



České vysoké učení technické v Praze  
Fakulta elektrotechnická  
Katedra řídicí techniky

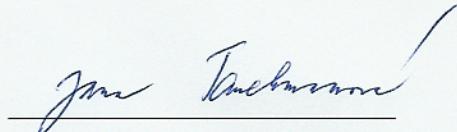
## Diplomová práce

Počítačem řízený spínač stimulátoru  
pro hlubokou mozkovou stimulaci

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem svou diplomovou práci vypracovala samostatně a použila jsem pouze podklady ( literaturu, projekty, SW atd.) uvedené v přiloženém seznamu.

V Praze dne 16. ledna 2007



---

**Katedra řídicí techniky**

**Školní rok: 2005/2006**

## **ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE**

**Student:** Jana T a u c h m a n o v á

**Obor:** Technická kybernetika

**Název tématu:** Počítačem řízený spínač stimulátoru pro hlubokou mozkovou stimulaci

### **Zásady pro vypracování:**

Práce má dvě části: praktickou část, jejímž cílem je návrh jednoduchého elektronického zařízení, a teoretickou/výpočetní, jejímž cílem je aplikovat metody odhadování, filtrace a detekce ve výzkumném projektu v neurologii:

1. Navrhněte a realizujte počítačem řízený spínač pro již existující Medtronic 3628 DualScreen stimulátor pro hlubokou mozkovou stimulaci (DBS, deep brain stimulation). Takový spínač musí být od PC galvanicky oddělený a napájený pouze z baterií.
2. Proveďte rešerši literatury zabývající se aplikací metod zpracování signálu (FFT, ...), odhadování a detekce (Kalmanova filtrace, ...) pro experimenty s mikroregistrací v neurologii a některé publikované metody aplikujte na datech získaných při praktických neurologických experimentech (v domluvené spolupráci s Neurologickou klinikou).

### **Seznam odborné literatury:**

- [1] Eliasmith, C.; Anderson, C.H.: *Neural Engineering: Computation, Representation and Dynamics in Neurobiological Systems*. MIT. 2003
- [2] Dayan, P.; Abbott, L.F.: *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. Cambridge. 2001
- [3] Kailath, T.; Sayed, A.H.; Hassibi, B.: *Linear Estimation*. Prentice Hall. 2000

**Vedoucí diplomové práce:** Ing. Zdeněk Hurák, Ph.D.

**Termín zadání diplomové práce:** zimní semestr 2005/2006 (změna zadání: 02.06.2006)

**Termín odevzdání diplomové práce:** leden 2007

prof. Ing. Michael Šebek, DrSc.  
vedoucí katedry



prof. Ing. Zbyněk Škvor, CSc.  
děkan

## **Poděkování**

Chtěla bych poděkovat všem lidem, bez nichž by nemohla tato práce vzniknout, především svému vedoucímu diplomové práce Ing. Zdeňku Hurákovi, Ph.D. za vedení, připomínky a poznámky k práci. Dále děkuji MUDr. Robertu Jechovi, Ph.D. a Ing. Jaroslavu Honců, CSc. za odborné konzultace. V neposlední řadě děkuji také osobám blízkým, zejména za jejich morální podporu.

---

## **Abstrakt**

Tato diplomová práce má dva cíle. V praktické části se jedná o návrh počítačem řízeného spínače stimulátoru pro hlubokou mozkovou stimulaci, který umožní vykonávat nové typy měřicích experimentů. Teoretická část řeší lokalizaci a modelování hemodynamické odezvy. K modelování využívá klasických metod identifikace, například ARX model. Použita jsou reálná data naměřená při funkční magnetické rezonanci. Práce také zahrnuje přehled základních modelů hemodynamických dějů a technického čtenáře seznamuje s léčebnou metodou nazvanou hluboká mozková stimulace.

## **Abstract**

This master thesis has two goals. In the practical part it deals with a design of switching device of stimulator controlled by computer for deep brain stimulation which provides performance of another types of measurements. The theoretical part solves localization and modelling of hemodynamic response. The classical methods of identification, such as ARX model, and real data from functional magnetic resonance are used for modelling. This master thesis involves summary of general models of hemodynamic response too and a technical reader is acquainted with curative method called deep brain stimulation.

# Obsah

<b>1. Úvod</b>	<b>1</b>
<b>I. Praktická část - návrh zařízení</b>	<b>2</b>
<b>2. Popis úlohy</b>	<b>3</b>
2.1. Úvod do problematiky . . . . .	3
2.2. Měření magnetickou rezonancí - současná situace . . . . .	3
2.3. Měření magnetickou rezonancí - s řízeným spínačem . . . . .	4
2.4. Popis stimulátoru . . . . .	5
2.5. Technické požadavky na spínač signálu . . . . .	6
<b>3. Řešení úlohy</b>	<b>8</b>
3.1. Prvotní problémy při návrhu zařízení . . . . .	8
3.2. Rozčlenění úlohy . . . . .	8
3.3. Vysílací strana . . . . .	8
3.3.1. Soupisca součástek pro vysílací stranu . . . . .	9
3.4. Přijímací strana . . . . .	10
3.4.1. Soupisca součástek pro přijímací stranu . . . . .	11
3.4.2. Soupisca součástek jednoho kanálu . . . . .	14
3.5. Problémy při návrhu . . . . .	15
<b>4. Oživování zařízení a testování</b>	<b>17</b>
4.1. Praktické oživování . . . . .	17
4.2. Program Evseng . . . . .	17
4.2.1. Definice experimentu ve skriptu . . . . .	18
4.3. Použití paralelního portu řídicího počítače . . . . .	18
4.4. Zkoušky provozu na klinice . . . . .	19
4.5. Příprava měření dat na pacientce . . . . .	19
4.6. Měření dat na pacientce . . . . .	20
4.6.1. Průběh experimentu . . . . .	20
4.7. Uživatelský návod . . . . .	20
4.7.1. Vysílací strana . . . . .	20
4.7.2. Přijímací strana . . . . .	20
4.8. Shrnutí . . . . .	23
<b>II. Teoretická část - lokalizace hemodynamické odezvy</b>	<b>24</b>
<b>5. Hluboká mozková stimulace - DBS (angl. deep brain stimulation)</b>	<b>25</b>
5.1. Extrapyramidové pohybové poruchy . . . . .	26
5.2. Stereotaktická operace . . . . .	26
5.3. DBS shrnutí . . . . .	28

