ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Ověření možnosti teplotního ohřevu během přímé kortikální stimulace

Thermal effect verification of direct cortical stimulation

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínský inženýr

Autor diplomové práce: Bc. Miroslav Bláha

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

Kladno 2018

České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2017/2018

Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Miroslav Bláha**

Studijní obor: Biomedicínský inženýr

Téma: **Ověření možnosti teplotního ohřevu během přímé kortikální stimulace**

Téma anglicky: Thermal effect verification of direct cortical stimulation

Zásady pro vypracování:

Vytvořte numerický model pro výpočet tepelných účinků vyvolaných elektrickým proudem při stimulaci mozkové tkáně během intraoperačního mapování epileptického ložiska (ESM) stimulačním paradigmatem využívaným ve FN Motol. Vzhledem k možným tepelným změnám způsobených stimulací, proveďte rešerši tepelné závislosti zadávaných veličin a na jejím základě implementujte do numerického modelu vztahy, jež tyto závislosti popisují. Vypočítejte a zhodnoťte rozložení a velikost tepelného pole pro kuličkové a subdurální stimulační elektrody. V práci využijte pro validaci modelu data, která byla naměřena na reálných pacientech.

Seznam odborné literatury:

[1] Pozar, D.M. , Microwave Engineering, ed. 3, John Wiley and Sons, 2004, ISBN 0471448788

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 *Ověření možnosti teplotního ohřevu během přímé kortikální stimulace* 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 …..……..……...

Bc. Miroslav Bláha

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval mému vedoucímu a konzultantovi diplomové práce doc. Ing. Davidu Vrbovi, Ph.D. a doc. Dr.-Ing. Janu Vrbovi, M.Sc. za jejich rady, připomínky a vstřícnost při konzultacích. Dále bych rád poděkoval Ing. Radku Jančovi Ph.D. za poskytnutí naměřených dat a neocenitelnou pomoc v průběhu celé tvorby diplomové práce.

ABSTRAKT

Ověření možnosti teplotního ohřevu během přímé kortikální stimulace

Při intraoperačním mapování epileptického ložiska u pediatrických pacientů za pomoci přímé elektrické stimulace je nutné využít vyšších proudových amplitud než v případě dospělých pacientů. Elektrická stimulace je ovšem doprovázena lokálními teplotními změnami ve tkáni. Cílem této práce bylo ověřit teplotní změny zapříčiněné elektrickým mapování dle paradigma využívaného ve Fakultní nemocnici v Motole, které ke stimulaci využívá proudové amplitudy o hodnotě až 100 mA. Na základě naměřených dat získaných při provádění chirurgického zákroku byly v numerickém simulátoru COMSOL Multihpysics v. 5.1 vytvořeny numerické modely s kuličkovými a subdurálními, stimulačními elektrodami. Tyto modely zohledňují teplotní závislost materiálových konstant a reálný průběh stimulačního paradigma. Buněčné poškození bylo kvantifikováno za pomoci Arrheniova integrálního modelu. Ověření numerických výpočtů proběhlo formou porovnání termografického měření a výsledků numerického modelu pro jednoho vybraného pacienta. Z výsledků simulací vyplývá, že při stimulacích o nejvyšší proudové amplitudě dochází v šedé hmotě mozkové k překročení hranice 39 °C (což je nejpřísnější práh, kdy dochází k ovlivnění mozkových funkcí) pouze v modelu s kuličkovými elektrodami. Tyto teploty v mozkové tkáni přetrvávají po krátký časový okamžik (45 ms), zaujímají objemy v řádu 10^{-3} mm^3 a jsou lokalizovány ve svrchních vrstvách tkáně. Nejvýraznější teplotní změny se odehrávají v prostředí fyziologického roztoku, který se v době stimulace nacházel v blízkosti elektrod. Hodnoty buněčného poškození se pohybují na úrovni maximálně 10^{-5}, což značí, že v šedé hmotě mozkové nedochází k úmrtí nervových buněk. K chladnutí dochází okamžitě po ukončení stimulace a úplné ustálení teploty bylo ve většině modelů pozorováno do 20 s. Mezi modely s kuličkovými a subdurálními elektrodami byly pozorovány odlišnosti v průběhu ohřevu fyziologického roztoku a chladnutí šedé hmoty mozkové, které pravděpodobně vyplývají z odlišné geometrie a materiálových vlastností modelovaných struktur. Práce potvrzuje bezpečnost zkoumaného paradigma při vysokých amplitudách stimulačního impulzu. Pro minimalizaci teplotních účinků je doporučeno aplikovat dostatečné množství fyziologického roztoku v okolí stimulovaného místa a opakovat stimulaci s intervalem nejméně 10 (kuličkové elektrody) až 20 (subdurální elektrody) vteřin.

Klíčová slova

Mapování elektrickou stimulací, numerické simulace, ověření teplotního ohřevu

ABSTRACT

Thermal effect verification of direct cortical stimulation

During the intraoperative electrical stimulation mapping of epileptogenic zone by direct current stimulation, it is neccessary to utilize higher current amplitudes to stimulate pediatric patients in comparison to adult patients. Hovewer, electrical stimulation is accompained by local thermal changes of the tissue. Aim of this thesis was to verify temperature changes caused by electrical stimulation mapping following paradigm used by Motol University Hospital, performed with current amplitudes of up to 100 mA. On the basis of the measured data obtained during the surgical procedure, numerical models with ball and subdural stimulation electrodes were created in COMSOL Multiphysics v. 5.1 software. These models respect the temperature dependence of material properties and actual shape of stimulation pulse. Cellular damage analysis was quantified by Arrhenius damage integral. Verification of the numerical calculations was performed by comparison of thermographic measuremets with the results of numerical simulations for one selected patient. Results obtained from simulator show that after stimulation with highest current amplitude the temperatures above 39 °C (the most strickes threshold when brain functions are affected) occurs in the gray matter only in the model with ball electrodes. These temperatures in the brain tissue persist short time (45 ms), involving volumes in the range 10^{-3} mm^3 and are located in the upper layers of the tissue. The most significant temperature changes occur in the saline solution, which was situated near electrodes at the time of stimulation. Value of Arrhenius damage integral reached the maximum of 10^{-5}, which indicate no cell death in gray matter. Cooling is immediate and complete temperature stabilization occurs in the most models within 20 s. Differences were observed between the models with ball and subdural electrodes, during the process of heating of the saline solution and the cooling of the gray matter, which is probably due to the different geometry and material properties of the modeled structures. The thesis confirms safety of the examined paradigm at high amplitudes of stimulation pulse. To minimize thermal effects, it is recommended to apply a sufficient amount of saline solution at the stimulated site, and repeat the stimulation with an interval of at least 10 (ball electrodes) to 20 (subdural electrodes) seconds.

Keywords

Electrical stimulation mapping, numerical simulation, thermal effect verification

Obsah

Seznam symbolů a zkratek **9**

1 Úvod **10**

1.1 Úvod do epilepsie 11

1.2 Epilepsie u pediatrických pacientů 12

1.3 Možnosti léčby 12

1.3.1 Kraniotomie a anatomie mozkových plen 13

1.4 Mapování přímou elektrickou stimulací (ESM) 14

1.5 Tepelné účinky a teplota mozkové tkáně 16

1.6 Numerické simulace 18

1.6.1 Využití Pennesova modelu pro simulace ohřevu mozkové tkáně 19

1.6.2 Kvantifikace poškozené tkáně 20

1.7 Teplotní závislost materiálových konstant mozku 21

1.8 Teplotní závislost materiálových konstant krve 24

1.9 Teplotní závislost materiálových konstant fyziologického roztoku 25

1.10 Součinitel přestupu tepla 26

1.11 Cíle práce 26

2 Metody **27**

2.1 Sběr pacientských dat 27

2.2 Výpočty v numerickém simulátoru 28

2.2.1 Výpočetní moduly a metody výpočtů 29

2.2.2 Obecný postup tvorby modelů 30

3 Část I: Vyhodnocení vlivu teplotně závislých konstant a nastavení modelu kuličkových elektrod **31**

3.1 Geometrie 31

3.2 Materiálové vlastnosti 34

3.3 Elektrická simulace 35

3.4 Simulace přenosu tepla 36

3.5 Hodnocení vlivu teplotní závislosti konstant 36

3.6 Diskretizace a nastavení studií 37

3.7 Výsledky 39

3.8 Závěr Části I ... 45
4 Část II: Odhadnutí vrstvy fyziologického roztoku ... 47
4.1 Průběh stimulačního paradigma ... 47
4.2 Nastavení simulací ... 47
4.3 Výsledky simulací a Curve Fitting Toolboxu ... 48
4.4 Závěr Části II ... 50
5 Část III: Tvorba výsledného modelu s kuličkovými elektrodami ... 51
5.1 Upřesnění nastavení simulace ... 51
5.2 Výsledky ... 52
5.2.1 Porovnání numerického modelu s termografickým měřením ... 52
5.2.2 Souhrnné vyhodnocení numerických modelů ... 55
5.3 Závěr Části III ... 60
6 Část IV: Tvorba modelu se subdurálními elektrodami ... 61
6.1 Geometrie ... 61
6.2 Materiálové vlastnosti ... 64
6.3 Elektrická a teplotní simulace ... 65
6.4 Diskretizační síť a studie ... 65
6.5 Výsledky ... 67
6.6 Závěr Části IV ... 74
7 Diskuse ... 76
8 Závěr ... 83
Seznam použité literatury ... 84
Příloha A: Data naměřená na subjektech ... 94
Příloha B: Doplňující data k Části I ... 97
Příloha C: Doplňující data k Části II ... 101
Příloha D: Doplňující data k Části III ... 105
Příloha E: Doplňující data k Části IV ... 110
Příloha F: Obsah přiloženého CD ... 117

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
∇	-	Diferenciální operátor nabla
α	K^{-1}, $°C^{-1}$	Teplotní součinitel
A	s^{-1}	Frekvenční faktor
C	$J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$	Měrná tepelná kapacita
CEM 43	min	Kumulativní teplotní ekvivalent
e	-	Eulerovo číslo
$\mathcal{E}$	-	Emisivita
ε_r	-	Relativní permitivita
E	$V \cdot m^{-1}$	Intenzita elektrického pole
E_a	$J \cdot mol^{-1}$	Aktivační energie
Φ	%	Hematokrit
h	$W \cdot m^{-2} \cdot K^{-1}$	Součinitel přestupu tepla
Θ	-	Index buněčného poškození
k	$W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$	Součinitel tepelné vodivosti
k_e	-	Koeficient tepelné rovnováhy mezi krví a tkání
N	$val \cdot dm^{-3}$	Normalita
ρ	$kg \cdot m^{-3}$	Hustota
σ	$S \cdot m^{-1}$	Elektrická vodivost
Q_{10}	-	Teplotní koeficient změny metabolismu a prokrvení
Q_{bio}	$W \cdot m^{-3}$	Tepelný příspěvek perfuze
Q_{met}	$W \cdot m^{-3}$	Generace metabolického tepla
Q_j	$W \cdot m^{-3}$	Jouleovo teplo
R	$J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$	Univerzální plynová konstanta
R_x	-	Empirická konstanta pro výpočet *CEM43*
S	%	Salinita
T	K, °C	Teplota
T_a	K, °C	Arteriální teplota
U	V	Elektrické napětí
ω	s^{-1}	Perfuze
Ω	$m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-2}$ (Ohm)	Rezistance, odpor

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
AEDs	Antiepileptika
DOF	Stupně volnosti
DBS	Hloubková mozková stimulace
ESM	Mapování elektrickou stimulací
GMRES	Zobecněná metoda minimálních reziduí
MKP	Metoda konečných prvků
SSE	Součet čtverců reziduí
VNS	Stimulace bloudivého nervu
Ω_{MAX}	Numerický model pro maximální rezistanci
Ω_{MED}	Numerický model pro střední (mediánovou) rezistanci

1 Úvod

Epilepsie je čtvrtým nejčastějším neurologickým onemocněním, které postihuje pacienty nezávisle na rase, věku či pohlaví, přičemž se odhaduje, že epilepsií trpí až 50 milionů lidí. Udávaná prevalence tohoto onemocnění se pohybuje v rozmezí 0,5 až 1 % ovšem dle Světové zdravotnické organizace existují zdroje udávající prevalenci až 1,4 % [1, 2]. Vzhledem k možnému narušení přirozeného vývoje organismu jsou především pediatričtí pacienti tou nejkritičtější skupinou, kterou epilepsie postihuje.

Možnými léčebnými alternativami jsou antiepileptika (AEDs), hloubková mozková stimulace (DBS), stimulace bloudivého nervu (VNS) či chirurgická resekce epileptického ložiska. Všechny tyto uvedené techniky jsou schopny pacientům s různou úspěšností poskytnout krátkodobou nebo trvalou úlevu od epileptických záchvatů. Často využívanou alternativou je chirurgická resekce, při které dochází k odejmutí epileptického ložiska, čímž lze dosáhnout úplného vymizení záchvatů.

Největší riziko chirurgické resekce se odvíjí od kvality lokalizace epileptogenní tkáně se snahou zabránit poškození zdravých částí mozku. Lokalizace se provádí nejen sledem předoperačních vyšetření za pomoci funkčních zobrazovacích metod nebo elektroencefalografie, ale také při chirurgickém výkonu za pomoci intraoperačního mapování [1, 3]. Za zlatý standard intraoperačního mapování je v současné době považováno tzv. mapování elektrickou stimulací (ESM) založené na principu přímé elektrické stimulace mozku, která pomáhá odlišit vitální tkáň od epileptického ložiska [4].

V odborné literatuře se uvádí, že v případě pediatrických pacientů není vždy dosaženo vyvolání odezvy vitální tkáně stimulem o shodných parametrech jako pro dospělé pacienty. Neschopnost vyvolat odpovídající odezvu a nutnost využití odlišných stimulačních parametrů je spojována s nezralostí motorického kortexu a nervových drah, což je zapříčiněno tím, že motorická kůra dítěte je oproti motorické kůře dospělého člověka méně excitabilní, a to obzvláště v okolí epileptického ložiska [5, 6]. Proto je v některých případech pro úspěšnou stimulaci kortexu u pediatrických pacientů nutné navýšit intenzitu stimulačního impulzu. Přímou aplikací elektrického proudu však dochází k lokálnímu ohřevu stimulované tkáně. Mozková tkáň je velice senzitivní vzhledem k nárůstu teploty, a tudíž je třeba zajistit, aby při ESM nedocházelo k nenávratnému poškození nervových buněk.

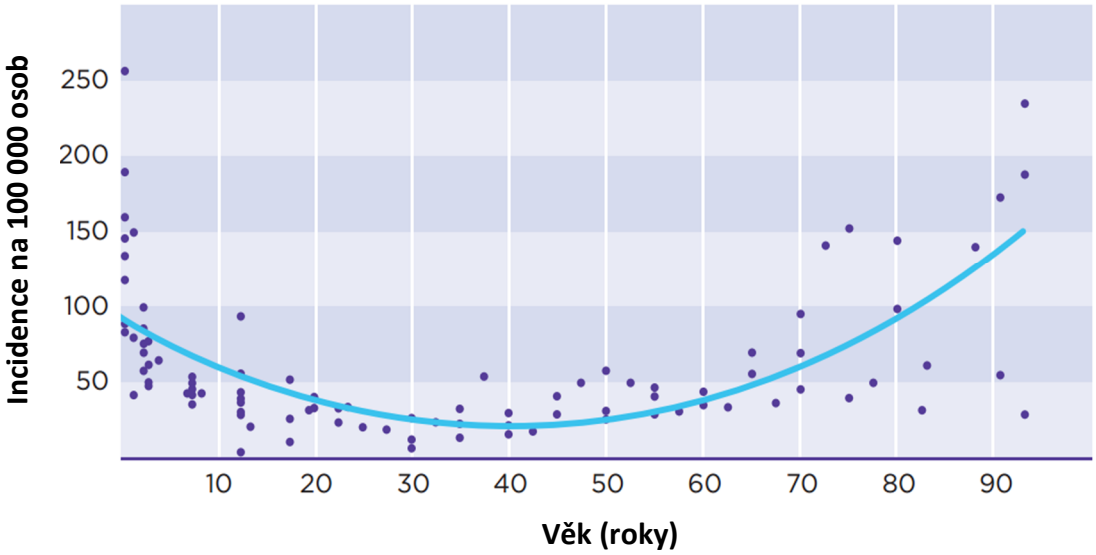
Vzhledem k obtížnému měření nárůstu teploty v důsledku elektrické stimulace se pro studium vlivu tepelných účinků na mozkovou tkáň v posledních letech hojně využívají numerické simulace. Jejich nespornou výhodou je možnost detailní analýzy a vyhodnocení účinků teplotního pole, aplikace libovolných stimulačních parametrů

a především bezpečnost. O tom, zda simulace poskytují důvěryhodné výsledky porovnatelné s reálným měřením rozhoduje řada faktorů, především vhodně zvolená geometrie modelu, materiálové vlastnosti a počáteční podmínky.

1.1 Úvod do epilepsie

Dle definice z roku 2005 (a její nedávné revize) se jedná o poruchu mozku, vyznačující se trvalou predispozicí ke generování záchvatů spontánně (alespoň dva nevyprovokované záchvaty v rámci 24 hodin), či za přispění různých participujících vlivů, s pravděpodobností rekurence alespoň 60 % po odeznění prvního záchvatu [7].

Mozek obsahuje mnoho tzv. neurálních okruhů, mezi kterými se za pomoci elektrochemických signálů předávají skrze propojení jednotlivých neuronů informace. Neurony mohou vytvářet excitační nebo inhibiční aktivitu v závislosti na povaze informace, kterou zprostředkovávají. Tyto protichůdné síly jsou za normálních podmínek v rovnováze. Epileptické záchvaty jsou spojované s nadměrnou, synchronizovanou, elektrickou aktivitou mozku a dysfunkcí neurálních okruhů. Tato nerovnováha může mít původ v různých částech mozku a tím pádem se dle zasažených oblastí liší také projev onemocnění [8]. V závislosti na počtu epileptických ložisek pak rozlišujeme epilepsii fokální (ložiskovou) a multifokální (vícero ložisek).



Obr. 1.1: Bimodální prevalence epilepsie, převzato z [9].

Ze systematického průzkumu vyplývá, že onemocnění postihuje obě pohlaví přibližně ve stejné míře. Studie zabývající se incidencí epilepsie ve vyspělých státech poukazují na bimodální distribuci onemocnění v průběhu života. Během raného dětství je pozorována vysoká incidence s pozvolným poklesem v průběhu dospívání. V rozmezí dvacátého a čtyřicátého roku života se incidence drží konstantně na nízkých hodnotách,

ovšem s přibývajícím věkem počínaje 50 až 60 rokem strmě narůstá a přibližně od 80 let nabývá opět nejvyšších hodnot (Obr. 1.1).

1.2 Epilepsie u pediatrických pacientů

Z obrázku 1.1 vyplývá, že právě děti jsou rizikovou skupinou, která je spolu se staršími lidmi nejvíce ohrožena epilepsií. Udává se, že až 20 % z celkové populace epileptiků tvoří právě pediatričtí pacienti. Tomu také odpovídá vyšší prevalence, která dle odborné literatury u této skupiny může dosahovat až 4–7 % [10, 11]. Dále se uvádí, že až 60 % záchvatů, jež se projeví v pozdním období života, má původ právě v dětství. Navíc u 10–20 % celkového počtu dětských pacientů se vyvine farmakorezistivní forma epilepsie, která je charakteristická tím, že léčení pacienti nereagují na farmakologickou léčbu (minimálně dvě dostupná a vhodná antiepileptika v řadě) [10].

Nejčastěji se epilepsie u dospívajících pacientů vyvine do šestnácti let. Dopady onemocnění na kvalitu života dospívajících jedinců jsou značné, až u poloviny z nich mají záchvaty vliv na proces učení. V závislosti na závažnosti průběhu nemoci a zasažené části mozkové tkáně pak mohou pacienti zažívat také poruchy s vyjadřováním a kognitivní poruchy, které mohou vést až k psychiatrickým problémům [12].

1.3 Možnosti léčby

Cílem léčby je dosáhnout stavu, kdy se pacient zcela zbaví záchvatů. K jejich potlačení se v současnosti hojně využívají tzv. antiepileptika (AEDs), a to i v případě dětských pacientů. Až 70 % pacientů se díky AEDs záchvatů zbaví. Po jejich odeznění je v některých případech nutné léky pobírat i nadále, jelikož návrat záchvatů po vysazení antiepileptik byl pozorován až u 40 % pacientů [1]. Funkce AEDs je založena na interakci účinné látky s iontovými kanály, enzymy a receptory neurotransmiterů tak, aby byly modifikovány excitační schopnosti neuronů. Tím se potlačí synchronizace a velikost nadměrné neuronální aktivity, což zabrání šíření epileptické aktivity [13]. Vzhledem k těmto účinkům je zřejmé, že s jejich užíváním mohou být spojeny také negativní vlivy. Dle souhrnné studie [13], se mezi potenciální vedlejší efekty AEDs řadí ovlivnění buněčné proliferace, neurogeneze, apoptózy a synaptické plasticity. Tyto poznatky, vzhledem k možnému dopadu vedlejších účinků na přirozený vývoj mozku, mohou vzbuzovat obavy ohledně léčby s využitím AEDs u mladších pacientů.

V případě neúčinností AEDs nebo pokud pacienti nesplňují kritéria pro chirurgickou resekci, je možné zmírnit účinky epilepsie pomocí neurostimulačních metod. Hojně využívané jsou hloubková mozková stimulace (DBS) či stimulace bloudivého nervu (VNS). Princip léčby DBS spočívá v zavedení intrakraniálních elektrod do mozkové tkáně poblíž epileptického ložiska či drah, které ovlivňuje. Elektrody pak prostřednictvím stimulačních impulzů stimulují sousedící mozkovou tkáň. Stimulace

je běžně prováděna sledem několika obdélníkových pulzů o amplitudě v řádu jednotek až desítek voltů či miliampérů (10–14 V, do 10 mA), frekvencí 200 Hz a délce trvání pulzu v rozmezí 60–450 μs. Daleka celé stimulace se pohybuje až v řádu minut [14].

Léčba pomocí metody VNS je založena na elektrické stimulaci bloudivého nervu, který je svými aferentními vlákny široce propojen s centrální nervovou soustavou. Ve srovnání s DBS se jedná o méně invazivní metodu. Stimulace je prováděna impulzy o nízké amplitudě proudu v rozmezí 0,5–3 mA o délce trvání až několik desítek sekund [15, 16].

Udává se, že neurostimulační metody mají rovnocennou efektivitu u dospělých i dětí [16, 17], ovšem mechanismus, jakým se podílí na redukci záchvatů, zůstává prozatím nejasný, stejně jako přesná kritéria pro selekci vhodných pacientů. Vedlejší účinky způsobené neurostimulačními metodami se odvíjejí především od druhu stimulované tkáně. Pacienti mohou pociťovat bolesti hlavy, dušnost, sluchové halucinace, nystagmus apod. [18].

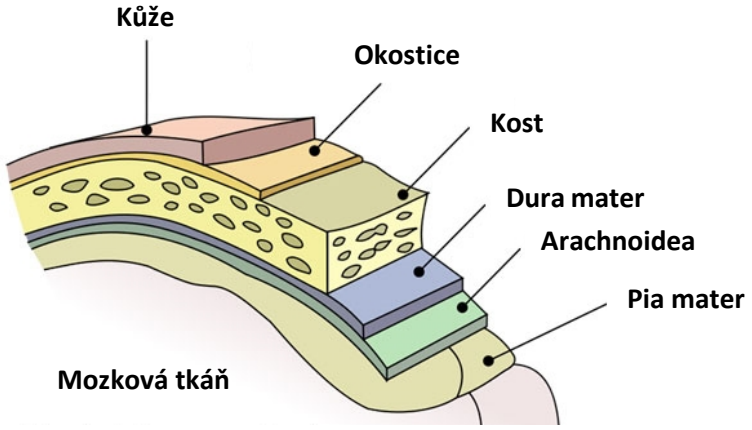
Často využívanou a spolehlivou léčebnou modalitou je chirurgická resekce, při níž dochází k odejmutí epileptického ložiska, a tím pádem k odstranění zdroje elektrické nerovnováhy. Tato metoda poskytuje nejpříznivější výsledky v porovnání s výše uvedenými. Až 87 % pacientů, kteří chirurgickou resekci podstoupí, se plně zbaví epileptických záchvatů [1]. Dětským pacientům pak včasné provedení resekce skýtá možnost přirozeného neurologického vývoje v průběhu dospívání [19]. Léčba resekcí se provádí především u pacientů s fokální epilepsií, kdy lze snadno lokalizovat epileptogenní oblast.

1.3.1 Kraniotomie a anatomie mozkových plen

Před resekcí ložiska je nutné provést kraniotomii (chirurgické otevření lebky). Povrch samotného mozku chrání ještě mozkové blány (pleny). Mozkové pleny jsou celkem tři: tvrdá plena (*dura mater encephali*), pavučnice (*arachnoidea encephali*) a měkká plena (*pia mater encephali*). Hlavní mechanickou ochranu poskytuje Dura mater, která spolu s Pia mater zajišťuje také cévní zásobení mozku. Mezi Pia mater a Arachnoideou se nachází subarachnoidální prostor, jež bývá vyplněný mozkomíšním mokem [20]. Při stimulaci bývá Dura mater odebrána nebo jsou elektrody umístěné pod ní. Zjednodušený nákres uspořádání mozkových obalů je uveden na Obr. 1.2.

V těsném kontaktu s pia mater (40–80 μm) se nachází tzv. šedá hmota mozková tvořící mozkovou kůru (*neocortex*), plášť velkého mozku (*telencephalon*). Šedá hmota je 2–3 mm tenká, má vrstevnatou strukturu a celkem se skládá ze 6 vrstev (označené římskými číslicemi I–VI) [21, 22]. Každá z vrstev se liší funkcí a typem buněk, které v nich převládají. Například vrstva I (250–300 μm) se skládá především z Cajal-Retzius buněk [23] a obsahuje jen málo neuronů. Mezi nejvíce vyvinuté patří vrstvy V a VI,

obsahující velké pyramidové a vřetenovité buňky, které spojují mozkovou kůru se subkortikálními oblastmi [22].



Obr. 1.2: Ilustrační znázornění mozkových plen, převzato a upraveno dle [24].

1.4 Mapování přímou elektrickou stimulací (ESM)

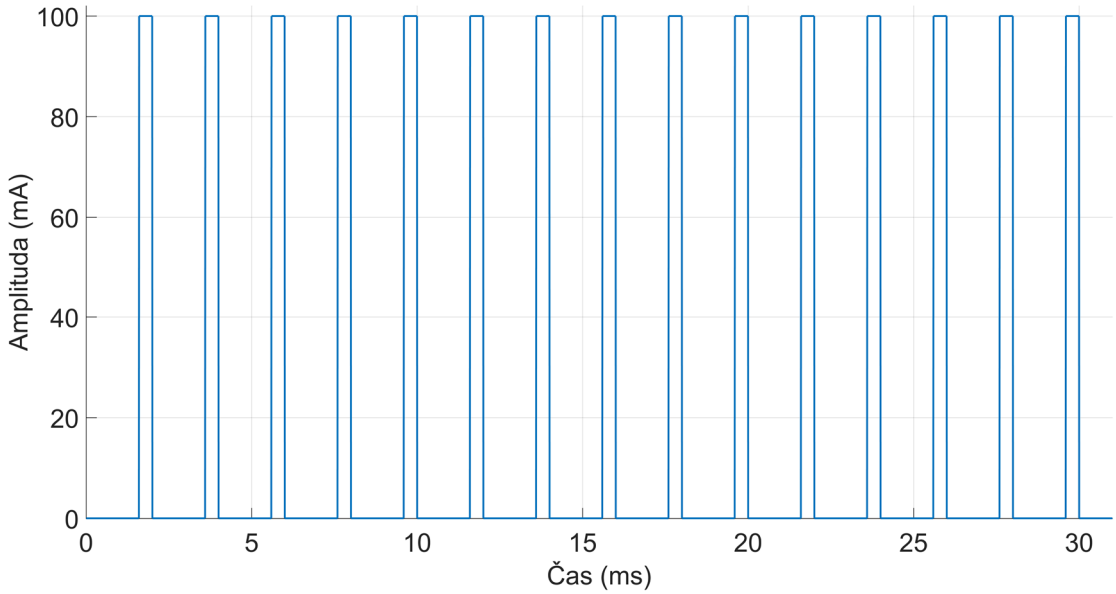
Význam funkčního, intraoperačního mapování je vzhledem k úspěšnosti chirurgické resekce klíčový. Využití přímé kortikální stimulace bylo poprvé popsáno Penfieldem a Jasperem v roce 1954 [25]. Díky jejich výzkumu bylo zjištěno, že za pomoci elektrické stimulace mozkové tkáně lze vyvolat simultánní či klonické pohyby svalů a působit na řečová centra pacienta. Na základě těchto poznatků byla v průběhu let vyvinuta spolehlivá metoda mapování vyžívaná při vymezení oblastí, jejichž chirurgické vyjmutí by mělo nevratný dopad na každodenní život (motorický, senzitivní nebo řečový kortex). Zatímco stimulace motorického kortexu vyústí v jednoznačnou odpověď (tzv. motorický evokovaný potenciál, MEP), při stimulaci jazykové kůry je třeba klást pacientovi otázky a zaznamenávat jeho odpovědi. Pozitivní odezva na stimulaci jazykové kůry se projevuje narušením plynulosti řeči [26–28].

Běžně využívaná stimulační paradigmata ESM nejsou nijak standardizována a liší se ve frekvenci stimulačního impulzu, době jeho trvání, amplitudě a v počtu pulzů jednoho stimulačního řetězce. Obecně se jedná o stimulaci obdélníkovými impulzy o délce až 0,3 ms, frekvenci nejčastěji 50 Hz, amplitudě proudu do 15 mA a celkové délce stimulace až několik sekund. Amplituda je na počátku nastavena na nejnižší úroveň s postupným navyšováním stimulačního proudu až do doby, kdy je dosaženo pozitivní odezvy [29]. Stimulace se provádí bipolárně povětšinou prostřednictvím kuličkových či subdurálních elektrod [30]. Subdurální elektrody jsou spojovány za sebe do tzv. stripu (2–10 elektrod) či do matice (tzv. grid s počtem 2x2 až 8x8 elektrod).

Využitím konvenčního nastavení ESM, které je efektivně využíváno při mapování kortexu dospělých jedinců bylo pozorováno, že v případě pediatrických pacientů není vždy dosaženo spolehlivého vyvolání odezvy. Dle výsledků studie [31] nebyla

u 15 ze 65 pediatrických pacientů ve věkovém rozmezí 5 měsíců až 20 let zaznamenána žádná motorická odezva za pomoci ESM. Střední věk této nereagující skupiny byl 3,4 roku, přičemž střední věk pacientské skupiny, u které již odezva byla pozorována, činil 9,7 roku. Nepárový t-test pak potvrdil, že skupina nereagujících pacientů byla signifikantně mladší na hladině $p<0{,}001$. Schevon a kol. [32] dále uvádějí, že u pacientské skupiny s průměrným věkem pod 10,2 roků bylo nutné pro úspěšnou stimulaci navýšit proudové amplitudy, přičemž skupina pediatrických pacientů s průměrným stářím překračujícím 10,2 roků reagovala na shodné nastavení využité u dospělých. Dle výše uvedených poznatků lze usuzovat, že vyvolat motorickou odezvu pomocí ESM bývá u dětských pacientů obtížnější, přičemž pro úspěšnou stimulaci je nutné využít vyšších proudových amplitud, což potvrzuje souhrnná studie [26]. Ke shodnému zjištění nezávisle dospěli také další autoři [6, 33]. Obtíže s vyvoláním odezvy jsou spojovány především s nezralostí motorického kortexu pediatrických pacientů [6].

Stimulační parametry využívané při léčbě dětských pacientů se liší ve frekvenci (20–50 Hz), délce pulzu (140–500 µs), stimulačním proudu (0,5–20 mA) a délce trvání (3–25 s) [26]. Vedlejším produktem kortikální stimulace jsou tzv. after-discharges (AD). Jedná se o vybuzení aktivity v mozkové tkáni po ukončení stimulace, což může vést až k nechtěnému vyvolání epileptického záchvatu a znemožnění dalšího mapování. Udává se, že stěžejním parametrem, který ovlivňuje vyvolání AD je délka stimulačního impulzu, přičemž čím je stimulace delší, tím je větší šance na jejich vznik [34].



Obr. 1.3: Stimulační paradigma FN v Motole.

Unikátní ESM paradigma navržené speciálně pro účely léčby pediatrických pacientů trpících epilepsií je v nynější době využíváno ve Fakultní nemocnici v Motole. K docílení pozitivní odezvy na stimulaci je využito vysokých proudových amplitud v rozsahu 0–100 mA, přičemž stimulační pulz je z protektivních důvodů krátký, s dobou trvání pouze 400 µs. Jedna stimulační sekvence čítá sled 15 obdélníkových pulzů, jejichž

perioda je 2 ms, a tudíž jejich opakovací frekvence činí 500 Hz. Celková doba jedné stimulační sekvence je 30 ms (z toho doba nutná pro proběhnutí všech 15 pulzů činí 28,6 ms). Znázornění stimulačního průběhu je zobrazeno na Obr. 1.3. Vysoká amplituda stimulačního proudu však představuje riziko vzniku lokálního ohřevu a následného poškození mozkové tkáně.

1.5 Tepelné účinky a teplota mozkové tkáně

Procesy, odehrávající se v mozkové tkáni, jsou velice citlivé na teplotní fluktuace. K těm dochází jednak při různých onemocněních, proměnlivé metabolické aktivitě mozku nebo z důvodu vnějšího narušení teplotní regulace, která může být způsobena i extrakraniálně. Lidský termoregulační systém je velmi komplikovaný a z matematického hlediska nelineární. Skládá se z mnoha teplotních čidel a zpětných vazeb, přičemž se snaží udržovat energetickou rovnováhu. Přirozeně se teplo v těle přenáší konvekcí, jejíž efektivitu určuje zejména periferní krevní řečiště, kde v důsledku prokrvení tkáně (tzv. perfuzi) dochází k výměně tepla mezi arteriemi, vénami a tkání. Data získaná klinickým výzkumem poukazují na to, že při zvyšování teploty mozku dochází po překročení určité prahové hodnoty k nenávratné destrukci tkáně, což je označováno jako tepelné poranění [35, 36]. Jeho důsledkem může dojít například k denaturaci proteinů, zvýšené permeabilitě mitochondriální membrány, změnám v buněčném metabolismu nebo až k nekróze [37].

Udává se, že navýšení teploty lidské tkáně v rozsahu 40–42 °C má analgetické účinky, ovšem v případě mozku již překročení těchto hodnot může zapříčinit poškození buněk [36, 38]. Na základě shrnutí poznatků z odborné literatury vyplývá, že trvalé poškození mozku je pozorováno již při teplotách překračující hranici 40 °C, což je přibližně jen o 3 °C více než bazální teplota lidského těla [38]. Například v porovnání s tepelně méně senzitivní kůží, u které je potřeba k zapříčinění buněčného poškození nárůst teploty přibližně o 10 °C, se jedná nejméně o trojnásobný rozdíl. Při trvalém navýšení teploty mozku na 39 °C pak může dojít k ovlivnění funkce nervové soustavy. Dále bylo pozorováno, že při teplotách v rozmezí 42–43 °C dochází k trvalému zastavení spontánní aktivity kultivovaných nervových buněk, přičemž hraniční teplota, kdy dochází k poškození metabolicky aktivních buněk mozku, vaskulárního endotelu a hematoencefalické bariéry, se zdá být mezi 39–40 °C. Naproti tomu, mozkové buňky jsou evidentně mnohem lépe schopné tolerovat krátkodobé poklesy teploty (přibližně 1–3 hodiny) a to dokonce i na hodnoty <10 °C [35].

Teplota hlubokých mozkových struktur je o několik desetin stupňů celsia vyšší než tělesná teplota, se kterou ovšem vykazuje vysokou korelaci. Teplota mozku závisí na mnoha faktorech, především pak na teplotě arteriální krve [35]. U pediatrických pacientů byla na základě poznatků získaných neinvazivním měření temporální arterie zjištěna arteriální teplota jako 36,7 ± 0,4 °C [39]. Mezi arteriální krví, která vstupuje

do mozkové tkáně a venózní krví, jež mozek opouští, je pak pozorován gradient teploty přibližně +0,3 °C [40], což naznačuje, že teplota mozku je vyšší než arteriální.

Měřením termální mapy mozkové tkáně primátů bylo pozorováno, že šedá hmota mozková je oproti arteriální krvi teplejší v rozmezí 0–0,4 °C, přičemž její teplota klesá směrem k povrchu a mění se značně dle morfologie mozkové tkáně. Bílá hmota mozková (včetně hlubokých struktur) je pak teplejší o 0,2–0,6 °C [41]. Teplota povrchu mozku po provedení kraniotomie ovšem klesá, vzhledem k expozici povrchu šedé hmoty okolí o nižší teplotě. Ke snížení teploty dochází také po aplikaci fyziologického roztoku. Měření provedené Schumannem a kol. [42] ukazuje, že povrchová teplota mozku může poklesnout během zákroku až na hranici 35 °C. Pokles teploty se pak projevuje až na úrovni 1 cm pod povrchem, přičemž 2 a 3 cm od povrchu nebyly zaznamenány signifikantní změny teplot způsobené ochlazením povrchu mozku [43].

V případě stimulace mozkové kůry dochází při působení elektrického pole k lokálnímu ohřevu vlivem disipace elektrické energie za vzniku Jouleova tepla spolu s navýšením metabolické aktivity stimulované tkáně [36, 38]. Tepelné změny, které Jouleovo teplo navozuje, jsou zejména určeny dielektrickými a tepelnými vlastnostmi stimulovaného prostředí, perfuzí, geometrií elektrod a parametry stimulačního pulzu. Vliv některých materiálových konstant biologické tkáně byl popsán za pomoci numerických simulací a měření. Z dielektrických vlastností je pro studium teplotního ohřevu mozkové tkáně rozhodující elektrická vodivost σ [44], přičemž bylo zjištěno, že se stoupající teplotou stoupá také vodivost tkáně [38]. Naopak opačný trend vykazují perfuze (ω) a součinitel tepelné vodivosti (k), když při navýšení jejich hodnot dochází ke snížení výsledného ohřevu. V případě různých hodnot perfuze či její úplné absence, se může ohřev tkáně při DBS stimualci ve výsledku lišit až o 1 °C [37, 38, 45]. Dále, z práce [45] vyplývá, že umístění, tvar a počet elektrod má vliv na výsledné tepelné pole. Návrh a určení optimálních parametrů geometrie je však specifickým úkolem pro danou úlohu. Kromě toho, Kovac a kol. [46] uvádějí, že rozložení teploty je také ovlivněno způsobem buzení elektrod. Zdá se, že z hlediska tepelných účinků a účinnosti kortikální stimulace je výhodnější využít bipolárně buzené elektrody, u kterých je k vyvolání patřičné odpovědi třeba nižších stimulačních amplitud, z důvodu lokalizace proudové hustoty poblíž elektrod ve svrchních vrstvách mozkové tkáně.

Aby bylo možné předejít nechtěnému poškození tkáně při ESM, je třeba zajistit vhodný způsob měření teploty. Je nutné, aby taková metoda byla vhodná pro intraoperační on-line použití a byla neinvazivní. V případě DBS lze pro kontrolu tepelných účinků využít magnetickou rezonanci (díky téměř lineárnímu vztahu měrného absorbovaného výkonu v závislosti na teplotě [47]) nebo senzorů integrovaných do flexibilních implantovaných sond [48]. Výše uvedená řešení se ovšem nezdají být vhodná pro monitoraci ohřevu zapříčiněného ESM. Jednou z alternativ, která je v současné době využívána také ve FN v Motole, je zaznamenávat změny v povrchové teplotě mozkové tkáně pomocí termografické kamery.

Termografická kamera je dlouhodobě zavedenou technologií pro měření teploty povrchu všech objektů, jejichž teplota je vyšší než 0 K. Její využití v oblasti chirurgických operativních zákroků na mozku ale není tolik obvyklé. Termografické měření se provádí spíše ve specifických případech, jako je například funkční mapování změny perfuze v závislosti na aktivaci mozkové tkáně nebo hodnocení tepelných změn zapříčiněných vaskulárních okluzí [49–51]. Termografické snímky byly vyhodnocovány také při ověřování bezpečnosti implantovatelného mikroelektrodového pole pro bezdrátovou komunikaci s neurálním rozhraním. Při monitoraci povrchu kočičího mozku byli Sohee a kol. [52] za pomoci termokamery schopni dokumentovat teplotní nárůst na svrchní straně stimulačního zařízení podobný tomu, který určil výpočetní software. Teploty, vyskytující se v mozkové tkáni, však zůstaly neověřeny.

1.6 Numerické simulace

Omezení či nevýhody metod pro měření tepelných účinků zapříčiněných elektrickou stimulací, spolu se snahou předpovědět průběh ohřevu v objemu stimulovaného prostředí, vyústilo ve vytvoření 3D numerických modelů. Hojně využívaným matematickým modelem pro řešení rozložení teplotního pole je Pennesova rovnice transportu tepla v biologických tkáních, která byla poprvé uvedena v roce 1948 [53]:

$$\rho C \frac{\delta T}{\delta t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + Q_{bio} + Q_{met}, \tag{1.0}$$

kde ∇ je diferenciální operátor nabla, ρ značí hustotu v $kg \cdot m^{-3}$, C měrnou tepelnou kapacitu v $J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1}$ a k součinitel tepelné vodivosti ve $W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$. Člen Q_{met} ($W \cdot m^{-3}$) udává příspěvek metabolického tepla vyprodukovaného tkání a člen Q_{bio} ($W \cdot m^{-3}$) značí příspěvek krevní perfuze vyjádřený rovnicí:

$$Q_{bio} = \rho_b C_b \omega_b \cdot (1 - k_e) \cdot (T_a - T), \tag{1.1}$$

kde ρ_b, C_b, ω_b jsou hustota krve, měrná tepelná kapacita krve a perfuze (s^{-1}). T_a značí teplotu krve v arteriích a T je teplota okolní tkáně (ve stupních Kelivna či Celsia). Rovnice 1.1 udává, že míra přenosu tepla mezi krví a tkání je přímo úměrná rozdílu jejich teplot. Bezrozměrný koeficient k_e představuje neúplnou tepelnou rovnováhu mezi krví a tkání. Jeho hodnota ovšem bývá běžně nastavena rovna nule [53].

K získání výsledného vztahu využívaného pro výpočty ohřevu biologických tkání je nutné vztah 1.0 ještě doplnit o výraz, který vyjadřuje přeměnu energie elektrického proudu protékajícího tkání na energii tepelnou. Nejdříve je ovšem nutné zjistit rozložení elektrického potenciálu ve studované oblasti, a to za pomoci Laplaceovy rovnice:

$$0 = \nabla \cdot (\sigma \nabla U), \tag{1.2}$$

kde σ ($S \cdot m^{-1}$) je elektrická vodivost a U (V) je elektrický potenciál.

Velikost elektrického pole je pak vypočteno dle rovnice:

$$E = -\nabla \cdot U, \tag{1.3}$$

kde E je intenzita elektrického pole ($V \cdot m^{-1}$). Jouleovo ohřev je pak skrze elektrickou vodivost přímo úměrný kvadrátu intenzity elektrického pole, tudíž:

$$Q_j = \sigma \cdot |\nabla \cdot \mathrm{U}|^2. \tag{1.4}$$

Výraz Q_j ($W \cdot m^{-3}$) je pak nutné připočíst k pravé straně rovnice 1.0.

1.6.1 Využití Pennesova modelu pro simulace ohřevu mozkové tkáně

Pennesem navržený model popisuje účinek metabolismu a prokrvení tkáně na její celkovou energetickou bilanci. Výhodou tohoto modelu je, že využívá lineárních závislosti pro popis účinku perfuze na přenos tepla v organismu. Zároveň ale předpokládá, že přenos tepla se projevuje pouze na úrovni kapilárního řečiště. Tím pádem, čím více vaskularizovaná je tkáň, tím větší se zde může odehrávat přenos tepla. Model zároveň nepředpokládá žádnou energetickou výměnu uskutečňující se po a před přenosem tepla mezi kapilárami a tkání, tudíž odváděná teplota vénami je rovna aktuální teplotě tkáně [36, 54].

Efektivita a způsobilost tohoto modelu pro výpočet přenosu tepla v biologických tkáních byla v průběhu let zkoumána. Postupem času vznikly jeho modifikace, které uvažují tepelnou výměnu v cévním řečišti nebo mezi tkání a cévami větších průměrů. Nevýhodou těchto přístupů je výraznější výpočetní náročnost a ztráta univerzality modelu, jelikož je nutné na základě znalosti geometrie cévního řečiště a krevních toků v cévách různých délek a poloměrů, zhotovit důkladný numerický model [36, 54]. Navíc, dle výsledků studie [55] zabývající se porovnáním komplexního a standardního Pennesova modelu, nebyl ve výsledném ohřevu tkáně zjištěn signifikantní rozdíl. Odlišnosti byly pozorovány pouze ve výsledném rozložení teploty, kdy u komplexního modelu docházelo ke koncentraci tepla v místech zvýšené vaskularizace, kdežto u standardního modelu mělo rozložení teploty hladší průběh.

Shrnutí výsledků odborných studií, které se zabývaly numerickými simulacemi ohřevu mozkové tkáně dle Pennesovo rovnice v softwaru COMSOL Multiphysics (COMSOL AB, Stockholm, Švédsko), který bude použitý také v této diplomové práci, je zaznamenáno v tabulce 1.1 níže. Cílem těchto studií bylo zjistit rozložení teplotního pole po ohřevu mozkové tkáně za účely její stimulace či validace těchto modelů. Autoři hodnotili mimo jiné také maximální teploty, které byly ve tkáni dosaženy.

Tabulka 1.1: Souhrn studií numerických simulací teplotního ohřevu mozku.

Studie	Nastavení simulace					Ohřev (°C)
	Napětí / Výkon	Nastavení pulzu	Délka pulzu	Frekvence	Délka simulace	
Elwassif a kol. [38]	1,561 V	Neuvažováno	-	Konstantní potenciál	210 ms	0,20–0,82
	0,353 V	Neuvažováno	-	Konstantní potenciál	90 ms	
Elwassif a kol. [56]	0–4 V	Neuvažováno	-	Konstantní potenciál	Neuvedeno	0,80–1,90
Sharabi a kol. [57]	600 V	Obdélník	50 µs	1 Hz	Až 540 stimulů	1,90
Christian a kol. [58]	5 V	Neuvažováno	-	Konstantní potenciál	Neuvedeno	18,53
Sohee a kol. [52]	13 mW	Neuvažováno	-	Konstantní potenciál	60 s	0,38

Z tabulky 1.1 lze vyčíst, že rozhodujícími faktory pro velikost ohřevu jsou intenzita stimulu a doba jeho působení. Nastavení simulace a výsledný ohřev se napříč studiemi liší, což je zapříčiněno specifičností studovaného problému. Nejvyšších teplot bylo dosaženo v práci [58], ve které se autoři zabývali návrhem neurální sondy, kde vznikající teplo bylo koncentrované ve velmi malém objemu v okolí elektrody (objemy v řádu μm^3). Při stimulaci kortexu implantovatelnými DBS elektrodami bylo dosahováno ohřevu téměř 1 °C nad bazální úroveň [38]. Je ovšem nutno dodat, že simulace využívaly k buzení elektrod nízké hodnoty stimulačního napětí s krátkou dobou expozice a neuvažovaly reálný průběh stimulačního pulzu. V případě navýšení stimulačního napětí dochází také k navýšení výsledných teplot, jak potvrzují výsledky validovaného modelu ohřevu krysího mozku [57]. V této simulaci byl uvažován skutečný průběh stimulačního pulzu. Po proběhnutí 540 obdélníkových pulzů (50 µs, 1 Hz) došlo ke zvýšení teploty mozkové tkáně téměř o 2 °C, podobně jako v práci Elwassif a kol. [56]. Na základě provedené rešerše nebyla v odborné literatuře nalezena žádná práce, která by kvantifikovala tepelný účinek ESM na mozkovou tkáň za pomoci numerických simulací.

1.6.2 Kvantifikace poškozené tkáně

Časové a prostorové rozložení teploty získané z výsledků numerických simulací je možné využít k predikci tepelného poškození tkáně. V současnosti existují dvě metody využívané pro hodnocení poškození tkáně teplem. Jedná se o Arrheniův integrální model, který poprvé představili po sérii experimentů autoři Moritz a Henriques [59] a kumulativní teplotní ekvivalent CEM 43 [60]. Výsledkem Arrheniova integrálu

je index, který kvantifikuje poškození tkáně jako funkci času. Matematicky je index vyjádřen dle rovnice:

$$\Theta(t) = \int_0^t A \cdot e^{-\frac{E_a}{R \cdot T}} dt, \tag{1.5}$$

kde A (frekvenční faktor v s^{-1}) a E_a (aktivační energie pro nenávratné poškození tkáně v $J \cdot mol^{-1}$) jsou experimentálně určené specifické tkáňové konstanty, R je univerzální plynová konstanta v $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$, T je prostorově a časově závislá teplota v Kelvinech a e je Eulerovo číslo. Index je exponenciálně závislý na teplotě a lineárně na času ohřevu. Nekróza tkáně je definována při hodnotě indexu $\Theta = 1$. Tato hodnota odpovídá 63 % nenávratně poškozených buněk (popáleniny 1. stupně). Při poškození 99 % buněk je pak hodnota Arrheniova integrálu rovna 4,6 [61].

Druhým přístupem pro vyhodnocení tepelných účinků na biologickou tkáň je zmiňovaný *CEM 43*, který vztahuje expozici tkáně libovolnou teplotou na ekvivalentní minutovou expozici při 43 °C. Výpočet *CEM 43* je dán vztahem:

$$CEM\ 43 = R_x^{(43-T)} \cdot \Delta t, \tag{1.6}$$

kde R_x je empirická, bezrozměrná konstanta, jejíž hodnota se odvíjí od rozdílu ohřevu tkáně nad 37 °C. Pokud je navýšení teploty tkáně do 2 °C, pak $R_x = 0$ přičemž v rozmezí nárůstu teploty od 2 °C do 6 °C je $R_x = 0{,}25$ a při překonání 6 °C nárůstu je dosazováno $R_x = 0{,}5$ [61]. Veličina Δt značí dobu expozice. Přesná hranice *CEM 43*, kdy dochází k poškození nervových buněk, doposud nebyla pro lidský mozek stanovena. Z animálních studií však vyplývá, že již při hodnotách *CEM 43* = 10 min může dojít k nevratnému poškození mozkové tkáně [62].

