM	Statistical parametric mapping

TCM	Tissue correlation map, korelační mapa tkání
TE	Time echo
TES	Transkutánní elektrická stimulace
TI	Time inverison
TMS	Transkraniální magnetická stimulace
TPM	Tissue probability map, pravděpodobnostní mapa tkání
TR	Time repetition
rTMS	Repetitivní transkraniální magnetická stimulace
tDCS	Transkraniální přímá stimulace proudem
WM	White matter, bílá hmota mozková

1 Úvod

Téma diplomové práce navazuje na základní znalosti, dovednosti a postupy zpracované v bakalářské práci. Mou osobní motivací je přispět možnostmi objektivně hodnotit výsledky léčby a zpracovat postup pro případnou individuální terapii repetitivní transkraniální magnetickou stimulací (rTMS) u jednotlivých pacientů.

Jelikož se nejen v oblasti psychiatrie a rehabilitace do terapie pomocí rTMS vkládá mnoho nadějí, přicházejí neustále nápady na rozšíření jejího využití v klinické praxi. Jednou z dalších aplikací by mohlo být mírnění orofaciální bolesti. Výhodou této metody je především neinvazivnost a relativní bezbolestnost.

Bolest je definována jako: „*Nepříjemný emoční a smyslový zážitek spojený se skutečným nebo potencionálním poškozením tkáně, nebo popisovaným výrazem pro takové poškození. Bolest je vždy subjektivní.*“ Orofaciální bolest nemá pouze jednu příčinu, pacienti přicházejí do studie s celou řadou diagnóz a symptomů. Častou příčinou jsou bolesti zubního původu (odontogenní bolesti), bolesti navázané na svalově-kosterní (muskuloskeletální) poruchy, nebo novotvorba tkáně, takzvaná neoplazie. Dalším zdrojem bolesti může být nezánetlivé onemocnění nervů (neuropatie). Bolest vzniklou z těchto příčin lze v obvyklých případech léčit pomocí farmak, případně chirurgicky. Speciální skupinou jsou pacienti s atypickou chronickou orofaciální bolestí, u kterých výše zmíněné terapie nemají pozitivní odezvu. V těchto případech by mohla pacientům pomoci schopnost rTMS vyřadit z činnosti centrum mozku zodpovědné za vnímání orofaciální bolesti použitím silných elektromagnetických pulzů [1–3].

Jak již bylo zmíněno, hlavní výhodou rTMS je její neinvazivnost, která ovšem znemožňuje přímé měření veličin elektromagnetického pole v mozku pacienta a tím i efektivitu celé terapie. Také velikost mozku a konkrétní anatomické uspořádání jednotlivých mozkových závitů (gyrů) pacienta je mírně odlišné. Individuální geometrie hlavy a mozku má značný vliv na rozložení terapeutického elektromagnetického pole. Pokud chceme objektivně zhodnotit účinnost léčby, potřebujeme toto rozložení znát. Počítačová simulace rozložení elektromagnetického pole na individuálním trojrozměrném modelu je schopna lékařům tyto výsledky poskytnout [4].

Teoretická část práce shrnuje klinické aplikace rTMS, použité zobrazovací metody, trojrozměrné skenování a teoretický základ elektromagnetických simulací. Dále přináší informace o zcela nové metodě automatické segmentace hlavy.

Experimentální část práce přináší sadu anatomicky přesných trojrozměrných modelů, trojrozměrných skenů, vyhodnocených funkčních magnetických rezonancí (fMRI).

Poslední kapitola představí výsledky simulací a hlavní zdroje nepřesností při terapii rTMS.

1.1 Přehled současného stavu

1.1.1 Využití rTMS v klinické praxi

V současné době se počet klinických aplikací rTMS stále navyšuje. Prvním krokem k výzkumu nové aplikace přístroje bývá lékařská hypotéza. Lékař z informací, které poskytuje moderní technika fMRI, SPECT, PET, EEG může vyslovit předpoklad, že aktivování nebo naopak utlumením činnosti určité části mozku může u pacienta odstranit některé příznaky jeho obtíží. Poté experimentátor vybírá design studie. Pokud vynechám použití zobrazovacích a navigačních metod volí lékař následující parametry [5]:

- Pozice cívky – odpovídá lokalizaci centra v němž je dle hypotézy zdroj problému. Již při tomto kroku musí brát lékař v potaz kupříkladu křížení nervových drah. Dráhy inervující končetinu postiženou cévní mozkovou příhodou jsou v mozku překříženy a nacházejí se v opačné hemisféře. Některá centra nejsou zastoupena v obou hemisférách, což se projevuje především u psychiatrických onemocnění. Zde se lékaři rozhodují mezi levostrannou a pravostrannou stimulací. Významným fenoménem je propojení jednotlivých center mozku, lékař tudíž neovlivňuje pouze tkáň umístěnou pod stimulační cívkou, ale také dlouhé axony přenášející stimulaci na vzdálenější centra.
- Výkon stimulátoru – nastavují lékaři dle hodnoty individuálního klidového motorického prahu pacienta. Umístěním cívky nad oblast motorického kortexu, odkud je ovládán zdvihač palce musculus abductor pollicis brevis a následným zvyšováním výkonu stimulátoru hledá lékař optimální výkon schopný vyvolat záškuby palce. Pokud se tato muskulární odpověď objeví v osmi z deseti aplikací stimulačních pulzů je takzvaný trigger point plně určen. Výsledný výkon stimulátoru se poté udává v procentech klidového motorického prahu.
- Frekvence stimulačních pulzů – z hlediska dlouhodobé polarizace membrány lze rozlišit dvě skupiny stimulací. nízkofrekvenční stimulační pulzů do 1 Hz snižuje kortikální excitabilitu. Vysokofrekvenční stimulační pulzů nad 10 Hz zvyšuje kortikální excitabilitu. Vystavení membrány indukovanému elektrickému poli vede k elektrochemickým změnám měnícím hodnotu prahového potenciálu.
- Typ stimulační pulzů – před začátkem samotné studie lékaři také volí mezi stimulací bifázickou a monofázickou. Monofázické pulzy mají větší krátkodobý efekt. Také lze pomocí Ampérova pravidla, případně simulace lépe zjistit orientaci vektoru

elektrické intenzity indukovaného pole na pyramidových neuronech, které jsou známé například z difusního tenzorového zobrazování, čímž lze dojít k finálnímu účinku na konkrétní neuron. Bifázické pulzy jsou při zachování stejné energie delší a také hodnoty napětí špička-špička jsou vyšší. Bifázická stimulace aktivuje více neuronů, jelikož vektor intenzity elektrického pole mění svůj směr, může depolarizovat membrány různě orientovaných neuronů. Dochází k sumaci efektu stimulace, která má navíc dlouhodobější účinky. Novinkou několika posledních let je théta burst stimulace, kdy jsou jednotlivé pulzy uspořádány do salv. Obvykle se jedná o tři pulzy o frekvenci 50 Hz následované kratší pauzou uspořádané do tzv. trainů. Train se nazývá skupina pulzů, které je schopná stimulační cívka dodat, než je potřeba provést chladicí pauzu. Lékař tedy na přístroji nastavuje frekvenci pulzů, výkon stimulatoru, dobu trvání jedné salvy, počet pulzů, dobu trvání chladicí pauzy [6, 7]. Doba trvání studie – jednorázové stimulace mají dle provedených studií pouze krátkodobé účinky. Tento jev se nazývá plasticita mozku. Díky tomuto objevu jsou lékaři schopni cíleně na krátkou dobu vyřadit z činnosti některá mozková centra, čímž vzniká takzvaná virtuální léze. Tento nástroj v současné době slouží k lokalizaci jednotlivých mozkových funkcí. Pro dosažení dlouhodobé polarizace trvající alespoň týden, je nutné terapii opakovat. Lékař musí opět správně zvolit frekvenci a počet návštěv pacienta.

Podpora léčby Parkinsonovy choroby

Ze studie Pascual-Leone et al. vyplývá, že rTMS M1 motorického kortexu na hodnotě 90 % motorického prahu způsobuje zlepšení rekční časů. Podobná studie autora Ghabry, přináší přesně opačné výsledky, s prakticky totožným nastavením přístroje dosáhli katastrofálního narušení senzomotorických funkcí u většiny pacientů. Snížením intenzity stimulace sice odstranilo třes (tremor), avšak nezlepšilo výkony pacientů v žádné ze sledovaných kategorií [2, 3]. Kladné efekty rTMS M1 motorkortexu na hodnotě 80 % motorického prahu popisuje studie Lefaucheur et. al srovnávající nízkofrekvenční (0,5 Hz) a vysokofrekvenční (10 Hz) stimulaci. Signifikantní snížení tuhosti horních končetin a zlepšení chůze v porovnání s placebem zaznamenali autoři u nízkofrekvenční stimulace. Naopak vysokofrekvenční stimulace vedla ke snížení kontralaterální bradykineze (celkového zpomalení pohybů). Sledované změny však trvaly pouze několik minut. Efekt rTMS na senzomotorické (smyslově-pohybové) procesy budí mezi odborníky rozpor [10]. Ve studii Khedr et. al proto byli pacienti stimulováni každý den deset následujících dní. Stimulace zlepšila všechny pozorované parametry a účinky přetrvávaly nejméně jeden měsíc. Studie zaměřené na stimulace suplementární motorické oblasti (SMA) vykazují zlepšení bradykineze a podporují hypotézu, že SMA je spojena s hypokinetickým syndromem. Výhodou rTMS je absence vedlejších příznaků provázející neurochirurgické operace

a léčbu medikamenty. rTMS dokáže u pacientů zvýšit kortikální excitabilitu a modifikovat metabolismus neurotransmiterů (katecholaminů) [11].

Podpora léčby mrtvice

Pacienti s mrtvicí mohou po této příhodě trpět různými pohybovými obtížemi. I v těchto případech může pomoci rTMS. Studie Liepert et al. zkoumá využití inhibiční 1 Hz rTMS motorického kortexu. Bylo zjištěno zlepšení v testu NHPT (nine hole peg test), během tohoto testu musí pacient postiženou rukou vložit devět tyčinek do destičky s otvory. Ovšem nebylo pozorováno žádné zlepšení v síle stisku postižené končetiny, výsledkem je přechodné zlepšení obratnosti ruky v akutním fázi mrtvice [12]. Ve studii Dafotakis et al., byla vyzkoušena podobná nastavení stimulace M1 motorkortexu 1 Hz rTMS, která vedla ke zlepšení motorických schopností, konkrétně úchopu a zvedání ruky [13]. Studie Di Lazzaro et al., zkoumá mimo jiné theta burst stimulaci, která pozitivně působí na zvýšení motorických evokovaných potenciálů. Obecně lze tvrdit, že použití 1 Hz rTMS na nepoškozeném parietálním laloku mozku je nejlepším možným způsobem, jak obnovit vyváženou aktivitu hemisfér [14, 15].

Obsesivně-kompulzivní porucha

Studie se zaměřují především na dorzolaterální prefrontální kortex, případně suplementární motorickou oblast (SMA), výsledkem stimulací není vyléčení obsesivně-kompulzivní poruchy, avšak alespoň redukce některých úzkostných a především depresivních symptomů. Protože je Obsesivně-kompulzivní porucha obtížně léčitelnou psychiatrickou diagnózou je každý prostředek zlepšující symptomy velice vítán. Touto problematikou se zabývají také čeští vědci [15, 16].

Posttraumatická stresová porucha

Zobrazovací metody prokázaly, souvislost mezi hyperaktivitou amygdaly, hypoaktivitou prefrontálního kortexu a posttraumatickou stresovou poruchou (PTSD). Stimulace prefrontálního kortexu je zvažována jako možná terapie PTSD. Také existuje hypotéza, že nízkofrekvenční rTMS pravé hemisféry, přispívá k celkovému snížení neurální aktivity a tím přispívá k léčbě abnormalit provázející PTSD. Většina studií se zaměřuje na stimulace dorsolaterálního prefrontálního kortexu. Provedené nízkofrekvenční stimulace levého DLPFC zmiňují významné snížení nespavosti, odporu k činnostem, úzkosti a zřetelné zlepšení dalších symptomů. Při stimulaci pravého DLPFC s podobnými parametry dle Cohena se navíc významně a dlouhodobě snížily záchvaty úzkosti [17]. Vysokofrekvenční přístup naopak používá autor Boggio, který stimulací o frekvenci 20 Hz na úrovni 80 % motorického prahu dokázal významně snížit symptomy PTSD, úzkost a u pacientů také došlo k subjektivnímu zlepšení nálady [15, 18].

Panická porucha

Poměrně nová studie aplikace zkoumající působení rTMS na pacienty s panickou poruchou využívá nízkofrekvenční stimulace pravého DLPFC o energii 110 % motorického prahu. Tým profesora Praška však neshledal rozdíl mezi pacienty podstupující léčbu a kontrolní skupinou [19].

Schizofrenie

Také v oblasti schizofrenie nachází rTMS uplatnění. Jednotliví autoři opět používají odlišné metody. Největší úspěchy v této oblasti slaví tzv. théta burst stimulace DLPFC a temporoparietálního kortexu, u které bylo prokázáno snížení sluchových i verbálních halucinací a celkové zlepšení symptomů. Tohoto účinku lze využít při léčbě tinitu (pískání v uších) [20]. Avšak četnost nežádoucích účinků při stimulaci temporoparietálního kortexu je vyšší, a proto není tato metoda využívána u pacientů, kteří reagují na farmakologickou léčbu. Mittrachova statisticky podložená studie s kontrolní skupinou přináší výsledky stimulace levého DLPFC s frekvencí 10 Hz a hodnotou energie 110 % motorického prahu. Tento autor se spíše zaměřuje na bezpečnost metody a neshledává u pacientů žádné významné zhoršení kognitivních funkcí. Vliv stimulace DLPFC při schizofrenii není v současnosti zcela prokázán. Na čem se ovšem autoři shodnou je pozitivní vliv rTMS na sluchové a verbální halucinace [15, 21].

Deprese

Jelikož je deprese doprovázena změnami kortikální excitability zejména v prefrontálním kortexu, může mít stimulace těchto nervových drah blahodárny vliv na obnovení funkce v původním rozsahu a tím vymizení symptomů deprese. V provedených studiích je popsán především antidepressivní účinek při dlouhodobé terapii, kdy pacient dochází na stimulace v daných časových intervalech. Zajímavým faktem je také úspěšná kombinace léčiv a terapie rTMS u farmakorezistentních pacientů. Úspěchy v této oblasti naznačují využití rTMS pro léčbu deprese. Před hromadným nasazením metody bude nutno přesně nastavit stimulační protokol a dosáhnout metodologického konsenzu [15].

1.1.2 Fyzikální princip rTMS

Excitabilitu neuronů lze modifikovat působením vnějšího nestacionárního elektromagnetického pole. Při použití rTMS je excitace dosaženo proudovým pulzem $I(t)$ procházejícím skrze vinutí stimulační cívky umístěné nad hlavou pacienta podle Faradayova zákona:

$$-\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} = \nabla \times \vec{E}_1, \quad (1.1)$$

kde \vec{E}_1 je intenzita primárního elektrického pole, t čas a \vec{B} je magnetická indukce cívky vznikající podle Biotova-Savartova zákona:

$$\vec{B}(\vec{r}, t) = \frac{\mu_0}{4 \cdot \pi} I(t) \oint_C \frac{\partial l(\vec{r}') \times (\vec{r} - \vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3}. \quad (1.2)$$

Integruje se přes uzavřenou plochu C tvořenou závitů cívky, μ_0 značí permeabilitu vakua $\mu_0 = 4 \cdot \pi \cdot 10^{-7} \text{ H/m}$ a \vec{r} polohový vektor a t čas.

Celkové elektrické pole vznikající v hlavě pacienta je sumou primárního a sekundárního elektrického pole. Primární elektrické pole \vec{E}_1 tvořené Foucaultovými proudy, vzniká elektromagnetickou indukcí, k níž dochází v důsledku časové změny magnetického indukčního toku v okolí cívky. Přítomnost tkání s různými dielektrickými parametry, způsobuje nerovnoměrnou distribuci elektrického náboje primárního pole. Následkem toho vzniká sekundárního elektrické pole \vec{E}_2 .

Celkové elektrické pole \vec{E} v hlavě pacienta vypočteme [5]:

$$\vec{E} = \vec{E}_1 + \vec{E}_2 = -\frac{\partial \vec{A}}{\partial t} - \nabla \cdot V, \quad (1.3)$$

Kde \vec{A} je vektorový potenciál a V transmembránový potenciál.

Pro signifikantní terapeutickou odezvu je nutná intenzita elektrického pole $\vec{E} = 80\text{--}100 \text{ V/m}$ [22, 23].

1.1.3 Přístroje pro provádění rTMS

V současné době se výrobou a dalším vývojem zabývá poměrně velké množství společností. K dispozici jsou přístroje od jednodušších, které nevyužívají žádné zobrazovací nebo navigační systémy, přes sestavy s navigačními rameny, až po robotická ramena umožňující kontrolu koncového bodu cívky. Nejvíce rozšířeny jsou přístroje firem MagVenture, Neurostar, Nextstim a Magstim. Přístupy jednotlivých výrobců k provádění stimulace se mírně liší. Většina výrobců poskytuje ke svým přístrojům několik běžných druhů stimulačních cívek. Kruhové stimulační cívky mají centrum stimulace pod svými závitů. Dalším druhem jsou cívky toroidní, které poskytují vyšší intenzity elektromagnetického pole, efekt taktéž nastává pod vinutím. Cívky pro hlubokou mozkovou stimulaci obvykle využívají superpozici elektromagnetických polí několika cívek. Nejčastěji používané jsou takzvané osmičkové cívky. Výhodou tohoto uspořádání je vyšší intenzita elektromagnetického pole zaostřená do relativně malého objemu. Ovlivnění pouze malých ohraničených struktur mozku je při stimulaci motorického a sensorického kortexu více než žádoucí. Nejpokročilejší jsou v tomto ohledu přístroje na bázi helmy, v níž je hlava pacienta pevně fixována a stimulující pole se nastavuje pomocí výpočtu na modelu [24].

1.1.4 Navigační ramena

Neméně důležitým krokem při provádění rTMS mozku je správné zacílení oblasti stimulace. Stimulace dorsolaterálního prefrontálního kortexu užívané při podpoře léčby schizofrenie nebo deprese nejsou na přesnosti aplikace příliš závislé. Cílem působení elektromagnetického pole v DLPFC je zvýšení aktivity v celé oblasti. U stimulace motorického případně sensorického kortexu je situace opačná. Mozková kůra v těchto oblastech je přesně somatotopicky uspořádána do takzvaného homunkulu. Stimulací v oblasti sensorického a motorického kortexu se snažíme ovlivnit pouze malou část mozku. Dnes stále ještě používaná antropometrická metoda hledání místa simulace, využívající měření vzdáleností mezi anatomicky významnými body a následné vynášení centra simulace dle tabulek je dnes na ústupu. Jak lékaři sami potvrzují tato metoda nebere v potaz individuální anatomii mozku, rozměry hlavy a je založena pouze na statistice. Navigační ramena se snaží odstranit zdoluhavou práci lékaře s metrem a úhelníkem, čímž terapeuticky a ekonomicky zefektivňují celou metodu. Vstupem do navigačního systému jsou snímky z magnetické rezonance ve formátu DICOM nebo NIFTI. V těchto snímcích již lékař dokáže dle anatomie konkrétního mozku najít předpokládané místo stimulace. Pokud ovšem lékař požaduje ještě vyšší přesnost, nebo není dle symptomů ložisko problému jasně definované, lze přes snímky magnetické rezonance překrýt výsledky vyšetření funkční magnetickou rezonancí. Navigační ramena mají na svém vrcholu umístěnou soustavu kamer s infračerveným projektorem. Nejprve kamery provedou registraci pasivních markerů umístěných na hlavě pacienta a nástrojích. Triangulací těchto bodů mohou zpětně dopočítat vzdálenost jednotlivých struktur od kamer. Obraz z kamer je opět v reálném čase synchronizován se snímkem fMRI, navíc dochází k promítnutí aktuální pozice stimulační cívky a odhadu indukovaného elektrického pole. Takový snímek už poskytuje lékaři mnohem více informací potřebných pro úspěšnou stimulaci. Samotná terapie trvá řádově několik minut, ovšem někteří pacienti nedokáží setrvat v určené pozici po celou dobu stimulace. Tento problém se snaží řešit robotická ramena, která neustále porovnávají údaje z kamer s pozicí cívky a provádí korekce. Robotické systémy jsou v současnosti velmi drahé a jedná se spíše o vývojové prototypy [25–27].



Obrázek 1: Stimulátor rTMS na principu helmy Brainway [26]



Obrázek 2: Robot pro rTMS Axilum Robotics [27]

1.1.5 Numerické simulace rTMS

Pro numerické simulace rTMS byl v minulosti obvykle používán homogenní sférický model hlavy. Tento model zjednodušuje materiálové a geometrické dispozice lidské hlavy. Vyspělejší numerické modely jsou nadále sférické. Skládají se z většího počtu koncentrických útvarů s přednastavenými dielektrickými vlastnostmi [28]. Posledním trendem v modelování rTMS jsou takzvané anatomické modely. Tyto modely vznikají segmentací snímků magnetické rezonance. Realisticky reprezentují materiálové a geometrické poměry lidské hlavy. Takový model odstraňuje zkreslení vzniklé homogenními útvary, bere v potaz orientaci jednotlivých mozkových závitů a tím i šíření vzniklého indukovaného elektrického pole.

Z provedených studií vyplývá, že k výpočtu rozložení elektromagnetického pole během léčby je možné využít nízkofrekvenční řešiče využívající kvazistacionární aproximaci [29], upravenou metodu konečných diferencí v časové oblasti [30], metodu konečných prvků [23], nebo analytické řešení [28].

1.1.6 Programy pro segmentaci snímků MRI

Segmentace snímků magnetické rezonance je velmi náročný proces, a to z hlediska časového i odborného. Pracovník provádějící tento úkon musí mít dobré znalosti anatomie mozku a hlavy. Z těchto důvodů je v této oblasti velká poptávka po automatizaci, alespoň u pacientů, kteří netrpí anatomickými deformitami. Programy jako 3D slicer [31], nebo iSeg [32] nabízejí celou řadu poloautomatických funkcí, bohužel dokáží automaticky segmentovat pouze šedou a bílou hmotu mozkovou. Další tkáň, především mozkomíšní mok a lebku nejsou schopné automaticky zpracovat.

1.1.7 Vliv pozice cívky na indukované elektrické pole

Je obecně známo, že pozice a orientace stimulační cívky jsou hlavními parametry, na kterých závisí úspěšnost stimulace mozkové tkáňe rTMS. Simulace rozložení elektromagnetického pole je standardně využívanou metodou pro zjišťování vlivu změn pozice a orientace cívky na rozložení a intenzitu indukovaného elektrického pole v hlavě pacienta. Lékaři postupují dle současných doporučení a snaží se udržovat orientaci cívky pod úhlem 45° k mediosagitální rovině hlavy pacienta. Tato orientace zajišťuje přibližně kolmé elektrické pole k centrální brázdě (sulcus centralis). V této pozici dochází k maximalizaci působící kolmé složky vektoru elektrického pole, která má schopnost spustit změny na membránách neuronů. Jelikož jednoduché geometrické modely dostatečně nereprezentují zakřivený povrch šedé hmoty mozkové, využívají se pro tyto účely realistické modely ze snímků magnetické rezonance. Ani tyto modely však nedokáží zachytit heterogenitu a anizotropii jednotlivých tkání. Obzvláště v somatotopicky uspořádaných oblastech se dle dosavadních zjištění musí postupovat velmi přesně. Studie Janssen et. al se soustředí na důsledky změny orientace cívky nad stejným místem a dále sleduje změny elektrického pole s rotací vzhledem ke stěně mozkového závitů. Ve shodě s podobnými studiemi došli autoři k závěru, že nejefektivnější stimulace je dosaženo při konfiguraci, kdy elektrické pole působí přibližně kolmo na stěnu mozkového závitů [4]. Cívka má ovšem mnoho dalších stupňů volnosti, jejichž vliv není zcela zdokumentován, především lékaře zajímá vliv natočení cívky v dalších osách a vliv posunu cívky v oblasti motorického kortexu.

1.1.8 Funkční magnetická rezonance

Metoda fMRI fyzikálně vychází z odlišných magnetických vlastností oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu. Molekuly hemoglobinu v červených krvinkách nesoucí kyslík se nazývají oxyhemoglobin (HB). Odkysličený hemoglobin, deoxyhemoglobin (DHB), je více magnetický (paramagnetický) než okysličený hemoglobin (diamagnetický). Tento rozdíl vede k detekovatelné změně signálu. Diamagnetický oxyhemoglobin interferuje s excitačním signálem rezonance méně, což má za následek zvýšenou amplitudu signálu. Projevem paramagnetického deoxyhemoglobinu je zkrácení T2* relaxačního času. T2* relaxace je transversální relaxační čas beroucí v potaz nehomogenity magnetického pole. Časová změna amplitudy signálu uvnitř daného voxelu se nazývá hemodynamická odezva (HDR – hemodynamic response function). Tato zvýšená amplituda signálu může být barevně mapována na anatomický snímek a poskytnout informaci, které oblasti mozku jsou v daném čase aktivní [3, 33].

Fyziologicky se metoda zakládá na metabolismu mozkové tkáně, jedná se o spřažení aktivity neuronů se zvýšenou lokální perfusí, která přináší čerstvou oxygenovanou krev. Metoda BOLD (Blood oxygen level dependent) má za úkol sledovat zastoupení oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu, které se projeví ve snímcích jako změna amplitudy signálu. Synaptická aktivita neuronů vyžaduje energii, mozek získává tuto energii především oxidativní fosforylací. Během této reakce se spotřebovává kyslík a uvolňuje se makroergní sloučenina adenosintrifosfátu. Během aktivace neuronů tedy dochází k lokálnímu snížení koncentrace oxyhemoglobinu, která je za dvě až tři sekundy doprovázena zvýšenou perfusí dané oblasti [3, 34].

1.1.9 Využití fMRI jako podpůrného nástroje rTMS

Magnetická rezonance se díky absenci ionizujícího záření a kombinaci funkčního a morfologického zobrazování zařadila na první místo mezi používanými zobrazovacími metodami. Pacienti v současné době podstupují několik typů studií. První typ studií monitoruje pomocí fMRI změnu neurální aktivity po aplikaci léčebných sekvencí rTMS. Například hodnocení úspěšnosti vytvoření virtuálních lézí a studium propojení jednotlivých vzdálených oblastí. Studie Ruff et. al prokázala, že rTMS nepůsobí pouze lokálně, ale také ve vzdálených regionech mozku, které jsou vzájemně propojeny. Tato informace může vést k novému přístupu, který nebude předpokládat, že jednotlivé funkce jsou uloženy v anatomicky ohraničených centrech [35]. Další studie se zabývají vlivem rTMS na funkci paměti, kdy jsou opět v aktivovaných oblastech vytvořeny virtuální léze pomocí rTMS. Studie prokázala, že pacienti, kteří podstoupili terapii rTMS si podstatně hůře vybavovali slova, která si měli zapamatovat [36]. Studie Christiana Esslingera zkoumá pomocí spojení rTMS a fMRI vliv krátkodobé plasticity neuronů v dorzolaterálním prefrontálním kortexu (DLPFC) [37]. Teraova studie již z roku 1998

uvádí metodiku při identifikaci místa neurální aktivace pomocí fMRI, kontrolované měřením motorických evokovaných potenciálů (MEP). Studie potvrzuje provázanost fMRI jako navigační metody a terapeutické metody rTMS [38]. Bastingsova studie dále rozvíjí metodiky z předchozí studie a uvádí další zpřesňující informace pro hledání místa aktivace [39]. Dle dostupných studií lze fMRI považovat za relevantní navigační nástroj pro léčbu rTMS, avšak výběr finální pozice stimulační cívky je plně v kompetenci lékaře. Z hlediska metodiky lze poukázat na takzvané online studie probíhající za současného zobrazení ložiska pomocí funkční magnetické rezonance a terapie kompatibilní rTMS cívkou umístěnou uvnitř přijímací hlavové cívky. Druhou kategorií jsou běžnější Off-line studie, kdy se v prvním kroku provede vyšetření fMRI a následně terapie rTMS [40].

1.2 Cíle práce

Při aplikaci repetitivní transkraniální magnetické stimulace se především spoléhá na znalosti lékařů o anatomickém umístění jednotlivých center mozku. Takto prováděné zákroky nejsou žádným způsobem kontrolovány, a proto může být v krajním případě mozek pacienta vystaven špatně lokalizovaným vysokým dávkám elektromagnetické energie. Hlavním očekávaným cílem je potvrzení či vyvrácení přesnosti lékaři používaného pracovního postupu při stimulacích přímo spojených s klinickým efektem na pacienta. Použití přístrojové techniky může lékařům přinést další potřebné informace o zacílení oblasti stimulace a rozložení elektromagnetického pole. Během bakalářské práce byla za hlavní příčinu nepřesností při stimulaci označena procedura Parasagitální koplanární transpozice, založená na antropometrických datech. Z tohoto důvodu je nově použit nestereotaktický navigační systém. Komerčně dodávaný systém ANT neuro Visor2TM zobrazuje snímky MRI, fMRI, pozici stimulační cívky a přibližný průmět indukovaného elektrického pole. Znázornit rozložení indukovaného elektrického pole konkrétního pacienta tento přístroj nedokáže. Lékařům však přesné výsledky simulací poskytují řadu klinických dat, ze kterých lze usuzovat na přesnost a účinnost terapie. Proto je nutné vytvořit realistické modely pacientů pro elektromagnetickou simulaci schopnou zobrazit konkrétní hodnoty elektrického pole v objemu aktivace, či v řezech. Jelikož navigační rameno neumožňuje export polohy stimulační cívky v žádném z běžně používaných formátů, je prvním úkolem znovu zachytit pozici nástrojů dostupnými metodami trojrozměrného skenování. Anatomické snímky jsou dále doplněny o data fMRI. Metoda fMRI dokáže pomocí statistické analýzy jednotlivých sad snímků zjistit, kde se nachází ložisko bolesti. Vyhodnocení snímků funkční magnetické rezonance je druhým dílčím krokem práce. Anatomické snímky z magnetické rezonance jsou po analýze lékařem dále zpracovávány. Časově náročný proces segmentace snímků, kdy se v každém řezu vyznačují jednotlivé tkáně po nastudování základní anatomie zabere přibližně třicet hodin. Pokud navíc uvážím zvyšování rozlišení MRI skenerů a tím i vyšší počet snímků, jež by musela osoba

provádějící segmentace zpracovávat, trvala by tvorba jediného modelu mnoho desítek hodin. Manuálním způsobem nelze efektivně vytvářet přesné modely vhodné pro simulaci. Třetím dílčím cílem je nalezení metody umožňující rychlou segmentaci snímků MRI. Vzhledem k dostupnosti zcela nového automatického algoritmu je prioritou jeho vřazení do pracovního řetězce. Vůbec poprvé tak bude použito větší množství individuálních modelů hlav pacientů. Snazší segmentační úlohou je čtvrtý úkol vysegmentování oblasti z fMRI, takzvané aktivace. Po získání jednotlivých částí simulační geometrie, musím tyto modely koregistrovat (slícovat). Nejprve provedu koregistraci trojrozměrného skenu s modelem hlavy a stimulační cívkou. Dalším krokem je koregistrace aktivace a anatomického modelu. Takto připravená simulační geometrie je po zadání dielektrických parametrů tkání, nastavení frekvence, proudu zdroje, diskretizaci výpočetního prostoru, výpočetních priorit a řešiče připravena k výpočtu. V simulačním programu mohu následně zobrazit hodnoty vypočteného indukovaného elektromagnetického pole pro každého pacienta. Program umožňuje interaktivní prohlížení výsledků simulací a export histogramu, který znázorňuje, jak velká část objemu aktivace byla stimulována konkrétní hodnotou intenzity elektrického pole.

2 Metody

Jednou z dalších možných aplikací rTMS je dle názoru lékařů mírnění orofaciální bolesti. Mechanismus bolesti, ať už je lokalizovaná kdekoliv, je stejný. Jedná se o aktivaci receptorů senzoričských neuronů. V případech, kdy nepomáhají dostupné medikamenty, by bylo možné použít rTMS.

Cílem prováděných stimulací je somatotopicky uspořádaný senzoričský kortex. Jak již bylo uvedeno v kapitole o Parkinsonově nemoci, autoři Pascual-Leone a Ghabra došli při prakticky stejném nastavení stimulace v podobně uspořádaném motorickém kortexu k opačným výsledkům. Zatímco dle Pascual-Leona pacientům stimulace prospívá, Ghabrova stimulace vyvolává zhoršení symptomů. Čím je tedy způsoben tento zásadní rozdíl? Během právě prováděné studie chtějí mít lékaři jistotu, že jsou všechny úkony spojené se stimulací mozku prováděny přesně. Pro zvýšení účinnosti aplikace terapeutických sekvencí rTMS chtějí použít nejnovější přístrojovou techniku například nestereotaktické navigační systémy, funkční magnetickou rezonanci a matematické modelování. Právě matematické modelování lékařům poskytne zcela neinvazivně představu o rozložení elektrické intenzity uvnitř mozku pacienta.

2.1 Náležitosti výzkumného projektu

2.1.1 Čestné prohlášení uchazeče

Čestné prohlášení uchazeče – právnické osoby ve vztahu k SÚKL

I. Uchazeč:

obchodní firma nebo název uchazeče ¹⁾: Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta

sídlo ¹⁾: Ovocný trh 3/5, 116 36 Praha 1

IČ ¹⁾: 00216208

zapsán v obchodním rejstříku vedeném u ^{1), 2)} ///, v oddílu ///, vložka ///

zastoupen všemi osobami, které tvoří statutární orgán uchazeče nebo jsou členem statutárního orgánu uchazeče (dále jen "uchazeč").

PROHLAŠUJI na svou čest a svědomí, že:

v souladu se Zadávací dokumentací 1. veřejné soutěže ve výzkumu, experimentálním vývoji a inovacích Programu na podporu zdravotnického aplikovaného výzkumu a vývoje na léta 2015 - 2022

**předložený návrh projektu neodpovídá klinickému hodnocení humánních léčebných přípravků
a není třeba ho předkládat k posouzení SÚKL**

podle platných právních předpisů (zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) a vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků)

V Praze dne 22.7.2014. ¹⁾

Univerzita Karlova v Praze
3. lékařská fakulta
DĚKAN
100 00 Praha 10, Ruská 87

.....
prof. MUDr. Michal Anděl, CSc. - děkan

vlastnoruční podpisy **všech** osob tvořících statutární orgán uchazeče
nebo **všech** členů statutárního orgánu uchazeče

¹⁾ Údaje vyplňte na počítači, strojem nebo hůlkovým písmem.

²⁾ Vyplňuje se, je-li uchazeč zapsán v obchodním rejstříku.

2.1.2 Vyjádření etické komise

Prof. MUDr. Richard Rokyta DrSc.
Ústav normální, patologické a klinické fyziologie
Ke Karlovu 4
Praha 2
120 00

V Praze, 14. srpna 2014

3. lékařská fakulta UK
Ruská 87
Praha 10
100 00

Věc: Souhlas Etické komise 3. LF UK s provedením výzkumného projektu „Diagnostika a terapie orofaciální bolesti.“

Vážený pane profesore,
Etická komise 3. LF UK neshledává námitek proti provedení projektu „Diagnostika a terapie orofaciální bolesti“.
Projekt bude proveden v rozsahu Vámi uvedeném v protokolu studie a za dodržení podmínek uvedených v Informovaném souhlasu.

Přílohy:
Protokol studie
Informovaný souhlas

S mnoha pozdravy

Etická komise
3. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy v Praze
100 00 Praha 10, Ruská 87

Marek Vácha
Předseda Etické komise
3. LF UK, Praha
Ruská 87
Praha 10, 100 00

2.1.3 Informace pro pacienta

Informace pro pacienty a informovaný souhlas byly převzaty bez úprav od lékařů zodpovědných za průběh studie a jsou nedílnou součástí publikací v rámci projektu.

Název studie: Diagnostika a terapie orofaciální bolesti

Vážená paní, vážený pane, Váš ošetřující lékař Vám navrhl léčbu Vašeho onemocnění pomocí přímé stimulace proudem (tDCS). Cílem naší studie je vyhodnotit, zda se tDCS může stát metodou, která je schopna zmírnit závažnost potíží souvisejících s psychotickým onemocněním, kterým dlouhodobě trpíte.

Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) je neinvazivní metoda mozkové stimulace, která vede ke spolehlivě rozpoznatelným a měřitelným změnám aktivity mozku pod stimulovanými oblastmi. Dosavadní výsledky spolehlivě ukazují, že tDCS může být vhodná u řady duševních onemocnění, včetně některých projevů psychotických poruch, jako je problém s pozorností, zapamatováním a vybavením informací. Jedná se o metodu bezpečnou, při dodržení bezpečnostních protokolů nebyly zaznamenány žádné závažnější vedlejší účinky nebo komplikace.

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace je moderní metoda, při které je umožněna cílená stimulace určitých míst mozkové kůry. Tento princip se od 80. let využívá rutinně v neurologické diagnostice. Léčebně se tato metoda zatím obecně nepoužívá, ale její význam je již potvrzen dvojitě slepými studiemi v terapii některých psychických poruch.

rTMS je nebolestivá, neinvazivní metoda, která při dodržení bezpečnostních kritérií nevykazuje prakticky žádné významné vedlejší účinky. Může dojít k lehké lokální stimulaci svalů a nervů povrchu hlavy v místě stimulace, která není škodlivá, může však být každým jednotlivým pacientem jinak vnímána. Jako nepříjemná či obtěžující však pocíťována nebývá. Zřídka se vyskytují jako přechodné vedlejší účinky bolesti hlavy, které však obvykle brzy odezní samy nebo dobře reagují na běžnou léčbu, např. Acylpyrinem, Paralenem. navzdory velmi dobré snášenlivosti bylo ve zcela ojedinělých případech popsáno vyvolání epileptického záchvatu, který odezněl do několika minut. Z tohoto důvodu probíhá aplikace rTMS na specializovaném pracovišti pod souborem opatření, díky kterým lze i tuto komplikaci dobře zvládnout.

Vzhledem k tomu, že jsme koncipovali tzv. dvojitě slepou studii, budete před zahájením studie náhodně přiděleni do jedné ze dvou skupin. Jedna skupina nemocných bude léčena aktivní metodou a druhá neaktivní. Po ukončení léčby Vám bude oznámeno, do jaké skupiny jste byli náhodně zařazeni. Účastníkům ze skupiny neaktivní léčby bude nabídnuta možnost absolvovat léčbu aktivní. Před zahájením léčby tDCS Vám budou předloženy dotazníky mapující Vaše současné potíže, budete vyšetřeni specialistou v oboru psychiatrie. Součástí prvního vyšetření

trvajícího asi 1,5 hodiny je zjišťování Vašeho zdravotního stavu. Toto vyšetření není spojeno s žádnými riziky. Vlastní léčebný výkon se aplikuje pět krát týdně po dobu dvou týdnů, přičemž každá aplikace trvá 20–30 minut. Pacientům se přikládají na povrch hlavy pod elastickou, prodyšnou čepici dvě zvlhčené polštářkové elektrody, poté již jen pohodlně sedí nebo leží dle své preference. V průběhu léčby jsou všichni pacienti pod pečlivým lékařským dohledem. Pokud by došlo k jakémukoli zhoršení obtíží, vede toto k okamžitému přerušení léčby. Vaše dosavadní léčba psychotické poruchy či jiná léčba zůstává v průběhu tDCS nezměněna. Informace o průběhu klinické studie obdrží po jejím skončení Váš ošetřující lékař. Jak již bylo zmíněno, k objektivnímu hodnocení účinnosti metody tDCS při terapii Vám bude několikrát předložen dotazník zaměřený na dynamiku změn Vašich potíží. Budete dotazováni na kvalitu Vašeho života, to znamená na Vaše aktivity v průběhu dne, změny nálad, intenzitu pocíťovaných potíží, nežádoucí účinky léčby atd.

Výsledky vyšetření jsou přístupné jen za projekt odpovídajícím lékařům. Veškerá osobní data budou při vyhodnocování studie anonymizována, to znamená, že bude kladen zvláštní důraz na to, aby nebylo možno zjistit, od koho data pocházejí. Všechna medicínská data, která mají nějaký význam pro tuto studii budou využita pro vědecký výzkum a mohou být publikována. Samozřejmě je Vám kdykoli umožněno Váš souhlas s léčbou pomocí tDCS odvolat, aniž by Vám tím vznikla jakákoli újma či došlo k jakémukoliv ovlivnění léčby. Chtěli bychom Vás však upozornit, že vyhodnocení výsledků studie bude možné jen tehdy, budeme-li mít k dispozici veškeré údaje. Kdykoli jsme ochotni Vám odpovědět na jakékoli otázky. Využijte proto, prosím, této možnosti ihned, jakmile by u Vás vznikla nějaká nejasnost, ať už před léčbou nebo v jejím průběhu.

V Praze dne:

Podpis lékaře odpovědného za koordinaci studie

2.1.4 Informovaný souhlas

Název studie: **Diagnostika a terapie orofaciální bolesti**

Název zdravotnického prostředku:

1. Přenosný programovatelný stimulátor stejnosměrným proudem HDCstim, Neltronika s.r.l.
2. Repetitivní transkraniální magnetický stimulátor Magstim Super Rapid2

Popis průběhu zkoušek: 10denní stimulace přímým proudem 1–2 mA

Jméno subjektu:

Datum narození:

Zkoušející:

3. Já, níže podepsaný/podepsaná souhlasím s mou účastí na zkouškách. Je mi více než 18 let.
4. Byl(a) jsem podrobně informován(a) o cíli zkoušek, o jejich postupech, a o tom, co se ode mě očekává. Lékař pověřený prováděním zkoušek mi vysvětlil případné problémy, které by se mohly vyskytnout během mé účasti ve studii a vysvětlil mi způsoby, jakými budou případná zdravotní rizika řešena.
5. Informoval(a) jsem lékaře pověřeného prováděním zkoušek o všech lécích, které jsem užíval(a) v posledních 28 dnech, i o těch, které v současnosti užívám. Bude-li mi nějaký lék předepsán jiným lékařem, budu ho informovat o své účasti v klinické studii a bez souhlasu lékaře pověřeného touto studií ho nevezmu.
6. Budu při své léčbě se svým lékařem spolupracovat a v případě výskytu jakéhokoliv neobvyklého nebo nečekaného příznaku ho budu ihned informovat.
7. Porozuměl(a) jsem tomu, že svou účast na zkouškách mohu kdykoliv přerušit, nebo odstoupit, aniž by to, jakkoliv ovlivnilo mou další léčbu.
8. Při zařazení do zkoušek budou moje osobní data uchována s plnou ochranou důvěrnosti dle platných zákonů ČR. Do mé původní zdravotní dokumentace budou moci na základě mého uděleného souhlasu nahlédnout za účelem ověření získaných údajů zástupci sponzora, nezávislých etických komisí a zahraničních nebo místních kompetentních úřadů (v ČR Státní ústav pro kontrolu léčiv). Pro tyto případy je zaručena ochrana důvěrnosti mých osobních dat. Při vlastním provádění zkoušek mohou být osobní údaje poskytnuty jiným než výše uvedeným subjektům pouze bez identifikačních údajů pod číselným kódem. Rovněž pro výzkumné a vědecké účely mohou být moje osobní údaje poskytnuty pouze jako anonymizovaná data nebo s mým výslovným souhlasem.