---

<b>6. Funkční magnetická rezonance - fMRI (angl. functional magnetic resonance imaging)</b>	<b>29</b>
6.1. Fyzikální princip snímání magnetickou rezonancí . . . . .	29
6.1.1. Vážené snímky . . . . .	30
6.2. Typy měřicích experimentů . . . . .	31
6.2.1. Epoch . . . . .	31
6.2.2. Event . . . . .	31
<b>7. Modelování v hemodynamice</b>	<b>32</b>
7.1. Perfuzní a BOLD fMRI . . . . .	32
7.1.1. Popis hemodynamických odezv . . . . .	32
7.2. Konvoluční (lineární) modely . . . . .	33
7.2.1. Modelování jednoduché HRF . . . . .	33
7.3. Nelineární modely . . . . .	34
7.3.1. Balonový model . . . . .	34
7.3.2. Hemodynamický model . . . . .	35
7.4. Modely funkční integrace . . . . .	36
7.4.1. DCM - Dynamic causal modelling . . . . .	37
<b>8. SPM toolbox</b>	<b>38</b>
8.1. Předzpracování dat . . . . .	38
8.2. Metody zpracování . . . . .	38
8.2.1. Základní lineární model . . . . .	39
8.2.2. Matice návrhu . . . . .	39
<b>9. Lokalizace a modelování hemodynamické odezvy z experimentálních dat</b>	<b>41</b>
9.1. Struktura dat . . . . .	41
9.2. Formování časových signálů . . . . .	42
9.3. Lokalizace oblastí s hemodynamickou odezvou . . . . .	42
9.3.1. Modelování signálu hemodynamických odezv . . . . .	42
9.3.2. Předzpracování časových signálů . . . . .	44
9.3.3. Lokalizace srovnáním s modelovým průběhem . . . . .	45
9.4. Modelování klasickými metodami identifikace . . . . .	49
<b>10. Závěr</b>	<b>51</b>
<b>11. Přílohy</b>	<b>52</b>
11.1. Příloha – podklady pro výrobu plošných spojů . . . . .	52
11.1.1. Vysílací strana . . . . .	52
11.1.2. Přijímací strana . . . . .	55
11.2. Příloha – obsah přiloženého CD . . . . .	60

# Seznam obrázků

2.1.	Znázornění průběhu měření - současná situace . . . . .	4
2.2.	Znázornění průběhu měření - situace s řízeným spínačem . . . . .	4
2.3.	Nastavení polarity elektrod . . . . .	5
2.4.	Nastavení velikosti amplitudy . . . . .	5
2.5.	Komponenty pro hlubokou mozkovou stimulaci pomocí externího stimulátoru . . . . .	6
3.1.	Obvodové zapojení vysílací strany . . . . .	9
3.2.	Osazený plošný spoj vysílací strany . . . . .	10
3.3.	Část obvodového zapojení přijímací strany . . . . .	11
3.4.	Obvodové zapojení jednoho kanálu . . . . .	13
3.5.	Osazený plošný spoj přijímací strany . . . . .	15
4.1.	Příklad skriptu definujícího průběh měření . . . . .	18
4.2.	Realizace celého zařízení . . . . .	19
4.3.	Možné kombinace pro jednu čtverici kanálů . . . . .	22
4.4.	Správné zapojení vstupních a výstupních kabelů . . . . .	23
5.1.	Stimulovaná centra v mozku, zdroj [18] . . . . .	25
5.2.	Nasazení stereotaktického rámu, zdroj [17] . . . . .	26
5.3.	Znázornění zanořených elektrod, zdroj [18] . . . . .	27
5.4.	Schématické znázornění umístění elektrod, kabelů a neurostimulátorů, zdroj [16] . . . . .	27
6.1.	Princip magnetické rezonance . . . . .	30
7.1.	Snímání BOLD . . . . .	32
7.2.	Typický průběh hemodynamické odezvy, zdroj [3] . . . . .	33
7.3.	Modelování pomocí gamma funkce, zdroj [9] . . . . .	34
7.4.	Hemodynamický model, převzat z [10] . . . . .	36
9.1.	Znázornění struktury dat . . . . .	41
9.2.	Vykreslení řezů jednoho skenu . . . . .	42
9.3.	Časové rozložení experimentu . . . . .	43
9.4.	Modelovaná odezva . . . . .	43
9.5.	Předpokládaný průběh odezv při experimentu . . . . .	44
9.6.	Příklad nepředzpracovaného průběhu . . . . .	44
9.7.	Princip předzpracování signálů . . . . .	45
9.8.	Předzpracovaný signál . . . . .	45
9.9.	Signál vybraný metodou nejmenších čtverců . . . . .	46
9.10.	Vykreslení skenu s označením místa průběhu hemodynamické odezvy . . . . .	46
9.11.	Vykreslení skenu s označením místa průběhu hemodynamické odezvy - pohled shora . . . . .	47

9.12. Vykreslení řezů s označením místa průběhu hemodynamické odezvy . . . . .	47
9.13. Vykreslení řezů s označením místa průběhu hemodynamické odezvy - výsledek z SPM - zdroj dat: MUDr. R. Jech, Neurologická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Homolce . . . . .	48
9.14. Vstupní obdélníkový signál a výstupní signál odezvy . . . . .	49
9.15. Naměřená a simulovaná data . . . . .	50
9.16. Naměřená a simulovaná data . . . . .	50
11.1. Schéma zapojení vysílací strany . . . . .	52
11.2. Vysílací strana - strana součástek . . . . .	53
11.3. Vysílací strana - strana spojů . . . . .	53
11.4. Vysílací strana - servisní potisk . . . . .	54
11.5. Část schématu zapojení přijímací strany . . . . .	55
11.6. Schéma zapojení jednoho kanálu přijímací strany . . . . .	56
11.7. Přijímací strana - strana součástek . . . . .	58
11.8. Přijímací strana - strana spojů . . . . .	59
11.9. Přijímací strana - servisní potisk . . . . .	60

# **Seznam tabulek**

3.1.	Parametry kódovacího mikroprocesoru . . . . .	9
3.2.	Parametry součástek pro optický přenos . . . . .	10
3.3.	Parametry demodulátoru . . . . .	11
3.4.	Parametry přijímacího mikroprocesoru . . . . .	12
3.5.	Parametry obvodu 4071 . . . . .	14
3.6.	Parametry klopného obvodu 4098 . . . . .	14
3.7.	Parametry bistabilního relé . . . . .	14
11.1.	Seznam součástek vysílací strany . . . . .	54
11.2.	Seznam součástek části přijímací strany . . . . .	55
11.3.	Seznam součástek jednoho kanálu přijímací strany . . . . .	57

# 1. Úvod

Cílem diplomové práce je vytvoření technické a teoretické podpory pro neurologická vyšetření funkční magnetickou rezonancí. Technickou podporou je myšlen návrh spínače stimulátoru pro hlubokou mozkovou stimulaci, který rozšíří možnosti měřicích experimentů s funkční magnetickou rezonancí. Teoretická část zahrnuje použití metod z teorie systémů pro lokalizaci hemodynamické odezvy v reálných datech naměřených při těchto experimentech.

Hluboká mozková stimulace je poměrně mladou metodou používanou pro zmírnění průvodních jevů některých nervových onemocnění jako je například Parkinsonova choroba. Metodou se v České republice zabývá především Neurologická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Homolce a to už od roku 1998. V současné době již hlubokou mozkovou stimulaci používají u zhruba 80 pacientů. Podstatou hluboké mozkové stimulace a zajímavostmi okolo ní se zabývá kapitola 5.