1.7 Teplotní závislost materiálových konstant mozku

Vlastnosti biologických tkání při změně teploty nelze považovat za konstantní. Aplikace suprafyziologických teplot má za následek změny na molekulární a buněčné úrovni, což v konečném důsledku ovlivňuje také tepelné, dielektrické a mechanické vlastnosti tkání. Změny jejich vlastností pak mohou ovlivňovat rozložení teplotního pole a jeho predikci. Vzhledem k tomu je při tvorbě numerického modelu vhodné zohlednit teplotní závislost simulovaných médií. Dielektrické vlastnosti přímo ovlivňují absorpci elektromagnetické energie, která je zodpovědná za tvorbu tepla, zatímco tepelné vlastnosti společně s perfuzí jsou rozhodující pro tepelnou výměnu uvnitř tkáně [63].

Při tvorbě numerických modelů se v literatuře lze často setkat se zanedbáním teplotní závislosti zadávaných veličin. Povětšinou se dielektrické a tepelné parametry volí dle uvážení autorů jako konstanty při dané počáteční teplotě a v průběhu simulace se již nemění. Tato aproximace je opodstatněna jednak zvyšující se složitostí výpočtu (při dosazování aktuální hodnoty veličin v každém výpočetním kroku) a v mnoha případech také neznalostí patřičné rovnice, která by byla vhodná pro popis této závislosti.

Běžně využívaný přístup pro modelování teplotní závislosti je založen na jednoduchých lineárních vztazích za znalosti teplotního koeficientu, přičemž se předpokládá, že tkáň je v celém svém objemu uniformní [63]:

$$X(T) = X_0 \cdot (1 + \alpha \Delta T), \tag{1.7}$$

kde $X(T)$ značí teplotně závislou veličinu, X_0 je počáteční hodnota této veličiny při referenční teplotě T_0, a je teplotní součinitel (°C^{-1} nebo K^{-1}) a ΔT je diference teploty oproti T_0. Pokud je součinitel α kladný, pak hodnota veličiny s teplotou narůstá a naopak. Nevýhodou lineární aproximace je omezený rozsah teplot, ve kterém je tato rovnice platná, vzhledem ke změnám na buněčné úrovni (denaturace, nekróza apod.). V literatuře byla rovnice 1.7 využita pří numerických simulacích mozkové tkáně pro hustotu [64], elektrickou vodivost [65, 66] a součinitel tepelné vodivosti [64, 65, 67].

Rozhodující dielektrickou veličinou, která při nízkých stimulačních frekvencích ovlivňuje rozložení elektrického pole a tím pádem také ohřev, je elektrická vodivost σ, která popisuje, jak snadno může elektrický proud procházet skrze tkáň [68]. Teplotní závislost elektrické vodivosti byla při numerických simulacích ohřevu mozkové tkáně použita ve studii [66] (α = 0,02 K^{-1}), jejíž autoři se zabývali tepelnými účinky při DBS. Dále se s rovnicí popisující změnu vodivosti biologických tkání v závislosti na teplotě setkáváme ve studii [65] (α = 0,016 K^{-1}), kde ovšem autoři přímo nespecifikují tkáň, pro kterou je rovnice určena. Vztahy jsou platné do té doby, než je dosáhnuto denaturačního prahu (60–65 °C). Po jeho překonání se ve tkáni utvářejí léze a elektrická vodivost značně klesá. Dle shody výsledků numerických simulací a měření uváděné v práci [66], je nutné po přesažení těchto teplot nastavit vodivost tkáně jako 0 S·m^{-1}.

Další materiálovou konstantou nutnou pro řešení úlohy ohřevu biologické tkáně, je součinitel tepelné vodivosti k. Ten je definován jako množství tepla, které je přeneseno v důsledku teplotního gradientu [69]. Teplotní závislost součinitele tepelné vodivosti byla pro účely numerických simulací ohřevu mozkové tkáně využita ve studii [64] (α = 0,00025 K^{-1}) a [65] (α = 0,0003 K^{-1}). Autoři práce [65] aproximovali tuto závislost na základě dat naměřených experimentálně v rámci animální studie zaměřené na zjištění tepelných vlastností živočišných tkání [70]. Vzhledem k těmto zjištěním se zdají být nejužitečnější poznatky Valvana a kol. [67], kteří na základě měření kvantifikují teplotní koeficient α pro tepelnou vodivost mimo jiné také pro lidskou mozkovou tkáň. Na základě *in vitro* naměřených údajů lze sestrojit lineární závislost s koeficientem α = 0,000296 K^{-1}. Ačkoliv terminální hodnota měření byla 45 °C a v důsledku ohřevu nebyly pozorovány alternace tkáňové struktury, které by způsobovaly změnu tepelných vlastností, předpokládá se, že překročení denaturačního prahu a pozvolá ztráta vody mají za následek změnu této teplotní závislosti [71].

Hustota tkáně je další veličinou, která vystupuje v rovnici 1.0. Její teplotní závislost byla využita při numerických simulacích ve studii [64], kdy autoři předpokládali pozvolný nárůst hustoty se vzrůstající teplotou (α = 0,00025 K^{-1}).

Teplotní závislost měrné tepelné kapacity pro mozkové tkáně nebyla prozatím přesně popsána, jak dokládají poznatky uvedené Rossmannem a kol. [63]. Z doposud naměřených dat na různých zvířecích i lidských vzorcích vyplývá, že měrná tepelná kapacita vykazuje rostoucí trend v rozsahu teplot od 5 do přibližně 90 °C, avšak nikoliv lineární průběh v celém rozsahu. Dále, na základě výsledků publikovaných v práci [71], kde se autoři zabývali měřením teplotní závislostí měrné tepelné kapacity lidských tkání, bylo zjištěno, že přibližně do 39 °C se měrná tepelná kapacita nemění a po překročení této hodnoty až do 60 °C lineárně s teplotou narůstá. Autoři se také zabývali opakovaným měřením po přesažení denaturačního prahu. Při vyšších teplotách docházelo jak k denaturaci proteinů, tak i ke ztrátám obsahu vody, jejíž objem byl udržován konstantní pouze v rozmezí teplot přibližně od 20 do 50 °C, což mělo vliv na další měření.

Při popisování teplotní závislosti perfuze a generace metabolického tepla je často využíván teplotní koeficient Q_{10}, který vyjadřuje změnu buněčného metabolismu a průtoku krve v biologickém systému při zvýšení či snížení teploty o 10 °C. Hodnota koeficientu Q_{10} je konstantní a v literatuře se pro mozkovou tkáň pohybuje v rozmezí od 2 do 3. Teplotní závislost s koeficientem Q_{10} je obecně vypočtena dle rovnice:

$$X(T) = X_0 \cdot \left(Q_{10}^{\frac{T-T_0}{10}} - 1 \right), \tag{1.8}$$

kde v případě mozkové tkáně bývá T_0 nastavena jako 310 K popřípadě 310,15 K. Jedná se o nelineární vztah, který lze opět využít pouze v omezeném rozsahu teplot, jelikož při překročení prahové teploty pro denaturaci tkáně dochází ke změnám buněčného metabolismu. S implementací rovnice 1.8 se lze setkat také v případě numerických simulací [54, 72].

Jednoduchou implementaci teplotní závislosti perfuze provedli Zhu a kol. [65], kteří uvažovali pouze její prahové omezení. Do teploty 50 °C ponechávají perfuzi tkáně při simulacích konstantní a po jejím překročení není účinek perfuze dále uvažován. Takové nastavení je ovšem velmi zjednodušující, ve skutečnosti prokrvení nepoškozené tkáně po určitou dobu s teplotou narůstá [36], čehož se využívá například při terapii za pomoci mikrovlnné hyperthermie [63].

Celkový příspěvek perfuze dané tkáně lze rozložit na dvě části. Těmi jsou lokální bazální krevní perfuze $\omega_{b,0}$, která odpovídá prokrvení před počátkem ohřevu, a lokální změna perfuze $\Delta\omega_b(T)$, jež závisí na teplotě [54]:

$$\omega_b(T) = \omega_{b,0} + \Delta\omega_b(T), \tag{1.9}$$

kde $\omega_b(T)$ je výsledná perfuze zahřívané tkáně. Velikost členu $\Delta\omega_b(T)$ lze vyčíslit dle rovnice 1.8. Pokud vztah 1.9 nebude omezen terminální prahovou teplotou jako například

ve studii [65], může docházet k závažným nepřesnostem při výpočtu. Odlišný přístup pak využil Jasiński [73], který svázal teplotní závislost perfuze s vitální populací buněk. Krevní perfuze je v tomto případě závislá na stupni nekrózy, která je vypočtena za pomoci Arrheniova integrálu (rovnice 1.5). Průběh této závislosti popisují vztahy:

$$\Delta\omega_b(\Theta) = \begin{cases} (1 + 250 \cdot \Theta - 260 \cdot \Theta^2) \cdot \omega_{b,0}, & 0 < \Theta \leq 0{,}1 \\ (1 - \Theta) \cdot \omega_{b,0}, & 0{,}1 < \Theta \leq 1, \end{cases} \tag{1.10}$$

kde Θ značí hodnotu Arrheniova integrálu v rozmezí od 0 do 1. Z rovnice 1.10 je patrné, že do hodnoty Θ = 0,1 se krevní perfuze mění dle kvadratické závislosti, ovšem po překročení tohoto prahu nastává lineární pokles její hodnoty až do dosažení nekrózy. Poté je její příspěvek nulový.

Celkové metabolické teplo produkované tkání lze rozdělit na součet bazálního tepelného příspěvku $Q_{met,0}$ a tepla $\Delta Q_{met}(T)$, generovaného lokální metabolickou aktivitou, což vyjadřuje rovnice [54]:

$$Q_{met}(T) = Q_{met,0} + \Delta Q_{met}(T), \tag{1.11}$$

výraz $\Delta Q_{met}(T)$ lze dále rozepsat:

$$\Delta Q_{met}(T) = \Delta Q_{met,0}(T) + \Delta Q_{met,t}(T) + \Delta Q_{met,s}(T), \tag{1.12}$$

kde $\Delta Q_{met,0}(T)$ značí nárůst příspěvku bazálního metabolismu a $\Delta Q_{met,t}(T)$ spolu s $\Delta Q_{met,s}(T)$ jsou tepelné příspěvky způsobené změnami metabolismu tkáně při třesu a pohybu svalů. Tyto dva výrazy se ovšem ve výpočtech ohřevu mozkové tkáně zanedbávají a teplotní závislost metabolického tepla je spjata pouze se změnou velikosti členu $\Delta Q_{met,0}(T)$, vypočteného pomocí rovnice 1.8.

V literatuře se také objevuje popis teplotní závislosti metabolického tepla pomocí lineární závislosti (α = 0,1 K^{-1}) [65]. Podobně, jako v případě perfuze, je jeho příspěvek uvažován pouze do 50 °C.

1.8 Teplotní závislost materiálových konstant krve

V rovnicích Pennesovo modelu se vyskytují také členy ρ_b a C_b, které značí hustotu a měrnou tepelnou kapacitu krve. Jelikož je v krvi obsaženo mnoho nezbytných buněčných elementů, jako jsou například červené a bílé krvinky nebo různé částice proteinového charakteru, je možné se setkat s popisem vlastností krve také v závislosti na obsahu vody, hematokritu (procentuální zastoupení červených krvinek) nebo obsahu bílkovin [69]. V současné době je ovšem v literatuře nedostatek dat a vztahů, které by popisovaly teplotní závislost vlastností krve. Pro vyjádření teplotní závislosti hustoty a měrné tepelné kapacity je ovšem možné využít poznatků ze zdroje [74], kde autor odvozuje tyto teplotní závislosti za užití znalosti složení krevní plazmy a rovnic, odvozených pro vodu. Uvedené vztahy závisí také na úrovni hematokritu a lze je využít

v rozsahu 0–60 %, v rozmezí teplot 5–50°C. Úroveň hematokritu ovlivňuje obě zkoumané veličiny, přičemž s jeho nárůstem stoupá hustota, ovšem klesá měrná tepelná kapacita. Pro výpočet tepelné závislosti C_b je dále třeba znát její hodnotu pro danou úroveň hematokritu, kterou lze zjistit s využitím rovnice, jež uvádějí Blake a kol. [75]. Jedná se o lineární závislost (s koeficientem $R^2 = 0{,}99$), popisující změnu C_b se změnou hematokritu krve.

1.9 Teplotní závislost materiálových konstant fyziologického roztoku

Vzhledem k tomu, že při ESM je jako vodivé médium pro snížení přechodového odporu využitý 0,9% vodný roztok chloridu sodného (NaCl) tzv. fyziologický roztok, je vhodné pro účely simulace taktéž zjistit teplotní závislost jeho materiálových vlastností. Předpokládá se, že disociace sodíkových a chloridových iontů v roztoku o tak malé koncentraci bude mít převážně vliv na vodivost kapaliny, přičemž termofyzikální vlastnosti se nebudou výrazně lišit od vlastností vody [76].

Rozhodujícím parametrem, který ovlivňuje vodivost fyziologického roztoku při určité teplotě je jeho koncentrace, která je závislá na tom, jaké množství soli bude ve vodě rozpuštěno (tzv. salinita roztoku v %). Čím vyšší je koncentrace, tím vyšší bude i vodivost, která dále stoupá s rostoucí teplotou. Zdokonalení vztahů pro popis teplotní závislosti elektrické vodivosti málo koncentrovaných roztoků popsal ve své práci Stogryn [77]. Autor využil dat naměřených na roztocích NaCl o různé salinitě (v rozsahu 0–26 %) a teplotě. Výsledné vztahy uvádí jako polynomy, které nejlépe prokládají naměřená data. Mimo závislost na teplotě a koncentraci je vodivost fyziologického roztoku závislá také na frekvenci, což popisuje Debye-Falkenhagenův efekt. Ze závěrů rešerše provedené Stogrynem ovšem vyplývá, že při nízkých koncentracích solných roztoků je tento efekt zanedbatelný.

Na rozdíl od elektrické vodivosti, součinitel tepelné vodivosti klesá se zvyšující se koncentrací roztoku, přičemž tento pokles se zdá být lineární ($R^2 = 0{,}98$) [78]. Vzhledem k nízké koncentraci fyziologického roztoku (0,154 $mol \cdot l^{-1}$) je ovšem průběh teplotní závislosti součinitele tepelné vodivosti takřka shodný jako v případě vody.

Komplexním experimentálním měřením a popisem teplotní závislosti hustoty a měrné tepelné kapacity roztoků chloridu sodného se v nedávné době zabývali Carvalho a kol. [79]. Ze závěrů jejich studie vyplývá, že hodnota obou veličin lineárně narůstá spolu se zvyšující se koncentrací. Z naměřených dat vyplynulo, že hustota s teplotou klesá kvadraticky a průběh měrné tepelné kapacity lze popsat za pomoci exponenciální závislosti. Uváděné výsledky měření ovšem byly získány měřením roztoků o mnohonásobně vyšším obsahu rozpuštěného NaCl (40–240 g) než v případě fyziologického roztoku. Pro predikci vlastností fyziologického roztoku lze ovšem využít poznatky ze studie [80], jejíž autoři se zabývali experimentálním měřením a následným

modelováním měrné tepelné kapacity roztoků o procentuálním zastoupení NaCl 1–26 % a v rozmezí teplot od 10 do 80 °C. Výsledky modelu byly porovnány s experimentálními daty. Ze zjištění autorů vyplývá, že měrná tepelná kapacita získaná pomoci měření byla mírně vyšší než hodnoty odhadnuté modelem, ovšem odchylka mezi těmito daty činila maximálně 1 %. Součástí modelu byla také polynomiální rovnice udávající teplotní závislost hustoty roztoku NaCl.

1.10 Součinitel přestupu tepla

Součinitel přestupu tepla slouží k definování hraniční podmínky při styku modelu s chladnějším prostředím (např. rozhraní mezi vzduchem na operačním sále a mozkem). V numerických simulacích je nejjednodušším řešením na povrchu, kde se předpokládá styk s chladnějším prostředím nastavit fixní Dirichletovu podmínku o určité teplotě. Fyzicky realističtější je však definovat na této hranici konvektivní tepelný tok, který je přímo úměrný násobku rozdílu teploty okolí a daného prostředí se součinitelem přestupu tepla (tzv. Newtonův ochlazovací zákon).

Součinitel přestupu tepla není čistě materiálovou vlastností, závisí také na geometrii, rychlosti pohybu kapaliny na styku dvou prostředí a jejích vlastnostech. Krom toho je hodnota součinitele také ovlivněna velikostí rozdílu teplot, a tudíž snaha o jeho analytické určení vydá na samostatnou úlohu modelování. Pro odkrytou biologickou tkáň, vystavenou vnějším teplotám v rozmezí 20–25 °C je využíváno přiměřeného odhadu jako $h = 5\ \mathrm{W{\cdot}m^{-2}{\cdot}K^{-1}}$, což platí jak pro volnou konvekci [81], tak pro nucenou konvekci při nízkých hodnotách proudění vzduchu do 0,25 až 0,5 $\mathrm{m{\cdot}s^{-1}}$[82].

1.11 Cíle práce

Hlavním cílem této diplomové práce je navrhnout a vyhodnotit (z hlediska maximálních dosahovaných teplot) numerické modely pro ověření bezpečnosti tepelných účinků, které se mohou vyskytnout při přímé kortikální stimulaci dle ESM paradigma využívaného ve FN v Motole. Pro tyto účely bude nutné vytvořit komplexní, multifyzikální modely, které budou zohledňovat vlastnosti lidské mozkové tkáně a tepelné změny způsobené elektrickou stimulací. Návrh a validace modelu proběhne za pomoci naměřených dat na reálných pacientech. Do numerických modelů budou implementovány vhodné teplotní závislosti, jež jsou uvedené v kapitolách 1.7 až 1.9. Dle vybraného matematického modelu (kapitola 1.6.2) bude ověřeno možné buněčné poškození stimulované tkáně.

2 Metody

V softwaru COMSOL Multiphysics 5.1 byly navrženy dva odlišné numerické modely. Jedná se o model s kuličkovými stimulačními elektrodami a subdurálními (stripovými) elektrodami. Pro jejich tvorbu bylo využito dat naměřených na reálných pacientech, kteří podstoupili resekci temporálního laloku. Práce bude formálně rozdělena do čtyř částí, které budou postupně popisovat pracovní postupy při tvorbě numerických modelů.

Nejdříve byl vytvořen model kuličkových elektrod, u kterých bylo možné termografickým měřením pozorovat nárůst teploty na povrchu stimulované tkáně. Na modelu kuličkových elektrod proběhlo nejprve vyhodnocení vlivu vybraných teplotně závislých materiálových konstant, čemuž bude věnována Část I.

Jelikož je ohřev mozkové tkáně závislý na množství vodivé kapaliny v blízkosti elektrod (fyziologický roztok), je nutné nalézt vztah mezi naměřenými hodnotami a množstvím této kapaliny. Postup pro zjištění velikosti vrstvy fyziologického roztoku v okolí stimulačních elektrod bude uveden v Části II.

Na základě poznatků zjištěných v prvních dvou částech bude v Části III popsáno výsledné nastavení modelu s kuličkovými elektrodami. V této části bude také uvedeno porovnání simulovaných výsledků s naměřenými daty za pomoci termografické kamery.

Popisu a vyhodnocení modelů se subdurálními elektrodami se bude věnovat Část IV. Tyto modely budou vytvořeny dle stejné metodiky popsané v předešlých částech. Pro ověření ohřevu budou zkoumány dvě modelové situace: 1) elektrody umístěné mimo oblast kraniotomie a zasunuté pod durou mater, 2) elektrody přiložené na obnažené mozkové tkáni.

2.1 Sběr pacientských dat

V rámci projektu MZ AZV 15-30456A ("Prevence motorických deficitů po epileptochirurgických výkonech u dětí") bylo během resekcí temporálního laloku, provedených v rozmezí let 2015 až 2018, uskutečněno měření elektrických charakteristik (reálné části impedance tzv. rezistance a průběh stimulačního impulzu) u kuličkových a subdurálních elektrod při stimulaci přístrojem Endeavor CR (Endeavor IOM System, Natus Medical Incorporated, San Carlos, CA, USA). Měření proběhlo v rozsahu stimulačních proudů 10–100 mA s krokem 10 mA. Data byla naměřena za pomoci digitálního osciloskopu Hantek DSO 1202B (Qingdao Hantek Electronic Co., Ltd., Qingdao, China) v zapojení s 1kΩ odporem. V případě kuličkových elektrod bylo provedeno také termografické měření povrchové teploty mozku za pomoci termokamery VarioCAM-HD (Jenoptik AG, Jena, Německo), které bylo vyhodnoceno Ing. Radkem Jančou Ph.D. (ČVUT v Praze, Fakulta elektrotechnická, Katedra teorie

obvodů). Termografické měření u subdurálních elektrod nebylo provedeno, jelikož termokamera nebyla schopna určit ohřev pod elektrodovým stripem. V průběhu operace byla zaznamenávána také esophageální a okolní teplota. Celkem měření podstoupilo 15 subjektů, přičemž elektrické charakteristiky byly úspěšně získány celkem ve 13 případech.

Data pro subdurální elektrody byla získána od všech 13 subjektů. Při stimulaci kuličkovými elektrodami byla data úspěšně naměřena jen na 12 subjektech. Z následného zpracování dat byly v případě kuličových elektrod vyřazeny hodnoty subjektů ID 12 a 15, které vykazovaly velice nízké hodnoty rezistance z důvodu přílišného zalití elektrod fyziologickým roztokem. Naměřené hodnoty pro jednotlivé subjekty jsou uvedeny v příloze A (tabulka A.3 a A.4).

Od zákonných zástupců všech subjektů byl získán písemný informovaný souhlas s provedením procedury. Data byla shromážděna v rámci studie schválenou etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole.

2.2 Výpočty v numerickém simulátoru

Software COMSOL Multiphysics, využívá k výpočtům metodu konečných prvků (MKP). Oblast řešení je dle MKP rozdělena na prvky, které dohromady tvoří ucelenou síť (tzv. mesh). Výsledkem MKP je aproximace reálného řešení, které je obvykle popisováno pomocí parciálních diferenciálních rovnic.

Vrcholy prvků se nazývají uzly. V uzlech dochází k výpočtu neznámých hodnot sestavením a vyřešením algebraických rovnic (za pomoci numerických metod) pro získání hledané veličiny. Mezi jednotlivými uzly dochází k aproximaci veličiny za pomoci aproximační funkce. Změna počtu prvků má vliv na systém rovnic a tím pádem na přesnosti řešení. Hustější výpočetní síť má za následek zvýšení počtu stupňů volnosti (tzv. degree of freedom, DOF) a tím pádem vyšší výpočetní náročnost úlohy. Hustota prvků byla u každého modelu zvolena tak, aby bylo docíleno co nejpřesnějších výsledků a zabránilo se artefaktům způsobeným nízkou hustotou prvků výpočetní sítě.

Po stanovení hodnoty hledané veličiny dochází k tzv. postprocessingu (zpracování dat po výpočtu). Jako příklad postprocesingu lze uvést samotné zobrazení výsledků. Postup při řešení MKP lze shrnout v bodech:

- Generace prvků s uzly a jejich spojení do sítě
- Sestavení soustavy rovnic pro neznámé uzlové hodnoty a její vyřešení
- Postprocesing a následné zobrazení výsledků (kvalitativní a kvantitativní)

2.2.1 Výpočetní moduly a metody výpočtů

V rámci prezentovaných modelů byly provedeny simulace rozložení teplotního a elektrického pole. Software COMSOL obsahuje řadu modulů, ve kterých jsou implementovány vztahy pro výpočet různých fyzikálních jevů. Každý modul obsahuje specifická rozhraní, určená pro modelování konkrétního problému. V případě výpočtů elektrického pole byl vybrán modul AC/DC a jeho rozhraní Electric Currents. Pro zjištění rozložení teplotního pole byl zvolen modul Heat Transfer a rozhraní Bioheat Transfer.

AC/DC modul je navržený pro výpočet stacionárních i dynamických elektromagnetických polí v nízkofrekvenční oblasti [83]. Pro definování elektrické stimulace byla využita přednastavená záložka Terminal (součást rozhraní Electric Currents), určená pro modelování elektrického pole produkovaného kovovými elektrodami, jejichž vodivost je mnohonásobně vyšší než vodivost okolí.

Základem Heat Transfer modulu je studium energetické bilance systému, která může být ovlivněna kondukcí, konvekcí, radiací a také Joulovo teplem [84]. Rozhraní Bioheat Transfer je pak speciálně navrženo pro modelování přenosu tepla v živé tkáni, nicméně podporuje i přenos tepla v kapalinách či pevných látkách. Jeho součástí jsou také matematické modely pro výpočet poškození živé tkáně, popsané v kapitole 1.6.2. Stěžejní fyzikální vztah, který toto rozhraní využívá k výpočtům, je Pennesova rovnice.

Vzájemné propojení rozhraní Bioheat Transfer a Electric Currents bylo realizováno skrze nastavení Temperature Coupling v multifyzikálním rozhraní. Propojení umožnilo v každém výpočetním kroku aktualizovat rozložení elektrického pole v závislosti na změně teploty.

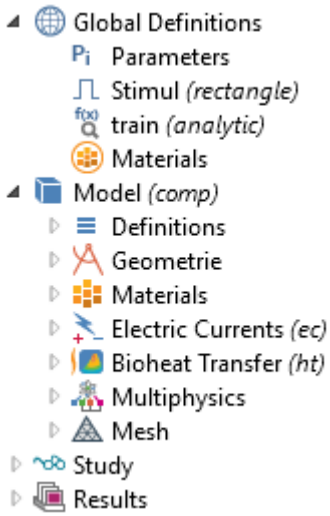
K nastavení výpočtů byly vybrány časově závislé a stacionární studie, které obsahují nástroje pro kontrolu průběhu výpočtu a solvery, provádějící samotný výpočet na základě numerických metod. Stacionární studie byla využita pro výpočty rozložení elektrického pole a ustáleného stavu teploty. Časově závislá studie byla zvolena pro výpočet ohřevu a chladnutí tkáně. V případě časově závislých studií bylo třeba zvolit přesnou délku simulace a časový krok, ve kterém bude realizován výstup ze simulací.

K řešení soustav rovnic byly vybrány přednastavené iterativní solvery. Tolerance byly nastaveny na hodnotách 0,001 (relativní u stacionární studie a absolutní u časově závislé studie). Stacionární studie využívala výpočetní metody konjugovaných gradientů a v případě časově závislé studie byla k výpočtům využita zobecněná metoda minimálních reziduí (GMRES). Veškeré výpočty probíhaly na konfiguracích:

- Intel® Core™ i7-3930K (3,20 GHz), NVIDIA GeForce GTX TITAN X, RAM 64 GB, Win 10 (64 bit)
- Intel® Core™ i7-5820K (3,30 GHz), NVIDIA GeForce GT 630, RAM 64 GB, Win 10 (64 bit)

2.2.2 Obecný postup tvorby modelů

Každý numerický model byl sestaven dle stejného universálního postupu, který kopíroval strom na Obr. 2.1. Nejprve bylo třeba vybrat výše popsané výpočetní moduly a rozhraní. V záložce Global Definitions a Definitions byly definovány konstanty, některé rovnice popisující teplotní závislost, které nebylo možné zadat do záložky Materials a rovněž průběh stimulačního impulzu (funkce pojmenované Stimul a Train). V záložce Geometry byl vytvořen tvar jednotlivých prostředí. Jejich materiálové vlastnosti, včetně zbylých teplotních závislostí, byly definovány v záložce Materials. Dále bylo nastaveno rozhraní Electric Currents a Bioheat Transfer propojené skrze multifyzikální rozhraní (Multiphysics). Nakonec byla vytvořena diskretizační síť (Mesh) a nastaveny studie (Study). Záložka Results vzniká až po provedení simulací a slouží k zobrazení výsledků či dalšímu zpracování dat.



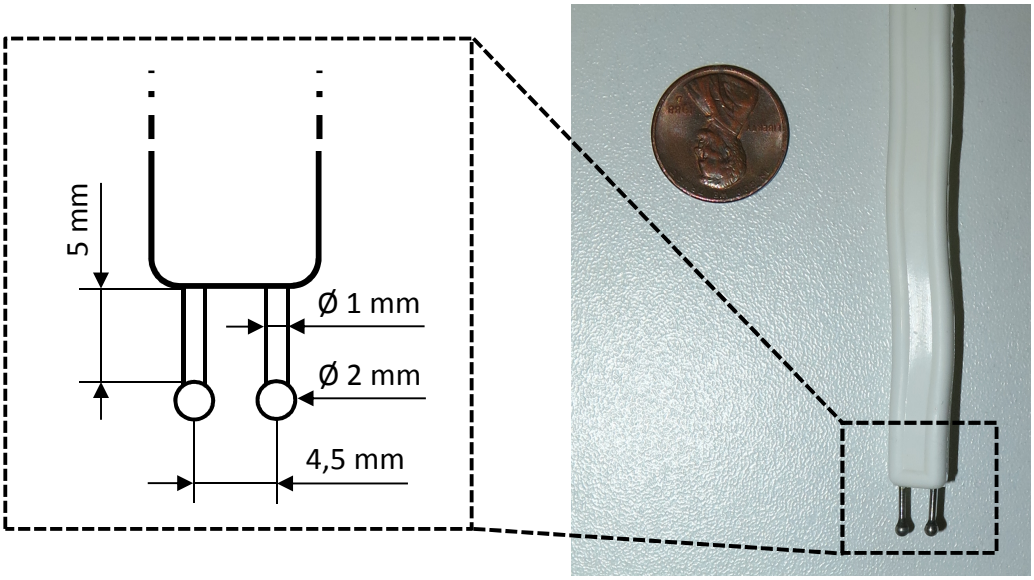
Obr. 2.1: Členění numerického modelu v softwaru COMSOL.

3 Část I: Vyhodnocení vlivu teplotně závislých konstant a nastavení modelu kuličkových elektrod

V této kapitole bude podrobně popsána tvorba modelu s kuličkovými elektrodami a vyhodnocení vlivu teplotních závislostí vybraných konstant. Protože každá teplotní závislost nezanedbatelně prodlužuje výpočet (až v rámci hodin) bylo nutné zhodnotit, zda implementace jednotlivých rovnic model zásadně ovlivní, zvláště pak s přihlédnutím k některým nízkým teplotním součinitelům a nízké koncentraci fyziologického roztoku.

3.1 Geometrie

Kuličkové elektrody vycházejí z flexibilního plastového aplikátoru. Jedná se o dva v průměru 1 mm silné, válcové vodiče zakončené rozšířením ve tvaru koule (průměr 2 mm). Ilustrace stimulačních elektrod je zobrazena na Obr. 3.1.

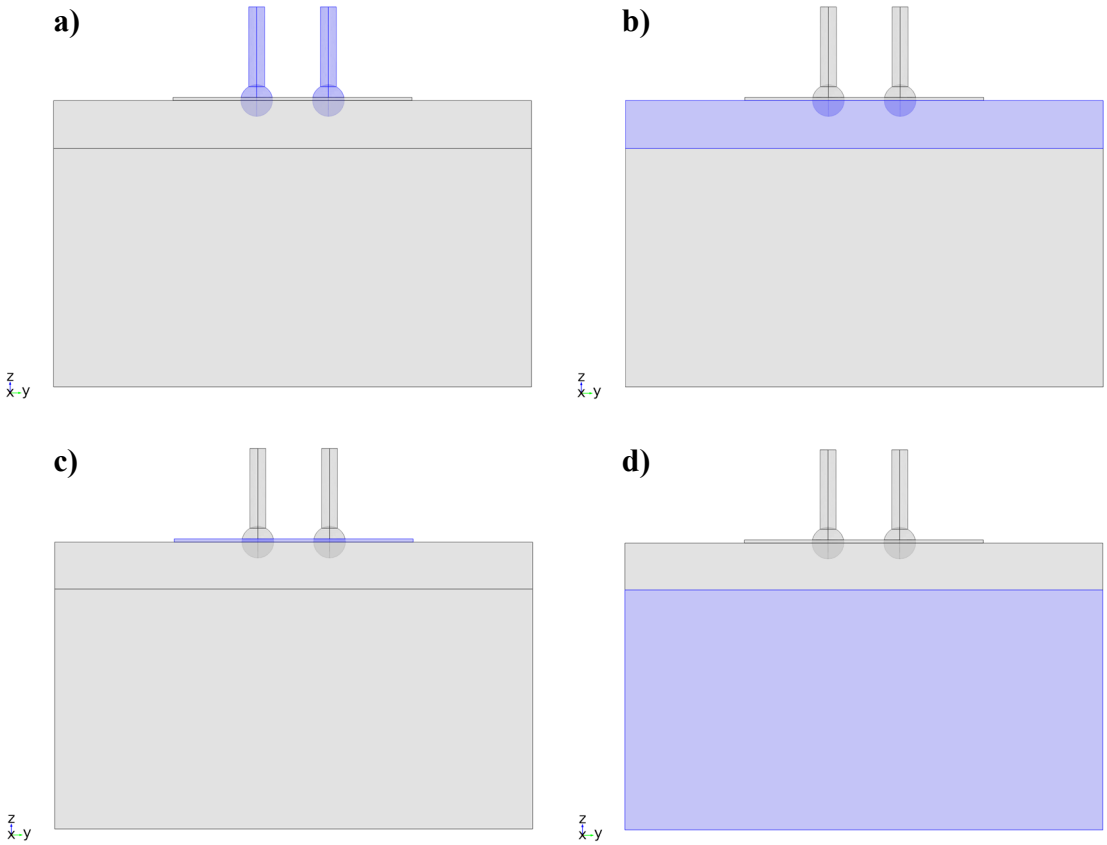


a) **b)**

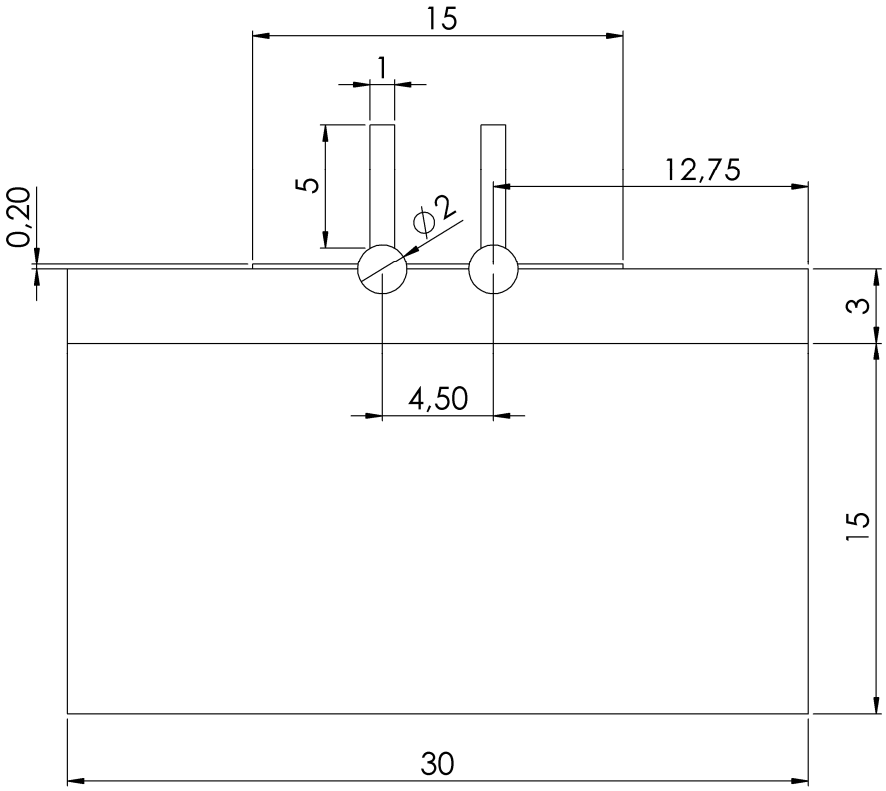
Obr. 3.1: Zjednodušená ilustrace kuličkových elektrod (a), spolu s reálnou předlohou (b).

Vzhledem k neznámé podobě stimulovaného místa byla geometrie modelu zjednodušena za pomoci základních tvarů. V kartézském souřadném systému byl vytvořen 3D vrstevnatý model. Pro modelování vrstev byl využitý tvar kvádru (Block) a pro tvorbu elektrod tvar koule (Sphere) a válce (Cylinder). Model elektrod byl tvořen dle předlohy na Obr. 3.1(a), přičemž kuličky na konci přívodních vodičů byly ponořeny polovinou svého objemu do šedé hmoty mozkové. Výška vrstvy šedé hmoty byla nastavena jako 3 mm. Tloušťka bílé hmoty mozkové byla zvolena tak, aby bylo simulátoru poskytnuto dostatečně velké výpočetní prostředí a nedocházelo ke zkreslení

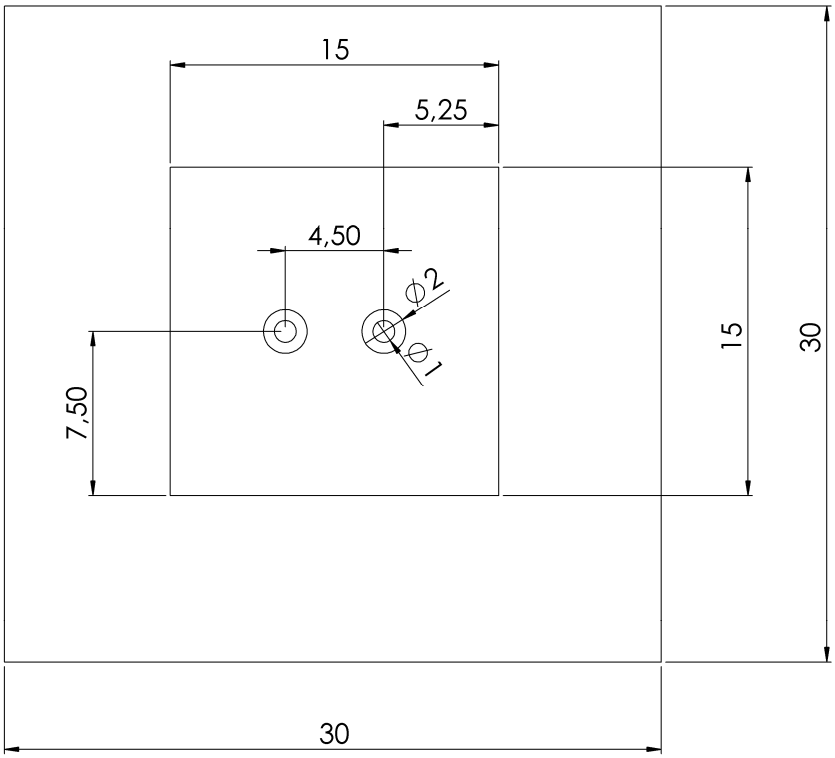
výsledných hodnot teploty. Jelikož v době stimulací docházelo k průběžnému oplachování stimulovaného místa fyziologickým roztokem (dále také fyz. roztokem apod.), byla v okolí elektrod vytvořena vrstva simulující fyz. roztok, těsně přiléhající na šedou hmotu. Lze předpokládat, že změna množství roztoku vyústí ve změnu naměřené rezistance, a tudíž je třeba nalézt způsob, kterým bude zajištěn převod mezi naměřenými hodnotami a výškou vrstvy fyz. roztoku. Tento postup bude detailně popsán později v Části II. Prozatím byla výška roztoku zvolena fixně jako 0,2 mm. Evaporace kapaliny na povrchu byla zanedbána. Vliv cerebrospinální tekutiny a geometrie cévního řečiště mozku nebyly uvažovány. Výsledná podoba modelu včetně jeho rozměrů je zobrazena na Obr. 3.2 až Obr. 3.4.



Obr. 3.2: Vizualizace jednotlivých částí modelu. Zvýrazněná prostředí zobrazují kuličkové elektrody (a), šedou hmotu mozkovou (b), fyziologický roztok (c) a bílou hmotu mozkovou (d).



Obr. 3.3: Zjednodušený nákres rozměrů numerického modelu (rovina yz). Všechny uvedené rozměry jsou v milimetrech.



Obr. 3.4: Zjednodušený nákres rozměrů numerického modelu (pohled svrchu, rovina yx). Všechny uvedené rozměry jsou v milimetrech.

3.2 Materiálové vlastnosti

Materiálové vlastnosti (dielektrické a tepelné) všech prostředí jsou uvedené v tabulce 3.1. Jelikož se hlavní teplotní změny odehrávají v těsné blízkosti elektrod ve vrstvách šedé hmoty mozkové a fyziologického roztoku, byla teplotní závislost konstant bílé hmoty mozkové zanedbána. Teplotní závislost byla zanedbána také v případě relativní permitivity, kterou vyžadovala v nastavení elektrická simulace. Pro popis teplotních závislostí byly využité vztahy, uvedené v kapitolách 1.7 až 1.9. V případě šedé hmoty byly upřednostněny vztahy, jež autoři buďto odvodili na základě naměřených dat nebo je použili v nastavení svých simulací pro tuto tkáň. V případě fyz. roztoku byly vybrány vztahy, které bylo možné aplikovat i na málo koncentrované roztoky. Vzhledem k jeho nízké koncentraci byla teplotní závislost součinitele teplotní vodivosti aproximována rovnicí pro vodu z materiálové knihovny softwaru COMSOL. Relativní permitivita fyziologického roztoku byla nastavena jako ε_r = 80 [85]. Teplotní závislost perfuze a metabolismu byla modelována na základě koeficientu Q_{10} = 2. Měrná tepelná kapacita krve byla modelována pro úroveň hematokritu 40 %.

Do softwaru byly rovnice zadávány prostřednictvím funkce Piecewise, která umožňuje jejich zápis ve zvoleném intervalu teplot. Všechny zadané vztahy byly definovány v rozmezí 30–50 °C. Pokud se jednalo o materiálovou vlastnost pro prostředí na Obr. 3.2, byla funkce Piecewise vytvořena v záložce Materials. V případě krevní perfuze, metabolického tepla, hustoty a měrné tepelné kapacity krve, které se nastavují až v rozhraní Bioheat Transfer, bylo nutné tyto rovnice definovat v záložce Definitions.

Vzhledem k tomu, že stimulační elektrody jsou vyrobené z nerezové oceli s nízkým obsahem niklu, bylo k nadefinování jejich vlastností využito nerezové oceli UNS S17600 z materiálové knihovny softwaru COMSOL, doplněné o měrnou tepelnou kapacitu [86], elektrickou vodivost [87] a relativní permitivitu [88]. Součástí tohoto materiálu byla již přednastavená teplotní závislost hustoty a součinitele tepelné vodivosti.

K určení hodnoty vodivosti mozkových tkání při stimulaci dle paradigma FN v Motole bylo využito rozkladu stimulačního impulzu za pomoci Fourierovy transformace a následného výpočtu vodivostí Cole-Cole modelem. Amplitudové spektrum signálu bylo využito k tvorbě amplitudových vah na daných frekvencích. Pro další zpracování byla vybrána pouze část spektra, na které ještě amplitudy přesahovaly 5 % velikosti maxima amplitudové váhy. Tento krok je opodstatněný tím, aby nedocházelo ke zkreslení výsledných hodnot nezanedbatelným vodivostním příspěvkem (byť váhovaného nízkou hodnotou) vysokých frekvencí, kdy dosahuje vodivost lidských tkání až o řád vyšších hodnot. Amplitudové váhy posloužily pro vynásobení s vodivostí tkáně na dané frekvenci. Vodivosti šedé a bílé hmoty byly zjištěny za pomoci Cole-Cole modelu, který k výpočtu využíval parametry získané z databáze IT'IS foundation [89]. Celková vodivost šedé hmoty mozkové činila 0,0855 $S \cdot m^{-1}$ a bílé hmoty mozkové 0,0531 $S \cdot m^{-1}$.

Tabulka 3.1: Materiálové vlastnosti modelu s kuličkovými elektrodami.

Veličina	Prostředí				
	Fyz. roztok	Šedá hmota	Bílá hmota	Elektrody	Krev
$T_{počáteční}$ (°C)	35,0	37,0	37,0	35,0	36,7
σ (S·m^{-1})	1,82*[77]	8,58·10^{-2}*[66]	5,31·10^{-2}	1,37·10^{6}	-
ε_r (-)	80,00	5,74·10^{6}	5,29·10^{6}	1,00	-
C (J·kg^{-1}·K^{-1})	4141,06*[80]	3696,00	3583,00	480,00	3622,72*[74]
k (W·m^{-1}·K^{-1})	0,62*[90]	0,55*[67]	0,48	18,04*[90]	-
ρ (kg·m^{-3})	1000,32*[80]	1045,00*[64]	1041,00	7776,33*[90]	1036,13*[74]
ω (s^{-1})	-	1,34·10^{-2}*[54]	3,67·10^{-3}	-	-
Q_{met} (W·m^{-3})	-	16 409,00*[54]	4497,10	-	-

Znak * označuje teplotně závislou konstantu s uvedeným zdrojem. Hodnoty teplotně závislých konstant v tabulce jsou uváděny pro počáteční teplotu. Konstanty biologických tkání bez teplotní závislosti byly převzaty z databáze IT'IS foundation. Teplotní závislosti přejaté z literatury jsou uvedeny v příloze B.

3.3 Elektrická simulace

Elektrická simulace byla nastavena jako bipolární za pomoci přednastavených záložek Terminal (aktivní elektroda, proudové buzení) a Ground (definuje nulové napětí). Okrajové Dirichletovy podmínky pro aktivní (100 mA) a zpětnou (0 V) elektrodu byly aplikovány na svrchní plochu přívodních vodičů. Okolní hranice modelu byly elektricky izolovány. Počáteční hodnota potenciálu byla v celém objemu nastavena jako U = 0 V. Výstup z elektrické simulace sloužil pro získání hodnoty elektrických ztrát. Tyto ztráty pak byly vynásobeny s průběhem stimulačního paradigma a využity jako zdroj tepla Q_j v simulaci biologického ohřevu.

Reálný průběh stimulačního paradigma byl zhotoven za pomoci funkcí Rectangle a Analytic v záložce Global Definitions. Funkce Rectangle vytvořila jeden obdélníkový pulz, který byl periodicky rozšířen za pomoci funkce Analytic. Vytvořený pulz měl amplitudu od 0 do 1 a sloužil jako střída pro zapínání a vypínání účinků elektrické simulace.

Pro správný výpočet s průběhem pulzu bylo dále nutné v záložce Time Stepping u iterativního solveru časově závislé studie ohřevu změnit přednastavenou možnost z Free na Intermediate. V opačném případě simulátor ignoroval průběh stimulačního impulzu a docházelo ke kontinuální stimulaci.

3.4 Simulace přenosu tepla

Model s kuličkovými elektrodami zohledňuje všechny typy přenosu tepla, tedy kondukci, (přirozenou) konvekci a ztráty tepla radiací. Elektrody a fyziologický roztok byly před použitím na mozku temperovány na 35 °C, tudíž jim byla tato teplota nastavena jako počáteční. Počáteční teplota šedé a bílé hmoty mozkové byla nastavena na 37 °C a krve na 36,7 °C [53]. Teplota okolí (na chirurgickém sále) byla nastavena jako 21,0 °C (mediánová hodnota naměřených teplot na sále). Na spodní plochu modelu (bílé hmoty) byla nastavena Dirichletova podmínka 37 °C. Součinitel přestupu tepla *h* na svrchní části modelu, kde se předpokládá styk vrstev se vzduchem, byl pro šedou hmoty zvolen jako 5 $W \cdot m^{-2} \cdot K^{-1}$ [81] pro elektrody jako 16 $W \cdot m^{-2} \cdot K^{-1}$ [91]. Při tvorbě modelu byla uvažována volná konvekce. Součinitel přestupu tepla pro fyziologický roztok byl nastaven dle možností softwaru COMOL, jako external natural convection: horizontal plate, upside. Do příslušných polí byly doplněny požadované údaje o geometrii vrstvy (plocha a obvod). Proudění kapaliny ve vrstvě fyz. roztoku nebylo uvažováno. Model byl po obvodu tepelně izolován (nulový tepelný tok na hranicích). Emisivita na povrchu modelu byla nastavena jako: $\varepsilon_{š.hmota}$ = 0,80 [64], $\varepsilon_{fyz.roztok}$ = 0,98 a $\varepsilon_{elektrody}$ = 0,60 [92]. Její teplotní závislost byla zanedbána.

3.5 Hodnocení vlivu teplotní závislosti konstant

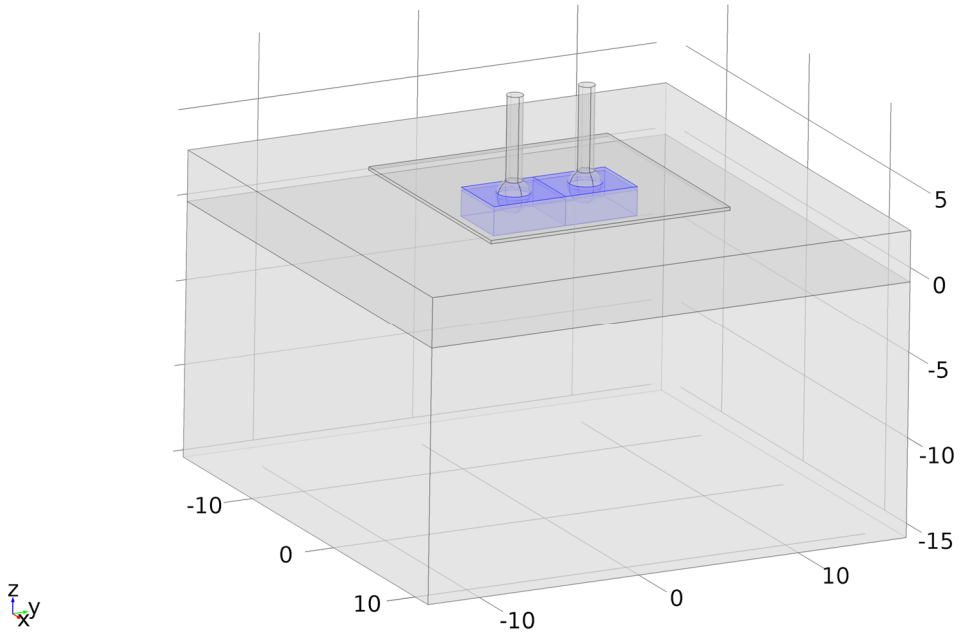
Nejprve byla v softwaru MATLAB 2015b (The MathWorks, Inc., USA) provedena zjednodušená analýza vlivu teplotní závislosti na změnu veličiny v teplotním rozsahu 10°C. Na základě předběžných simulací byla spodní hranice zvolena jako 35 °C a horní jako 45 °C. Analýzou byla zjištěna procentuální změna konstanty a pokud se tato změna jevila jako minimální (do 1 %), byla rovnice popisující teplotní závislost zanedbána.