9. Porozuměl jsem tomu, že mé jméno se nebude nikdy vyskytovat ve zprávách o těchto zkouškách. Já pak naopak nebudu proti použití výsledků těchto zkoušek.

Vlastnoruční podpis pacienta:

Podpis lékaře provádějícího zkoušky:

2.2 Vyšetření magnetickou rezonancí

Magnetická rezonance je jednou z nejmodernějších zobrazovacích metod v neurologii, která umožňuje pořizovat morfologické i funkční snímky a dovoluje tak zobrazit lokalizaci neurální aktivity při působení určitého vnějšího podnětu. Tato bezbolestná a nedestruktivní metoda významně přispěla k výzkumu funkcí jednotlivých částí lidského mozku. Mezi další výhody se řadí vysoká prostorová rozlišovací schopnost pohybující se v řádu milimetrů, naopak časová rozlišovací schopnost fMRI je oproti elektroencefalografii a magnetoencefalografii nižší a závisí na parametrech konkrétní studie, přičemž začíná na hodnotách jednotek sekund. Současnou snahou je využití metody fMRI v klinické praxi [34].

Vyšetření probíhá na externím pracovišti. Pacient vyplňuje informovaný souhlas s vyšetřením. Kontraindikovány materiály a přístroje interagující s magnetickým polem jako kovové implantáty, kardiostimulátory, kochleární implantáty, implantované infuzní pumpy, piercing, nebo kovové špony v těle. Poté co si pacient odloží odchází do vyšetřovny, kde si nasadí sluchátka k ochraně sluchu a uléhá na stůl tomografu. V první části vyšetření pacienta probíhá akvizice anatomických snímků. Během vyšetření pacient musí omezit svůj pohyb na minimum. V Národního ústavu duševního zdraví pracují odborníci se špičkovou technikou, a proto získávám pro svou práci vysoce kvalitní snímky T1 během několika minut.

Tabulka 1: Nastavení sekvence MRI

Výrobce přístroje:	Siemens
Typ:	Magnetom Prisma
Pracoviště:	Národní ústav duševního zdraví
Indukce magnetického pole \vec{B}_0 (T)	3
Sekvence	MPR 3D Connectom
TR (ms)	2400,00
TE (ms)	2,34
TI (ms)	1000,00
Rozměr voxelu (mm ³)	0,70
Počet vzorků na voxel (-)	1
Rozměr obrazové matice (px)	320 x 320 x 240
Celková doba vyšetření (min)	30

Ve druhé části vyšetření jsou zaznamenána funkční data. Během studie vlivu rTMS na orofaciální bolest je opakovaně stimulována oblast bolesti kalibrovanými pomůckami na bázi von Freyových filament. Do vyšetřovny s tomografem vchází lékař s individuálně zhotoveným nástavcem zakončeným von Freyovými filamenti. Na obrazovce se objevují pokyny, kdy má lékař začít a skončit stimulaci. Po skončení vyšetření pacient odchází domů.

Anatomická a funkční data z magnetické rezonance jsou dále vyhodnocena jednak za účelem diagnostickým a také kvůli tvorbě modelu pro numerickou simulaci. Lékař provádí kontrolu výskytu možných deformit a lézí. Důvodem jsou odlišné dielektrické vlastnosti nádorových tkání schopné zkreslit výsledky simulace. Také program na automatickou segmentaci není určen k segmentaci poškozených anatomických struktur hlavy.

2.2.1 Zpracování snímků fMRI

Data z funkční magnetické rezonance jsou vyhodnocena programem statistického parametrického mapování (SPM) za účelem nalezení neurálních aktivit.

Nejprve je zapotřebí stáhnout a rozbalit potřebný software:

- Matlab R2014a [41]
- SPM 8 [42]

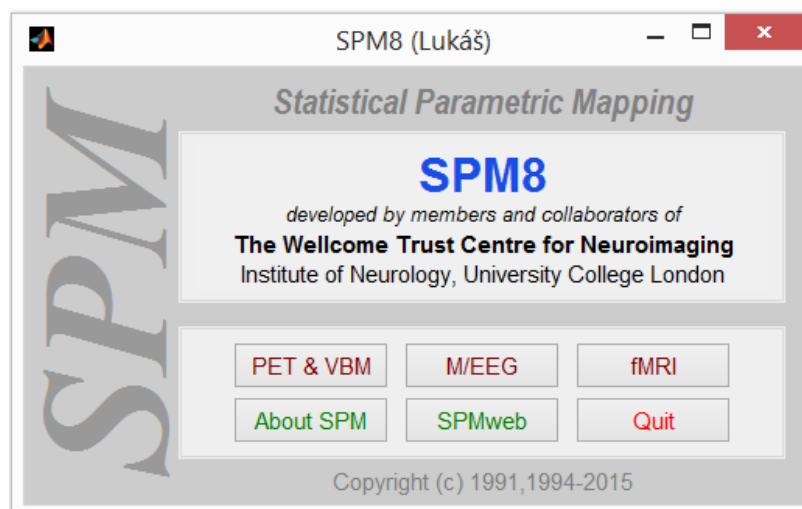
Po spuštění Matlabu R2014a do okna Command Window zapiší příkaz, který slouží k nastavení cesty ke knihovně SPM:

```
>> addpath C:\Users\Lukáš\Documents\Matlab\SPM8
```

a spouštěcí příkaz:

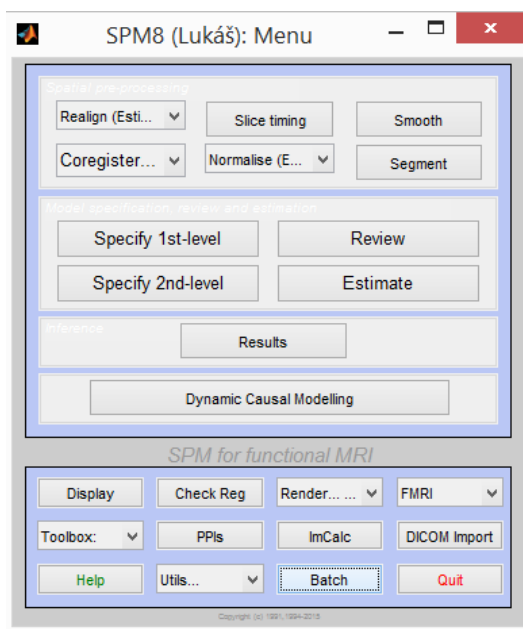
```
>> spm
```

,následně dojde inicializaci grafického prostředí SPM.



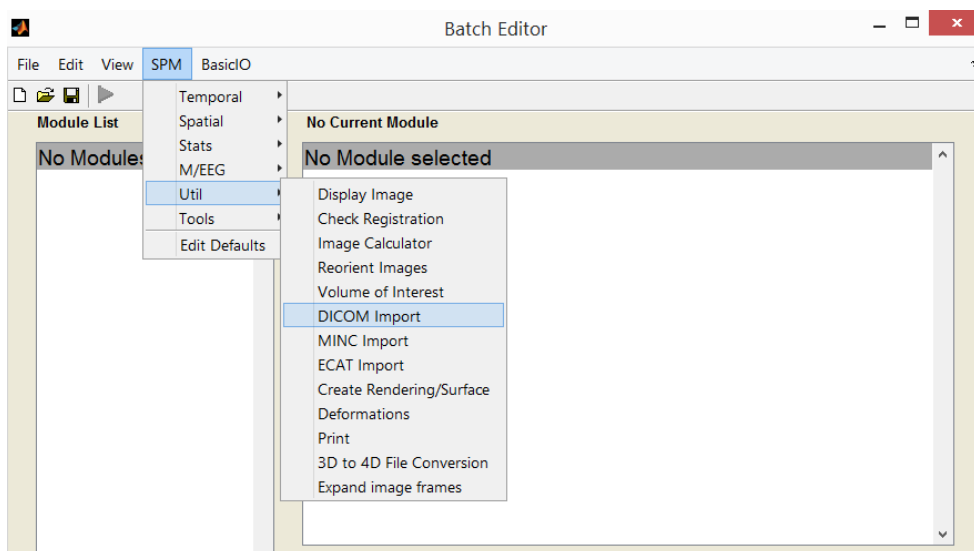
Obrázek 3: Grafické rozhraní SPM8

Dále pokračuji volbou fMRI. A přecházím do následující nabídky:

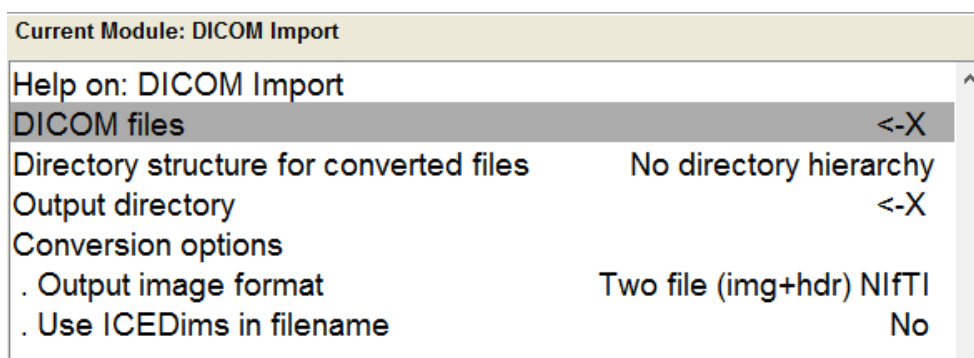


Obrázek 4: SPM8 nabídka fMRI

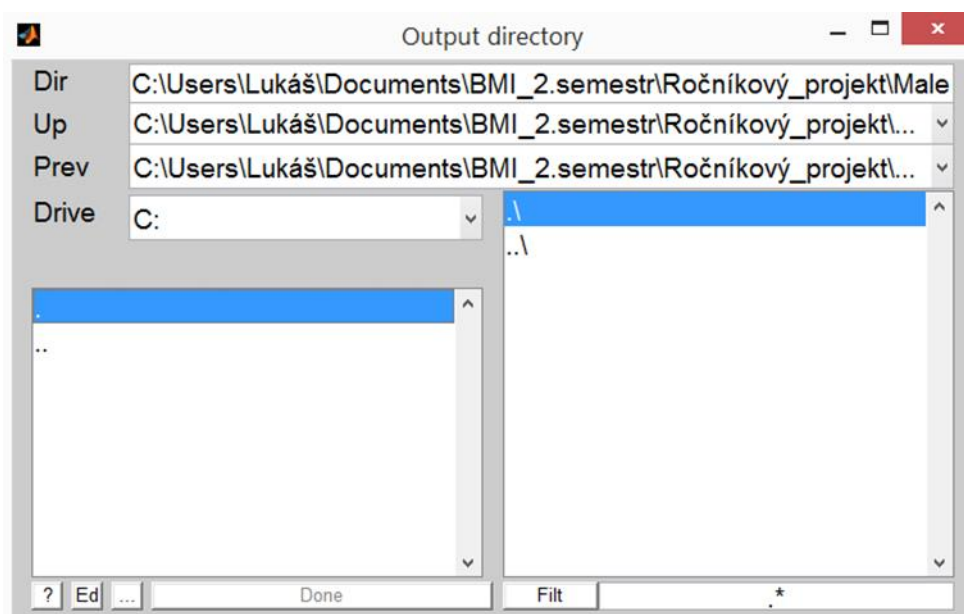
Nyní pokračuji stisknutím tlačítka Batch, které se nachází v pravé dolní části okna, abych provedl import snímků ve formátu DICOM a následně je převedl na formát NIFTI. Po otevření okna Batch Editor zvolím v horní liště možnost SPM. V rozbalovací nabídce zvolím možnost Util a následně DICOM import. Poté se otevře okno DICOM import, ve kterém je potřeba vyplnit, všechny položky označené symbolem <-X. Vyplním položku DICOM files, nastavím cestu ke složce a stisknutím pravého tlačítka myši a volbou Select all vyberu všechny snímky ze sekvence FMRI_OFB_MB4_I350_V01_0002, která obsahuje 350 snímků pro statistické zpracování fMRI. Dále nastavím výstupní složku volbou \ . Ve složkách se lze pohybovat tlačítky . a .. umístěnými v levém sloupci okna. Dále přenastavím volbu Output image format na Single file (img), jelikož program MARS bude pracovat pouze s obrazovými daty. Import snímků spustím zelenou šipkou Run Batch v levém horním rohu okna. Pokud šipka nezezelená, nebyly vyplněny všechny požadované vstupy. Výsledkem importu je trojrozměrná struktura .nii ve výstupní složce, se kterou budu dále pracovat.



Obrázek 5: Batch Editor DICOM import

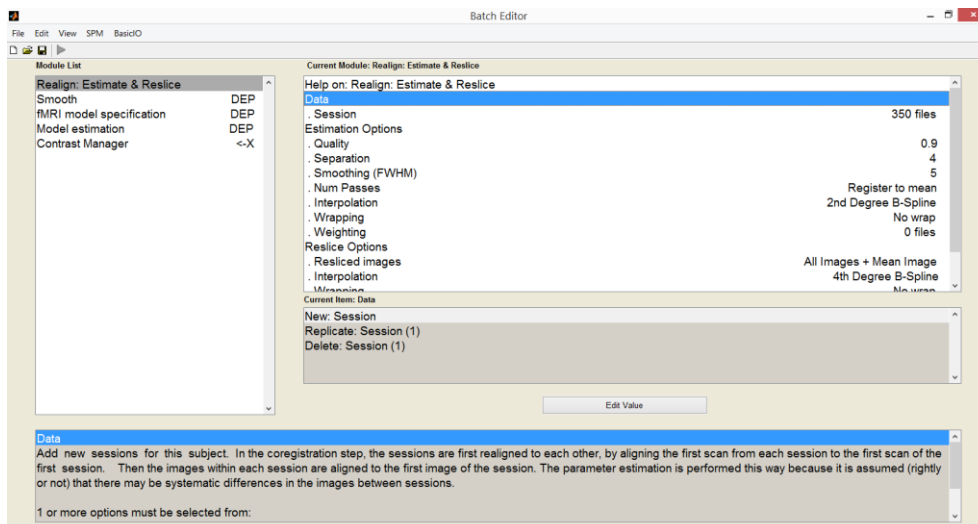


Obrázek 6: DICOM Import Modul



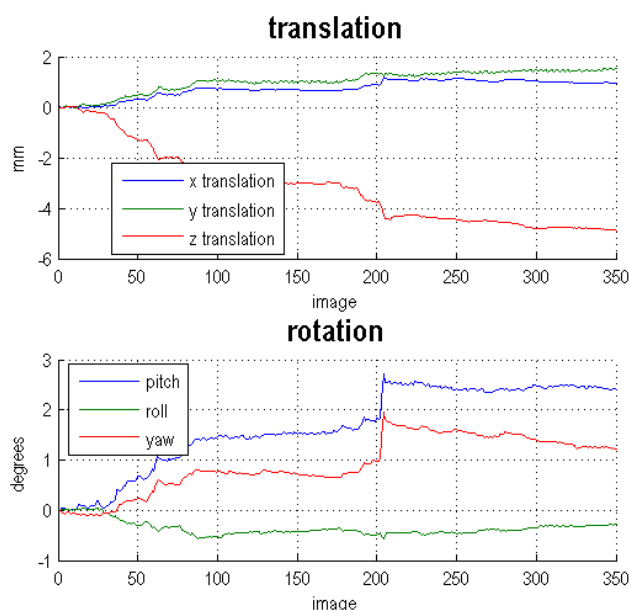
Obrázek 7: Příklad nastavení výstupní složky

Dále použijí soubor ofb.mat, od doc. Ing. Jaroslava Tintěry, CSc. Tlačítkem File, Load Batch otevřu matici. Tato matice obsahuje informace o designu studie a jejím následném statistickém hodnocení tzv. Batch.



Obrázek 8: Načtení matice ofb.mat obsahující Batch

První sekce Realign: Estimate&Reslice slouží k provedení prostorové transformace jednotlivých sérií snímků fMRI. Snímky jsou opatřeny hlavičkou obsahující čas a pořadí pořizení. Jelikož není mezi jednotlivými sekvencemi vyloučen pohyb pacienta uvnitř MRI skeneru je provedena transformace, která pomocí metody nejmenších čtverců provádí rotace a translace kolem os x, y a z. V tomto okamžiku procesu jsou všechny voxely fMRI studie na správných pozicích Kartézského souřadnicového systému, lze na nich provádět statistické testy. V sekci Session je potřeba nahrát data ze sekvence FMRI_OFB_MB4_I350_V01_0002 převedená do formátu NIFTI.



Obrázek 9: Transformace souřadnic jednotlivých snímků

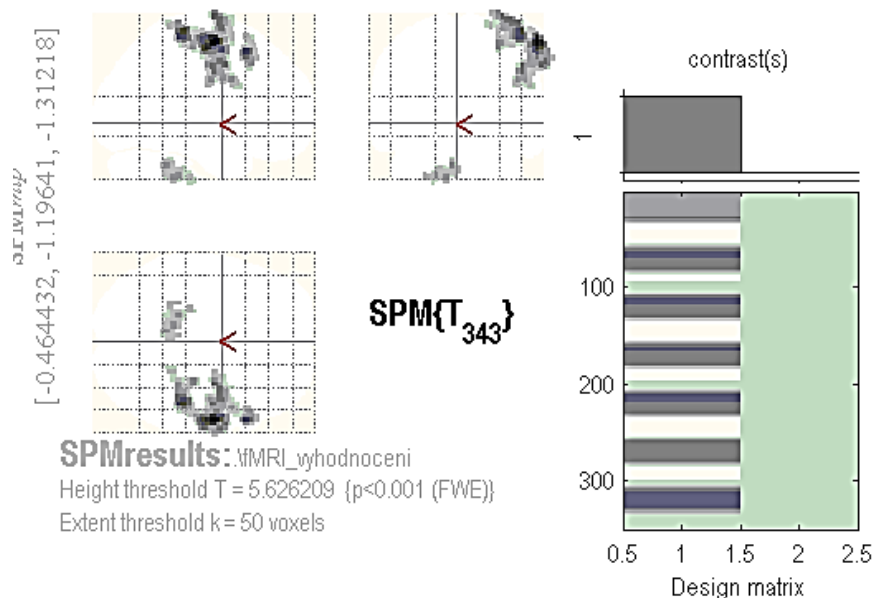
Sekce Smooth slouží k provedení konvoluce s Gaussovským jádrem požadované velikosti za účelem potlačení šumu. Tuto sekci nechávám v původním nastavení.

Část fMRI model specification obsahuje nástroje k provádění statistické analýzy fMRI dat. Statistické hodnocení používá obecný lineární model. Analýza se skládá z následujících kroků:

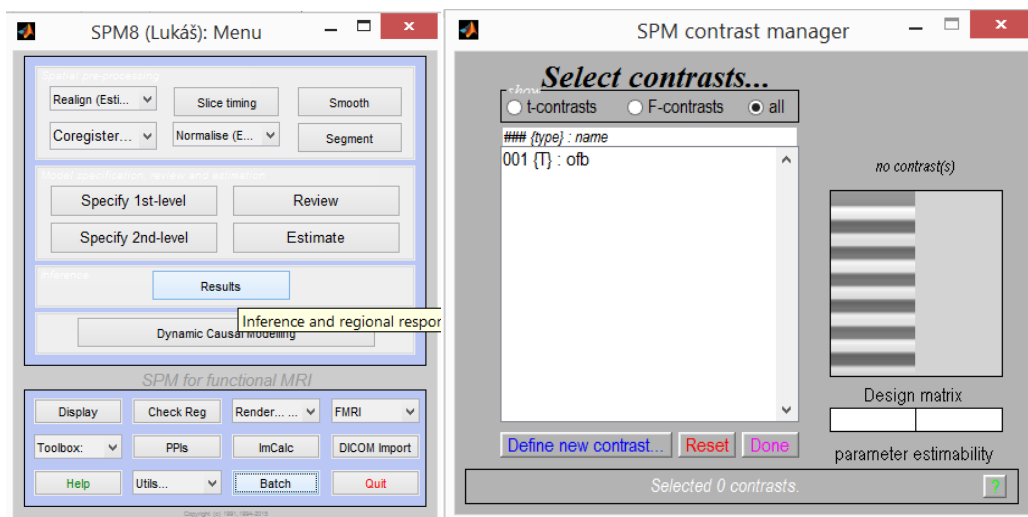
- Specifikace obecného lineárního modelu, konstrukční matice (Design matrix) X , fMRI dat a filtrů. Konstrukční matice definuje experimentální hypotézu, každý řádek matice představuje jeden sken a sloupec jednu vysvětlující proměnnou, pod kterou si můžeme představit například reakci na určitý podnět.
- Zjišťování výsledků využitím kontrastních vektorů za účelem vytvoření statistických parametrických map.

V této části se nastaví výstupní složka pro statistická data: statistika_fmri.

V sekci Model estimation je nastavena metoda výpočtu a zobrazení výsledku, kterou již nijak neupravuji. Contrast manager slouží pro nastavení parametrů T a F kontrastu, mohu změnit název kontrastní matice, name: ofb (orofaciální bolest) a musím nastavit hodnotu T -kontrastního vektoru na hodnotu {1}. Tímto jsem nastavil program pro vyhodnocení dat a mohu spustit analýzu zelenou šipkou (Run Batch) v levém horním rohu. Po proběhnutí výpočtu se vracím do SPM Menu a pokračuji volbou Results, vyberu matici SPM.mat ze složky statistika_fmri.



Obrázek 10: Výsledek statistického hodnocení



Obrázek 11: Hodnocení výsledků

V okně SPM contrast manager označím první řádek $001\{T\}: ofb$ a pokračuji stisknutím tlačítka Done. V následující tabulce zvolím Apply mask: none, Title for comparison: fMRI_Prijmeni, FWE p-value: 0,001, Extent threshold voxel: 50. Uložím výsledek statistického hodnocení Save Thresholded SPM jako Vysledek_Prijmeni.img. Soubory jsou uloženy ve složce statistika_fmri.

Celý proces opakuji pro každého pacienta. Vyhodnocené snímky fMRI se dále využijí v navigačním rameni a při tvorbě numerického modelu.

2.3 Popis terapie rTMS

Pacient seznámený s průběhem studie a podepsaným informovaným souhlasem podstupuje vstupní vyšetření, během něhož je zaznamenána kompletní anamnéza. Terapie rTMS je neinvazivní, nekonvulzivní, neuromodulační metoda mozkové stimulace. Samotný zákrok je relativně bezbolestný, někteří pacienti však mohou pociťovat jistý diskomfort. Absolutní kontraindikací jsou při působení silného magnetického pole rTMS kovové implantáty, aktivní implantabilní zdravotnické prostředky kardiostimulátory, neurostimulátory. Kontraindikovány mohou být také interferující psychofarmaka a antidepresiva. Pacient přichází na pracoviště rTMS, jeho osobní údaje a současná anamnestická data jsou před samotnou stimulací zaznamenána do karty. Lékař si připraví do navigačního ramene anatomické snímky, vyhodnocená data z fMRI a zadá osobní údaje pacienta. Pacient přechází do vyšetřovny vybavené polohovatelným křeslem (ANT Neuro SL4) [25], navigačním systémem ANT Neuro Visor2TM[25], stojanem se stimulační cívkou 70 mm Double Air Film Coil a stimulačnou jednotkou Magstim Rapid² [43]. Pacient se posadí do křesla, načež lékař nastaví křeslo do vhodné polohy, ve které má snadný přístup k pacientovi. Pacientovi nasadí bílou polyesterovou čepici sloužící k zaznamenání pozice navigační cívkou. Lékař dále nasadí pacientovi na hlavu navigační čelenku s pasivními

infračervenými markery. Nyní lékař umístí do zorného pole navigace pacienta s čelenkou, navigační cívku a ukazovátka za účelem kalibrace těchto pomůcek. Po úspěšné kalibraci je zapotřebí vyznačit referenční body na hlavě pacienta pomocí ukazovátka, díky tomu se nastaví souřadný systém shodný s importovanými snímky. Lékař vyznačí postupně Nasion, levý a pravý Tragus. Dále má lékař možnost přejíždět po hlavě pacienta ukazovátkem, zaznamenané body jsou proloženy přes MRI snímky, což vede ke zpřesnění modelu. Na obrazovce navigačního systému se nyní objeví řez, na němž je nutné pomocí posuvníku nastavit parametr algoritmu „Growing“ a morfologických operací, které jsou schopné odstranit jednotlivé vrstvy a zobrazit povrch mozku. V této chvíli má lékař k dispozici náhled, na kterém vidí aktivní oblasti mozku z fMRI, pozici navigační cívky na zjednodušeném modelu mozku pacienta a přibližné rozložení elektromagnetického pole. Dle údajů z navigace začne lékař určovat hodnotu trigger pointu, oblasti motoricky inervující musculus abductor pollicis brevis. Postupně lékař zvyšuje působící energii a pokud osm z deseti pulzů TMS spustí motorickou odpověď je určen takzvaný trigger point. Dále dochází k přesunu navigační cívky TMS na pozici aktivace lokalizované pomocí fMRI v sensorickém kortexu. Následuje zakreslení pozice navigační cívky na polyesterovou čepici. Poté odloží navigační cívku, na vyznačenou pozici umístí stimulační cívku rTMS a zafixuje klouby stojanu.

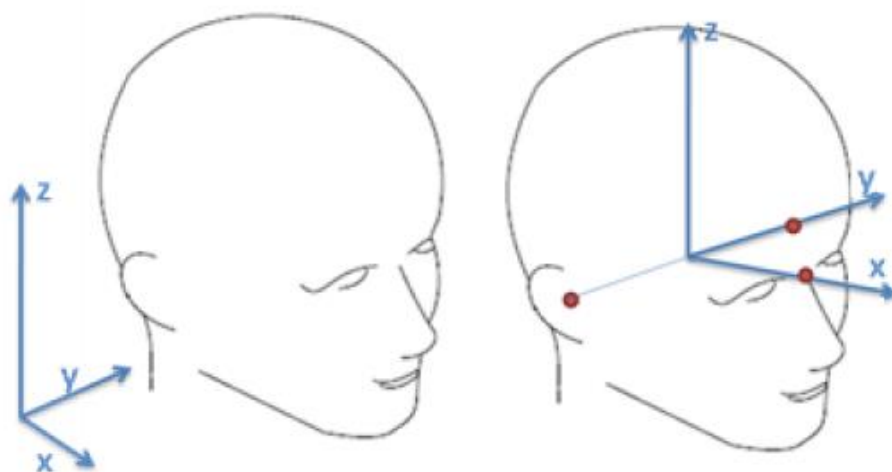
Dalším úkolem lékaře je nastavení samotného stimulátoru. Pro zkoumané mírnění bolesti byl zvolen režim théta burst stimulace na hodnotě energie 90 % motorického prahu. Frekvence tripletů je nastavena na nejvyšší možnou, obvyklá hodnota se pohybuje mezi 45–55 Hz. Doba trvání jednoho trainu je nastavena tak, aby obsahoval 110 pulzů, následuje co možná nejkratší chladicí pauza. Poté se celý cyklus šestkrát opakuje do dosažení 660 pulzů. Po ukončení terapie je pacient zkontrolován lékařem a odchází domů. Zvolený protokol by dle zkoumané hypotézy měl vést k vyřazení příslušných sensorických neuronů a snížení, či úplnému vymizení bolesti až na několik týdnů. Poté mohou lékaři terapii opakovat.



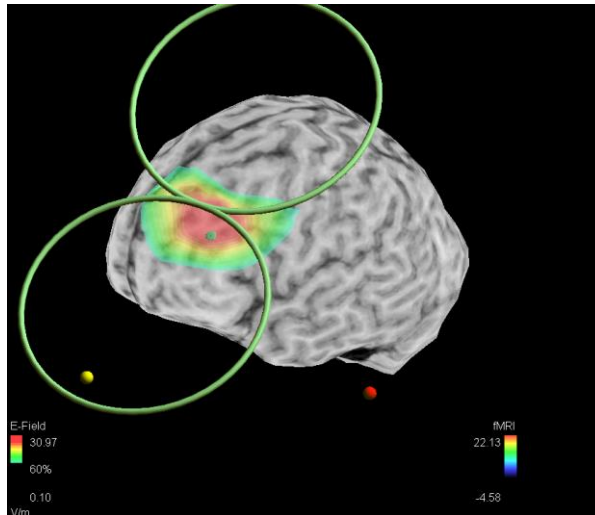
Obrázek 12: Navigační systém ANT Neuro Visor2™[25]



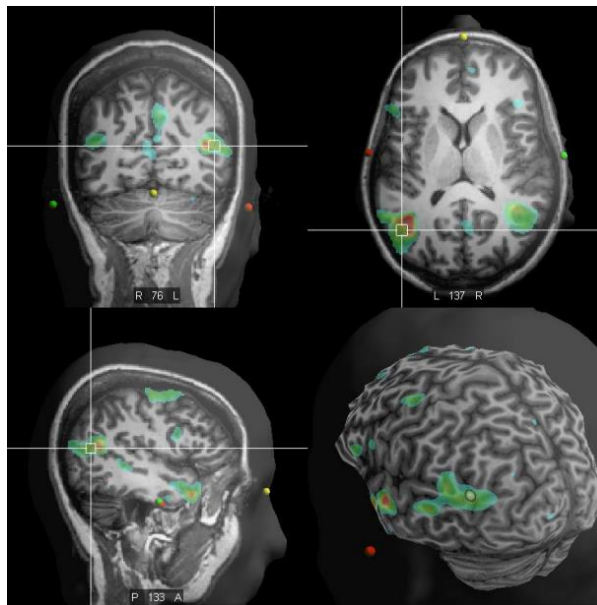
Obrázek 13: Navigační pomůcky Magstim D70mm Remote Control Coil, pero a pacientská čelenka (foto autor)



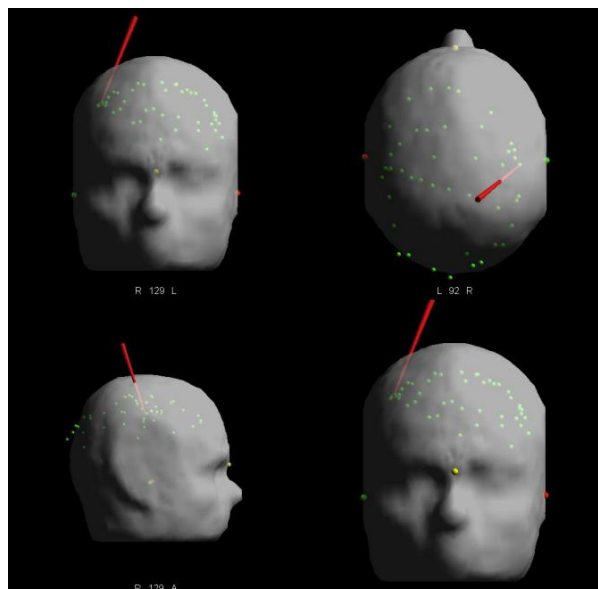
Obrázek 14: Význačné body Nasion, Tragi (Návod)[25]



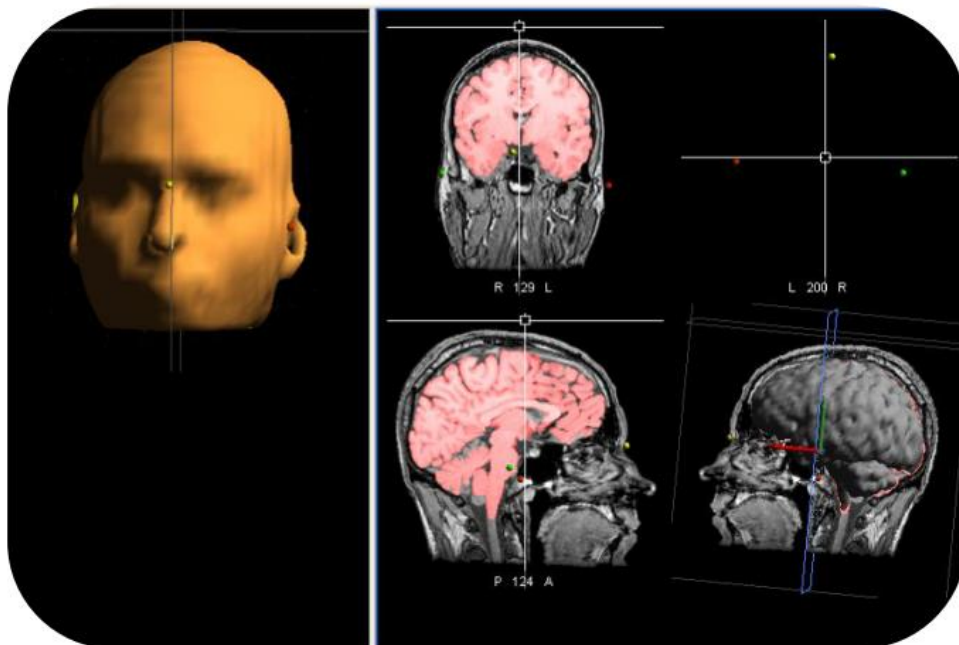
Obrázek 15: Ukázka pozice cívky (snímek obrazovky)



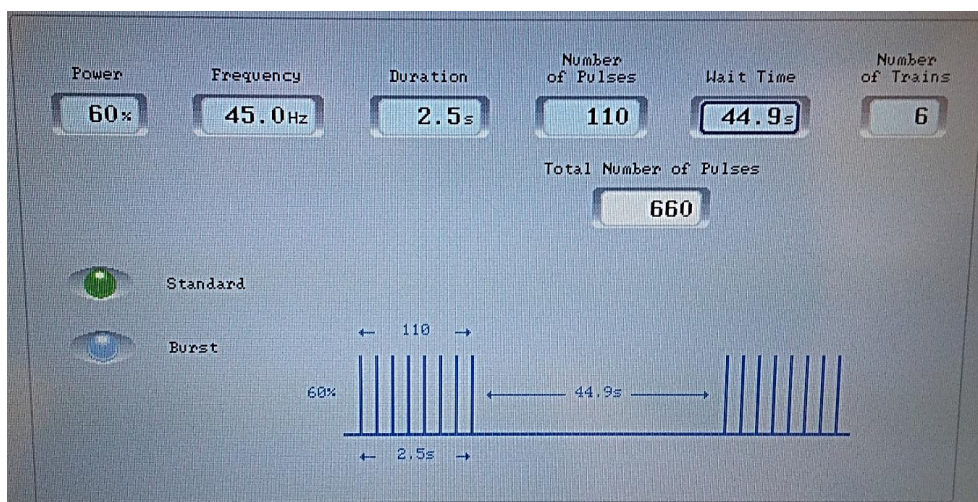
Obrázek 16: Zobrazení fMRI navigačním systémem (návod) [25]



Obrázek 17: Zpřesnění modelu (návod) [25]



Obrázek 18: Segmentace šedé hmoty mozkové automatickým algoritmem (návod)[25]



Obrázek 19: Nastavení stimulatoru Magstim Rapid² (foto autor)

2.4 Trojrozměrné skenování

Jako nástroj vhodný pro zachycení pozice stimulační cívky vůči hlavě pacienta byl nejlepší variantou vyhodnocen senzor KINECT for Xbox One od společnosti Microsoft. Na rozdíl od vyzkoušeného programu Photomodeler Scanner byl schopen vytvořit celistvý trojrozměrný model hlavy ve formátu, který lze importovat do simulátoru elektromagnetického pole Sim4Life 3.4. Senzor KINECT pracuje na principu triangulace matice infračervených bodů pomocí kamery a následné matematické rekonstrukci trojrozměrného modelu. KINECT lze připojit přes adaptér Microsoft Xbox KINECT adapter for Windows k přenosnému PC (Lenovo IdeaPad Y510P). Dále mohou pomocí programu KINECT Fusion Explorer pořizovat modely osob v reálném měřítku.

Přesnost trojrozměrného skenování bude ověřena pomocí měření modelů. Pro skenování tváří osob výrobce se doporučuje zvolit následující nastavení:

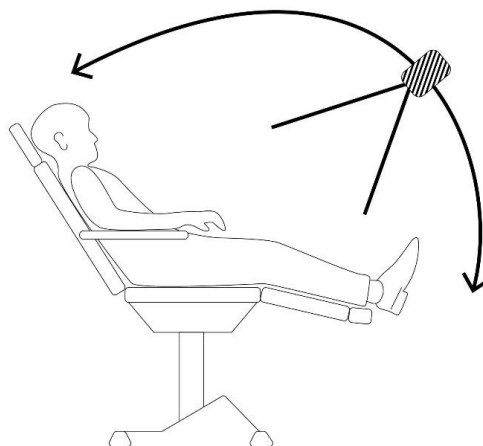
Tabulka 2: Nastavení programu KINECT Fusion Explorer

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



Obrázek 20: Senzor KINECT for Xbox One [44]

Ovládání programu je velmi jednoduché, stiskem tlačítka „Reset Reconstruction“ spustím nové skenování. Senzorem KINECT provedu pohyb okolo hlavy skenované osoby dle schématu na obrázku 21 a program zcela automaticky doplňuje jednotlivé části modelu. Barevná mapa v pravé dolní části obrazovky pomáhá při optimalizaci vzdálenosti od objektu. V levé části obrazovky mohu kontrolovat stav modelu a případně senzor KINECT zamířit na místo, kde není model vytvořen. Lepších výsledků jsem dosáhl při kratší době skenování, tj. do dvaceti sekund. Dále se mi osvědčilo snímat pacienta z jedné pozice, pouze pohybem senzoru, bez obcházení. Po dokončení skenování zvolím formát .stl a stisknu tlačítko „Create Mesh“. Model poté nahraji do programu 3D Builder s rozměrem v metrech a bez nabízené opravy geometrie uložím. Tento sken následně nahraji do simulátoru Sim4Life [45].



Obrázek 21: Schéma snímání 3D skenu pomocí senzoru KINECT for Xbox One

2.5 Segmentace snímků

Segmentace je obecně časově náročný proces vyžadující velkou interakci člověka s počítačem. Řada programů se snaží uživatelům práci usnadnit různými poloautomatickými funkcemi. Za účelem segmentace bylo vyzkoušeno několik programů. Program Freesurfer [46] je možné použít na počítačích s operačním systémem Linux nebo MacOS, již tento fakt zatěžuje potenciálního uživatele instalací jiného operačního systému. Freesurfer nabízí řadu standardních funkcí, avšak práce s ním je velmi pomalá a nedosahuje dobrých výsledků. Dalším vyzkoušeným programem byl 3D Slicer [31], který snižoval kvalitu vstupních snímků, segmentace tak byla velice časově náročná, krom standardních funkcí nabízí i některé poloautomatické, avšak výsledky na rozostřených snímcích nebyly použitelné. Posledním odzkoušeným programem byl iSeg [32] od společnosti Zurich MedTech, který je kompatibilní se simulátorem Sim4Life. Tento program nabízí standardní manuální funkce a řadu poloautomatických funkcí jako například metodu rozvodí (Watershed). V tomto programu se podařilo nasegmentovat hlavy několika pacientů a následně provést výpočet rozložení indukovaného elektrického pole. Program iSeg podporuje formát DICOM a NIFTI, které jsou v medicínském zobrazování často používané. Některé komerční i volně šiřitelné programy nabízí i automatické segmentace vybraných tkání, avšak program, který by byl schopen nasegmentovat celou hlavu pacienta nebyl do nedávné doby k dispozici [32, 47].

Řešení nabízí nový program Morphologically and Anatomically accurate Segmentation (MARS) [47]. Zpracování snímků magnetické rezonance, jejíž rozlišení v posledních letech klesá pod 1 mm^3 , dovoluje vytvářet realistické trojrozměrné modely lidských hlav. Takzvané dopředné modelování objemového vodiče je důležitým nástrojem při dalším výzkumu a vývoji metod EEG, TES, TMS, MWI. Spojením programů SPM [42], který provádí na datech z různých modalit statistické testy za účelem zamítnutí, či přijetí určité statistické hypotézy a MARS získávám automatický nástroj pro segmentaci založený na pravděpodobnosti prostorového rozložení jednotlivých tkání. Tento způsob segmentace není v současné době stoprocentně přesný a spolehlivý, avšak vykazuje vyšší přesnost segmentace, než algoritmy segmentující pouze některé tkáně a mnohem lepší výsledky, než manuální segmentace [47]. Účelem automatické segmentace je vytvoření trojrozměrného modelu hlavy, kterému budou dodány dielektrické parametry a může na něm být proveden výpočet rozložení elektromagnetického pole. Díky individuální anatomii, zdroji bolesti a rozdílné stimulační energii lze u pacientů očekávat různé rozložení elektrického pole. Z těchto výsledků poté vyhodnotím, v jaké hloubce a s jakou intenzitou elektrického pole došlo ke stimulaci oblasti vyznačené fMRI.

2.5.1 Automatická segmentace hlavy MARS

Prvním krokem pro generování modelů je získání přesně nasegmentovaných struktur hlavy pacienta, včetně mozkomíšního moku (CSF), lebky a měkkých tkání. Oblastí zájmu (FOV) je v tomto případě celá hlava. Současně dostupné programy pro automatickou segmentaci jsou zaměřeny pouze na segmentaci šedé a bílé hmoty mozkové, nedokáží přesně nasegmentovat mozkomíšní mok (CSF), lebku a kůži tak, aby byly jednotlivé tkáně hladké a lícovaly, což je důležité pro správnou funkci modelu a výpočet rozložení elektromagnetického pole. MARS je nástroj, který si klade za cíl tyto nedostatky odstranit. Program založený na přísném rozhodovacím modelu kombinuje intenzitní obrazový model, anatomický atlas (Anatomical prior – atlas) a morfologická omezení s použitím Markovo náhodných polí (MRF). Metoda byla testována na 20 simulovaných a 8 reálných anatomických modelech získaných magnetickou rezonancí v rozlišení 1 mm^3 . Použitím této metody byla získána lepší kvalita přechodů mezi jednotlivými tkáněmi, než při použití současných metod statistického parametrického mapování (SPM). S tímto nástrojem lze přesně a morfologicky správně provádět segmentaci lidské hlavy, která není postižena anatomickými lézemi. Kód a data jsou plně implementovány do programu SPM8 [42], který je volně šiřitelný [47].