Jako diagnostický nástroj se při léčbě nervových onemocnění hlubokou mozkovou stimulací používá funkční magnetická rezonance (fMRI). Pomocí ní se provádí několik vyšetření. Je to například vyšetření, na jehož základě se rozhoduje o cílech elektrické stimulace a dále vyšetření prováděné při zanořování elektrod do mozku. fMRI je také použito pro mapování mozku se zanořenými elektrodami, kdy je možné zkонтrolovat, zda jsou elektrody ve správném místě. Právě s tímto měřením souvisí i počítačem řízený spínač stimulačního signálu, jehož návrh je popsán v kapitolách 2, 3, 4. Princip snímání pomocí fMRI vysvětluje kapitola 6.

Data z fMRI experimentů slouží k lokalizaci místa v mozku, kde probíhá hemodynamická odezva. Ke zpracování těchto dat existuje několik druhů softwaru. Jedním z nich je například SPM toolbox založený na statistických metodách zpracování a popsáný v kapitole 8. V této práci se snažím lokalizovat místo hemodynamické odezvy a popsat tuto odezvu použitím nástrojů z teorie systémů. Z tohoto pohledu je tedy možné mozek vnímat jako trojrozměrné pole podsystémů, které mapují činnost jednotlivých míst.

Výsledkem první části práce má být tedy elektronické zařízení pro spínání stimulačních signálů pro hlubokou mozkovou stimulaci při fMRI experimentech, zatímco výstup druhé části má být lokalizace místa hemodynamické odezvy a modelování této odezvy pomocí metod teorie systémů.

## **Část I.**

# **Praktická část - návrh zařízení**

## 2. Popis úlohy

### 2.1. Úvod do problematiky

Hluboká mozková stimulace je metodou používanou pro zkvalitnění života pacientů s extrapyramidovým onemocněním. Pomocí této stimulace lze pacienta zbavit symptomů, jakými jsou například třesy, ztuhlost nebo pohybové problémy. Pacient má v mozkové tkáni implantovány elektrody, kterými jsou stimulována mozková jádra zodpovědná za vznik symptomů. Stimulací jader elektrickým signálem symptomy vymizí.

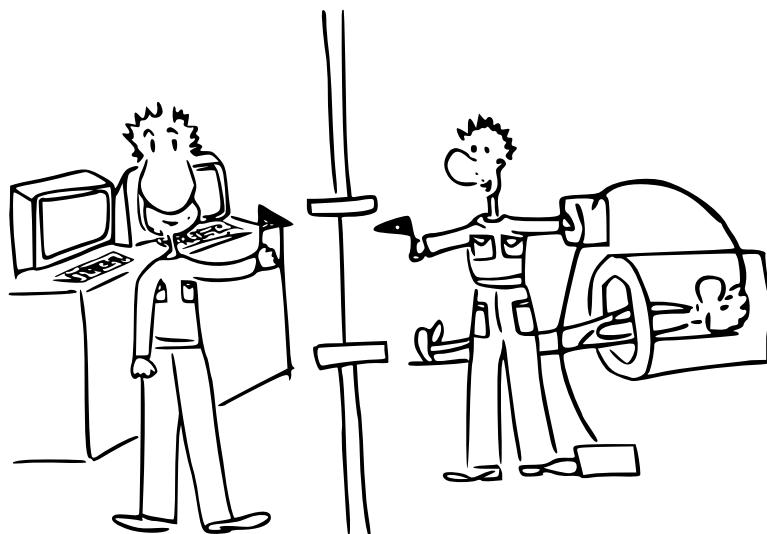
Před použitím metody je třeba pečlivě uvážit, zda je metoda pro pacienta vhodná, neboť při náročných operacích existují určitá rizika a mohou nastat vážné komplikace. Pacient nejdříve podstupuje operaci, při které mu jsou implantovány do mozku elektrody a zhruba po týdnu je mu implantován pod kůži i miniaturní neurostimulátor. Po první operaci je nutné zkontrolovat, zda jsou elektrody umístěny ve správném místě. Proto je prováděno měření pomocí funkční magnetické rezonance. Měření je zároveň dobrou příležitostí k získání dat pro výzkumné účely.

### 2.2. Měření magnetickou rezonancí - současná situace

K měření magnetickou rezonancí dochází zpravidla několik dní po první operaci. Pacient je umístěn v magnetickém scanneru a v mozku má implantované elektrody. Z hlavy má vyvedené speciální konektory, na které lze připojit externí stimulátor. Ten generuje obdélníkový signál obvykle s těmito parametry:

- amplituda signálu 1 – 4 V
- šířka pulsu 60 – 90  $\mu$ s
- frekvence 130 – 160 Hz

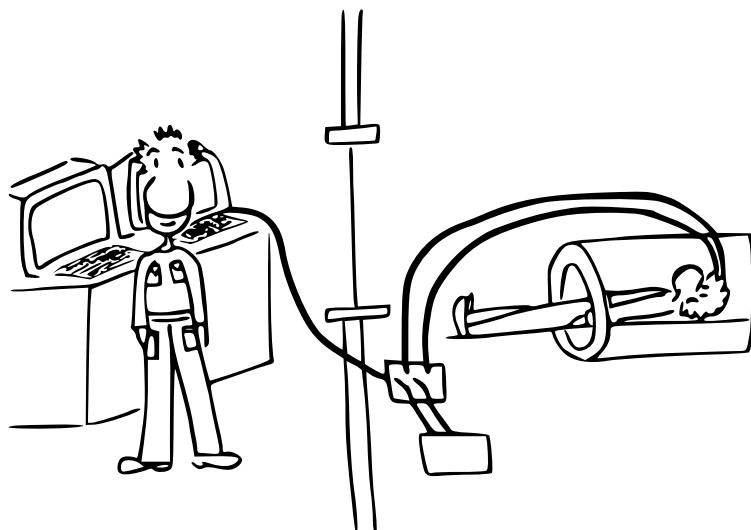
Ve vedlejší odstíněné místnosti sedí lékař. Na jednom počítači sleduje data z magnetické rezonance a na druhém běžící program, kterým je definován průběh experimentu. Tento řídicí počítač synchronizuje podle programu magnetický scanner. Podle běžícího programu dává lékař pokyny asistentovi, který je zavřen v místnosti s magnetickou rezonancí a dle těchto pokynů spíná a rozepíná stimulační signál ručně mechanickým přepínačem. Průběh měření je zpravidla takový, že se v několika cyklech střídá doba klidu (rozepnutý stimulační signál) a doba stimulace (sepnutý stimulační signál). Situaci vystihuje následující obrázek.



Obr. 2.1.: Znázornění průběhu měření - současná situace

### 2.3. Měření magnetickou rezonancí - s řízeným spínačem

Počítačem řízený spínač signálu pro hlubokou mozkovou stimulaci má přispět ke zkvalitnění tohoto experimentu. Mechanický přepínač a asistent by měl být nahrazen tímto řízeným spínačem. Řízení spínače bude realizováno ze stejného počítače, který synchronizuje magnetický scanner, a s malou úpravou pro něj bude využit i stejný program. V programu přibude pouze vysílání odpovídající informace na paralelní port.