Zbylé vztahy byly implementovány do modelu a jejich vliv byl vyhodnocen na základě výsledků simulací. Pro každou ponechanou závislost byl vytvořen samostatný numerický model, kde již nebyla aktivní žádná další rovnice. Tyto modely byly vyhodnocovány vzhledem k referenčnímu modelu, jehož materiálové vlastnosti byly popsány pouze pomocí konstant (vzhledem k jejich počáteční teplotě) uvedených v tabulce 3.1.

Numerické modely s teplotní závislostí byly porovnány s referenčním modelem z hlediska maximálního nárůstu teploty v prostředí fyziologického roztoku a šedé hmoty mozkové. K tomu posloužila data odebraná v bodě, kde byl pozorován maximální nárůst teploty. Jako významné ovlivnění dosažených teplot a zároveň jedno z kritérií pro ponechání rovnice v modelu bylo považováno překročení hranice ± 0.2 °C od výsledků referenčního modelu. Takové rozmezí bylo vybráno proto, jelikož na této úrovni (0,2 °C) byly termokamerou zachyceny nejmenší hodnoty ohřevu.

Jelikož je cílem práce také vyhodnotit objemové změny teploty byly modely hodnoceny též na základě změn ve velikosti zahřátého objemu šedé hmoty

a fyziologického roztoku. U všech modelů, včetně referenčního, byla v softwaru COMSOL provedena analýza velikosti objemů, překračujících určitou prahovou teplotu. Ta byla zvolena jako T>35,0 °C a zvyšována s krokem 0,1 °C až po maximální možnou hodnotu, aby bylo zdokumentováno, jak se mění velikost zahřátého prostředí. Jelikož lze předpokládat, že nárůst teploty bude lokalizován v blízkosti elektrod, byla provedena analýza objemových změn teploty v jejich blízkém okolí, jak je zobrazeno na Obr. 3.5. Celkový hodnocený objem ve fyziologickém roztoku činil 5,85 mm^3 a v šedé hmotě 49,81 mm^3.



Obr. 3.5: Analyzované objemy ve vrstvách fyziologického roztoku a šedé hmoty (modře). Rozměry zobrazené mřížky jsou v milimetrech.

3.6 Diskretizace a nastavení studií

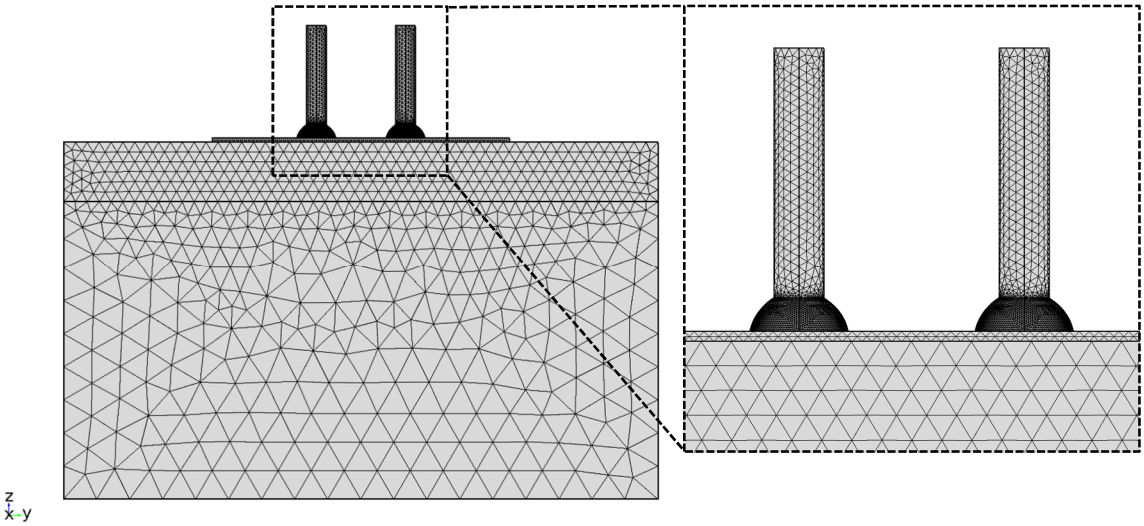
K diskretizaci ve 3D prostoru byla využita síť tvořená čtyřstěny (nastavení Free Tetrahedral). Diskretizace modelů probíhala postupně od elektrod (pouze kuličky), přes fyziologický roztok, šedou hmotu mozkovou, bílou hmotu mozkovou až po přívodní vodiče elektrod. Tato návaznost umožňuje hladký přechod výpočetní sítě z prostředí o velké hustotě prvků do prostředí o menší hustotě. U elektrod (kuliček) bylo nastavení sítě upraveno manuálně, v případě ostatních prostředí bylo využito přednastavených možností, které nabízí software. Shrnutí nastavení diskretizační sítě je uvedeno v tabulce 3.2 a ukázka výpočetní sítě je zobrazena na Obr. 3.6. Celkem se síť skládala z 1 826 935 elementů (4 957 433 DOF) a její objem činil 16 260 mm^3.

Nejdříve byla provedena simulace ustáleného stavu teploty pro zjištění rozložení teplotního pole před začátkem stimulace. Následně byl proveden výpočet časově závislé

simulace ohřevu (30 ms, krok 0,1 ms), která využívala fyziku rozhraní Electric Currents, a Bioheat transfer. Metody výpočtů byly již detailně popsány v kapitole 2.2.1.

Tabulka 3.2: Nastavení diskretizační sítě pro modely kuličkových elektrod, určených k ověření účinků teplotních závislostí materiálových konstant.

Prostředí	Nastavení	Maximální velikost prvku (mm)	Minimální velikost prvku (mm)
Elektrody (kuličky)	Manuální	0,05	0,005
Elektrody (vodiče)	Finer	1,65	0,120
Fyziologický roztok	Extremely Fine	0,60	0,006
Šedá hmota	Extremely Fine	0,60	0,006
Bílá hmota	Finer	1,65	0,120



Obr. 3.6: Výpočetní síť pro model s kuličkovými elektrodami, pohled zepředu (vlevo) a detail elektrod (vpravo).

3.7 Výsledky

Výsledky zjednodušené analýzy vlivu teplotní závislosti na změnu materiálové konstanty jsou uvedeny v tabulce 3.3 a 3.4.

Tabulka 3.3: Hodnota teplotně závislých veličin v předpokládaném rozmezí 10 °C. Písmeno L značí spodní hranici teploty (35 °C) a písmeno H pak horní hranici (45 °C).

Prostředí		σ (S·m^{-1})	k (W·m^{-1}·K^{-1})	ρ (kg·m^{-3})	C (J·kg^{-1}·K^{-1})	ω (s^{-1})	Q_{met} (W·m^{-3})
Fyz. roztok	L	1,82	$6{,}18\cdot10^{-1}$	1000,32	4141,06	-	-
	H	2,14	$6{,}32\cdot10^{-1}$	996,44	4141,20	-	-
Šedá hmota	L	$8{,}23\cdot10^{-2}$	$5{,}50\cdot10^{-1}$	1044,50	-	$1{,}17\cdot10^{-2}$	14 284,62
	H	$9{,}94\cdot10^{-2}$	$5{,}51\cdot10^{-1}$	1047,10	-	$2{,}34\cdot10^{-2}$	28 569,24
Krev	L	-	-	1036,76	3622,99	-	-
	H	-	-	1032,84	3622,24	-	-
Elektrody	L	-	18,04	7776,33	-	-	-
	H	-	18,15	7773,88	-	-	-

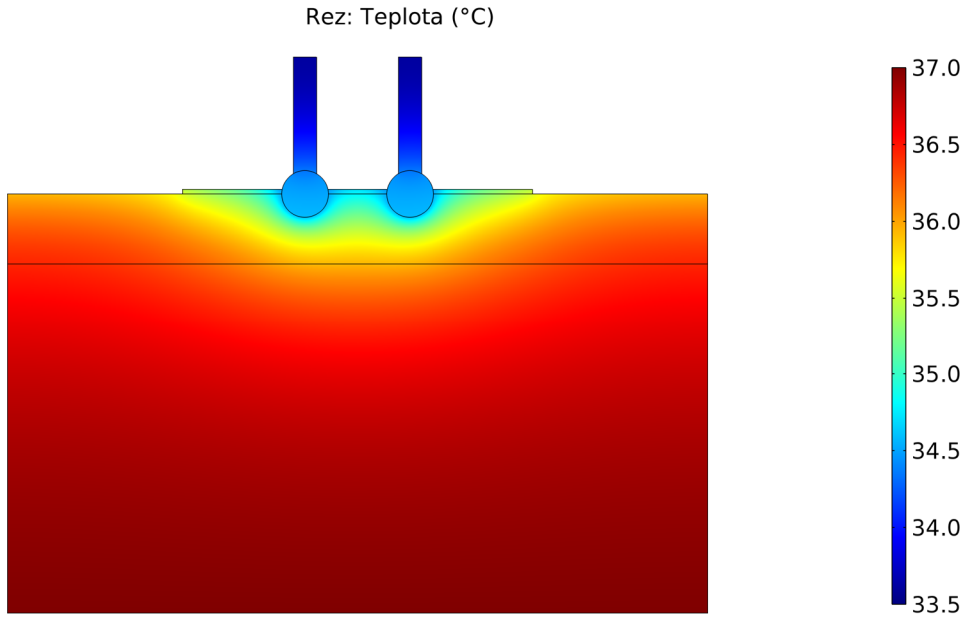
Tabulka 3.4: Vypočtená procentuální změna veličiny při nárůstu teploty o 10 °C. Výchozí údaje jsou uvedeny v tabulce 3.3.

Prostředí	$\Delta\sigma$ (%)	Δk (%)	$\Delta\rho$ (%)	ΔC (%)	$\Delta\omega$ (%)	ΔQ_{met} (%)
Fyz. roztok	17,58	2,27	0,39	$3{,}38\cdot10^{-3}$	-	-
Šedá hmota	20,78	0,18	0,25	-	100,00	100,00
Krev	-	-	0,38	0,02	-	-
Elektrody	-	0,61	0,03	-	-	-

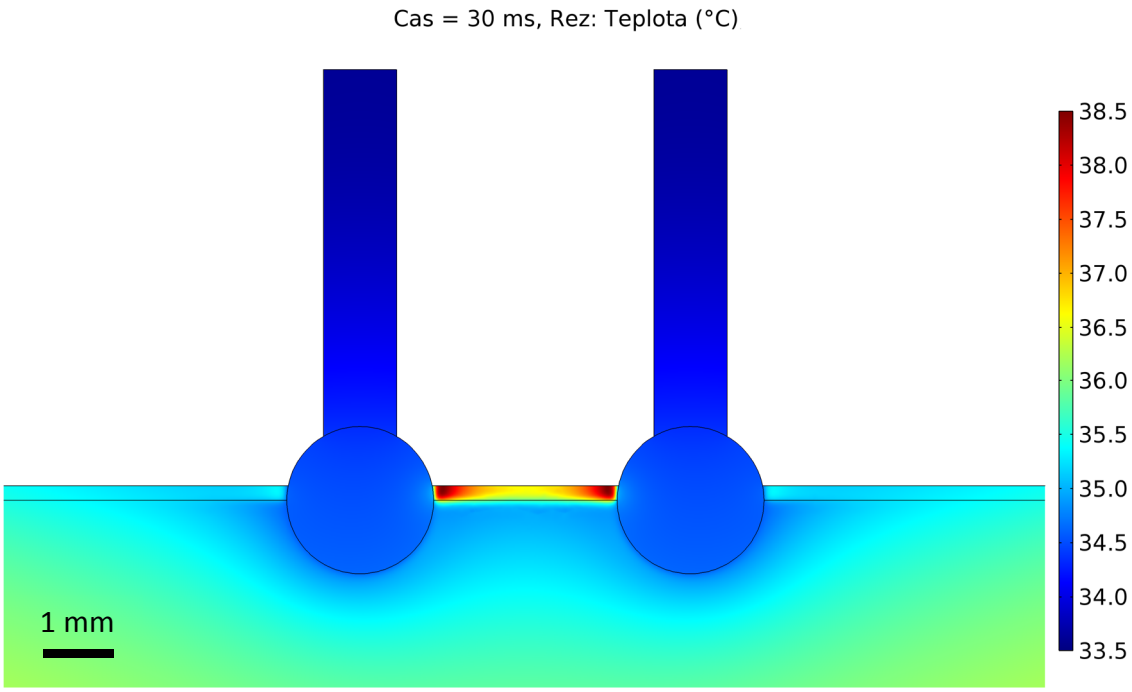
Tabulka 3.3 udává hodnoty konstant ve zvoleném teplotním rozmezí a na základě těchto hodnot je vypočtena procentuální změna veličiny (tabulka 3.4). Jak je z prvotní analýzy patrné, změna převyšující 1% hranici byla pozorovaná u vodivostí fyz. roztoku a šedé hmoty mozkové, u perfuze a generace metabolického tepla šedé hmoty, a také v případě součinitele teplotní vodivosti fyziologického roztoku. U ostatních zkoumaných závislostí se jedná o zanedbatelné změny na úrovni desetin či setin procenta. Pro následné vyhodnocení za pomoci numerického modelu byly vybrány teplotní závislosti, jež zapříčiňovaly alespoň 1% změnu veličiny. Celkem bylo vytvořeno 6 numerických modelů (z toho 1 referenční) pro vyhodnocení vlivu teplotně závislých konstant na rozložení teplotního pole.

Po simulaci ustáleného stavu teploty dochází k ochlazení povrchu numerického modelu. Tento efekt je patrný v celé vrstvě fyziologického roztoku a také v šedé hmotě mozkové. Teplota roztoku a mozkové tkáně v blízkém okolí elektrod se ustálila přibližně na hodnotě 34,5–34,9 °C. Efekt ochlazení povrchových vrstev je znázorněn na Obr. 3.7. Na obrázku si lze povšimnout, jak je teplota v šedé hmotě ovlivněno fyziologickým roztokem a přiložením elektrod, v jejichž blízkém okolí dochází k lokálnímu ochlazení

tkáně. Naopak, pokud je mozková tkáň vystavena pouze okolnímu prostředí (vzduch na operačním sále), teplota povrchu šedé hmoty se ustálí na hodnotách mezi 35,7–36,1 °C v závislosti na vzdálenosti od vrstvy fyz. roztoku. Mírný pokles teplot lze pozorovat i v prostředí bílé hmoty mozkové nacházející se pod fyz. roztokem.



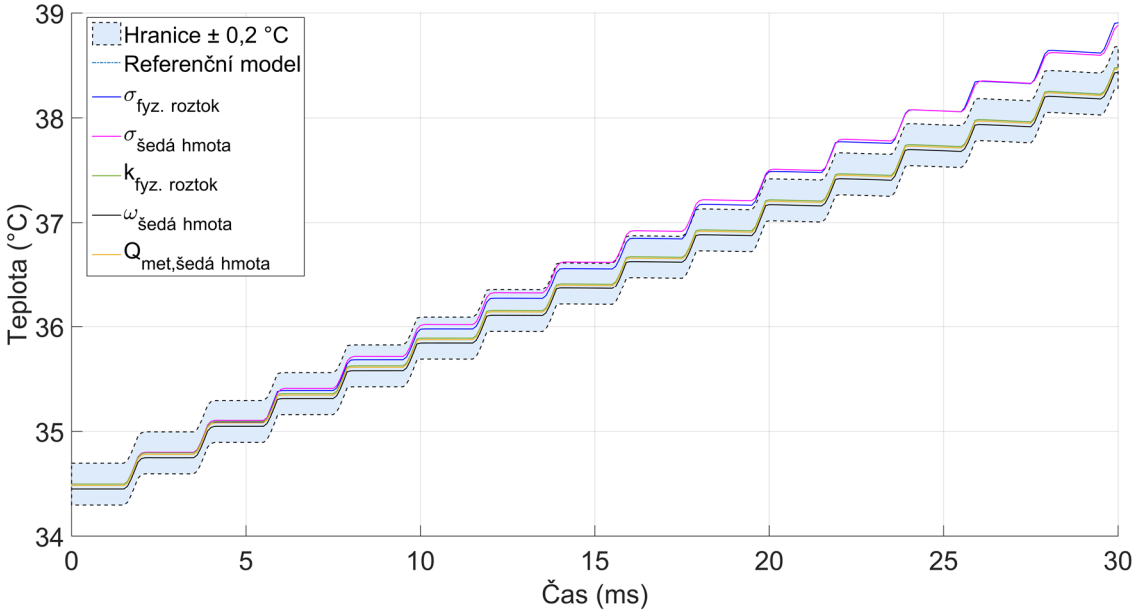
Obr. 3.7: Rozložení teplotního pole po simulaci ustáleného stavu. Podélný řez modelem (rovina yz).



Obr. 3.8: Rozložení teplotního pole po simulaci ohřevu, detail stimulačních elektrod (rovina yz).

Nejvýraznější ohřev byl pozorován v blízkosti elektrod. Rozložení teplotního pole bylo symetrické. Hlavní teplotní změny v mozkové tkáni jsou spojené především s ohřevem fyziologického roztoku, a tudíž byly maximální teploty v šedé hmotě pozorovány na rozhraní těchto prostředí, jak je patrné z Obr. 3.8.

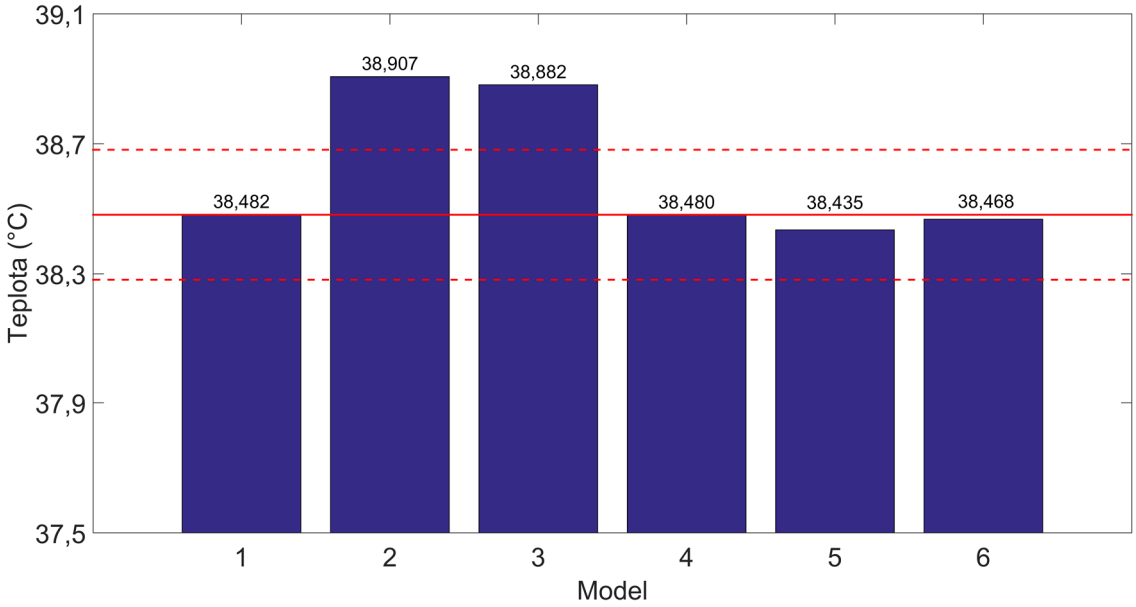
Na Obr. 3.9 je zobrazen průběh ohřevu ve vrstvě fyziologického roztoku v závislosti na tom, jaká materiálová konstanta byla ponechána teplotně závislá. Z výsledků je patrné, že hranici ± 0,2 °C od referenčního modelu překonává model s teplotně závislou vodivostí fyziologického roztoku a šedé hmoty mozkové. To lze pozorovat také na Obr. 3.10, který porovnává maximální dosažené teploty v tomto prostředí.



Obr. 3.9: Průběh ohřevu ve vrstvě fyz. roztoku, porovnání modelů s teplotními závislostmi. Na obrázku je vyznačeno pásmo ± 0,2 °C od referenčního modelu.

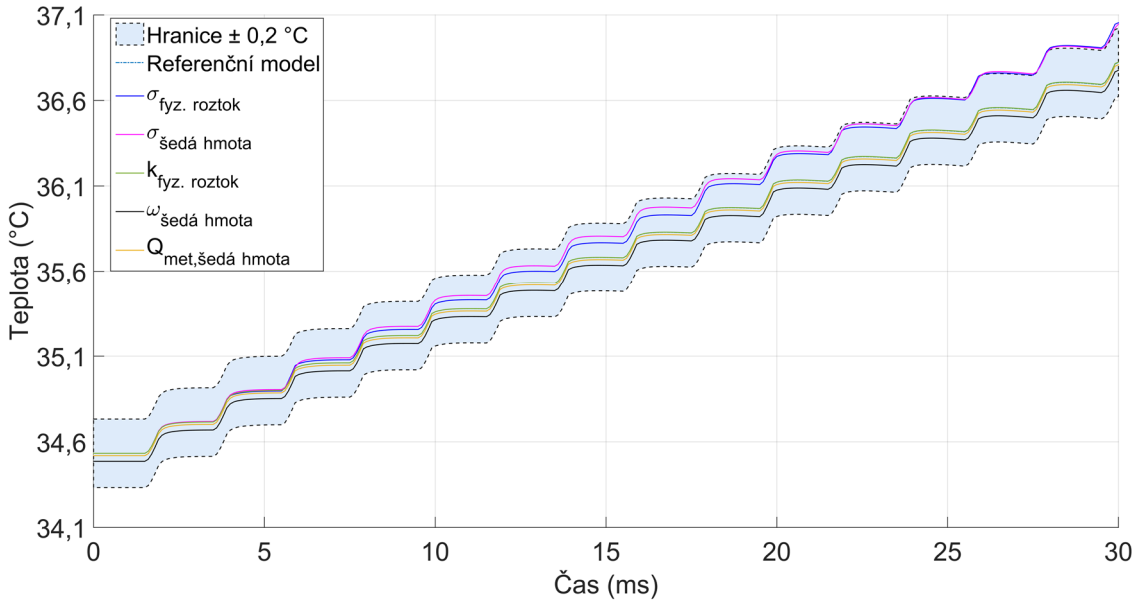
V případě modelů s teplotně závislými vodivostmi dochází k překročení zvoleného prahu přibližně po 16 ms v době osmého obdélníkového pulzu. Rychlejší nárůst teploty byl prve pozorován v modelu s teplotně závislou vodivostí šedé hmoty, ke konci simulace se však více projevuje vliv teplotně závislé vodivosti fyz. roztoku. Dále lze pozorovat, že mezi skokovými nárůsty teploty (spjatými s obdélníkovými pulzy ESM paradigma) dochází k mírnému chladnutí. Tento efekt je na Obr. 3.9 lépe patrný až od devátého pulzu. Ve výsledku na konci simulace predikuje model s nastavenou teplotní závislostí vodivosti fyz. roztoku o 0,43 °C vyšší teplotu než referenční model, podobně jako model s teplotní závislostí vodivosti šedé hmoty, kde bylo dosaženo teplot vyšších o 0,40 °C. Z obrázků 3.9 a 3.10 vyplývá, že teplotně závislý součinitel tepelné vodivosti fyz. roztoku v navrženém numerickém modelu prakticky vůbec neovlivňuje velikost dosažených teplot a průběh ohřevu kopíruje výsledky referenčního modelu. To platí i v případě teplotní závislosti metabolického tepla šedé hmoty, jež zapříčiňuje pokles maximální dosažené teploty o 0,014 °C. Nevelký vliv na ohřev ve vrstvě fyziologického roztoku má

teplotní závislost perfuze. Ta zapříčiňuje snížení teploty v celém průběhu simulace, v maximu se jedná pokles o 0,05 °C.

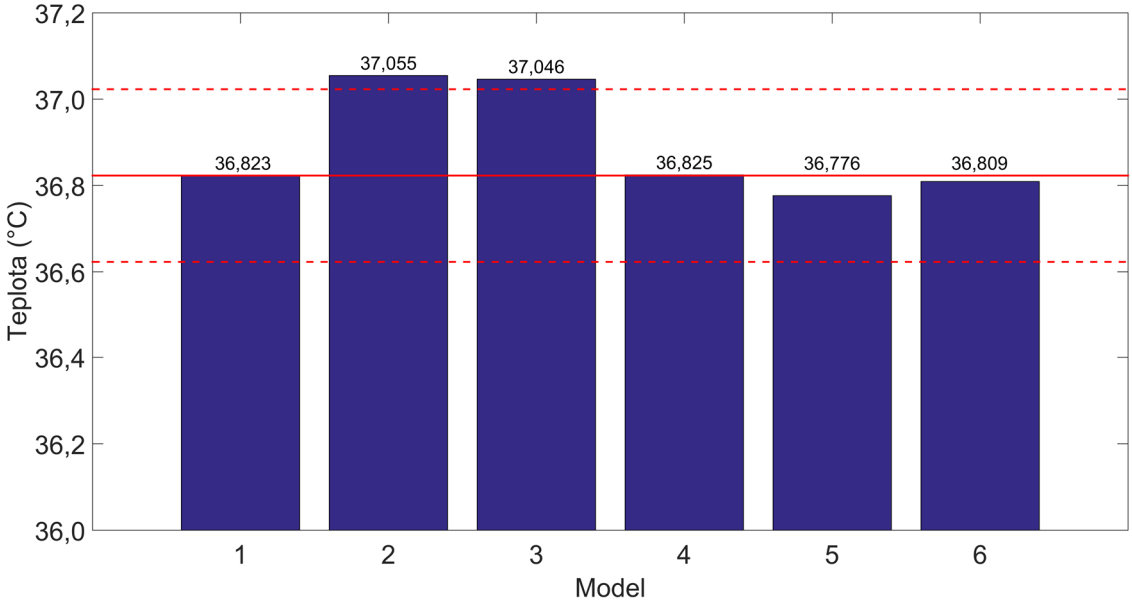


Obr. 3.10: Maximální teploty ve vrstvě fyz. roztoku s vyznačeným pásmem ± 0,2 °C. Modely: 1) referenční model, 2) vodivost fyz. roztoku, 3) vodivost šedé hmoty, 4) součinitel tepelné vodivosti fyz. roztoku, 5) perfuze šedé hmoty 6) generace metabolického tepla šedé hmoty.

Při porovnání maximálních dosažených teplot v prostředí šedé hmoty mozkové byly pozorovány podobné výsledky jako v případě vrstvy fyziologického roztoku, jak ukazují obrázky 3.11 a 3.12.



Obr. 3.11: Průběh ohřevu ve vrstvě šedé hmoty, porovnání modelů s teplotními závislostmi. Na obrázku je vyznačeno pásmo ± 0,2 °C od referenčního modelu.



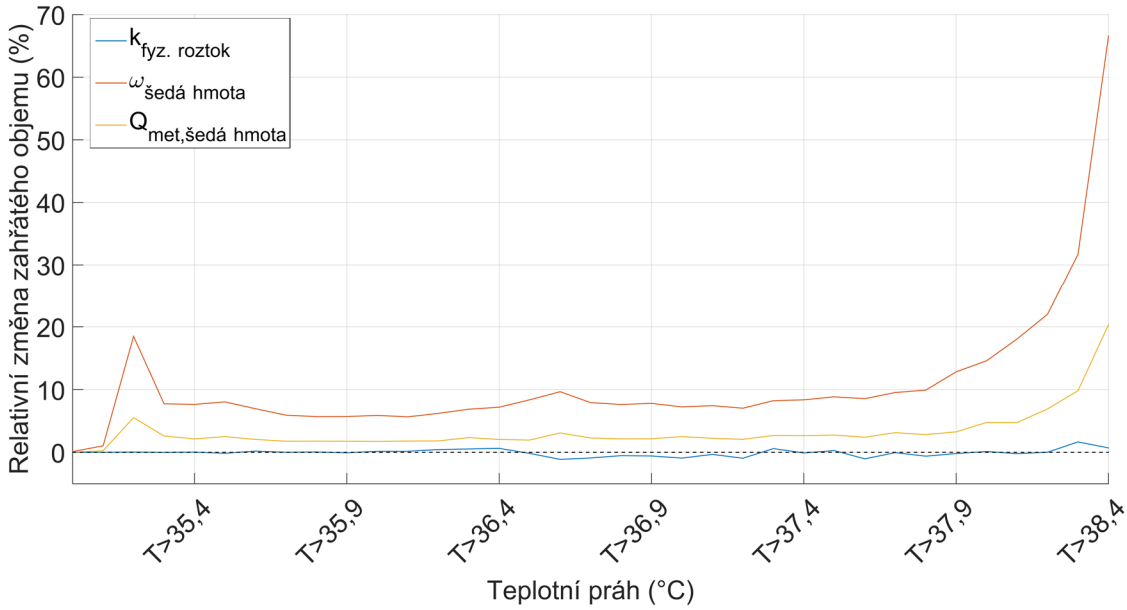
Obr. 3.12: Maximální teploty ve vrstvě šedé hmoty s vyznačeným pásmem ± 0,2 °C. Modely: 1) referenční model, 2) vodivost fyz. roztoku, 3) vodivost šedé hmoty, 4) součinitel tepelné vodivosti fyz. roztoku, 5) perfuze šedé hmoty 6) generace metabolického tepla šedé hmoty.

Jak je z obrázků patrné, teplotně závislé vodivosti fyz. roztoku a šedé hmoty zapříčiňují při konci simulace překročení prahu ± 0,2 °C, a to přibližně v době 13. pulzu. Rozdíly maximálních teplot oproti referenčnímu modelu činí 0,23 °C (teplotní závislost vodivosti fyz. roztoku) a 0,22 °C (teplotní závislost vodivosti šedé hmoty). Vliv teplotní závislosti součinitele tepelné vodivosti fyz. roztoku je opět zanedbatelný. Teplotní závislost perfuze a metabolického tepla pak ovlivňují maximální teploty šedé hmoty v podobné míře, jako v prostředí fyziologického roztoku. Perfuze zapříčiní pokles o 0,05 °C, přičemž metabolické teplo o 0,014 °C. Z průběhu křivek na obrázku 3.11 je znovu patrný vliv chladnutí tkáně mezi jednotlivými obdélníkovými pulzy.

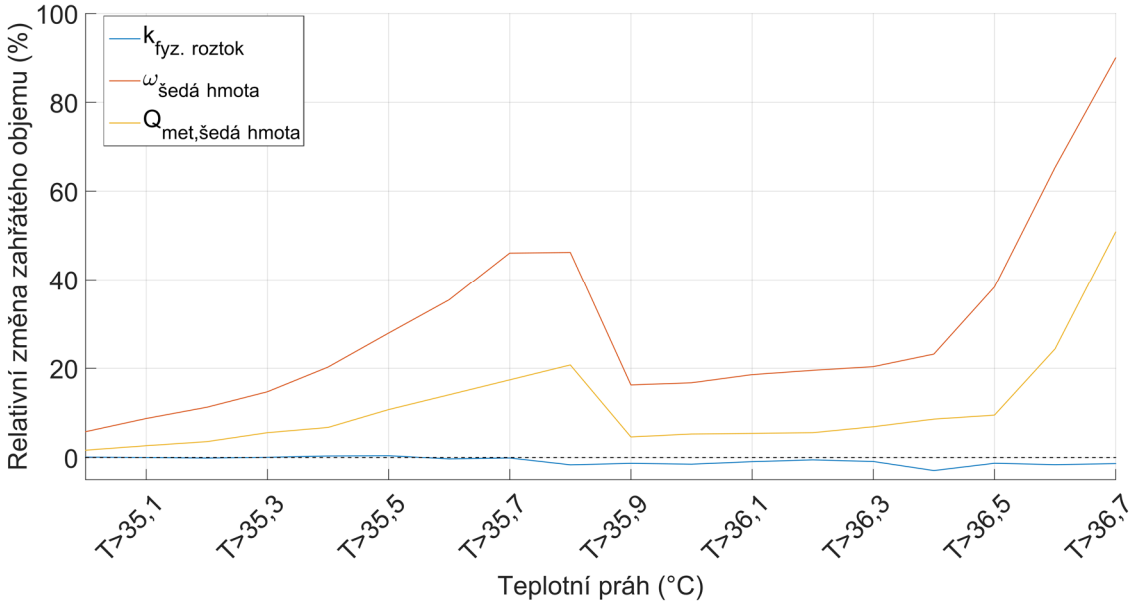
Souhrn výsledků analýzy objemových změn je uveden v příloze B (tabulka B.1 a B.2). Výsledky ukazují, že maximální teploty jsou lokalizované ve velmi malých objemech, jejich velikost se postupně snižuje až k hodnotám 10^{-5}–10^{-6} mm^3. V případě teplotně závislých vodivostí dochází při vyšších teplotách až k několikanásobnému navýšení zahřátých objemů v porovnání s referenčním modelem. Porovnání vlivu teplotní závislosti perfuze, metabolického tepla a součinitele tepelné vodivosti fyz. roztoku (které nepůsobí významné změny maximálních teplot) na velikost zahřátého objemu je zobrazeno na obrázcích 3.13 a 3.14 níže.

Z vyhodnocení vyplývá, že tepelná vodivost fyz. roztoku ani v tomto případě nezpůsobuje významné změny v rozložení teplotního pole modelu. Relativní změna oproti referenčnímu modelu fluktuovala blízko nulové hodnoty v obou hodnocených prostředích. Naopak v případě perfuze a metabolického tepla dochází k podstatně vyšším rozdílům oproti referenčnímu modelu. Ve vrstvě fyz. roztoku tyto dvě teplotně závislé konstanty snižují velikost zahřátých objemů ve většině měřeného rozsahu

přibližně o 2–3 % (metabolické teplo) a 7–8 % (perfuze). S přiblížením k maximálním teplotám pak velikost této diference narůstá až na 20 % a 66 % (při prahu T>38,4 °C).



Obr. 3.13: Relativní změna velikosti zahřátého objemu v prostředí fyz. roztoku oproti referenčnímu modelu.



Obr. 3.14: Relativní změna velikosti zahřátého objemu šedé hmoty oproti referenčnímu modelu.

Podobný průběh lze pozorovat i na Obr. 3.14. Zde navíc zpočátku diference u obou modelů narůstá až k 20 % a 46 %. V polovině měřeného rozsahu dochází k jejímu poklesu na 4 % a 16 %, načež s maximálními pozorovanými teplotami ve vrstvě šedé hmoty znovu dochází ke strmému nárůstu diference. Ve výsledku aplikace teplotní závislosti perfuze vyústí až v 90% snížení velikosti zahřátého objemu oproti

referenčnímu modelu (při prahu T>36,7 °C) a teplotní závislost metabolického tepla zapříčiní pokles o 51 %.

3.8 Závěr Části I

Na základě zjednodušené analýzy teplotně závislých veličin v předpokládaném rozmezí 35–45 °C byly zanedbány rovnice, které v daném intervalu zapříčiňovaly změny konstant menší než 1 %. Jednalo se o teplotní závislosti materiálových vlastností elektrod a krve, dále hustoty a součinitele tepelné vodivosti mozkové tkáně, a nakonec hustoty a měrné tepelné kapacity fyziologického roztoku. V daném teplotním rozsahu měly všechny závislosti podobu lineárního nebo kvadratického průběhu a nevyskytovaly se zde žádné fluktuace, které by mohly zapříčinit nenadálé ovlivnění hodnot. Proto bylo možné pro prvotní analýzu použít tuto jednoduchou metodu na základě procentuální změny veličin. Nárůst perfuze a metabolického tepla na dvojnásobek lze očekávat již z podstaty jejich výpočtu, jelikož byl zvolen popis teplotní závislosti s koeficientem Q_{10} = 2, který vyjadřuje změnu buněčného metabolismu a průtoku krve při změně teploty o 10 °C.

Simulace udávají, že teplota mozkové tkáně po ustálení klesá v důsledku styku s chladnějšími elektrodami, fyz. roztokem a vzduchem. Ohřev je lokalizovaný převážně ve vrstvě fyziologického roztoku poblíž elektrod a rozložení teplotního pole je symetrické. Nejvyšší hodnoty ohřevu v šedé hmotě mozkové pak lze pozorovat právě na hranici s vrstvou fyz. roztoku.

Pouze teplotní závislost součinitele teplotní vodivosti fyziologického roztoku neovlivňuje rozložení teploty v navrženém numerickém modelu, a to jak z hlediska dosahovaných maximálních hodnot, tak v případě objemových změn. Teplotní závislost perfuze a generace metabolického tepla také zásadně neovlivňují maximální dosahované teploty. Zdá se, že minimální pokles ohřevu, který způsobují, je konstantní po celou dobu simulace (na rozdíl od teplotně závislých vodivostí). Bylo ovšem zjištěno, že perfuze a generace metabolického tepla mají nezanedbatelný vliv na objemové změny v rozložení teplotního pole, a to především při maximálních teplotách, kdy způsobují výrazný pokles zahřívaných objemů v porovnání s referenčním modelem. Významnějších změn oproti referenčnímu modelu je pak dosahováno v prostředí šedé hmoty mozkové. I když se v případě maximálních teplot jedná o velmi malé objemy, vzhledem k cílům diplomové práce nelze tyto změny ignorovat. V tabulce B.2 jsou pro některé prahy menší než pozorovaná maximální teplota, uvedeny zahřáté objemy jako nulové. Důvodem je, že data maximálního nárůstu teploty jsou získaná z konkrétního bodu v modelu a při objemové integraci byl výsledek již natolik blízký nule, že jej simulátor nebyl schopný kvantifikovat.

Teplotní závislosti vodivostí fyziologického roztoku a šedé hmoty výrazně ovlivňují dosahované maximální teploty. V průběhu simulace dochází k překonání zvoleného teplotního rozmezí v obou stimulovaných prostředích. Výsledné teploty a změny

v objemu zahřáté tkáně jsou téměř rovnocenné nezávisle na tom, zda byla aktivní teplotní závislost pro šedou hmotu či fyziologický roztok.

Na základě výše uvedených výsledků bylo rozhodnuto, že při dalších simulacích bude do numerických modelů implementována pouze teplotní závislost vodivosti fyziologického roztoku a šedé hmoty mozkové spolu s teplotně závislou perfuzí a generací metabolického tepla šedé hmoty. Všechny ostatní teplotní závislosti budou zanedbány a hodnoty těchto materiálových konstant budou nastaveny dle počáteční teploty (tabulka 3.1).

4 Část II: Odhadnutí vrstvy fyziologického roztoku

V této kapitole bude popsána metodika výpočtu výšky vrstvy fyziologického roztoku v závislosti na naměřených datech. Množství roztoku v okolí elektrod díky své vysoké vodivosti ovlivňuje naměřenou rezistanci. Tudíž lze předpokládat, že čím větší rezistance byla naměřena, tím méně vodivé kapaliny se nacházelo v okolí elektrod. Pro návrh výsledných modelů v Částech III a IV je třeba nalézt vhodný způsob pro určení velikosti vrstvy fyz. roztoku na základě naměřených dat.

4.1 Průběh stimulačního paradigma

Na základě analýzy naměřených dat v softwaru Matlab 2015b bylo zjištěno, že při stimulaci mozku neurostimulátor nedokáže při vyšších intenzitách proudů udržet nastavenou amplitudu (tabulka A.2, příloha A). Ta v rámci 15 obdélníkových pulzů (ze kterých se skládá jeden stimulační průběh) postupně klesá. Na základě tohoto zjištění bylo rozhodnuto určovat výšku vrstvy fyz. roztoku ve vztahu ke střednímu výkonu za periodu, vypočteném jako násobek kvadrátu efektivní hodnoty proudu a rezistance.

4.2 Nastavení simulací

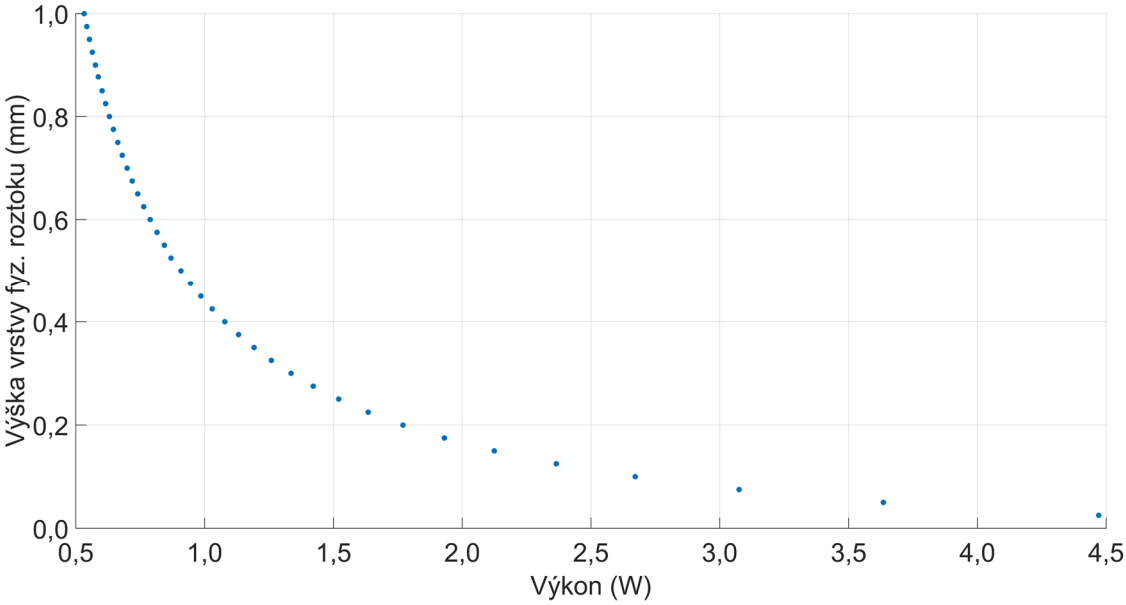
Pro převod mezi naměřenými daty a simulacemi byla vytvořena závislost výšky vrstvy fyziologického roztoku na středním výkonu elektrického proudu za periodu (dále jen výkon). K její tvorbě posloužila data ze softwaru COMSOL Multiphysics v. 5.1. Numerický model byl vytvořen tak, aby respektoval předem uvedené nastavení v Části I, ovšem s tím rozdílem, že již neobsahoval rovnice popisující teplotní závislosti, vyloučené na základě předchozí analýzy.

Nejdříve proběhnul výpočet ustáleného stavu teploty a následně došlo k výpočtu pole elektrického. Výška fyz. roztoku se postupně měnila v rozmezí 0,025–1 mm s krokem 0,025 mm (dohromady 40 simulací), aby bylo pokryto rozmezí naměřených rezistancí u kuličkových elektrod (328,90–1780,00 Ω). Počet elementů diskretizační sítě a DOF se měnil spolu se změnami geometrie. Výstupem simulací bylo rozložení potenciálu mezi elektrodami, ze kterého byla určena rezistance a následně výkon.

Naměřené hodnoty byly proloženy za pomoci nástroje Curve Fitting Toolbox v softwaru Matlab 2015b. Cílem bylo nalézt takovou rovnici, která by popisovala průběh dat s co největším koeficientem determinace R^2, a která by poskytovala co nejmenší hodnoty reziduí (a tím pádem nejmenší součet čtverců těchto odchylek, SSE). Pro tento účel byly vybrány funkce Exponnetial (exponenciála), Gaussian (Gaussián), Power (mocninná funkce) a Rational (podíl racionálních polynomů).

4.3 Výsledky simulací a Curve Fitting Toolboxu

Hodnoty výkonu získané na základě výsledků simulací byly vyneseny do grafu (Obr. 4.1). Dle podoby dat se jedná zjevně o průběh podobný exponenciále, který vyjadřuje, že vyšší výkony (a tedy i rezistance) se v modelu objevovaly při nižších vrstvách roztoku. Se stoupající výškou vrstvy docházelo k poklesu dodaného výkonu. Při simulacích bylo dosaženo rezistancí v rozmezí 2235,40–266,04 Ω, které pokrývá naměřená data. Jak lze vidět na obrázku 4.1, výkon se pohyboval v rozmezí 4,47–0,53 W. Kompletní data jsou uvedena v příloze C (tabulka C.1). Shrnutí výsledků po proložení vybranými funkcemi je uvedeno v tabulce 4.1.

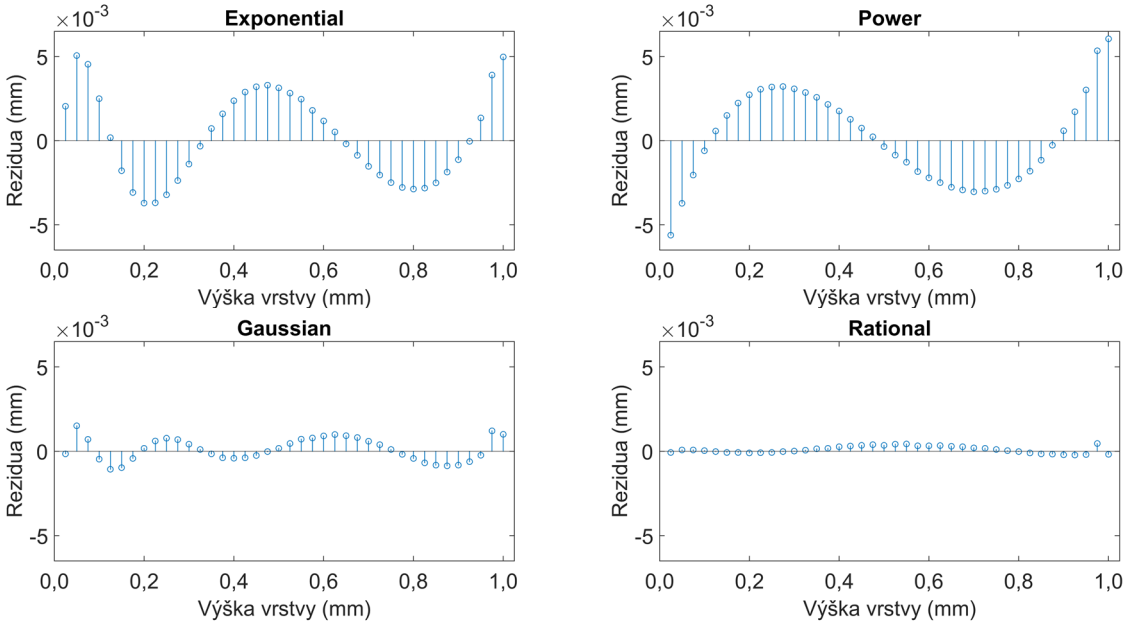


Obr. 4.1: Závislost výkonu na výšce vrstvy fyziologického roztoku.

Tabulka 4.1: Proložení dat zvolenými funkcemi (podrobný popis funkcí je uveden v příloze C).

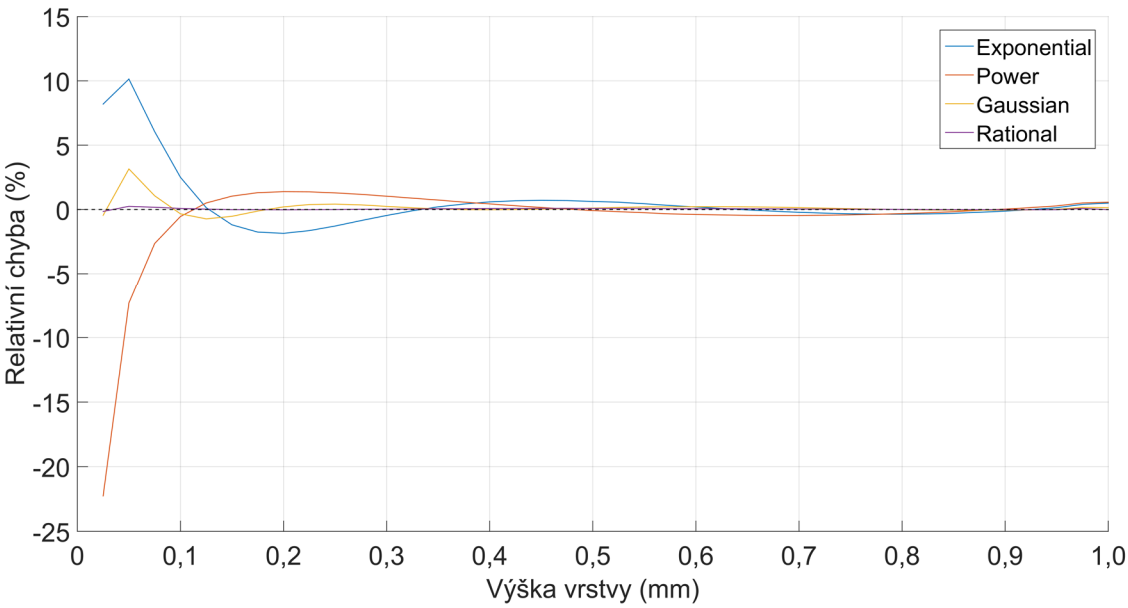
Typ funkce	Poč. koeficientů	R^2	SSE
Exponential	4	0,999	$2{,}66 \cdot 10^{-4}$
Gaussian	12	1,000	$3{,}17 \cdot 10^{-5}$
Power	3	0,999	$3{,}09 \cdot 10^{-4}$
Rational	6	1,000	$1{,}64 \cdot 10^{-5}$

Z tabulky 4.1 je patrné, že všechny zvolené funkce prokládají data s určitou chybou. Parametr SSE se pohybuje na úrovni 10^{-4} až 10^{-5}. Koeficient determinace je prakticky roven jedné u všech použitých funkcí. Nejlépe byla data proložena za pomoci funkce Rational o 6 koeficientech, která vykazovala nejmenší SSE a $R^2 = 1$. Grafy reziduí pro všechny testované funkce jsou zobrazeny na Obr. 4.2.