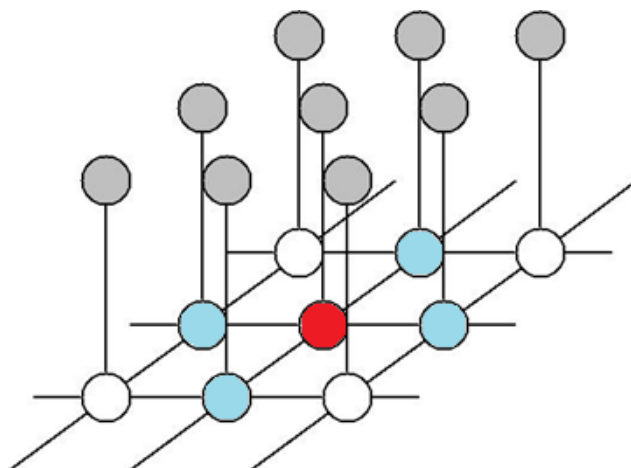
Popis segmentace MARS

Metoda je založena na pravděpodobnostním modelu. V první iteraci jsou data na zkoumaném intenzitním snímku porovnávána s průměrným snímkem, který informuje o rozložení jednotlivých tkání takzvaný TPM (Tissue probability map), volně přeloženo mapa pravděpodobnosti výskytu tkání. Tento snímek vzniknul při učení modelu na reálných a simulovaných datech, tudíž byla k dispozici informace o typu tkáně na pozici voxelu i původní anatomický intenzitní snímek. Program pomocí opakovaných iterací přiřazuje každý voxel určité tkáni, která má v tomto místě nejvyšší hodnotu pravděpodobnosti. Poté probíhá aktualizace vstupních parametrů a model se dále upravuje. Voxel je nejprve zkoumán z hlediska intenzity jasu, dále pokračuje algoritmus kontrolou okolí, které má také vliv na výpočet výsledné hodnoty pravděpodobnosti výskytu dané tkáně. Program zkoumá šestiokolí daného voxelu ve trojrozměrném prostoru a dle intenzity jasu okolních voxelů upravuje koeficienty rovnice v následující iteraci. Tato operace se nazývá výpočtem Local TCM (Tissue correlation map), volně přeloženo místní korelační mapa tkání. Tento krok zabraňuje vzniku diskontinuit jednotlivých tkání, avšak jeho výpočet je časově náročný, a proto je zvoleno pouze malé okolí. Uživatel má v tomto ohledu možnost nastavit vliv pravděpodobnostního příspěvku (anatomického atlasu) pomocí konstanty β . Konečné přiřazení voxelu konkrétní tkáni probíhá na principu Markovových náhodných polí. Je tedy porovnávána informace o typu tkáně sousedících voxelů a typu tkáně, který se na tomto místě má vyskytovat dle informace z TPM statisticky nejpravděpodobněji. Jak již bylo zmíněno, vliv TPM lze nastavit parametrem β , poté dochází k výpočtu maxima pravděpodobnosti a zařazení voxelu do tkáně.

Při segmentaci se snažíme jasně identifikovat následující typy tkání: šedou hmotu mozkovou, bílou hmotu mozkovou, mozkomíšní mok, lebku, kůži a případně vzduchové dutiny. Model dále zavádí určitá zjednodušení, která přiřazují voxely s různými hodnotami intenzity šedi do stejné kategorie (tkáně). Například lebeční kost obsahuje část kompaktní a spongiózní, i když mají na obraze jiné vlastnosti, program je zařadí do stejné kategorie (kost), toto zjednodušení využívá většina segmentačních programů. Model nyní dosáhl jistého stupně abstrakce, avšak výsledky nejsou natolik dobré, aby se z těchto dat podařilo vymodelovat odpovídající objemový vodič. Program dále předpokládá, že některé morfologické kombinace jsou zkrátka nemožné, z tohoto důvodu zavádí matici C , která eliminuje některé kombinace sousedících voxelů. Matice C je označována jako Global TCM (Global Tissue Correlation Map), volně přeloženo korelační mapa tkání v celém prostoru výpočtu. Touto operací se odstraňuje velký počet nepřesností, se kterými by klasické metody založené na prahování jasového profilu neodvedly dobrou práci. Působením lokálního TCM uvnitř tkání a globálního TCM na okrajích tkání vzniká nová, pravděpodobnostní mapa rozložení tkání. Po provedení dalších úprav skriptem `mysegment.m` [48] a následné binarizaci vlastním skriptem `nii2dcm.m` dostávám velmi dobře předzpracovaný obraz, který vyžaduje pouze malé úpravy v programu `iSEG` a je využitelný pro výpočet rozložení elektromagnetického pole v simulátoru `Sim4Life`.

$$\mathbf{C} = \begin{array}{c} \text{GM} \\ \text{WM} \\ \text{CSF} \\ \text{skull} \\ \text{scalp} \\ \text{air} \end{array} \begin{array}{c} \text{GM} \\ \text{WM} \\ \text{CSF} \\ \text{skull} \\ \text{scalp} \\ \text{air} \end{array} \begin{bmatrix} d_1 & c_1 & c_2 & 0 & 0 & 0 \\ c_1 & d_2 & c_3 & 0 & 0 & 0 \\ c_2 & c_3 & d_3 & c_4 & c_5 & 0 \\ 0 & 0 & c_4 & d_4 & c_6 & c_7 \\ 0 & 0 & c_5 & c_6 & d_5 & c_8 \\ 0 & 0 & 0 & c_7 & c_8 & d_6 \end{bmatrix}.$$

Obrázek 22: Matice C [47]



Obrázek 23: Princip Markovo náhodných polí ve 2D. Informace z pravděpodobnostního modelu vyobrazena nad pixely (šedá), zkoumaný pixel (červená) informace ze čtyřokolí (modrá) [49]

Další výhodou MARS je široké spektrum vstupních dat, program je schopný segmentovat snímky magnetické rezonance T1 i T2 vážené, sagitální i transverzální řezy. Dále je zde možnost segmentovat i snímky z výpočetní tomografie (CT), za použití příslušné pravděpodobnostní mapy [47].

Pracovní postup při automatické segmentaci MARS

Stahování a rozbalení potřebného software:

- Matlab R2014a [41]
- SPM 8 [42]
- SPM_updates_r6313 [42]
- MARS [47]
- mysegment.m [48]
- nii_tool [50]

Ve správci souborů přesunu složku s programem MARS do složky SPM_updates_r6313/toolbox.

HDW	23. 1. 2015 14:31	Složka souborů
<input checked="" type="checkbox"/> mars	11. 4. 2017 15:25	Složka souborů
MEEGtools	23. 1. 2015 14:31	Složka souborů
mixture	23. 1. 2015 14:31	Složka souborů

Obrázek 24: Umístění složky mars ve složce SPM_updates/toolbox

Tímto jsem nastavil programu SPM přístupovou cestu k programu MARS a budu jej moci ovládat skrze grafické rozhraní SPM. Dále pokračuji spuštěním Matlabu R2014a do okna Command Window zapíši příkaz:

```
>>addpath C:\Users \Documents \Matlab \SPM8_updates_r6313
```

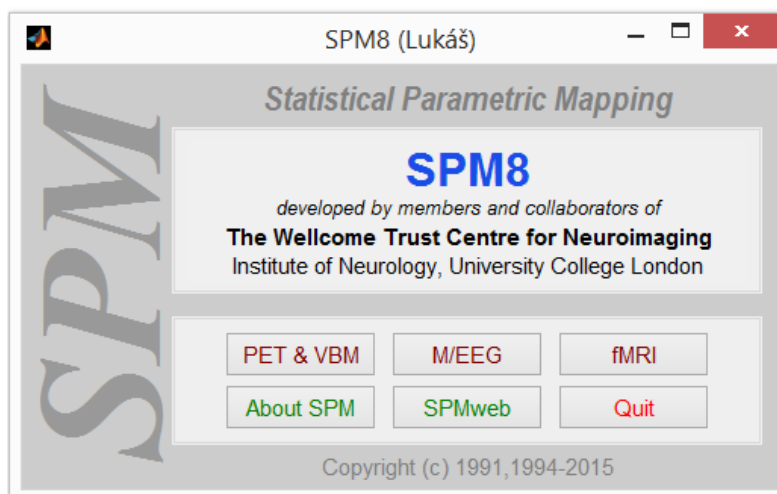
, který nastaví cestu ke složce aktualizací SPM_updates_r6313 a příkaz:

```
>>spm_update
```

Tento příkaz provede aktualizaci SPM na nejnovější verzi SPM8. Dále zapíše příkaz:

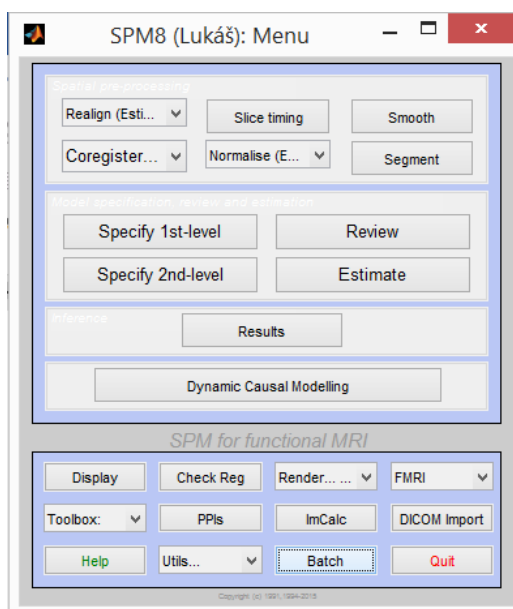
```
>> spm
```

Následně dojde ke spuštění programu SPM a inicializaci grafického prostředí



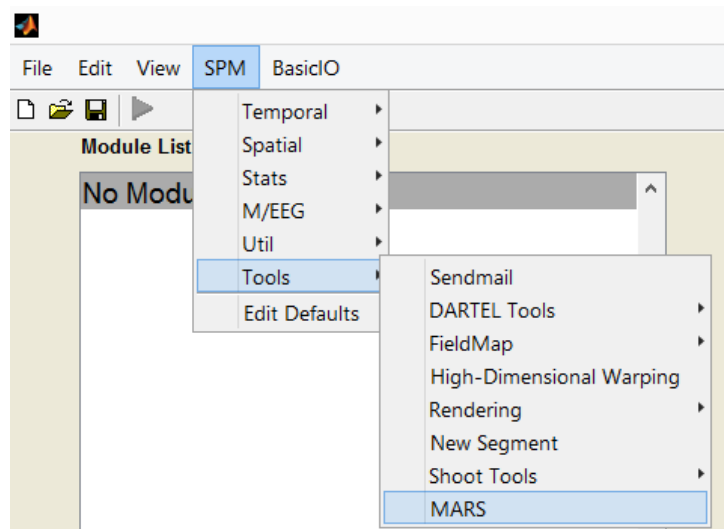
Obrázek 25: Grafické rozhraní programu SPM

Dále pokračuji volbou fMRI a přecházím do následující nabídky:

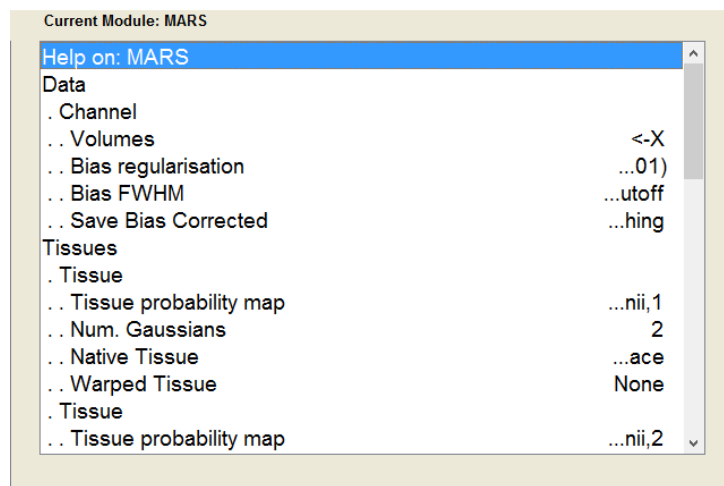


Obrázek 26: Nabídka fMRI

Nyní provedu import anatomické sekvence T1 transverzálních snímků ve formátu DICOM a jejich převod do formátu NIfTI stejným způsobem jako při vyhodnocování fMRI. Výsledkem importu je opět trojrozměrná struktura .nii ve výstupní složce, se kterou budu dále pracovat. Nyní přejdu stisknutím tlačítka Batch do okna Batch editor a pokračuji volbou SPM, dále Tools a MARS.



Obrázek 27: Batch editor, MARS



Obrázek 28: Current Module: MARS

V okně Current Module: MARS, zadám do položky Volumes importovaný NIfTI soubor. Ostatní položky nechávám v původním nastavení. Parametr *Bias regularisation*, určuje míru šumu, která je způsobena nehomogenitami magnetického pole skeneru. Parametr FWHM také souvisí s nehomogenitami magnetického pole skeneru a pokud jsou tyto nehomogenity velké musíme zvolit malou hodnotu FWHM. Dále je načtena pravděpodobnostní mapa tkání TPM. Na konci seznamu lze také nastavit parametr β , který upravuje vliv lokální korelační mapy tkání (local TCM). Posledním parametrem je nastavení prahu konvergence na hodnotu 10^{-4} . Proces spustím pomocí zelené šipky Run batch. Vývoj procesu lze sledovat ve stavovém okně SPM8. Výsledkem je šest souborů ve tvaru c1.nii–c6.nii, ve kterých jsou obsaženy jednotlivé pravděpodobnostní mapy nasegmentovaných tkání. Míra pravděpodobnost výskytu je opět kódována pomocí stupňů šedi.

Funkce `mysegment.m` [48], snižuje poréznost CSF, zjemňuje okraje jednotlivých tkání, odstraňuje samostatné voxely tkání, jednoznačně přiřazuje vyšším hodnotám pravděpodobnosti danou tkáň a binarizuje pravděpodobnostní mapy. Pro spuštění funkce nastavím cestu ke složce,

kde se nachází nasegmentované tkáně. Spustím funkci mysegment.m zapsáním příkazu do Command Window, první argument funkce je cesta k nasegmentovaným tkáním, druhý argument je název tkání bez předpony c1–c6. Výsledkem je šest souborů .nii s předponou mask.

```

Command Window
New to MATLAB? See resources for Getting Started.
>> mysegment('C:\Users\Lukáš\Desktop\tkane', 's930826196300050000100017601');
loading data...
smoothing GM...
smoothing WM...
smoothing CSF...
smoothing bone...
smoothing skin...
smoothing air...
creating binary masks...
fixing CSF continuity...
removing disconnected voxels for GM...
removing disconnected voxels for WM...
removing disconnected voxels for CSF...
removing disconnected voxels for bone...
removing disconnected voxels for skin...
removing disconnected voxels for air...
generating and labeling empty voxels...
removing outside air...
saving results...
DONE! (results were saved as mask_gray.nii, mask_white.nii, mask_csf.nii, mask_bone.nii, mask_skin.nii, mask_
fx >> |

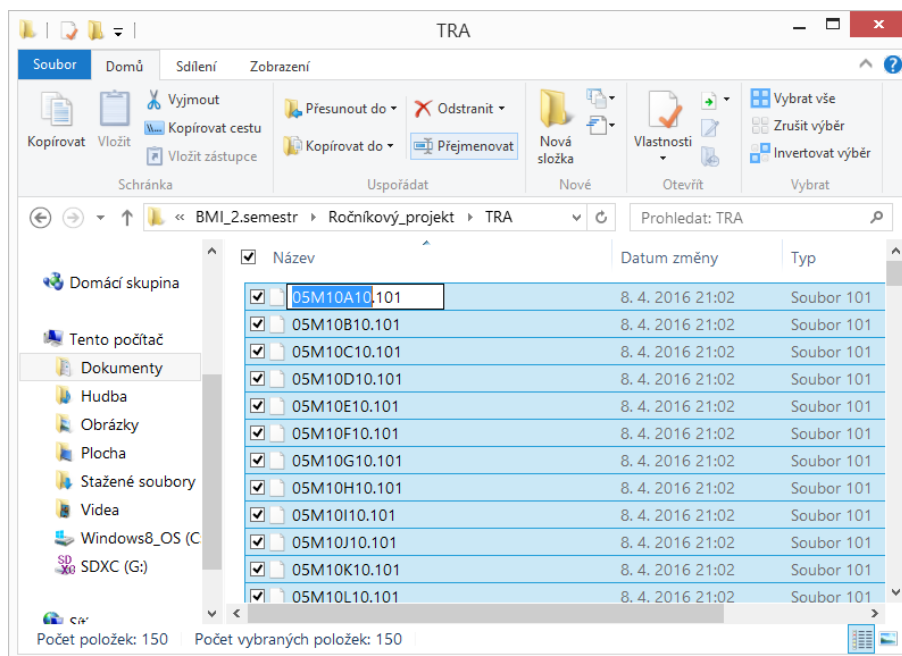
```

Obrázek 29: Spouštění funkce mysegment.m a následný průběh

mask_air.nii	29. 4. 2017 21:16	Soubor NII	11 265 kB
mask_bone.nii	29. 4. 2017 21:16	Soubor NII	11 265 kB
mask_csf.nii	29. 4. 2017 21:16	Soubor NII	11 265 kB
mask_gray.nii	29. 4. 2017 21:16	Soubor NII	11 265 kB
mask_skin.nii	29. 4. 2017 21:16	Soubor NII	11 265 kB
mask_white.nii	29. 4. 2017 21:16	Soubor NII	11 265 kB

Obrázek 30: Výstup funkce mysegment.m

Pro jednoduchý import výsledků do simulátoru Sim4Life je vhodné složit všechny tkáně zpět do jednoho snímku, kde každá tkáň bude charakterizována odlišným stupněm šedi. Pro zajištění plné kompatibility se Sim4Life je vhodné převést snímky zpět na formát DICOM. Novější verze Sim4Life 3.4 a iSEG 3.8 nemá s importem souborů NIFTI již problémy, ke kterým v minulosti docházelo. Ke sloučení snímků a převodu na formát DICOM slouží skript nii2dem.m. Pro jednodušší práci se skriptem mohou s výhodou přejmenovat původní anatomické snímky ve formátu DICOM pomocí funkce přejmenovat, která je implementována přímo ve WINDOWS 8 a novějších verzích. Označím všechny souborů (Ctrl + A) a volbou přejmenovat (F2) v horní liště označím první soubor, který pojmenuji příjmením pacienta, výsledkem jsou soubory např. Malena(1).101 až Malena(n).101, kde n je počet řezů.



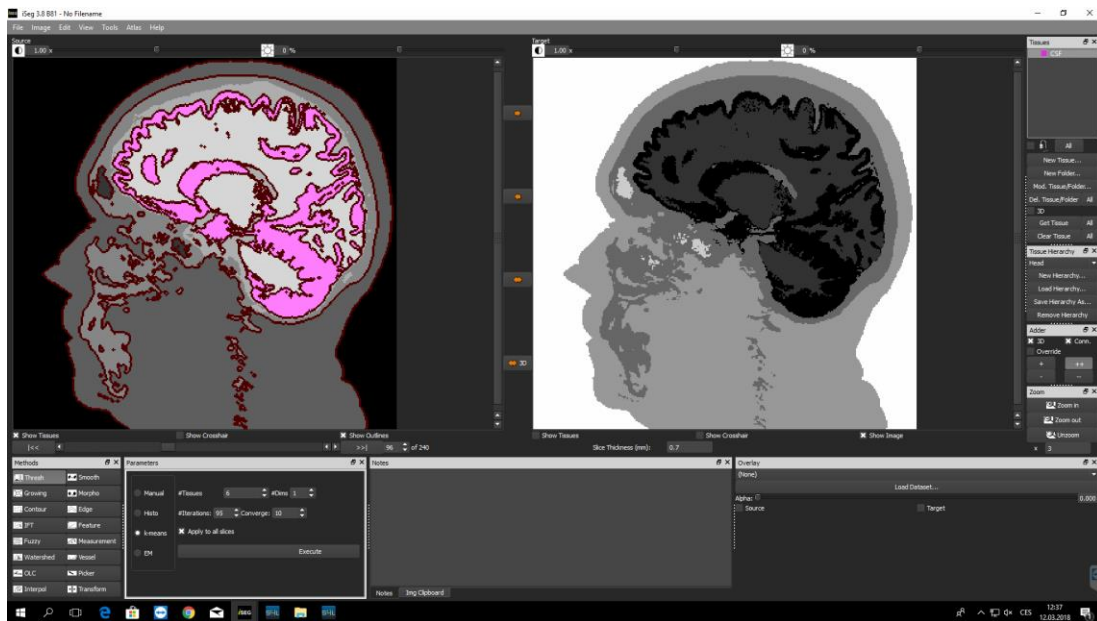
Obrázek č. Obrázek 31: Přejmenování původních anatomických snímků

V Matlabu R2014a spouštím skript po sekcích pomocí tlačítka Run Section. Skript nejprve načte nasegmentované tkáně, dále nastaví zvolený stupeň šedi. Obrazové matice sečte, převede na formát DICOM a přidá hlavičky původních DICOM snímků, abych neztratil informaci o pořadí jednotlivých snímků. Skript také dokáže ukládat snímky ve formátu NIFTI. Snímky ve formátu DICOM lze nyní importovat do programu iSEG přes simulátor Sim4Life.

Segmentace v prostředí iSEG

Spouštím Sim4Life 3.4 stisknutím tlačítka Import v levém horním rohu provedu výběr prvního snímku segmentované sekvence nazvané segmentation1–segmentation240. V následujícím dialogovém okně volím možnost Use Dicom Spacing, čímž dojde k importování celé sekvence. V levém sloupci ve stromu Explorer označím položku segmentation1 a v horní liště volím možnost Image Tools – Segmentation Group. Poté opět ve stromě Explorer ve složce Segmentation Group volím LabelField, následně Image Tools – iSEG. Spouští se software iSEG, nejprve vytvořím složky pro jednotlivé tkáně v pravém sloupci Tissues – New Tissue. Tkáně pojmenuji a přiřadím každé originální barvu. Tkání bude celkem šest kůže (Skin), lebka (Skull), mozkomíšní mok (CSF), šedá hmota mozková (GM), bílá hmota mozková (WM) a vzduch (Air). V levém dolním rohu ve složce Methods zvolím prahování Thresh. Zde s výhodou použiji prahování k-means, volím parametr $\#Tissues$ a nastavím počet tkání na sedm, alternativně lze použít metodu Histo založenou na prahování histogramu. Dále volím možnost Apply to all slices a tlačítkem Execute provedu prahování. V pravém sloupci v oddílu Adder zvolím možnosti 3D, Conn. a ++. Tlačítko 3D aktivuje funkci přiřazující všechny voxely se stejnou hodnotou jasu ve všech snímcích. Tlačítko Conn., přiřazuje v jednom snímku pouze ohraničenou oblast se stejnou

hodnotou jasu. Tlačítkem ++ vyznačím jednotlivé tkáně vždy s aktivovanou složkou v oddílu Tissues.



Obrázek 32: Pracovní plocha iSEG 3.8 s jednou vyznačenou tkání

Dále využívám funkci zámku pod seznamem tkání v oddílu Tissues sloužící k ochraně proti nechtěnému umazání tkáně a algoritmy ze skupiny Methods – OLC.

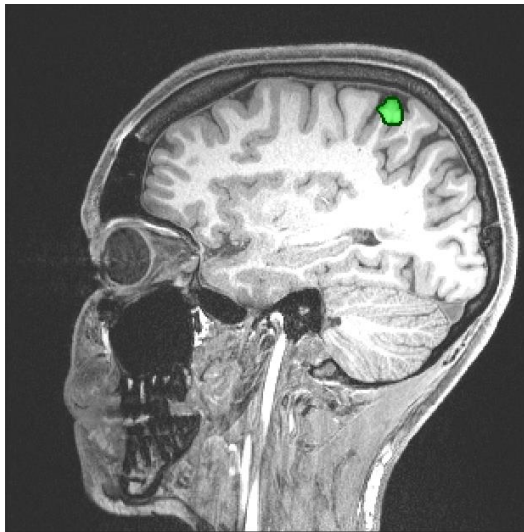
- Brush – zaslouží k mazání, nebo naopak doplňování chybějících tkání.
- Fill Holes – zaplní mezery uvnitř jedné tkáně o definovaném rozměru.
- Remove Islands – odstraní samostatné skupiny pixelů o definované velikosti.
- Fill Gaps – zaplní mezery mezi jednotlivými tkáněmi.
- Fill All – vyplní všechny mezery zvolenou tkání

Pomocí těchto nástrojů znovu projdu celou sekvencí snímků, opravím diskontinuity, případně chyby vzniklé automatickou segmentací. Průběžně výsledky si mohu prohlédnout pomocí nástroje 3D volume view tissue. Nejprve musím v oddílu Tissues po otevření dialogového okna tkání, které nechci kontrolovat nastavit parametr *Transparency* na hodnotu nula. Naopak u kontrolované tkáně nastavuji parametr na 100. Projekt uložím volbou File – Save Project, případně vytvořím kopii Save Project Copy as. Tímto je segmentace tkání hlavy dokončena.

2.5.2 Segmentace aktivací fMRI

Oblasti, které byly pomocí SPM 8 označeny jako aktivní jsou nyní vyznačeny ve snímcích ve formátu NIfTI. Nová verze programu Iseg 3.8 od společnosti Zurich Medtech AG dokáže tato data importovat a provést s nimi segmentační úlohu.

Data importuji volbou File – Open – Open NIfTI a vybereme data fMRI pro konkrétního pacienta. Nyní se na obrazovce nachází pouze snímky aktivovaných oblastí. Abych se ve snímcích zorientoval je potřeba tento obraz překrýt anatomickou T1 sekvencí. V pravém dolním rohu aplikace se nachází oddíl Overlay, zvolím Load Dataset a vyberu T1 sekvenci stejného pacienta. Poté zaškrtnu možnost Source a nastavím hodnotu parametru *Alpha* tak, abych na obrazovce viděl aktivované oblasti a anatomický snímek. Hodnota parametru *Alpha* je velice malá řádově tisíciný až setiny. Dalším krokem je nastavení prahu pro segmentaci, v levém dolním rohu volím Thresh – *Manual*. na prvním snímku nastavím hodnotu 7 % z rozsahu stupnice. Tato hodnota je nastavena u všech pacientů a odstraňuje ze snímků většinu šumu. Artefakty na snímcích vznikají z podstaty metody fMRI, tou je změna zastoupení oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu. Ke změně může dojít nejen v oblasti zájmu, ale také v okolí velkých cév, aktivních svalů, případně míst, kam nemohla plně proudit krev. Artefakty se vyskytují v okolí sluchátek chránících sluch, oblasti, kde se pacient opírá o podložku, případně v oblastech svalů hlavy, obličeje a krku. V této fázi procesu vyznačuji oblast aktivace umístěné pod stimulační cívkou. Pokračuji v pravém sloupci programu Adder, zvolím následující funkce 3D, Conn. a ++. Tlačítkem ++ přidám vyraňovanou oblast, čímž je segmentace dokončena.



Obrázek 33: Snímek MRI s vyznačenou aktivací fMRI v programu iSEG

2.6 Simulace elektromagnetického pole Sim4Life 3.4

2.6.1 Teorie výpočtu elektromagnetického pole

Pro simulaci rozložení elektromagnetického pole v mozku pacienta používám simulátor elektromagnetického pole:

- Sim4life 3.4 [51]
 - Electromagnetic Field – Low Frequency (EMLF)
 - Magneto Quasi Static

Simulátor Sim4life využívá pro výpočet veličin elektromagnetického pole kvazistacionární aproximaci. Výpočet Maxwellových rovnic probíhá ve frekvenční oblasti. Řešič provádí výpočet dle Biotova-Savartova zákona, který je založen na metodě konečných prvků pro skalární potenciál. Pro zavedení kvazistacionární aproximace a následný výpočet podle Ampérova zákona musí výpočetní oblast splňovat následující podmínky [51]:

$$|\omega^2 \tilde{\epsilon} \mu d^2| \ll 1 \leftrightarrow \left(\frac{d}{\lambda}\right)^2 \ll 1, \quad (2.1)$$

$$\omega^2 \sigma \mu d^2 \ll 1, \quad \omega \sigma \mu d^2 \ll 1, \quad (2.2)$$

kde ω je uhlová frekvence, $\tilde{\epsilon}$ komplexní permitivita, μ permeabilita, d je největší rozměr hrany výpočetní buňky, λ vlnová délka a σ vodivost. Protože jsou výpočetní podmínky splněny, Ampérův zákon se poté zredukuje do tvaru:

$$\nabla \times \frac{1}{\mu} \nabla \times \vec{A} = \vec{j}_0, \quad (2.3)$$

kde A značí vektorový potenciál \vec{j}_0 proudovou hustotu zdroje. Zde Vektorový potenciál \vec{A} , je magnetostatický vektorový potenciál \vec{A}_0 , který je kompletně odseparován od elektrického pole \vec{E} . Pokud navíc $\mu \equiv \mu_0$ přes celou doménu Ω , kvazistatický vektorový potenciál \vec{A}_0 může být vypočten z Biotova-Savartova zákona:

$$\vec{A}_0(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_{\Omega} \frac{\vec{j}_0(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3\vec{r}', \quad (2.4)$$

kde \vec{r} je polohový vektor. Pokud $\vec{j}_0 \neq 0$ statický vektorový potenciál \vec{A}_0 byl vyvolán proudovou hustotou zdroje \vec{j}_0 a může být vypočten již zmíněným Ampérovým zákonem. Pokud je ve výpočetní oblasti Ω splněna podmínka $\mu \equiv \mu_0$ dochází k výpočtu vektorového potenciálu Biotovým-Savartovým zákonem. Celkové elektrické pole může být vypočteno ze znalosti potenciálové kontinuity pro uzavřené proudové smyčky $\nabla \cdot \vec{j}_0 = 0$, poté získáváme:

$$\nabla \cdot \tilde{\epsilon} \nabla \phi = -\vec{j}_0 \nabla \cdot (\tilde{\epsilon} \vec{A}_0) \quad (2.5)$$

Řešič využívá rovnici pro Ohmický proud, která se zjednoduší do tvaru:

$$\nabla \cdot \sigma \nabla \phi = -\vec{j}_0 \nabla \cdot (\sigma \vec{A}_0). \quad (2.6)$$

Všechny hraniční podmínky jsou nastaveny jako nulové Neumannovy hraniční podmínky, tj. veškerý tok mizí. Tento řešič počítá především reálné složky zkoumaného indukovaného elektrického pole v numerickém modelu. Elektrické pole je vypočteno pouze ve ztrátových doménách ($\sigma \neq 0$), zatímco intenzita magnetického pole je vypočtena všude. Proto výchozí mřížka pokrývá pouze ztrátové domény. Řešič používá vektorový potenciál \vec{A}_0 , kterým pomocí

Trikubické interpolace vypočte hodnoty intenzity elektrického (\vec{E}), magnetického pole (\vec{H}) a magnetické indukce (\vec{B}). Není-li vektorový potenciál specifikován, je řešení vypočteno pomocí Biotova-Savartova zákona. Pokud jsou splněny uvedené podmínky v celé výpočetní oblasti, lze využít tuto metodu k výpočtu veličin popisující elektromagnetické pole [51].

2.6.2 Nastavení simulátoru Sim4Life 3.4

Hlavní výhodou simulátoru elektromagnetického pole Sim4Life je schopnost importovat širokou škálu formátů z CAD softwarů, propojení se segmentačním softwarem iSEG a rychlost výpočtu. Další významnou výhodou Sim4Life je nástroj Move umožňující na rozdíl od nástrojů Rotate, Translate v Comsol Multiphysics 5.1 jednoduchou translaci a rotaci simulační geometrie v reálném čase. Významnou změnou od verze Sim4Life 2.2 jsou šablony pro jednoduchou tvorbu spirál, cívek nebo antén. Verze 3.4 přináší také nový řešič na jehož vývoji, potažmo připomínkování jsem se s vedoucím podílel. Tento řešič je schopný provést výpočet se složitými proudovými zdroji na komplikované geometrii.

Vytvoření tkání a import modelů

Z programu iSEG se vracím zpět do simulátoru Sim4Life 3.4, volím ve stromu Explorer LabelField a následně v horní liště Image Tools – Generate Surfaces. V dialogovém okně Surface Extraction volím možnost Select Tissues a vyberu šest tkání z programu iSEG. Dále je zde možnost nechat tkáň vyhladit. Snímky s rozlišením $0,7 \text{ mm}^3$ už jsou příliš jemné a jádro konvoluční matice na ně nemá žádný vliv, proto spouštím operaci tlačítkem Run. Proces vytváření tkáně trvá několik hodin. Výsledkem jsou jednotlivé trojrozměrné modely tkání pacientů.

Dále tlačítkem Import v horní liště nahraji další součásti modelu, jedná se o model stimulační cívky 70 mm Double Air Film Coil ve formátu .stl [52] a trojrozměrné skeny pacientů taktéž ve formátu .stl. Nyní importuji aktivaci fMRI, operaci provedu opět tlačítkem Import. Importuje se struktura iSegu LabelField, ze které funkcí Generate Surfaces vytvořím trojrozměrné těleso. Nyní přichází časově náročná část koregistrace (slícování) jednotlivých modelů. Jelikož Sim4Life importuje s modely i souřadnicový systém ve kterém byly vytvořeny, nelze jednoduše nastavit všem modelům nulové souřadnice, při kterých by se nacházely v počátku. Nulové souřadnice nastavím modelu hlavy a fMRI aktivaci, ostatní modely koregistruji pomocí nástroje Move, kterému lze nastavit krok rotace $0,1^\circ$ a translace $0,1 \text{ mm}$. V prvním kroku slícuji nástrojem Move trojrozměrný sken pacienta s kůží modelu hlavy dle polohy očí, úst a nosu. Do složky stimulační cívky vložím cívky vytvořené funkcí Template v horním řádku, volím Coil a přecházím do okna Coil Editor. Volím následující parametry:

Tabulka 3: Parametry vinutí proudového zdroje

Spatial Configuration	Flat
Shape Configuration	Circular
Figure	Spiral
<i>Outer Radius (mm)</i>	45
<i>Inner Radius (mm)</i>	27
<i>Number of Turns (-)</i>	9
<i>Number of layers (-)</i>	1
<i>Spacing between layer (mm)</i>	1

Potvrzením se vytvoří cívka, ve stromě Explorer pravým tlačítkem myši zvolím možnost Clone a vytvořím druhou cívku. Tyto cívky následně orientuji tak, aby se překrývali s vinutím modelu importované stimulační cívky. Dále označím celou složku cívky a pohybuji s celou sestavou, kterou nastavím vůči hlavě do pozice zachycené 3D skenem.

Pokud vyberu ve stromě Explorer aktivaci z fMRI (ACT) a šedou hmotu mozkovou (GM) lze pozorovat, že aktivace zasahuje i mimo šedou hmotu mozkovou. Lékaře zajímá pouze aktivita mozku v šedé kůře mozkové, a proto provedu operaci průnik, která odstraní přebytečné části. Jelikož jsou původní tkáně z programu iSeg chráněné proti nechtěnému přepisování je nutné provést jejich naklonování volbou Clone. Tyto kopie lze dále upravovat. Provést průnik celé GM a ACT je pro počítač velmi časově náročné a často tato operace končí po několika hodinách čekání neúspěchem. Proto nejprve označím GM a v horní liště vyberu Modify – Planar Cut. V pravé části grafického okna je možné zvolit rovinu řezu, případně pomocí nástroje Move s rovinou pootočit. Tlačítkem Create Cut provedu ořez GM na rozměr ACT. Následně ve stromě Explorer označím oba objekty a v horní liště programu se objeví možnost Boolean, dále pokračuji volbou Intersect. Pokud není výsledek dostupný během přiměřené doby čekání v horní liště zvolím Mesh Tools – *Simplify Surfaces* a objekty zjednoduším s parametrem 1 mm. Na výsledný objem tělesa má tento krok vliv menší než 1 % z celkového objemu. Vzniká tedy nové těleso, které je při konzultaci s lékařem upraveno do výsledné podoby FINAL CUT. Nakonec změřím vzdálenost mezi místem kde jsou vinutí cívky nejbližší k sobě a středem tělesa FINAL CUT. Veškerá geometrie nutná pro výpočet je nyní správně orientována a připravena k simulaci.

Nastavení simulace

Z okna Model přecházím v horní liště do záložky Simulation. Pokračuji tlačítkem New – EM LF Magneto – Quasi Static. Postupně začnu vyplňovat nastavení simulace ve stromě Explorer. V záložce Setup volím frekvenci 2500 Hz. Pokračuji ve složce Materials, kde přiřadím materiálům dielektrické vlastnosti a nastavím vazby pro geometrii. V horní liště tlačítkem

New Settings vytvořím pět složek pro jednotlivé tkáně, složka vzduchu se vytváří automaticky. V horní liště tlačítkem Material Database vyberu materiálovou databázi IT'IS LF 3.1.1. Ve stromě Explorer označím první složku Material Settings a v horní liště stisknu tlačítko Assign Materials. Poté v dialogovém okně přiřadím složkám jednotlivé dielektrické vlastnosti tkání.

Tabulka 4: Dielektrické parametry tkání:

Materiál	σ (S/m)	ϵ_r (-)	μ_r (-)
Vzduch	0,0000	1	1,00
Kůže	0,1700	1135	1,00
Lebka	0,3200	1435	1,00
Mozkomišní mok	1,7700	109	1,00
Šedá hmota mozková	0,2391	78103	1,00
Bílá hmota mozková	0,2651	34282	1,00

Stiskem tlačítka Multi Tree v horní liště dojde k otevření druhého stromu, ze kterého mohu přetáhnout položku geometrie do složky materiálu. Dále přetáhnu ze stromu Multi Tree do složky Sources spirálu proudových zdrojů vytvořenou nástrojem Templates. V okně Properties nastavím konkrétní hodnotu proudu pro daného pacienta a parametr *Wire's Radius* na 0,1 mm. Ve složce Sensors mohu označit pouze možnost Record E-field, jelikož se práce primárně zabývá rozložením elektrického pole. Pokračuji do složky Grid, v horní liště volím Auto Grid Update. Nyní jsem vytvořil základní mřížku a do složky Automatic Default se načetly všechny tkáně ze složky Materials. V okně Properties nastavím vlastnosti výpočetní mřížky. Maximální rozměr hrany mřížky volím 0,7 mm, což je ve shodě s rozměrem voxelu snímků magnetické rezonance. Ostatní parametry v tomto oddílu nechávám nastavit automaticky. Rozměry hlavy a pozice stimulační cívky individuální, upravím velikost výpočetního prostoru parametry *Padding* tak, aby mezi vinutím stimulační cívky a okrajem výpočetního prostoru vznikla alespoň 20mm mezera. Neumannovy podmínky nastavené na okrajích výpočetního prostoru jsou totiž schopné výsledky značně zkreslit.

Složka Voxels již obsahuje adresář Automatic Voxeler Settings, ve kterém jsou umístěny všechny tkáně. Hodnocení intenzity elektrického pole však bude probíhat pouze v oblasti vyznačené fMRI, aktivací. Stiskem pravého tlačítka myši zvolím new Settings – Manual. Vytvořím tak složku Manual Voxeler Settings, do které přetáhnu soubor s aktivací a v okně Properties nastavím prioritu skupiny na hodnotu jedna. Zvýšením priority dojde k výpočtu v objemu aktivace, se stejnými vlastnostmi jako má šedá hmota mozková, čehož využiji v závěrečné analýze.

Ve složce Solver nastavím parametr *Number of Processes* na hodnotu 1 a ponechám hodnotu parametru relativní konvergence řešiče na 10^{-8} . Pokračuji v horní liště tlačítkem Create

Voxels, po kontrole voxelů funkcí View Voxels spouštím výpočet tlačítkem Run. Výpočet dle velikosti výpočetního prostoru (30–120 milionů buněk) zabere od 45 minut do 18 hodin výpočetního času. Pro výpočet bylo využito PC 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.

Zobrazení výsledků

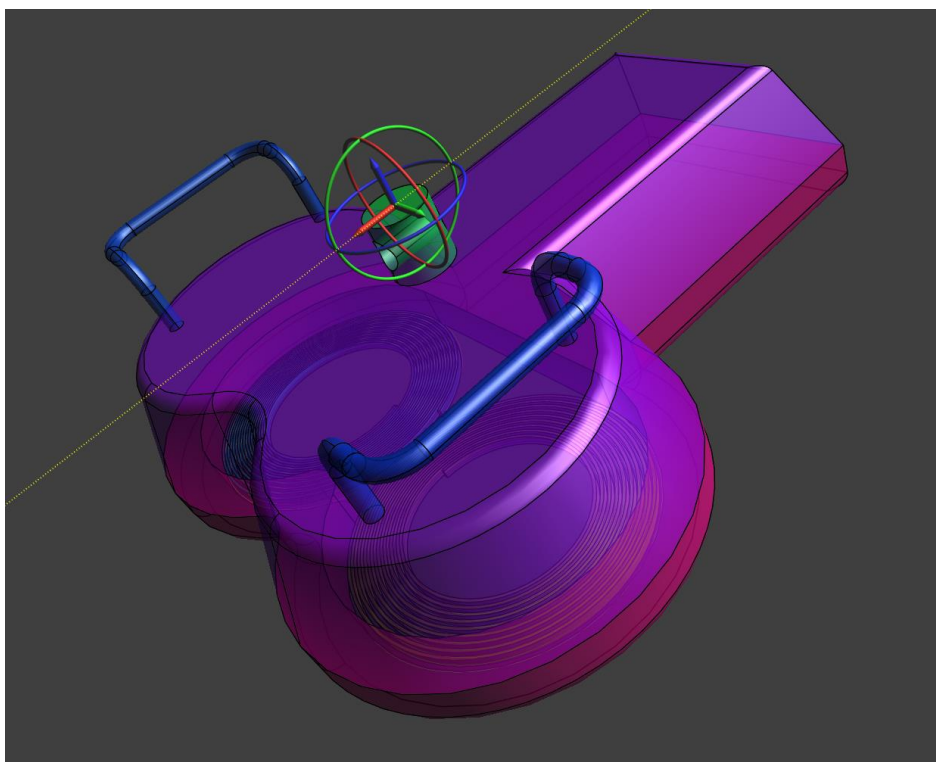
Posledním oddílem v Sim4Life je analýza výsledků simulace, přejdu tedy do okna Analysis a označím ve stromě Explorer složku výsledků LF – Magneto Quasi Static. V horní liště zvolím Sensor Extractor, který vytvoří novou složku Overall Field. V okně Output View volím EM E (x, y, z, f0) a v horní liště Field Data Tools – Mask Filter. Pokračuji v okně Properties, kde v seznamu vyberu požadovaný objekt (například aktivaci z fMRI nebo šedou hmotu mozkovou) a vracím se do okna Output Window. Opět označím EM E (x, y, z, f0) a v horní liště vyberu Viewers – Surface Viewer. Výsledkem je barevná mapa zobrazující intenzitu elektrického pole na povrchu aktivace. Pro řezy zvolím obdobný postup a v nabídce Viewers – Slice Viewer. V grafickém okně dvojklikem na barevnou škálu zvolím odpovídající rozsah. Lékaře také zajímá maximální hloubka, ve které působí elektrické pole o hodnotě 100 V/m. Pro zobrazení vektorových polí vyberu, po maskování oblastí zájmu, E (x, y, z, f0) a možnost Vector Field. Dále nastavím hodnotu fáze na hodnotu, kdy má vektor veličiny největší velikost. V možnostech barevné škály vyberu Update Range, šipky vektorů se nyní zbarvily dle velikosti. Dále v okně Properties nastavím adekvátní velikost šipek – *Arrows 2 mm* a zvolím prostor pro získávání dat Seed source – Box Source. Poslední krokem při zobrazení vektorového pole je nastavení vzdálenosti mezi šípkami v oddílu Box volím parametr Distance vždy větší než velikost šipky např. 4 mm. Pro zobrazení isolinií volím ve stromě Explorer Overall Field a E (x, y, z, f0), poté v horní liště Viewers – Iso-Surface a hodnotu Iso-Value nastavím na 100 V/m. V záložce Model nakreslím válec o určitém poloměru a zobrazím ho v náhledu Analysis spolu s grafem Iso-Surface. Výšku válce upravím dle rozměru grafu Iso Surface a získávám hloubku pole v milimetrech. Dalším požadavkem lékařů je určení vzdálenosti od místa, kde jsou k sobě vinutí stimulační cívky nejbliže k oblasti aktivace z fMRI. Zakreslím znovu válec v rovině cívek a změřím vzdálenost. Simulátor nemá funkci měření v záložce Analysis, nýbrž v záložce Model. V horní liště zvolím Tools – Distance a změřím požadovanou vzdálenost.