Obr. 2.2.: Znázornění průběhu měření - situace s řízeným spínačem

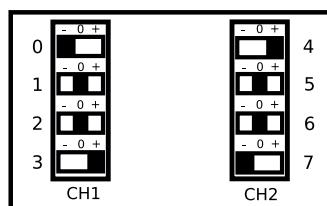
Výhodou řízeného spínače by mělo být získání kvalitnějších dat, zejména z hlediska časování. Další výhodou bude možnost stimulovat obě hemisféry. V současné době jsou využity pouze čtyři stimulační signály z celkových osmi. Z tohoto důvodu je prováděna vždy nejdřív stimulace jedné a pak druhé hemisféry.

Popsaný experiment je pro vyšetřovaného pacienta fyzicky velice náročný. Je také časově náročný, protože se provádí několik různých měření opakovaně. Pacient je stimulován vizuálně promítáním šachovnice nebo elektrickou stimulací pomocí externího

stimulátoru. Celý experiment trvá zhruba hodinu a pacient není po tuto dobu pod vlivem medikace. V průběhu experimentu se u něj tedy začne projevovat ztuhlost, třesy nebo fyzická únava. Proto je zhruba v polovině (po odměření dat pro jednu hemisféru) experiment přerušen, aby si mohl pacient odpočinout. Ihned po skončení experimentu je mu opět nasazena léčba medikací. Extrapyramídovým poruchám je věnována kapitola 5.

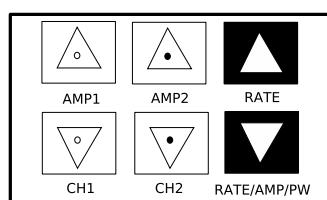
## 2.4. Popis stimulátoru

Pro stimulaci při měření magnetickou rezonancí je používán externí stimulátor Medtronic DualScreen Screener Model 3628. Následující obrázky přibližují podobu a možnosti použitého stimulátoru.



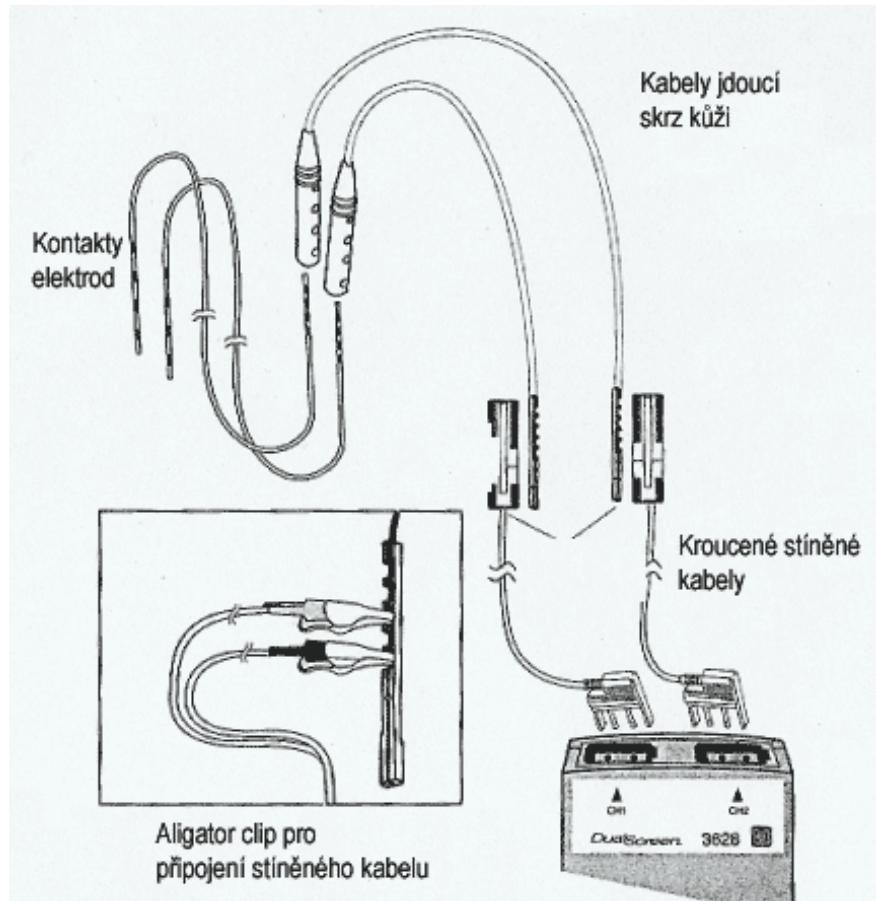
Obr. 2.3.: Nastavení polarity elektrod

Stimulátor je schopen generovat osm signálů, což je zároveň maximální počet kontaktů v mozku pacienta s implantovanými elektrodamy. Před začátkem měření je vždy nutné u každého z osmi generovaných signálů nastavit jeho polaritu, případně nastavit pozici nula, což znamená, že příslušný generovaný signál je nulový.



Obr. 2.4.: Nastavení velikosti amplitudy

Dále je třeba nastavit velikost amplitudy generovaného signálu, šířku pulsu a opakovací frekvenci. Běžně používané hodnoty těchto veličin byly uvedeny výše v sekci 2.2. Na následujícím obrázku jsou vidět všechny komponenty pro hlubokou mozkovou stimulaci s externím stimulátorem. Obrázek je převzat z manuálu ke stimulátoru. Manuál není nikde volně dostupný. Malé množství informací lze najít na [14].



Obr. 2.5.: Komponenty pro hlubokou mozkovou stimulaci pomocí externího stimula-toru

## 2.5. Technické požadavky na spínač signálu

Zařízení je navrhováno a realizováno pro Nemocnici Na Homolce, kde se experimenty provádějí. Vzhledem ke zkušenostem lékařů s průběhem experimentů jsou poměrně přesně definovány základní požadavky na zařízení. Tyto jsou popsány v následujícím výčtu.

- Základním požadavkem na spínač signálu je možnost nezávisle na sobě spínat osm signálů. Lékařům se tak naskytá možnost ovládat osm stimulačních signálů vedoucích do osmi kontaktů elektrod implantovaných v mozku pacienta. Jedná se o dvě makroelektrody, z nichž každá obsahuje čtyři kontakty.
- Do stimulátoru nesmí být zasahováno, protože se jedná o certifikované zařízení a stimulační signál nesmí být nijak korigován.
- Napájení spínače musí být z baterií. Tento požadavek vychází z faktu, že zdroj frekvence v místnosti s MR scannerem by mohl ovlivnit naměřená data. Také z důvodu bezpečnosti pacienta je rozumné zařízení napájet z baterií.
- Spínač musí být řízen po optickém kabelu. Toto vyplývá v podstatě ze stejného důvodu jako předchozí požadavek. Zařízení je takto dokonale galvanicky odděleno.

- Řízení probíhá z paralelního portu počítače, který je již v současnosti použit pro synchronizaci MR scanneru. Spínač je řízen prostřednictvím programu Evseng vytvořeného speciálně pro potřebu měřicích experimentů s magnetickou rezonancí.
- Možnost manuálního ovládání spínače. Manuální ovládání je výhodné pro lékaře ještě před začátkem samotného měřicího experimentu. Umožní mu tak otestovat zda stimulace probíhá správně. Lékař střídavě spíná a rozepíná stimulační signál a zároveň cvičí pacientovi například s rukou. Pokud stimulace probíhá správně, dochází k výraznému zlepšení stavu pacienta. Vymizí například strnulost končetin.