Obr. 4.2: Rezidua při prokládání dat vypočtená v Curve Fitting Toolboxu.

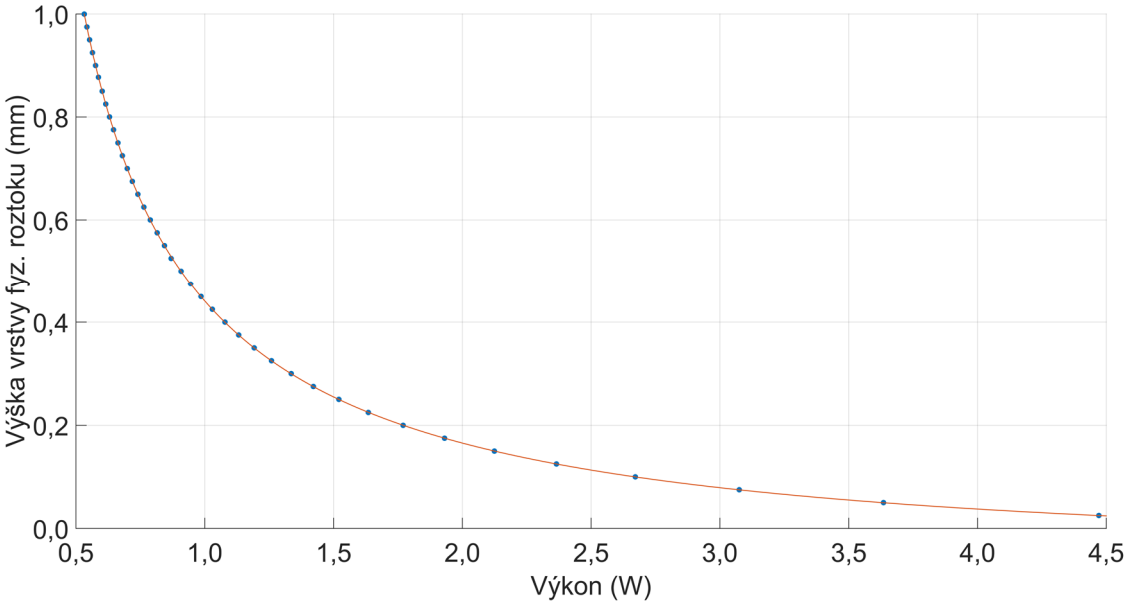
Obrázek 4.2 ukazuje, že nejmenší rezidua v celém rozsahu dat vznikla po proložení funkcemi Gaussian a Rational. Maximálních odchylek bylo dosaženo použitím funkcí Power a Exponential, a to především při porovnání hodnot pro nízké vrstvy roztoku. Relativní chyba při výpočtu výšky fyziologického roztoku je zobrazena na Obr. 4.3.



Obr. 4.3: Velikost relativní chyby při predikci výšky fyz. roztoku testovanými funkcemi.

Jak lze vidět na Obr. 4.3, funkce Power způsobuje při odhadu nejmenších vrstev fyz. roztoku chybu až -22,5 %, přičemž funkce Exponential dosahuje chyby až na hranici 10 %. Funkce Gaussian prokládá hodnoty s nejvyšší chybou při výšce 0,05 mm (3,15 %). Nejmenších odchylek dosahovala funkce Rational, a to 0,25 % při výšce

fyz. roztoku 0,05 mm. Proložení dat funkcí Rational je zobrazeno na Obr. 4.4. V rozmezí výšek od 0,3 mm do 1,0 mm pak všechny funkce predikují hodnoty s chybou pod 1 %.



Obr. 4.4: Proložení simulovaných dat funkcí Rational.

4.4 Závěr Části II

Za pomoci softwaru COMSOL byla získána data pro vytvoření závislosti výšky vrstvy fyziologického roztoku na dodaném výkonu. Pro interpolaci libovolných hodnot v naměřeném rozsahu byly v Curve Fitting Toolboxu softwaru Matlab 2015b testovány 4 různé funkce vybrané pro proložení naměřených dat.

Výsledky ukazují, že funkce Rational se jeví jako nejvhodnější pro predikci výšky fyz. roztoku v rozsahu 0,025–1 mm. V porovnání s dalšími třemi vybranými funkcemi dosahovala nejmenších odchylek od zadávaných hodnot a relativní chyba v celém rozsahu činila maximálně 0,25 %. Taková přesnost je uspokojivá na rozdíl od funkcí Exponential a Power, které se pod přijatelnou hranici relativní chyby stabilně dostávají až na úrovni 0,3 mm. Jejich použití v rozsahu 0,025–0,3 mm pak může působit závažné chyby ve výpočtech z důvodu nadhodnocení či podhodnocení výšky fyz. roztoku.

Na základě dosažených výsledků bude pro návrh numerických modelů v dalších kapitolách využita k odhadnutí výšky vrstvy fyz. roztoku funkce Rational.

5 Část III: Tvorba výsledného modelu s kuličkovými elektrodami

Model s kuličkovými elektrodami byl primárně vytvořen za účelem porovnání s naměřenými teplotami povrchu mozku u reálných pacientů za pomoci termografického měření. Pro porovnání výsledků numerického modelu s termografickým měřením byl vybrán pacient ID 6, u kterého bylo pozorováno symetrické rozložení teplotního pole. Aby bylo možné výsledky modelu považovat za srovnatelné se skutečností, je třeba dosáhnout rozumné shody s naměřenými teplotami na povrchu. Pro účely simulace bude vhodné, když se hodnoty maximálních dosažených teplot nebudou lišit o více než ± 1 %.

Model byl vytvářen pro stimulační amplitudu 100 mA, kdy na základě termografického měření docházelo k nejvyšším ohřevům. Pro ověření tepelných účinků byly vytvořeny ještě další 2 modely s kuličkovými elektrodami, a to pro nejvyšší a střední (mediánovou) hodnotu rezistance. Nejvyšší rezistance byla naměřena jako Ω_{MAX} = 1780,00 Ω a medián rezistance činil Ω_{MED} = 738,04 Ω. Veškeré naměřené hodnoty jsou uvedeny v příloze A (tabulka A.3).

Na základě naměřených hodnot rezistance a efektivní hodnoty stimulačního proudu byla pro všechny modely určena výška fyziologického roztoku dle postupu uvedeného v Části II (viz tabulka 5.1). Ve všech třech simulovaných případech bude hodnoceno výsledné rozložení teplotního pole, dále maximální dosahované teploty, zahřátý objem nad 39 °C (nejkritičtější práh kdy dochází k ovlivnění mozkových funkcí), průběh chladnutí a výsledky buněčného poškození biologické tkáně.

5.1 Upřesnění nastavení simulace

Nastavení numerického modelu s kuličkovými elektrodami bylo již popsáno v Části I. Modely se liší pouze proměnnou velikostí výšky vrstvy fyziologického roztoku a analýzou buněčného poškození tkáně.

Tabulka 5.1: Velikost vrstvy fyziologického roztoku v závislosti na naměřených datech

Model	Rezistance (Ω)	Výkon (W)	Výška fyz. roztoku (mm)
Model pacienta ID6	1128,00	1,78	0,198
Ω_{MAX}	1780,00	2,81	0,090
Ω_{MED}	738,04	1,17	0,361

Analýza poškození tkáně proběhla za pomoci výpočtu Arrheniova integrálu s nastavenými parametry $E_a = 5{,}064 \cdot 10^5$ J·mol^{-1} a $A = 2{,}984 \cdot 10^{80}$ s^{-1} [93], které odpovídají buněčné smrti. V simulátoru lze tyto parametry zadat pouze v záložkách, které slouží

k nastavení přenosu tepla v biologických tkáních. Výpočet buněčného poškození byl nastaven pouze pro šedou hmotu mozkovou. Simulátor dále umožňuje nastavit unikátní vlastnosti pro poškozenou tkáň, kterými aktualizuje její materiálové vlastnosti v průběhu výpočtu. Tato možnost ovšem nebyla využita.

Hustota diskretizační sítě a výsledný počet elementů závisel na měnící se výšce fyz. roztoku. Zároveň se jedná o jednu z nejhustěji diskretizovaných struktur. Charakteristiky diskretizačních sítí jsou uvedeny v tabulce 5.2.

Tabulka 5.2: Charakteristiky diskretizační sítě pro jednotlivé modely.

Model	Objem sítě (mm^3)	Počet elementů (-)	Počet DOF (-)
Model pacienta ID6	16 260	1 848 525	5 507 321
Ω_{MAX}	16 230	2 157 786	6 975 550
Ω_{MED}	16 290	1 732 103	5 080 014

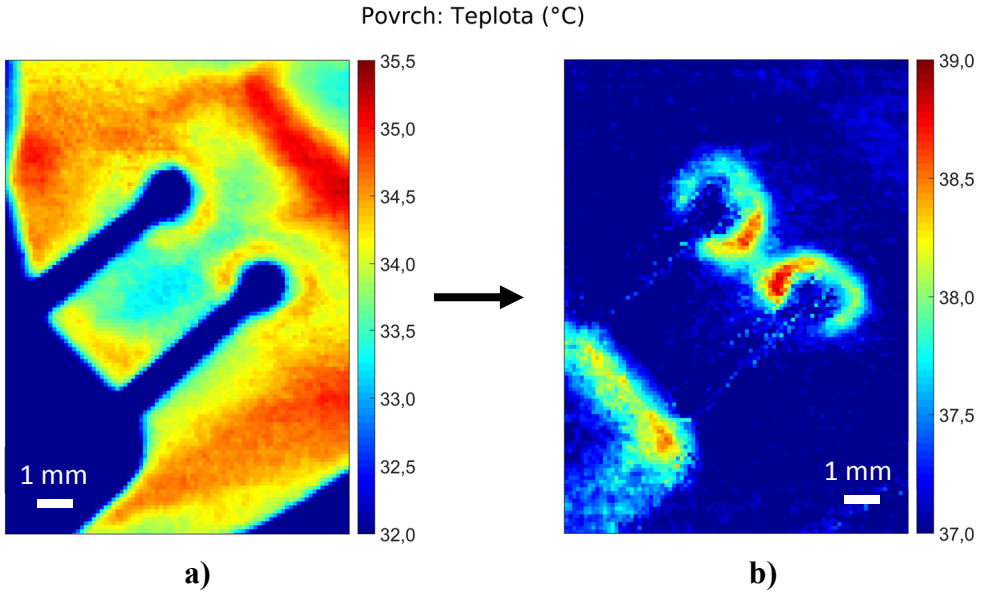
Studie ohřevu byla nastavena shodně jako v Části I. Na simulaci ohřevu pak okamžitě navazovala další časově závislá simulace chladnutí (20 s, krok 0,05 s). Výsledky byly vyhodnoceny za pomoci výpočetních nástrojů softwaru COMSOL a Matlab 2015b.

5.2 Výsledky

5.2.1 Porovnání numerického modelu s termografickým měřením

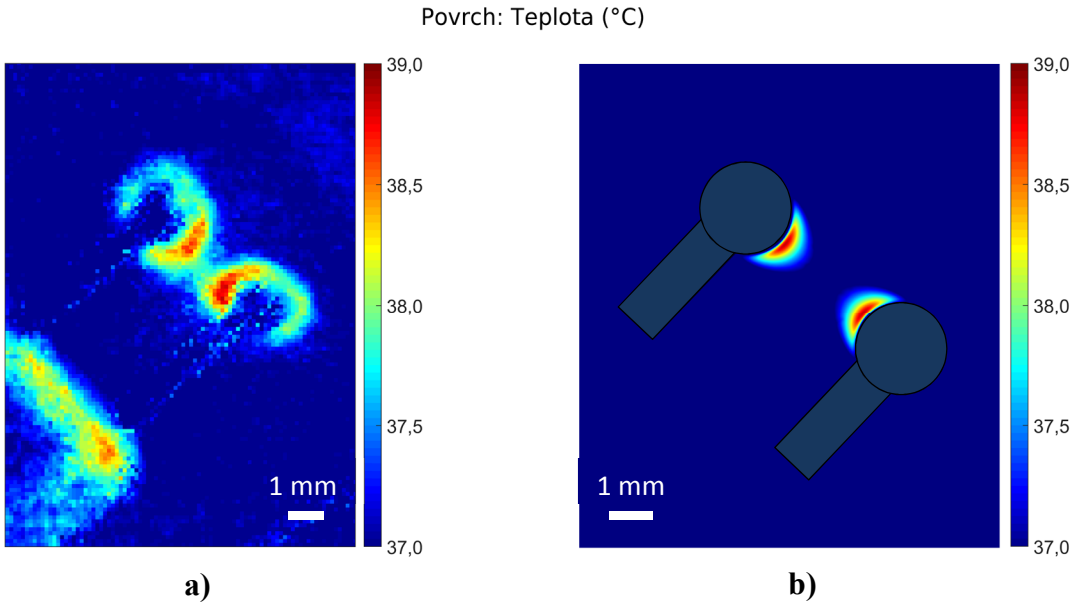
U každého pacienta proběhla několikanásobná stimulace s intervalem přibližně jedné vteřiny, kdy docházelo k mírnému nárůstu maximální měřené teploty z důvodu nedostatečně dlouhé pomlky pro ochlazení tkáně. Maximální teplotní nárůst zaznamenaný termokamerou po první stimulaci proudem o amlitudě 100 mA činil u pacienta ID6 1,85 °C a maximální možná teplota na povrchu (při úvaze bazální počáteční teploty 37 °C) byla stanovena jako 38,85 °C. Nejedná se však o nejvyšší teplotní nárůst, který byl u daného pacienta v rámci opakovaných stimulací naměřen. Ten činil až 2,10 °C, což znamená, že dle termografického měření docházelo v nejkritičtějším přápadě k zahřátí povrchu až na 39,10 °C. Výsledky z termografického snímání jsou uvedeny na Obr 5.1. Jedná se o termogramy povrchu mozku po prvotní aplikaci stimulačního průběhu.

Na obrázku 5.1 si lze povšimnout symetricky rozloženého teplotního pole. Nejvyššího nárůstu teploty bylo dosahováno mezi párem stimulačních elektrod, ovšem navýšení teploty snímaného povrchu je patrné po celém jejich obvodu. Obrázek 5.1 pak nelze interpretovat ve smyslu, že dochází také k ohřevu plastového těla aplikátoru, jelikož kalibrace termogramů (za pomoci emisivity vypočtené z naměřených dat) byla provedena s ohledem na zájmovou oblast v blízkém okolí elektrod.



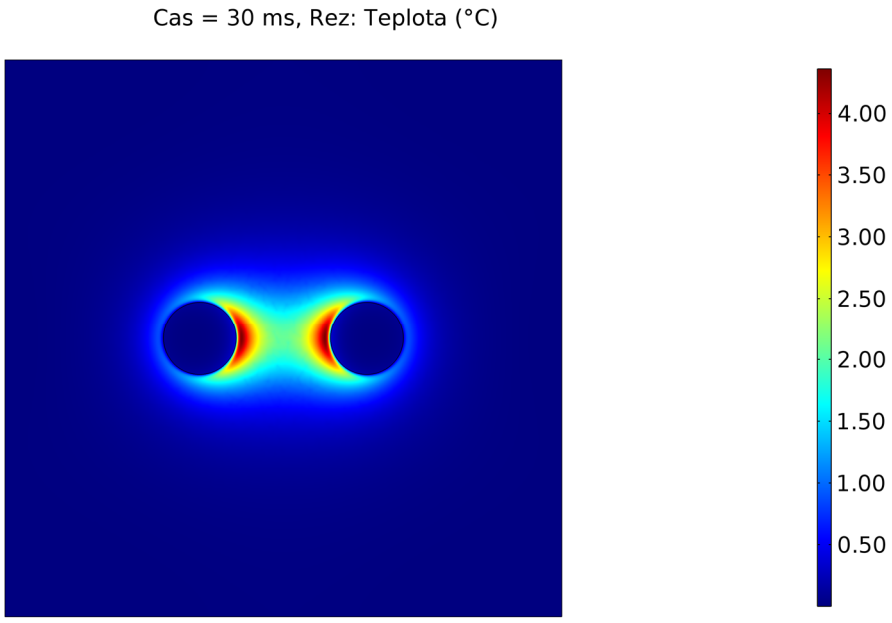
Obr. 5.1: Naměřený nárůst povrchové teploty po aplikaci jednoho stimulačního průběhu u pacienta ID6. Vlevo termogram před kalibrací (a), vpravo po kalibraci (b).

Numerický model pro pacienta ID6 disponoval téměř shodnou výškou vrstvy fyziologického roztoku jako vyhodnocený model v Části I, a tudíž počáteční rozložení teploty po simulaci ustáleného stavu bylo prakticky totožné (viz Obr. 3.7). Model nepředpovídá přesažení teploty 39 °C a maximální teplota na povrchu modelu byla vypočtena jako 38,86 °C. Simulované a naměřené absolutní hodnoty se v maximu liší o 0,61 % (rozdíl oproti nařeným teplotám činil 0,01 °C respektive 0,24 °C). Porovnání termografického měření a numerického modelu je zobrazeno na Obr. 5.2.



Obr. 5.2: Porovnání termogramu (a) a výsledků numerického modelu (b). Kuličkové elektrody jsou z důvodu lepší viditelnosti na obrázku b) zvýrazněny (jejich barva neodpovídá uvedené teplotní škále).

Numerický model predikuje symetricky rozložené teplotní pole. Obdobně jako v případě termogramu bylo nejvyšších teplot dosahováno u přilehlých hran kuličkových elektrod. Teplotní pole na povrchu modelu vykazuje tvarovou podobu s naměřenými daty. Ta je mnohem lépe zřetelná při pohledu na Obr. 5.3, kde je zobrazena diference teploty oproti ustálenému stavu. Jak obrázek naznačuje, navýšení povrchové teploty v numerickém modelu se též projevuje podél celého obvodu kuličkových elektrod a zahřátá oblast mezi elektrodami je spojitá jako na termogramu (Obr. 5.2(a)).



Obr. 5.3: Diference teploty oproti ustálenému stavu na povrchu modelu (rovina yx) při konci simulace ohřevu.

Nejvyšší diference teploty na povrchu modelu ovšem činila 4,35 °C, což je hodnota více než dvakrát vyšší než ta, jaká byla určena z termografického záznamu (2,1 °C). Termokamera ovšem není schopná zachytit tak rychlé teplotní změny (v rámci μs) jako numerická simulace. Snímkovací frekvence termokamery, se kterou probíhalo snímání povrchu, činila 30 Hz (tzn. odpovídající perioda snímání, po kterou je teplota povrchu v rámci jednoho snímacího elementu integrována, činí 33 ms). Při uvážení tohoto faktu a zprůměrování výsledků ze simulací pro povrchový bod, kde byl pozorován nejvyšší ohřev, dostáváme pro 33 ms průměrovací okno interval diferencí v rozmezí 1,92–2,53 °C. Toto rozmezí je dáno pozicí časového okna, které vždy zahrnovalo všech 15 obdélníkových pulzů (28,4 ms). Spodní hranice byla určena za úvahy, že termokamera nejdříve snímala 4,6 ms ustálenou teplotu na povrchu a pak proměnnou teplotu po dobu 28,4 ms. Při výpočtu horní hranice bylo uvažováno, že časové okno začíná přesně v době prvního obdélníkového pulzu a končí až 4,6 ms po odeznění 15. obdélníkového pulzu (okno zasahuje do simulace chladnutí). Stěžejním zjištěním pak bylo, že maximální diference určená z termogramů pro pacienta ID6 spadá do vypočteného rozmezí ze simulovaných hodnot.

5.2.2 Souhrnné vyhodnocení numerických modelů

Modely s kuličkovými elektrodami se lišily ve výšce vrstvy fyz. roztoku, a tudíž mezi nimi lze pozorovat lehké odlišnosti v rozložení teploty po simulaci ustáleného stavu. Tvar rozložení teplotního pole byl u všech třech modelů shodný jako na obrázku 3.7, ovšem hodnota počáteční teploty v okolí elektrod se různila v rámci setin až desetin stupně. Pro všechny modely ovšem platilo, že teplota na povrchu a v bezprostřední blízkosti elektrod poklesla maximálně na hladinu 34,5 °C, což je pokles o 2,5 °C oproti bazální teplotě.

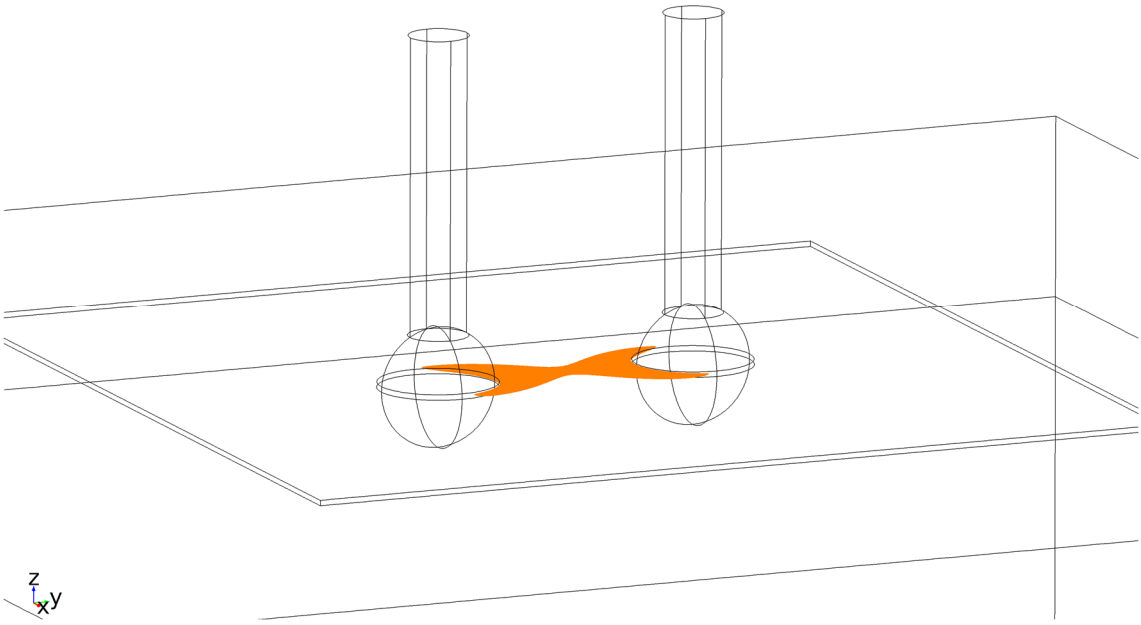
Souhrnné informace ze simulací ohřevu jsou uvedeny v tabulce 5.3. Nejvyšších teplot a zároveň diferencí oproti počátečnímu stavu bylo dosaženo v modelu s maximální rezistancí. Zde činila nejvyšší teplota v prostředí fyziologického roztoku až 44,765 °C a v šedé hmotě mozkové 40,957 °C. Jedná se o přibližně 2,5x vyšší diference než v případě modelu pro pacienta ID6 a přibližně 5,5x vyšší diference než v případě modelu se střední rezistancí. Rozložení teplotního pole uvnitř numerických modelů je zobrazeno na obrázcích D.1 až D.7 (příloha D).

V modelu pro maximální rezistanci došlo jako v jediném k přesažení prahu 39 °C. Objem fyziologického roztoku teplejšího než 39 °C činil 0,290 mm^3, v šedé hmotě mozkové došlo k překročení tohoto prahu v 0,005 mm^3. Ilustrace jsou uvedeny na obrázcích 5.4 a 5.5, kde si lze povšimnout, jak malá část tohoto objemu se objevuje v šedé hmotě mozkové.

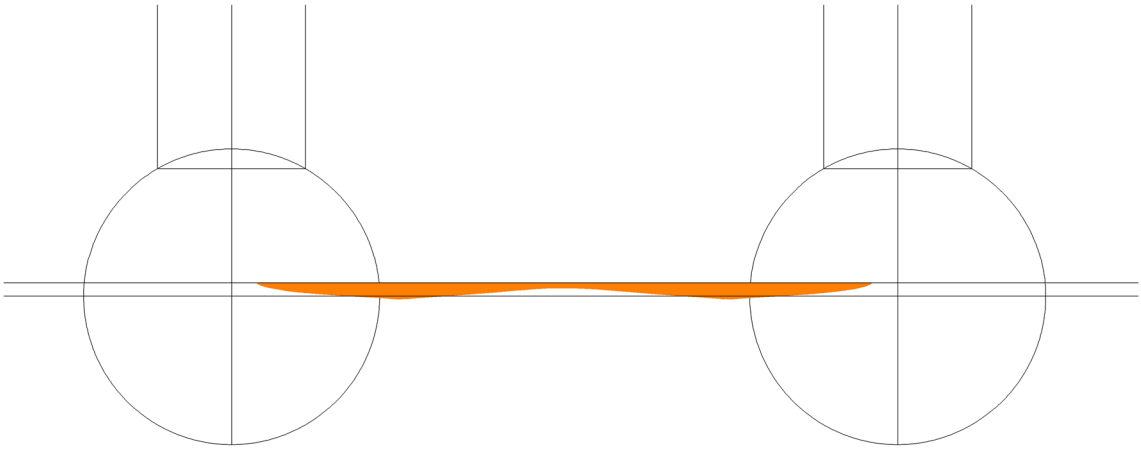
Tabulka 5.3: Souhrnné informace popisující ohřev v numerických modelech s kuličkovými elektrodami ve fyziologickém roztoku (Fyz. r.) a šedé hmotě mozkové (SH).

Parametr		**Model**		
		Pacient ID6	Ω_{MAX}	Ω_{MED}
T_{Max} **(°C)**	Fyz. r.	38,878	44,765	36,493
	SH	37,079	40,957	35,756
Maximální diference (°C)	Fyz. r.	4,347	10,304	1,865
	SH	2,502	6,466	1,106
Objem > 39 °C (mm^3)	Fyz. r.	0,000	0,290	0,000
	SH	0,000	0,005	0,000
ΔT **po jednom pulzu (°C)***	Fyz. r.	0,297 ± 0,011	0,807 ± 0,034	0,133 ± 0,003
	SH	0,191 ± 0,006	0,510 ± 0,018	0,093 ± 0,002

*Hodnoty ΔT po jednom obdélníkovém pulzu jsou uváděny jako průměr ± směrodatná odchylka určené ze všech 15 skokových navýšení teploty.

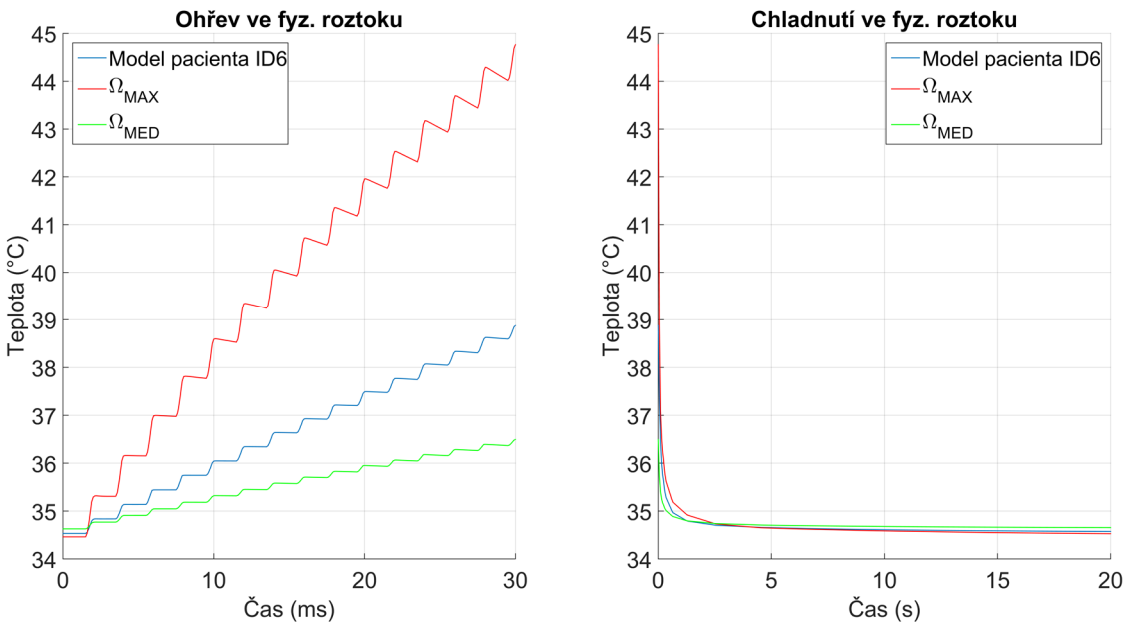


Obr. 5.4: Zvýraznění objemu překračujícího teplotní práh 39 °C v modelu pro nejvyšší rezistanci. Jeho velikost činila celkem 0,295 mm^3.

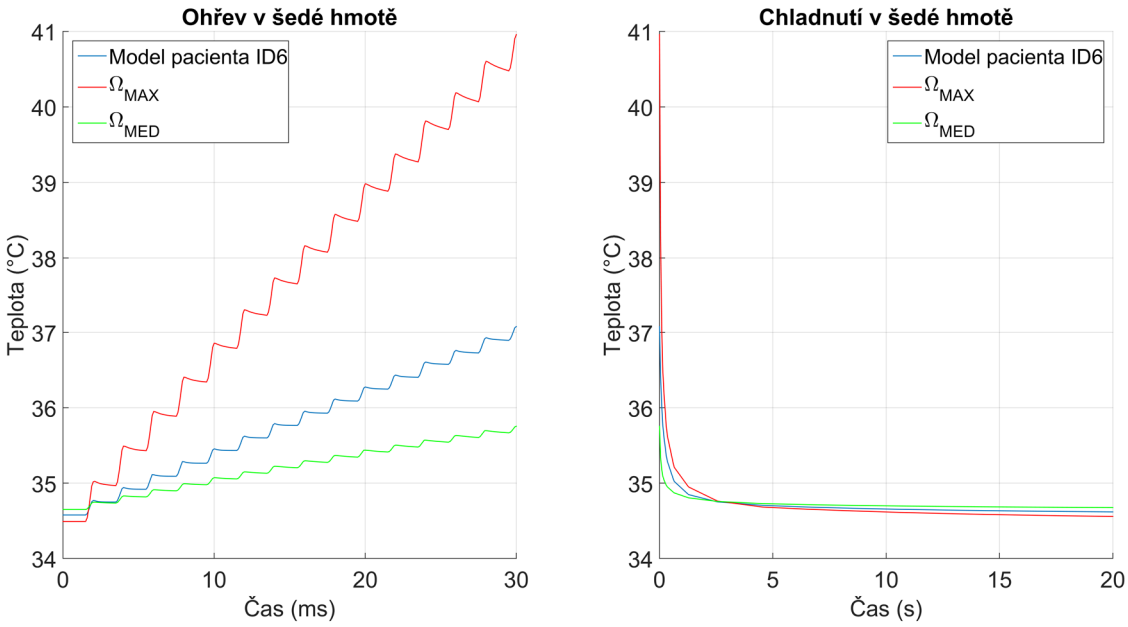


Obr. 5.5: Zvýraznění objemu překračujícího teplotní práh 39 °C v modelu pro nejvyšší rezistanci, detail na okolí elektrod (rovina yz).

Průběh ohřevu a chladnutí v prostředí fyz. roztoku a šedé hmoty mozkové je zobrazen na obrázcích 5.6 a 5.7. Uvedená data byla odebrána z bodů, kde docházelo k nejvyšším nárůstům teploty. Jak již bylo popsáno v Části I, průběh nárůstu teploty je závislý na podobě stimulačního impulzu. Na grafech ohřevu si lze znovu povšimnout prudkého navýšení teploty v době trvání obdélníkového pulzu (400 μs) a následného chladnutí (1600 μs). V takto krátkém časovém úseku stimulace (30 ms) se zdá být nárůst teploty lineární v obou hodnocených prostředích (viz Obr. D.8, příloha D). Nejstrmější nárůst teploty byl pozorován v případě modelu pro Ω_{MAX}.



Obr. 5.6: Průběh ohřevu a chladnutí ve vrstvě fyz. roztoku pro modely kuličkových elektrod.



Obr. 5.7: Průběh ohřevu a chladnutí v šedé hmotě mozkové pro modely kuličkových elektrod.

Nejvyšších nárůstů teploty po jednom stimulačním pulzu bylo dosahováno v modelu pro maximální rezistanci (viz tabulka 5.3). Zároveň u tohoto modelu lze pozorovat nejmarkantnější vliv chladnutí mezi jednotlivými pulzy, který se nejvíce projevuje ke konci stimulace. Naopak nejmenší teplotní změny byly zaznamenány v modelu pro střední rezistanci. Nejvyšší ΔT po jednom obdélníkovém pulzu byly pozorovány na začátku simulace, přičemž v jejím průběhu docházelo k jejich pozvolnému poklesu.

Maximální změny teploty v šedé hmotě se vyskytovaly v místě styku mozkové tkáně s vrstvou zahřátého fyz. roztoku, jehož teplota je stimulací výrazně ovlivněna. Ohřevy

jsou povrchové a hloubka, kde dochází k ovlivnění teploty mozkové tkáně nad 39 °C nepřesahuje 0,025 mm (model pro nejvyšší rezistanci). Jak vyplývá z obrázků D.2, D.4 a D.6, k minoritnímu navýšení teploty mozkové tkáně dochází také po obvodu kuliček, které jsou ve styku se šedou hmotou mozkovou. Nárůst teploty zde v maximu činí 0,28 °C v případě modelu pacienta ID6, 0,71 °C v modelu pro nejvyšší rezistanci a 0,12 °C v modelu pro střední rezistanci.

Teploty překračující 39 °C se v hodnocených prostředích objevují po krátký časový okamžik. Stanovený práh je ve fyz. roztoku překonán v průběhu 6. pulzu a v šedé hmotě v době trvání 11. pulzu. Při ohřevu činí doba, po kterou jsou ve fyz. roztoku přítomny teploty vyšší než 39 °C 18,2 ms a v případě šedé hmoty mozkové se jedná o 8,3 ms. Při chladnutí se model pod tuto hranici dostává za 49,0 ms (fyz. roztok) a 36,3 ms (šedá hmota). Celkem se tedy jedná o 67,2 ms a 44,6 ms, po které jsou ve stimulovaných prostředích přítomny teploty, indikující možné ovlivnění mozkových funkcí.

Chladnutí se vyznačuje rychlým poklesem teploty a jejím pozvolným ustalováním. Zatímco teplota v modelech pro pacienta ID6 a střední rezistanci je od desáté vteřiny po ukončení stimulace prakticky neměnná, v modelu pro maximální rezistanci se teplota stimulovaných prostředí ustaluje až ke konci simulace chladnutí.

Průběh křivek chladnutí na obrázcích 5.6 a 5.7 ovšem nebylo možné vhodně proložit za pomoci exponenciální funkce k získání časové konstanty tohoto děje. Proložení hodnot klesající exponenciálou poskytovalo koeficient R^2 v rozmezí 0,58–0,77 pro šedou hmotu a 0,67–0,83 pro fyziologický roztok. Proložené křivky se výrazně lišily od průběhu dat zejména v oblasti mezi 1–5 vteřinou a vypočtené časové konstanty neodpovídaly simulovaným hodnotám. Lépe prokládala data funkce Exponential, která již byla použitá v Části II (příloha C), nicméně ani v tomto případě nebylo dosaženo uspokojivých výsledků. K popsání dynamiky chladnutí v jednotlivých modelech pak bylo provedeno hodnocení poklesu dosaženého ohřevu (pokles maximální diference) na 50 %, 10 % a 5 %. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 5.4.

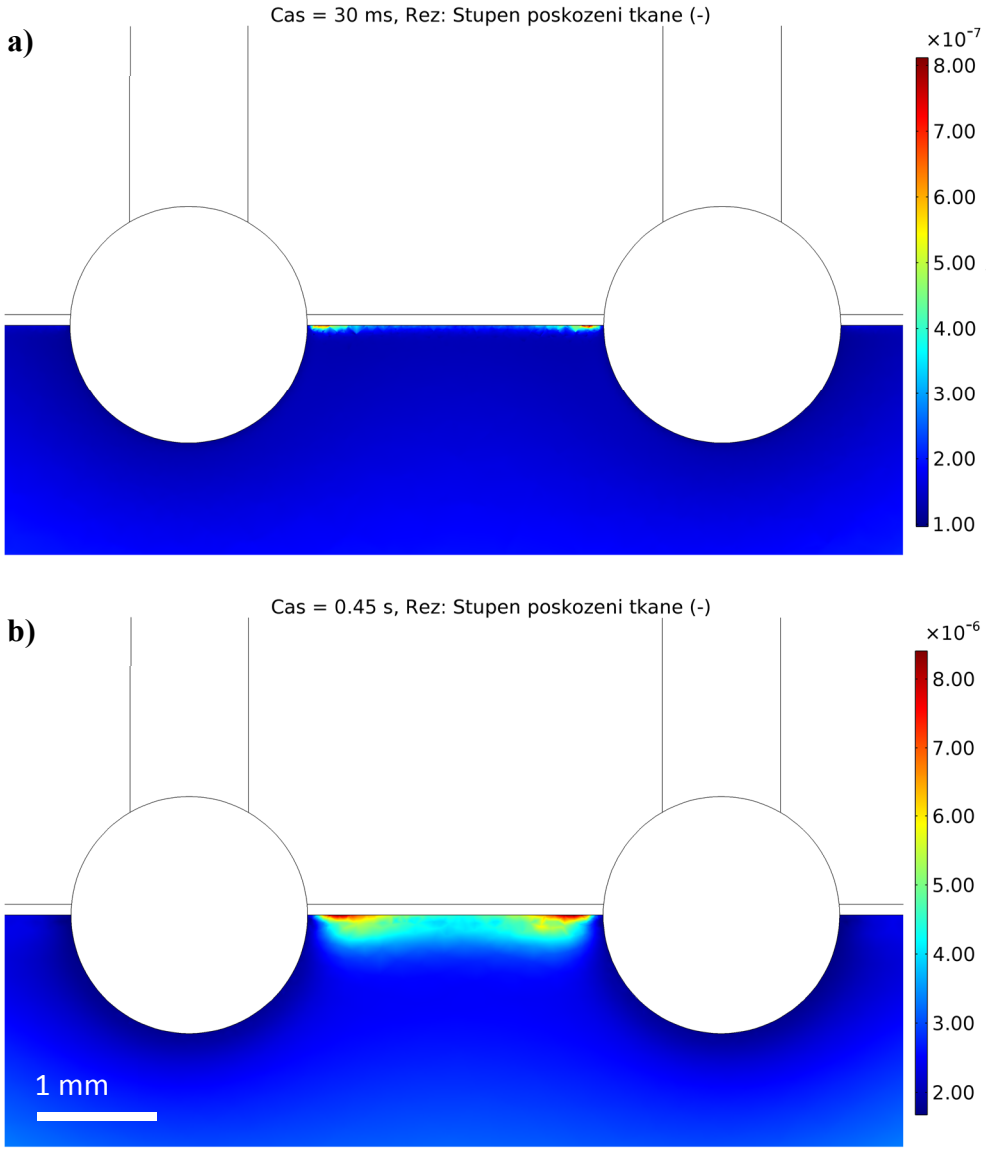
Tabulka 5.4: Chladnutí v numerických modelech s kuličkovými elektrodami vyjádřené pomocí procentuálního poklesu ohřevu.

Model		**Pokles na 50 %**		**Pokles na 10 %**		**Pokles na 5 %**	
		Čas (s)	T (°C)	Čas (s)	T (°C)	Čas (s)	T (°C)
Model pac. ID6	Fyz. r.	0,0866	36,704	0,649	34,966	1,891	34,748
	SH	0,1359	35,828	1,551	34,827	4,796	34,702
Ω_{MAX}	Fyz. r.	0,0438	39,613	0,435	35,491	1,139	34,976
	SH	0,0718	37,724	0,824	35,138	2,194	34,815
Ω_{MED}	Fyz. r.	0,0765	35,560	1,141	34,815	3,642	34,721
	SH	0,0923	35,203	2,463	34,760	8,409	34,705

Tabulka udává, že rychlejší pokles teploty byl celkově zaznamenán u modelů s vyšší rezistancí. Naopak v modelu s nejmenší (mediánovou) rezistancí dochází po počátečním

rychlém poklesu teploty ke zpomalení chladnutí. Ve všech modelech dochází rychleji k ochlazení vrstvy fyz. roztoku. Jak vyplývá z Obr. 5.6 a 5.7 a tabulky 5.4, k hlavním teplotním změnám po ukončení stimulace dochází v průběhu prvních 2,5 vteřin.

Interpretovatelné výsledky buněčného poškození vypočtené pomocí Arrheniova integrálu (index Θ) byly pozorovány pouze v modelu pro nejvyšší rezistanci a jsou zobrazeny na obrázku níže.



Obr. 5.8: Výsledky buněčného poškození v modelu pro Ω_{MAX}, detail na stimulační elektrody (rovina yz). Výsledky byly získány ze simulace ohřevu (a) a chladnutí (b).

Z obrázku 5.8 vyplývá, že na konci stimulace ohřevu se hodnota Θ pohybuje v řádu 10^{-7}, přičemž k největšímu ovlivnění mozkové tkáně způsobeným rozprostřením teploty v modelu dochází při simulaci chladnutí (450 ms). Zde index Θ narůstá až o jeden řád, ovšem z hlediska buněčného poškození se stále jedná o zanedbatelné hodnoty. Oblast

s navýšenými hodnotami indexu Θ se v průběhu simulace chladnutí zvětšovala s tím, jak dochází k rozprostření teploty při ochlazení tkáně.

5.3 Závěr Části III

Porovnání výsledků numerického modelu s termografickým měřením konkrétního pacienta naznačuje, že numerický model splňuje požadavky kladené na přesnost. Rozložení teploty na povrchu se při porovnání maximálních možných dosažených hodnot v liší méně než o 1 % (0,24 °C). Shoda mezi měřením a simulacemi je zřejmá i při pohledu na tvar rozložení teplotního pole. Také při porovnání maximálních naměřených a simulovaných diferencí teploty bylo zjištěno, že při zohlednění snímkovací frekvence termokamery, simulátor poskytuje relevantní data.

Velikost naměřené rezistance se v modelech projeví ve velikosti výšky fyziologického roztoku. Ta ovlivňuje model již při simulaci ustáleného stavu. Rozdíly v počáteční teplotě na obrázcích 5.6 a 5.7. jsou ovšem dány polohou bodu, kde byla odebírána data. Jak lze vidět na obrázku D.7, maximální nárůst teploty je se snižující se vrstvou fyz. roztoku lokalizován blíže povrchu. Ten je po simulaci ustáleného stavu nejchaldnější, a tudíž je na grafech uvedená nejmenší počáteční teplota u modelu pro nejvyšší rezistanci.

Simulace ukazují, že velikost ohřevu je taktéž spjatá s velikostí rezistance. Nejvyšších teplot bylo v obou zkoumaných prostředích dosahováno v modelu pro nejvyšší rezistanci, u kterého bylo pozorováno přesáhnutí prahu 39 °C. Tyto teploty byly ovšem převážně lokalizovány ve vrstvě fyz. roztoku. Maximální čas, po který setrvávají v šedé hmotě mozkové nepřesahuje 45 ms a zasahují zde minimální objemy. Ohřev mozkové hmoty byl patrný také v oblasti styku s kuličkovými elektrodami, a to po jejich obvodu. V porovnání s maximálními naměřenými teplotami a při pohledu na rozložení buněčného poškození v modelu (Obr. 5.8), lze ovšem tyto tepelné účinky na mozkovou tkáň považovat za nepodstatné.

Chladnutí po ukončení simulace ohřevu je zpočátku velice rychlé a vzniklé teplo se ve všech modelech téměř vytrácí během prvních několika vteřin. Mozková tkáň chladne v porovnání s fyz. roztokem pomaleji. Během 20 vteřin simulace chladnutí pak v modelech dochází k postupnému ustalování teploty zpět na počáteční hodnoty před stimulací. Nejdéle trvalo ustálení teploty v modelu pro nejvyšší rezistanci vzhledem k vysokým, počátečním hodnotám ohřevu.

Výsledky analýzy buněčného poškození tkáně indikují, že v prostředí šedé hmoty mozkové vlivem krátkodobého navýšení teploty nedochází k usmrcení buněk. Na základě výsledků Arrheniova integrálního modelu lze konstatovat, že nejvyšší dosažené hodnoty jsou opět lokalizované na rozhraní s vrstvou fyz. roztoku, což potvrzuje, že buněčné poškození je spjaté s teplotními změnami v numerickém modelu.

6 Část IV: Tvorba modelu se subdurálními elektrodami

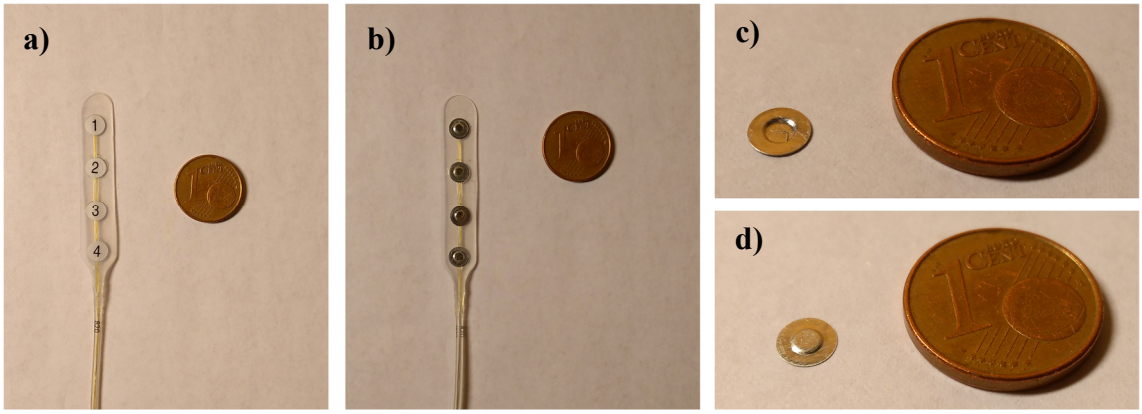
Při návrhu a tvorbě modelu se subdurálními elektrodami bylo využito poznatků zjištěných v Částech I a II. V následujícím textu budou detailně popsány pouze údaje specifické pro model subdurálních elektrod. Pro ověření tepelných účinků budou vytvořeny dvě modelové situace: subdurální strip přiložený na povrchu mozkové tkáně (ve styku s okolním prostředím) a subdurální strip zavedený pod durou mater mimo oblast kraniotomie.

Jak v případě stripu umístěného na povrchu mozku, tak v případě stripu pod durou mater, bude provedena simulace s nastaveným proudem 100 mA pro nejvyšší (Ω_{MAX} = 2050,00 Ω) a mediánovou (Ω_{MED} = 1472,92 Ω) rezistanci. Veškeré naměřené hodnoty jsou uvedeny v příloze A (tabulka A.4).

Pro porovnání výsledků modelů s reálnou předlohou nebyla naměřena žádná data, tudíž se tato kapitola omezí pouze na vyhodnocení poznatků získaných ze simulací. Vyhodnoceno bude rozložení teplotního pole, maximální dosahované teploty, zahřátý objem nad 39 °C (nejkritičtější práh pro buněčné poškození mozku), průběh chladnutí a buněčné poškození biologické tkáně.

6.1 Geometrie

Model byl tvořen mozkovými tkáněmi o stejných rozměrech uvedených v Části I. Nově vytvořená prostředí zahrnovala subdurální elektrody, silikonový strip a duru mater. Části subdurálního modelu jsou zobrazeny na Obr. 6.2.

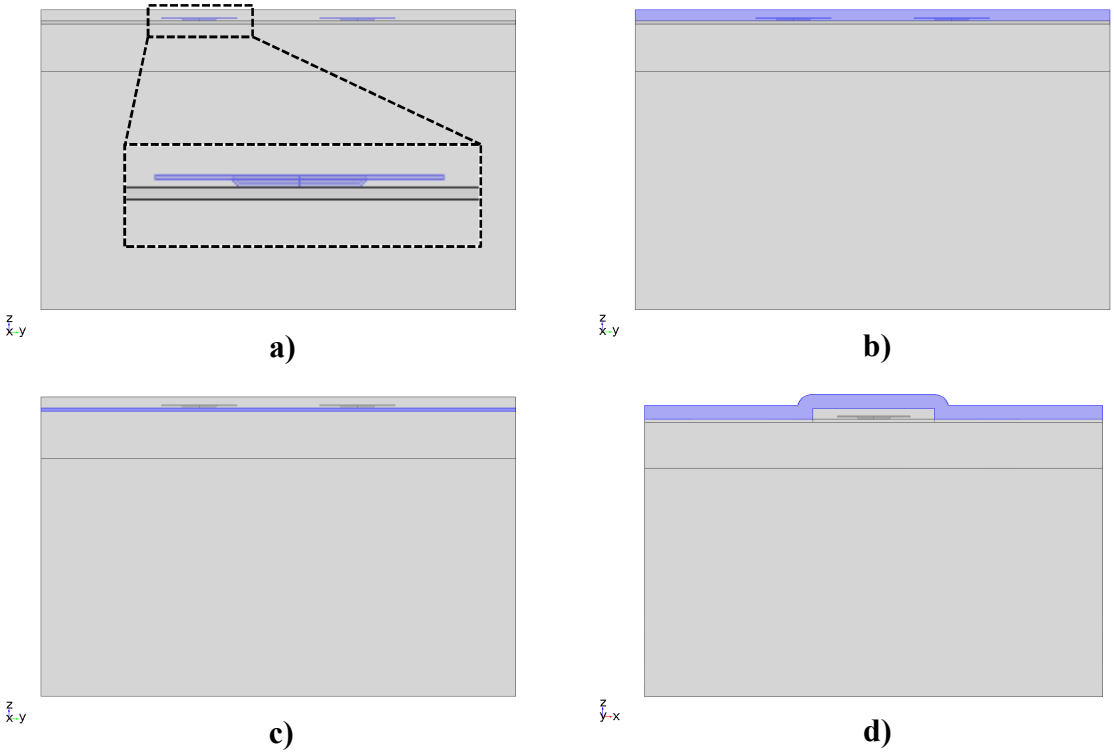


Obr. 6.1: Subdurální strip se čtyřmi elektrodami pohled shora (a), zdola (b), pohled na subdurální elektrodu shora (c) a zdola (d).