Pro zobrazení histogramu zopakují předchozí kroky pro použití Mask Filteru a zruším volbu Invalidate Masked Values následně vyberu položku, ve které chci vypočítat histogram (aktivaci z fMRI). V horní liště stisknu tlačítko Histogram Plot. Dále musím histogram upravit, v okně Properties volím možnost Use Manual Limits a poté ikonku + v řádku Bin Limits. Objeví se dialogové okno Vector Editor (Bin Limits), kde v oddílu Linear Spacing vyplním počáteční a koncovou hodnotu vektoru histogramu a počet skupin. Počáteční hodnotu musím zvolit jako

nenulové číslo, volím tedy 0,1. Rýze nulové hodnoty se v oblasti aktivace nevyskytují, naopak program jako nulové hodnoty započítává objemy všech tkání, které nebyly vybrány v Mask Filteru. Kontrolní součet tuto domněnku potvrzuje a relativní chyba při nezapočítání rýze nulových hodnot je nižší než 1 %. V okně Histogram Plot pravým tlačítkem myši vyvolám menu a volím Export – Export to CSV File a soubor uložím. Tento postup opakuji pro každého pacienta.

2.7 Vliv pozice a orientace cívky na změnu elektrického pole

Provedené studie se zaměřují jen na některé stupně volnosti cívky, avšak lékaři spolupracující na studii orofaciální bolesti chtějí mít informace i o vlivu dalších možných pohybů. Zavedu nyní souřadný systém cívky. Stejně jako v případě skutečných pacientů vytvořím zkoumané objemové těleso v šedé hmotě mozkové, ve které budu hodnotit intenzitu elektrického pole. Parametry simulace nastavím stejně jako v případě pacientů a pro stimulační proud zvolím hodnotu 3000 A.



Obrázek 34: Souřadný systém cívky. Červeně je vyznačena osa X a k ní odpovídající červeně vyznačená rotace kolem osy X. Obdobně zeleně vyznačená rotace a translace v ose Y a modře osa s rotací Z.

Výchozí pozici cívky volím rovnoběžnou s povrchem šedé hmoty mozkové (rotace kolem osy X a Y jsou vůči povrchu šedé hmoty nulové) a zároveň kolmou na stěnu mozkového závitu (osa Y je rovnoběžná se závitem a osa X je kolmá k mozkovému závitu). Poté provedu rotaci cívky o 5° , 10° , 15° , -5° , -10° , -15° kolem osy X, vytvořím šest simulací, které budu porovnávat s výchozí pozicí cívky. Dále provedu translaci cívky v ose X a Y o 1 cm , 2 cm , -1 cm , -2 cm . Výsledky těchto osmi simulací porovnáám s výchozí pozicí. Janssenova studie udává,

že rotace $\pm 10^\circ$ vzhledem k výchozí pozici nemá na rozložení indukovaného elektrického pole vliv. Cívkou dále rotuji kolem osy Z o 90° , čímž získávám druhou výchozí pozici. Opět provádím výše zmíněné změny polohy a pozice cívky. Simulace z této skupiny porovnám mezi sebou, za účelem zjištění změn. S krokem 90° dokončuji rotaci kolem osy Z, tyto čtyři simulace také vzájemně porovnám [4].

2.8 Zpracování numerických výsledků simulací

Výsledky simulací lze z jejich podstaty hodnotit pouze nástroji popisné statistiky. Hlavním přínosem je interaktivní prohlížení výsledků lékaři a jejich konfrontace se současným stavem pacientů. Klinická data pacientů nebyla lékaři poskytnuta z důvodu opožděného publikování výsledků v odborných časopisech.

3 Výsledky

3.1 Skript nii2dem

Skript nii2dem slouží ke sloučení jednotlivých pravděpodobnostních map tkání a jejich uložení ve formátu NIfTI nebo DICOM. V první sekci načítám výstupní data ze skriptu mysegment.m. Dále dochází k extrahování obrazové matice a binarizování pravděpodobnostních map jednotlivých tkání. Následuje sečtení matic tkání do jednoho snímku a vložení dat do kompatibilní struktury. Předposlední sekce slouží k uložení dat ve formátu NIfTI. V poslední sekci musí uživatel nastavit umístění a název složky původních snímků DICOM pro získání metadat.

```
%% LOADING NIFTI TISSUES TO MATLAB
clear all
close all
clc
>Please add names of your .nii tissue folders
nii1 = nii_tool('load', 'mask_gray.nii'); %GRAY
nii2 = nii_tool('load', 'mask_white.nii'); %WHITE
nii3 = nii_tool('load', 'mask_csf.nii'); %CSF
nii4 = nii_tool('load', 'mask_bone.nii'); %BONE
nii5 = nii_tool('load', 'mask_skin.nii'); %SKIN
nii6 = nii_tool('load', 'mask_air.nii'); %AIR
%% EXTRACTING IMAGE
image1=nii1.img;
image2=nii2.img;
image3=nii3.img;
image4=nii4.img;
image5=nii5.img;
image6=nii6.img;
header=nii1.hdr;
%% Binarizing GM
thresh_gm_1=0;
image_out_c1=image1(:,:,:)';
image_out_c1(image1>thresh_gm_1)=6;
%% Binarizing WM
thresh_wm_2=0;
image_out_c2=image2(:,:,:)';
image_out_c2(image2>thresh_wm_2)=5;
%% Binarizing CSF
thresh_csf_3=0;
image_out_c3=image3(:,:,:)';
image_out_c3(image3>thresh_csf_3)=4;
%% Binarizing SKULL
thresh_skull_4=0;
image_out_c4=image4(:,:,:)';
image_out_c4(image4>thresh_skull_4)=3;
%% Binarizing SKIN
thresh_skin_5=0;
image_out_c5=image5(:,:,:)';
image_out_c5(image5>thresh_skin_5)=2;
```

```

%% Binarizing AIR
thresh_air_6=0;
image_out_c6=image6(:,:,:);
image_out_c6(image6>thresh_air_6)=1;
%% COUPLING images
segmented_img=(image_out_c1+image_out_c2+image_out_c3+image_out_
c4+image_out_c5+image_out_c6);
segmented_img=uint8(segmented_img);
field1='hdr';
field2='img';
value1=header;
value2=segmented_img;
structure=struct(field1,value1,field2,value2);
%% SAVE NIFTI file
nii_tool('save', structure, 'segmentated_images');
%% SAVE DICOM files
dim=size(image1);
for i = 1:1:dim(3)
%%%%%%%%%ADD PATH TO ORIGINAL DICOM FILES%%%%%%%%%
addpath C:\Users\Lukáš\Desktop\T1_CONNECTOM
%%%%%%%%%ADD PATH TO ORIGINAL DICOM FILES%%%%%%%%%

%%%%%%%%%SET ORIGINAL DICOM INPUT FILES (SUR)NAME%%%%%%%%%
metadata=dicominfo(sprintf('MALENA (%d).IMA',i));
%%%%%%%%%SET ORIGINAL DICOM INPUT FILES (SUR)NAME%%%%%%%%%

dicomwrite(segmented_img(:,:,i),sprintf('segmentation%d.dcm',i),
metadata);
end

```

Výstupem ze skriptu jsou nasegmentované snímky, které lze nahrát do simulátoru Sim4Life, provést případné úpravy segmentace a simulace rozložení elektromagnetického pole.

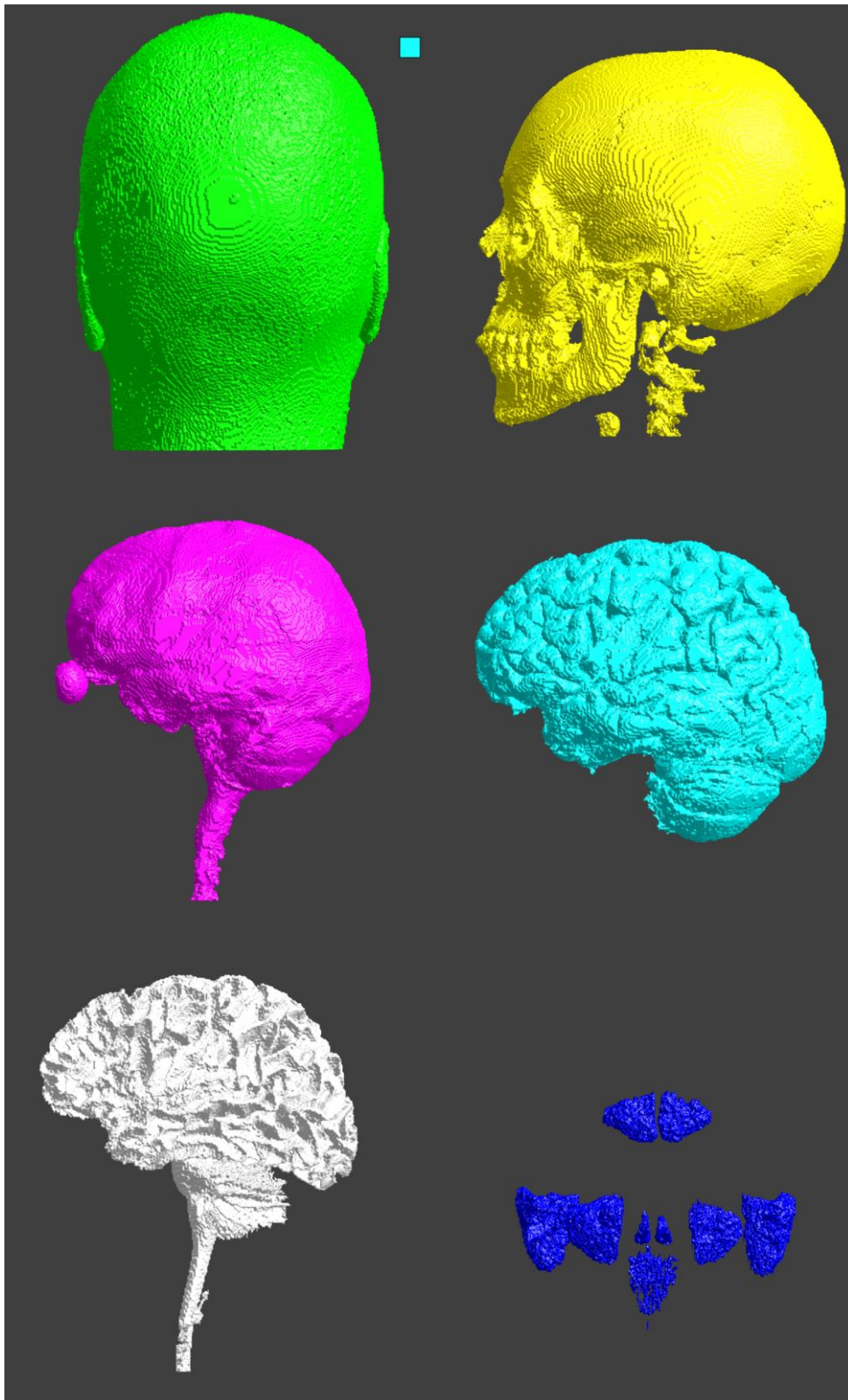
3.2 Ukázkové MRI a fMRI pacienta

Výsledkem statistického hodnocení v programu SPM je barevná mapa vyznačující velikost změn signálu ze zkoumané oblasti. Tato mapa je pro snadnější orientaci promítnuta na T1 sken. Pokud by se ve snímku vyskytovalo větší množství oblastí, ve kterých došlo ke změnám signálu, může lékař díky znalosti anatomie a somatotopického uspořádání sensorického kortexu přesně vyznačit místo stimulace. Vyhodnocené snímky všech pacientů jsou k nahlédnutí v příloze fMRI snímky pacientů.



Obrázek 35: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 8. Zobrazení aktivace v sensorickém kortexu pravé hemisféry.

3.3 Ukázkový trojrozměrný model hlavy pacienta



Obrázek 36: Výsledná podoba tkání pacienta č. 8. Kůže (zelená), lebka (žlutá), mozkomíšní mok (růžová), šedá hmota mozková (tyrkysová), bílá hmota mozková (bílá), vzduchem vyplněné dutiny (modré)

Výsledkem jsou homogenní líčující modely jednotlivých tkání pacientů. Z důvodu zachování anonymity účastníků studie nemohou být vyobrazeny obličeje. Modely dalších pacientů jsou k nahlédnutí v příloze Trojrozměrné modely hlav pacientů.

3.4 Trojrozměrný sken

Trojrozměrný sken musí především věrně zachytit obličej účastníka studie, který obsahuje dostatek význačných orientačních bodů. Z důvodu zachování anonymity účastníků studie nemohou být vyobrazeny obličeje.



Obrázek 37: Ukázka trojrozměrného skenu pacienta s orientovanou cívkou rTMS [52]

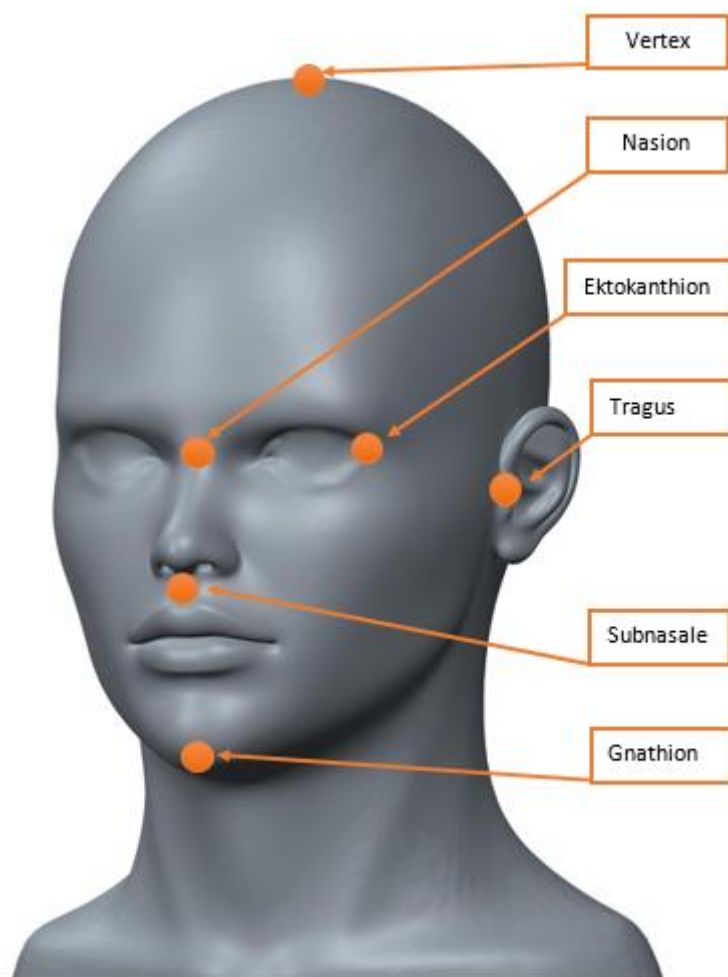


Obrázek 38: Trojrozměrný sken obličeje [52]

Jelikož je cílem práce ověření přesnosti jednotlivých částí celého pracovního postupu stimulace rTMS bylo provedeno měření význačných bodů na trojrozměrných skenech za účelem zjištění velikosti rozměrové odchylky:

Tabulka 5: Přesnost trojrozměrného skenování

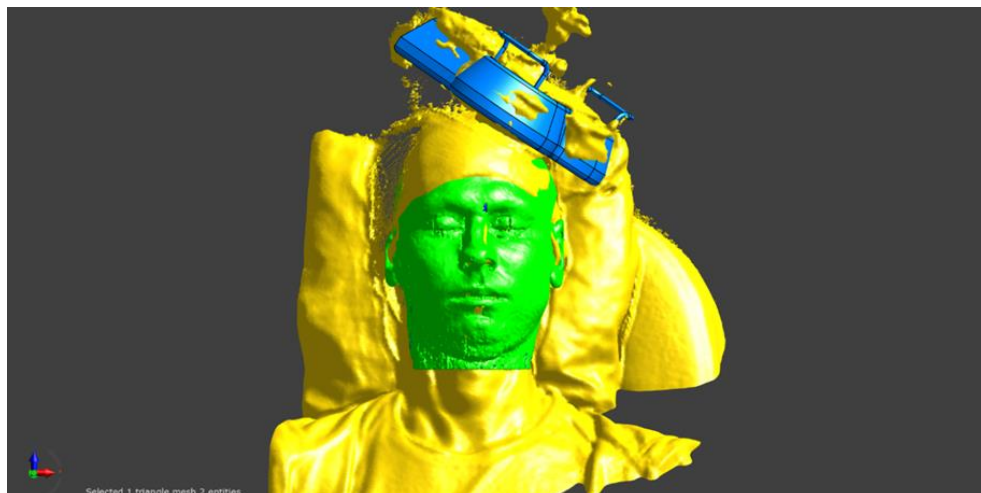
Sledovaný rozměr	Skutečná velikost (mm)	Sken 1 (mm)	Sken 2 (mm)	Sken 3 (mm)	Průměr skeny (mm)	Abs. chyba (mm)	Rel. chyba (%)
Tragus – Tragus	133,0	131,8	130,5	133,1	131,8	1,2	0,9
Gnathion – Vertex	218,0	218,2	222,6	218,4	219,7	1,7	0,8
Ektokanthion – Ektokanthion	55,0	55,0	55,1	55,1	55,1	0,1	0,1
Nasion – Subnasale	20,0	20,2	20,3	20,4	20,3	0,3	1,5



Obrázek 39: Poloha význačných bodů na lidské hlavě (upraveno) [53]

3.5 Ukázka koregistrovaných modelů

Z důvodu zachování anonymity účastníků studie nemohou být vyobrazeny obličeje.



Obrázek 40: Koregistrované modely: trojrozměrný sken, anatomický model hlavy, stimulační cívka [52]

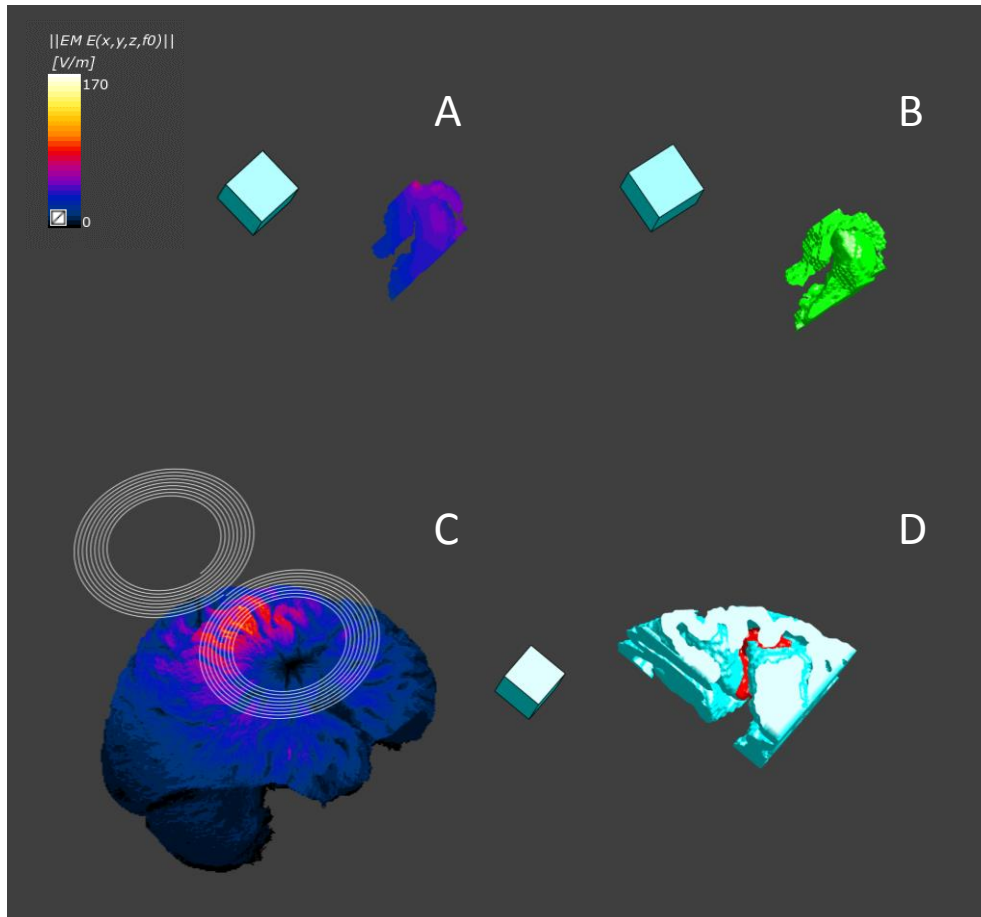
3.6 Použité přístroje

Tabulka 6: Identifikátory použité lékařské přístrojové techniky

Název přístroje	Sériové číslo
Magstim Rapid ²	C0998
Ant Neuro – SL4	K1M4ROTOTOVOKOAO-1809
Ant Neuro – Visor 2	A2.0493

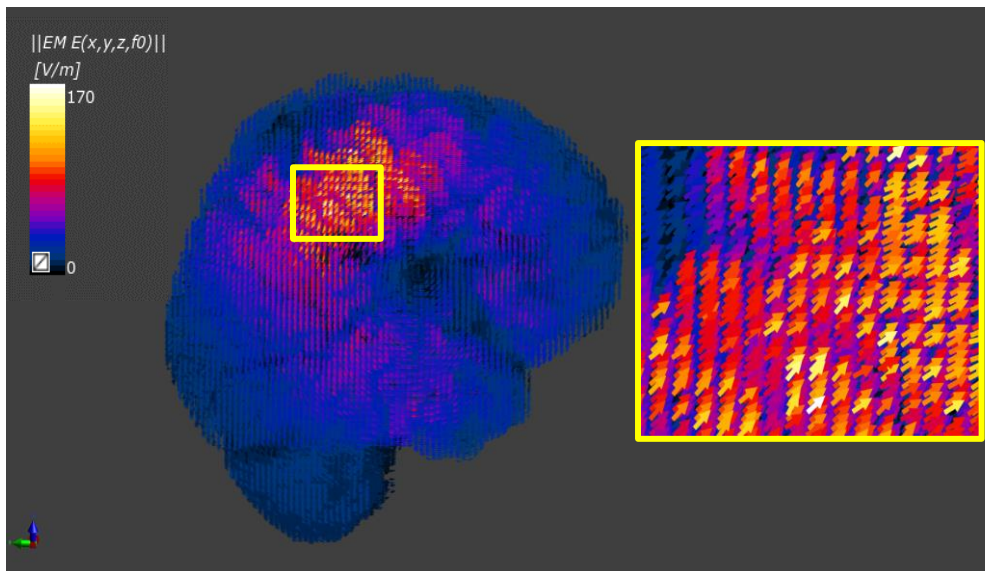
3.7 Grafické výstupy simulace

Dále budou uvedeny grafické výstupy simulátoru elektromagnetického pole Sim4Life 3.4. Měřítka jeden centimetr krychlový zobrazuje tyrkysová krychle. První sloupec obrázku zobrazuje vypočtené hodnoty indukovaného elektrického pole v aktivaci a šedé hmotě mozkové. Ve druhém sloupci můžeme pozorovat samotný tvar aktivace a umístění aktivace v řezu šedou hmotou mozkovou. Grafické výstupy simulací všech pacientů lze nalézt v příloze Grafické výstupy simulací pacientů.

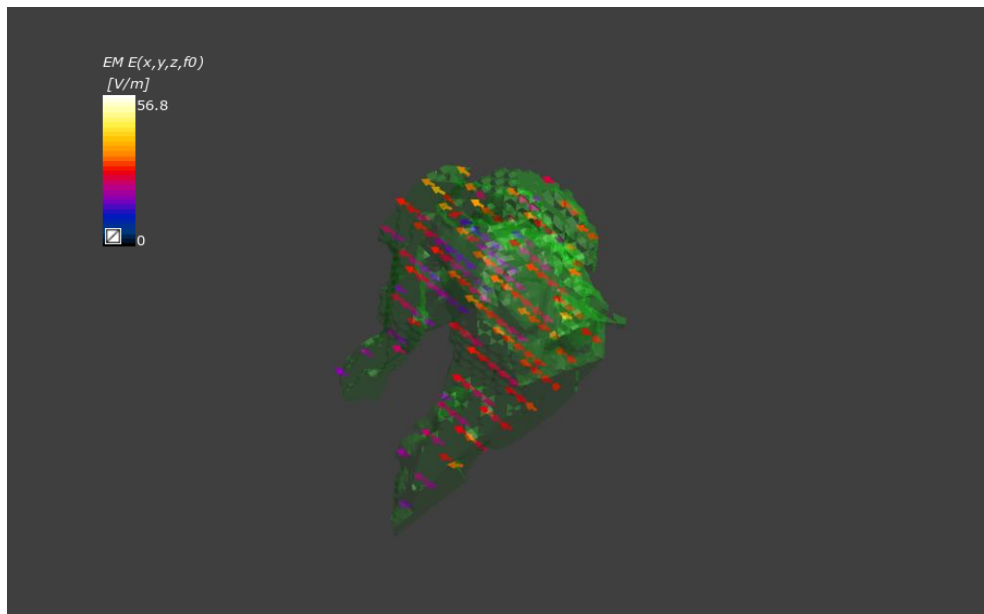


Obrázek 41: Výsledky simulace pacienta č.8. A) Intenzita elektrického pole v aktivaci B) Tvar aktivace C) Intenzita elektrického pole v šedé hmotě mozkové D) Umístění aktivace v šedé hmotě mozkové

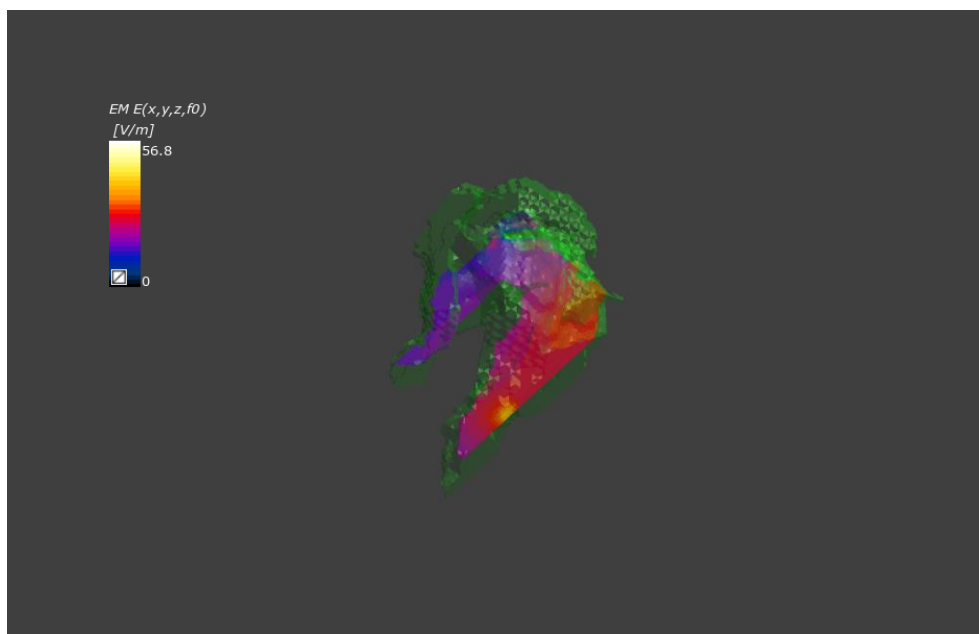
Simulátor umožňuje interaktivně zkoumat jednotlivé součásti modelu. Samozřejmostí jsou všechny typy rotací translací, zvětšování oblastí zájmu, provádění řezů. V režimu analýzy výsledků lze vymaskovat hodnoty zkoumaných fyzikálních veličin v tkáních, které uživatel nechce zkoumat. Vybírat mohou z Intenzity elektrického a magnetického pole, elektrické a magnetické indukce, proudové hustoty, SAR a dalších. Dále mohou v případě požadavku lékařů volit z různých způsobů zobrazení vypočtených výsledků. Zajímavou možností je animace průběhu vektorových polí, zobrazení řezů v několika rovinách, grafů, histogramů, isolinií, proudnic apod.



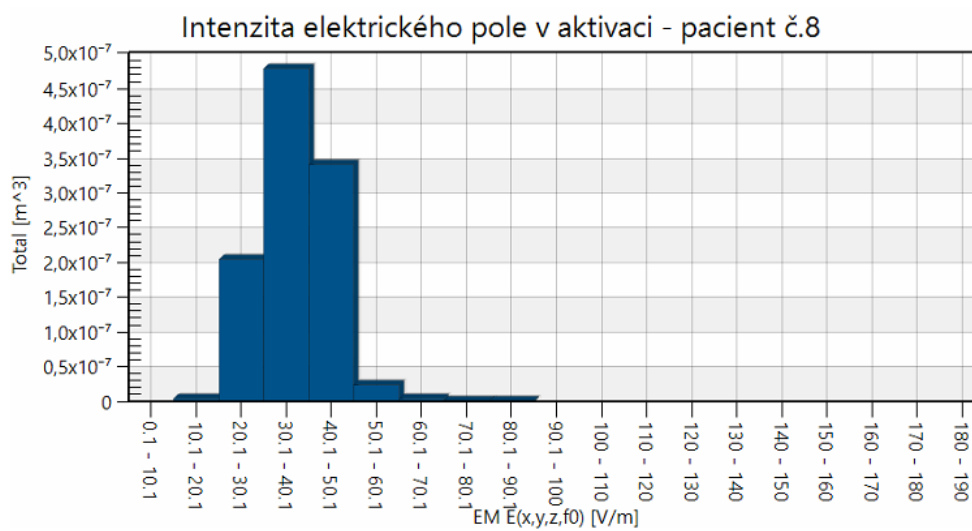
Obrázek 42: Vektorové pole v šedé hmotě mozkové pacienta č. 8



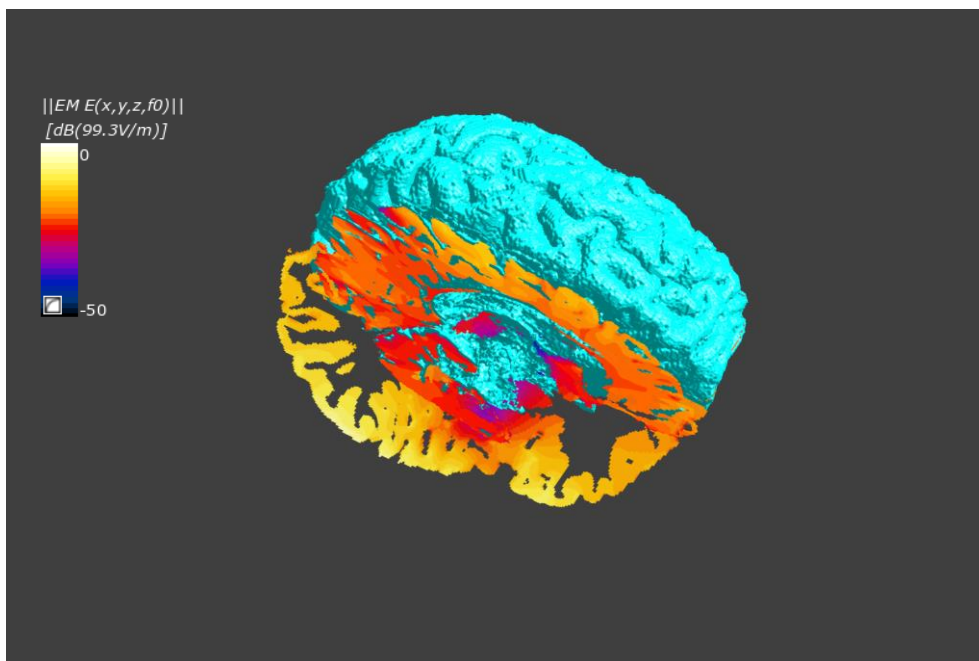
Obrázek 43: Vektorové pole intenzity elektrického pole uvnitř aktivace pacienta č. 8



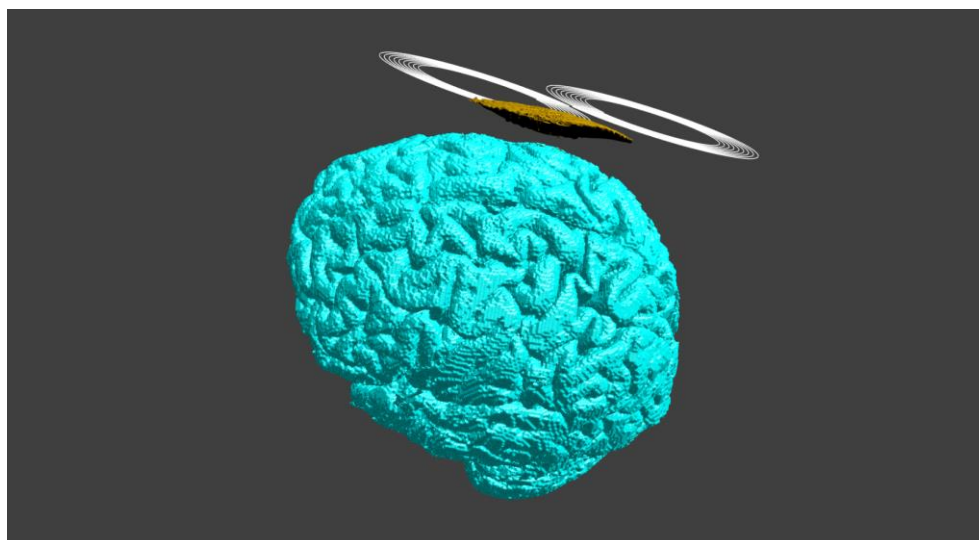
Obrázek 44: Zobrazení absolutní hodnoty intenzity elektrického pole v řezu aktivací u pacienta č.8



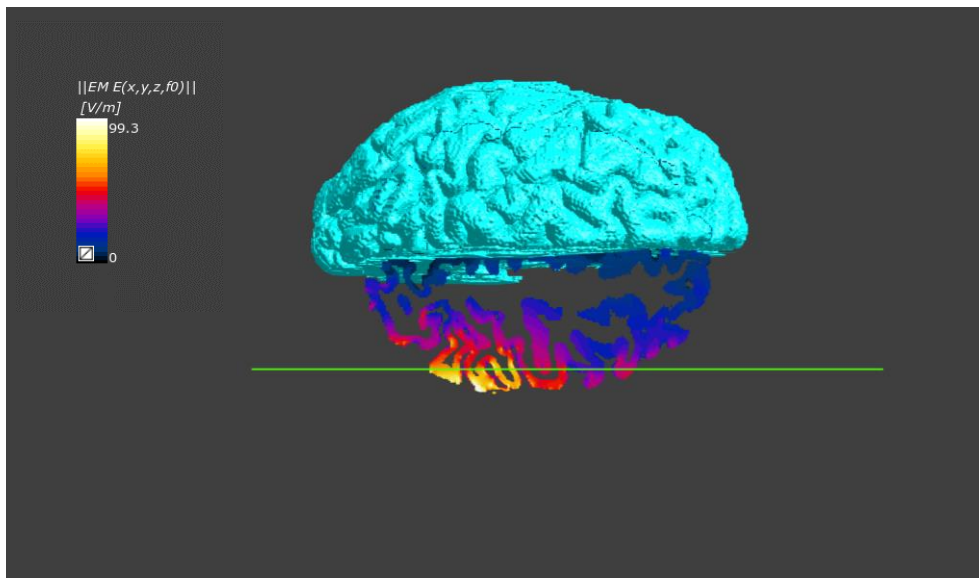
Obrázek 45: Histogram intenzity elektrického pole v aktivaci pacienta č. 8



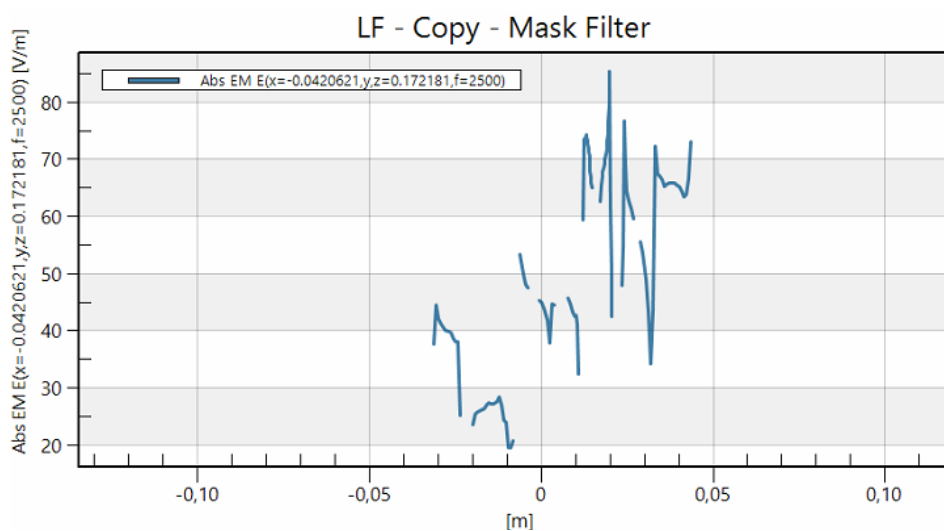
Obrázek 46: Intenzita elektrického pole v šedé hmotě mozkové u pacienta č.8, řezy v rovinách XY a XZ. Zvýraznění nízkých hodnot stupnicí v decibelech.



Obrázek 47: Isolinie elektrického pole o intenzitě 70 V/m při neúspěšné stimulaci pacienta č.8



Obrázek 48: Vstup pro 2D graf, pacient č. 8



Obrázek 49: 2D graf pro pacienta č. 8 (hodnoty jsou vypočteny pouze v oblasti šedé hmoty mozkové, která je v délce úsečky z obr. 47 zastoupena pouze v některých úsecích)

3.8 Numerické výstupy simulací pacientů

Schopnost vyvolat změny na membráně neuronů mají hodnoty intenzity elektrického pole vyšší než 80–100 V/m. Z tohoto důvodu byla zavedena oblast zájmu (ROI).

Tabulka 7: Intenzita elektrického pole

Číslo pacienta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rozsah \vec{E} (V/m)	Procenta stimulovaného objemu šedé hmoty (%)									
<i>0–10</i>	15,2	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>10–20</i>	32,4	0,5	2,3	0,0	0,0	0,1	1,1	0,4	0,5	0,3
<i>20–30</i>	20,9	4,8	7,2	0,6	0,5	1,3	21,8	19,4	17,1	2,2
<i>30–40</i>	18,9	13,8	11,5	4,2	2,6	13,1	37,3	45,3	47,9	10,5
<i>40–50</i>	7,2	28,7	22,5	5,5	42,3	38,6	34,0	32,3	32,5	30,9
<i>50–60</i>	2,5	28,9	19,8	15,5	28,7	26,8	4,8	2,3	1,9	39,4
<i>60–70</i>	2,4	11,6	13,0	27,0	17,2	9,0	0,9	0,4	0,0	13,8
<i>70–80</i>	0,4	7,6	11,7	26,7	4,8	7,8	0,1	0,1	0,0	2,4
<i>80–90</i>	0,0	2,5	5,0	13,7	1,6	2,8	0,0	0,0	0,0	0,4
<i>90–100</i>	0,0	1,1	2,4	4,0	1,1	0,5	0,0	0,0	0,0	0,1
<i>100–110</i>	0,0	0,4	1,2	1,7	0,7	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>110–120</i>	0,0	0,1	0,9	0,8	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>120–130</i>	0,0	0,0	0,8	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>130–140</i>	0,0	0,0	0,6	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>140–150</i>	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>150–160</i>	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>160–170</i>	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Suma ROI (%)	0,0	4,1	11,6	20,5	3,9	3,3	0,0	0,0	0,0	0,6
Relativní chyba (%)	0,1	0,5	0,1	1,9	0,2	0,1	0,0	0,1	1,4	0,1

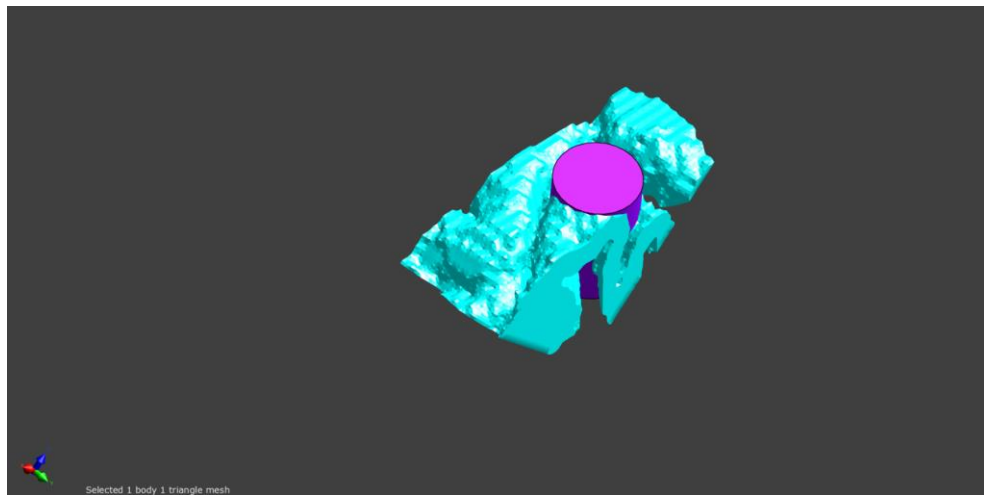
Lékaři také chtějí sledovat další měřitelné veličiny související s přesností terapie:

Tabulka 8: Sledované parametry pacientů

Číslo pacienta	Objem fMRI (mm^3)	Hloubka pole 100 V/m (mm)	Vzdálenost od středu vinutí (mm)	Stimulační proud (A)
1	1089	20	26,9	3240
2	1096	17	33,1	2970
3	914	30	15,5	3780
4	522	23	18,0	4050
5	392	27	10,9	2970
6	1056	24	23,8	3510
7	1306	5	5,0	2700
8	1058	6	23,0	2592
9	673	18	33,5	3726
10	930	15	27,9	2322
Průměr	904	19	21,7	3186

3.9 Změny polohy a pozice cívky

Pro zkoumání vlivu jednotlivých pohybů cívky byla použita výseč šedé hmoty mozkové a válec o poloměru podstavy $r = 5 \text{ mm}$ s výškou $h = 15 \text{ mm}$ určený pro vytvoření aktivace.