## 3. Řešení úlohy

### 3.1. Prvotní problémy při návrhu zařízení

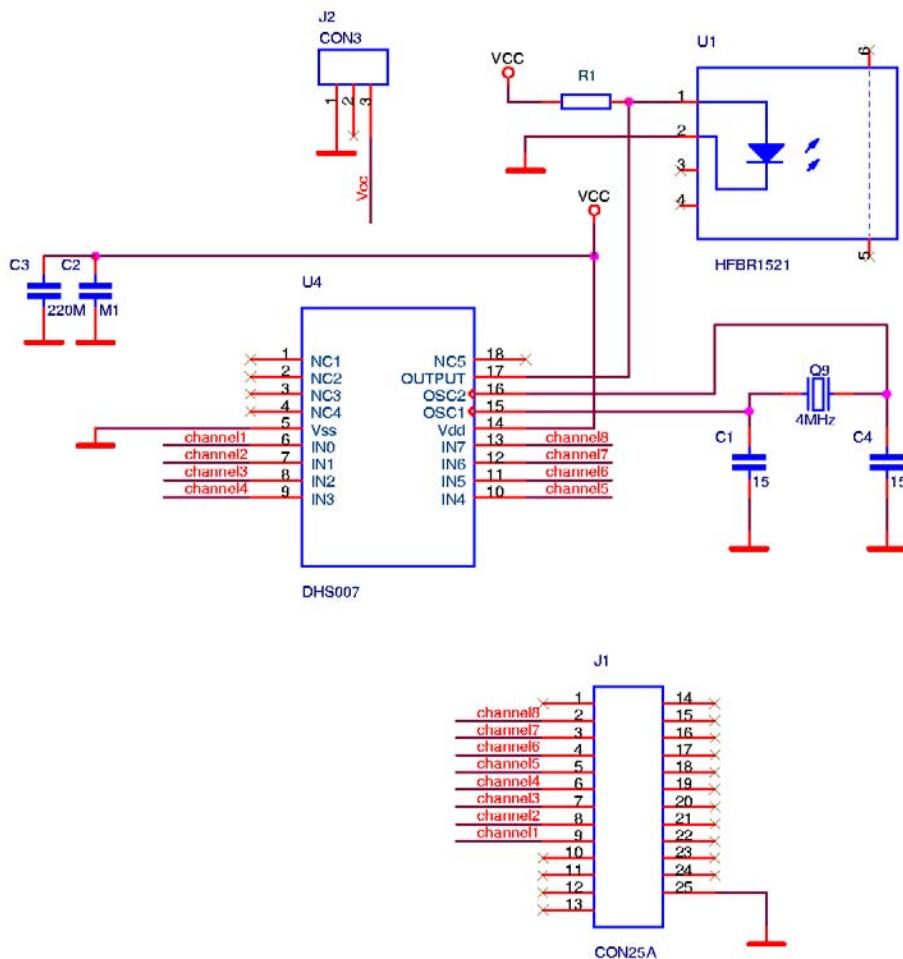
V první fázi vývoje zařízení jsou uvažována dvě naprosto odlišná řešení. Obě splňují požadavek nezasahovat do stimulátoru a neměnit stimulační signál generovaný stimulátorem. První varianta řeší problém zařazením spínacího členu mezi stimulátor a pacienta. Druhá varianta pak předpokládá mechanicky ovládat tlačítka a přepínače samotného stimulátoru. Tato má výhodu řízení amplitudy stimulačního signálu. Je ale zavržena především kvůli principu ovládání stimulátoru. (Stimulátor se zapíná pomocným přepínačem, poté se tlačítka AMPl nebo AMP2 přidává nebo ubírá velikost amplitudy signálu). Po konzultacích s lékařem je nakonec přistoupeno k návrhu spínacího členu začleněného mezi stimulátor a pacienta.

### 3.2. Rozčlenění úlohy

Zařízení je nutné rozdělit na dvě části. První část zařízení vysílá řídicí signály pro řízení osmi stimulačních signálů po optickém kabelu. Dále bude tato část zařízení nazývána vysílací stranou. Druhá část zařízení bude nadále nazývána přijímací stranou, neboť má řídicí signály přijmout a na jejich základě sepnout odpovídající stimulační signály. Problémy objevující se při návrhu zařízení budou diskutovány v následujících sekčích.

### 3.3. Vysílací strana

Vysílací strana má za úkol zpracovat osm bitů paralelního portu tak, aby bylo možné informaci vyslat po optickém kabelu k přijímací straně zařízení. Informace z paralelního portu zakódovaná kódovacím mikroprocesorem je pomocí protokolu **RS232** vyslána optickým vysílačem. Napájení vysílací strany s hodnotou 5 V je vyvedeno z řídicího počítače. Obrázek ukazuje obvodové zapojení vysílací strany.



Obr. 3.1.: Obvodové zapojení vysílací strany

### 3.3.1. Soupiska součástek pro vysílací stranu

- Kódovací mikroprocesor **DHS004-C** je zakoupený přímo s programem. Umožňuje odeslat osmibitovou kombinaci na pinech součástky jediným optickým kabelem. Nastavená kombinace na vstupních pinech je zrcadlena na výstupních pinech příslušného dekódovacího mikroprocesoru. Informace z paralelního portu je kódována do protokolu **RS232**.

Napájecí napětí	3 - 5,5 V
Napájecí proud v režimu "sleep"	režim "sleep" není podporován
Napájecí proud v klidu, 5 V	1,3 mA

Tab. 3.1.: Parametry kódovacího mikroprocesoru

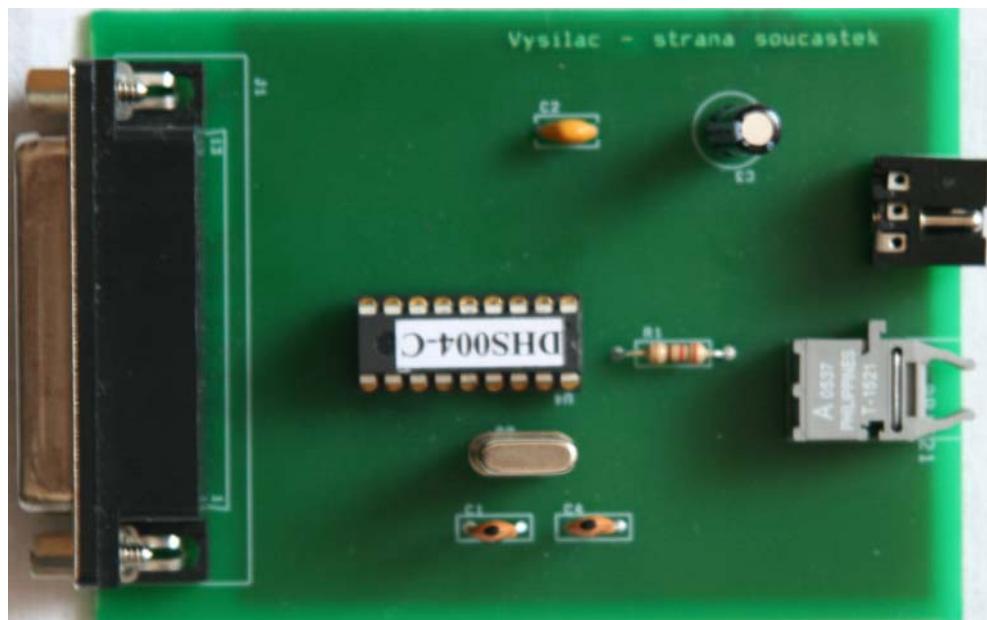
- Optický vysílač **HFBR 1521** je produktem firmy Avago Technologies a je součástí sady součástek pro optický přenos. Sada dále obsahuje příslušný optický přijímač, dále plastové konektory pro připojení optického vlákna a plastové optické vlákno. Toto vlákno má dostačující vlastnosti pro přenos realizovaný mezi