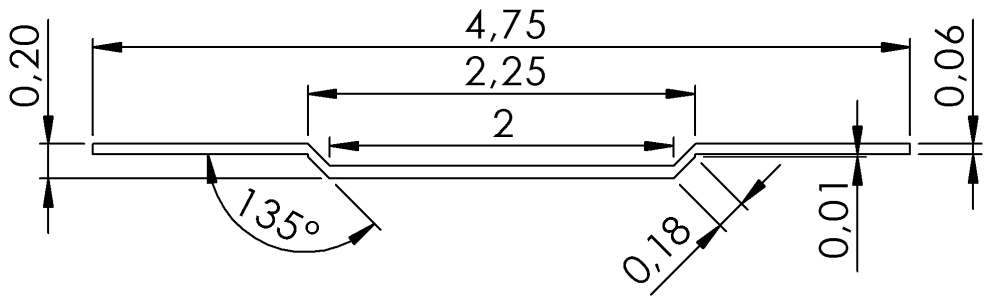
Subdurální elektrody mají diskovitý tvar s prolisovaným středem a jsou celé zalité v silikonové pryži vyjma spodní hrany disku, která je v kontaktu se stimulovanou tkání.

Namodelovaný subdurální strip obsahoval dvě elektrody. Rozměry stripu a elektrod byly předem ověřeny na reálné předloze (Obr. 6.1) a jsou uvedeny na Obrázcích 6.3 až 6.5.

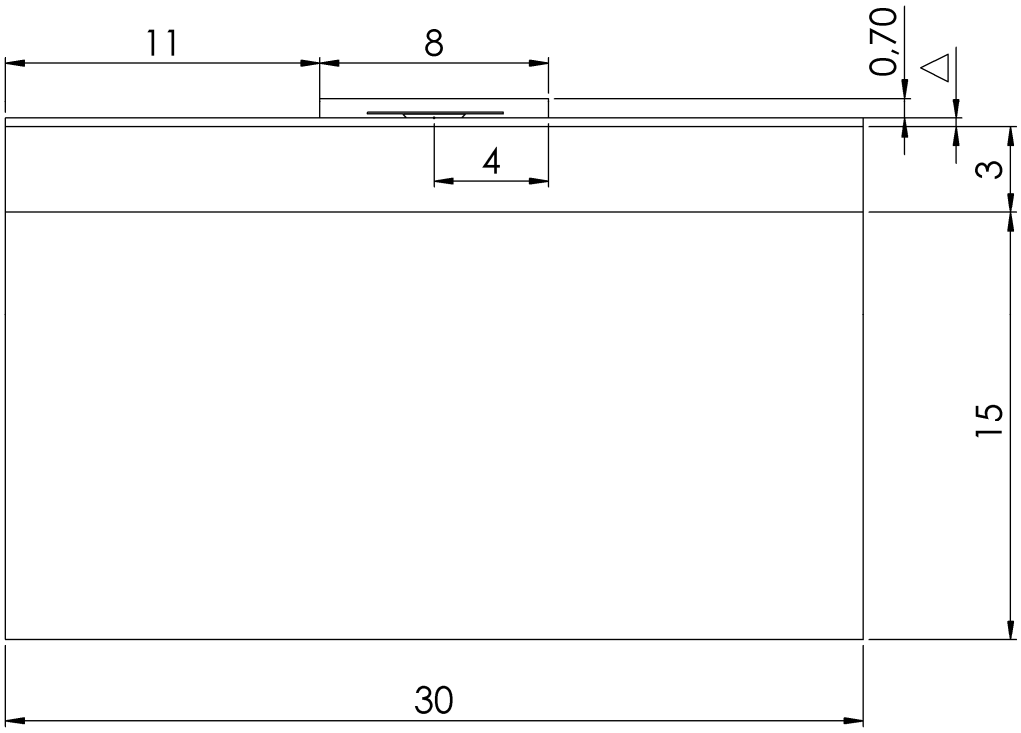
Elektrody byly vytvořeny pomocí válce a funkce Chamfer, která posloužila ke zkosení hran u spodní části elektrod a v prolisovaném středu. Strip byl vytvořen za pomoci kvádru. Vrstva fyziologického roztoku byla vytvořena tak, aby pokrývala celou plochu šedé hmoty. V případě modelu, simulujícího zasunutí stripu pod duru mater, byl celý povrch pokrytý vrstvou dury mater o tloušťce 0,9 mm [94].



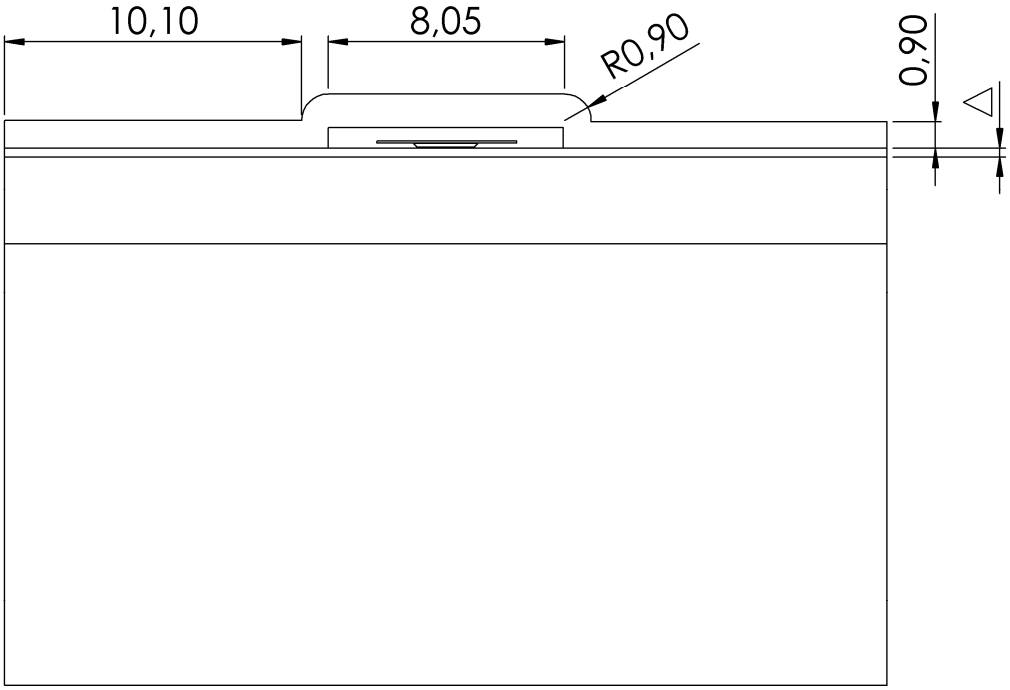
Obr. 6.2: Části numerického modelu se subdurálními elektrodami. Zvýrazněná je pouze nová či upravená geometrie oproti předchozím modelům. Jedná se o subdurální elektrody (a), silikon (b), fyziologický roztok pokrývající celou mozkovou tkáň (c) a duru mater (d). Prostředí šedé a bílé hmoty mozkové zůstaly zachovány.



Obr. 6.3: Zjednodušený nákres rozměrů subdurálních elektrod, podélný řez elektrodou (rovina yz). Všechny uvedené rozměry jsou v milimetrech.

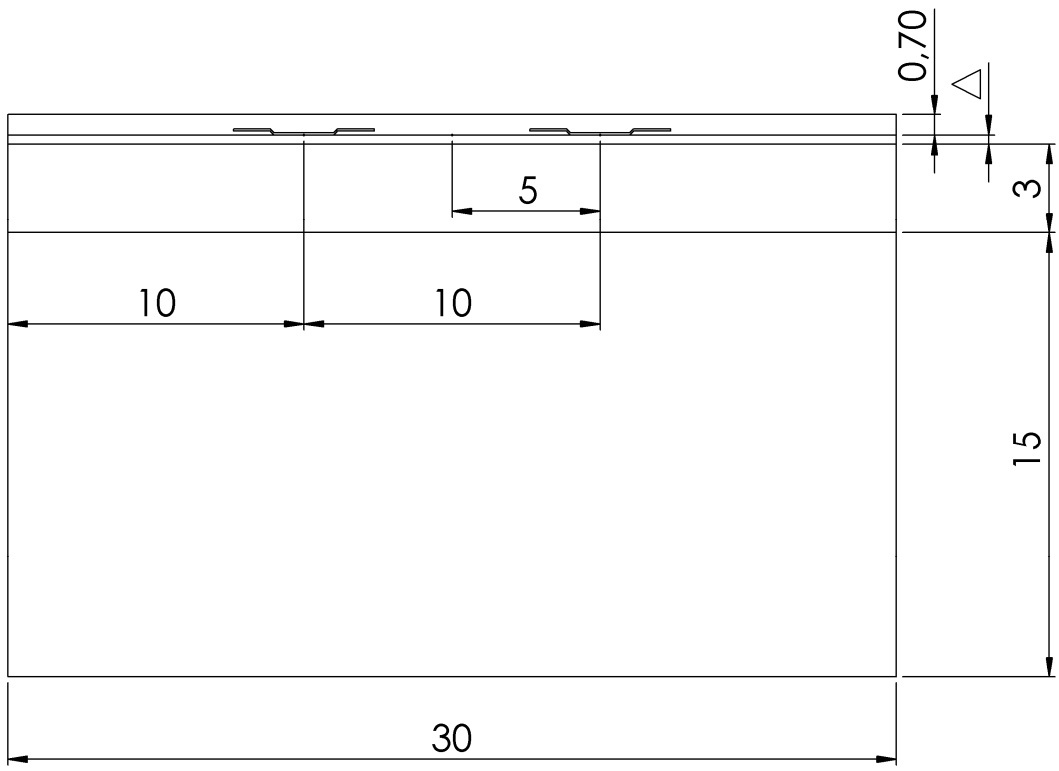


a)



b)

Obr. 6.4: Zjednodušený nákres rozměrů numerického modelu se subdurálními elektrodami, pohled zepředu (rovina xz). Jedná se o model se stripem přiloženým na povrchu (a) a model se stripem pod durou mater (b), u kterého jsou vyznačeny pouze rozměry odlišné od předchozího modelu. Znak Δ označuje proměnnou vrstvu fyziologického roztoku. Veškeré uvedené rozměry jsou v milimetrech.



Obr. 6.5: Zjednodušený nákres rozměrů numerického modelu se subdurální elektrodami (rovina yz). Jedná se o model se stripem přiloženým na povrchu. Znak Δ označuje proměnnou vrstvu fyzioloického roztoku. Veškeré uvedené rozměry jsou v milimetrech.

Velikost vrstvy fyz. roztoku byla odhadnuta stejným postupem, který je uveden v Části II. Také u modelů se subdurálními elektrodami byla simulovaná data nejlépe proložena funkcí Rational. Kompletní hodnoty jsou uvedeny v příloze C (tabulka C.1). Nastavení velikosti vrstvy pro všechny 4 případy je shrnuto v tabulce 6.1.

Tabulka 6.1: Výška fyziologického roztoku u modelů subdurálních elektrod.

Model		Rezistance (Ω)	Výkon (W)	Výška fyz. roztoku (mm)
Strip na vzduchu	Ω_{MAX}	2050,00	2,65	0,217
	Ω_{MED}	1472,92	1,90	0,361
Strip pod durou	Ω_{MAX}	2050,00	2,65	0,193
	Ω_{MED}	1472,92	1,90	0,327

6.2 Materiálové vlastnosti

Nastavení materiálových vlastností mozkových tkání a fyziologického roztoku zůstalo shodné jako v případě modelu s kuličkovými elektrodami. Subdurálním elektrodám byl nastaven materiál platiny z materiálové knihovny softwaru COMSOL [90], podobně jako v případě silikonového stripu. Ten bylo ovšem ještě třeba

doplnit o dielektrické parametry (relativní permitivitu a vodivost [95]). Konstanty pro duru mater byly přejaty z databáze IT'IS foundation, včetně eklektické vodivosti. U žádného z těchto nově zadaných prostředí nebyla uvažována teplotní závislost materiálových vlastností. Shrnutí použitých konstant je uvedeno v tabulce 6.2.

Tabulka 6.2: Materiálové vlastnosti nově namodelovaných prostředí. Konstanty jsou uváděny pro počáteční teplotu.

Prostředí	Dura mater	Silikon	Platina
$T_{počáteční}$ (°C)	36,7	35,0	35,0
σ (S·m^{-1})	0,50	7,63·10^{-14}	8,43·10^{6}
ε_r (-)	7,63·10^{3}	20,80	1,00
C (J·kg^{-1}·K^{-1})	3364,00	1802,90	132,98
k (W·m^{-1}·K^{-1})	0,44	0,26	71,53
ρ (kg·m^{-3})	1174,00	1264,20	21 379,74
ω (s^{-1})	7,44·10^{-3}	-	-
Q_{met} (W·m^{-3})	6914,90	-	-

6.3 Elektrická a teplotní simulace

Podmínky pro aktivní a zpětnou elektrodu byly nastaveny na svrchní plochu disku subdurálních elektrod. Stimulace byla bipolární a nastavení rozhraní Electric Currents se v ničem nelišilo od Části I.

V rámci modelu stripu, umístěného na mozkové tkáni, bylo v rozhraní Bioheat Transfer ponecháno veškeré nastavení počátečních teplot a podmínek. Počáteční teplota silikonového stripu a elektrod byla nastavena jako 35 °C. Součinitel přestupu tepla pro silikon byl zvolen jako 5 W·m^{-2}·K^{-1}. Pro fyziologický roztok bylo znovu využito nastavení volné konvekce na základě rozměrů vrstvy vystavené okolnímu prostředí. Emisivita silikonového stripu byla zvolena jako $\mathcal{E}_{silikon}$ = 0,9.

Model se stripem pod durou byl od okolního prostředí tepelně izolován nastavením Dirichletovy podmínky 36,7 °C na svrchní plochu dury mater, kde se předpokládá nulový gradient teploty mezi arteriální krví a povrchem mozku. U tohoto modelu nebyly uvažovány ztráty tepla radiací a konvektivním tepelným tokem.

6.4 Diskretizační síť a studie

Nastavení diskretizační sítě bylo pro elektrody a mozkovou tkáň ponecháno shodné jako v Části I. U fyziologického roztoku, nacházejícího se mimo subdurální strip, byla

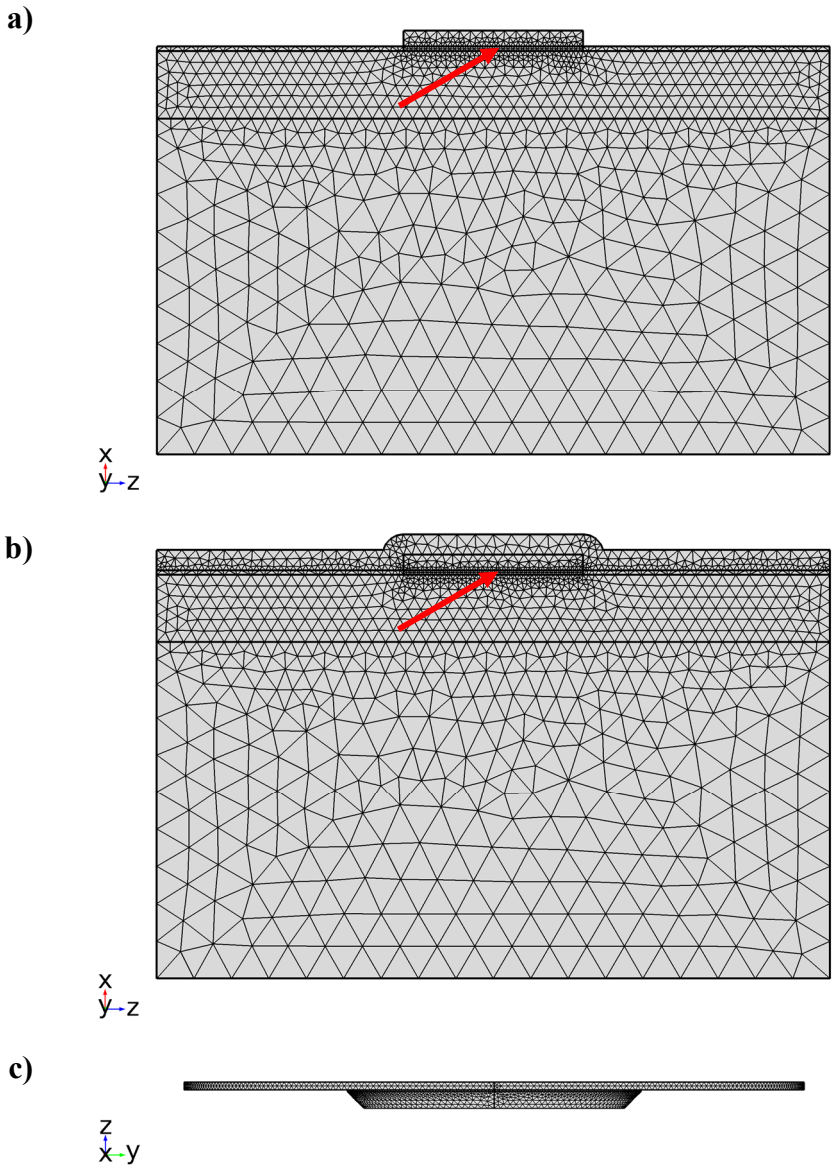
vytvořena méně kvalitnější výpočetní síť, jelikož zde nedochází k výrazným změnám v rozložení teploty. Silikon a dura byly diskretizovány s využitím přednastavené možnosti Finer. Počet elementů a DOF se lišil dle velikosti vrstvy fyz. roztoku a dle přítomnosti dury. Charakteristiky diskretizační sítě jsou uvedeny v tabulce 6.3 a 6.4. Ukázka zhotovené sítě je pak zobrazena na Obr. 6.6. Nastavení studií a vyhodnocení výsledků proběhlo shodně jako v případě modelu kuličkových elektrod.

Tabulka 6.3: Parametry diskretizační sítě pro nově namodelovaná prostředí.

Prostředí	Nastavení	Maximální velikost prvku (mm)	Minimální velikost prvku (mm)
Subdurální elektrody	Manuální	0,05	0,005
Fyz. roztok pod stripem	Extremely Fine	0,60	0,006
Fyz. roztok mimo strip	Finer	1,65	0,120
Silikon	Finer	1,65	0,120
Dura mater	Finer	1,65	0,120

Tabulka 6.4: Souhrnné charakteristiky diskretizační sítě modelů se subdurálními elektrodami.

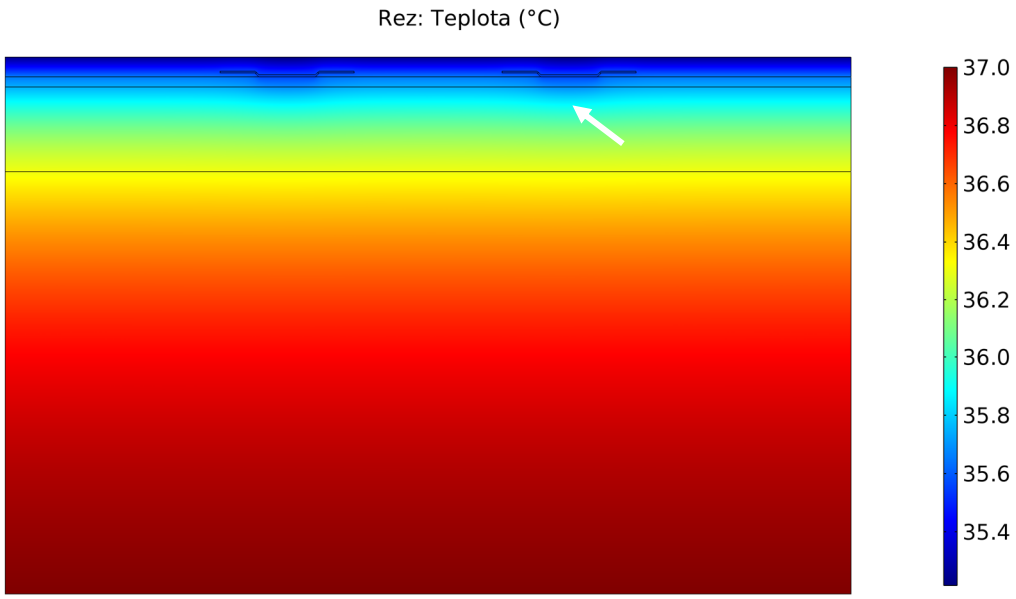
Model		Objem sítě (mm^3)	Počet elementů (-)	Počet DOF (-)
Strip na vzduchu	Ω_{MAX}	16 560	1 401 920	3 794 897
	Ω_{MED}	16 690	1 239 749	3 569 471
Strip pod durou	Ω_{MAX}	17 380	1 653 576	4 446 597
	Ω_{MED}	17 500	1 332 100	3 577 529



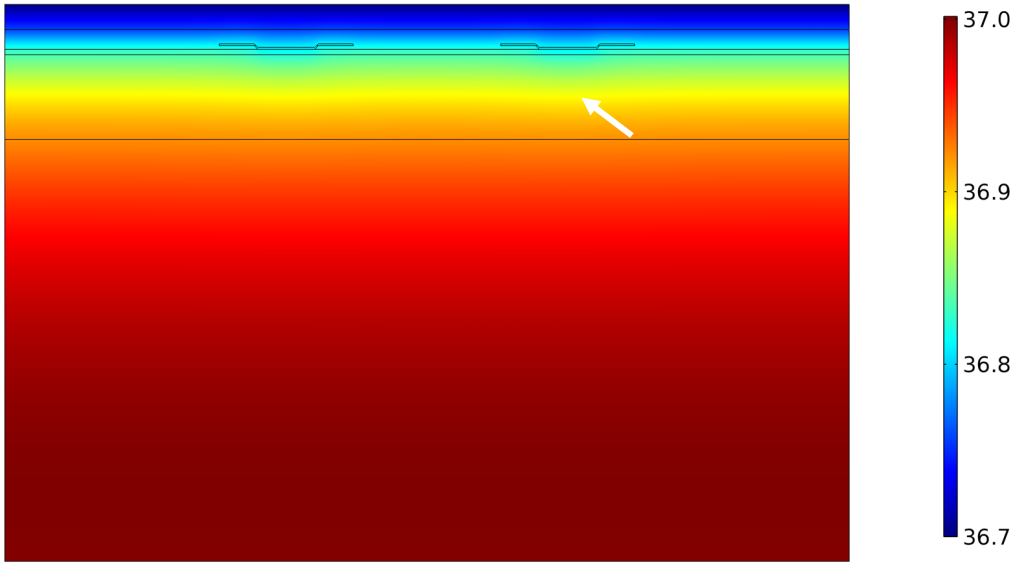
Obr. 6.6: Ukázka diskretizace modelů. Strip přiložený na mozkové tkáni (a), strip pod durou mater (b) a detail subdurálních elektrod (c). Šipka označuje hustější výpočetní síť ve fyziologickém roztoku pod subdurálním stripem.

6.5 Výsledky

Výsledky rozložení teploty po simulaci ustáleného stavu jsou zobrazeny na Obr. 6.7. Na obrázku lze pozorovat, že elektrody ve svém blízkém okolí mírně ovlivňují rozložení teploty v šedé hmotě mozkové a ve fyz. roztoku (označeno šipkou). Hlavním rozdílem mezi modely je, že v případě stripu zasunutého pod durou mater dochází k ustálení na vyšších hodnotách teploty.



a)

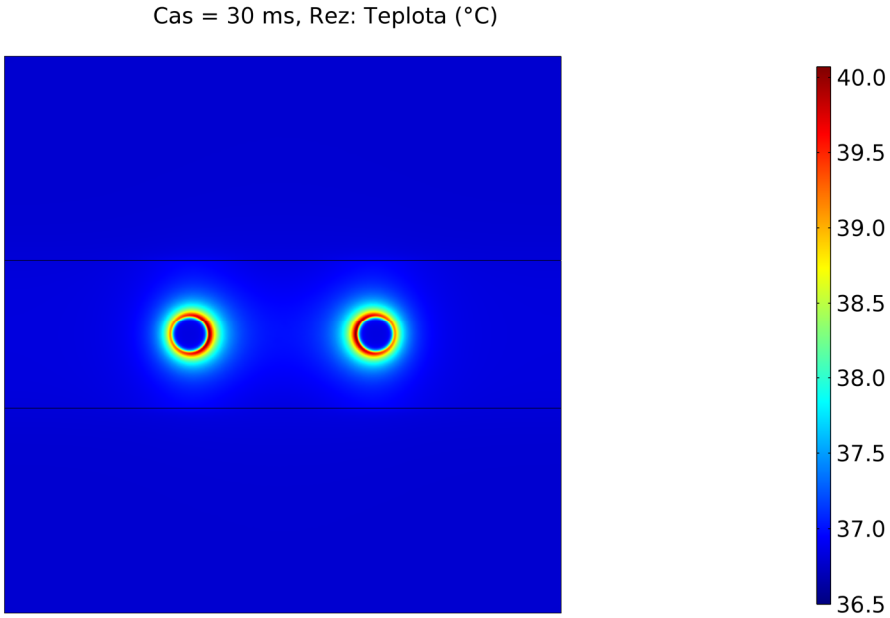


b)

Obr. 6.7: Rozložení teploty po simulaci ustáleného stavu v modelu se subdurálním stripem přiloženým na mozkové tkáni (a) a stripem zasunutým pod durou mater (b). Podélný řez modelem (rovina yz), jedná se o modely pro nejvyšší rezistanci.

Teploty na rozhraní šedé hmoty mozkové a fyz. roztoku se v případě stripu přiloženého na mozkovou tkáň ustálí mezi 35,60–35,70 °C a v případě stripu zasunutého pod durou mezi 36,81–36,83 °C. Na obrázku jsou uvedeny modely pro maximální rezistanci, v případě střední rezistance pak nedochází k výraznějším změnám v rozložení teplotního pole. Nejnižší teploty byly pozorovány na povrchu stripu vystaveného okolnímu prostředí. Zde docházelo k ochlazení až na úroveň 35,2 °C.

Tvar rozložení teploty mezi subdurálními elektrodami po stimulaci je zobrazen na obrázku 6.8. Na obrázku si lze povšimnout, že maximální teploty kopírují hranu elektrody na styku se stimulovaným prostředím. Ohřev je symetrický, kruhového tvaru a postupně klesá s narůstající vzdáleností od elektrod. Nejvýraznější nárůst teploty se odehrává podél jejich protilehlých hran. Shodný tvar rozložení teploty byl pozorován ve všech ostatních modelech se subdurálním stripem. Ohřev uvnitř numerických modelů je pak patrný z obrázků E.1 až E.10 (příloha E). Je zřejmé, že nárůst tepoty se projevuje v celé vrstvě fyz. roztoku mezi elektrodami a zasahuje také do silikonového stripu a šedé hmoty mozkové. Minoritní nárůst teploty byl také pozorován v samotných stimulačních elektrodách.



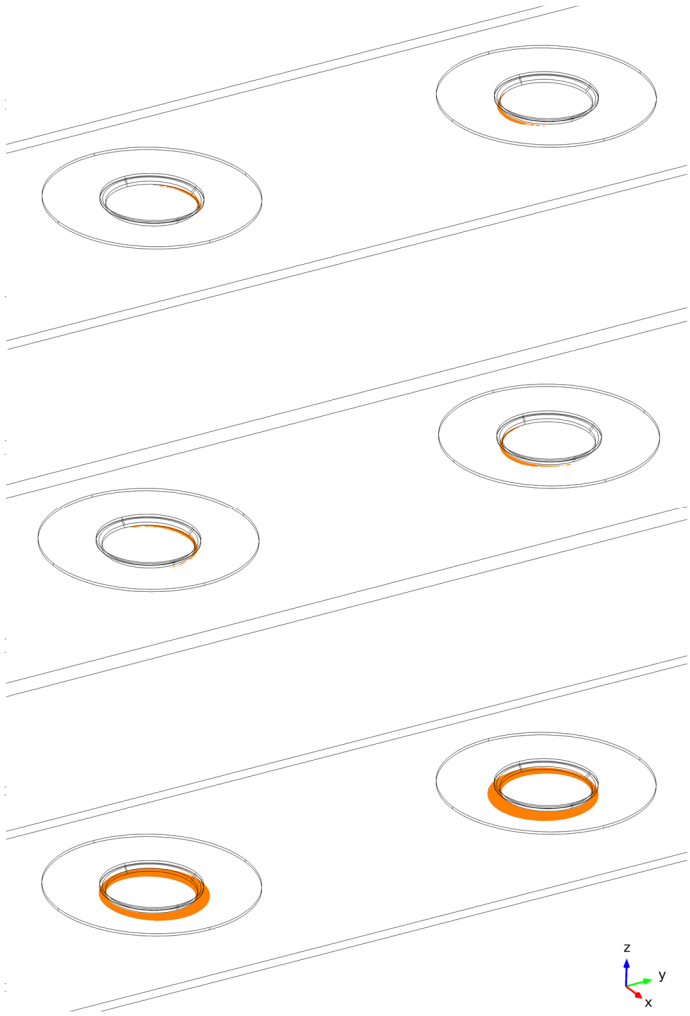
Obr. 6.8: Rozložení teplotního pole na konci simulace ohřevu u modelu se stripem pod durou mater (Ω_{MAX}). Řez vrstvou fyz. roztoku (rovina yx), vizualizace nárůstu teploty v modelu.

Souhrnné informace ze simulace ohřevu pro všechny subdurální modely jsou uvedeny v tabulce 6.5. Nejvyšší diference byly dosahovány v modelech se stripem pod durou mater a to v obou hodnocených prostředích. Navýšení teploty ve fyz. roztoku bylo v maximu téměř o 4 °C a v šedé hmotě o 1,6 °C. Hranice 39 °C nebyla překročena pouze v případě modelu se stripem přiloženým na povrchu pro střední rezistanci. Zahřáté objemy nad stanovený práh byly pozorovány jen v prostředí fyz. roztoku a nikoliv v šedé hmotě mozkové. Největší zaznamenaný objem, kde teploty překračovaly 39 °C, byl pozorován v modelu se stripem pod durou mater (Ω_{MAX}) a činil 0,357 mm^3. Vizuální porovnání těchto objemů je zobrazeno na Obr. 6.9.

Tabulka 6.5: Souhrnné informace popisující ohřev v numerických modelech se subdurálními elektrodami ve fyziologickém roztoku (Fyz. r.) a šedé hmotě mozkové (SH).

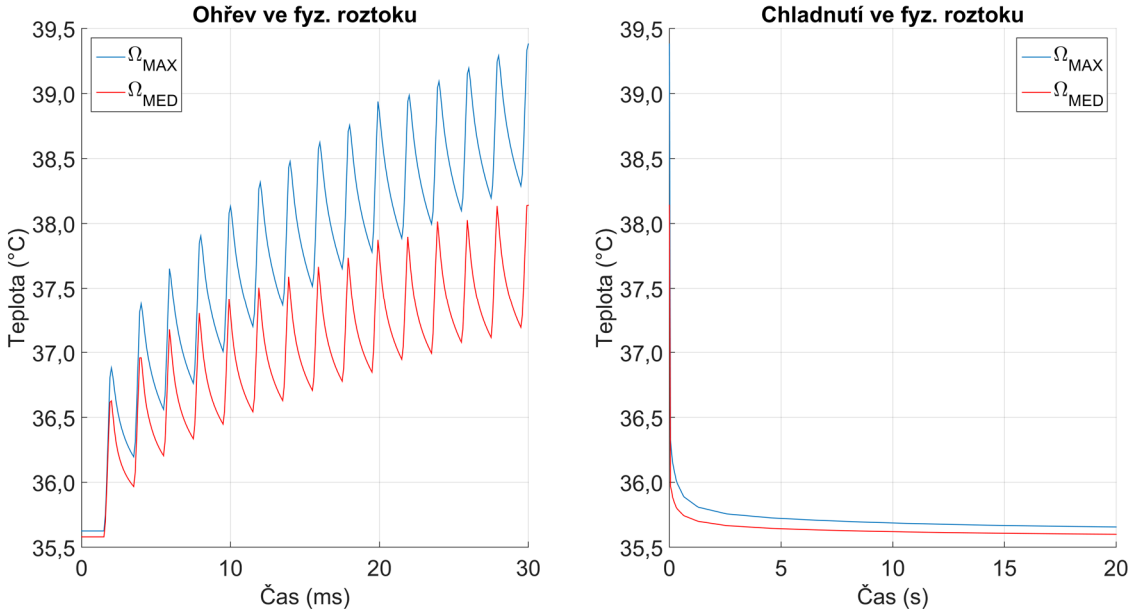
Parametr		**Model**			
		Strip přiložený na povrchu		Strip pod durou mater	
		Ω_{MAX}	Ω_{MED}	Ω_{MAX}	Ω_{MED}
T_{Max} **(°C)**	Fyz. r.	39,381	38,141	40,796	39,473
	SH	37,051	36,156	38,435	37,371
Maximální diference (°C)	Fyz. r.	3,756	2,561	3,979	2,659
	SH	1,341	0,445	1,606	0,542
Objem > 39 °C (mm³)	Fyz. r.	0,006	0,000	0,357	0,139
	SH	0,000	0,000	0,000	0,000
ΔT po jednom pulzu (°C)*	Fyz. r.	1,113 ± 0,052	0,980 ± 0,033	1,034 ± 0,047	0,958 ± 0,034
	SH	0,094 ± 0,005	0,034 ± 0,002	0,116 ± 0,005	0,038 ± 0,001

*Hodnoty ΔT po jednom stimulačním pulzu jsou uváděny jako průměr ± směrodatná odchylka určené ze všech 15 skokových navýšení teploty.

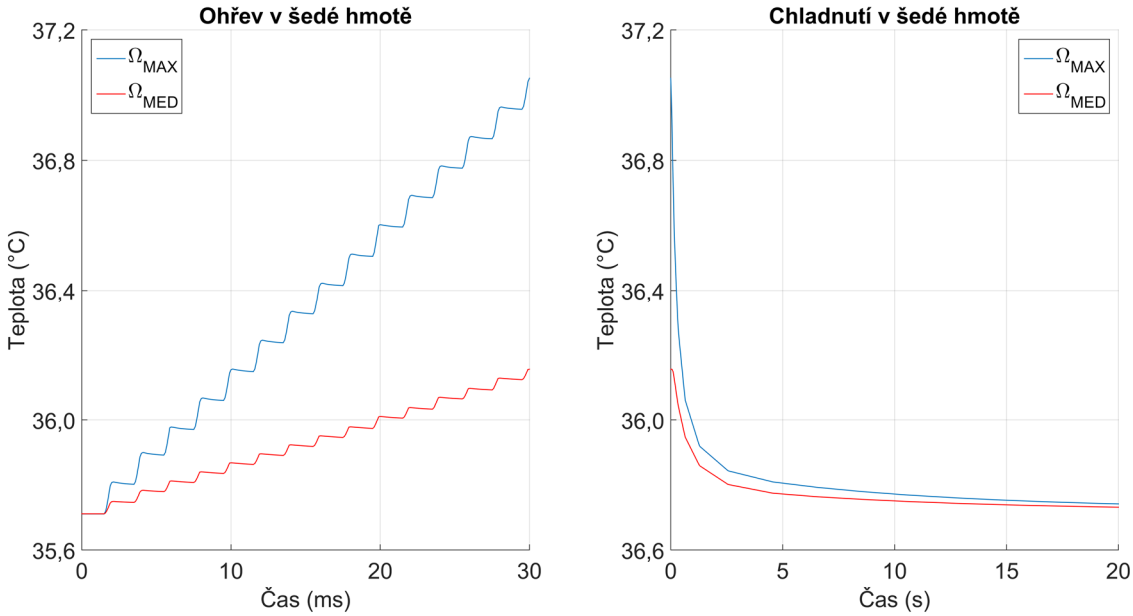


Obr. 6.9: Zvýraznění objemu překračujícího teplotní práh 39 °C v čase 30 ms, odshora: model se stripem přiloženým na povrchu pro Ω_{MAX}, model se stripem pod durou mater pro Ω_{MED}, a nakonec model se stripem pod durou mater pro Ω_{MAX}.

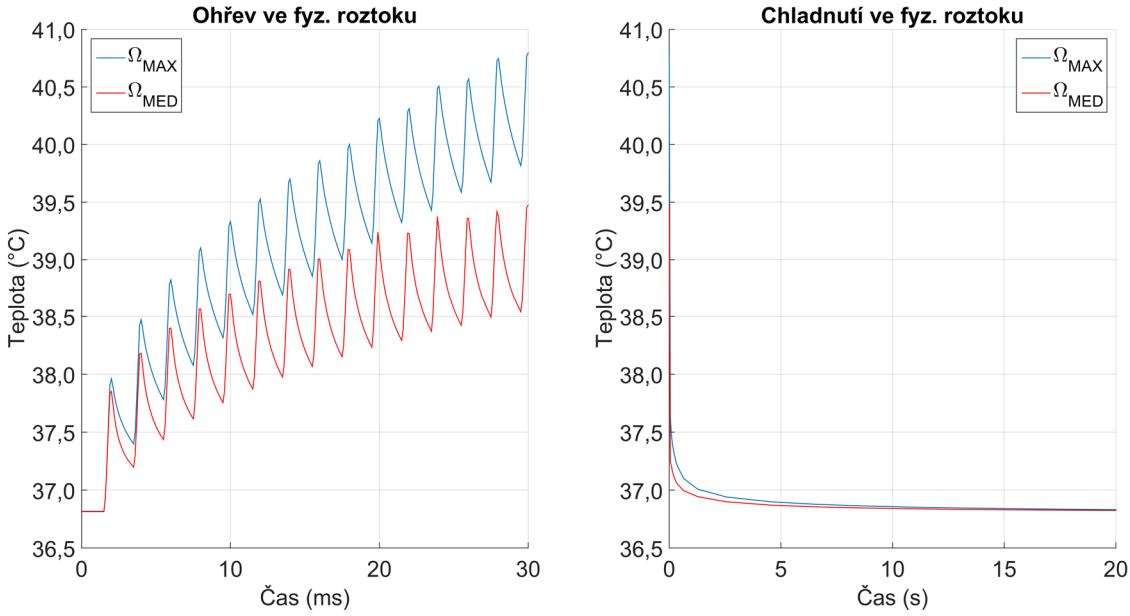
Nárůst teploty po jednom pulzu se v prostředí fyz. roztoku pohyboval na hodnotě 1 °C. Je zřejmé, že v modelech se stripem přiloženým na povrchu byly nárůsty teploty v této vrstvě intenzivnější. Naopak v šedé hmotě mozkové docházelo po aplikaci jednoho pulzu k vyššímu nárůstu teploty v modelech se stripem pod durou. Průběhy ohřevů a chladnutí těchto prostředí jsou zobrazeny na obrázcích 6.10 až 6.13.



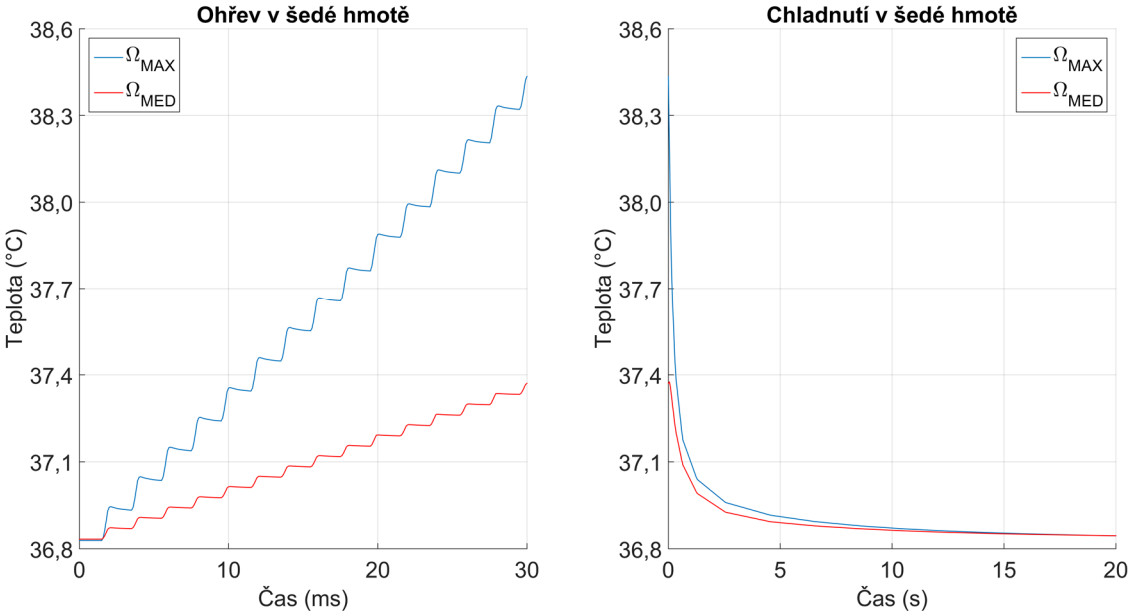
Obr. 6.10: Průběh ohřevu a chladnutí ve fyz. roztoku pro modely se subdurálním stripem přiloženým na povrchu.



Obr. 6.11: Průběh ohřevu a chladnutí v šedé hmotě pro modely se subdurálním stripem přiloženým na povrchu.



Obr. 6.12: Průběh ohřevu a chladnutí ve fyz. roztoku pro modely se subdurálním stripem pod durou mater.



Obr. 6.13: Průběh ohřevu a chladnutí v šedé hmotě pro modely se subdurálním stripem pod durou mater.

Z výše uvedených obrázků je patrné, že v prostředí fyz. roztoku s každým pulzem dochází k prudkému nárůstu teploty, který je následován rychlým ochlazením. Hodnoty ΔT po jednom pulzu ve fyz. roztoku na konci stimulace mírně klesají. Je zřejmé, že celkový průběh neodpovídá lineárnímu nárůstu, který byl u subdurálních modelů pozorován v šedé hmotě mozkové. Trend křivek ohřevu ve fyz. roztoku lze lépe vyjádřit pomocí narůstající exponenciály (viz obrázky E.11 a E.12, příloha E).

V modelu se stripem přiloženým na povchu (Ω_{MAX}) byla překonána hranice 39 °C v době 12. pulzu. Vlivem rychlého ochlazení však docházelo k okamžitému poklesu teploty pod tuto hranici. Celkový čas, po který se ve fyz. roztoku tohoto modelu nacházely teploty vyšší než 39 °C, byl 7,42 ms včetně simulace chlazení (z toho 1,19 ms při simulaci ohřevu). Další modely, ve kterých docházelo k nárůstům teploty nad stanovený práh byly oba modely se stripem pod durou. V modelu Ω_{MED} bylo poprvé dosaženo této teploty s koncem 8. pulzu. Doba, po kterou ohřev nad 39 °C v prostředí fyz. roztoku přetrvával, činila 13,49 ms (z toho 2,89 ms při simulaci ohřevu). Pouze v případě modleu Ω_{MAX} byla při simulaci ohřevu prahová hranice trvale přesažena a to krátce po 8. pulzu. K jejímu prvotnímu překonání ovšem došlo již po 4. pulzu. Celkem byla tato teplota v modelu pozorována po dobu 45,92 ms (z toho 17,62 ms při simulaci ohřevu).

Podobně jako v případě chladnutí modelů s kuličkovými elektrodami, ani zde nebylo vhodné proložit simulovaná data klesající exponenciální křivkou (zvláště pak data získaná z prostředí fyz. roztoku). Shrnutí průběhu chladnutí v jednotlivých modelech je po vzoru kuličkových elektrod uvedeno v tabulce 6.6.

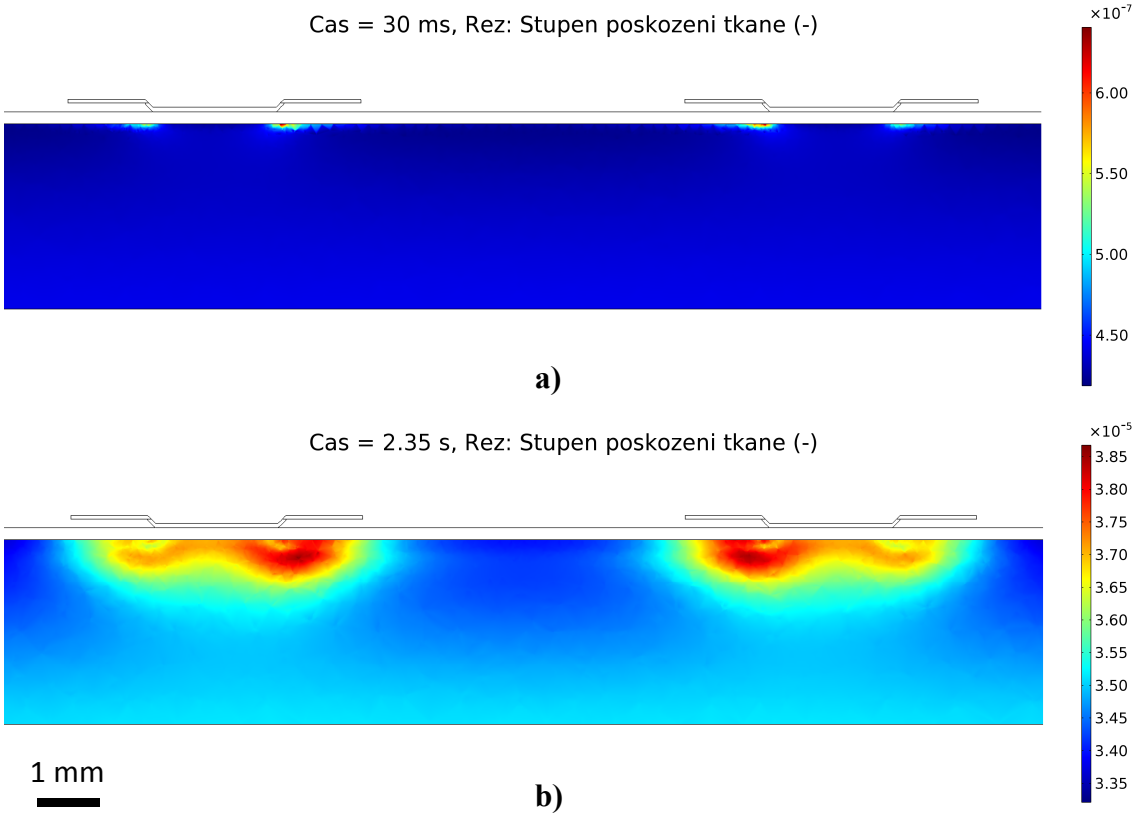
Tabulka 6.6: Chladnutí v numerických modelech se subdurálními elektrodami vyjádřené pomocí procentuálního poklesu ohřevu.

Model			Pokles na 50 %		Pokles na 10 %		Pokles na 5 %	
			Čas (s)	T (°C)	Čas (s)	Čas (s)	T (°C)	Čas (s)
Strip na povrchu	Ω_{MAX}	Fyz. r.	0,031	37,503	0,335	36,001	1,276	35,813
		SH	0,265	36,380	2,536	35,845	8,830	35,778
	Ω_{MED}	Fyz. r.	0,030	36,860	0,241	35,835	1,163	35,707
		SH	0,738	35,934	8,510	35,756	18,460	35,733
Strip pod durou	Ω_{MAX}	Fyz. r.	0,031	38,807	0,347	37,217	1,223	37,016
		SH	0,199	37,632	3,104	36,989	5,185	36,909
	Ω_{MED}	Fyz. r.	0,030	38,143	0,283	37,080	1,232	36,947
		SH	0,618	37,100	5,358	36,888	11,085	36,860

Chladnutí ve vrstvě fyz. roztoku nastává okamžitě, pokles ohřevu na 5 % je pozorován do 1,2–1,3 vteřiny a k ustálení teploty dochází přibližně od 15 s. Zdá se, že k rychlejšímu chladnutí roztoku dochází v modelech pro střední rezistanci. V šedé hmotě mozkové dochází v porovnání s fyz. roztokem k pozvolnějšímu poklesu teploty a naprosté ustálení není pozorováno ani na konci simulace. Zvláště pak v modelech pro střední rezistanci je průběh chladnutí tkáně výrazně pomalejší. K poklesu ohřevu na 5 % dochází až po 11 vteřinách (strip pod durou) respektive po 18 vteřinách (strip přiložený na povrchu).

Ukázka výsledků Arrheniova integrálu je uvedena na obrázku 6.14. Jedná se o model stripu pod durou mater (Ω_{MAX}), ve kterém bylo dosahováno nejvyšších hodnot Θ. Jak lze vidět na obrázku, ovlivnění tkáně ihned po konci stimulace je menší než v průběhu simulace chladnutí, kdy dochází k rozprostření teplot v modelu. Nejvyšší hodnoty

Θ se objevují v blízkosti elektrod. Řádově shodné výsledky byly dosahovány taktéž v modelech, kde docházelo k přesáhnutí prahu 39 °C ve fyz. roztoku.



Obr. 6.14: Ukázka výsledků buněčného poškození v modelu se stripem pod durou mater pro maximální rezistanci, detail na stimulační elektrody (rovina yz). Výsledky byly získány ze simulace ohřevu (a) a chladnutí (b).

6.6 Závěr Části IV

V kapitole 6.5 byly uvedeny výsledky pro dvě modelové situace při stimulaci se subdurálními elektrodami – strip přiložený na mozkové tkáni, který byl v kontaktu s okolním prostředím a strip zasunutý pod dura mater mimo oblast kraniotomie. Vzhledem k odlišnému nastavení lze v modelech se stripem pod durou pozorovat ustálení teplot na vyšších hodnotách blízkých bazální teplotě. V případě modelů, které byly vystaveny okolnímu prostředí dochází ke snížení teploty na povrchu stripu o 1,8 °C. V přilehlých vrstvách fyz. roztoku a šedé hmoty nacházejících se v blízkosti elektrod činí pokles přibližně 1,4 °C. V porovnání s modely kuličkových elektrod (pokles až o 2,5 °C) se jedná o menší rozdíly, což lze přisuzovat především odlišné geometrii a tepelným vlastnostem silikonového stripu. Rozložení teplotního pole ve fyz. roztoku a šedé hmotě je subdurálními elektrodami ovlivněno v menší míře než v případě přiložených kuliček.