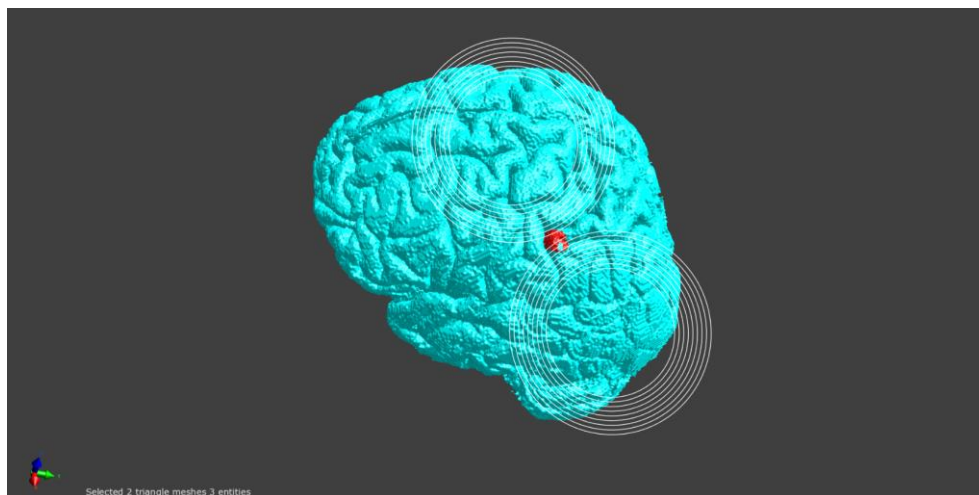
Obrázek 50: Výseč šedé hmoty mozkové a válec pro vytvoření aktivace

Průnikem výseče šedé hmoty mozkové a válce vzniká ukázková aktivace pro zkoumání vlivu pohybů o objemu 637 mm^3 .

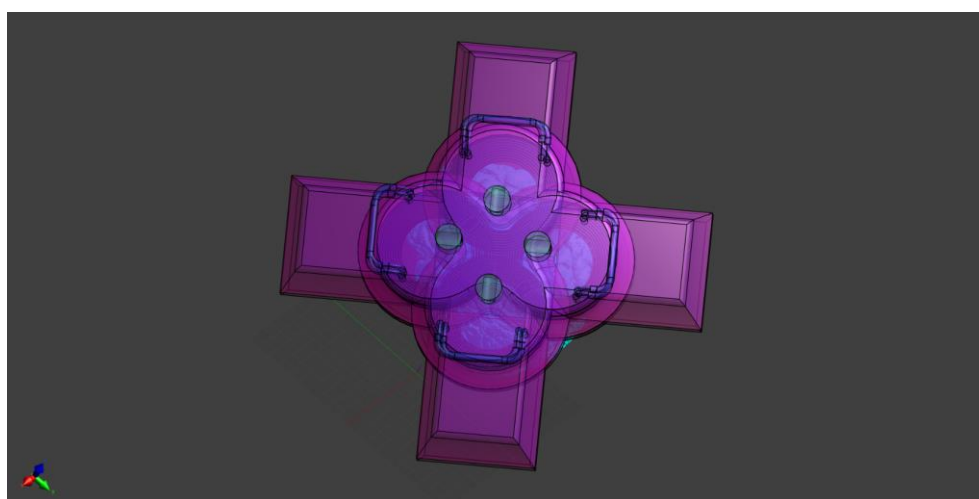


Obrázek 51: Aktivace pro zkoumání vlivu pohybů stimulační cívky

Aktivace se nachází v místě ohybu mozkového závitu. Tuto pozici jsem zvolil z důvodu sledování vlivu vychýlení cívky mimo souvislý úsek mozkového závitu. Stimulační cívka je umístěna do výchozí pozice, kdy svírá se závitem úhel 90° .



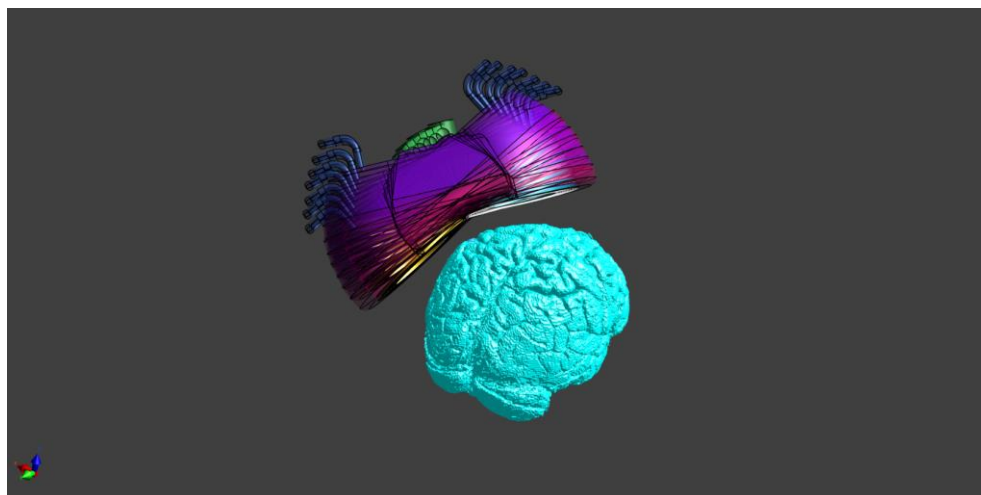
Obrázek 52: Výchozí umístění aktivace pod vinutím stimulační cívky



Obrázek 53: Rotace stimulační cívky rTMS v ose Z

Tabulka 9: Vliv rotace stimulační cívky rTMS v ose Z na intenzitu elektrického pole

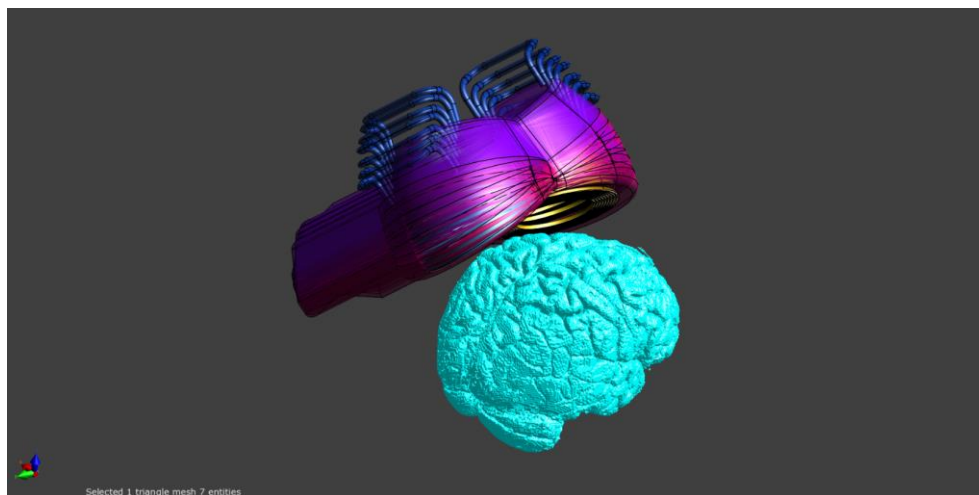
Rozsah \vec{E} (V/m)	Rotace v ose Z			
	0 °	90 °	180 °	270 °
<i>0–10</i>	0,0	0,3	0,0	0,0
<i>10–20</i>	0,0	3,1	0,0	0,0
<i>20–30</i>	0,0	12,3	0,0	0,3
<i>30–40</i>	1,3	23,8	1,0	2,3
<i>40–50</i>	11,9	25,6	8,8	30,5
<i>50–60</i>	22,2	18,4	23,0	30,2
<i>60–70</i>	13,8	11,3	13,6	17,7
<i>70–80</i>	11,5	3,4	11,3	13,3
<i>80–90</i>	15,4	1,2	14,5	4,3
<i>90–100</i>	11,2	0,3	11,8	1,0
<i>100–110</i>	7,4	0,3	8,7	0,2
<i>110–120</i>	3,1	0,1	4,5	0,0
<i>120–130</i>	1,7	0,1	2,0	0,0
<i>130–140</i>	0,4	0,0	0,8	0,0
Suma ROI (%)	39,2	2,0	42,3	5,6



Obrázek 54: Rotace stimulační cívky v ose X s výchozí pozicí 0 °

Tabulka 10: Vliv rotace stimulační cívky rTMS v ose X s výchozí pozicí 0 °

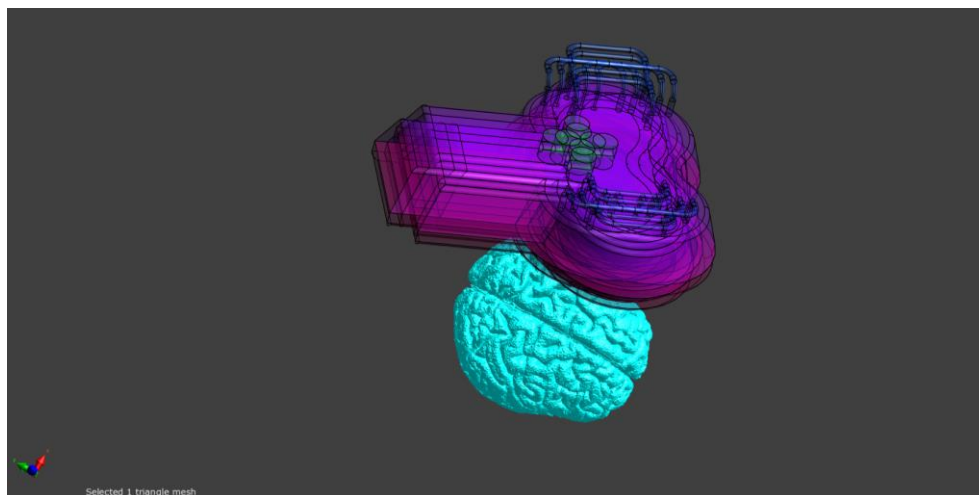
Rozsah \vec{E} (V/m)	Rotace v ose X						
	0°	+5°	+10°	+15°	-5°	-10°	-15°
0–10	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10–20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20–30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30–40	1,3	0,7	0,8	1,0	0,7	0,8	0,3
40–50	11,9	5,0	4,7	7,1	6,3	8,2	3,2
50–60	22,2	22,5	22,4	23,1	22,8	22,7	20,2
60–70	13,8	14,0	14,0	14,2	13,6	13,4	14,7
70–80	11,5	11,9	12,1	12,7	11,5	11,2	11,6
80–90	15,4	12,7	13,2	16,0	12,2	12,7	9,5
90–100	11,2	13,2	13,0	11,4	12,6	12,4	12,2
100–110	7,4	9,3	9,2	8,4	9,3	9,1	10,6
110–120	3,1	6,1	6,1	3,4	6,3	5,5	8,4
120–130	1,7	2,7	2,5	1,9	2,8	2,5	5,2
130–140	0,4	1,3	1,5	0,7	1,4	1,2	2,3
140–150	0,0	0,4	0,4	0,1	0,4	0,2	1,4
150–160	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4
Suma ROI (%)	39,2	45,8	46,0	41,9	45,1	43,7	50,0



Obrázek 55: Rotace stimulační cívky v ose X ve druhé výchozí pozici (90 °)

Tabulka 11: Vliv rotace stimulační cívky v ose X s výchozí pozicí 90 °

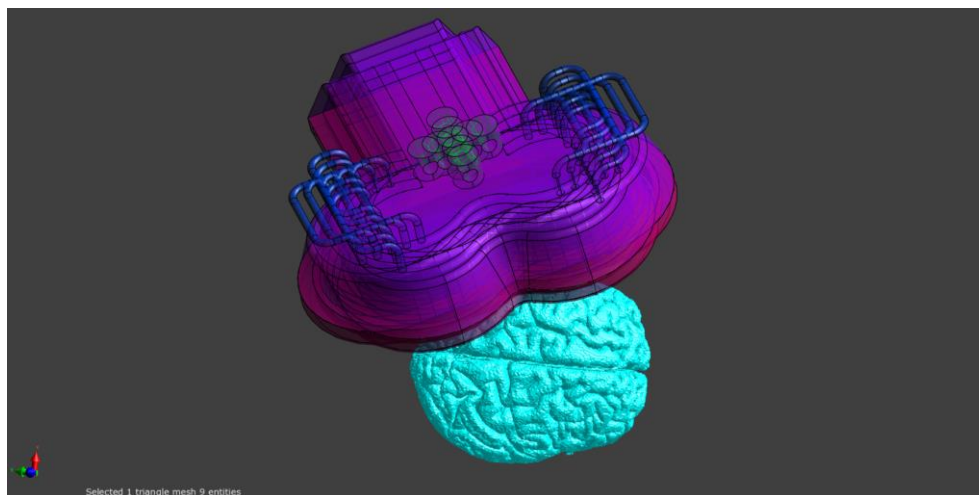
Rotace v ose X s výchozí pozicí 90 °							
<i>Rozsah \vec{E} (V/m)</i>	90°	+5°	+10°	+15°	-5°	-10°	-15°
<i>0–10</i>	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>10–20</i>	3,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>20–30</i>	12,3	0,3	0,1	0,1	0,6	0,4	0,4
<i>30–40</i>	23,8	2,4	0,9	0,9	10,5	3,1	2,3
<i>40–50</i>	25,6	29,5	10,3	10,1	40,0	36,7	32,8
<i>50–60</i>	18,4	31,0	29,7	29,6	22,0	26,3	27,7
<i>60–70</i>	11,3	17,5	24,4	24,5	17,1	18,0	16,8
<i>70–80</i>	3,4	13,8	15,0	14,9	7,8	11,4	14,2
<i>80–90</i>	1,2	4,4	13,1	13,5	1,7	3,1	4,5
<i>90–100</i>	0,3	0,9	4,8	4,7	0,2	0,8	0,9
<i>100–110</i>	0,3	0,2	1,4	1,3	0,0	0,1	0,2
<i>110–120</i>	0,1	0,1	0,3	0,3	0,0	0,0	0,1
<i>120–130</i>	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>Suma ROI</i>	2,0	5,6	19,7	19,9	2,0	4,1	5,7



Obrázek 56: Translace v osách X a Y ve výchozí pozici 0 °

Tabulka 12: Translace v osách X a Y ve výchozí pozici 0 °

Translace v osách X a Y									
Rozsah \vec{E} (V/m)	0 °	y + 1	y + 2	y - 1	y - 2	x + 1	x + 2	x - 1	x - 2
0–10	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10–20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20–30	0,0	0,0	4,9	0,0	0,3	0,0	0,1	0,0	0,5
30–40	1,3	2,7	29,0	1,0	1,8	1,1	2,1	1,6	6,1
40–50	11,9	21,8	28,3	5,9	17,1	9,0	18,4	14,3	27,2
50–60	22,2	18,3	17,5	22,9	18,2	22,5	18,9	21,5	18,7
60–70	13,8	16,4	11,5	13,9	14,5	13,7	14,5	14,1	19,5
70–80	11,5	16,1	5,7	10,6	10,7	11,0	15,3	13,7	15,7
80–90	15,4	11,5	2,4	9,9	10,3	14,3	14,1	15,2	8,4
90–100	11,2	7,5	0,6	13,3	14,3	12,2	9,5	10,5	2,8
100–110	7,4	3,5	0,1	10,8	8,8	8,8	4,2	5,9	0,8
110–120	3,1	1,6	0,1	7,1	2,7	4,6	1,7	2,2	0,2
120–130	1,7	0,6	0,0	2,8	0,9	2,0	0,6	1,1	0,0
130–140	0,4	0,1	0,0	1,4	0,4	0,8	0,4	0,0	0,0
140–150	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0
Suma ROI	39,2	24,7	3,2	45,6	37,4	42,7	30,7	34,9	12,3



Obrázek 57: Translace v osách X a Y s výchozí pozicí 90 °

Tabulka 13: Translace v osách X a Y s výchozí pozicí 90 °

<i>Translace v osách X a Y s výchozí pozicí 90 °</i>									
<i>Rozsah \vec{E} (V/m)</i>	90°	y + 1	y + 2	y - 1	y - 2	x + 1	x + 2	x - 1	x - 2
<i>0–10</i>	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>10–20</i>	3,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1
<i>20–30</i>	12,3	0,5	2,1	0,3	0,4	0,7	11,2	0,4	0,8
<i>30–40</i>	23,8	6,3	33,3	2,5	10,3	13,2	42,5	2,1	12,7
<i>40–50</i>	25,6	38,7	34,5	31,4	43,7	37,8	26,2	33,3	41,7
<i>50–60</i>	18,4	24,9	16,8	30,7	27,0	22,1	12,7	27,5	23,8
<i>60–70</i>	11,3	15,8	10,5	19,6	15,5	15,6	5,6	17,9	14,1
<i>70–80</i>	3,4	9,9	2,0	11,9	2,8	8,4	1,2	13,1	5,8
<i>80–90</i>	1,2	2,9	0,5	2,9	0,2	1,7	0,4	4,4	0,8
<i>90–100</i>	0,3	0,8	0,1	0,6	0,0	0,4	0,1	0,9	0,1
<i>100–110</i>	0,3	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,2	0,1
<i>110–120</i>	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
<i>120–130</i>	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>Suma ROI</i>	2,0	3,8	0,7	3,6	0,3	2,2	0,5	5,6	1,0

4 Diskuse

4.1 Trojrozměrné skenování

Skenování konzolí KINECT for Xbox One představuje lepší způsob pořizování trojrozměrných modelů lidských hlav než použití programu na zpracování fotografií Photomodeler Scanner. Použité nastavení dokáže věrně zachytit kontury tváře pacienta. Dle provedeného měření má geometrie odpovídající rozměry a relativní chyba skenování je nižší než 2 % ze zkoumaného rozměru. Ve skenu se vyskytují lokální deformace, které ovšem nemají vliv na jeho celkovou použitelnost. Nevýhodou je časově náročnější koregistrace hotového skenu s modelem hlavy pacienta. Počátek souřadného systému skenu a modelu hlavy není stejný, tím vzniká velké množství stupňů volnosti znesnadňující vzájemnou koregistraci. Mezi hlavní výhody se řadí jednoduchost ovládání, skenování v reálném čase s možností kontroly modelu, přesnost, rychlost skenování a také výstupní formát .stl umožňující zpracování v mnoha CAD programech.

4.2 Magnetická rezonance a fMRI

Snímky sekvence anatomické sekvence MPR 3D Connectom s vysokým rozlišením $0,7 \text{ mm}^3$ přináší lékařům na pohled kvalitnější obraz, který pro technika znamená větší množství obrazové informace, potažmo vyšší nároky na výpočetní výkon počítače. V obraze lze pozorovat vysoký kontrast mezi jednotlivými tkáněmi, což je pro tuto aplikaci žádoucí.

Funkční magnetická rezonance je založena na použití blokového schématu. Během vyšetření dochází ke stimulaci oblasti bolesti individuálně zhotoveným prostředkem na bázi von Freyových filament. Tato pomůcka může také vyvolat motorické podráždění oblasti a způsobit aktivování dalších částí mozku. Zde bychom mohli zvážit stimulaci proudem vzduchu tzv. air-puff stimuli používané například při senzoryckých evokovaných potenciálech. Otázkou zůstává kompatibilita vzduchového stimulatoru s magnetickou rezonancí. Metoda je obecně náchylná na šum. Veškerá nervová aktivita mimo oblast zájmu způsobí vznik signálu. Tento jev můžeme pozorovat u pacientů č. 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10. Artefakty vznikají z pohybů pacienta, změn oxygenace jednotlivých struktur, přemýšlení, strachu atd. Tyto faktory nelze zcela vyloučit, a proto je nutné časově náročné a odborné zpracování fMRI snímků v interdisciplinárním týmu. Psychiatři ovšem ve všech snímcích pacientů dokázali lokalizovat předpokládané ložisko bolesti.

4.3 Automatická segmentace MRI snímků

Automatická segmentace snímků založená na kombinaci pravděpodobnostního obrazového atlasu a Markových náhodných polí přináší celou řadu výhod v procesu vytváření kompletních trojrozměrných realistických modelů lidských hlav. Odstraňuje nedostatky současně dostupných programů, které se zaměřují pouze na segmentaci šedé a bílé hmoty mozkové. Použití MARS má za výsledek celkové zrychlení procesu a zkvalitnění simulační geometrie. Nižší poréznost a téměř ideální návaznost jednotlivých tkání zvyšuje přesnost výpočtu elektromagnetického pole v modelu. Program je schopný segmentovat modely ze mnoha vstupních zobrazovacích modalit T1, T2, FLAIR, CT. Výstupem je šest skupin tkání: kůže, lebka, mozkomíšní mok, vzduchové dutiny, šedá a bílá hmota mozková. Přesných individualizovaných modelů lze využít při zkoumání hlavy jako objemového vodiče elektrického proudu především během transkraniální magnetické nebo elektrické stimulace, mikrovlnném zobrazování, magneto a elektroencefalografie. Takto složitá segmentační úloha je vždy zatížena jistou chybou. I když je dle autorů tento způsob segmentace snímků přesnější, než manuální je do procesu zařazena kontrolní část spojená s manuálními opravami modelu. Program MARS totiž není certifikovaným zdravotnickým prostředkem a jeho použití je čistě výzkumné. Limitem automatické segmentace jsou anatomické deformity v oblastech zájmu. Program pracuje s naučenou množinou dat zdravých pacientů, kterými v případě konfliktu s TCM nahrazuje aktuální voxel modelu. Pokud se deformity vyskytují v oblastech vzdálených od centra stimulace, lze po kontrole tkání program používat. Skript nii2dcm slouží jako nástroj pro zachování a rozšíření kompatibility všech použitých softwarů. Skript plní svůj účel načítání, skládání, binarizování obrazových matic a jejich ukládání ve formátech NIFTI a DICOM.

4.4 Numerické simulace Sim4Life 3.4

Simulátor elektromagnetického pole Sim4Life prochází neustálým vývojem nejen za účelem zlepšování stability a komfortu uživatelského prostředí, ale především za účelem zvyšování kvality výpočtů a konvergence řešičů. Verze simulátoru 3.4 nabízí logicky uspořádané grafické rozhraní, které je ovšem při zpracování takto detailního modelu nereaguje plynule. Simulátor je při práci s komplikovanou geometrií pomalejší, ale na rozdíl od Comsol Multiphysics ji dokáže načíst a dále s ní pracovat. Mezi nevýhody simulátoru se řadí poněkud laxně zpracovaná příručka k použití a nízký počet tutoriálů, veškeré dotazy musí být konzultovány s vývojáři nebo zástupci společnosti. Výhodou simulátoru je bezesporu schopnost nahrávání komplikované geometrie z CAD softwarů, segmentátor iSEG schopný importovat snímky nejen ve formátu DICOM a

NIFTI, nástroj Move umožňující jednoduchou manipulaci s geometrií a interaktivní tvorba trojrozměrných těles.

Práci v oddílu nastavení simulace zjednodušuje možnost importovat dielektrické vlastnosti tkání z knihovny IT'IS LF 3.1.1. Pro výpočet rozložení elektromagnetického pole v takto složitém objemovém vodiči musel být upraven stávající řešič EM LF Magneto Quasi-Static, bez jehož modifikace numerický výpočet nekonvergoval k nastavené toleranci. Samotný výpočet je po úpravě řešiče stabilní a poměrně rychlý. V závislosti na velikosti hlavy pacienta obsahující 30–120 milionů výpočetních buněk a orientaci proudových zdrojů výpočet trval od 45 minut do osmnácti hodin.

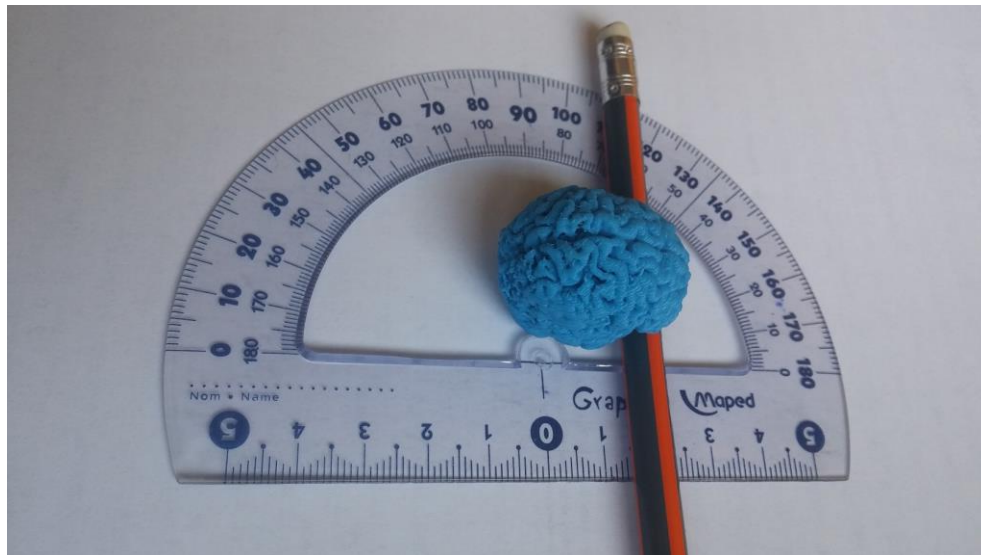
V zobrazení výsledků musím vyzdvihnout nástroj Mask Filter, jehož použití významně rozšiřuje možnost zpracování a prezentace výsledků pozorovaných fyzikálních veličin. Uživatelská příručka simulátoru pro zpracování výsledků je opět velice strohá a nastavení většiny grafických výstupů bylo konzultováno s vývojáři. Proto jsem se snažil v kapitole Nastavení simulátoru Sim4Life 3.4 – Zobrazení výsledků podrobněji popsat pracovní postup. Částečnou nevýhodou je absence nástroje pro měření vzdálenosti přímo v oddílu analýzy.

Snímky s rozlišením $0,7 \text{ mm}^3$ jsou složitější na zpracování, ale přinášejí lékařům přesnější informace o rozložení léčebného elektrického pole. Dílčím cílem lékařů je ověřit intenzitu elektrického pole v páte vrstvě neuronů šedé hmoty mozkové. Dle dostupné literatury je průměrná šířka šedé hmoty mozkové $2,6 \text{ mm}$ [54]. V případě, že by výpočetní mřížka byla kolmá na zkoumaný úsek dostáváme s krokem $0,7 \text{ mm}$ přibližně čtyři vypočtené hodnoty v uzlech, které mohou být dále interpolovány. Z tohoto pohledu lze ze znalosti šířky jednotlivých vrstev usuzovat na stimulaci páte vrstvy neuronů nacházející se v intervalu $1,5\text{--}2,0 \text{ mm}$ od povrchu šedé hmoty mozkové.

V porovnání s Comsol Multiphysics 5.1 je Sim4Life 3.4 pro simulaci rozložení elektromagnetického pole v mozku pacienta vhodnější. Comsol Multiphysics 5.1 je dle mého názoru nástrojem pro aplikace spíše průmyslové. Dokáže dobře pracovat s jednoduší pravidelnou simulační geometrií. Import složitějších trojrozměrných těles ve formátu .stl nebyl úspěšný. Řešič Comsolu Multiphysics 5.1, AC/DC, Frequency domain také neumí počítat s ryze nulovou vodivostí vzduchu, což do jisté míry zkresluje vypočtené hodnoty. Sim4Life 3.4 využívá upravený řešič, který podobně jako Comsol Multiphysics 5.1 pracuje ve frekvenční doméně, tento způsob výpočtu využívá i předchůdce Sim4Life software SEMCAD X. Pro výpočet rozložení elektromagnetického pole byl tento způsob využit například v [55] a dále použili řešiče na podobné bázi autoři studie [4].

Jednou z dalších možností využití těchto modelů je dopředné plánování terapie rTMS, případně trojrozměrný tisk. Data pacientů potřebná pro plánování léčby jsou již nyní získávána

s předstihem a bylo by možné podle nich vypočítat potřebnou velikost stimulačního proudu, orientaci a pozici stimulační cívky. Pro trojrozměrný tisk modelu vyberu ve stromě Explorer složku s geometrií. Po naklonování tlačítkem Clone se otevře možnost jejího exportu. Dále mohu v horní liště zvolit Mesh Tools – Simplify Surfaces, také nástroj Separate Mesh, který oddělí nesouvislé části modelu. Poté opět v horní liště tlačítkem Export Selected mohu vyexportovat model .stl a následně vytisknout například na 3D tiskárně Průša K2. Vytisknuté modely lze využít pro tvorbu kalibračních fantomů zobrazovacích metod, náhrad, nebo edukační účely.



Obrázek 58: 3D tisk modelu šedé hmoty mozkové v měřítku 1:20

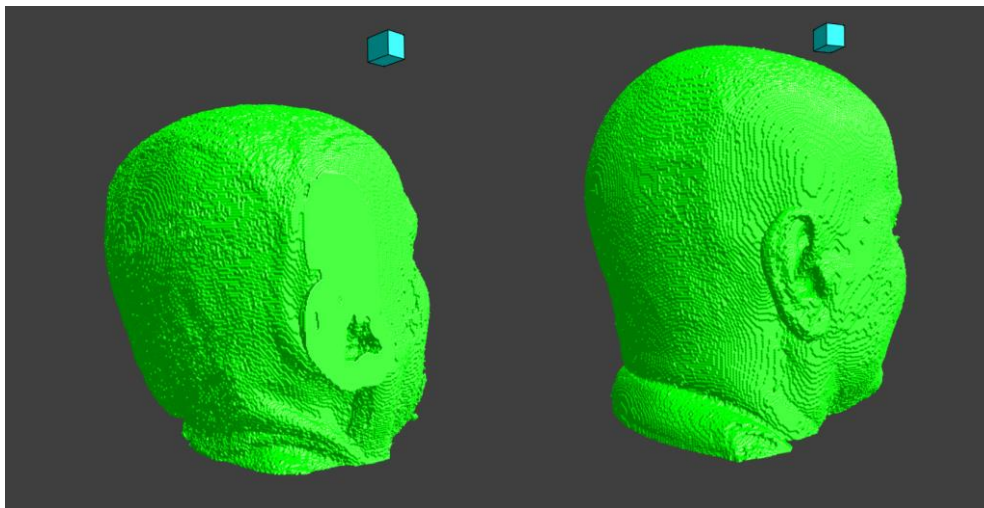
4.5 Stimulace pacientů s orofaciální bolestí

4.5.1 Průběh stimulace

Po zaměření cíle stimulace navigační cívku lékař vyznačí oblast stimulace na bílé polyesterové čepici a poté na přibližně stejné místo přikládá stimulační cívku rTMS. Výrobce navigačního systému standardně nedodává držák, kterým by bylo možné ke stimulační cílce rTMS, tj. Magstim 70 mm Double Air Film Coil přichytit markery pro neuronavigačního rameno ANT Neuro Visor 2. Při výměně cívek jistě dochází k dalším nepřesnostem, které mohou dle odhadu lékařů dosahovat až jednoho centimetru. Dochází také ke změnám úhlu natočení cívky ve více osách, což by v kombinaci s posunem mohlo mít za následek nežádoucí změny intenzity indukovaného elektrického pole. Držák stimulační cívky také nemá ideální konstrukci a jeho fixace na konkrétní pozici je nejen díky značné hmotnosti stimulační cívky značně problematická. Pacient rovněž není žádným způsobem fixován, sedí nebo leží v pohodlné pozici, avšak nejsou vyloučeny náhodné pohyby. Lékař provádějící stimulaci alespoň během terapie přidržuje stimulační cívku a hlavu pacienta.

4.5.2 Navigační rameno

Pro zvýšení přesnosti aplikace rTMS je využito navigační rameno ANT Neuro Visor 2. Výrobce v manuálu uvádí přesnost systémových komponent do 2 mm. Přesnost navigace však nezávisí pouze na kvalitě a samotného systému, ale také na kvalitě vstupních informací a průběhu terapie. Během terapie se nesmí měnit poloha markerů umístěných na navigační čelence. Kritickým bodem používání navigačního ramene je registrace význačných bodů, tj. nasion, levý a pravý tragus. Vzhledem k tomu, že v některých případech poskytnutá obrazová matice neobsahuje levý, pravý, případně oba tragi dochází ke zkreslení vstupních informací. Lékař pracující s navigací by také měl provést přesnou segmentaci kůže. Dalším aspektem zvyšující přesnost je poctivě provedená kalibrace cívky pomocí kalibrační desky. Výrobce dále upozorňuje, že poskytnutý výpočet indukovaného elektrického pole založený na jednoduchém modelu hlavy je pouze orientační. Pravděpodobnost excitace neuronů nacházejících se ve vyznačené oblasti závisí směru, intenzitě a tvaru indukovaného elektrického pole, tvaru a orientaci neuronů. Již při provádění MRI pacienta musí být kladen důraz na získání kompletní obrazové matice, která je klíčová k přesné navigaci.



Obrázek 59: Vlevo MRI bez pravého tragu, vpravo ideální data z MRI obsahující tragus

Navigační rameno by dle návodu k použití mělo být schopné vložit do zjednodušeného modelu zobrazovaného na monitoru body označující místo stimulace. Tyto body jsou dle tvrzení výrobce ve stejném souřadném systému jako snímky magnetické rezonance. Ze znalosti souřadnic bodů by v realistickém modelu bylo možné vyznačit přesnou pozici navigační cívky. Optimálním krokem pro zvýšení přesnosti je dle mého názoru zjištění dostupnosti držáku markerů přímo na stimulační cívku Magstim 70 mm Double Air Film Coil. Případně společnost Ant Neuro nově nabízí stimulátor powerMAG ANT, který je plně kompatibilní s navigačním systémem ANT Neuro Visor 2. Došlo by tedy k odstranění nepřesností spojených s používáním navigační a stimulační cívky.

4.5.3 Zhodnocení výsledků pacientů

Ačkoliv se pouze u poloviny pacientů v oblasti šedé hmoty mozkové vyskytuje intenzita indukovaného elektrického pole vyšší než 100 V/m , ve zkoumaných aktivacích jsou pozorované intenzity indukovaného elektrického pole obecně ještě nižší. Byla zvolena oblast zájmu (ROI), která vyznačuje intenzity elektrického pole vyšší než 80 V/m . Dle dřívějších výsledků a dostupné literatury je elektrické pole o intenzitě vyšší než 80 V/m , některé zdroje uvádějí až 100 V/m změnit polarizaci stimulovaných neuronů [5, 52].

Aktivace pacienta číslo jedna nebyla stimulována dostatečnou intenzitou elektrického pole. Pouze v malém objemu šedé hmoty byly pozorovány hodnoty intenzity elektrického pole nad 80 V/m . Střed cívky se dle měření nachází $26,9 \text{ mm}$ od středu aktivace. Taková kombinace zaměření a nízké intenzity elektrického pole nemá dle předpokladů stimulační efekt. Pacient číslo dva s chybou $33,1 \text{ mm}$ již v ROI zaznamenal stimulaci $4,1 \%$ objemu aktivace. Vysoké hodnoty elektrického pole se typicky vyskytují na vrcholech mozkového závitu. Dle výsledků funkční magnetické rezonance se ložisko orofaciální bolesti nenachází pouze na vrcholu závitu, s hloubkou indukované elektrické pole navíc rychle slábne. Nízké hodnoty elektrického pole simulátor vypočetl v celém objemu aktivace. Tyto hodnoty nemají žádné doložené terapeutické účinky. U pacienta číslo tři se snížila vypočtená navigační chyba na $15,5 \text{ mm}$, došlo také ke zvýšení efektivně stimulovaného objemu aktivace na $11,6 \%$. Hloubka pole o intenzitě 100 V/m je u tohoto pacienta nejvyšší a činí rovných 30 mm . Poměrně nízká hodnota navigační chyby $18,0 \text{ mm}$ a malý objem aktivace 522 mm^3 u čtvrtého pacienta má za následek z pohledu vypočtených hodnot nejvyšší procento efektivně stimulované aktivace $20,5 \%$. I přes nejnižší zvolenou hodnotu stimulačního proudu 2322 A tedy došlo k úspěšné stimulaci pětiny aktivace. Pacient číslo pět s nejmenší aktivací o objemu 392 mm^3 a navigační chybou $10,9 \text{ mm}$ podobně jako pacient číslo dva má dostatečně intenzivním elektrickým polem odstimulovaná pouze $3,9 \%$ aktivace. V případě pátého pacienta byla vhodně zvolena velikost stimulačního proudu 3510 A , avšak odstimulovat takto malou aktivaci se dle vypočtených výsledků nepodařilo. Pacient číslo šest podobně jako předchozí byl také stimulován pouze v $3,3 \%$ objemu aktivace. Stimulační proud 3726 A dokázal indukovat dostatečně silné pole, avšak s vypočtenou navigační chybou $23,8 \text{ mm}$ není dle výpočtu stimulace úspěšná. Jakousi nestimulovanou skupinu tvoří poslední čtyři pacienti. U pacienta číslo sedm s největší aktivací o objemu 1306 mm^3 došlo k nejmenší pozorované navigační chybě 5 mm . Vlivem nízké hodnoty stimulačního proudu 2970 A nebyla dle vypočtených hodnot stimulace úspěšná. Zvláštností pacienta číslo osm je fakt, že při použité orientaci cívky a nejvyšším aplikovaném stimulačním proudu 4050 A se naindukovalo elektrické pole s intenzitou 100 V/m o hloubce pouhých 6 mm . Tudíž stimulace v objemu aktivace nebyla úspěšná. Právě v takových případech by mohla do budoucna pomoci simulace rozložení elektromagnetického pole na individuálním modelu před samotnou terapií. Díky zrychlení

segmentace nemusí pacient čekat dlouhé týdny na vytvoření modelu. Simulace je schopná předem vypočítat indukované elektrické pole pro různé parametry a tím zjistit optimální orientaci cívky. U pacienta číslo devět byla zjištěna největší hodnota navigační chyby 33,5 mm, stimulační proud byl nastaven na hodnotu 2700 A správně a pod vinutím se naindukovalo pole schopné stimulovat šedou hmotu mozkovou. Pacient číslo deset byl stimulován pouze v 0,6 % objemu aktivace, což je zanedbatelné. Hodnota navigační chyby 27,8 mm a hodnota stimulačního proudu 3780 A neindukovala dostatečně silné pole.

4.5.4 Chyba zaměření stimulační cívky

Chyba magnetické rezonance

Obrazová data ve formátu DICOM, případně přepočítané NIfTI snímky lze považovat za přesné. Po obsluze přístroje je zapotřebí požadovat snímky celé hlavy a vždy provést kontrolu jakým způsobem jsou zachyceny uši, nos, temeno hlavy. Pokud některá část chybí vnáší tato skutečnost do procesu navigace chybu.

Chyba navigačního ramene

Navigační rameno pracuje s přesností 2 mm. Přesnost navigace dále ovlivňuje kvalita vstupních dat. Obrazová matice musí obsahovat především uši, protože dochází k zaměření kalibračních bodů tragů. U pacientů č. 2, 4, 7 a 9 nejsou tragi obsaženy. Chyba navigace primárně závisí na přesnosti zaměření nasionu a obou tragů. Další nepřesnosti může vnášet špatně nastavený segmentační algoritmus.

Chyby během stimulace pacienta

Zdrojem největší chyby je dle názoru mého i lékařů provádějících rTMS výměna navigační cívky Magstim D70mm Remote Control Coil a stimulační cívky Magstim 70 mm Double Air Film Coil. Rozdíl mezi cívkami je pouze v tom, že navigační cívka je kompatibilní s neuronavigačním ramenem a stimulační cívka má chladič umožňující použití v repetitivním módu. Na bílou polyesterovou čepici lékař obkreslí tvar vinutí. Obkreslování cívky natočené pod úhlem na kulovitý povrch není přesné, celá navigace tím pádem závisí na lékařově preciznosti. Polyesterová čepice se na vlasech pacienta snadno deformuje a také se dá lehce posunout. Chyba způsobená výměnou cívky byla společně s lékaři odhadnuta na 1 cm. Fixace držáku stimulační cívky na pozici není ideální. Rameno cívky tvoří dlouhou páku a kroučící moment v kloubech je díky hmotnosti cívky značný. Nová verze stojanu má plynovou vzpěru zabraňující nechtěným pohybům.



Obrázek 60: Současná verze stojanu 70 mm Double Air Film Coil [56]



Obrázek 61: Nová verze stojanu 70 mm Double Air Film Coil [56]

Chyba trojrozměrného skenování

Ověření přesnosti trojrozměrného skenování potvrzuje domněnku, že chyba skenu je relativně nízká a pohybuje se do 2 % respektive do 2 mm z měřené vzdálenosti. Hlavním účelem trojrozměrného skenu senzorem KINECT je však zachycení pozice cívky vůči hlavě. Senzor KINECT je nastaven na skenování hlav, tedy oblého předmětu, hranatá stimulační cívka způsobuje částečné zkreslení. Mezi cívkou a hlavou také vzniká mezera způsobená vlasovou pokrývkou. Pro další zpřesnění metody by bylo vhodné použít zmíněný export souřadnic středu cívky z navigačního ramene.

Celková navigační chyba

Pokud uvážíme absolutní superpozici složek náhodných a soustavných chyb pro modelovou situaci na základě měření a kvalifikovaného odhadu získáváme následující hodnoty:

Tabulka 14: Složky celkové navigační chyby

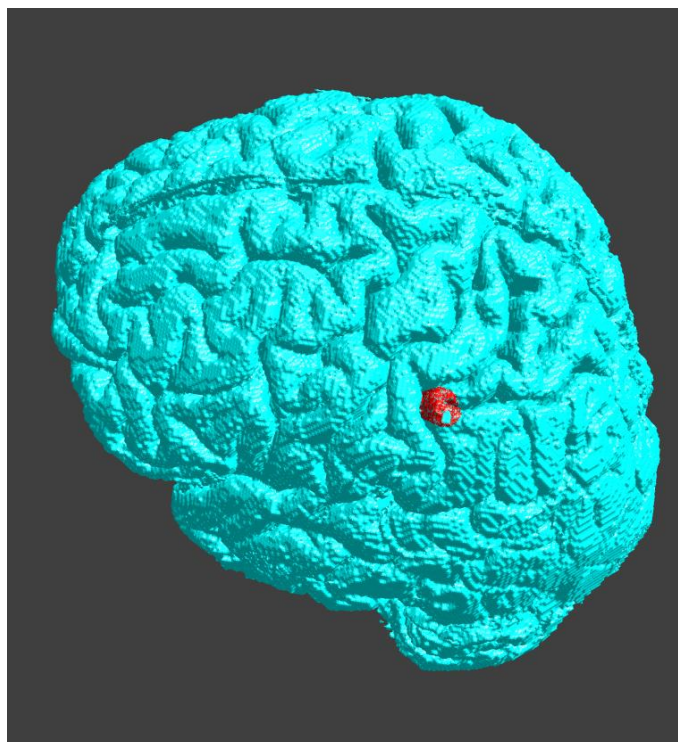
Druh chyby	Zanesená nepřesnost (<i>mm</i>)
Nekompletní obrazová matice	5
Nepřesnost navigačního ramene	2
Výměna navigační a stimulační cívky	10
Trojrozměrný sken KINECT	2
Špatně zafixovaný stojan	5
Pohyby pacienta	5
Celkem	29

4.6 Orientace stimulační cívky

Dle průměrných výsledku z tabulky č. 7 Sledované parametry pacientů byl vytvořen model pro sledování vlivu změny polohy a pozice cívky. Objem zkoumané aktivace činí 637 mm^3 a prochází celým závitěm šedé hmoty mozkové. Výsledky simulací rotace cívky kolem osy Z se shodují s Janssenovou studií [4]. Pokud prochází vektor elektrického pole kolmo ke stěně mozkového závitu dochází ke zvýšení hodnoty indukovaného elektrického pole. Pod výchozím úhlem stimulace a pod úhlem 180° došlo ke stimulaci 39,2 % a 42,3 %. Naproti tomu při rotaci o 90° a 270° došlo ke značnému snížení stimulovaného objemu na 2 % a 5,6 %.