vysílací a přijímací stranou. Vybrané komponenty pro optický přenos nejsou cenně náročné a mají dobrou dostupnost. Důležité parametry výše zmíněných součástek pro optický přenos následují.

Vzdálenost	20 m
Rychlosť přenosu dat	5 MBd
Zpoždění	80 ns
Spotřeba	40 mW

Tab. 3.2.: Parametry součástek pro optický přenos

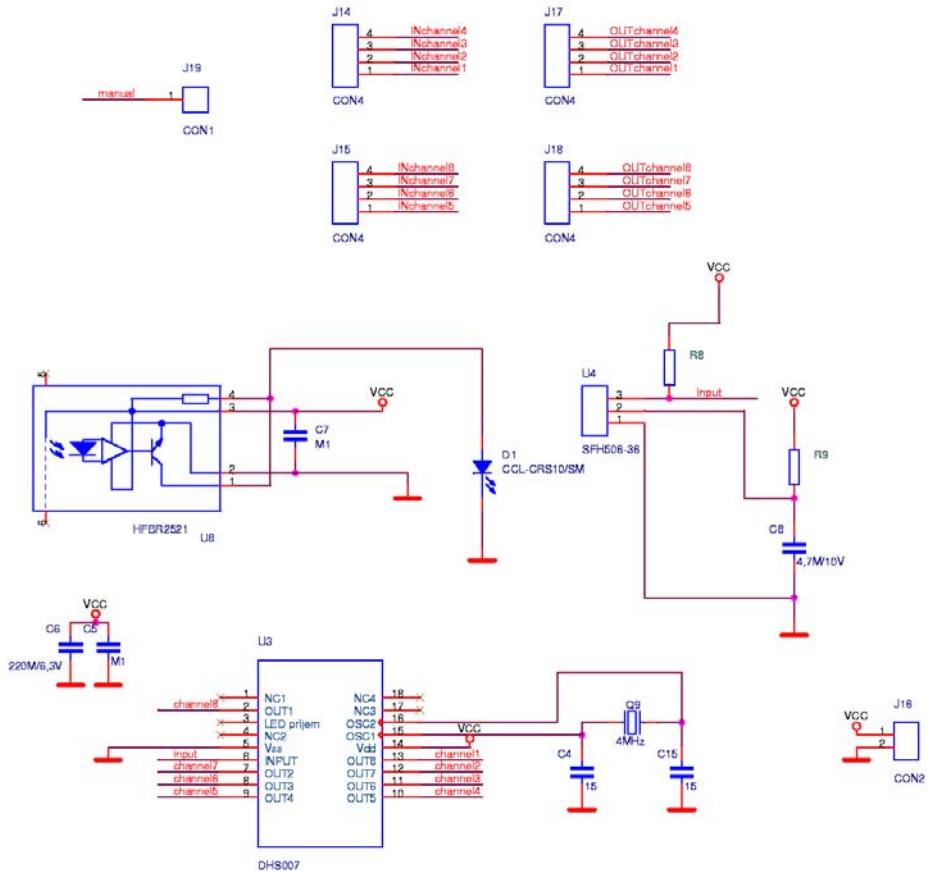
3. Konektor pro připojení paralelního kabelu **CAN 25 Z 90** a elektrolytické kondenzátory pro filtrování napájecího napětí.
4. Krabička pro plošný spoj vysílací strany byla vybrána plastová s rozměry  $100 \times 74 \times 29$  mm a otvorem pro připojení konektoru paralelního kabelu viz obr. 4.2. Pro připojení optického kabelu a napájecího konektoru jsou vyvrtány ještě další dva otvory na protilehlé straně.



Obr. 3.2.: Osazený plošný spoj vysílací strany

### 3.4. Přijímací strana

Pro účely popisu je přijímací strana rozdělena na dvě části. První řeší příjem optického signálu a jeho přivedení na vstup dekódovacího mikroprocesoru, druhá pak přivedení řídicích signálů k jednotlivým kanálům a na jejich základě sepnutí a rozepnutí příslušných relé. Následující schéma obr. 3.3 ukazuje, jak je realizován příjem signálu a jeho dekódování.



Obr. 3.3.: Část obvodového zapojení přijímací strany

### 3.4.1. Soupis součástek pro přijímací stranu

- Optický přijímač **HFBR 2521** - od firmy Avago Technologies. Tento optický přijímač je součástí sady pro optický přenos, která je popsána výše v sekci 3.3.1.
- Komponenty pro infra přenos nezbytné pro fungování přenosu mezi mikroprocesory. Infra led vysílá signál přijatý optickým vysílačem. Tento signál přijme infra přijímač a demodulátor **SFH506-36**, který signál demoduluje a přenese na vstup dekódovacího mikroprocesoru. Dvojice mikroprocesorů je původně určena pro infra přenos. Z tohoto důvodu kódovací mikroprocesor **DHS004-C** moduluje vysílaný signál na frekvenci 36 kHz, aby byl odolnější vůči rušení. Dekódovací mikroprocesor ale umí zpracovat pouze signál nemodulovaný. Proto musí být do cesty mezi oběma mikroprocesory zařazen demodulátor, který signál demoduluje.