Dosahované teplotní změny se opět různí v závislosti na měnící se výšce fyz. roztoku. Nejvyšší diference oproti počátečnímu stavu byly pozorovány v případě maximálních

rezistancí, kdy byla vrstva fyz. roztoku nejmenší. K vyšším teplotním nárůstům docházelo v modelech se stripem zasunutým pod durou mater. Rozložení ohřevu v modelech bylo závislé na geometrii elektrod a maximální teplotní změny se odehrávaly ve vrstvě fyz. roztoku. Na rozdíl od modelů kuličkových elektrod nebyla v prostředí šedé hmoty mozkové ani v jednom případě překonána prahová hodnota 39 °C. K jejímu překročení docházelo pouze v prostředí fyz. roztoku, a to po kratší dobu, než tomu bylo v případě stimulace s kuličkovými elektrodami.

U modelů se stripem přiloženým na povrchu byly v prostředí fyz. roztoku pozorovány vyšší ΔT po jednom pulzu, ovšem výsledné navýšení teploty bylo v této vrstvě menší v porovnání s modely se stripem pod durou mater. To poukazuje na fakt, že v modelech, kde byl subdurální strip ve styku s vnějším prostředím dochází ve vrstvě fyz. roztoku k intenzivnějšímu chladnutí mezi jednotlivými pulzy.

Průběh ohřevu ve vrstvě fyz. roztoku se výrazně liší od doposud pozorovaných křivek. V případě modelů se subdurálními elektrodami vykazuje ohřev v tomto prostředí exponenciální trend, přičemž ostatní křivky odpovídají v tomto krátkém časovém úseku lineárnímu nárůstu.

Chladnutí ve fyziologickém roztoku a šedé hmotě se liší. Zatímco ve fyz. roztoku dochází k okamžitému poklesu maximálních teplot a na konci simulace je pozorováno ustálení teploty, v prostředí šedé hmoty je pokles pozvolný a k úplnému ustálení teplot v rámci 20 vteřinové simulace chladnutí nedocházelo (na rozdíl od modelů pro kuličkové elektrody).

Riziko buněčného poškození je zanedbatelné, jelikož se hodnota Θ pohybuje na úrovni maximálně 10^{-5}, což jsou ovšem o řád vyšší hodnoty, než které byly pozorovány v případě kuličkových elektrod. Znovu platí, že tvar rozložení pole buněčného poškození je spjatý s teplotními změnami v modelu.

7 Diskuse

Hlavním výsledkem simulací je, že teploty dosahované ve tkáni šedé hmoty mozkové po aplikaci ESM paradigma o amplitudě 100 mA nenaznačují riziko úmrtí nervových buněk. Analýzou výsledků Arrheniova integrálního modelu bylo zjištěno, že hodnota poškození biologické tkáně se po aplikaci jednoho stimulačního impulzu pohybovala maximálně v řádu 10^{-5}, což jsou z hlediska buněčného poškození zanedbatelné hodnoty. V numerických modelech bylo dále stěžejní určení maximální dosažené teploty, která byla hodnocena vzhledem ke 39 °C, což je nejpřísnější teplotní práh, kdy lze pozorovat ovlivnění mozkových funkcí. Tento práh byl v šedé hmotě mozkové překonán pouze v jednom z celkově sedmi vyhodnocených modelů v Částech III a IV. Jednalo se o model s kuličkovými elektrodami pro maximální naměřenou rezistanci, kde činilo dosažené maximum téměř 41 °C. Při vystavení mozkové tkáně takovýmto hodnotám teploty již může dojít k nenávratnému poškození buněk [38]. Z objemové analýzy ovšem vyplývá, že oblast zahřáté tkáně, kde jsou přesahovány teploty schopné ovlivnit funkce nervových buněk, dosahuje velice malých objemů v řádu 10^{-3} mm^3. Z těchto výsledků je patrné, že maximální teplota v šedé hmotě určená simulátorem je ojedinělým extrémem, který se ve stimulované tkáni nevyskytuje ve větší míře. Navíc, chladnutí tkáně po odeznění stimulačního impulzu nastává okamžitě a teploty indikující riziko buněčného poškození se v šedé hmotě objevují pouze po dobu 45 ms. Největší teplotní nárůst v šedé hmotě byl pozorován na rozhraní se zahřátou vrstvou fyziologického roztoku, kdy teplo do šedé kůry proniká mechanismem tepelné kondukce. Konkrétně byly teploty vyšší než 39 °C pozorovány maximálně do hloubky 0,025 mm (25 μm). To značí, že se ohřev reálně projevuje pouze na úrovni zbylých mozkových obalů arachnoidei (20–130 μm [96]) a pia mater (přibližně 40–80 μm), které jsou v době stimulace na mozkové tkáni stále přítomné. Minoritní ohřevy mozkové tkáně jsou pak pozorovány hlouběji v okolí stimulačních elektrod a mohou zasahovat až do Layer I neokortexu (250–300 μm), která se skládá především z Cajal-Retzius buněk [23], což dále snižuje riziko poškození neuronů šedé hmoty a poukazuje na bezpečnost zkoumaného paradigma i při nejvyšších stimulačních amplitudách a naměřených rezistancích. Nežádoucí změny v mozkové tkáni (nekróza, leukostáza, zánětlivé změny a změny cévních stěn) pak nebyly odhaleny ani za pomoci histopatologického vyšetření resekátů provedeného ve FN v Motole, což je v souladu s výsledky zanedbatelného buněčného poškození vypočteného simulací.

Ověření numerických výpočtů bylo provedeno na základě porovnání s výsledky termografického měření povrchové teploty u pacienta ID6. Vzhledem k tomu, že kvůli přítomnosti silikonového stripu nebylo možné realizovat termografické měření u subdurálních elektrod, byla validace provedena pro model kuličkových elektrod, přičemž ověřené nastavení bylo ponecháno shodné i v dalších modelech. Daný subjekt byl vybrán na základě symetricity teplotního pole. Vzhledem k podobě termogramu

pacienta ID6 bylo předpokládáno, že podmínky, které v době stimulace panovaly na povrchu mozkové tkáně, nejlépe odpovídají navržené geometrii modelu. Rozložení teploty na povrchu vypočtené simulátorem má symetrický tvar, což lze pozorovat také na termografickém snímku. V obou případech jsou maximální teploty koncentrované v těsné blízkosti elektrod s postupným poklesem ohřevu směrem ke středu vzdálenosti mezi nimi. Při porovnání maximálních možných povrchových teplot bylo zjištěno, že chyba modelu oproti termografickému měření (při úvaze ohřevu nad bazální teplotu) činila méně než 1 %. V případě porovnání naměřených a simulovaných diferencí je třeba zohlednit snímkovací frekvenci termokamery (30 Hz). Ta byla přibližně o 4,6 ms delší než doba, po kterou dochází k ohřevu tkáně obdélníkovými pulzy (28,6 ms). Vzhledem k tomu, že nebyla provedena synchronizace termografického záznamu a stimulace, není zaručeno, že termokamera v daný okamžik správně zachytila kompletní stimulační průběh. Zprůměrováním výsledného ohřevu na povrchu numerického modelu při úvaze, že termokamera zachytí okamžik, kdy proběhne všech 15 obdélníkových pulzů, bylo získáno teplotní rozmezí 1,90–2,52 °C. Do tohoto rozmezí spadá naměřené maximum pro pacienta ID6 (2,1 °C), což značí jednak shodu simulací a měření a zároveň fakt, že termokamera v okamžiku mezi dvěma snímky pravděpodobně zachycuje převážnou část ohřevu, vyvolaného ESM.

Dále je nutné dodat, že zpracování termografických snímků je zatížené určitou chybou (až 14 %), která se odvíjí od odhadu emisivity. Ta byla určována na základě pořízených záznamů a měření esophageální teploty, přičemž tento odhad je validní pouze pro blízké okolí elektrod. Numerický model v okolí elektrod počítá s emisivitou 0,98. Pro dosažení takové emisivity bylo při zpracování termografických snímků nutné zvolit korekci až -2,4 °C oproti bazální teplotě [97], čemuž odpovídá rozložení teplotního pole na povrchu modelu s kuličkovými elektrodami po simulaci ustáleného stavu (ochlazení povrchu v maximu až o 2,5 °C).

Model s kuličkovými elektrodami pro maximální rezistanci odpovídal měření pacienta ID5 při stimulaci proudem 100 mA. Bohužel, na termografických záznamech bylo pozorováno, že teplotní nárůst byl u tohoto pacienta patrný pouze kolem jedné stimulační elektrody a v okolí druhé elektrody se ohřev neprojevoval. Takovéto rozložení teploty indikuje značně nerovnoměrné rozložení elektrického pole vzhledem ke stimulačním elektrodám, což neodpovídá navržené geometrii numerického modelu. Proto nebyly výsledky naměřené u pacienta ID5 porovnány s výsledky simulátoru.

Po ukončení simulace ustáleného stavu lze u modelů, které jsou ve styku s chladnějším okolím a fyz. roztokem, pozorovat pokles teploty v povrchových vrstvách (Obr. 3.7 a Obr. 6.7(a)). Ten je patrný až na rozhraní šedé a bílé hmoty mozkové. Podobný pokles teplot na povrchu mozku byl popsán již na základě předchozího pozorování. Například Kastek a kol. [98] pomocí termokamery naměřili na povrchu mozku, oplachovaného před resekcí tumoru fyziologickým roztokem, teploty v rozmezí 33–35 °C po 2 minutách a 31,5–34,5 °C po 10 minutách. Podobné hodnoty pozorovali

také Schuhmann a kol. [42], kteří naměřili teplotu povrchu mozku v průběhu chirurgického zákroku v rozmezí 35,1–35,6 °C. Pokles teploty může být spjatý mimo jiné také s anestezií [99]. Ovšem vzhledem k tomu, že tento jev se u každého pacienta projevuje individuálně, je závislý na dávce a typu anestetika a jeho implementace do numerického modelu je nejasná, nebyl tento efekt při modelování zohledněn a pro nastavení počáteční teploty mozkových tkání byla zvolena teplota 37 °C. Jedná se o běžně využívanou hodnotu, nastavovanou v numerických simulacích. Její aplikace byla opodstatněna také měřením esophageální teploty pacientů (v průměru 36,65 ± 0,45 °C, medián 36,80 °C), která je blízká bazální teplotě mozku [42]. V numerickém modelu se stripem pod durou mater lze díky odlišnému nastavení hraničních podmínek pozorovat menší gradient teplotního pole (Obr. 6.7(b)). Rozdíl teploty mezi povrchem modelu a hranicí mezi bílou a šedou hmotou mozkovou činí přibližně 0,1–0,2 °C, což se shoduje s rozložením teploty v mozkové tkáni, které naměřili Hayward a Baker [41].

Pokles povrchové teploty mozku po provedení kraniotomie a aplikaci fyz. roztoku o teplotách nižších než bazální, má do jisté míry protektivní vliv na stimulovanou tkáň. Ochlazení povrchových vrstev mozku před stimulací umožňuje bezpečně tolerovat větší teplotní změny. Navíc se zdá, že mozková tkáň je citlivější na nárůst teploty než na její pokles, který je schopna krátkodobě snášet bez jakéhokoliv poškození nervových buněk [35]. Stone a kol. [43] dále uvádějí, že pokles teploty mozkové tkáně se může projevovat až do hloubky 1 cm, což platí také v případě vytvořených numerických modelů. Viditelné změny v rozložení teploty po simulaci ustáleného stavu jsou pozorovány v celé vrstvě šedé hmoty (0,30 cm) a přibližně od jedné třetiny až do jedné poloviny vrstvy bílé hmoty (cca 0,50–0,75 cm).

Při porovnání ohřevu v modelech s kuličkovými a subdurálními elektrodami bylo pozorováno, že ve fyz. roztoku dochází u modelů se subdurálním stripem k rychlému chladnutí mezi jednotlivými pulzy a výsledná křivka ohřevu má charakter narůstající exponenciály. Tento jev byl pozorován jak v modelech se stripem přiloženým na povrchu, tak v modelech se stripem pod durou, což vylučuje ovlivnění průběhu Dirichletovou podmínkou, umístěnou na povrchu dury mater. Rychlejší pokles teploty může být zapříčiněn odlišnou geometrií fyz. roztoku (který tvoří nepřerušovanou vrstvu, v níž se teplo lépe rozprostírá) a rychlejším odvodem tepla subdurálními elektrodami, které mají výrazně vyšší součinitel tepelné vodivosti (71,53 $W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$), než kuličkové (18,04 $W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$). Zahřívání subdurálních elektrod je nejvíce patrné na obrázcích E.6, E.8, E.9 a E.10, kde si lze povšimnout zvýšené teploty v celém spodním disku elektrod (v maximu až na úrovni 0,5 °C). V objemu kuličkových elektrod téměř nedocházelo k navýšení teploty, jak ukazují obrázky D.2, D.4 a D.6. Chladnutí ve vrstvě fyz. roztoku má podobný průběh ve všech modelech a rychlejší pokles maximálních teplot byl pozorován pod subdurálními elektrodami. Průběh chladnutí v šedé hmotě byl však v přítomnosti silikonového stripu pomalejší (viz tabulky 5.4 a 6.6). Strip zamezoval

zahřátému místu v kontaktu s vnějším prostředím, a tudíž teplo postupně přecházelo do šedé hmoty mozkové a docházelo tak k pozvolnějšímu ochlazování zahřáté tkáně (Obr. 6.11 a 6.13), což vyústilo ve vyšší hodnoty indexu Θ.

Pro návrh numerických modelů byly především využity naměřené hodnoty rezistance, která byla ovlivněna množstvím aplikovaného fyziologického roztoku do místa stimulace. Analýzou průběhů stimulačních proudů bylo navíc zjištěno, že amplituda jednotlivých pulzů postupně klesá (vyjma stimulace s kuličkovými elektrodami proudem 10 mA), což s největší pravděpodobností vyplývá z konstrukce neurostimulátoru Endeavor CR. Tato skutečnost byla do numerického modelu implementována za pomoci vyjádření průměrné intenzity pulzu o dané amplitudě (viz tabulka A.2), která sloužila pro následný výpočet středního výkonu za periodu dodaného stimulátorem. Výkon byl poté pomocí závislosti uvedené v Části II převeden na výšku vrstvy fyz. roztoku v numerickém modelu. Tímto bylo zajištěno, že model bude respektovat naměřené hodnoty, které ovlivní rozložení elektrického a následně i teplotního pole. Výsledky Části II poukazují na to, že čím méně vodivé kapaliny obklopuje elektrody, tím větší je výkon a tím pádem i rezistance. Se stoupající rezistancí dochází k vyššímu ohřevu, jak dokládají výsledky v Částech III a IV. Tyto výsledky lze považovat za odpovídající skutečnosti, jelikož se zmenšením objemu vodivého prostředí mezi stimulačními elektrodami dochází ke koncentraci proudové hustoty, což vyvolává větší tepelné činky a naopak. Statisticky významná ($p<0{,}001$) korelace mezi velikostí ohřevu a naměřenou rezistancí pak byla pozorována také při vyhodnocování dat naměřených termokamerou (Pearsonův korelační koeficient rovný 0,954)[97].

Vyšší hodnoty rezistance byly naměřeny v případě subdurálních elektrod (tabulka A.3), u kterých byly při shodných velikostech vrstvy fyz. roztoku dosahovány vyšší výkony v porovnání s modelem pro kuličkové elektrody (viz tabulka C.1). Rozdíly mezi modely se stripem umístěným na povrchu a pod durou byly způsobené teplotní závislostí vybraných konstant, jelikož tyto dva modely se výrazně lišily rozložením teploty po simulaci ustáleného stavu (Obr. 6.7). Velikost vrstvy fyz. roztoku u modelů subdurálních elektrod pro maximální rezistanci byla určena jako 0,193 a 0,217 mm, což je o řád vyšší hodnota, než v případě kuličkových elektrod (0,090 mm). Jelikož se jedná o hodnoty pro maximální rezistance naměřené v rámci celého pacientského souboru (116 měření pro oba druhy elektrod), lze předpokládat, že pod silikonovým stripem byla vždy přítomná dostatečná vrstva vodivého roztoku, což bylo pravděpodobně zapříčiněno způsobem, jakým jsou elektrody na tkáň přikládány. Je možné, že na silikonový pásek kapalina zespodu přilínala, kdežto v případě kuličkových elektrod mohlo docházet k odlivu fyz. roztoku z místa stimulace a tím pádem ke zmenšení vodivé vrstvy.

Vzhledem k nezanedbatelným nárůstům teploty byly do numerických modelů implementovány vybrané teplotní závislosti zadávaných konstant. Analýzou modelu kuličkových elektrod v Části I bylo zjištěno, že významné změny na rozložení teploty působí pouze teplotně závislá elektrická vodivost (fyz. roztok a šedá hmota), perfuze a

generace metabolického tepla. Vzhledem k tomu, že vodivost šedé hmoty a fyz. roztoku narůstá, lze z rovnice výpočtu Jouleova ohřevu usuzovat, že s nárůstem teploty dochází k navýšení výrazu Q_j a tudíž také k navýšení ohřevu. Naopak se zvyšující se hodnotou perfuze dochází k poklesu teploty, což bylo pozorováno také v případě numerických simulací DBS [38].

Vytvořené numerické modely jsou unikátní a v dostupné literatuře nebyly nalezeny podobné, které by se zabývaly ohřevem mozkové tkáně při kraniotomii v důsledku lokalizace epileptického ložiska u lidských pacientů. Oproti tomu se v literatuře můžeme setkat s numerickými modely hloubkové mozkové stimulace [38, 56], či různých neurochirurgických sond a zařízení [52, 58], které se také zaměřují na hodnocení ohřevu stimulované tkáně. Odlišnost modelů s implantovanými elektrodami (DBS, neurální sondy) tkví v tom, že jsou zcela ponořeny do stimulovaného prostředí na rozdíl od kuličkových a subdurálních ESM elektrod, které jsou pouze přiloženy na povrchu mozku nebo zasunuty pod duru mater. Při tvorbě modelu je pak nutné zohlednit také ztráty tepla radiací a konvektivní přenos tepla (styk mozku s chladnějším vzduchem na operačním sále). Většina modelů uvedených v literatuře navíc ke simulacím nevyužívá reálný průběh stimulačního paradigma, nýbrž efektivní hodnoty napětí či proudu aplikované po různou dobu (dle délky stimulace). Opomenout nelze ani fakt, že ohřev je mimo jiné značně závislý na geometrii. Ve výsledku bývají numerické modely velice úzce zaměřeny na zkoumaný problém a dosahují různého stupně zjednodušení, což znesnadňuje porovnání výsledků napříč literaturou.

Vlivem velkých proudových amplitud ESM paradigma docházelo v některých případech k vyšším ohřevům mozkové tkáně, než jaké byly pozorovány u DBS simulací (rozmezí 0,20–1,90 °C, viz tabulka 1.1), což platí především v modelech s kuličkovými elektrodami pro vyšší hodnoty rezistance. V případě modelu pro střední rezistanci a modelů se subdurálními elektrodami již bylo v mozkové tkáni dosahováno srovnatelných ohřevů (viz tabulky 5.3 a 6.5). Nicméně ve vrstvě fyz. roztoku byly stále pozorovány teploty převyšující výsledky uvedené v DBS studiích.

Studie zaměřené na ověření teplotního nárůstu po cerebrální stimulaci o nízkých amplitudách se povětšinou omezují pouze na popis pozorovaných výsledků a vyvození důsledků pro mozkovou tkáň, nikoliv na hodnocení buněčného poškození pomocí matematických modelů popsaných v kapitole 1.6.2. S hodnocením Arrheniova integrálu se lze častěji setkat ve studiích, které zkoumají vliv radiofrekvenční ablace či jiného zdroje tepelné energie, jež je schopen kontinuálně zahřívat tkáň na vysoké teploty [100]. Teplota, kdy je v dané tkáni dosaženo hodnoty $\Theta = 1$ je nazývána kritickou teplotou a rapidní nárůst buněčného poškození je zpravidla pozorován až při jejím překonání. Pro nastavené konstanty A a E_a v této práci činí kritická teplota 55,5 °C, což zdůvodňuje zanedbatelný nárůst indexu Θ [101]. V případě radiofrekvenčních přístrojů dochází k podstatnému nárůstu Θ až po několika minutách kontinuální aplikace (o vyšších výkonech než při ESM stimulacích), což také vysvětluje téměř nulové hodnoty vypočtené

v této práci. Mimoto, Yarmolenko a kol. [102] uvádějí, že při intenzivním avšak krátkodobém ohřevu hrozí menší riziko buněčného poškození než při dlouhodobých a stabilních navýšeních teploty.

Navržené numerické modely mají určité limitace. Uváděné modelové případy ESM stimulace jsou pouhým přiblížením reálného stavu, které je založeno na omezeném počtu informací naměřených v průběhu operačního zákroku. Při tvorbě modelu bylo nutné provést mnohé aproximace, z nichž ty nejzásadnější se týkají geometrie modelu a odhadnutí vodivosti mozkových tkání.

Pro odhad vodivosti biologických tkání byl využit netradiční postup na základě zjištění spektra stimulačního impulzu a výpočtu vodivosti dle Cole-Cole modelu. Tímto postupem byly získány konstanty, díky kterým bylo možné v simulátoru docílit rezistancí odpovídajících reálně naměřeným hodnotám. Pokud byla vodivost šedé a bílé hmoty mozkové přejata z literatury a nastavena jako 0,404 $S \cdot m^{-1}$ (hodnota prakticky nezávislá na změně frekvence v rozsahu 1 Hz až 10 kHz [103]), nebylo možné v modelu dosáhnout tak vysokých hodnot rezistancí, jaké byly naměřeny, a to i v případě absence vrstvy fyz. roztoku. To platilo také při použití průměrné vodivosti pro nízké frekvence z databáze ITIS (0,24 ± 0,11 $S \cdot m^{-1}$ [89]). Model poskytoval relevantní údaje o velikosti rezistance až po nastavení autorem vypočtených hodnot vodivostí. Vypočtené konstanty odpovídají řádově a velikostně údajům naměřeným na resekátech epileptických pacientů v práci [104], kde se autoři zabývali měřením vodivosti neokortexu v rozsahu frekvencí 6–1005 Hz. Výsledná vodivost byla zprůměrována přes všechny frekvence a činila 0,0924 ± 0,0216 $S \cdot m^{-1}$. Ovšem při bližším pohledu na výsledky pro stimulační frekvenci 500 Hz u měření provedených na dětských pacientech, se dostáváme na nižší hodnotu vodivosti porovnatelnou s prezentovaným odhadem pro šedou hmotu mozkovou (0,086 $S \cdot m^{-1}$). Z výsledků numerického modelu představeného Schmidtem a kol. [105] navíc vyplývá, že izotropní vodivost bílé hmoty při DBS stimulaci na nízkých frekvencích (1 kHz) činí 0,060 $S \cdot m^{-1}$, což je hodnota blízká konstantě, která byla využitá v této práci (0,053 $S \cdot m^{-1}$). V numerických modelech se subdurálními elektrodami se nachází ještě další biologická tkáň, a to dura mater. Ovšem vzhledem k tomu, že v této tkáni nedochází ke stimulaci, nebyla její elektrická vodivost určena výpočtem, jako v případe mozkových tkání, ale k nastavení elektrické simulace byla využita tabulková hodnota z databáze ITIS. Nepředpokládá se, že by tato aproximace měla vliv na rozložení elektrického a teplotního pole, vzhledem k umístění subdurálních elektrod v nevodivém silikonovém stripu.

Biologické tkáně a další namodelovaná prostředí byly uspořádány do vrstev. Tento postup byl opodstatněný nedostatkem naměřených dat o podobě geometrie stimulovaného místa během chirurgického výkonu. Numerický model disponuje symetrickou geometrií a nezohledňuje nerovnoměrnou distribuci fyz. roztoku na povrchu mozku, přítomnost cév v těsné blízkosti elektrod, složitou morfologii povrchu (sulci, gyri apod.) nebo nevhodné přiložení stimulačních elektrod. Všechny tyto jevy mohou v jisté

míře ovlivňovat výslednou podobu teplotního pole. Navíc, ponoření kuličkových elektrod přesně do poloviny šedé hmoty nemusí přesně odpovídat reálným podmínkám, stejně jako rovnoměrná návaznost na přechodech šedá hmota-fyziologický roztok a fyziologický roztok-subdurální strip. Geometrie také zanedbává možnost zakřivení povrchu kapaliny u stěn kuličkových elektrod. Dále je třeba si uvědomit, že pia mater a arachnoidea, jsou po odejmutí dury mater na mozku stále přítomné. Jejich dielektrické a tepelné vlastnosti jsou prozatím stěží zdokumentovány, a proto nebyly tyto vrstvy v numerickém modelu uvažovány.

Vrstva fyziologického roztoku nebyla v čase stálá (jak uvažují simulace), ale často z místa aplikace postupně odtékala a byla následně obnovována dle uvážení neurochirurga. To mohlo výrazně ovlivnit podobu teplotního pole a dynamiku chladnutí. Množství fyz. roztoku bylo pro účely simulací zvoleno takové, aby byl jeho objem v okolí elektrod dostatečný. Dále byla v okolí elektrod zanedbána přítomnost cerebrospinální tekutiny a krve, které se v průběhu kraniotomie na otevřeném mozku mohou vyskytovat. Namísto toho v simulacích tvořil jediné kapalné prostředí v okolí elektrod fyziologický roztok. Zanedbání ostatních tekutin je opodstatněno tím, že aplikace fyz. roztoku zapříčinila značné zředění krve a cerebrospinální tekutiny, a tudíž lze předpokládat, že fyz. roztok byl hlavním vodivým prostředím, které se v okolí elektrod vyskytovalo. Dalším důvodem bylo, že potřebné dielektrické a tepelné vlastnosti jsou pro fyz. roztok známé (včetně teplotní závislosti) na rozdíl od nehomogenní směsi krve, cerebrospinální tekutiny a fyz. roztoku.

Další výzkum v oblasti simulací tepelných účinků vyvolaných při ESM by měl být zaměřen na zjišťování vlivu nevhodného přiložení stimulačních elektrod a složité geometrie povrchu šedé hmoty (a fyz. roztoku) na rozložení teplotního pole. Zároveň je zde prostor pro důkladnější zkoumání vlivu amplitudy stimulačního impulzu na ohřev a chladnutí tkáně. Navržený numerický model dále skýtá možnost pro případnou optimalizaci stimulačního paradigma.

Klinický význam výsledků diplomové práce spočívá v potvrzení bezpečnosti zkoumaného ESM paradigma při aplikaci stimulů o nejvyšší proudové amplitudě. Výsledky naznačují, že ačkoliv se v extrémních případech mohou objevit v mozkové tkáni teploty, které jsou schopny zapříčinit buněčné poškození, doba jejich trvání je velice krátká, což vyústilo v zanedbatelné hodnoty indexu Θ. Na základě výsledků simulací lze usuzovat, že pokud se v okolí stimulačních elektrod bude nacházet dostatečné množství fyz. roztoku (nebo jiného vodivého prostředí s podobnými vlastnostmi) a stimulace bude probíhat s časovou pomlkou nezbytnou pro ustálení teploty zahřáté tkáně, nehrozí riziko poškození mozkové tkáně.

8 Závěr

Výstupem diplomové práce bylo vytvoření numerických modelů s kuličkovými a subdurálními elektrodami pro ověření tepelných účinků při elektrické stimulaci dle ESM paradigma využívaného pro intraoperační mapování pediatrických pacientů ve FN v Motole. Pro návrh a ověření modelů bylo využito dat naměřených na reálných subjektech při chirurgickém zákroku (termogramy povrchu mozkové tkáně, rezistance a průběh stimulačního impulzu, esophageální a okolní teplota). Simulace ohřevu byly nastaveny pro nejvyšší možnou amplitudu stimulu (100 mA). Z jejich výsledků vyplývá, že ačkoliv byly v modelu s kuličkovými elektrodami dosaženy teploty vyšší než 39 °C (nejpřísnější teplotní práh, kdy dochází k ovlivnění mozkových funkcí), buněčné poškození vyjádřené pomocí Arrheniova integrálního modelu bylo zanedbatelné. Rozdíly v ohřevu a chladnutí byly pozorovány jak v závislosti na typu stimulačních elektrod, tak v závislosti na výšce vrstvy fyziologického roztoku, která byla ovlivňována naměřenými hodnotami rezistance.

Výhodou numerického modelu oproti termografickému měření je jeho schopnost poskytnou náhled pod snímaný povrch a zhodnotit vliv možného buněčného poškození v objemu tkáně. Jelikož změřit teploty pod silikonovým stripem není za pomoci termokamery možné, je numerické modelování prozatím jediným neinvazivním způsobem, který lze použít pro vyhodnocení tepelných účinků ESM stimulace na mozkovou tkáň.

Výsledky práce přinášejí nové poznatky pro klinickou praxi. Ke snížení ohřevu při ESM stimulaci je především nutné, aby chirurg dbal na dostatečné množství vodivého roztoku v okolí elektrod. Dále, aby nedocházelo k akumulaci tepla z důvodu opakované stimulace, je třeba před nadcházející aplikací stimulu ponechat mozkové tkáni dostatečnou dobu pro ustálení teploty, kdy odezní většina teplotních účinků vyvolaných předchozí stimulací. V případě kuličkových elektrod je doporučeno vyčkat alespoň 10 vteřin a při stimulaci subdurálními elektrodami až 20 vteřin, z důvodu pomalejšího průběhu chladnutí šedé hmoty mozkové pod silikonovým stripem.

Seznam použité literatury

[1] RUGG-GUNN, R.J. a H.B. STAPLEY. *EPILEPSY 2017 From Bench to Bedside* [online]. University of Oxford Mathematical Institute: International League Against Epilepsy (British Chapter)., 2017. Dostupné z: http://ilaebritish.org.uk/content/uploads/2017/10/Epilepsy-Notes-PDF-Book-2017-Proof-5.compressed.pdf

[2] Epilepsy. *WHO* [online]. únor 2018 [vid. 2018-03-11]. Dostupné z: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/

[3] OKONMA, Saint V., Jeffrey P. BLOUNT a Robert E. GROSS. Planning extent of resection in epilepsy: Limited versus large resections. *Epilepsy & Behavior* [online]. 2011, **20**(2), 233–240. ISSN 15255050. Dostupné z: doi:10.1016/j.yebeh.2010.09.036

[4] MAZZIOTTA, John C. *Brain Mapping: the Methods.* [online]. B.m.: Academic Press, 2002 [vid. 2018-03-11]. ISBN 978-1-281-03738-1. Dostupné z: http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=299485

[5] SALA, Francesco, Paolo MANGANOTTI, Stefan GROSSAUER, Vincenzo TRAMONTANTO, Carlo MAZZA a Massimo GEROSA. Intraoperative neurophysiology of the motor system in children: a tailored approach. *Child's Nervous System* [online]. 2010, **26**(4), 473–490. ISSN 0256-7040, 1433-0350. Dostupné z: doi:10.1007/s00381-009-1081-6

[6] SIGNORELLI, Francesco, J. GUYOTAT, C. MOTTOLESE, F. SCHNEIDER, G. D'ACUNZI a J. ISNARD. Intraoperative electrical stimulation mapping as an aid for surgery of intracranial lesions involving motor areas in children. *Child's Nervous System* [online]. 2004, **20**(6), 420–426. ISSN 0256-7040, 1433-0350. Dostupné z: doi:10.1007/s00381-004-0961-z

[7] FISHER, Robert S., Carlos ACEVEDO, Alexis ARZIMANOGLOU, Alicia BOGACZ, J. Helen CROSS, Christian E. ELGER, Jerome ENGEL, Lars FORSGREN, Jacqueline A. FRENCH, Mike GLYNN, Dale C. HESDORFFER, B.I. LEE, Gary W. MATHERN, Solomon L. MOSHÉ, Emilio PERUCCA, Ingrid E. SCHEFFER, Torbjörn TOMSON, Masako WATANABE a Samuel WIEBE. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* [online]. 2014, **55**(4), 475–482. ISSN 00139580. Dostupné z: doi:10.1111/epi.12550

[8] RAO, Vikram R. a Daniel H. LOWENSTEIN. Epilepsy. *Current Biology* [online]. 2015, **25**(17), R742–R746. ISSN 09609822. Dostupné z: doi:10.1016/j.cub.2015.07.072

[9] INSTITUTE OF MEDICINE (U.S.) a Mary Jane ENGLAND, ed. *Epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding*. Washington, D.C: National Academies Press, 2012. ISBN 978-0-309-25506-6.

[10] SHARMA, Anita. Seizures and Epilepsy in Children. *The Indian Journal of Pediatrics* [online]. 2013, **80**(11), 925–935. ISSN 0019-5456, 0973-7693. Dostupné z: doi:10.1007/s12098-013-1173-x

[11] PELLOCK, John M, Blaise F. D BOURGEOIS, W. Edwin DODSON, Douglas R NORDLI a Raman SANKAR. *Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy* [online].

New York: Demos Medical Pub., 2008 [vid. 2018-03-11]. ISBN 978-1-934559-86-4. Dostupné z: http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=322477

[12] CHAN, Sook-Cheng a Wang-Tso LEE. Benign Epilepsy in Children. *Journal of the Formosan Medical Association* [online]. 2011, **110**(3), 134–144. ISSN 09296646. Dostupné z: doi:10.1016/S0929-6646(11)60023-5

[13] IKONOMIDOU, Chrysanthy a Lechoslaw TURSKI. Antiepileptic drugs and brain development. *Epilepsy Research* [online]. 2010, **88**(1), 11–22. ISSN 09201211. Dostupné z: doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.09.019

[14] LAXPATI, Nealen G., Willard S. KASOFF a Robert E. GROSS. Deep Brain Stimulation for the Treatment of Epilepsy: Circuits, Targets, and Trials. *Neurotherapeutics* [online]. 2014, **11**(3), 508–526. ISSN 1933-7213, 1878-7479. Dostupné z: doi:10.1007/s13311-014-0279-9

[15] MANNY, Bagary. Epilepsy, consciousness and neurostimulation. *Behavioural Neurology* [online]. 2011, (1), 75–81. ISSN 0953-4180. Dostupné z: doi:10.3233/BEN-2011-0319

[16] BOON, Paul, Robrecht RAEDT, Veerle HERDT, Tine WYCKHUYS a Kristl VONCK. Electrical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics* [online]. 2009, **6**(2), 218–227. ISSN 1933-7213, 1878-7479. Dostupné z: doi:10.1016/j.nurt.2008.12.003

[17] VALENTÍN, Antonio, Richard P. SELWAY, Meriem AMAROUCHE, Nilesh MUNDIL, Ismail UGHRATDAR, Leila AYOUBIAN, David MARTÍN-LÓPEZ, Farhana KAZI, Talib DAR, Diego JIMÉNEZ-JIMÉNEZ, Elaine HUGHES a Gonzalo ALARCÓN. Intracranial stimulation for children with epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology* [online]. 2017, **21**(1), 223–231. ISSN 10903798. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejpn.2016.10.011

[18] WU, Chengyuan a Ashwini D. SHARAN. Neurostimulation for the Treatment of Epilepsy: A Review of Current Surgical Interventions: A REVIEW OF NEUROMODULATION FOR EPILEPSY. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* [online]. 2013, **16**(1), 10–24. ISSN 10947159. Dostupné z: doi:10.1111/j.1525-1403.2012.00501.x

[19] MILLICHAP, J Gordon. Post-Surgical Outcome of Infantile Spasms. *Pediatric Neurology Briefs* [online]. 1997, **11**(9), 67. ISSN 2166-6482, 1043-3155. Dostupné z: doi:10.15844/pedneurbriefs-11-9-5

[20] *Stavba a funkce lidského mozku « E-learningová podpora mezioborové integrace výuky tématu vědomí na UP Olomouc* [online]. [vid. 2018-03-12]. Dostupné z: http://pfyziolmysl.upol.cz/?p=3265

[21] SALAT, D. H. Thinning of the Cerebral Cortex in Aging. *Cerebral Cortex* [online]. 2004, **14**(7), 721–730. ISSN 1460-2199. Dostupné z: doi:10.1093/cercor/bhh032

[22] *Chapter 11: The Cerebral Cortex* [online]. [vid. 2018-03-12]. Dostupné z: https://www.dartmouth.edu/~rswenson/NeuroSci/chapter_11.html

[23] ULFIG, N. Cerebral Cortex: Molecular Layer (Layer I). In: N. ULFIG*Calcium-Binding Proteins in the Human Developing Brain* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2002 [vid. 2018-03-12], s. 25–27. ISBN 978-3-540-43463-4. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-642-59425-0_4

[24] HILL, M. A. *Embryology Meninges cartoon.jpg* [online]. [vid. 2018-03-12]. Dostupné z: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Meninges_cartoon.jpg

[25] PENFIELD, Wilder a Herbert H JASPER. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain,*. Boston: Little, Brown, 1954. ISBN 978-0-316-69833-7.

[26] GALLENTINE, William B. a Mohamad A. MIKATI. Intraoperative Electrocorticography and Cortical Stimulation in Children: *Journal of Clinical Neurophysiology* [online]. 2009, **26**(2), 95–108. ISSN 0736-0258. Dostupné z: doi:10.1097/WNP.0b013e3181a0339d

[27] KURTHEN, Martin, Peter TRAUTNER, Timm ROSBURG, Thomas GRUNWALD, Thomas DIETL, Kai-Uwe KÜHN, Carlo SCHALLER, Christian E. ELGER, Horst URBACH, Kost ELISEVICH a Nash N. BOUTROS. Towards a functional topography of sensory gating areas: Invasive P50 recording and electrical stimulation mapping in epilepsy surgery candidates. *Psychiatry Research: Neuroimaging* [online]. 2007, **155**(2), 121–133. ISSN 09254927. Dostupné z: doi:10.1016/j.pscychresns.2006.10.003

[28] HAMBERGER, Marla J. Cortical Language Mapping in Epilepsy: A Critical Review. *Neuropsychology Review* [online]. 2007, **17**(4), 477–489. ISSN 1040-7308, 1573-6660. Dostupné z: doi:10.1007/s11065-007-9046-6

[29] IKEDA, Akio, Susumu MIYAMOTO a Hiroshi SHIBASAKI. Cortical Motor Mapping in Epilepsy Patients: Information from Subdural Electrodes in Presurgical Evaluation. *Epilepsia* [online]. 2002, **43**, 56–60. ISSN 00139580, 15281167. Dostupné z: doi:10.1046/j.1528-1157.43.s.9.13.x

[30] LESSER, Ronald P., Nathan E. CRONE a W.R.S. WEBBER. Subdural electrodes. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2010, **121**(9), 1376–1392. ISSN 13882457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2010.04.037

[31] HASEEB, Ateeq, Eishi ASANO, Csaba JUHÁSZ, Aashit SHAH, Sandeep SOOD a Harry T. CHUGANI. Young patients with focal seizures may have the primary motor area for the hand in the postcentral gyrus. *Epilepsy Research* [online]. 2007, **76**(2–3), 131–139. ISSN 09201211. Dostupné z: doi:10.1016/j.eplepsyres.2007.07.007

[32] SCHEVON, Catherine A., Chad CARLSON, Charles M. ZAROFF, Howard J. WEINER, Werner K. DOYLE, Daniel MILES, Josiane LAJOIE, Ruben KUZNIECKY, Steven PACIA, Blanca VAZQUEZ, Daniel LUCIANO, Souhel NAJJAR a Orrin DEVINSKY. Pediatric Language Mapping: Sensitivity of Neurostimulation and Wada Testing in Epilepsy Surgery. *Epilepsia* [online]. 2007, **48**(3), 539–545. ISSN 0013-9580, 1528-1167. Dostupné z: doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00962.x

[33] CHITOKU, S., H. OTSUBO, Y. HARADA, V. JAY, J. T. RUTKA, S. K. WEISS, M. ABDOLL a O. C. SNEAD. Extraoperative cortical stimulation of motor function in children. *Pediatric Neurology*. 2001, **24**(5), 344–350. ISSN 0887-8994.

[34] MOTAMEDI, Gholam K., Oladotun OKUNOLA, Christopher G. KALHORN, Navid MOSTOFI, Yuko MIZUNO-MATSUMOTO, Yong-won CHO a Kimford J. MEADOR. Afterdischarges during cortical stimulation at different frequencies and intensities. *Epilepsy Research* [online]. 2007, **77**(1), 65–69. ISSN 09201211. Dostupné z: doi:10.1016/j.eplepsyres.2007.08.001

[35] WANG, Huan, Bonnie WANG, Kieran P. NORMOYLE, Kevin JACKSON, Kevin SPITLER, Matthew F. SHARROCK, Claire M. MILLER, Catherine BEST, Daniel LLANO a Rose DU. Brain temperature and its fundamental properties: a review for clinical neuroscientists. *Frontiers in Neuroscience* [online]. 2014, **8** [vid. 2018-03-12]. ISSN 1662-453X. Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2014.00307

[36] VALVANO, Jonathan W. Bioheat Transfer. In: John G. WEBSTER, ed. *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation* [online]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2006 [vid. 2018-03-12]. ISBN 978-0-471-73287-7. Dostupné z: doi:10.1002/0471732877.emd015

[37] NOURHASHEMI, Mina, Mahdi MAHMOUDZADEH a Fabrice WALLOIS. Thermal impact of near-infrared laser in advanced noninvasive optical brain imaging. *Neurophotonics* [online]. 2016, **3**(1), 015001. ISSN 2329-423X. Dostupné z: doi:10.1117/1.NPh.3.1.015001

[38] ELWASSIF, Maged M, Qingjun KONG, Maribel VAZQUEZ a Marom BIKSON. Bio-heat transfer model of deep brain stimulation-induced temperature changes. *Journal of Neural Engineering* [online]. 2006, **3**(4), 306–315. ISSN 1741-2560, 1741-2552. Dostupné z: doi:10.1088/1741-2560/3/4/008

[39] AL-MUKHAIZEEM, Fahad, Upton ALLEN, Luba KOMAR, Basem NASER, Larry ROY, Derek STEPHENS, Stanley READ, Christina KIM a Suzanne SCHUH. Comparison of temporal artery, rectal and esophageal core temperatures in children: Results of a pilot study. *Paediatrics & Child Health*. 2004, **9**(7), 461–465. ISSN 1205-7088.

[40] KIYATKIN, Eugene A. Brain temperature homeostasis: physiological fluctuations and pathological shifts. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*. 2010, **15**, 73–92. ISSN 1093-4715.

[41] HAYWARD, J. N. a M. A. BAKER. Role of cerebral arterial blood in the regulation of brain temperature in the monkey. *The American Journal of Physiology* [online]. 1968, **215**(2), 389–403. ISSN 0002-9513. Dostupné z: doi:10.1152/ajplegacy.1968.215.2.389

[42] SCHUHMANN, M. U., D. F. SUHR, H. H. V GÖSSELN, A. BRÄUER, J. P. JANTZEN a M. SAMII. Local brain surface temperature compared to temperatures measured at standard extracranial monitoring sites during posterior fossa surgery. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 1999, **11**(2), 90–95. ISSN 0898-4921.

[43] STONE, J. Gilbert, Robert R. GOODMAN, Kristy Z. BAKER, Christopher J. BAKER a Robert A. SOLOMON. Direct Intraoperative Measurement of Human Brain Temperature. *Neurosurgery* [online]. 1997, **41**(1), 20–24. ISSN 0148-396X, 1524-4040. Dostupné z: doi:10.1097/00006123-199707000-00007

[44] KANDADAI, Madhuvanthi A., Jason L. RAYMOND a George J. SHAW. Comparison of electrical conductivities of various brain phantom gels: Developing a 'brain gel model'. *Materials Science and Engineering: C* [online]. 2012, **32**(8), 2664–2667. ISSN 09284931. Dostupné z: doi:10.1016/j.msec.2012.07.024

[45] KEZURER, Noa, Nairouz FARAH a Yossi MANDEL. Endovascular Electrodes for Electrical Stimulation of Blood Vessels for Vasoconstriction – a Finite Element Simulation Study. *Scientific Reports* [online]. 2016, **6**(1) [vid. 2018-03-12]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep31507

[46] KOVAC, Stjepana, Catherine A. SCOTT, Vesela MAGLAJLIJA, Nathan TOMS, Roman RODIONOV, Anna MISEROCCHI, Andrew W. MCEVOY a Beate

DIEHL. Comparison of bipolar versus monopolar extraoperative electrical cortical stimulation mapping in patients with focal epilepsy. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2014, **125**(4), 667–674. ISSN 13882457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2013.09.026

[47] FINELLI, Daniel A., Ali R. REZAI, Paul M. RUGGIERI, Jean A. TKACH, John A. NYENHUIS, Greg HRDLICKA, Ashwini SHARAN, Jorge GONZALEZ-MARTINEZ, Paul H. STYPULKOWSKI a Frank G. SHELLOCK. MR imaging-related heating of deep brain stimulation electrodes: in vitro study. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2002, **23**(10), 1795–1802. ISSN 0195-6108.

[48] WANG, Jiaqi, Hui XIE, Tsing CHUNG, Leanne Lai Hang CHAN a Stella W. PANG. Neural Probes with Integrated Temperature Sensors for Monitoring Retina and Brain Implantation and Stimulation. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* [online]. 2017, **25**(9), 1663–1673. ISSN 1534-4320, 1558-0210. Dostupné z: doi:10.1109/TNSRE.2016.2634584

[49] OKADA, Yoshikazu, Takakazu KAWAMATA, Akitsugu KAWASHIMA a Tomokatsu HORI. INTRAOPERATIVE APPLICATION OF THERMOGRAPHY IN EXTRACRANIAL-INTRACRANIAL BYPASS SURGERY: *Operative Neurosurgery* [online]. 2007, **60**, 362–365. ISSN 2332-4252. Dostupné z: doi:10.1227/01.NEU.0000255358.86947.9A

[50] GORBACH, Alexander M., John HEISS, Conrad KUFTA, Susumo SATO, Paul FEDIO, William A. KAMMERER, Jeffrey SOLOMON a Edward H. OLDFIELD. Intraoperative infrared functional imaging of human brain. *Annals of Neurology* [online]. 2003, **54**(3), 297–309. ISSN 0364-5134, 1531-8249. Dostupné z: doi:10.1002/ana.10646

[51] WATSON, Joseph C., Alexander M. GORBACH, Ryszard M. PLUTA, Ramin RAK, John D. HEISS a Edward H. OLDFIELD. Real-time detection of vascular occlusion and reperfusion of the brain during surgery by using infrared imaging. *Journal of Neurosurgery* [online]. 2002, **96**(5), 918–923. ISSN 0022-3085. Dostupné z: doi:10.3171/jns.2002.96.5.0918

[52] SOHEE KIM, P. TATHIREDDY, R.A. NORMANN a F. SOLZBACHER. Thermal Impact of an Active 3-D Microelectrode Array Implanted in the Brain. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* [online]. 2007, **15**(4), 493–501. ISSN 1534-4320, 1558-0210. Dostupné z: doi:10.1109/TNSRE.2007.908429

[53] PENNES, Harry H. *Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm*. *Journal of Applied Physiology* [online]. 1948, **1**(2), 93–122. ISSN 8750-7587, 1522-1601. Dostupné z: doi:10.1152/jappl.1948.1.2.93

[54] DE CARVALHO GONZAGA E SILVA, Ana Beatrtriz. *A Finite Element Thermoregulation Model of the Human Body for Hypothermia Treatment in Adults and Neonates* [online]. Rio de Janeiro, 2016. Disertační práce. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Dostupné z: file:///C:/Users/M%C3%ADra/Desktop/Downloads/SILVA_ABCG_TD_16.pdf

[55] VAN LEEUWEN, Gerard M J, Jeff W HAND, Jan J W LAGENDIJK, Denis V AZZOPARDI a A David EDWARDS. Numerical Modeling of Temperature Distributions within the Neonatal Head. *Pediatric Research* [online]. 2000, **48**(3), 351–356. ISSN 0031-3998, 1530-0447. Dostupné z: doi:10.1203/00006450-200009000-00015

[56] ELWASSIF, Maged M, Abhishek DATTA, Asif RAHMAN a Marom BIKSON. Temperature control at DBS electrodes using a heat sink: experimentally validated FEM model of DBS lead architecture. *Journal of Neural Engineering* [online]. 2012, **9**(4), 046009. ISSN 1741-2560, 1741-2552. Dostupné z: doi:10.1088/1741-2560/9/4/046009

[57] SHARABI, Shirley, Bor KOS, David LAST, David GUEZ, Dianne DANIELS, Sagi HARNOF, Yael MARDOR a Damijan MIKLAVCIC. A statistical model describing combined irreversible electroporation and electroporation-induced blood-brain barrier disruption. *Radiology and Oncology* [online]. 2016, **50**(1), 28–38. ISSN 1318-2099. Dostupné z: doi:10.1515/raon-2016-0009

[58] CHRISTIAN, Matthew P., Andrew N. SMITH a Samara L. FIREBAUGH. Numerical model for predicting and managing heat dissipation from a neural probe. In: [online]. B.m.: IEEE, 2013, s. 1420–1425 [vid. 2018-03-13]. ISBN 978-1-4673-4623-8. Dostupné z: doi:10.1109/I2MTC.2013.6555648

[59] MORITZ, A. R. a F. C. HENRIQUES. Studies of Thermal Injury. *The American Journal of Pathology*. 1947, **23**(5), 695–720. ISSN 0002-9440.

[60] STARK, John R., Sergio R. ROMERO, John M. GORMAN, John P. ABRAHAM a Ephraim M. SPARROW. Modulated-Power Implantable Neuromodulation Devices and Their Impact on Surrounding Tissue Temperatures. *Journal of Biomedical Science and Engineering* [online]. 2016, **09**(12), 545–562. ISSN 1937-6871, 1937-688X. Dostupné z: doi:10.4236/jbise.2016.912048

[61] XIE, Bin, Ravi SINGH, F M TORTI, Pawel KEBLINSKI a Suzy TORTI. Heat localization for targeted tumor treatment with nanoscale near-infrared radiation absorbers. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2012, **57**(18), 5765–5775. ISSN 0031-9155, 1361-6560. Dostupné z: doi:10.1088/0031-9155/57/18/5765

[62] VAN RHOON, Gerard C., Theodoros SAMARAS, Pavel S. YARMOLENKO, Mark W. DEWHIRST, Esra NEUFELD a Niels KUSTER. CEM43°C thermal dose thresholds: a potential guide for magnetic resonance radiofrequency exposure levels? *European radiology* [online]. 2013, **23**(8), 2215–2227. ISSN 0938-7994. Dostupné z: doi:10.1007/s00330-013-2825-y

[63] ROSSMANN, Christian a Dieter HAEMMERICH. Review of temperature dependence of thermal properties, dielectric properties, and perfusion of biological tissues at hyperthermic and ablation temperatures. *Critical reviews in biomedical engineering*. 2014, **42**(6), 467–492. ISSN 0278-940X.