Dalším zkoumaným parametrem je rotace kolem osy X o $\pm 15^\circ$. Jak již bylo zmíněno, ve výchozí pozici cívka stimuluje 39,2 % objemu aktivace. Natočení cívky o $\pm 5^\circ$ zvyšuje objem stimulované aktivace o přibližně 5 %. Natočením cívky o $\pm 10^\circ$ se stimulovaný objem oproti pozici $\pm 5^\circ$ mění pouze o $\pm 2\%$. Rotace o $+15^\circ$ zvýšila vypočtené hodnoty elektrického pole pouze na hodnotu 41,9 %. Naproti tomu rotace o -15° zvýšila hodnotu stimulovaného objemu na 50 %.

Ačkoli se pozice, kdy je cívka rotována kolem osy Z o 90° nepoužívá z důvodu nízké intenzity indukovaného pole byla provedena rotace kolem osy X s pootočenou cívkou. S rotací větší než $\pm 10^\circ$ se intenzita elektrického pole zvyšuje.



Obrázek 62: Umístění aktivace v mozkové kůře

Translace v osách X a Y má dle výsledků simulací na velikost stimulovaného vliv. Aktivace je umístěna na pozici, kde mozkový závit tvoří oblý útvar. Pokud se cívkou pohybuje v kladném směru osy Y dochází k poklesu objemu stimulované aktivace po jednom centimetru z 39,2 % na 24,7 % a po dvou centimetrech na 3,2 %. Cívka byla při tomto pohybu umístěna mimo souvislý úsek mozkového závit, tato skutečnost má dle provedeného výpočtu na úspěšně provedenou stimulaci velký vliv. Záporný směr osy Y se nachází na stejném mozkovém závitě jako aktivace. Při posunu o jeden centimetr dochází dokonce ke zvýšení stimulovaného objemu aktivace o zhruba 15 %. Pokud je cívka posunuta o dva centimetry dochází k nepatrnému snížení stimulovaného objemu o 1,8 % oproti výchozí pozici. Při pohybu v kladném směru osy X se pohybujeme po stejném závitě, při posunu o jeden centimetr dochází ke zvýšení hodnot o 3,5 %. S posunem o dva centimetry v kladném směru osy X dochází k poklesu stimulovaného objemu o cirká 10 %. Záporným směrem osy X se vydáváme mimo závit, při translaci o jeden centimetr se hodnota stimulovaného objemu snižuje o 5 % a po dvou centimetrech dokonce o 27 %. Pokud se cívka nachází nad vedlejším mozkovým závitěm s chybou dva centimetry dochází téměř k vymizení efektu stimulace.

Pokud je cívka rotována kolem osy Z o 90° a následně je provedena translace v osách X a Y dochází při posunu o dva centimetry ke snížení hodnot stimulovaného objemu. V pozici 90° jsou stimulována 2 % objemu při posunu o dva centimetry maximálně polovina z původní hodnoty.

Vzhledem k průměrným rozměrům ložiska orofaciální bolesti a relativně vysoké fokalitě stimulační cívky 70 mm Double Air Film Coil by mohlo být řešením použití kruhové cívky stimulující větší oblasti šedé hmoty mozkové. Lékaři však musí zvážit vliv stimulace sousedících oblastí mozku na stav pacienta.

5 Závěr

Magnetická rezonance poskytuje dostatečně kvalitní snímky hlavy vhodné k tvorbě přesných anatomických modelů. Funkční magnetická rezonance byla vyhodnocena programem SPM a je vhodným prostředkem pro lokalizaci léčby rTMS. Použití programu Morphologically and Anatomically accurate Segmentation (MARS) přináší zrychlení procesu segmentace anatomických snímků hlavy. Automatický algoritmus významně snižuje časovou náročnost segmentace snímků ze třiceti hodin na šest. Tento software poprvé dovoluje použití většího počtu individuálních anatomických modelů hlavy. Simulátor elektromagnetického pole Sim4Life 3.4 nabízí oproti verzi 2.2 nové funkce zjednodušující práci s modelem. Rozlišení modelu $0,7 \text{ mm}^3$ je pro simulátor hraniční. Mezi výhody simulátoru se řadí schopnost pracovat s velkými objemy dat a široká kompatibilita, případně nastíněná možnost tisknout trojrozměrné modely. Skenování pozice cívků vůči hlavě pacienta senzorem KINECT for Xbox One vykazuje nízkou relativní chybu do 2 % ze sledovaného rozměru.

Byla provedena simulace rozložení indukovaného elektrického pole programem Sim4Life 3.4 deseti reálných pacientů během terapie orofaciální bolesti pomocí rTMS. Výsledkem většiny simulací je nedostatečná intenzita indukovaného elektrického pole v oblasti aktivace vyznačené fMRI. Pouze u pacienta č. 4 došlo dle výsledků ke stimulaci 20,5 % objemu aktivace intenzitou elektrického pole vyšší, než 80 V/m . Rozložení léčebného pole je silně individuální a závisí také na tkáňových proporcích pacienta. Jako hlavní zdroj nepřesností při umístování cívků způsobujících snížení účinnosti stimulace byl identifikován proces nahrazování navigační cívkou cívkou stimulační. Dalšími příčinami nepřesností jsou špatná fixace stojanu stimulační cívků, pohyb pacienta, nekompletní obrazová matice MRI, nepřesnosti navigačního systému a trojrozměrného skenování.

Stimulující pole se nachází v místě, kde jsou vinutí obou cívek nejbližší k sobě. Indukované pole má přibližně tvar válce s podstavou pětikoruny a výškou zhruba 20–30 mm. Ložisko orofaciální bolesti reprezentované aktivací fMRI v senzorigickém kortexu má různé tvary a objem přibližně hrací kostky. Vysoká fokality stimulační cívků a malý objem aktivace zvyšují nároky na přesnost lékaře. Provedené simulace možných pohybů stimulační cívků rTMS prokázaly citlivost metody na polohu a pozici. Pro dostatečně silné indukované elektrické pole musí osa procházející mezi oběma vinutími svírat se stimulovaným závitem úhel přibližně 90° . Dále musí být kladen důraz na precizní umístění stimulační cívků nad mozkovým závitem, při této aplikaci gyrem postcentralis. Rotace stimulační cívků kolem osy X o $\pm 15^\circ$ nemá na stimulaci vliv. Pouze v případě rotace o -15° se zvýšil stimulovaný objem o 10 %. Translace stimulační cívků mimo souvislý úsek mozkového závitu snižuje objem stimulované aktivace.

Pokud je cívka vychýlena o 2 *cm* mimo souvislý úsek mozkového závitů klesá stimulovaný objem na méně než jednu desetinu.

Precizní umístění stimulační cívky za pomoci moderních navigačních přístrojů je nezbytné provádět před každou terapií rTMS v somatotopicky uspořádaných částech mozku.

Seznam použité literatury

- [1] KRUG, Jiří. *Orofaciální bolest - Zdraví.Euro.cz* [online]. [vid. 2018-04-09]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina-priloha/orofacialni-bolest-168336>
- [2] FRICOVÁ, J., M. KLÍROVÁ, V. MASOPUST, T. NOVÁK, K. VÉREBOVÁ a R. ROKYTA. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiological Research*. 2013, **62 Suppl 1**, S125-134. ISSN 1802-9973.
- [3] ROKYTA, Richard, Miloslav KRŠIAK a Jiří KOZÁK. *BOLEST*. Praha: Tigris, 2006. ISBN 80-235 00000-0-0.
- [4] JANSSEN, Arno M, Thom F OOSTENDORP a Dick F STEGEMAN. The coil orientation dependency of the electric field induced by TMS for M1 and other brain areas. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* [online]. 2015, **12**. ISSN 1743-0003. Dostupné z: doi:10.1186/s12984-015-0036-2
- [5] ILMONIEMI, R. J., 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), 241–284. ISSN 0278-940X.
- [6] ALBRECHT, Jakub, Tadeáš MAREŠ, Katarína JAŠŠOVÁ, Jiří RABOCH a Martin ANDERS. Stimulační parametry repetitivní transkraniální magnetické stimulace v léčbě neuropsychiatrických onemocnění - protokoly a lokalizace. *Česká a slovenská psychiatrie: časopis České psychiatrické společnosti a Slovenskej psychiatrickej spoločnosti*. 2017, **113**(4), 158–165.
- [7] ARAI, Noritoshi, Shingo OKABE, Toshiaki FURUBAYASHI, Yasuo TERAOKA, Kaoru YUASA a Yoshikazu UGAWA. Comparison between short train, monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* [online]. 2005, **116**(3), 605–613. ISSN 1388-2457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2004.09.020
- [8] KOBAYASHI, Masahito a Alvaro PASCUAL-LEONE. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet. Neurology*. 2003, **2**(3), 145–156. ISSN 1474-4422.
- [9] GHABRA, M. B., M. HALLETT a E. M. WASSERMANN. Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD. *Neurology*. 1999, **52**(4), 768–770. ISSN 0028-3878.
- [10] LEFAUCHEUR, Jean-Pascal, Xavier DROUOT, Florian VON RAISON, Isabelle MÉNARD-LEFAUCHEUR, Pierre CESARO a Jean-Paul NGUYEN. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* [online]. 2004, **115**(11), 2530–2541. ISSN 1388-2457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2004.05.025
- [11] KHEDR, Eman M., John C. ROTHWELL, Ola A. SHAWKY, Mohamed A. AHMED a Ahmed HAMDY. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Movement Disorders*:

Official Journal of the Movement Disorder Society. 2006, **21**(12), 2201–2205. ISSN 0885-3185.

- [12] LIEPERT, Joachim, Simone ZITTEL a Cornelius WEILLER. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2007, **25**(5–6), 461–465. ISSN 0922-6028.
- [13] DAFOTAKIS, Manuel, Christian GREFKES, Simon B. EICKHOFF, Hans KARBE, Gereon R. FINK a Dennis A. NOWAK. Effects of rTMS on grip force control following subcortical stroke. *Experimental Neurology* [online]. 2008, **211**(2), 407–412. ISSN 1090-2430. Dostupné z: doi:10.1016/j.expneurol.2008.02.018
- [14] DI LAZZARO, V., F. PILATO, M. DILEONE, P. PROFICE, F. CAPONE, F. RANIERI, G. MUSUMECI, A. CIANFONI, P. PASQUALETTI a P. A. TONALI. Modulating cortical excitability in acute stroke: a repetitive TMS study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* [online]. 2008, **119**(3), 715–723. ISSN 1388-2457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2007.11.049
- [15] MACHADO, Sergio, Oscar ARIAS-CARRIÓN, Flávia PAES, Renata Teles VIEIRA, Leonardo CAIXETA, Felipe NOVAES, Tamires MARINHO, Leonardo Ferreira ALMADA, Adriana Cardoso SILVA a Antonio Egidio NARDI. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Clinical Applications in Neurological and Psychiatric Disorders: An Overview. *The Eurasian Journal of Medicine* [online]. 2013, **45**(3), 191–206. ISSN 1308-8734. Dostupné z: doi:10.5152/eajm.2013.39
- [16] PRASKO, Ján, Beata PASKOVÁ, Richard ZÁLESKÝ, Tomáš NOVÁK, Miloslav KOPECEK, Martin BARES a Jirí HORÁČEK. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinology Letters*. 2006, **27**(3), 327–332. ISSN 0172-780X.
- [17] COHEN, Hagit, Zeev KAPLAN, Moshe KOTLER, Irena KOUPERMAN, Regina MOISA a Nimrod GRISARU. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry* [online]. 2004, **161**(3), 515–524. ISSN 0002-953X. Dostupné z: doi:10.1176/appi.ajp.161.3.515
- [18] BOGGIO, Paulo Sergio, Martha ROCHA, Maira Okada OLIVEIRA, Shirley FECTEAU, Roni B. COHEN, Camila CAMPANHÃ, Eduardo FERREIRA-SANTOS, Alexandrina MELEIRO, Felipe CORCHS, Soroush ZAGHI, Alvaro PASCUAL-LEONE a Felipe FREGNI. Noninvasive Brain Stimulation With High-Frequency and Low-Intensity Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Posttraumatic Stress Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* [online]. 2010, **71**(8), 992–999. ISSN 0160-6689. Dostupné z: doi:10.4088/JCP.08m04638blu
- [19] PRASKO, Ján, Richard ZÁLESKÝ, Martin BARES, Jirí HORÁČEK, Milan KOPECEK, Tomáš NOVÁK a Beata PASKOVÁ. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) add on serotonin reuptake inhibitors in patients with panic disorder: a randomized, double blind sham controlled study. *Neuro Endocrinology Letters*. 2007, **28**(1), 33–38. ISSN 0172-780X.

- [20] MILEROVÁ, Jana. *Transkraniální magnetická stimulace v léčbě chronického tinitu* [online]. Praha, 2013. Univerzita Karlova. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/detail/135819/>
- [21] MITTRACH, M., J. THÜNKER, G. WINTERER, M. W. AGELINK, G. REGENBRECHT, M. ARENDS, A. MOBASCHER, S.-J. KIM, W. WÖLWER, J. BRINKMEYER, W. GAEBEL a J. CORDES. The tolerability of rTMS treatment in schizophrenia with respect to cognitive function. *Pharmacopsychiatry* [online]. 2010, **43**(3), 110–117. ISSN 1439-0795. Dostupné z: doi:10.1055/s-0029-1242824
- [22] RADMAN, Thomas, Raddy L RAMOS, Joshua C BRUMBERG a Marom BIKSON. Role of Cortical Cell Type and Morphology in Sub- and Suprathreshold Uniform Electric Field Stimulation. *Brain stimulation* [online]. 2009, **2**(4), 215–228. ISSN 1935-861X. Dostupné z: doi:10.1016/j.brs.2009.03.007
- [23] 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: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* [online]. 2011, **122**(4), 748–758. ISSN 1872-8952. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2010.09.022
- [24] DENG, Zhi-De, Sarah H. LISANBY a Angel V. PETERCHEV. Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain stimulation* [online]. 2013, **6**(1), 1–13. ISSN 1935-861X. Dostupné z: doi:10.1016/j.brs.2012.02.005
- [25] ANT Neuro | inspiring technology for the human brain. *ANT neuro* [online]. 22. květen 2017 [vid. 2017-05-22]. Dostupné z: <http://www.ant-neuro.com/>
- [26] Technology. *Brainsway* [online]. [vid. 2018-03-09]. Dostupné z: [/global/healthcare-professionals/technology/](http://global.healthcare-professionals/technology/)
- [27] A robot to assist in transcranial magnetic stimulation (TMS / rTMS) - General Public - Axilum Robotics [EN]. *Axilum Robotics [EN]* [online]. [vid. 2018-03-09]. Dostupné z: <http://www.axilumrobotics.com/en/tms-robot/>
- [28] PORZIG, Konstantin, Hartmut BRAUER a Hannes TOEPFER. The electric field induced by transcranial magnetic stimulation: A comparison between analytic and fem solutions. *Serbian Journal of Electrical Engineering* [online]. 2014, **11**(3), 403–418. ISSN 1451-4869, 2217-7183. Dostupné z: doi:10.2298/SJEE140908029P
- [29] BURUNKAYA, Mustafa. Design and Construction of a Low Cost dsPIC Controller Based Repetitive Transcranial Magnetic Stimulator (rTMS). *Journal of Medical Systems* [online]. 2010, **34**(1), 15–24. ISSN 0148-5598, 1573-689X. Dostupné z: doi:10.1007/s10916-008-9211-3
- [30] FANJUL-VÉLEZ, Félix, Irene SALAS-GARCÍA, Noé ORTEGA-QUIJANO a José Luis ARCE-DIEGO. FDTD-based Transcranial Magnetic Stimulation model applied to specific neurodegenerative disorders. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* [online]. 2015, **118**(1), 34–43. ISSN 01692607. Dostupné z: doi:10.1016/j.cmpb.2014.10.008
- [31] *3D Slicer* [online]. [vid. 2017-06-19]. Dostupné z: <https://www.slicer.org/>

- [32] *iSEG » zurich med tech* [online]. [vid. 2017-06-19]. Dostupné z: <https://www.zurichmedtech.com/sim4life/modules/iseg/>
- [33] HUETTEL, Scott A., Allen W. SONG a Gregory MCCARTHY. *Functional magnetic resonance imaging*. 2nd ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates, 2008. ISBN 978-0-87893-286-3.
- [34] MUDR. CHLEBUS, Pavel a Jan ING. MIKL. Funkční magnetická rezonance - úvod do problematiky. *Nuerologie pro praxi*. 2008, **9**(2), 83–86.
- [35] RUFF, Christian C., Jon DRIVER a Sven BESTMANN. Combining TMS and fMRI. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* [online]. 2009, **45**(9), 1043–1049. ISSN 0010-9452. Dostupné z: doi:10.1016/j.cortex.2008.10.012
- [36] KÖHLER, Stefan, Tomás PAUS, Randy L. BUCKNER a Brenda MILNER. Effects of left inferior prefrontal stimulation on episodic memory formation: a two-stage fMRI-rTMS study. *Journal of Cognitive Neuroscience* [online]. 2004, **16**(2), 178–188. ISSN 0898-929X. Dostupné z: doi:10.1162/089892904322984490
- [37] ESSLINGER, Christine, Nadja SCHÜLER, Carina SAUER, Dagmar GASS, Daniela MIER, Urs BRAUN, Elisabeth OCHS, Thomas G. SCHULZE, Marcella RIETSCHEL, Peter KIRSCH a Andreas MEYER-LINDENBERG. Induction and quantification of prefrontal cortical network plasticity using 5 Hz rTMS and fMRI. *Human Brain Mapping* [online]. 2014, **35**(1), 140–151. ISSN 1097-0193. Dostupné z: doi:10.1002/hbm.22165
- [38] TERAOKA, Y., Yoshikazu UGAWA, Katsuyuki SAKAI, Satoru MIYAUCHI, Hideki FUKUDA, Yuka SASAKI, Ryouichi TAKINO, Ritsuko HANAJIMA, Toshiaki FURUBAYASHI, Benno PÜTZ a Ichiro KANAZAWA. Localizing the site of magnetic brain stimulation by functional MRI. *Experimental Brain Research* [online]. 1998, **121**(2), 145–152. ISSN 0014-4819, 1432-1106. Dostupné z: doi:10.1007/s002210050446
- [39] BASTINGS, E. P., H. D. GAGE, J. P. GREENBERG, G. HAMMOND, L. HERNANDEZ, P. SANTAGO, C. A. HAMILTON, D. M. MOODY, K. D. SINGH, P. E. RICCI, T. P. PONS a D. C. GOOD. Co-registration of cortical magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*. 1998, **9**(9), 1941–1946. ISSN 0959-4965.
- [40] NAVARRO DE LARA, Lucia I., Christian WINDISCHBERGER, Andre KUEHNE, Michael WOLETZ, Jürgen SIEG, Sven BESTMANN, Nikolaus WEISKOPF, Bernhard STRASSER, Ewald MOSER a Elmar LAISTLER. A novel coil array for combined TMS/fMRI experiments at 3 T. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2015, **74**(5), 1492–1501. ISSN 0740-3194. Dostupné z: doi:10.1002/mrm.25535
- [41] *MathWorks Announces Release 2014a of the MATLAB and Simulink Product Families - MATLAB & Simulink* [online]. [vid. 2017-06-20]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/company/newsroom/mathworks-announces-release-2014a-of-the-matlab-and-simulink-product-families.html>
- [42] SPM - Statistical Parametric Mapping. *SPM* [online]. [vid. 2017-06-19]. Dostupné z: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- [43] Magstim. *Magstim - Magstim Rapid2* [online]. 2016. Dostupné z: <http://www.magstim.com/product/17/magstim-rapid2>

- [44] Kinect pro Xbox One. *Xbox.com* [online]. [vid. 2016-04-10]. Dostupné z: <http://www.xbox.com/cs-CZ/xbox-one/kinect/kinect-for-xbox-one>
- [45] *3D Builder* [online]. 2016 [vid. 2016-04-29]. Dostupné z: <https://www.microsoft.com/cs-cz/store/apps/3d-builder/9wzdnrcfj3t6/>. Požadavky na systém: Microsoft Windows 8, 32 bit, 4 GB RAM, 4 GB HDD, GPU 1 GB
- [46] *FreeSurfer* [online]. [vid. 2017-06-23]. Dostupné z: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
- [47] HUANG, Yu a Lucas C. PARRA. Fully Automated Whole-Head Segmentation with Improved Smoothness and Continuity, with Theory Reviewed. *PLOS ONE* [online]. 2015, **10**(5), e0125477. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0125477
- [48] HUANG, Yu, Jacek P. DMOCHOWSKI, Yuzhuo SU, Abhishek DATTA, Christopher RORDEN a Lucas C. PARRA. Automated MRI Segmentation for Individualized Modeling of Current Flow in the Human Head. *Journal of neural engineering* [online]. 2013, **10**(6). ISSN 1741-2560. Dostupné z: doi:10.1088/1741-2560/10/6/066004
- [49] *Markov Random Field Optimisation* [online]. [vid. 2017-06-20]. Dostupné z: http://homepages.inf.ed.ac.uk/rbf/CVonline/LOCAL_COPIES/AV0809/ORCHARD/
- [50] SHEN, Jimmy. *Tools for NIFTI and ANALYZE image - File Exchange - MATLAB Central* [online]. [vid. 2017-06-20]. Dostupné z: <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8797-tools-for-nifti-and-analyze-image>
- [51] *Sim4life* [online]. Zurich: Zurich MedTech AG, 2015. Dostupné z: <http://www.zurichmedtech.com/sim4life/>
- [52] MALENA, Lukáš. *Výpočet indukované intenzity elektrického pole transkraniální magnetickou stimulací*. Kladno, 2016. Bakalářská práce. České vysoké učení technické v Praze.
- [53] *Adult Human Head | 3D CAD Model Library | GrabCAD* [online]. [vid. 2018-04-14]. Dostupné z: <https://grabcad.com/library/adult-human-head-1>
- [54] DEFELIPE, Javier. The Evolution of the Brain, the Human Nature of Cortical Circuits, and Intellectual Creativity. *Frontiers in neuroanatomy* [online]. 2011, **5**, 29. Dostupné z: doi:10.3389/fnana.2011.00029
- [55] FIOCCHI, Serena, Michela LONGHI, Paolo RAVAZZANI, Yiftach ROTH, Abraham ZANGEN a Marta PARAZZINI. Modelling of the Electric Field Distribution in Deep Transcranial Magnetic Stimulation in the Adolescence, in the Adulthood, and in the Old Age. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* [online]. 2016 [vid. 2018-04-04]. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/cmmm/2016/9039613/>
- [56] *Magstim* [online]. [vid. 2017-06-20]. Dostupné z: <https://www.magstim.com/>

Seznam obrázků

Obrázek 1: Stimulátor rTMS na principu helmy Brainsway [26]	19
Obrázek 2: Robot pro rTMS Axilum Robotics [27]	19
Obrázek 3: Grafické rozhraní SPM8	31
Obrázek 4: SPM8 nabídka fMRI	32
Obrázek 5: Batch Editor DICOM import	33
Obrázek 6: DICOM Import Modul	33
Obrázek 7: Příklad nastavení výstupní složky	33
Obrázek 8: Načtení matice ofb.mat obsahující Batch	34
Obrázek 9: Transformace souřadnic jednotlivých snímků	34
Obrázek 10: Výsledek statistického hodnocení	35
Obrázek 11: Hodnocení výsledků	36
Obrázek 12: Navigační systém ANT Neuro Visor2 TM [25]	37
Obrázek 13: Navigační pomůcky	38
Obrázek 14: Význačné body Nasion, Tragi (Návod)[25]	38
Obrázek 15: Ukázka pozice cívky (snímek obrazovky)	39
Obrázek 16: Zobrazení fMRI navigačním systémem (návod) [25]	39
Obrázek 17: Zpřesnění modelu (návod) [25]	39
Obrázek 18: Segmentace šedé hmoty mozkové	40
Obrázek 19: Nastavení stimulátoru Magstim Rapid ² (foto autor)	40
Obrázek 20: Senzor KINECT for Xbox One [44]	41
Obrázek 21: Schéma snímání 3D skenu pomocí senzoru KINECT for Xbox One .	41
Obrázek 22: Matice C [47]	44
Obrázek 23: Princip Markovo náhodných polí ve 2D	45
Obrázek 24: Umístění složky mars ve složce SPM_updates/toolbox	45
Obrázek 25: Grafické rozhraní programu SPM	46
Obrázek 26: Nabídka fMRI	46
Obrázek 27: Batch editor, MARS	47
Obrázek 28: Current Module: MARS	47

Obrázek 29: Spouštění funkce mysegment.m a následný průběh	48
Obrázek 30: Výstup funkce mysegment.m.....	48
Obrázek č. Obrázek 31: Přejmenování původních anatomických snímků	49
Obrázek 32: Pracovní plocha iSEG 3.8 s jednou vyznačenou tkání.....	50
Obrázek 33: Snímek MRI s vyznačenou aktivací fMRI v programu iSEG.....	51
Obrázek 34: Souřadný systém cívky	57
Obrázek 35: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 8.....	61
Obrázek 36: Výsledná podoba tkání pacienta č. 8.....	62
Obrázek 37: Ukázka trojrozměrného skenu pacienta	63
Obrázek 38: Trojrozměrný sken obličeje [52].....	63
Obrázek 39: Poloha význačných bodů na lidské hlavě (upraveno) [53]	64
Obrázek 40: Koregistrované modely [52]	65
Obrázek 41: Výsledky simulace pacienta č.8.	66
Obrázek 42: Vektorové pole v šedé hmotě mozkové pacienta č. 8	67
Obrázek 43: Vektorové pole intenzity elektrického pole uvnitř aktivace	67
Obrázek 44: Zobrazení absolutní hodnoty intenzity elektrického pole v řezu	68
Obrázek 45: Histogram intenzity elektrického pole v aktivaci pacienta č. 8	68
Obrázek 46: Intenzita elektrického pole v šedé hmotě mozkové u pacienta č.8	69
Obrázek 47: Isolinie elektrického pole o intenzitě 70 V/m	69
Obrázek 48: Vstup pro 2D graf, pacient č. 8	70
Obrázek 49: 2D graf pro pacienta č. 8.....	70
Obrázek 50: Výseč šedé hmoty mozkové a válec pro vytvoření aktivace.....	72
Obrázek 51: Aktivace pro zkoumání vlivu pohybů stimulační cívkou	72
Obrázek 52: Výchozí umístění aktivace pod vinutím stimulační cívky	73
Obrázek 53: Rotace stimulační cívky rTMS v ose Z.....	73
Obrázek 54:Rotace stimulační cívky v ose X s výchozí pozicí 0 °	74
Obrázek 55:Rotace stimulační cívky v ose X ve druhé výchozí pozici (90 °)	75
Obrázek 56:Translace v osách X a Y ve výchozí pozici 0 °	76
Obrázek 57: Translace v osách X a Y s výchozí pozicí 90 °	77
Obrázek 58: 3D tisk modelu šedé hmoty mozkové v měřítku 1:20.....	81

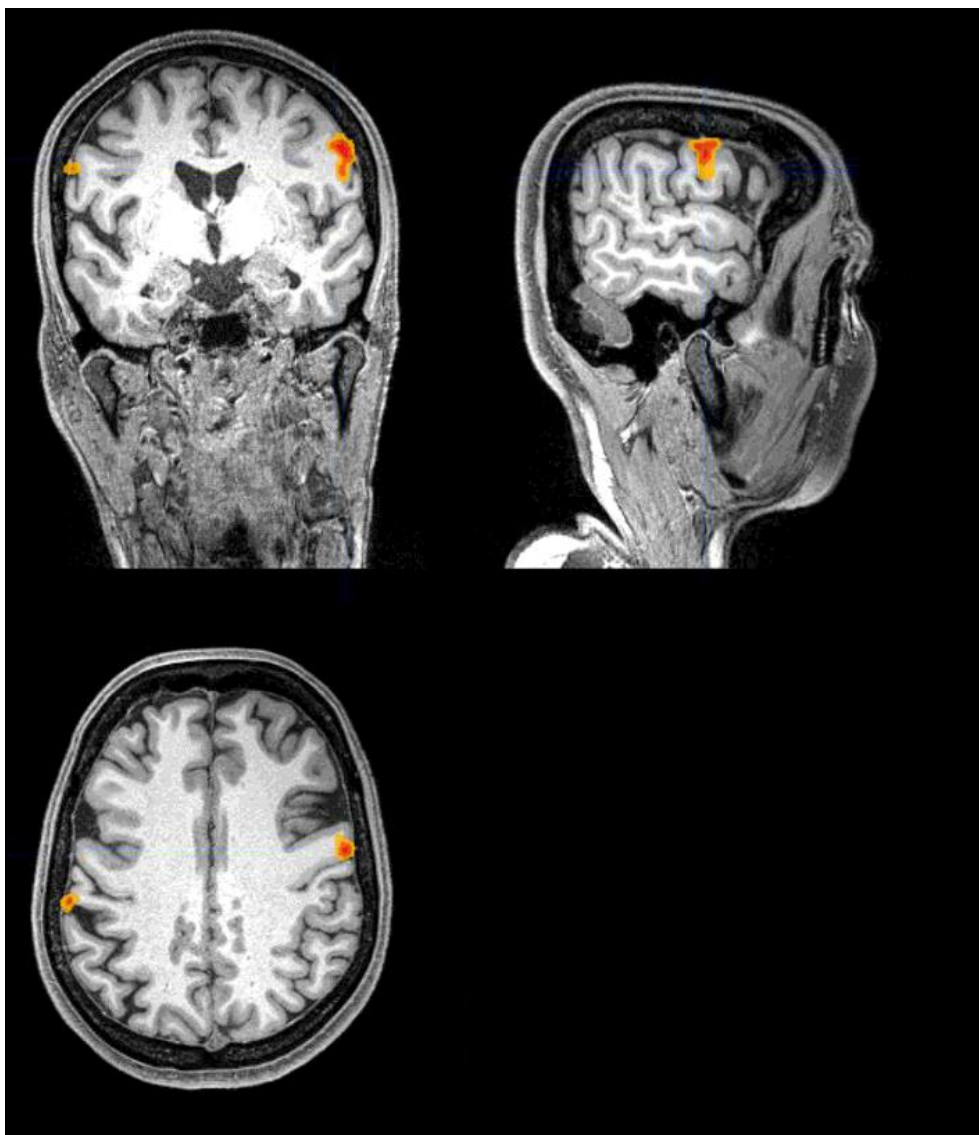
Obrázek 59: MRI bez pravého tragu, vpravo MRI obsahující tragus.....	82
Obrázek 60: Současná verze stojanu 70 mm Double Air Film Coil [56]	85
Obrázek 61: Nová verze stojanu 70 mm Double Air Film Coil [56]	85
Obrázek 62: Umístění aktivace v mozkové kůře	87
Obrázek 63: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 1	100
Obrázek 64: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 2.....	101
Obrázek 65: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 3.....	102
Obrázek 66: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 4.....	103
Obrázek 67: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 5.....	104
Obrázek 68: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 6.....	105
Obrázek 69: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 7.....	106
Obrázek 70: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 8.....	107
Obrázek 71: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 9.....	108
Obrázek 72: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 10.....	109
Obrázek 73: Výsledná podoba tkání pacienta č. 1	110
Obrázek 74: Výsledná podoba tkání pacienta č. 2.....	111
Obrázek 75: Výsledná podoba tkání pacienta č. 3.....	112
Obrázek 76: Výsledná podoba tkání pacienta č. 4.....	113
Obrázek 77: Výsledná podoba tkání pacienta č. 5.....	114
Obrázek 78: Výsledná podoba tkání pacienta č. 6.....	115
Obrázek 79: Výsledná podoba tkání pacienta č. 7.....	116
Obrázek 80: Výsledná podoba tkání pacienta č. 8.....	117
Obrázek 81: Výsledná podoba tkání pacienta č. 9.....	118
Obrázek 82: Výsledná podoba tkání pacienta č. 10.....	119
Obrázek 83: Výsledky simulací pacienta č.1	120
Obrázek 84: Výsledky simulací pacienta č.2.....	121
Obrázek 85: Výsledky simulací pacienta č.3.....	122
Obrázek 86: Výsledky simulací pacienta č.4.....	123
Obrázek 87: Výsledky simulací pacienta č.5.....	124
Obrázek 88: Výsledky simulací pacienta č.6.....	125

Obrázek 89: Výsledky simulací pacienta č.7.....	126
Obrázek 90: Výsledky simulací pacienta č.8.....	127
Obrázek 91: Výsledky simulací pacienta č.9.....	128
Obrázek 92: Výsledky simulací pacienta č.10.....	129

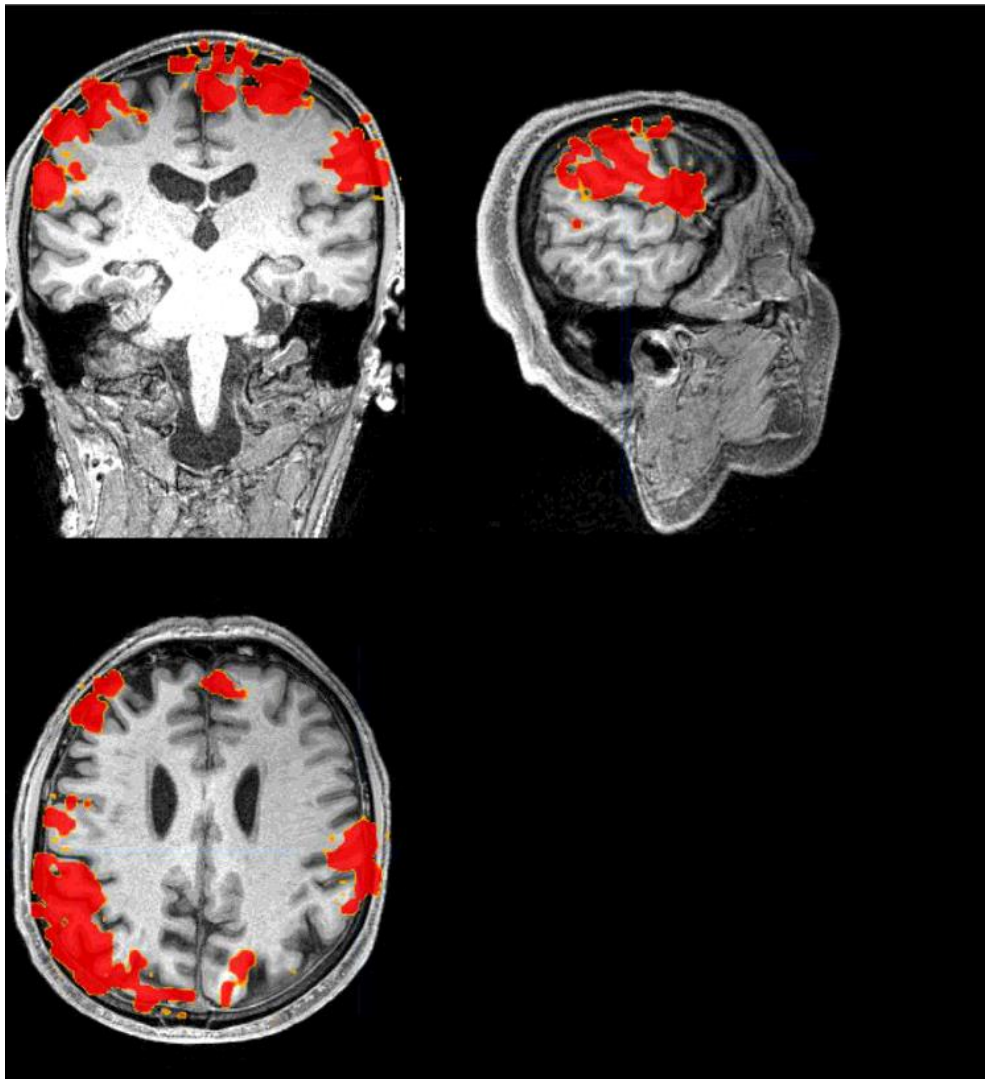
Seznam tabulek

Tabulka 1: nastavení sekvence MRI.....	30
Tabulka 2: Nastavení programu KINECT Fusion Explorer	41
Tabulka 3: Parametry vinutí proudového zdroje	54
Tabulka 4: Dielektrické parametry tkání:	55
Tabulka 5: Přesnost trojrozměrného skenování.....	64
Tabulka 6: Identifikátory použité lékařské přístrojové techniky	65
Tabulka 7: Intenzita elektrického pole.....	71
Tabulka 8: Sledované parametry pacientů.....	71
Tabulka 9: Vliv rotace stimulační cívky rTMS v ose Z	73
Tabulka 10: Vliv rotace stimulační cívky rTMS v ose X s výchozí pozicí 0 °	74
Tabulka 11: Vliv rotace stimulační cívky v ose X s výchozí pozicí 90 °	75
Tabulka 12: Translace v osách X a Y ve výchozí pozici 0 °	76
Tabulka 13: Translace v osách X a Y s výchozí pozicí 90 °	77
Tabulka 14: Složky celkové navigační chyby	86

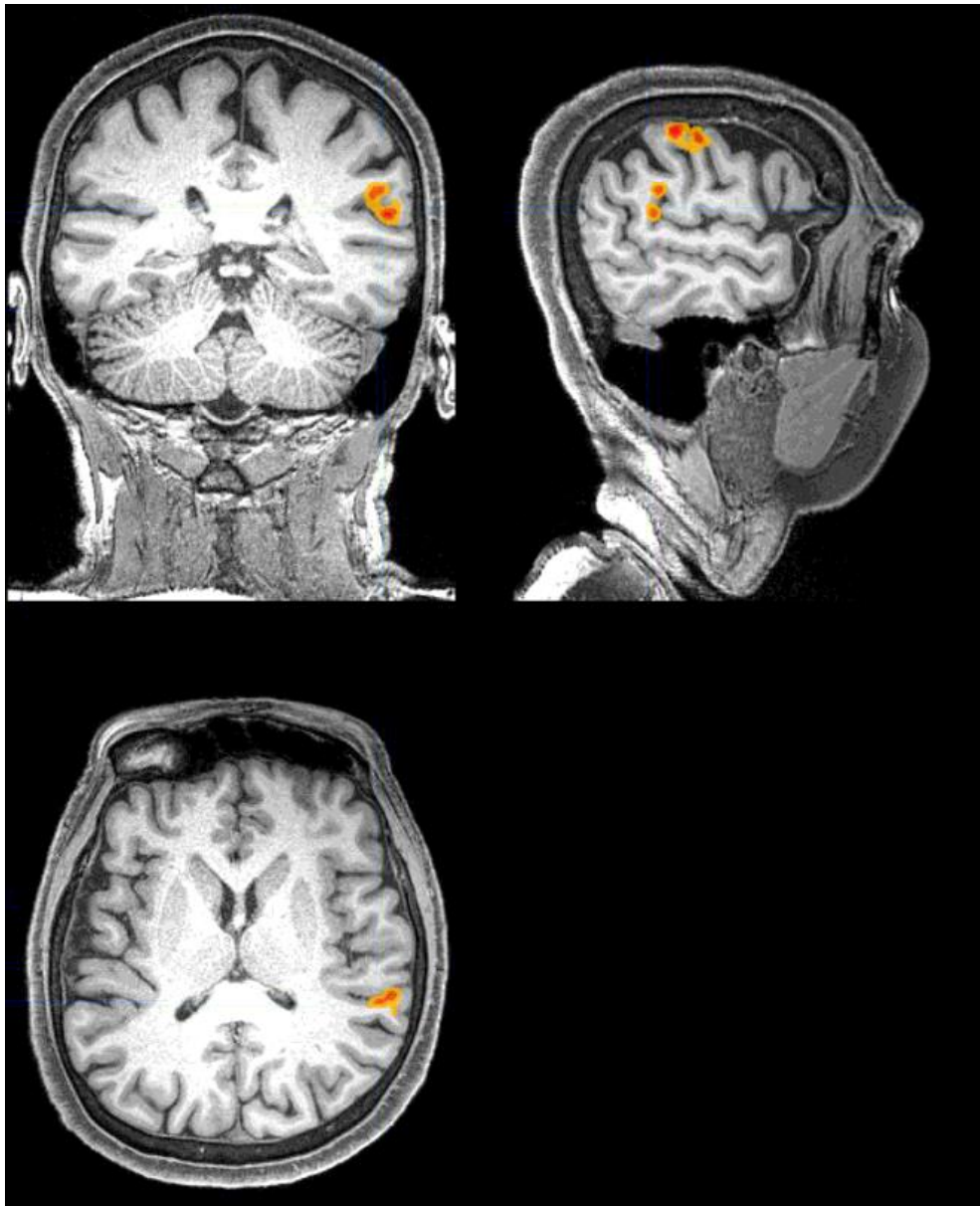
Příloha A: fMRI snímky pacientů



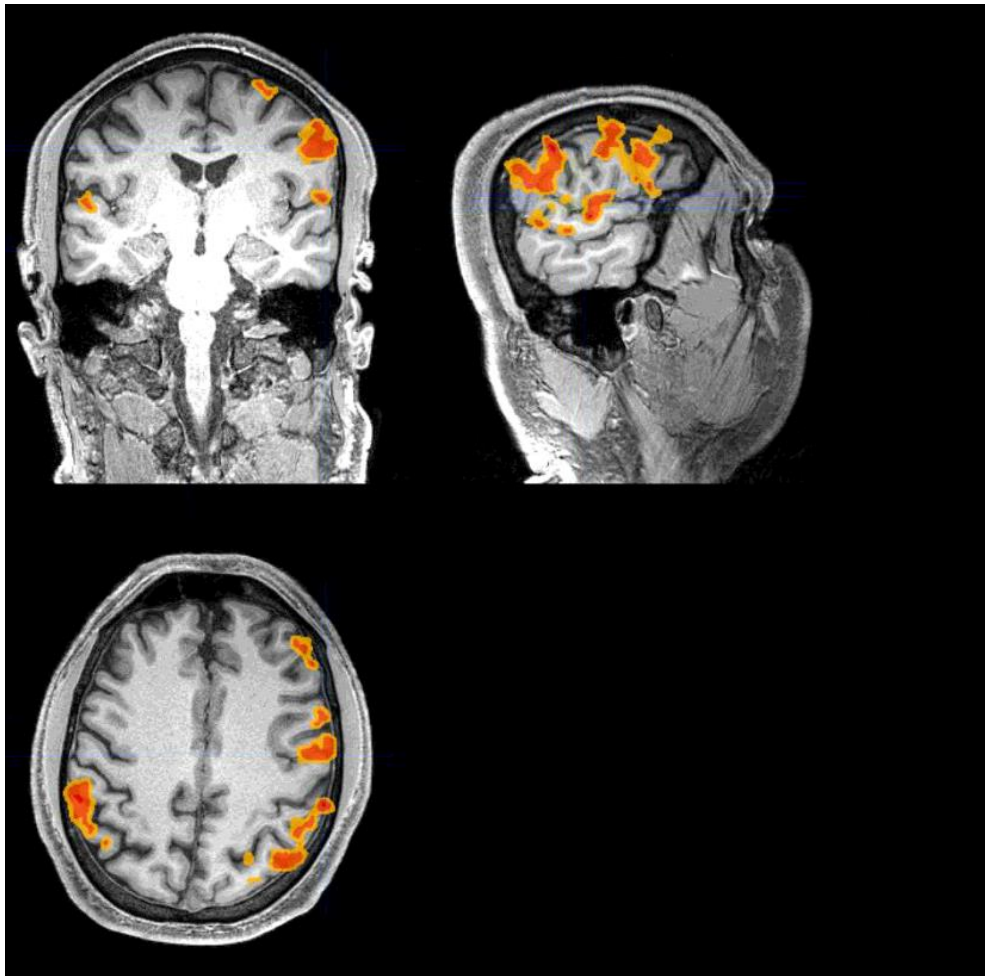
Obrázek 63: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 1