Napájecí napětí	5 V
Spotřeba	50 mW

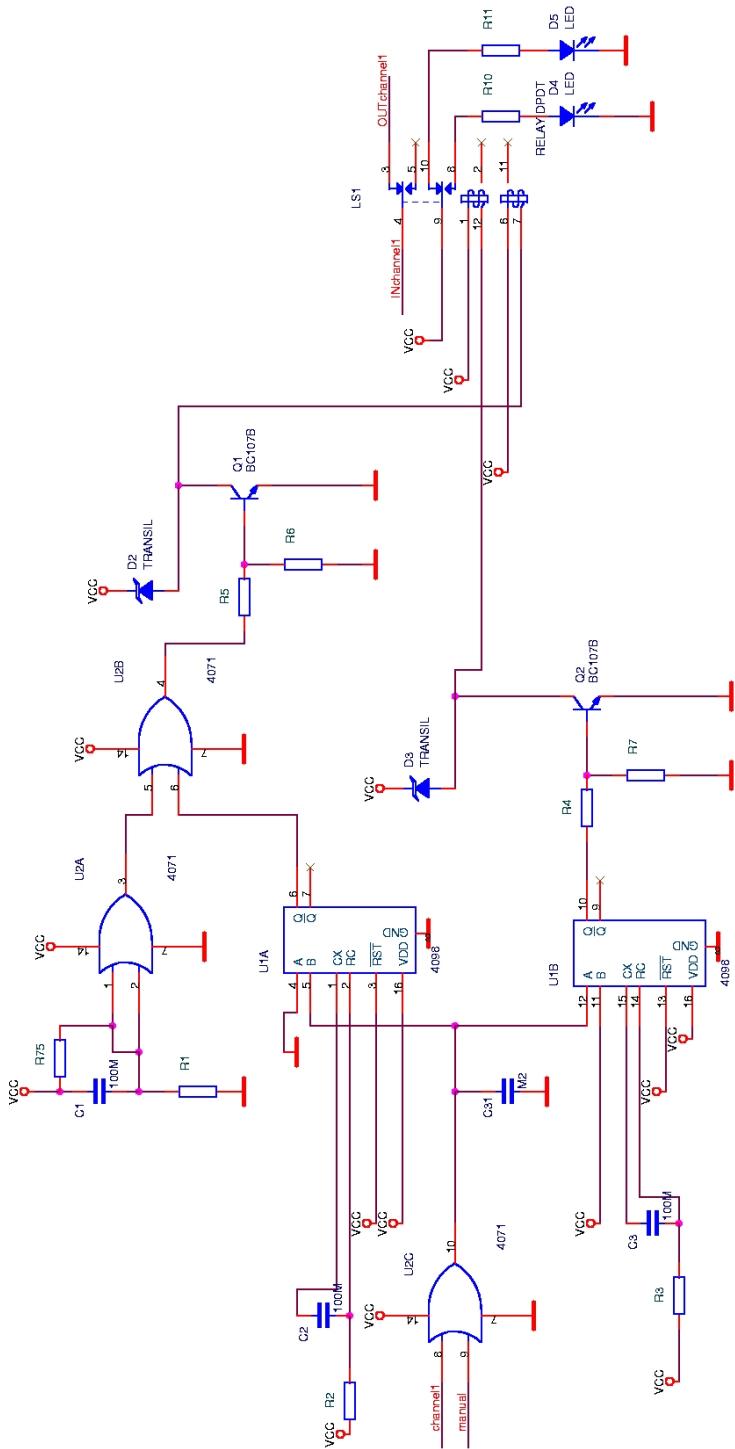
Tab. 3.3.: Parametry demodulátoru

- Dekódovací mikroprocesor **DHS007** je rovněž zakoupen s programem. Dekóduje přijatý signál z protokolu **RS232**. Na jeho výstupech se potom zrcadlí kombinace nastavená na vstupech kódovacího mikroprocesoru.

Napájecí napětí	3 - 5,5 V
Nap. proud s přijímačem SFH506-36 bez aktivovaného výstupu	1,9 mA
Nap. proud pouze přijímače	0,8 mA
Spotřeba	10 mW

Tab. 3.4.: Parametry přijímacího mikroprocesoru

Větší část přijímací strany tvoří osm stejně zapojených kanálů pro spínání a rozepínání osmi stimulačních signálů. Každý kanál obsahuje součtová hradla, klopné obvody, spínací tranzistory a přepínací relé. Signál z dekódovacího mikroprocesoru je přiveden na součtové hradlo, kde je sečten se signálem z manuálního přepínání. Výstupní signál z tohoto hradla vede dále na klopný obvod reagující na sestupnou hranu, který vygeneruje puls. Sepnutý tranzistor přepne relé do požadované polohy. Stejně tak je realizováno i přepnutí relé do druhé polohy, pouze s rozdílem v zapojení klopného obvodu, který reaguje na nástupnou hranu. Součástí každého kanálu je i nulovací obvod. Tento tvoří kombinace odporu a kondenzátoru a vygeneruje puls při zapnutí napájení. Zajistí tak definovanou polohu relé na začátku měření. Polohu relé signalizují také led diody zapojené na kontaktech relé.



Obr. 3.4.: Obvodové zapojení jednoho kanálu

### 3.4.2. Soupisca součástek jednoho kanálu

1. Odpory a elektrolytické kondenzátory určují velikosti časových konstant u nulovacího obvodu a klopných obvodů.

$$\tau_{KO} = R \cdot C = 100 \cdot 10^{-6} \cdot 10 \cdot 10^3 = 1s$$

$$\tau_{nul} = R \cdot C = 100 \cdot 10^{-6} \cdot 22 \cdot 10^3 = 2.2s$$

2. Filtrovací keramický kondenzátor s hodnotou 200 nF filtruje na vstupu klopného obvodu zákmit, který by ovlivňoval funkčnost zařízení.  
 3. Hradlo **4071** obsahuje čtyřikrát dvouvstupový součtový obvod.

Napájecí napětí	5 V
Zpoždění	90 ns
Spotřeba	500 mW

Tab. 3.5.: Parametry obvodu 4071

4. Integrovaný obvod **4098** je duální monostabilní multivibrátor. Jedna jeho část zde reaguje na nástupnou hranu, druhá na sestupnou hranu. Délka výstupního pulsu je dána časovou konstantou, tedy velikostí připojené kombinace odporu a kondenzátoru.

Napájecí napětí	5 V
Zpoždění	225 ns
Spotřeba	500 mW

Tab. 3.6.: Parametry klopného obvodu 4098

5. Tranzistory **BC107B** zapojené na výstup klopného obvodu a na výstup součtového hradla fungují jako spínače. V závislosti na řídicím signálu přivádějí na cívky relé napětí.

$$R1 = \frac{U_H - U_{BE}}{I_C \cdot h_{FE}} = \frac{5 - 0.6}{0.002 \cdot 110} = 20\Omega$$

6. Bistabilní relé **NALD5W-K** má dva přepínací kontakty a dvě cívky. Jeho vývody jsou v rastru DIL. Proto je možné jej na plošném spoji umístit do patice. Je produktem firmy Microrisc. Základní parametry cívky následují v tabulce.