[64] NOUR, Mhamed, Mohammed BOUGATAYA, Emanuel KENGE, Karim EL GUEMHIOUI a Ahmed LAKHSSASSI. Framework of the Bio-Heat Transfer for Laser/Cancer Treatment [online]. 2016, **5**(4), 194–200. Dostupné z: doi:10.18178/ijpmbs.5.4.194-200

[65] ZHU, Qing, Yuanyuan SHEN, Aili ZHANG a Lisa X XU. Numerical study of the influence of water evaporation on radiofrequency ablation. *BioMedical Engineering OnLine* [online]. 2013, **12**(1), 127. ISSN 1475-925X. Dostupné z: doi:10.1186/1475-925X-12-127

[66] RAOUL, Sylvie, Dominique LEDUC, Thomas VEGAS, Paul SAULEAU, Andres M. LOZANO, Marc VÉRIN, Philippe DAMIER a Youenn LAJAT. Deep brain stimulation electrodes used for staged lesion within the basal ganglia: experimental studies for parameter validation: Laboratory investigation. *Journal of Neurosurgery* [online]. 2007, **107**(5), 1027–1035. ISSN 0022-3085. Dostupné z: doi:10.3171/JNS-07/11/1027

[67] VALVANO, J. W., J. R. COCHRAN a K. R. DILLER. Thermal conductivity and diffusivity of biomaterials measured with self-heated thermistors. *International Journal of Thermophysics* [online]. 1985, **6**(3), 301–311. ISSN 0195-928X, 1572-9567. Dostupné z: doi:10.1007/BF00522151

[68] MALMIVUO, Jaakko a Robert PLONSEY. *Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. New York: Oxford University Press, 1995. ISBN 978-0-19-505823-9.

[69] DUCK, Francis A, TOTALBOOX a TBX. *Physical Properties of Tissues.* [online]. B.m.: Elsevier Science, 2013 [vid. 2018-03-14]. ISBN 978-1-4832-8842-0. Dostupné z: http://www.totalboox.com/book/id-5258306496708787708

[70] BHATTACHARYA, A a R L MAHAJAN. Temperature dependence of thermal conductivity of biological tissues. *Physiological Measurement* [online]. 2003, **24**(3), 769–783. ISSN 0967-3334, 1361-6579. Dostupné z: doi:10.1088/0967-3334/24/3/312

[71] CHOI, Jeunghwan, Michael MORRISSEY a John C. BISCHOF. Thermal Processing of Biological Tissue at High Temperatures: Impact of Protein Denaturation and Water Loss on the Thermal Properties of Human and Porcine Liver in the Range 25–80 °C. *Journal of Heat Transfer* [online]. 2013, **135**(6), 061302. ISSN 0022-1481. Dostupné z: doi:10.1115/1.4023570

[72] JANSSEN, F E M, G M J Van LEEUWEN a A A Van STEENHOVEN. Modelling of temperature and perfusion during scalp cooling. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2005, **50**(17), 4065–4073. ISSN 0031-9155, 1361-6560. Dostupné z: doi:10.1088/0031-9155/50/17/010

[73] JASIŃSKI, Marek. Modelling of 1D bioheat transfer with perfusion coefficient dependent on tissue necrosis. *Scientific Research of the Institute of Mathematics and Computer Science*. 2018.

[74] CRAIG SOMERTON. *Learning About Blood Through A Property Database Project* [online]. 2009 [vid. 2017-07-23]. Dostupné z: https://peer.asee.org/learning-about-blood-through-a-property-database-project.pdf

[75] BLAKE, A. S., G. W. PETLEY a C. D. DEAKIN. Effects of changes in packed cell volume on the specific heat capacity of blood: implications for studies measuring heat exchange in extracorporeal circuits. *British Journal of Anaesthesia*. 2000, **84**(1), 28–32. ISSN 0007-0912.

[76] MELINDER, Åke. *Thermophysical properties of aqueous solutions used as secondary working fluids* [online]. Stockholm, 2007. Disertační práce. Division of Applied Thermodynamics and Refrigeration, Royal Institute of Technology. Dostupné z: http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:12169/fulltext01

[77] STOGRYN, A. Equations for Calculating the Dielectric Constant of Saline Water (Correspondence). *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* [online]. 1971, **19**(8), 733–736. ISSN 0018-9480. Dostupné z: doi:10.1109/TMTT.1971.1127617

[78] OZBEK, Huseyin a Sidney L. PHILLIPS. Thermal conductivity of aqueous sodium chloride solutions from 20 to 330.degree.C. *Journal of Chemical & Engineering Data* [online]. 1980, **25**(3), 263–267. ISSN 0021-9568, 1520-5134. Dostupné z: doi:10.1021/je60086a001

[79] CARVALHO, G.R., F. CHENLO, R. MOREIRA a J. TELIS-ROMERO. Physicothermal Properties of Aqueous Sodium Chloride Solutions: Physico-Thermal Properties. *Journal of Food Process Engineering* [online]. 2015, **38**(3), 234–242. ISSN 01458876. Dostupné z: doi:10.1111/jfpe.12160

[80] RAMALINGAM, A a S ARUMUGAM. Experimental Study on Specific Heat of Hot Brine for Salt Gradient Solar Pond Application. *International Journal of ChemTech Research*. 2012, **4**(3), 956–961. ISSN 0974-4290.

[81] FREI, Walter. Simulate the Radiofrequency Tissue Ablation Process. *COMSOL Multiphysics©* [online]. 20. leden 2016 [vid. 2018-03-18]. Dostupné z: https://www.comsol.com/blogs/study-radiofrequency-tissue-ablation-using-simulation/

[82] FIALA, Dusan, Kevin J. LOMAS a Martin STOHRER. A computer model of human thermoregulation for a wide range of environmental conditions: the passive system. *Journal of Applied Physiology* [online]. 1999, **87**(5), 1957–1972. ISSN 8750-7587, 1522-1601. Dostupné z: doi:10.1152/jappl.1999.87.5.1957

[83] *AC/DC Module User's Guide*. COMSOL Multiphysics® v. 5.1. COMSOL AB, Stockholm, Sweden. 2015

[84] *Heat Transfer Module User's Guide*. COMSOL Multiphysics® v. 5.1. COMSOL AB, Stockholm, Sweden. 2015

[85] GAVISH, Nir a Keith PROMISLOW. Dependence of the dielectric constant of electrolyte solutions on ionic concentration: A microfield approach. *Physical Review E* [online]. 2016, **94**(1) [vid. 2018-03-28]. ISSN 2470-0045, 2470-0053. Dostupné z: doi:10.1103/PhysRevE.94.012611

[86] *UNS S17600 (Alloy 635) Stainless Steel* [online]. 13. leden 2018 [vid. 2018-03-28]. Dostupné z: https://www.makeitfrom.com/material-properties/UNS-S17600-Alloy-635-Stainless-Steel

[87] NESS, Richard M. *Ness Engineering Tech Data - Metal / Alloy Resistivity* [online]. [vid. 2018-03-28]. Dostupné z: http://www.nessengr.com/techdata/metalresis.html

[88] VIVEK, Saini. what is value of „relative permittivity" for gold (au) and aluminum (al). In: *COMSOL Discussion Forum* [online]. 12. srpen 2013. Dostupné z: https://www.comsol.com/forum/thread/38928/what-is-value-of-relative-permittivity-for-gold-au-and-aluminum-al?last=2017-06-13T15:59:54Z

[89] HASGALL, PA, F DI GENNARO, C BAUMGARTNER, E NEUFELD, MC GOSSELIN, D PAYNE, A KLINGENBÖCK a N KUSTER. IT'IS Database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues, Version 3.0 [online]. 2015. Dostupné z: doi:10.13099/VIP21000-03-0

[90] *Material Library, COMSOL Multiphysics® v. 5.1*. Stockholm, Sweden: COMSOL AB, 2015.

[91] Engineering Toolbox, (2003). *Overall Heat Transfer Coefficient* [online]. [vid. 2018-03-20]. Dostupné z: https://www.engineeringtoolbox.com/overall-heat-transfer-coefficient-d_434.html

[92] Emissivity - Metals. *Fluke Process Instruments* [online]. [vid. 2018-03-20]. Dostupné z: https://www.flukeprocessinstruments.com/en-us/about-us/infrared-technology/emissivity-metals

[93] SHERAR, M D, J A MORIARTY, M C KOLIOS, J C CHEN, R D PETERS, L C ANG, R S HINKS, R M HENKELMAN, M J BRONSKILL a W KUCHARCYK. Comparison of thermal damage calculated using magnetic resonance thermometry, with magnetic resonance imaging post-treatment and histology, after interstitial microwave thermal therapy of rabbit brain. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2000, **45**(12), 3563–3576. ISSN 0031-9155, 1361-6560. Dostupné z: doi:10.1088/0031-9155/45/12/304

[94] KUCHIWAKI, H., S. INAO, N. ISHII, Y. OGURA a S. P. GU. Human dural thickness measured by ultrasonographic method: reflection of intracranial pressure. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 1997, **16**(11), 725–730. ISSN 0278-4297.

[95] *Overview of materials for Silicone Rubber* [online]. [vid. 2018-03-28]. Dostupné z: http://www.matweb.com/search/DataSheet.aspx?MatGUID=cbe7a469897a47eda563816c86a73520

[96] RASCOL, Madeleine M. a Jacques Y. IZARD. Arachnoidea and subarachnoid spaces of the vault of the skull in man. *Acta Neuropathologica* [online]. 1978, **41**(1), 41–44. ISSN 0001-6322, 1432-0533. Dostupné z: doi:10.1007/BF00689555

[97] JANCA, R., P. JEZDIK, A. JAHODOVA, M. KUDR, B. BENOVA, P. CELAKOVSKY, J. ZAMECNIK, V. KOMAREK, P. LIBY, M. TICHY a P. KRSEK. Intraoperative Thermography of the Electrical Stimulation Mapping: A safety control study. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering (IN REVIEW)*. 2018.

[98] KASTEK, M., T. PIATKOWSKI, H. POLAKOWSKI, K. KACZMARSKA, Z. CZERNICKI, J. BOGUCKI a M. ZĘBALA. Intraoperative application of thermal camera for the assessment of during surgical resection or biopsy of human's brain tumors. In: Fred P. COLBERT a Sheng-Jen (Tony) HSIEH, ed. [online]. 2014, s. 910508 [vid. 2018-04-29]. Dostupné z: doi:10.1117/12.2050306

[99] LENHARDT, Rainer. The Effect of anesthesia on body temperature control. *Frontiers in Bioscience* [online]. 2010, **S2**(3), 1145–1154. ISSN 1945-0516, 1945-0524. Dostupné z: doi:10.2741/s123

[100] MERTYNA, Pawel, Wallace GOLDBERG, Wei YANG a S. Nahum GOLDBERG. Thermal Ablation: A Comparison of Thermal Dose Required for Radiofrequency-, Microwave- and Laser-induced Coagulation in an Ex-vivo Bovine Liver Model. *Academic radiology* [online]. 2009, **16**(12), 1539–1548. ISSN 1076-6332. Dostupné z: doi:10.1016/j.acra.2009.06.016

[101] GANGULY, Mohit. *Analyzing Thermal and Mechanical Effects of Pulsed Laser Irradiation on Tissues*. Melbourne, Florida, 2014. Diplomová práce. Florida Institute of Technology.

[102] YARMOLENKO, Pavel S., Eui Jung MOON, Chelsea LANDON, Ashley MANZOOR, Daryl W. HOCHMAN, Benjamin L. VIGLIANTI a Mark W. DEWHIRST. Thresholds for thermal damage to normal tissues: An update. *International Journal of Hyperthermia* [online]. 2011, **27**(4), 320–343. ISSN 0265-6736, 1464-5157. Dostupné z: doi:10.3109/02656736.2010.534527

[103] LOZANO, A. M. a Mark HALLETT, ed. *Brain stimulation*. Edinburgh ; London ; New York ; Oxford ; Philadelphia ; St. Louis ; Sydney ; Toronto: Elsevier, 2013. Handbook of clinical neurology, volume 116, 3rd series. ISBN 978-0-444-53497-2.

[104] AKHTARI, M., N. SALAMON, R. DUNCAN, I. FRIED a G. W. MATHERN. Electrical Conductivities of the Freshly Excised Cerebral Cortex in Epilepsy Surgery Patients; Correlation with Pathology, Seizure Duration, and Diffusion Tensor Imaging. *Brain Topography* [online]. 2006, **18**(4), 281–290. ISSN 0896-0267, 1573-6792. Dostupné z: doi:10.1007/s10548-006-0006-x

[105] SCHMIDT, C. a Ursula VAN RIENEN. Modeling the Field Distribution in Deep Brain Stimulation: The Influence of Anisotropy of Brain Tissue. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* [online]. 2012, **59**(6), 1583–1592. ISSN 0018-9294, 1558-2531. Dostupné z: doi:10.1109/TBME.2012.2189885

Příloha A: Data naměřená na subjektech

Tabulka A.1: Data naměřená na pacientské skupině. Průměry jsou uváděny spolu se směrodatnou odchylkou (SD).

ID pacienta	Věk (Roky)	$T_{esophageální}$ (°C)	$T_{okolí}$ (°C)
1	2,00	37,10	21,50
2	2,00	37,00	20,20
3	4,00	37,00	22,00
4	7,00	36,40	21,00
5	7,00	36,80	21,00
6	8,00	37,00	21,00
7	8,00	37,10	22,40
8	9,00	36,50	20,70
9	10,00	37,00	20,80
10	13,00	36,90	20,80
11	14,00	36,50	23,50
12	15,00	36,60	21,50
13	15,00	36,40	21,50
14	16,00	35,70	21,40
15	18,00	35,80	20,90
Průměr ± SD	9,87 ± 5,11	36,65 ± 0,45	21,35 ± 0,81
Medián	9,00	36,80	21,00

Tabulka A.2: Změny v intenzitě stimulu oproti nastaveným hodnotám pro oba druhy elektrod. Dodaná intenzita je spočtena jako průměr z naměřených stimulačních průběhů.

Nastavená hodnota (mA)	**Kuličkové elektrody**		**Subdurální elektrody**	
	Dodaná intenzita (%)	Efektivní hodnota proudu (mA)	Dodaná intenzita (%)	Efektivní hodnota proudu (mA)
10	103,44	4,63	94,95	4,25
20	97,10	8,68	87,89	7,86
30	94,89	12,73	88,12	11,82
40	93,54	16,73	86,09	15,40
50	93,63	20,94	84,88	18,98
60	92,46	24,81	83,44	22,39
70	91,62	28,68	82,58	25,85
80	91,72	32,81	82,08	29,37
90	89,97	36,21	81,26	32,71
100	88,85	39,73	80,38	35,95

Tabulka A.3: Hodnoty naměřené rezistance pro kuličkové elektrody. Amplituda stimulačního impulzu se pohybovala v rozmezí 10–100 mA. Veškeré naměřené hodnoty jsou v Ohmech. Zkratka SD značí směrodatnou odchylku.

Amplituda (mA)	**ID pacienta (naměřená rezistance Ω)**												**Souhrn skupiny**
	2	3	5	6	8	9	10	11	12	13	14	15	
10	600,00	840,00	1260,00	-	-	820,00	740,00	1020,00	600,00	970,00	1720,00	580,00	
20	500,00	760,00	1020,00	-	525,00	1030,00	600,00	900,00	285,00	1010,00	1100,00	435,00	
30	400,00	756,67	986,70	960,00	471,70	640,00	620,00	880,00	230,00	786,67	1040,00	386,67	
40	357,50	750,00	1150,00	940,00	465,00	615,00	585,00	850,00	215,00	690,00	830,00	370,00	
50	416,00	728,00	1160,00	752,00	408,00	584,00	480,00	880,00	200,00	704,00	784,00	360,00	
60	403,30	693,33	1240,00	1006,70	426,70	660,00	480,00	886,70	180,00	686,67	800,00	336,67	
70	411,40	777,14	1280,00	1028,60	462,90	565,70	445,70	-	181,40	822,90	840,00	317,40	
80	370,00	680,00	1490,00	900,00	485,00	575,00	377,50	920,00	180,00	705,00	540,00	300,00	
90	328,90	804,44	1680,00	1004,40	457,80	606,70	360,00	906,70	172,78	728,89	635,00	295,56	
100	400,00	660,00	1780,00	1128,00	456,00	604,00	364,00	944,00	168,00	720,00	576,00	291,00	
Maximum	600,00	840,00	1780,00	1128,00	525,00	1030,00	740,00	1020,00	-	1010,00	1720,00	-	1780,00
Minimum	328,90	660,00	986,70	752,00	408,00	565,70	360,00	850,00	-	686,67	540,00	-	328,90
Průměr	418,71	744,96	1304,67	964,96	462,01	670,04	505,22	909,71	-	782,41	886,50	-	764,92
SD	77,93	56,16	265,61	109,64	33,20	145,98	127,28	49,26	-	117,97	344,31	-	132,73
Medián	401,65	753,34	1250,00	982,20	462,90	610,85	480,00	900,00	-	724,45	815,00	-	738,04

Tabulka A.4: Hodnoty naměřené rezistance pro subdurální elektrody. Amplituda stimulačního impulzu se pohybovala v rozmezí 10–100 mA. Veškeré naměřené hodnoty jsou v Ohmech. Zkratka SD značí směrodatnou odchylku.

Amplituda (mA)	**ID pacienta (naměřená rezistance Ω)**													**Souhrn skupiny**
	1	2	3	5	6	8	9	10	11	12	13	14	15	
10	1720,00	1630,00	1200,00	1560,00	590,00	1060,00	880,00	1735,00	1600,00	1700,00	1540,00	1680,00	1860,00	
20	1520,00	910,00	1110,00	1430,00	1390,00	966,70	1590,00	1620,00	1480,00	1580,00	1440,00	1520,00	1740,00	
30	1446,70	1093,30	1066,70	1386,70	1360,00	930,00	1546,70	1586,70	1440,00	1573,30	1440,00	1480,00	1693,30	
40	1410,00	1210,00	1070,00	1375,00	1340,00	928,00	1600,00	1680,00	1440,00	1590,00	1470,00	1440,00	1700,00	
50	1464,00	1280,00	1048,00	1392,00	-	940,00	1616,00	1728,00	1392,00	1608,00	1484,00	1416,00	1776,00	
60	1480,00	1373,30	1046,70	1440,00	-	942,90	1666,70	1760,00	1373,30	1653,30	1540,00	1440,00	2033,30	
70	1462,90	1485,70	1051,40	1440,00	-	970,00	1800,00	1817,10	1360,00	1657,10	1588,57	1474,30	2000,00	
80	1500,00	1490,00	1060,00	1470,00	1390,00	982,20	1825,00	1830,00	1350,00	1660,00	1600,00	1490,00	2050,00	
90	1666,70	1644,40	1182,20	1484,40	-	1032,00	1844,40	1933,30	1342,20	1662,20	1644,44	1506,70	2022,00	
100	1632,00	1680,00	976,00	1520,00	1490,00	1032,00	1860,00	1800,00	1360,00	1672,00	1696,00	1584,00	2040,00	
Maximum	1720,00	1680,00	1200,00	1560,00	1490,00	1060,00	1860,00	1933,30	1600,00	1700,00	1696,00	1680,00	2050,00	2050,00
Minimum	1410,00	910,00	976,00	1375,00	590,00	928,00	880,00	1586,70	1342,20	1573,30	1440,00	1416,00	1693,30	590,00
Průměr	1530,23	1379,67	1081,10	1449,81	1260,00	978,38	1622,88	1749,01	1413,75	1635,59	1544,30	1503,10	1891,46	1464,56
SD	104,82	255,54	66,81	59,79	332,26	47,43	286,51	103,42	79,95	43,92	87,59	78,33	152,51	130,68
Medián	1490,00	1429,50	1063,35	1440,00	1375,00	968,35	1641,35	1747,50	1382,65	1655,20	1540,00	1485,00	1930,00	1472,92

Příloha B: Doplňující data k Části I

Teplotně závislé konstanty šedé hmoty mozkové

1) Vodivost:

$$\sigma(T) = \sigma_0 \cdot \left(1 + 0{,}02 \cdot (T - T_0)\right), \tag{B.1}$$

kde σ_0 je 0,855 S·m^{-1} a T_0 je 310 stupňů Kelvina (36,85 °C).

2) Součinitel tepelné vodivosti:

$$k(T) = k_0 \cdot \left(1 + 0{,}000296 \cdot (T - T_0)\right), \tag{B.2}$$

kde k_0 odpovídá hodnotě uvedené v tabulce 3.1 pro šedou hmotu a T_0 je 37 °C.

3) Hustota:

$$\rho(T) = \rho_0 \cdot \left(1 + 0{,}00025 \cdot (T - T_0)\right), \tag{B.3}$$

kde ρ_0 odpovídá hodnotě uvedené v tabulce 3.1 pro šedou hmotu a T_0 je 37 °C.

4) Generace metabolického tepla:

$$Q_{met}(T) = Q_0 + Q_0 \cdot \left(Q_{10}^{\frac{T-T_0}{10}} - 1\right), \tag{B.4}$$

kde Q_0 odpovídá hodnotě 16 239 W·m^{-3}, $Q_{10} = 2$ a T_0 je 310 stupňů Kelvina (36,85 °C).

5) Perfuze:

$$\omega_b(T) = \omega_0 + \omega_0 \cdot \left(Q_{10}^{\frac{T-T_0}{10}} - 1\right), \tag{B.5}$$

kde ω_0 odpovídá hodnotě 0,0133 s^{-1}, $Q_{10} = 2$ a T_0 je 310 stupňů Kelvina (36,85 °C).

Teplotně závislé konstanty krve

1) Hustota:

$$\rho_b(T) = 1{,}06 \cdot \Phi \cdot \rho_v(T) + 1{,}03 \cdot (1 - \Phi) \cdot \rho_v(T), \tag{B.6}$$

kde Φ značí hematokrit v procentech a $\rho_v(T)$ (kg·m^{-3}) je teplotně závislá vodivost vody, jež byla převzata z materiálové knihovny softwaru COMSOL.

2) Měrná tepelná kapacita:

$$C_b(T, \Phi) = C_b(\Phi) + (1 - 1{,}02 \cdot \Phi) \cdot \left((0{,}93 \cdot C_v(T) + 61{,}65) - 3946{,}32\right), \tag{B.7}$$

kde Φ značí hematokrit v procentech, a $C_v(T)$ v J·Kg^{-1}·K^{-1} je teplotně závislá měrná tepelná kapacita vody, jež byla převzata z materiálové knihovny softwaru COMSOL.

Pro výpočet $C_b(\Phi)$ v J·Kg^{-1}·K^{-1} byl použitý vztah popsaný níže:

$$C_b(\Phi) = 4146{,}7 - 13{,}1 \cdot \Phi. \tag{B.8}$$

Teplotně závislé konstanty fyziologického roztoku

1) Vodivost:

$$\sigma(T,N) = \sigma(25,N) \cdot \Big(1 - 1{,}962 \cdot 10^{-2} \cdot \Delta + 8{,}08 \cdot 10^{-5} \cdot \Delta^2 - \Delta \cdot N \cdot \big(3{,}020 \cdot 10^{-5} + 3{,}922 \cdot 10^{-5} \cdot \Delta + N \cdot (1{,}721 \cdot 10^{-5} - 6{,}584 \cdot 10^{-5} \cdot \Delta)\big)\Big), \tag{B.9}$$

kde $\Delta = (25 - T)$ a N je normalita roztoku ve val·dm^{-3} (pro fyz. roztok činí 0,15 N). Teplota T je dosazována ve stupních Celsia. Výraz $\sigma(25,N)$ značí příspěvek iontové vodivosti při teplotě 25 °C. Ten je vypočten dle vzorce:

$$\sigma(25,N) = N \cdot (10{,}394 - 2{,}3776 \cdot N + 0{,}68258 \cdot N^2 - 0{,}1353 \cdot N^3 + 1{,}0086 \cdot 10^{-2} \cdot N^4). \tag{B.10}$$

2) Hustota:

$$\rho(T,S) = a_{f1}(S) + a_{f2}(S) \cdot T + a_{f3}(S) \cdot T^2 + a_{f4}(S) \cdot T^3, \tag{B.11}$$

kde $\rho(T)$ je teplotně závislá hustota v kg·m^{-3} a koeficienty a_{f1}, a_{f2}, a_{f3}, a_{f4} jsou popsány rovnicemi:

$$a_{f1}(S) = 999{,}9 + 7{,}6374 \cdot S + 7{,}3624 \cdot 10^{-4} \cdot S^2 + 4{,}7088 \cdot 10^{-4} \cdot S^3, \tag{B.12}$$

$$a_{f2}(S) = 0{,}02592 - 0{,}033946 \cdot S + 7{,}7952 \cdot 10^{-4} \cdot S^2 - 9{,}3073 \cdot 10^{-6} \cdot S^3, \tag{B.13}$$

$$a_{f3}(S) = 5{,}9922 \cdot 10^{-3} + 3{,}7422 \cdot 10^{-4} \cdot S - 1{,}0436 \cdot 10^{-5} \cdot S^2 + 1{,}4816 \cdot 10^{-7} \cdot S^3, \tag{B.14}$$

$$a_{f4}(S) = 1{,}5332 \cdot 10^{-5} - 9{,}386 \cdot 10^{-7} \cdot S + 3{,}2836 \cdot 10^{-9} \cdot S^2 + 4{,}0083 \cdot 10^{-10} \cdot S^3, \tag{B.15}$$

kde S je salinita vyjádřena hmotnostních procentech.

3) Měrná tepelná kapacita:

$$C(T,S) = 4180 - 4{,}396 \cdot \left(\frac{S}{100}\right) \cdot \rho(T,S) + 0{,}0048 \cdot \left(\frac{S}{100}\right)^2 \cdot \rho^2(T,S), \tag{B.16}$$

kde S je salinita ve hmotnostních procentech a $\rho(T,S)$ je hustota fyziologického roztoku v kg·m^{-3}, vypočtená pomocí rovnice B.11.

Data získaná ze simulátoru

Tabulka B.1: Analyzované objemy teplot ve fyziologickém roztoku při vyhodnocování vlivu teplotních závislostí. Veškerá uvedená data jsou v mm^3.

Teplotní práh	Model* (naměřené objemy v mm^3)					
	1	2	3	4	5	6
T>35,0	5,80	5,81	5,81	5,80	5,80	5,80
T>35,1	5,78	5,80	5,80	5,78	5,72	5,77
T>35,2	5,41	5,64	5,64	5,41	4,41	5,11
T>35,3	3,51	3,79	3,80	3,51	3,24	3,42
T>35,4	2,99	3,24	3,24	2,98	2,76	2,92
T>35,5	2,47	2,76	2,77	2,47	2,27	2,41
T>35,6	2,09	2,33	2,33	2,08	1,94	2,05
T>35,7	1,81	2,03	2,03	1,81	1,70	1,78
T>35,8	1,59	1,79	1,79	1,59	1,50	1,56
T>35,9	1,40	1,60	1,59	1,40	1,32	1,38
T>36,0	1,24	1,43	1,43	1,23	1,16	1,21
T>36,1	1,09	1,28	1,27	1,09	1,03	1,07
T>36,2	$9{,}65\cdot10^{-1}$	1,14	1,13	$9{,}61\cdot10^{-1}$	$9{,}05\cdot10^{-1}$	$9{,}47\cdot10^{-1}$
T>36,3	$8{,}44\cdot10^{-1}$	1,03	1,02	$8{,}40\cdot10^{-1}$	$7{,}86\cdot10^{-1}$	$8{,}24\cdot10^{-1}$
T>36,4	$7{,}29\cdot10^{-1}$	$9{,}16\cdot10^{-1}$	$9{,}04\cdot10^{-1}$	$7{,}25\cdot10^{-1}$	$6{,}77\cdot10^{-1}$	$7{,}14\cdot10^{-1}$
T>36,5	$6{,}19\cdot10^{-1}$	$8{,}07\cdot10^{-1}$	$7{,}96\cdot10^{-1}$	$6{,}20\cdot10^{-1}$	$5{,}68\cdot10^{-1}$	$6{,}07\cdot10^{-1}$
T>36,6	$5{,}10\cdot10^{-1}$	$7{,}12\cdot10^{-1}$	$7{,}00\cdot10^{-1}$	$5{,}16\cdot10^{-1}$	$4{,}61\cdot10^{-1}$	$4{,}95\cdot10^{-1}$
T>36,7	$4{,}20\cdot10^{-1}$	$6{,}19\cdot10^{-1}$	$6{,}03\cdot10^{-1}$	$4{,}24\cdot10^{-1}$	$3{,}87\cdot10^{-1}$	$4{,}10\cdot10^{-1}$
T>36,8	$3{,}54\cdot10^{-1}$	$5{,}29\cdot10^{-1}$	$5{,}07\cdot10^{-1}$	$3{,}56\cdot10^{-1}$	$3{,}27\cdot10^{-1}$	$3{,}46\cdot10^{-1}$
T>36,9	$3{,}00\cdot10^{-1}$	$4{,}43\cdot10^{-1}$	$4{,}26\cdot10^{-1}$	$3{,}02\cdot10^{-1}$	$2{,}77\cdot10^{-1}$	$2{,}94\cdot10^{-1}$
T>37,0	$2{,}55\cdot10^{-1}$	$3{,}77\cdot10^{-1}$	$3{,}63\cdot10^{-1}$	$2{,}57\cdot10^{-1}$	$2{,}36\cdot10^{-1}$	$2{,}48\cdot10^{-1}$
T>37,1	$2{,}17\cdot10^{-1}$	$3{,}22\cdot10^{-1}$	$3{,}15\cdot10^{-1}$	$2{,}18\cdot10^{-1}$	$2{,}01\cdot10^{-1}$	$2{,}12\cdot10^{-1}$
T>37,2	$1{,}84\cdot10^{-1}$	$2{,}78\cdot10^{-1}$	$2{,}71\cdot10^{-1}$	$1{,}86\cdot10^{-1}$	$1{,}71\cdot10^{-1}$	$1{,}80\cdot10^{-1}$
T>37,3	$1{,}57\cdot10^{-1}$	$2{,}41\cdot10^{-1}$	$2{,}34\cdot10^{-1}$	$1{,}56\cdot10^{-1}$	$1{,}44\cdot10^{-1}$	$1{,}53\cdot10^{-1}$
T>37,4	$1{,}32\cdot10^{-1}$	$2{,}08\cdot10^{-1}$	$2{,}03\cdot10^{-1}$	$1{,}32\cdot10^{-1}$	$1{,}21\cdot10^{-1}$	$1{,}29\cdot10^{-1}$
T>37,5	$1{,}10\cdot10^{-1}$	$1{,}80\cdot10^{-1}$	$1{,}75\cdot10^{-1}$	$1{,}09\cdot10^{-1}$	$1{,}00\cdot10^{-1}$	$1{,}07\cdot10^{-1}$
T>37,6	$9{,}00\cdot10^{-2}$	$1{,}55\cdot10^{-1}$	$1{,}50\cdot10^{-1}$	$9{,}09\cdot10^{-2}$	$8{,}23\cdot10^{-2}$	$8{,}78\cdot10^{-2}$
T>37,7	$7{,}37\cdot10^{-2}$	$1{,}33\cdot10^{-1}$	$1{,}28\cdot10^{-1}$	$7{,}38\cdot10^{-2}$	$6{,}67\cdot10^{-2}$	$7{,}14\cdot10^{-2}$
T>37,8	$5{,}90\cdot10^{-2}$	$1{,}13\cdot10^{-1}$	$1{,}07\cdot10^{-1}$	$5{,}94\cdot10^{-2}$	$5{,}32\cdot10^{-2}$	$5{,}74\cdot10^{-2}$
T>37,9	$4{,}63\cdot10^{-2}$	$9{,}49\cdot10^{-2}$	$9{,}09\cdot10^{-2}$	$4{,}64\cdot10^{-2}$	$4{,}04\cdot10^{-2}$	$4{,}48\cdot10^{-2}$
T>38,0	$3{,}53\cdot10^{-2}$	$7{,}88\cdot10^{-2}$	$7{,}59\cdot10^{-2}$	$3{,}52\cdot10^{-2}$	$3{,}01\cdot10^{-2}$	$3{,}36\cdot10^{-2}$
T>38,1	$2{,}51\cdot10^{-2}$	$6{,}58\cdot10^{-2}$	$6{,}23\cdot10^{-2}$	$2{,}52\cdot10^{-2}$	$2{,}06\cdot10^{-2}$	$2{,}39\cdot10^{-2}$
T>38,2	$1{,}66\cdot10^{-2}$	$5{,}30\cdot10^{-2}$	$5{,}08\cdot10^{-2}$	$1{,}66\cdot10^{-2}$	$1{,}29\cdot10^{-2}$	$1{,}54\cdot10^{-2}$
T>38,3	$9{,}35\cdot10^{-3}$	$4{,}23\cdot10^{-2}$	$3{,}99\cdot10^{-2}$	$9{,}19\cdot10^{-3}$	$6{,}38\cdot10^{-3}$	$8{,}43\cdot10^{-3}$
T>38,4	$3{,}34\cdot10^{-3}$	$3{,}28\cdot10^{-2}$	$3{,}00\cdot10^{-2}$	$3{,}31\cdot10^{-3}$	$1{,}12\cdot10^{-3}$	$2{,}66\cdot10^{-3}$
T>38,5	0,00	$2{,}36\cdot10^{-2}$	$2{,}18\cdot10^{-2}$	0,00	0,00	0,00
T>38,6	0,00	$1{,}64\cdot10^{-2}$	$1{,}43\cdot10^{-2}$	0,00	0,00	0,00
T>38,7	0,00	$9{,}58\cdot10^{-3}$	$8{,}14\cdot10^{-3}$	0,00	0,00	0,00

Teplotní práh	Model* (naměřené objemy v mm^3)					
	1	2	3	4	5	6
T>38,8	0,00	$4{,}03 \cdot 10^{-2}$	$2{,}88 \cdot 10^{-3}$	0,00	0,00	0,00
T>38,9	0,00	$1{,}49 \cdot 10^{-4}$	0,00	0,00	0,00	0,00

*Označení modelů (závislost konstant, druh stimulace): 1) referenční model, 2) vodivost fyz. roztoku, 3) vodivost šedé hmoty, 4) součinitel tepelné vodivosti fyz. roztoku, 5) perfuze šedé hmoty a 6) generace metabolického tepla šedé hmoty.

Tabulka B.2: Analyzované objemy teplot v šedé hmotě mozkové při vyhodnocování vlivu teplotních závislostí. Veškerá uvedená data jsou v mm^3.

Teplotní práh	Model* (naměřené objemy v mm^3)					
	1	2	3	4	5	6
T>35,0	42,99	43,37	43,27	42,95	40,50	42,29
T>35,1	37,12	37,55	37,47	37,12	33,88	36,14
T>35,2	29,83	30,21	30,13	29,87	26,47	28,77
T>35,3	22,26	22,52	22,49	22,25	18,98	21,03
T>35,4	14,90	15,08	15,07	14,85	11,88	13,90
T>35,5	8,23	8,34	8,35	8,20	5,93	7,35
T>35,6	3,29	3,23	3,36	3,30	2,13	2,83
T>35,7	$8{,}41 \cdot 10^{-1}$	$9{,}12 \cdot 10^{-1}$	$8{,}92 \cdot 10^{-1}$	$8{,}42 \cdot 10^{-1}$	$4{,}53 \cdot 10^{-1}$	$6{,}94 \cdot 10^{-1}$
T>35,8	$6{,}72 \cdot 10^{-2}$	$9{,}99 \cdot 10^{-2}$	$9{,}56 \cdot 10^{-2}$	$6{,}83 \cdot 10^{-2}$	$3{,}62 \cdot 10^{-2}$	$5{,}33 \cdot 10^{-2}$
T>35,9	$2{,}87 \cdot 10^{-2}$	$4{,}96 \cdot 10^{-1}$	$4{,}77 \cdot 10^{-2}$	$2{,}91 \cdot 10^{-2}$	$2{,}40 \cdot 10^{-2}$	$2{,}74 \cdot 10^{-2}$
T>36,0	$1{,}97 \cdot 10^{-2}$	$3{,}27 \cdot 10^{-1}$	$3{,}21 \cdot 10^{-2}$	$2{,}00 \cdot 10^{-2}$	$1{,}64 \cdot 10^{-2}$	$1{,}87 \cdot 10^{-2}$
T>36,1	$1{,}32 \cdot 10^{-2}$	$2{,}28 \cdot 10^{-2}$	$2{,}25 \cdot 10^{-2}$	$1{,}33 \cdot 10^{-2}$	$1{,}07 \cdot 10^{-2}$	$1{,}25 \cdot 10^{-2}$
T>36,2	$8{,}87 \cdot 10^{-3}$	$1{,}59 \cdot 10^{-2}$	$1{,}60 \cdot 10^{-2}$	$8{,}92 \cdot 10^{-3}$	$7{,}14 \cdot 10^{-3}$	$8{,}38 \cdot 10^{-3}$
T>36,3	$5{,}58 \cdot 10^{-3}$	$1{,}09 \cdot 10^{-2}$	$1{,}09 \cdot 10^{-2}$	$5{,}63 \cdot 10^{-3}$	$4{,}44 \cdot 10^{-3}$	$5{,}19 \cdot 10^{-3}$
T>36,4	$3{,}30 \cdot 10^{-3}$	$7{,}58 \cdot 10^{-3}$	$7{,}67 \cdot 10^{-3}$	$3{,}40 \cdot 10^{-3}$	$2{,}54 \cdot 10^{-3}$	$3{,}02 \cdot 10^{-3}$
T>36,5	$1{,}84 \cdot 10^{-3}$	$5{,}26 \cdot 10^{-3}$	$5{,}00 \cdot 10^{-3}$	$1{,}86 \cdot 10^{-3}$	$1{,}13 \cdot 10^{-3}$	$1{,}66 \cdot 10^{-3}$
T>36,6	$4{,}68 \cdot 10^{-4}$	$3{,}11 \cdot 10^{-3}$	$2{,}95 \cdot 10^{-3}$	$4{,}76 \cdot 10^{-4}$	$1{,}62 \cdot 10^{-4}$	$3{,}54 \cdot 10^{-4}$
T>36,7	$1{,}63 \cdot 10^{-5}$	$1{,}69 \cdot 10^{-3}$	$1{,}78 \cdot 10^{-3}$	$1{,}65 \cdot 10^{-5}$	$1{,}63 \cdot 10^{-6}$	$8{,}02 \cdot 10^{-6}$
T>36,8	0,00	$5{,}77 \cdot 10^{-4}$	$4{,}85 \cdot 10^{-4}$	0,00	0,00	0,00
T>36,9	0,00	$4{,}43 \cdot 10^{-5}$	$3{,}24 \cdot 10^{-5}$	0,00	0,00	0,00
T>37,0	0,00	$1{,}04 \cdot 10^{-6}$	0,00	0,00	0,00	0,00

*Označení modelů (závislost konstant, druh stimulace): 1) referenční model, 2) vodivost fyz. roztoku, 3) vodivost šedé hmoty, 4) součinitel tepelné vodivosti fyz. roztoku, 5) perfuze šedé hmoty a 6) generace metabolického tepla šedé hmoty.

Příloha C: Doplňující data k Části II

Data získaná ze simulátoru

Tabulka C.1: Hodnoty středního výkonu za periodu získané ze simulací.

Výška fyziologického roztoku (mm)	**Výkon (W)**		
	Kuličkové elektrody	Subdurální elektrody, strip přiložený na povrchu	Subdurální elektrody, strip pod durou
0,025	4,471	7,152	6,824
0,050	3,635	5,648	5,266
0,075	3,075	4,738	4,443
0,100	2,671	4,116	3,844
0,125	2,365	3,656	3,406
0,150	2,125	3,301	3,068
0,175	1,931	3,022	2,812
0,200	1,770	2,788	2,594
0,225	1,635	2,592	2,414
0,250	1,521	2,425	2,260
0,275	1,422	2,280	2,127
0,300	1,335	2,154	2,012
0,325	1,259	2,043	1,911
0,350	1,192	1,945	1,821
0,375	1,132	1,857	1,741
0,400	1,078	1,778	1,669
0,425	1,030	1,706	1,604
0,450	0,986	1,641	1,545
0,475	0,945	1,582	1,491
0,500	0,909	1,527	1,442
0,525	0,870	1,477	1,396
0,550	0,844	1,431	1,355
0,575	0,815	1,389	1,316
0,600	0,788	1,349	1,281
0,625	0,764	1,313	1,247
0,650	0,741	1,279	1,216
0,675	0,719	1,247	1,187
0,700	0,699	1,217	1,160
0,725	0,680	1,189	1,135
0,750	0,663	1,163	1,111
0,775	0,646	1,139	1,088
0,800	0,630	1,115	1,067
0,825	0,616	1,094	1,047
0,850	0,602	1,073	1,029
0,875	0,588	1,054	1,011

Výška fyziologického roztoku (mm)	Výkon (W)		
	Kuličkové elektrody	Subdurální elektrody, strip přiložený na povrchu	Subdurální elektrody, strip pod durou
0,900	0,576	1,035	0,994
0,925	0,564	1,017	0,978
0,950	0,553	1,001	0,963
0,975	0,543	0,985	0,948
1,000	0,532	0,970	0,935

Rovnice pro predikci výšky fyziologického roztoku:

1) Exponential

$$h(x) = a \cdot e^{(b \cdot x)} + c \cdot e^{(d \cdot x)}, \tag{C.1}$$

kde *h(x)* je výška vrstvy fyziologického roztoku v milimetrech, *x* je hodnota výkonu (W) a *e* je Eulerovo číslo. Koeficienty *a*, *b*, *c*, *d* jsou zaznamenány v tabulce C.2 níže.

Tabulka C.2: Koeficienty funkce Exponential.

Koeficient	Model		
	Kuličkové elektrody	Subdurální elektrody, strip přiložený na povrchu	Subdurální elektrody, strip pod durou
a	4,073	6,534	7,278
b	-4,134	-2,745	-2,926
c	$8{,}335 \cdot 10^{-1}$	$9{,}099 \cdot 10^{-1}$	$8{,}919 \cdot 10^{-1}$
d	$-8{,}035 \cdot 10^{-1}$	$-5{,}413 \cdot 10^{-1}$	$-5{,}745 \cdot 10^{-1}$

2) Gaussian

$$h(x) = a_1 \cdot e^{\left(-\left(\frac{x-b_1}{c_1}\right)^2\right)} + a_2 \cdot e^{\left(-\left(\frac{x-b_2}{c_2}\right)^2\right)} + a_3 \cdot e^{\left(-\left(\frac{x-b_3}{c_3}\right)^2\right)} + a_4 \cdot e^{\left(-\left(\frac{x-b_4}{c_4}\right)^2\right)}, \tag{C.2}$$

kde *h(x)* je výška vrstvy fyziologického roztoku v milimetrech, *x* je hodnota výkonu (W) a *e* je Eulerovo číslo. Koeficienty a_1 až a_4, b_1 až b_4 a c_1 až c_4 jsou zaznamenány v tabulce C.3 níže.

Tabulka C.3: Koeficienty funkce Gaussian.

Koeficient	Model		
	Kuličkové elektrody	Subdurální elektrody, strip přiložený na povrchu	Subdurální elektrody, strip pod durou
a_1	17,450	$7{,}506 \cdot 10^{12}$	0,000
b_1	$-7{,}771 \cdot 10^{-1}$	-25,220	$5{,}446 \cdot 10^{-1}$
c_1	$6{,}352 \cdot 10^{-1}$	4,766	$2{,}952 \cdot 10^{-3}$
a_2	0,000	$-4{,}655 \cdot 10^{-2}$	$1{,}477 \cdot 10^{9}$
b_2	$7{,}729 \cdot 10^{-1}$	1,043	-14,590
c_2	$1{,}809 \cdot 10^{-4}$	$2{,}718 \cdot 10^{-1}$	3,324
a_3	$5{,}995 \cdot 10^{-1}$	$-1{,}572 \cdot 10^{-2}$	0,000
b_3	$-2{,}824 \cdot 10^{-1}$	1,417	11,300
c_3	$9{,}713 \cdot 10^{-1}$	$2{,}804 \cdot 10^{-1}$	$4{,}037 \cdot 10^{-3}$
a_4	390,2	$225{,}3 \cdot 10^{3}$	101,7
b_4	-19,68	-53,95	-19,56
c_4	7,774	15,180	8,882

3) Power

$$h(x) = m \cdot x^n + o, \tag{C.3}$$

kde *h(x)* je výška vrstvy fyziologického roztoku v milimetrech a *x* je hodnota výkonu (W). Koeficienty *m*, *n*, *o* jsou zaznamenány v tabulce C.4 níže.

Tabulka C.4: Koeficienty funkce Power.

Koeficient	Model		
	Kuličkové elektrody	Subdurální elektrody, strip přiložený na povrchu	Subdurální elektrody, strip pod durou
m	$4{,}925 \cdot 10^{-1}$	$9{,}687 \cdot 10^{-1}$	$9{,}029 \cdot 10^{-1}$
n	-1,194	-1,452	-1,540
o	$-5{,}182 \cdot 10^{-2}$	$-2{,}282 \cdot 10^{-2}$	$-1{,}285 \cdot 10^{-2}$

4) Rational

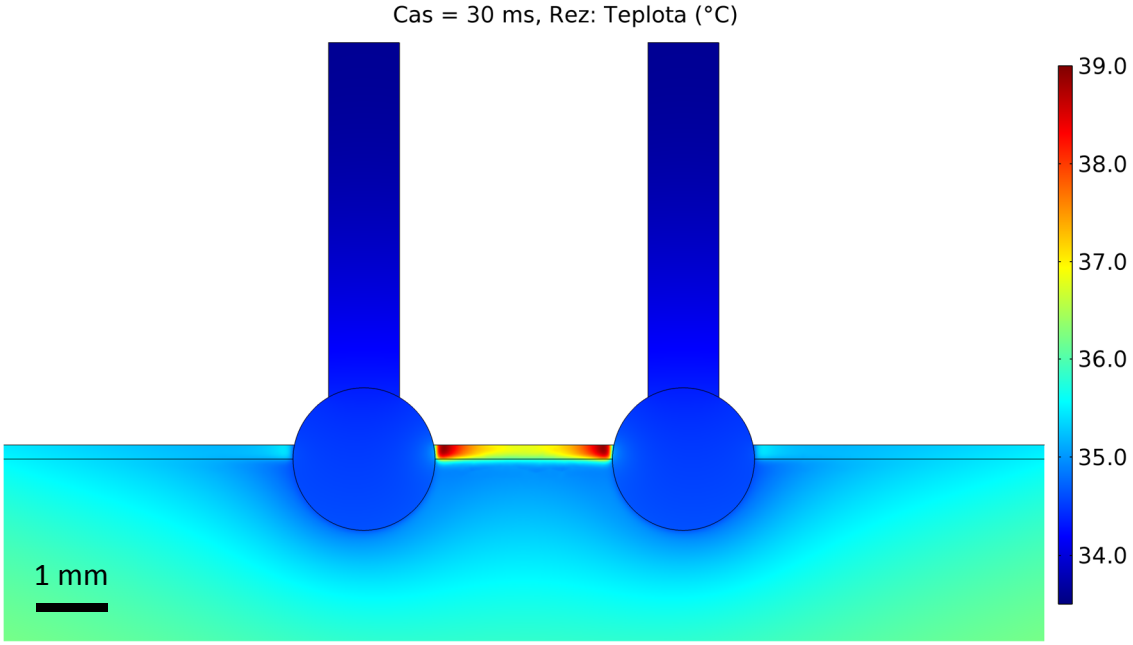
$$h(x) = \frac{p_1 \cdot x^2 + p_2 \cdot x + p_3}{x^3 + q_1 \cdot x^2 + q_2 \cdot x + q_3}, \tag{C.4}$$

kde *h(x)* je výška vrstvy fyziologického roztoku v milimetrech a *x* je hodnota výkonu (W). Koeficienty p_1 až p_3 a q_1 až q_3 jsou zaznamenány v tabulce C.5 níže.

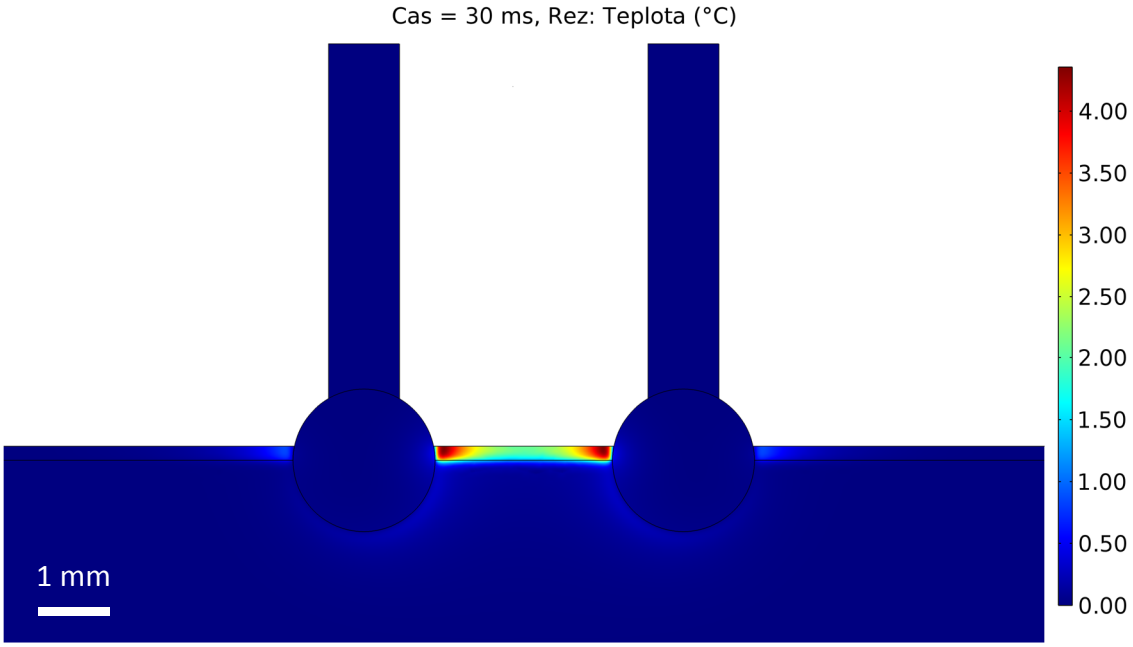
Tabulka C.5: Koeficienty funkce Rational.