Obrázek 64: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 2



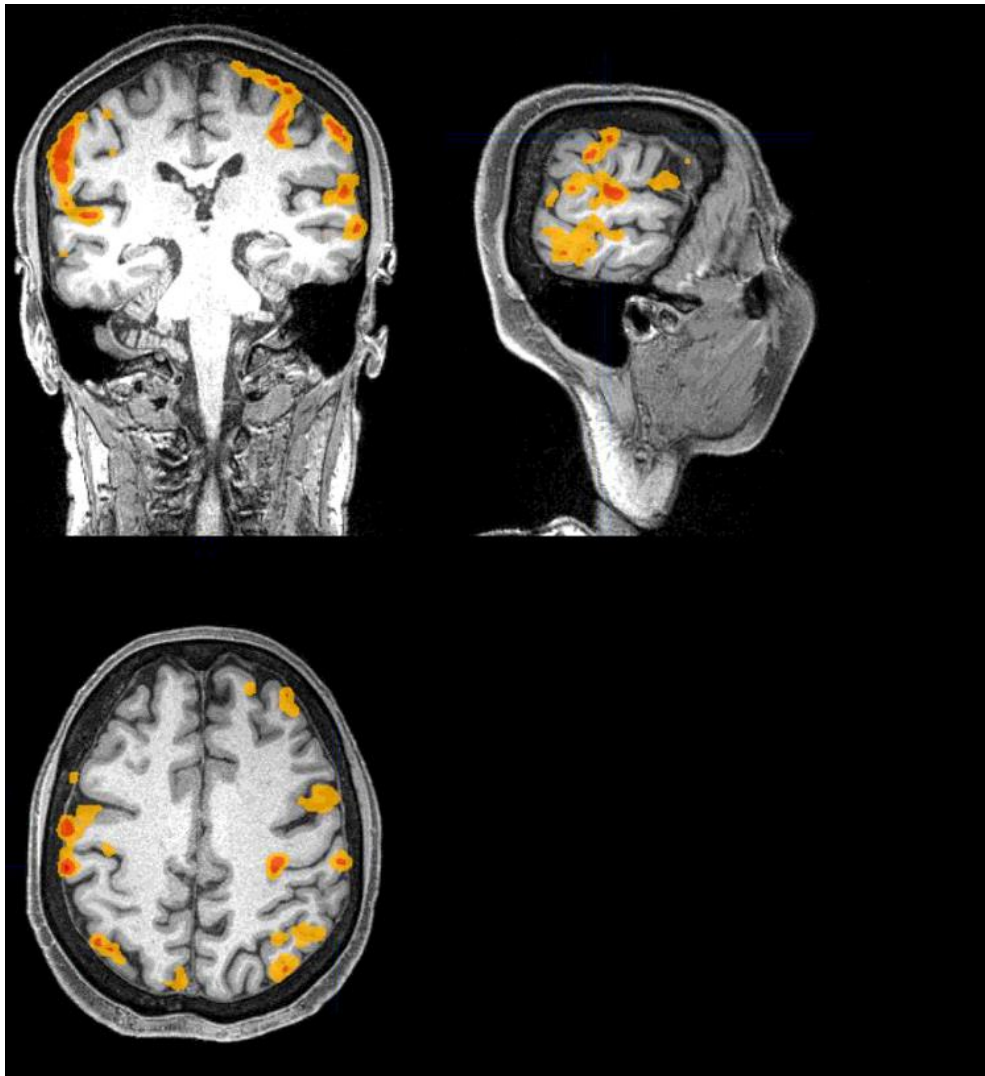
Obrázek 65: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 3



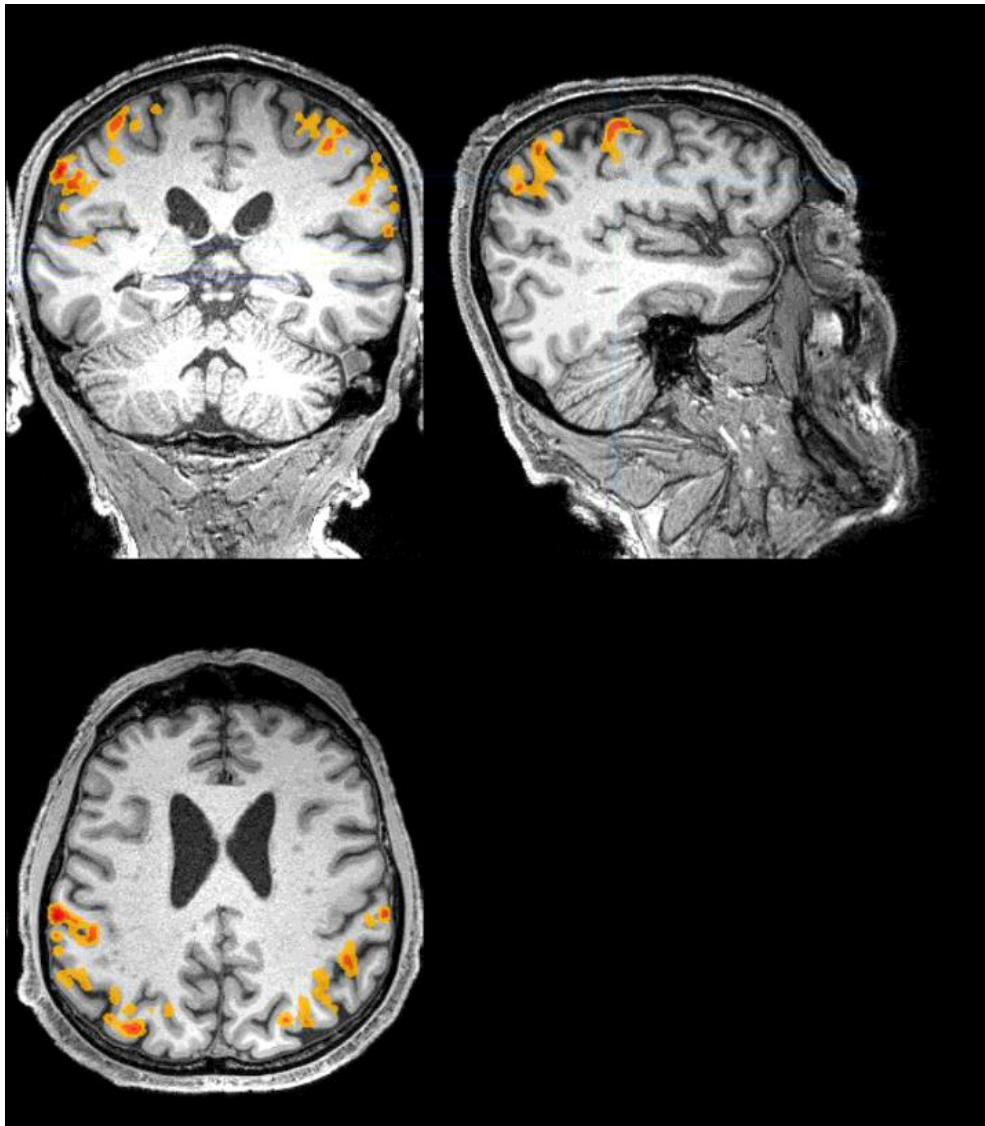
Obrázek 66: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 4



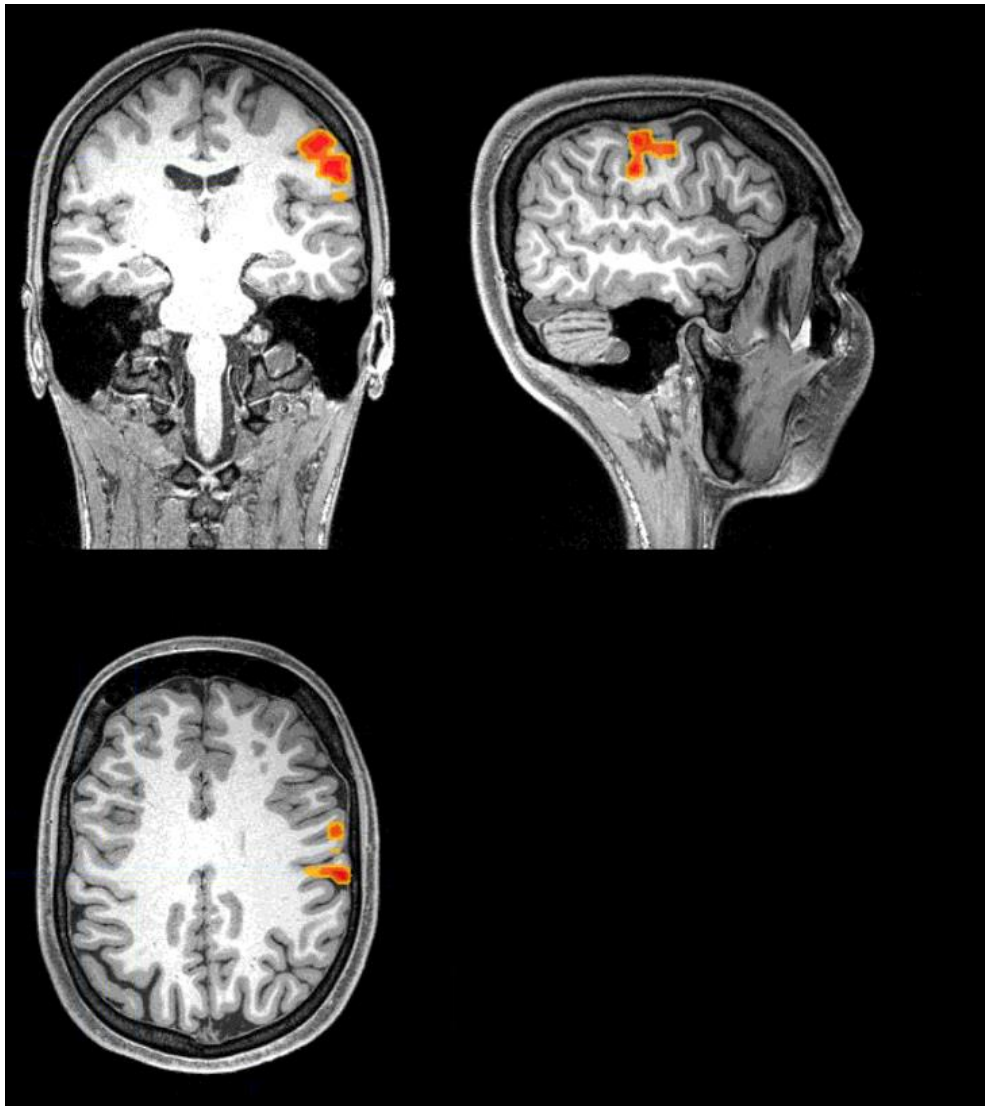
Obrázek 67: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 5



Obrázek 68: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 6



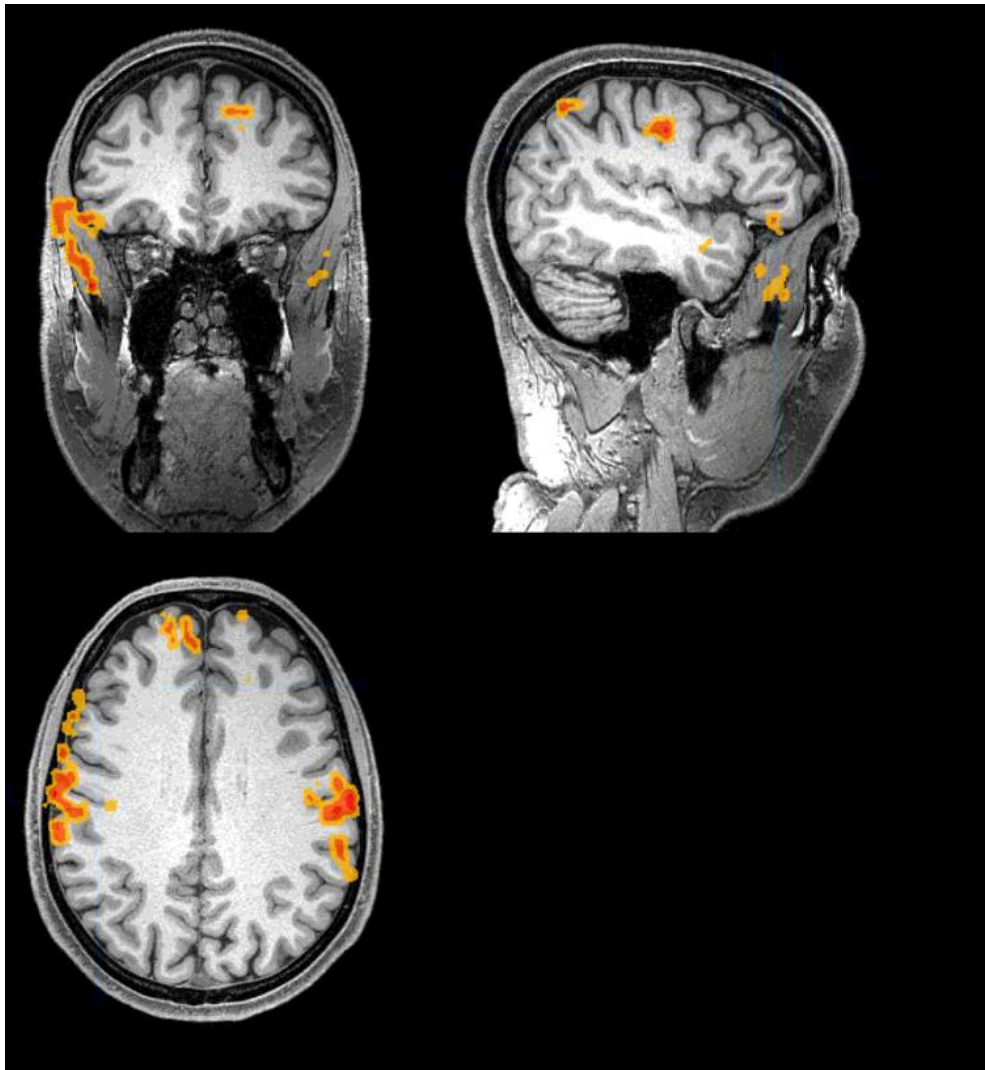
Obrázek 69: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 7



Obrázek 70: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 8

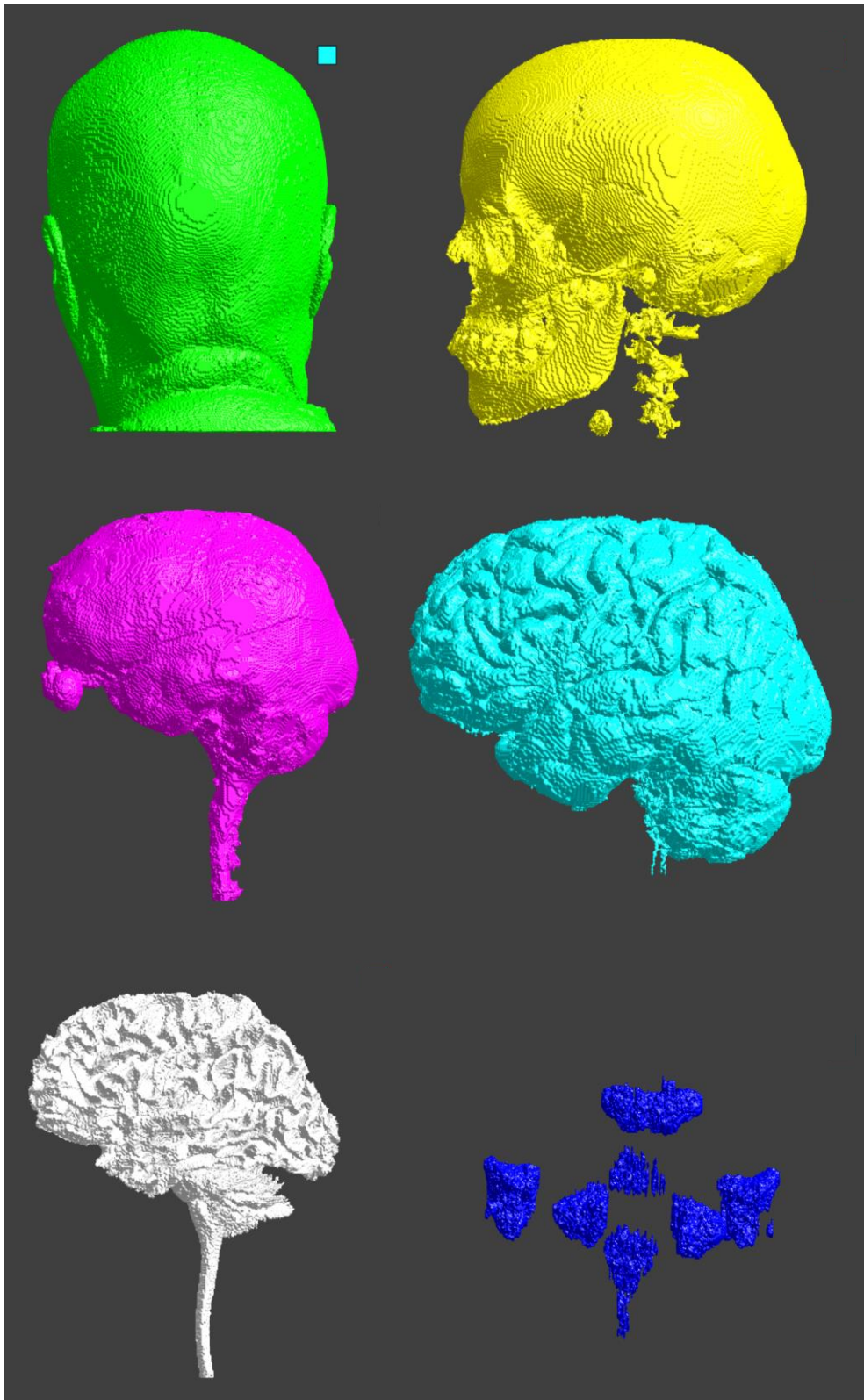


Obrázek 71: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 9

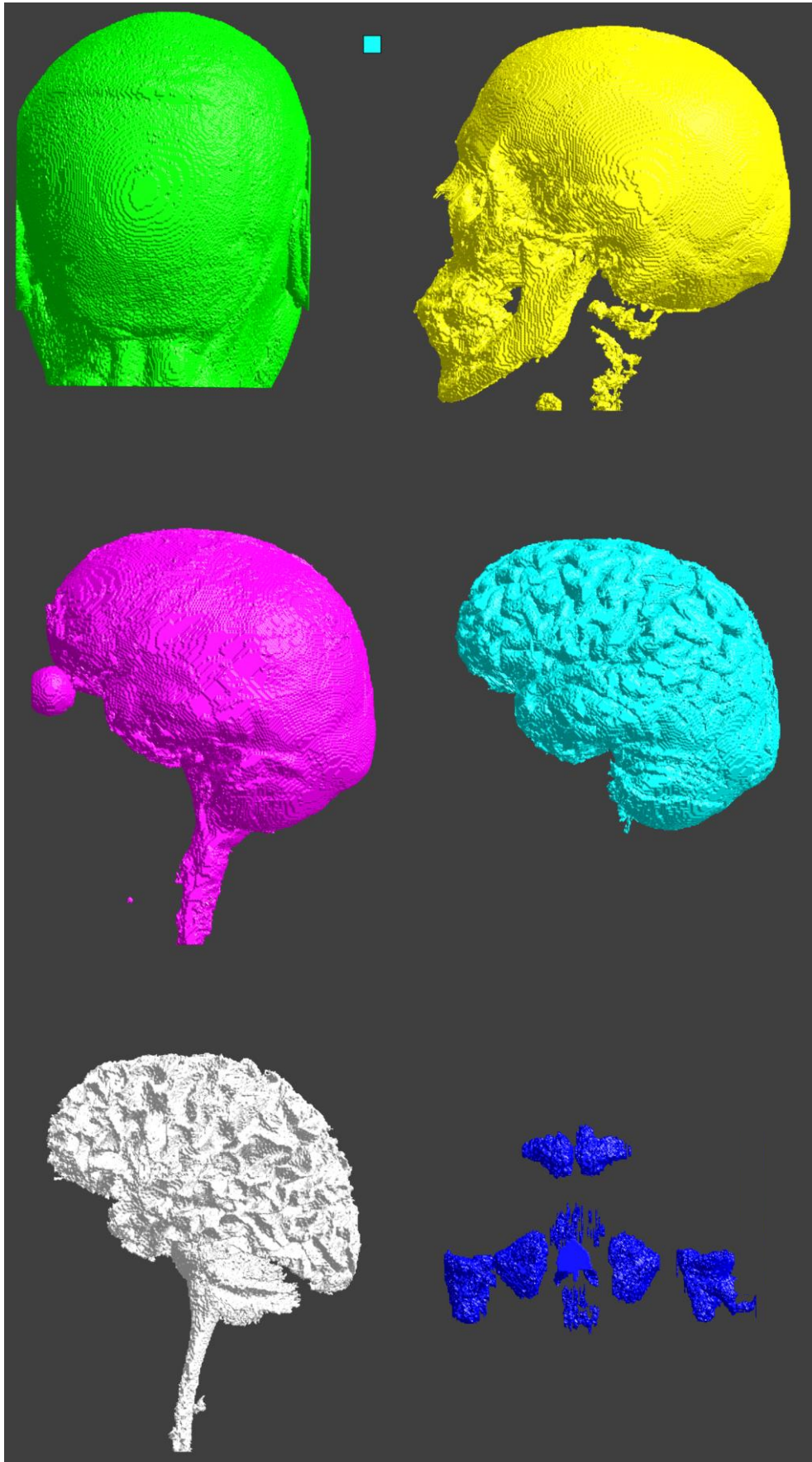


Obrázek 72: Vyhodnocené snímky fMRI pacienta č. 10

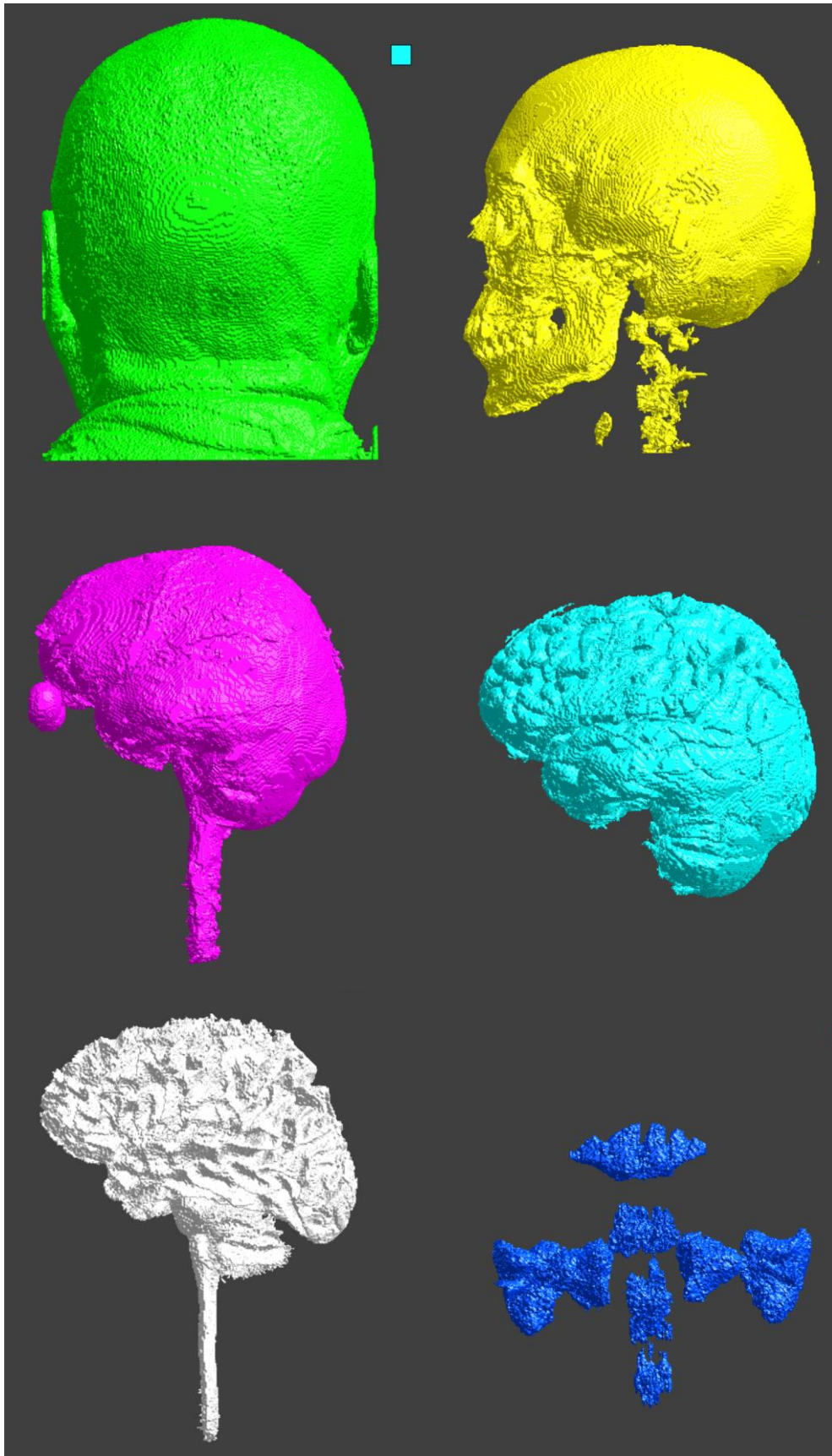
Příloha B: Trojrozměrné modely hlav pacientů



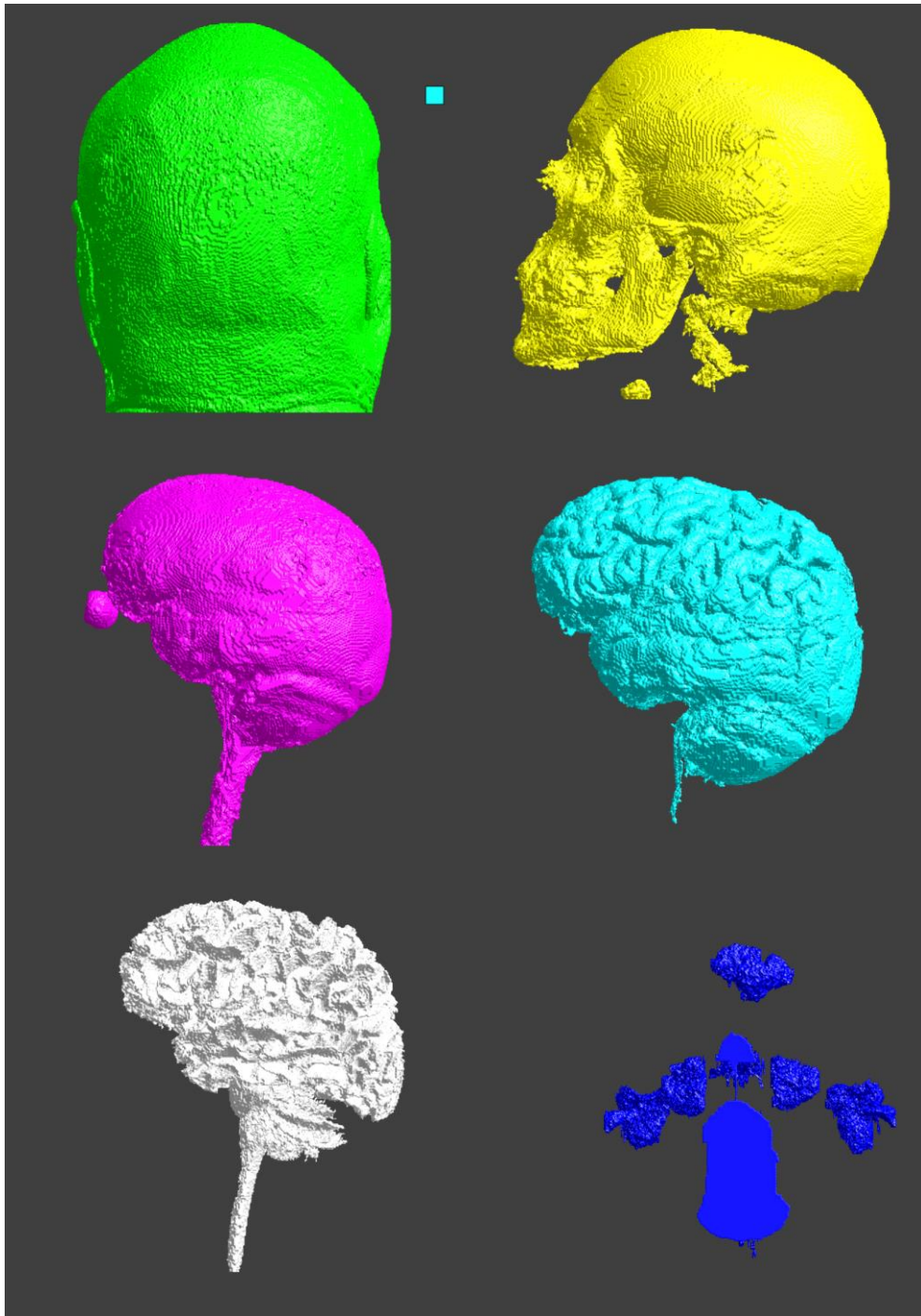
Obrázek 73: Výsledná podoba tkání pacienta č. 1



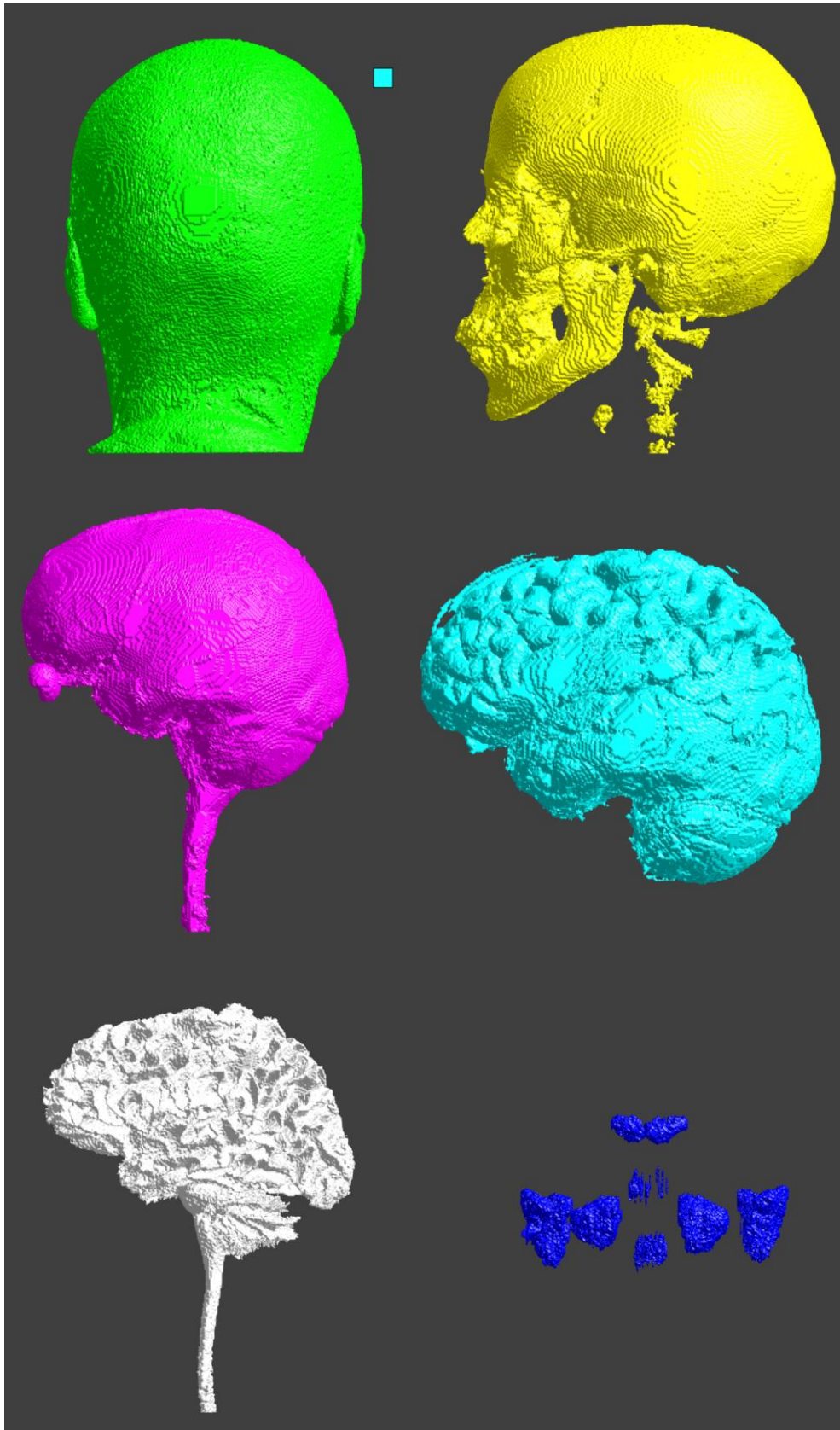
Obrázek 74: Výsledná podoba tkání pacienta č. 2



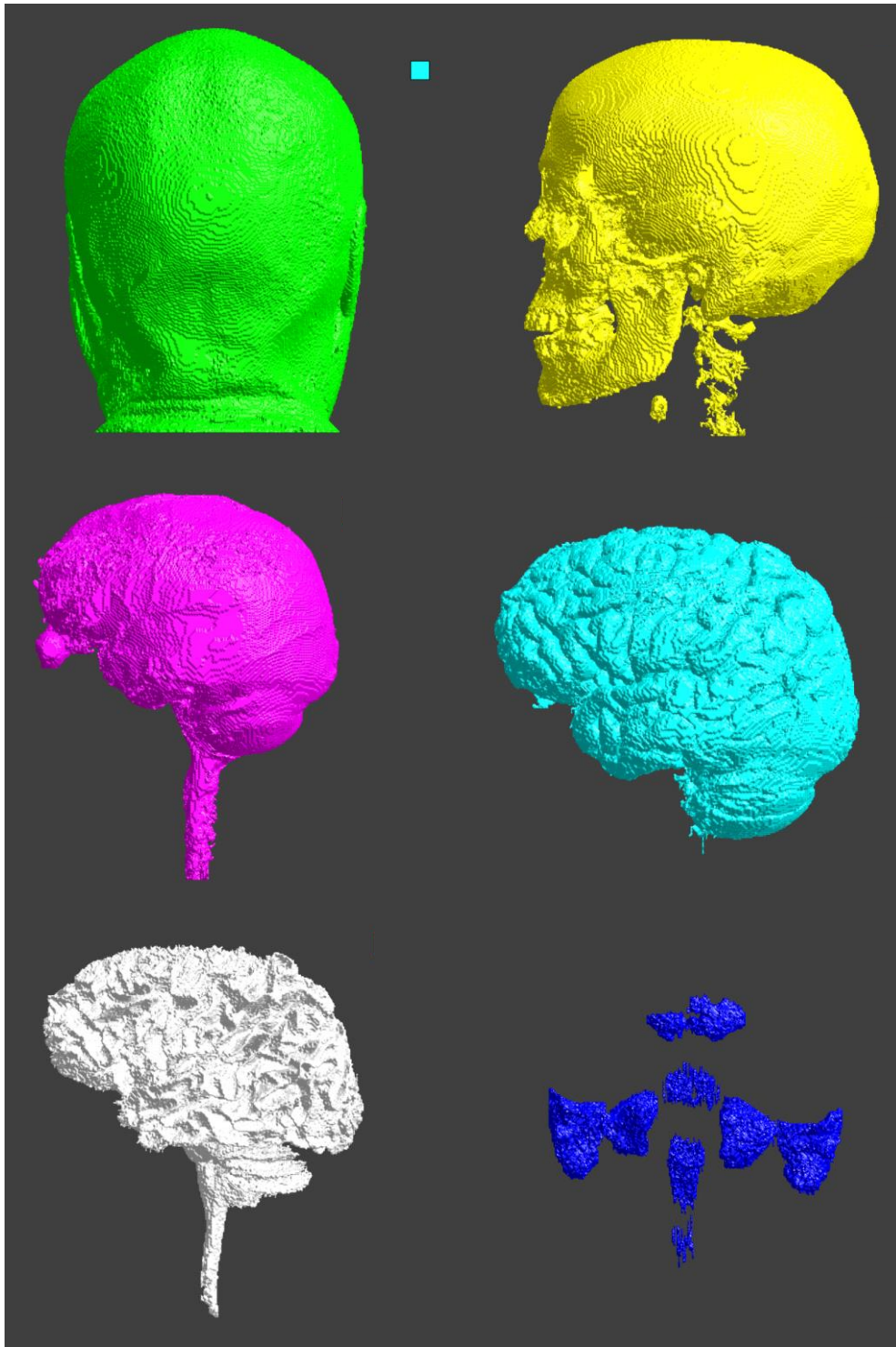
Obrázek 75: Výsledná podoba tkání pacienta č. 3



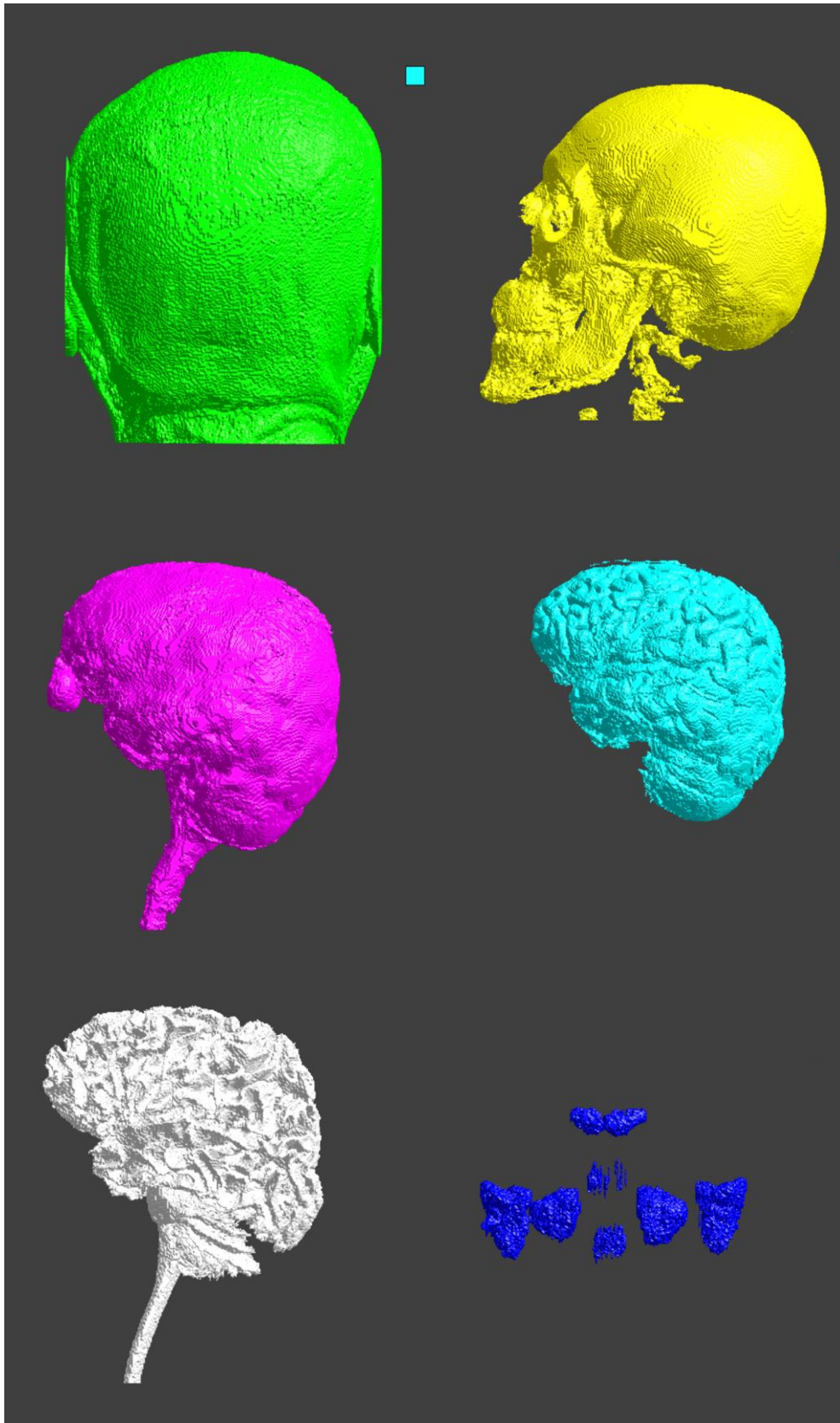
Obrázek 76: Výsledná podoba tkání pacienta č. 4