Koeficient	**Model**		
	Kuličkové elektrody	Subdurální elektrody, strip přiložený na povrchu	Subdurální elektrody, strip pod durou
$\mathbf{p_1}$	-2,126	$-7{,}719 \cdot 10^{-1}$	$-6{,}904 \cdot 10^{-1}$
$\mathbf{p_2}$	12,180	8,404	7,559
$\mathbf{p_3}$	2,603	$-8{,}772 \cdot 10^{-1}$	-2,726
$\mathbf{q_1}$	23,480	8,384	8,406
$\mathbf{q_2}$	5,401	$-9{,}863 \cdot 10^{-1}$	-5,067
$\mathbf{q_3}$	-1,191	-1,298	$3{,}112 \cdot 10^{-1}$

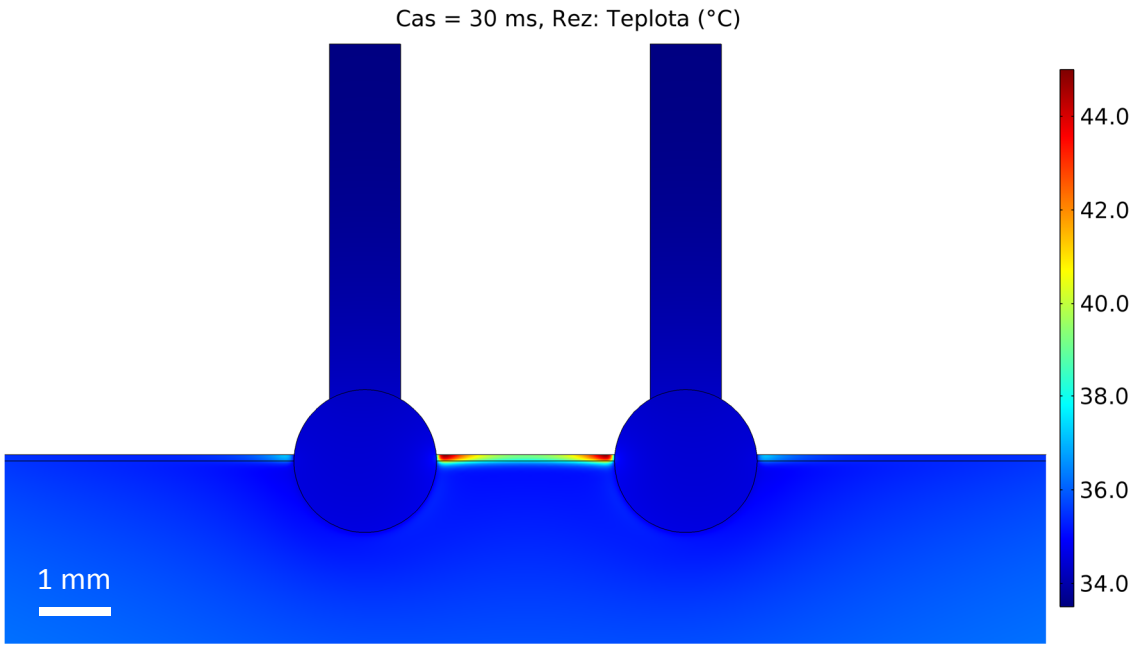
Příloha D: Doplňující data k Části III



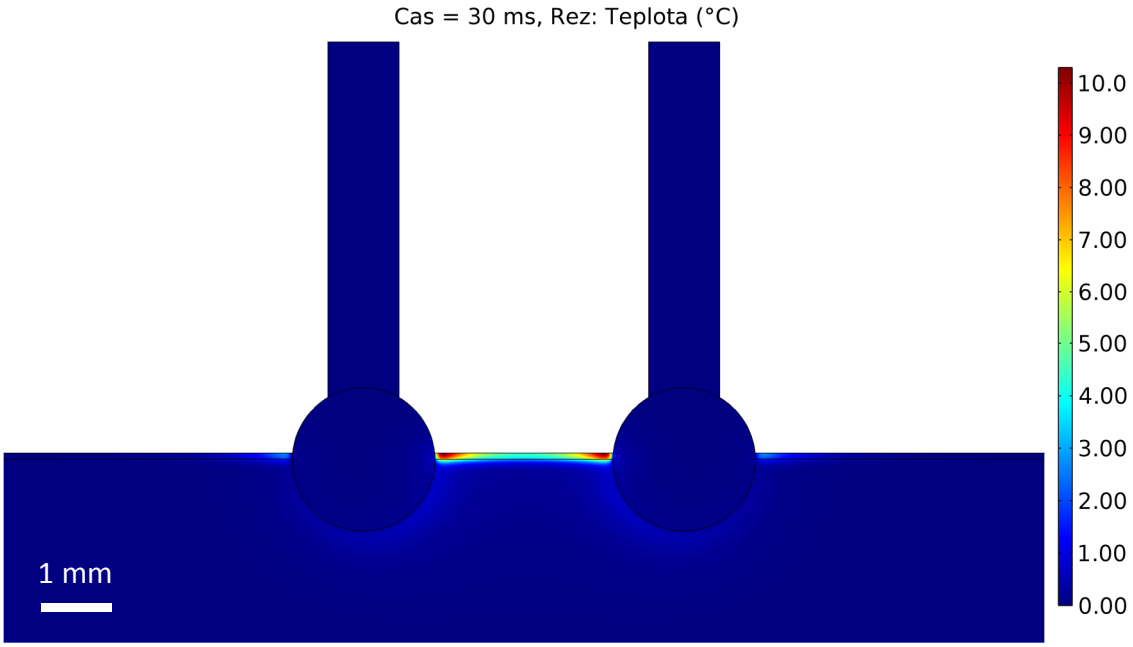
Obr. D.1: Rozložení teploty v numerickém modelu pro pacienta ID6, detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz).



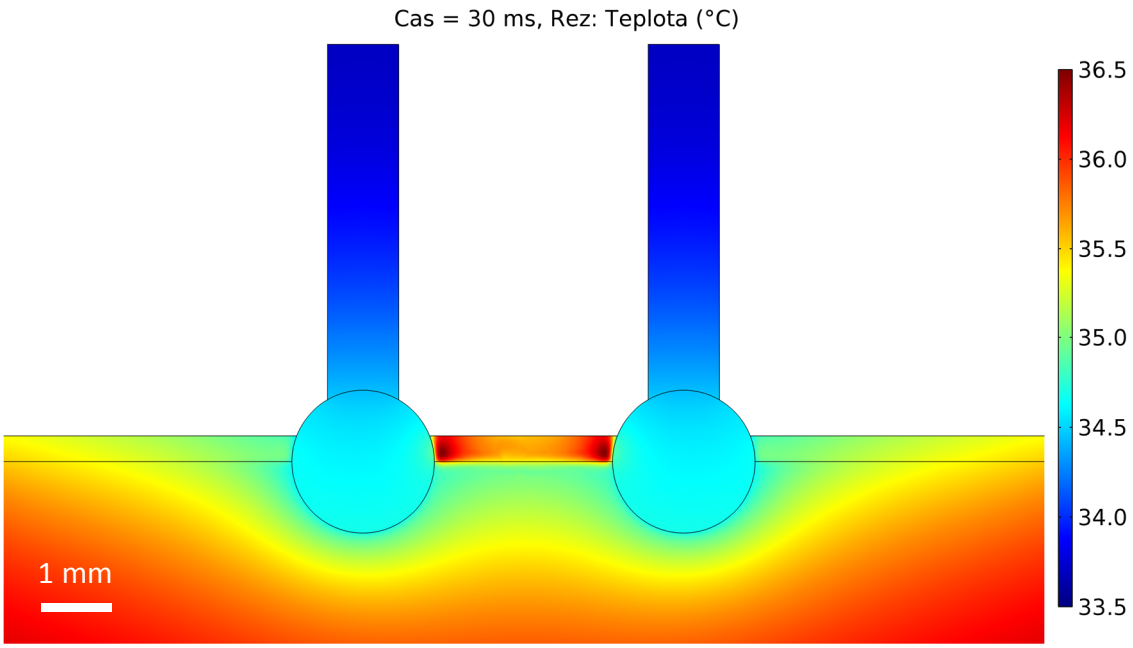
Obr. D.2: Diference teploty oproti počátečnímu stavu v numerickém modelu pro pacienta ID6, detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz).



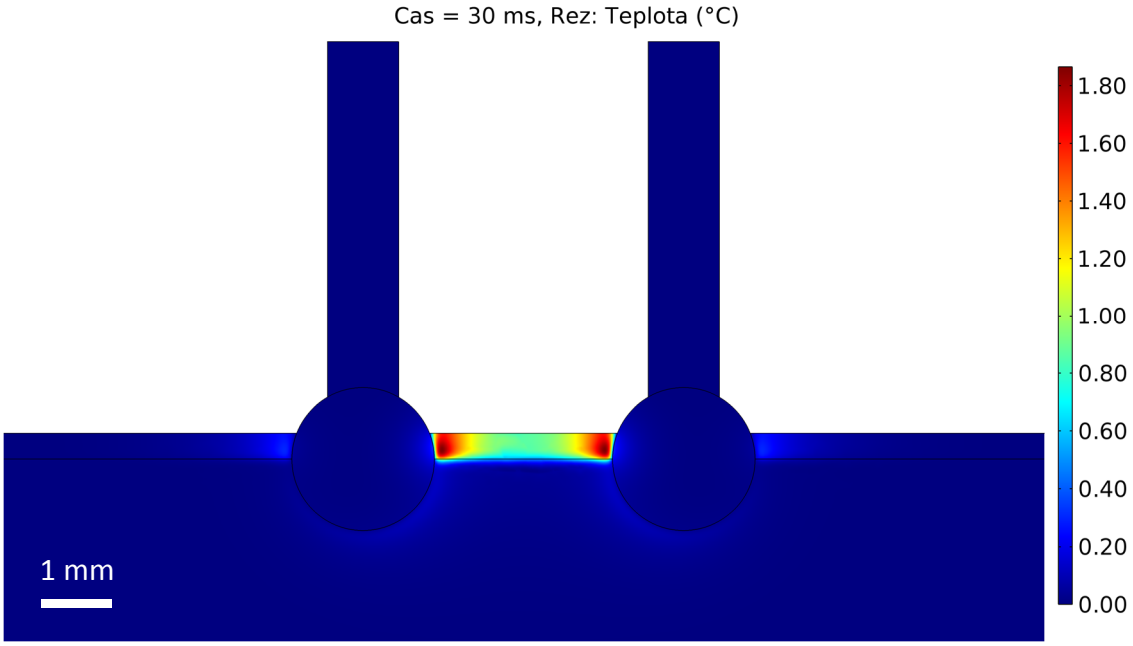
Obr. D.3: Rozložení teploty v numerickém modelu pro maximální rezistanci, detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz).



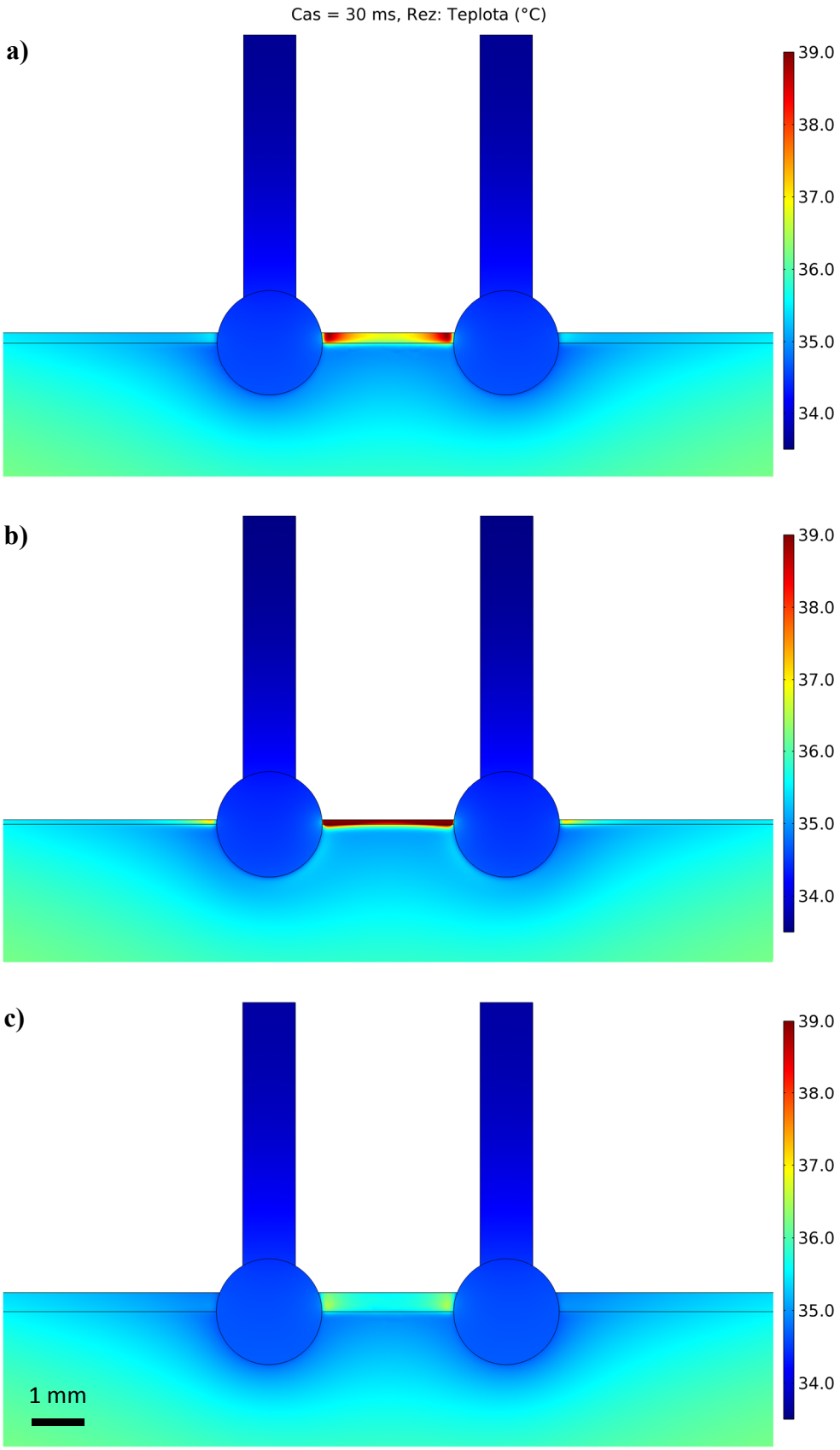
Obr. D.4: Diference teploty oproti počátečnímu stavu v numerickém modelu pro maximální rezistanci, detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz).



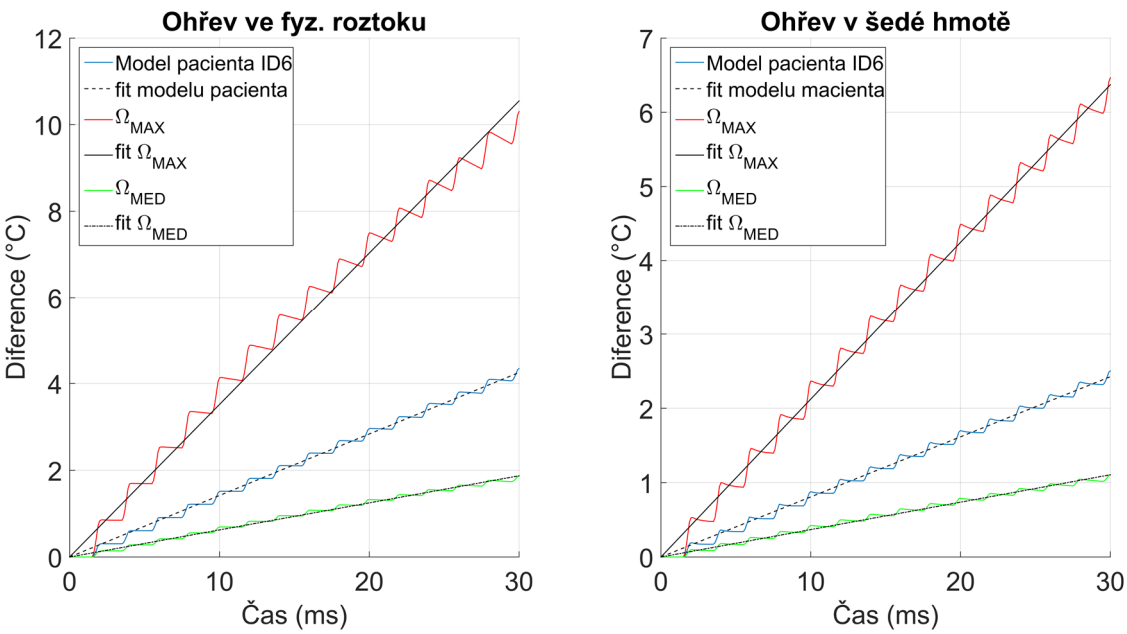
Obr. D.5: Rozložení teploty v numerickém modelu pro střední rezistanci, detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz).



Obr. D.6: Diference teploty oproti počátečnímu stavu v numerickém modelu pro střední rezistanci, detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz).



Obr. D.7: Porovnání numerických modelů s kuličkovými elektrodami: model pro pacienta ID6 (a), model pro nejvyšší rezistanci (b) a model pro střední rezistanci (c). Detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz)., maximální teplota je ohraničena prahem 39 °C.

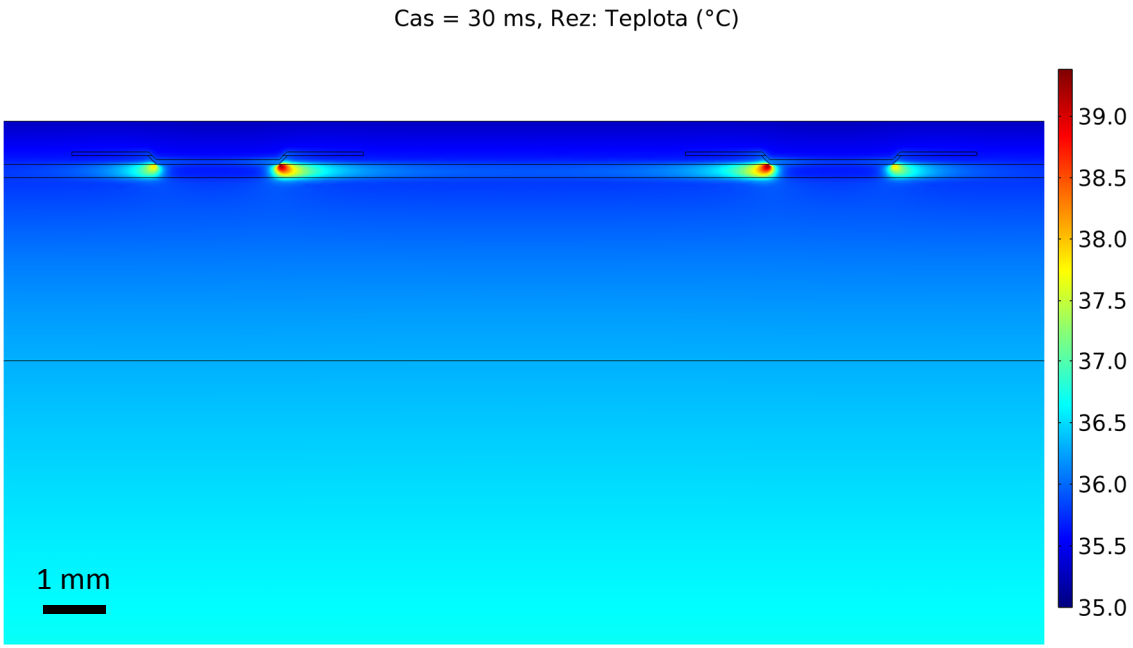


Obr. D.8: Proložení ohřevu v modelech s kuličkovými elektrodami. K zachycení trendu byla zvolena lineární funkce ve tvaru $y(x) = k_c \cdot x$. Hodnoty koeficientů k_c jsou uvedeny v tabulce D.1.

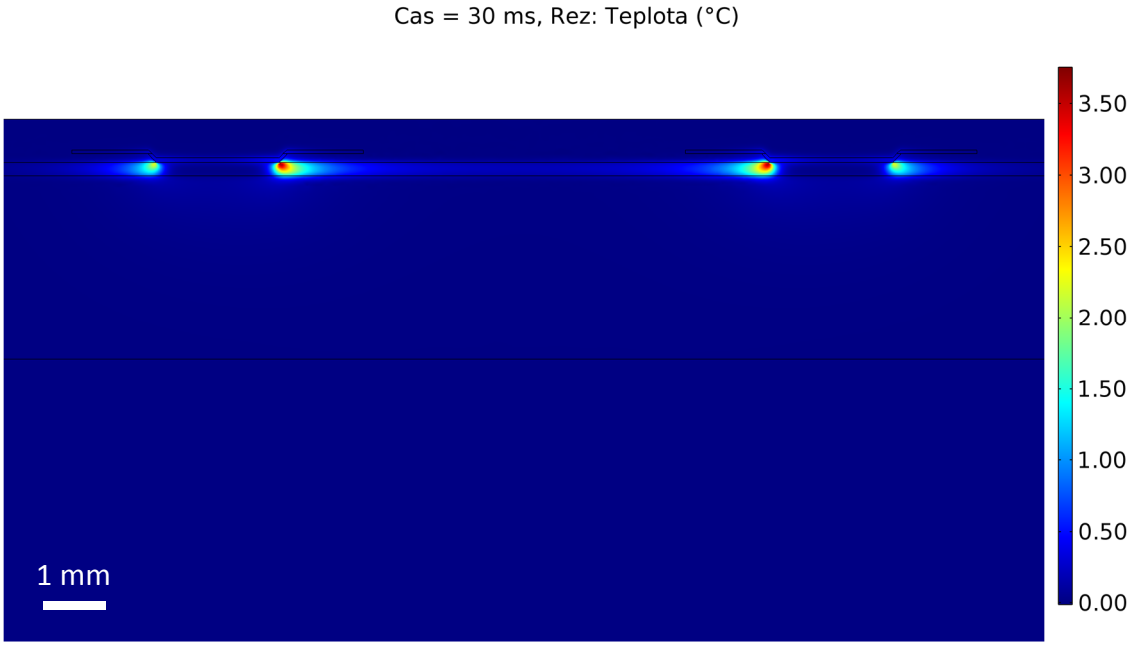
Tabulka D.1: Hodnoty koeficientů k_c pro funkce prokládající průběhy na Obr. D.8.

Fit modelu	**Hodnota koeficientu k_c (°C·ms^{-1})**	
	Ohřev fyz. roztoku	Ohřev šedé hmoty
Model pacienta ID6	0,1418	0,0808
Ω_{MAX}	0,3516	0,2124
Ω_{MED}	0,0624	0,0369

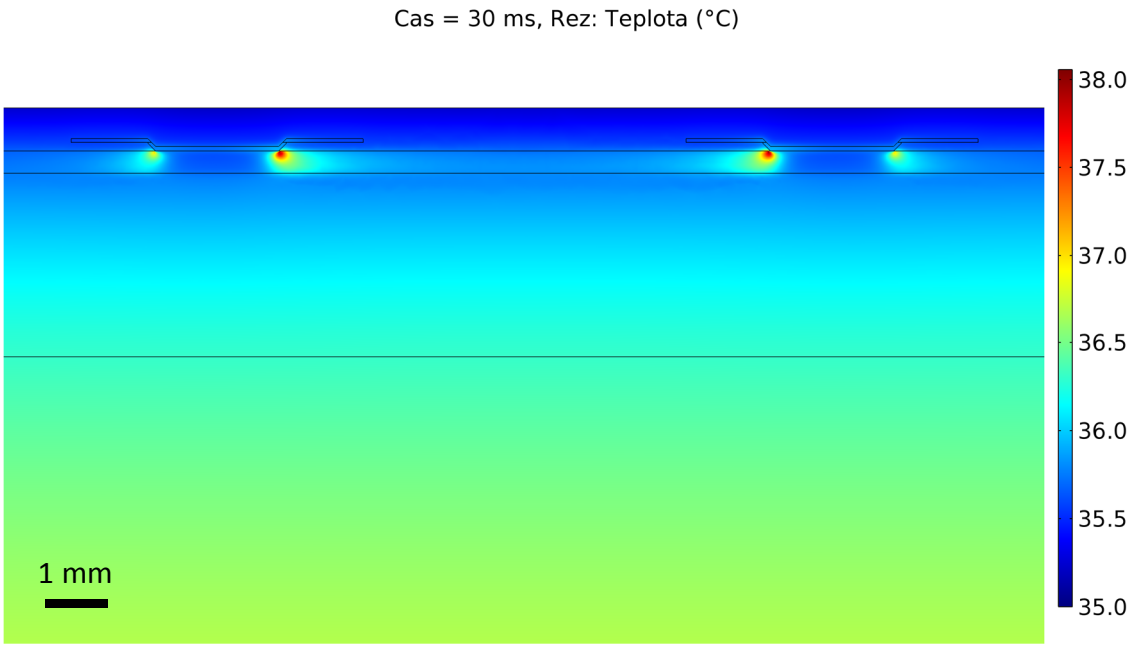
Příloha E: Doplňující data k Části IV



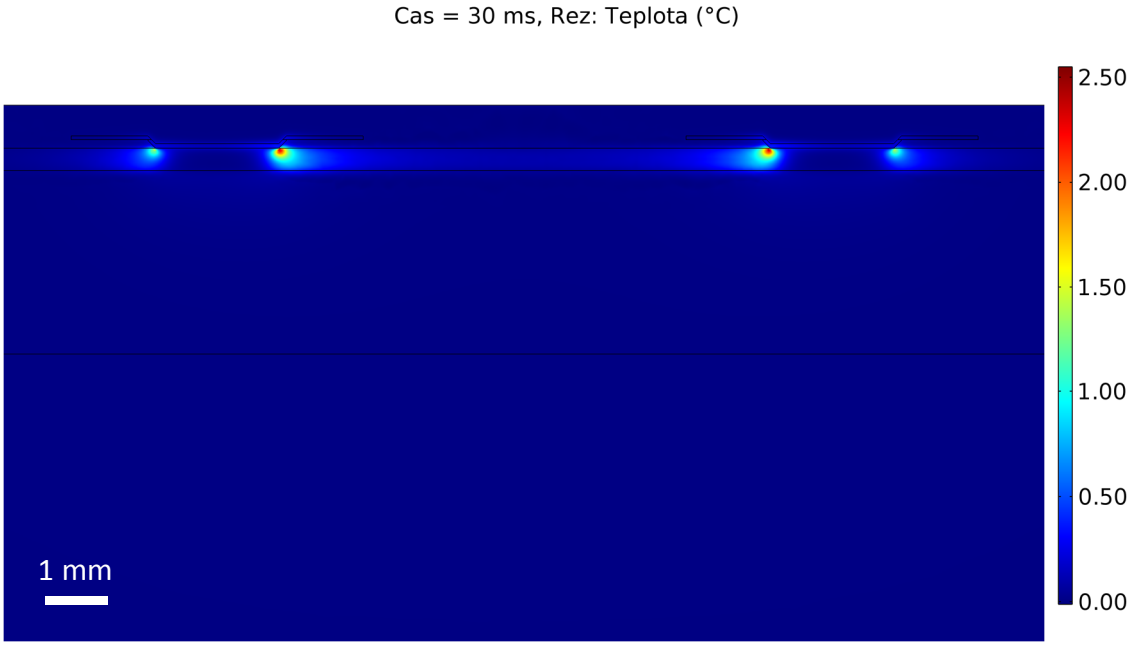
Obr. E.1: Rozložení teploty v numerickém modelu se stripem přiloženým na povrchu. Model pro maximální rezistanci, detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz).



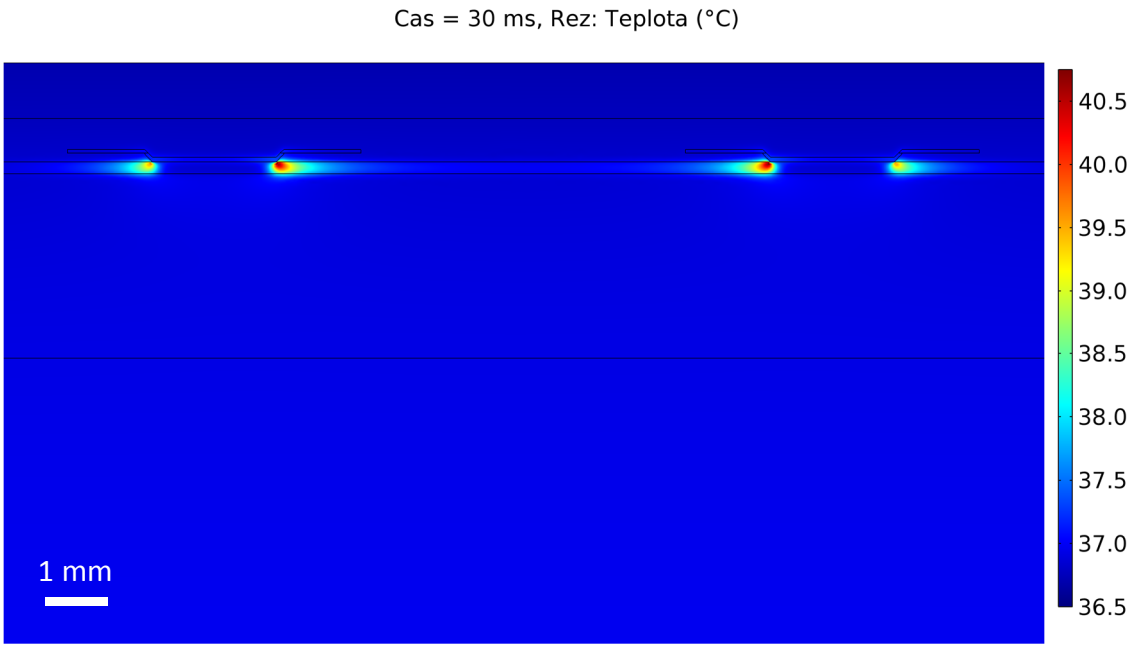
Obr. E.2: Diference teploty oproti počátečnímu stavu v numerickém modelu se stripem přiloženým na povrchu. Model pro maximální rezistanci, detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz).



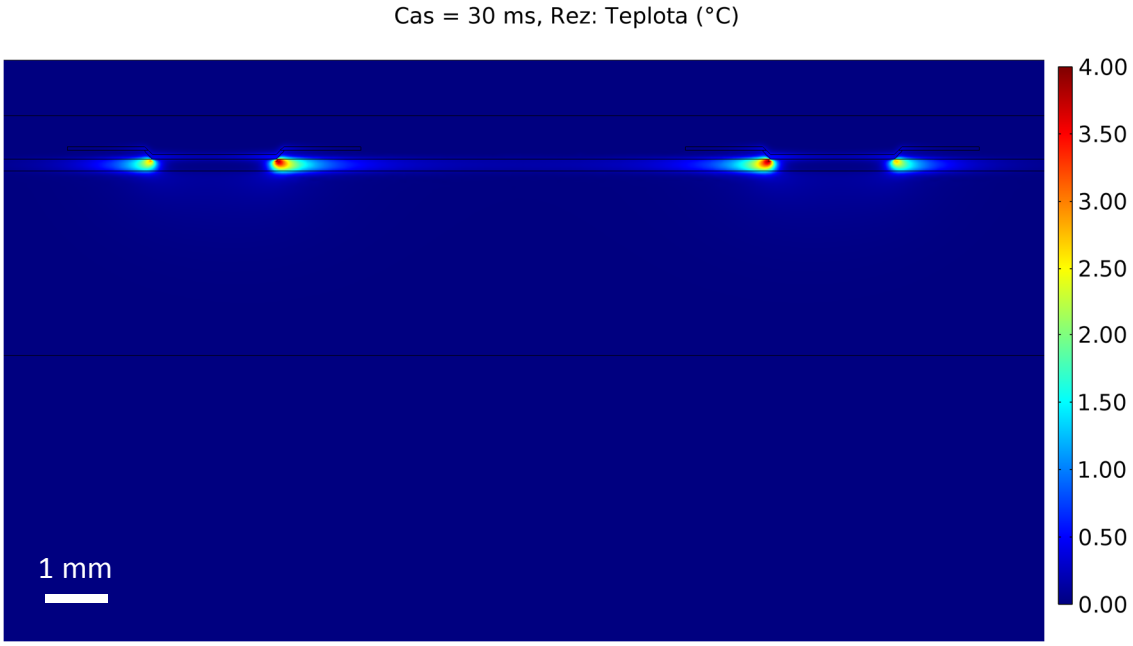
Obr. E.3: Rozložení teploty v numerickém modelu se stripem přiloženým na povrchu. Model pro střední rezistanci, detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz).



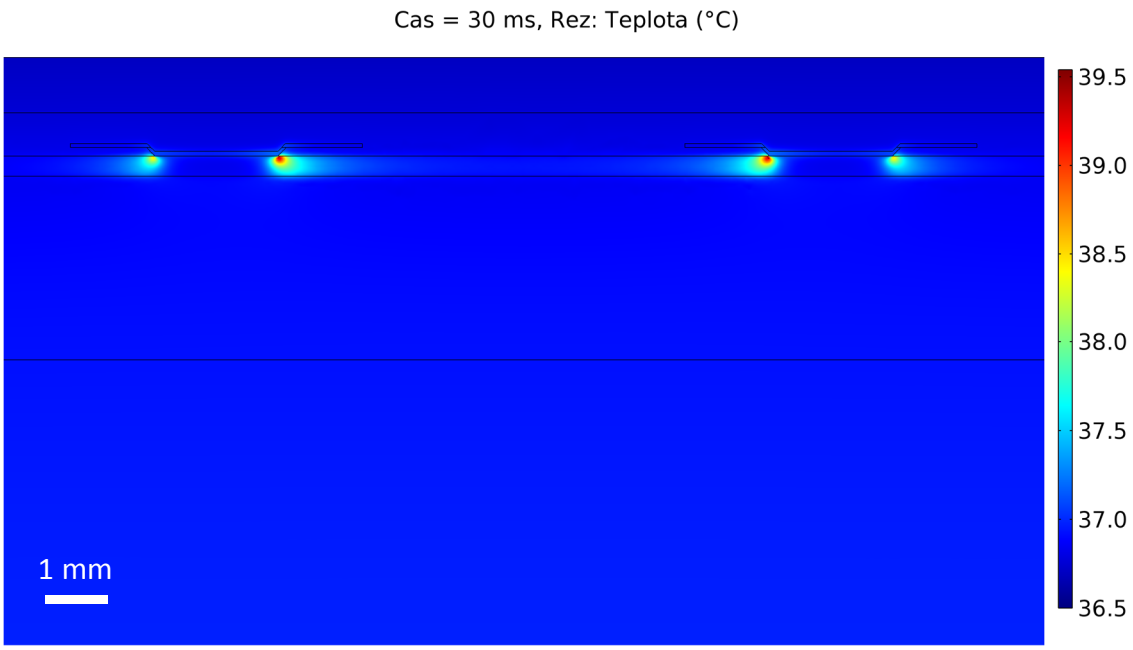
Obr. E.4: Diference teploty oproti počátečnímu stavu v numerickém modelu se stripem přiloženým na povrchu. Model pro střední rezistanci, detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz).



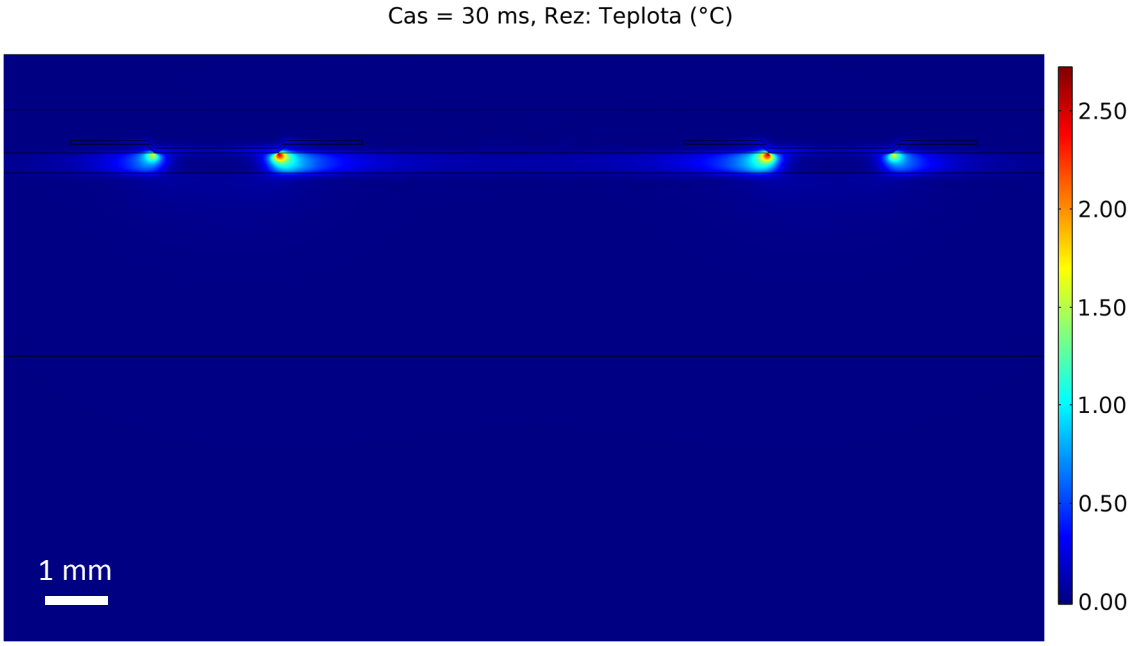
Obr. E.5: Rozložení teploty v numerickém modelu se stripem pod durou mater. Model pro maximální rezistanci, detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz).



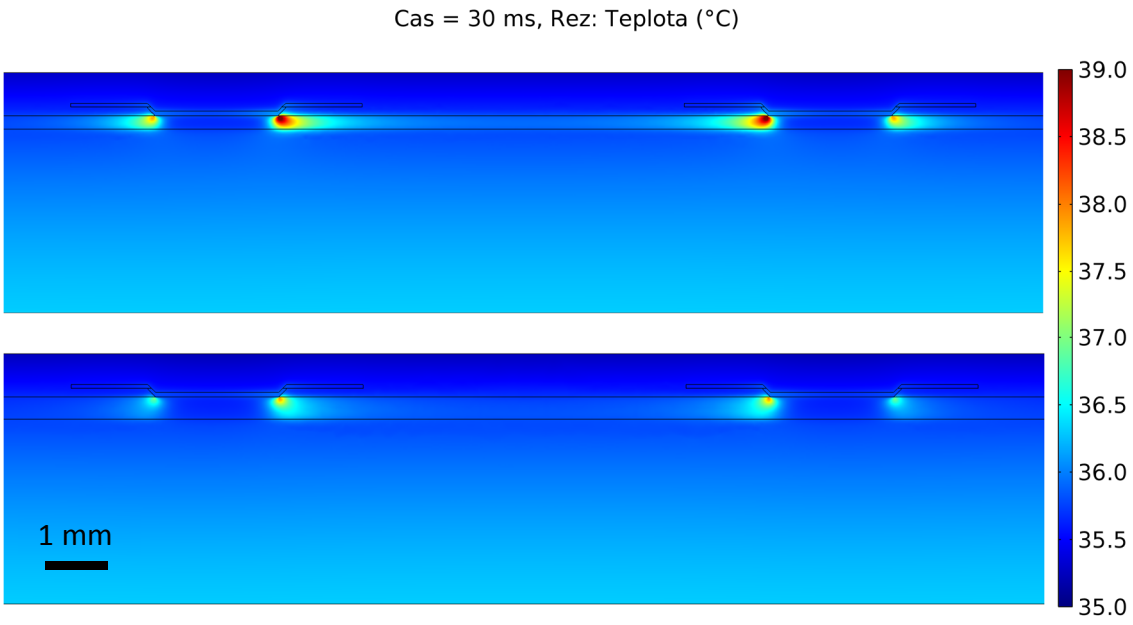
Obr. E.6: Diference teploty oproti počátečnímu stavu v numerickém modelu se stripem pod durou mater. Model pro maximální rezistanci, detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz).



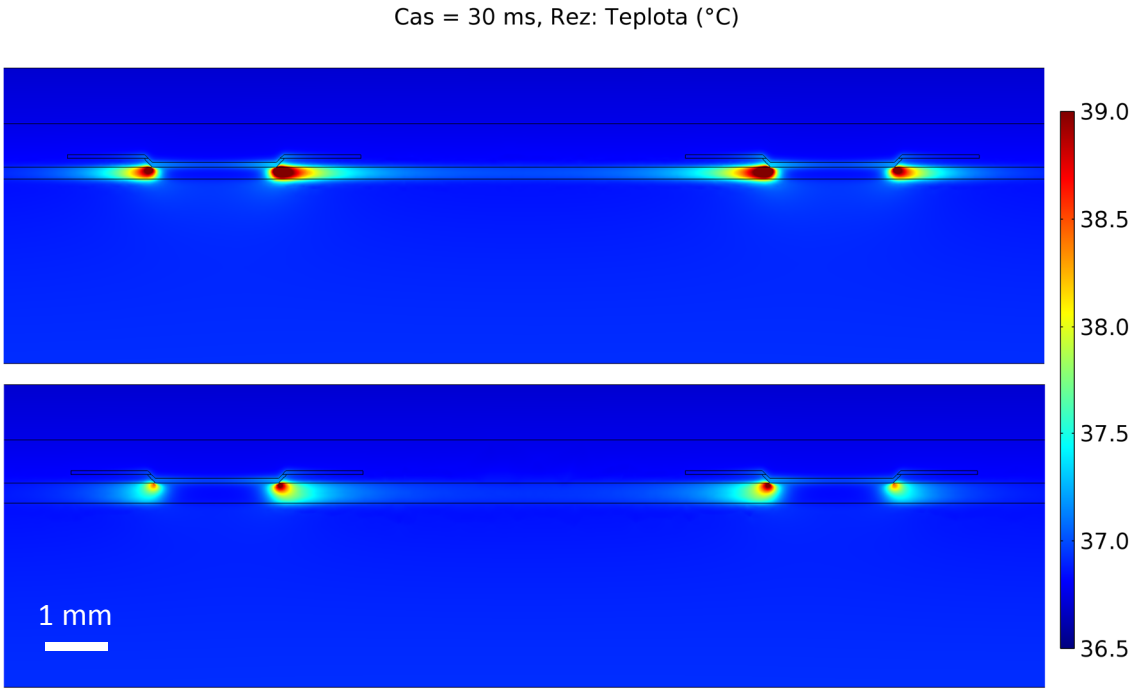
Obr. E.7: Rozložení teploty v numerickém modelu se stripem pod durou mater. Model pro střední rezistanci, detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz).



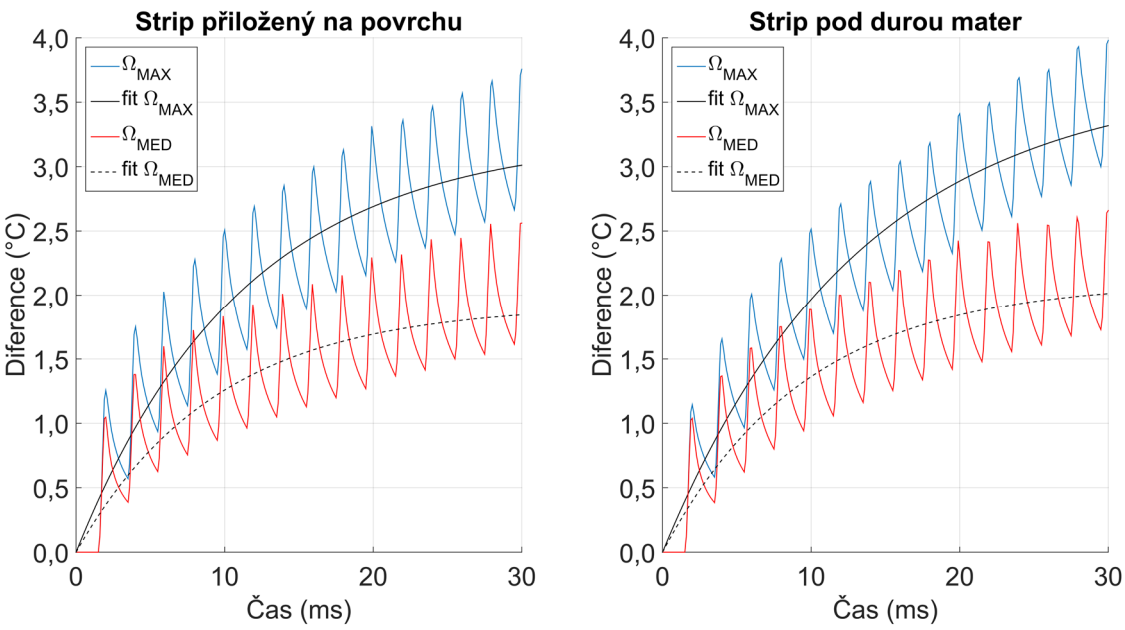
Obr. E.8: Diference teploty oproti počátečnímu stavu v numerickém modelu se stripem pod durou mater. Model pro střední rezistanci, detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz).



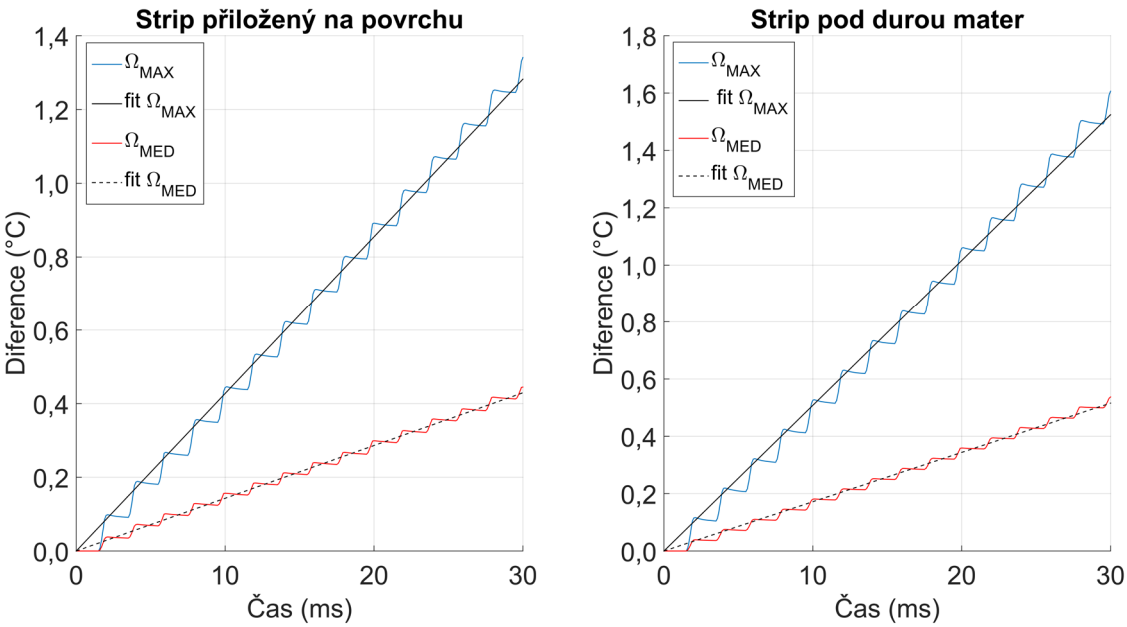
Obr. E.9: Porovnání ohřevu v numerických modelech se stripem přiloženým na povrchu pro maximální (vrchní část) a střední rezistanci (spodní část). Detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz), maximální teplota je ohraničena prahem 39 °C.



Obr. E.10: Porovnání ohřevu v numerických modelech se stripem umístěným pod durou mater pro maximální (vrchní část) a střední rezistanci (spodní část). Detail na okolí stimulačních elektrod (rovina yz), maximální teplota je ohraničena prahem 39 °C.



Obr. E.11: Proložení průběhu ohřevu ve fyz. roztoku v modelech se subdurálními elektrodami. K zachycení trendu byla zvolena exponenciální funkce (viz rovnice E.1 a tabulka E.1).



Obr. E.12: Proložení průběhu ohřevu šedé hmoty v modelech se subdurálními elektrodami. K zachycení trendu byla zvolena lineární funkce ve tvaru $y(x) = k_c \cdot x$. Hodnoty koeficientů k_c jsou uvedeny v tabulce E.2.

Rostoucí exponenciální funkce k proložení dat na obrázku E.11 měla podobu:

$$y(x) = y_c \cdot \left(1 - e^{\left(-\frac{x}{\tau}\right)}\right), \tag{E.1}$$

kde časová konstanta τ (ms) a konstanta y_c (°C) jsou pro všechny křivky uvedeny v tabulce E.1.

Tabulka E.1: Hodnoty koeficientů y_c a τ pro funkce prokládající průběhy na Obr. E.11.

Fit modelu		**Koeficienty funkce E.1**	
		y_c (°C)	τ (ms)
Strip na povrchu	Ω_{MAX}	3,235	11,23
	Ω_{MED}	1,933	9,412
Strip pod durou	Ω_{MAX}	3,697	13,17
	Ω_{MED}	2,106	9,608

Tabulka E.2: Hodnoty koeficientů k_c pro funkce prokládající průběhy na Obr. E.12.

Fit modelu		**Hodnota koeficientu k_c (°C·ms^{-1})**
Strip na povrchu	Ω_{MAX}	0,043
	Ω_{MED}	0,143
Strip pod durou	Ω_{MAX}	0,058
	Ω_{MED}	0,017

Příloha F: Obsah přiloženého CD

Přiložené CD obsahuje následující položky:

- Abstrakt v českém jazyce
- Abstrakt v anglickém jazyce
- Klíčová slova
- Zadání práce
- Vypracovanou diplomovou práci
- Numerické modely ze simulátoru COMSOL:
    - Model s kuličkovými elektrodami
    - Model se subdurálními elektrodami (strip přiložený na povrchu a zavedený po durou mater)