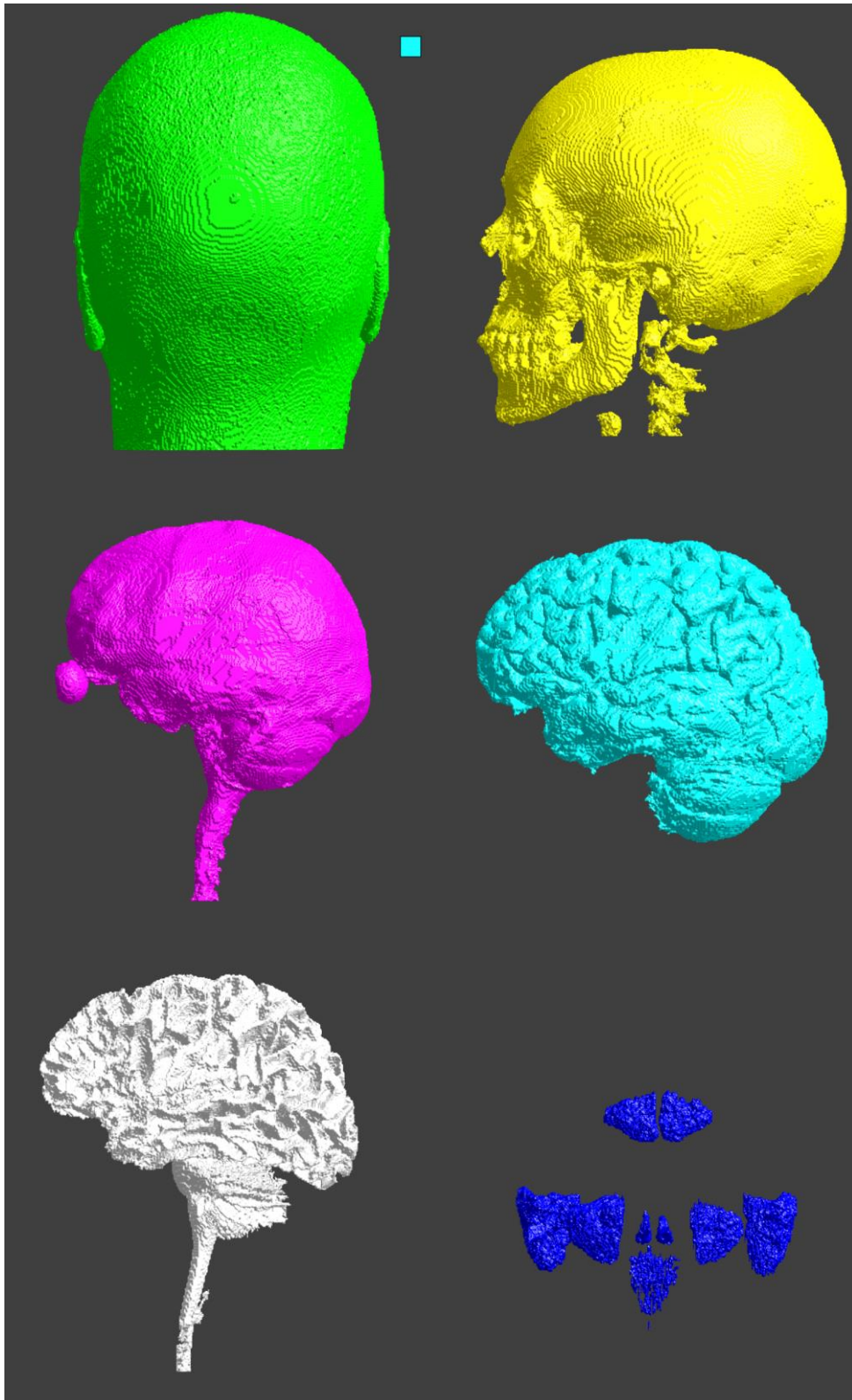
Obrázek 77: Výsledná podoba tkání pacienta č. 5



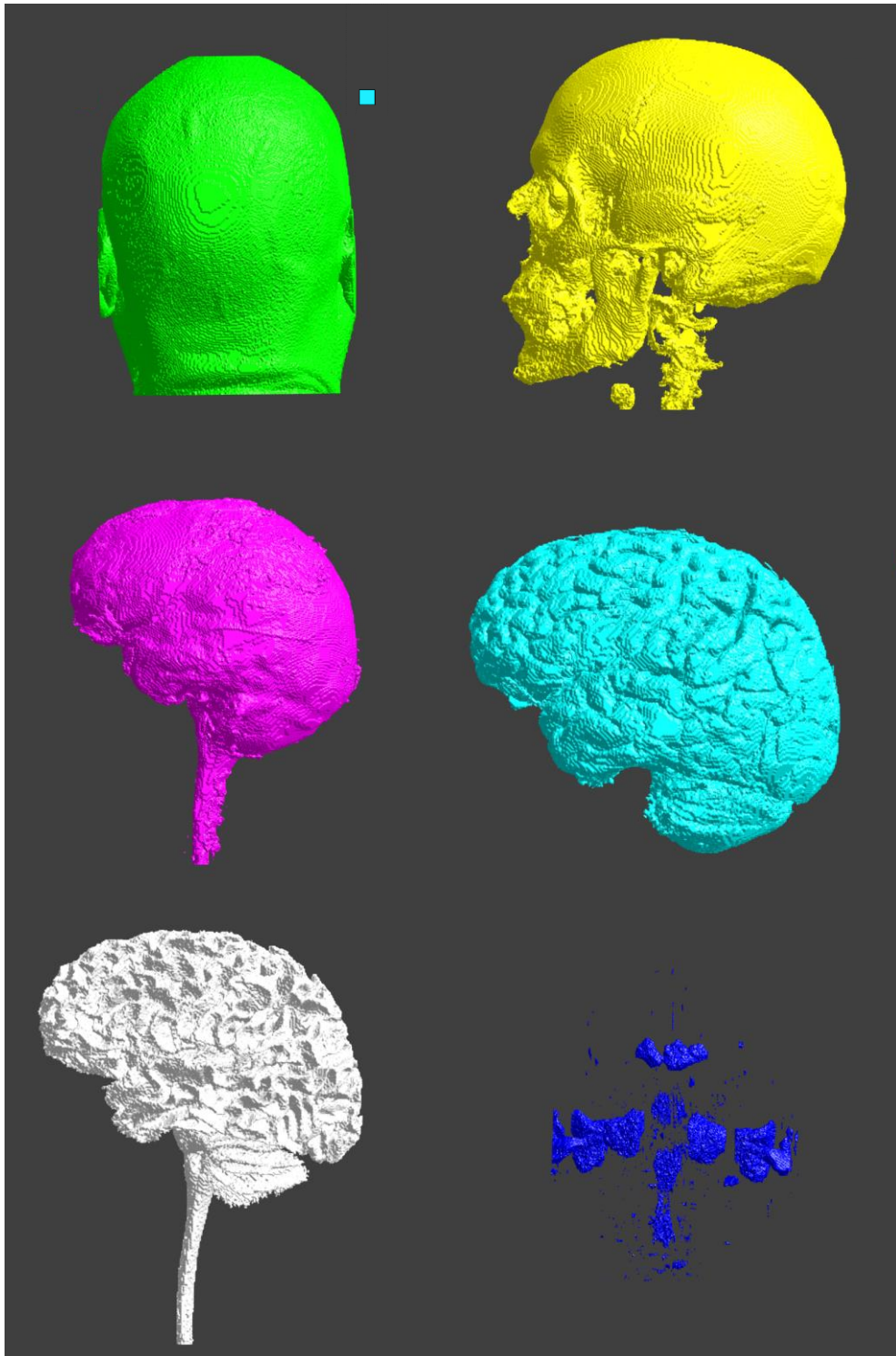
Obrázek 78: Výsledná podoba tkání pacienta č. 6



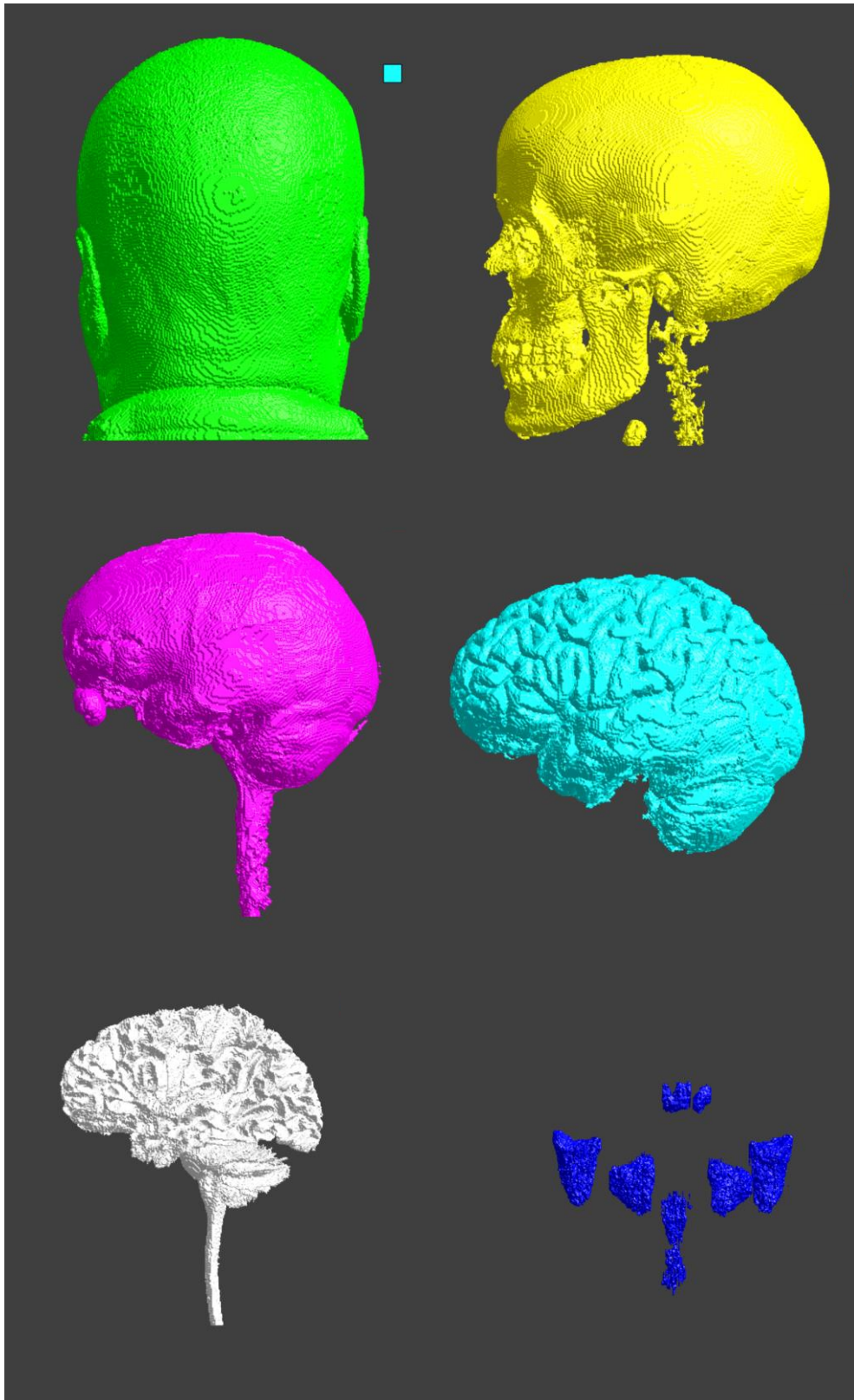
Obrázek 79: Výsledná podoba tkání pacienta č. 7



Obrázek 80: Výsledná podoba tkání pacienta č. 8

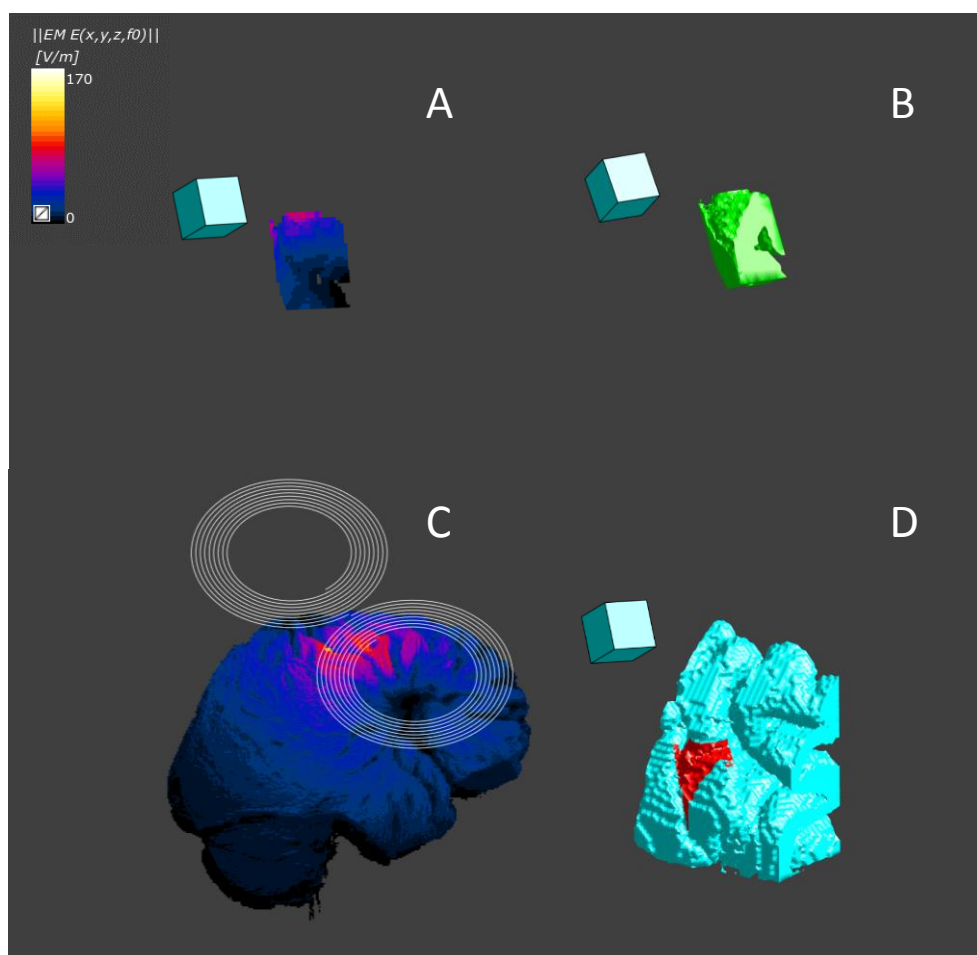


Obrázek 81: Výsledná podoba tkání pacienta č. 9

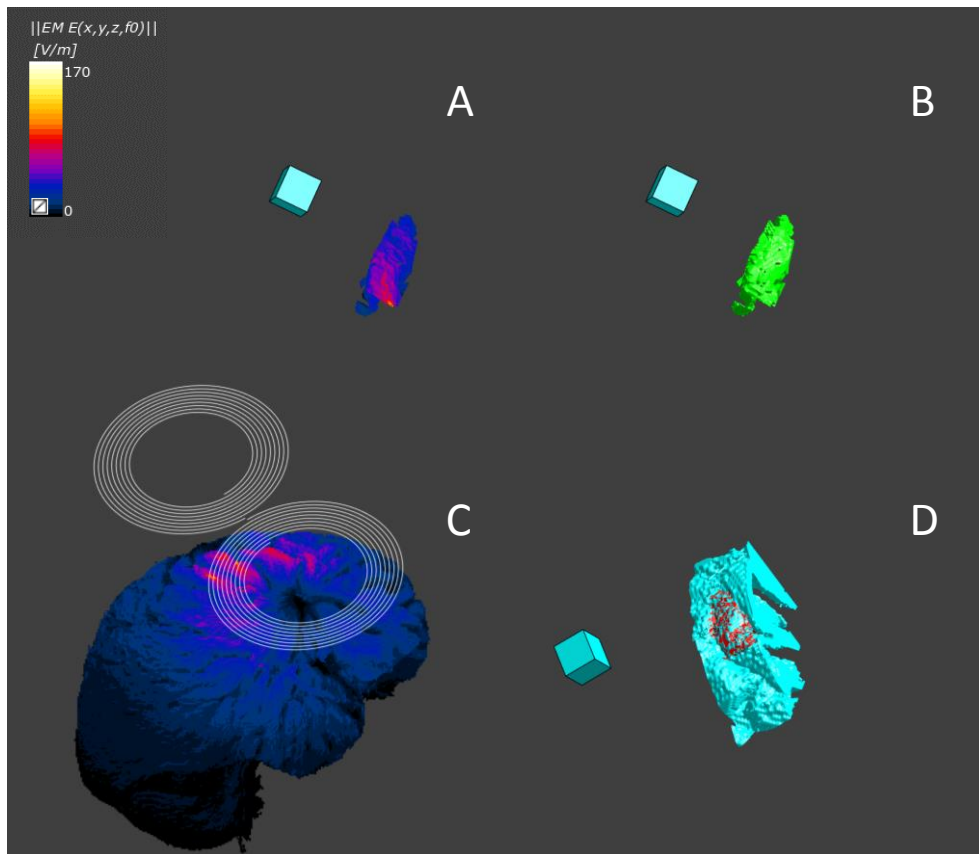


Obrázek 82: Výsledná podoba tkání pacienta č. 10

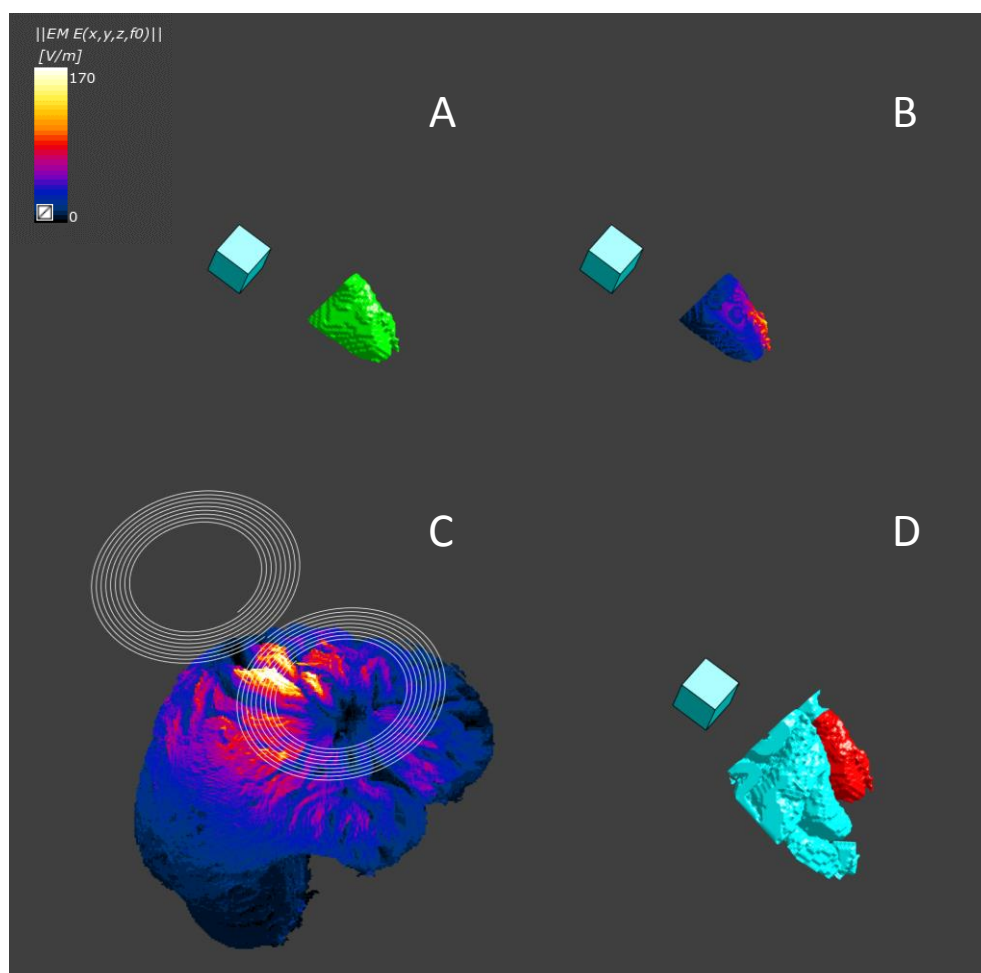
Příloha C: Grafické výstupy simulací pacientů



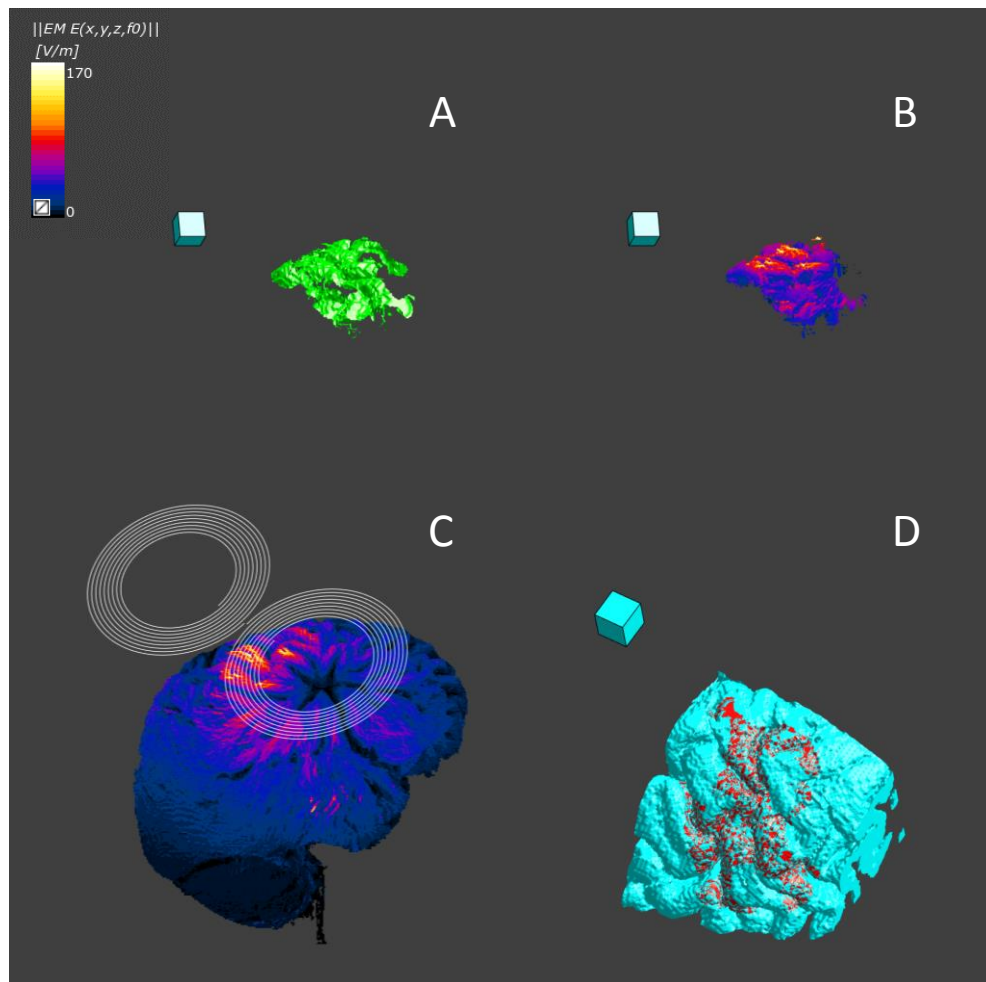
Obrázek 83: Výsledky simulací pacienta č.1 A) Intenzita elektrického pole v aktivaci B) Tvar aktivace C) Intenzita elektrického pole v šedé hmotě mozkové D) Umístění aktivace v šedé hmotě mozkové



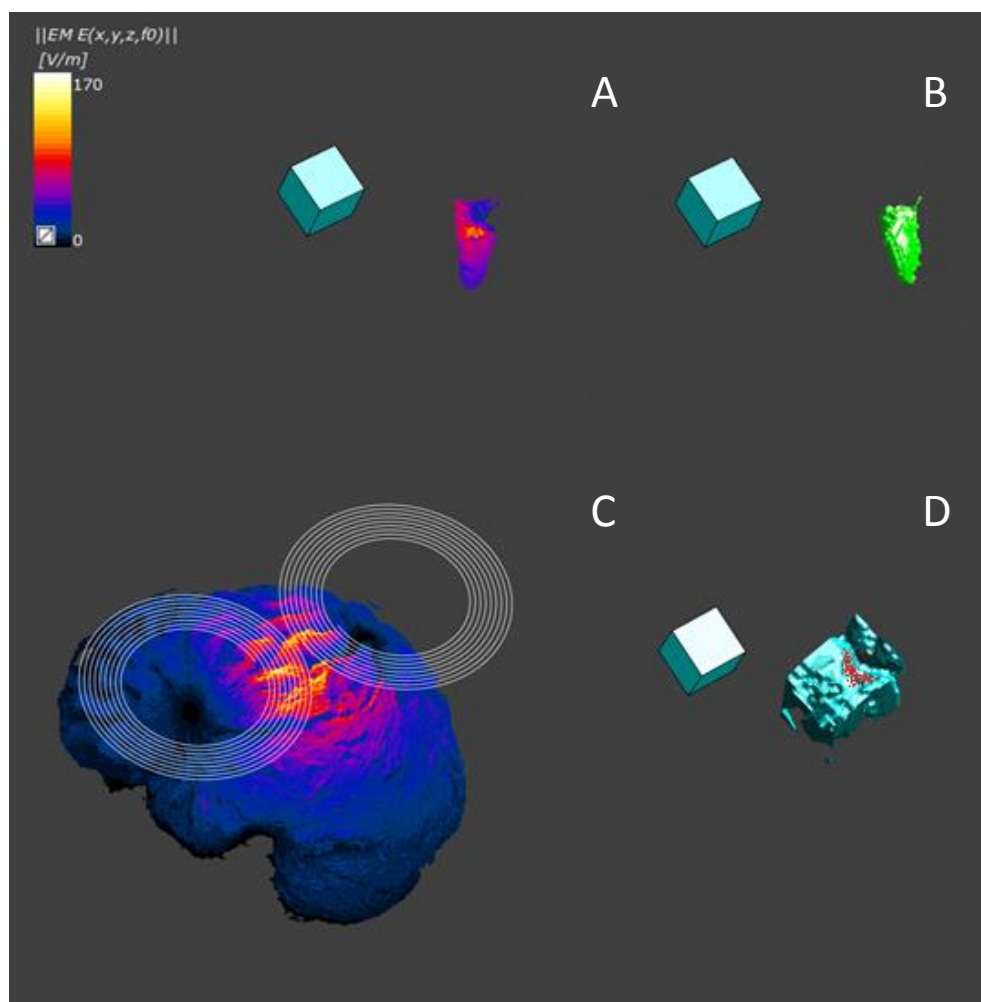
Obrázek 84: Výsledky simulací pacienta č.2: A) Intenzita elektrického pole v aktivaci B) Tvar aktivace C) Intenzita elektrického pole v šedé hmotě mozkové D) Umístění aktivace v šedé hmotě mozkové



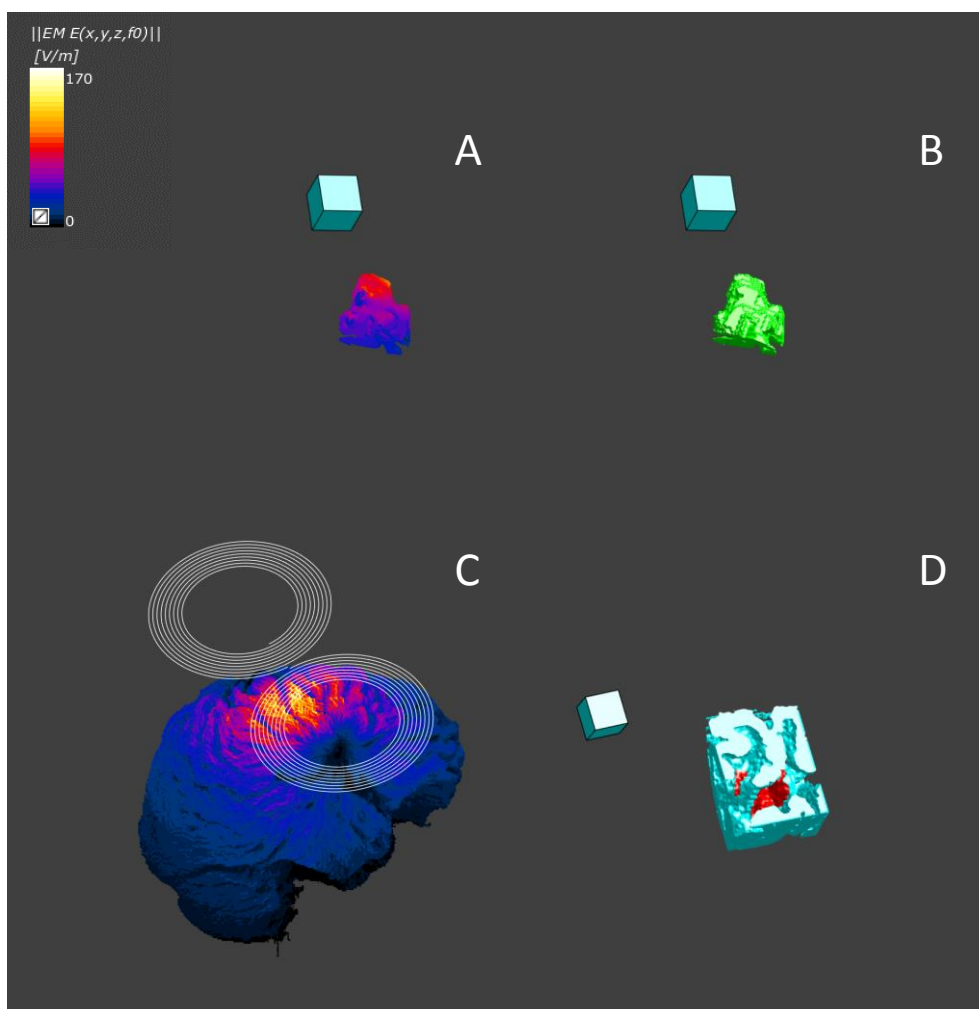
Obrázek 85: Výsledky simulací pacienta č.3: A) Intenzita elektrického pole v aktivaci B) Tvar aktivace C) Intenzita elektrického pole v šedé hmotě mozkové D) Umístění aktivace v šedé hmotě mozkové



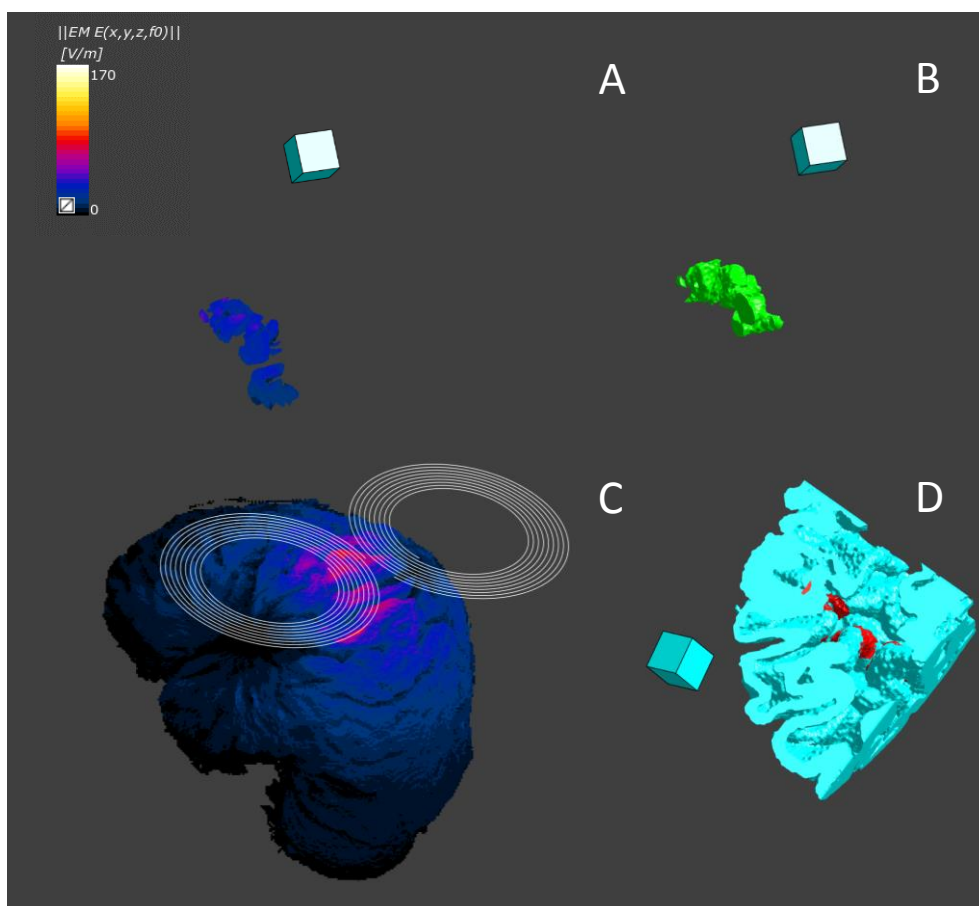
Obrázek 86: Výsledky simulací pacienta č.4: A) Intenzita elektrického pole v aktivaci B) Tvar aktivace C) Intenzita elektrického pole v šedé hmotě mozkové D) Umístění aktivace v šedé hmotě mozkové



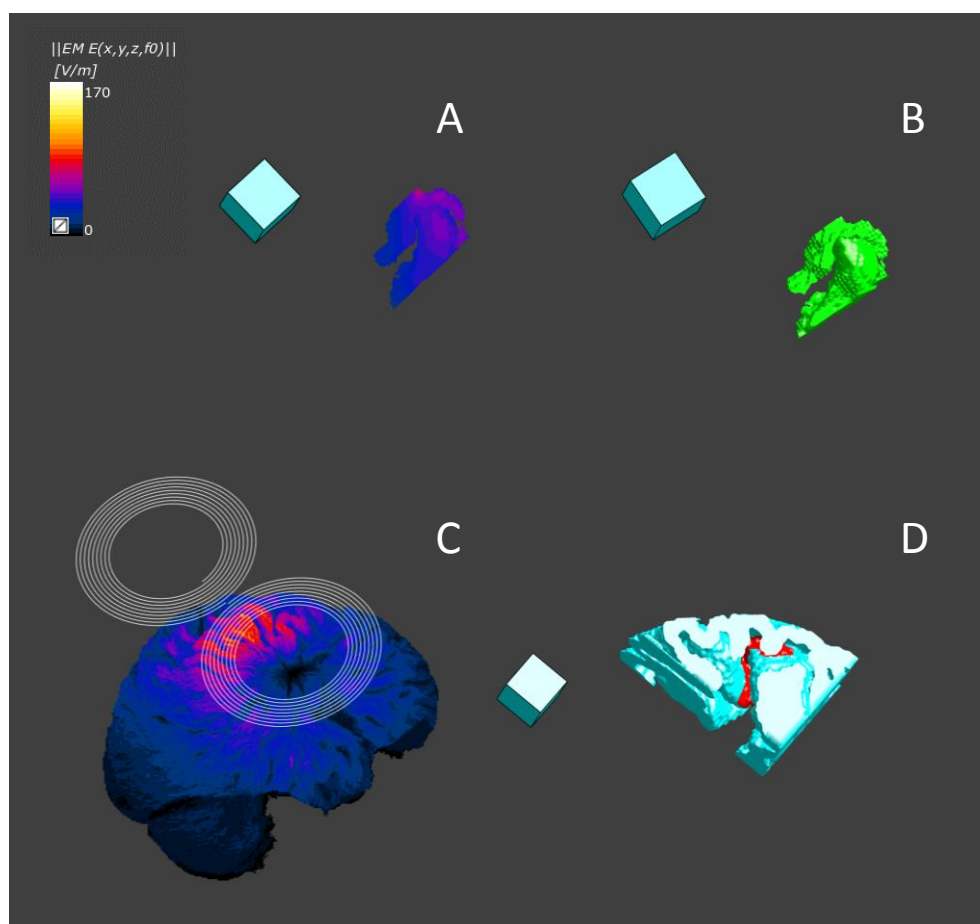
Obrázek 87: Výsledky simulací pacienta č.5: A) Intenzita elektrického pole v aktivaci B) Tvar aktivace C) Intenzita elektrického pole v šedé hmotě mozkové D) Umístění aktivace v šedé hmotě mozkové



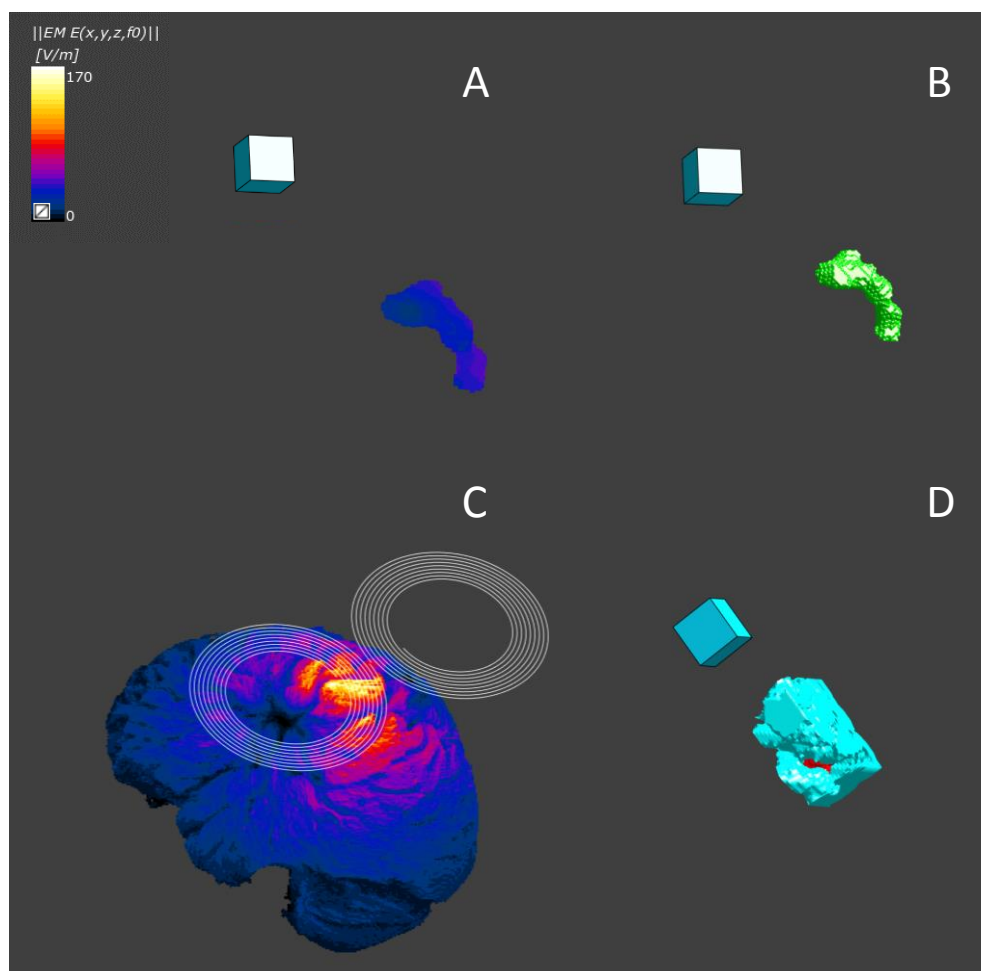
Obrázek 88: Výsledky simulací pacienta č.6: A) Intenzita elektrického pole v aktivaci B) Tvar aktivace C) Intenzita elektrického pole v šedé hmotě mozkové D) Umístění aktivace v šedé hmotě mozkové



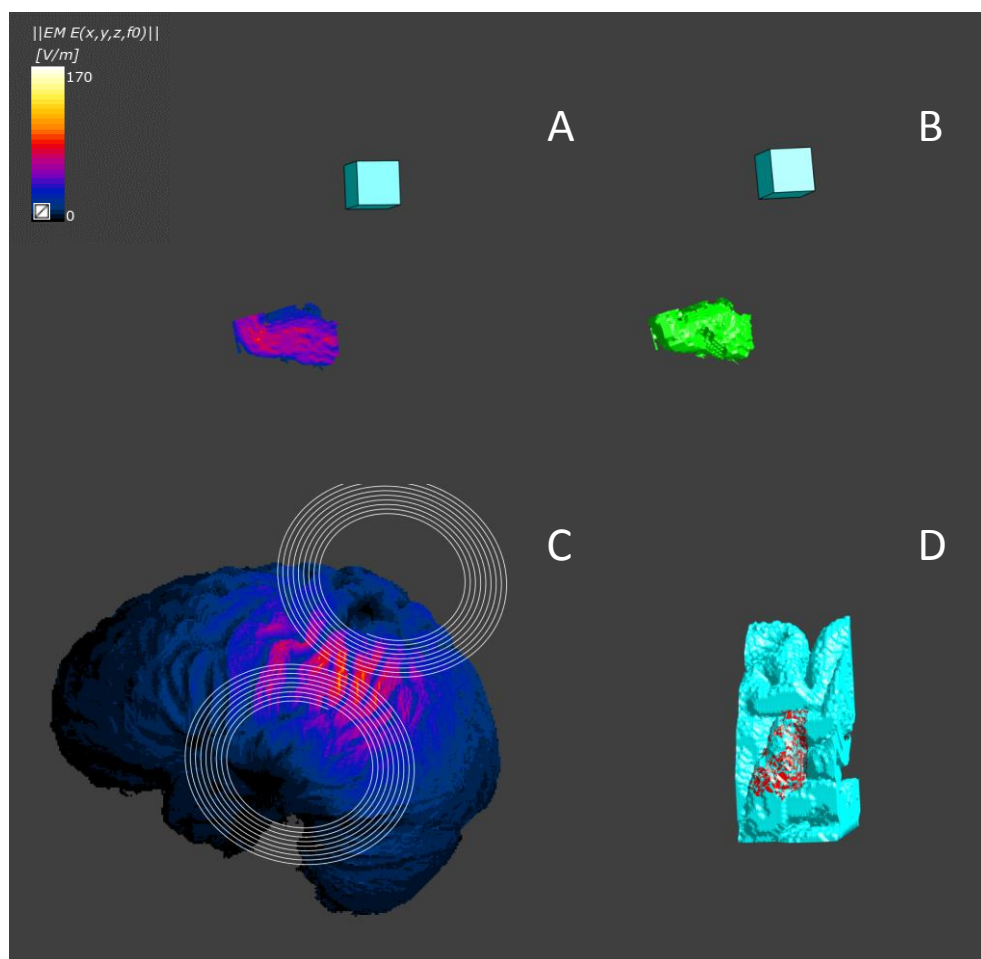
Obrázek 89: Výsledky simulací pacienta č.7: A) Intenzita elektrického pole v aktivaci B) Tvar aktivace C) Intenzita elektrického pole v šedé hmotě mozkové D) Umístění aktivace v šedé hmotě mozkové



Obrázek 90: Výsledky simulací pacienta č.8: A) Intenzita elektrického pole v aktivaci B) Tvar aktivace C) Intenzita elektrického pole v šedé hmotě mozkové D) Umístění aktivace v šedé hmotě mozkové



Obrázek 91: Výsledky simulací pacienta č.9: A) Intenzita elektrického pole v aktivaci B) Tvar aktivace C) Intenzita elektrického pole v šedé hmotě mozkové D) Umístění aktivace v šedé hmotě mozkové



Obrázek 92: Výsledky simulací pacienta č.10: A) Intenzita elektrického pole v aktivaci B) Tvar aktivace C) Intenzita elektrického pole v šedé hmotě mozkové D) Umístění aktivace v šedé hmotě mozkové

Příloha D: Obsah přiloženého DVD

- Klíčová slova česky a anglicky
- Abstrakt česky
- Abstrakt anglicky
- Zadání diplomové práce
- Kompletní diplomová práce
- Data_Files