Jmenovité napětí cívky	5 V
Napětí přítahu	3,75 V, primární cívka
Napětí odpadu	3,75 V, sekundární cívka
Jmenovitý příkon	200 mW
Doba přítahu a odpadu	6 ms

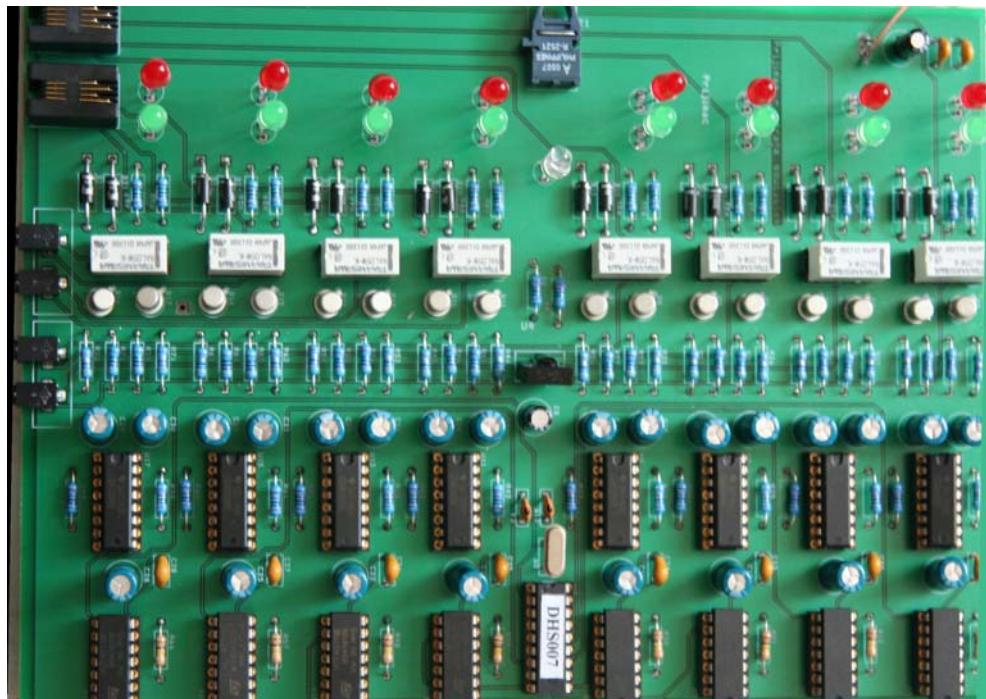
Tab. 3.7.: Parametry bistabilního relé

7. Signalizační led diody jsou nízkopříkonové.

$$R1 = \frac{U - U_f}{I} = \frac{5 - 1,9}{0,002} = 1550\Omega$$

Spotřeba každé dvojice odpor - led dioda je 10 mW.

8. Kondenzátory pro vyhlazení napájecího napětí, zhášecí dioda jako ochranný prvek tranzistoru.
9. Konektory - zásuvky pro vstup stimulačních signálů jsou dva **WEBP4-4** konektory. Pro výstup stimulačních signálů musí být použity konektory - zásuvky 2.5 mm jack mono speciálně umístěné vedle sebe tak, aby odpovídaly vidlici na kabelu pro připojení ke kontaktům elektrod. Tento speciální kabel je i s konektory na obou stranách vidět na obrázku 2.5.
10. Krabička pro přijímací stranu je kovová (Fe) s rozměry  $66 \times 202 \times 148$  mm. Na víku krabičky je vyvrtáno 16 otvorů pro signalizační diody, na přední straně potom otvory pro vstupní a výstupní konektory pro připojení stimulačních signálů.



Obr. 3.5.: Osazený plošný spoj přijímací strany

### 3.5. Problémy při návrhu

Při návrhu zařízení se objevuje několik problémů. Jedná se o problém přenosu řídicích signálů mezi oběma částmi zařízení po optickém vláknu. Tento problém je nakonec vyřešen zakoupením dvojice mikroprocesorů popsaných výše.

Dále je třeba zajistit nízkou spotřebu přijímací strany, protože je napájena z baterií. Z tohoto důvodu jsou vybrána bistabilní relé, která spotřebovávají energii pouze při přepínání, a také nízkopříkonové signalizační led diody. S ohledem na spotřebu přijímací strany jsou zařazeny integrované obvody řady **CMOS**. Výpočet celkové spotřeby

s přijímací strany je uveden níže a zahrnuje spotřebu optického přijímače, demodulátoru, dekodéru, hradel **CD4071**, klopných obvodů **CD4098** a nízkopříkonových led diod. Ve výpočtu je zanedbána spotřeba bistabilních relé.

$$s = 40mW + 50mW + 10mW + 8 \cdot 500mW + 8 \cdot 500mW + 8 \cdot 10mW = 8180mW$$

Přijímací strana je napájena ze čtyř akumulátorových baterií **SANYO**. Každá z nich má jmenovité napětí 1,2 V. Jejich kapacita je 2500 mAh. Vypočítaná hodnota  $t$  představuje výdrž baterií při *maximálním* využití spínače.

$$p = 2500 \cdot 4.8 = 12000mWh$$

$$t = \frac{12000}{8180} = 1.5h$$

Měřením bylo zjištěno, že spínač odebírá z baterií průměrně 100 mA. Při výše uvedené kapacitě baterií by tedy baterie vydržely na jedno nabití zhruba 25 hodin. Závisí samozřejmě na průběhu experimentu, například na počtu ovládaných kanálů. Dobíjení baterií zatím není vyřešeno dobře, protože pro přístup k bateriím je nutné odšroubovat víko krabičky. Nejlepším řešením dobíjení by zřejmě bylo umístění příslušného konektoru na desku plošného spoje.

## 4. Oživování zařízení a testování

### 4.1. Praktické oživování

Výrobní podklady pro navržené plošné spoje byly zaslány do firmy Pragoboard. Oba tištěné spoje byly posléze osazeny a připraveny k testování. Plošný spoj pro vysílací stranu fungoval bez větších obtíží ji od počátku. Na druhém plošném spoji pro přijímací stranu se vyskytly některé chyby, jako například špatně nakreslené pouzdro speciálního konektoru pro výstupy stimulačních signálů. Z tohoto důvodu byly na tomto prototypu plně zprovozněny pouze čtyři kanály.

Dalším problémem byl výskyt nepatrného zákmitu, který ovlivňoval funkčnost zařízení. Tento zákmit se objevoval na všech výstupech dekódovacího mikroprocesoru v okamžiku rozepnutí některého z osmi stimulačních signálů. Zákmit nerušil funkci všech kanálů, reagoval na něj pouze jeden z nich. Chyba se u tohoto kanálu objevovala pravidelně. Odfiltrování zákmitu pomocí kondenzátoru se nepodařilo na vstupu součtového hradla **4071**, ovšem použití stejného kondenzátoru na vstupu klopného obvodu **4098** problém vyřešilo.

Prototyp byl vyzkoušen přímo v nemocnici. Při testování byly doladěny ještě některé detaily týkající se krabičky a konektorů přijímací strany. MUDr. Jech zároveň vnesl požadavek na možnost manuálního přepínání všech kanálů. Důvod tohoto požadavku je popsán v sekci 2.5.

Po provedení oprav v návrhu přijímací strany byl plošný spoj vyroben a osazen znovu. Při testování nového plošného spoje se vyskytla další nepříjemná chyba. Při testování docházelo k samovolnému dvojímu přepnutí všech relé. Proměřením napájení a jednotlivých součástek v kanálech bylo zjištěno, že puls způsobující chybu musí být generován v cestě mezi optickým přijímačem a dekódovacím mikroprocesorem. Jako pravděpodobný se jevil fakt, že infra přijímač a demodulátor může být rušen a tudíž generovat náhodné pulsy. Tato domněnka byla ale vyloučena, neboť chyba nastávala sice neustále, ale nezávisle na různých druzích rušení, která jsme simulovali. Chybu nakonec způsoboval opravdu demodulátor **SFH506-36**. Tato součástka občas samovolně vygenerovala puls, který byl mikroprocesorem vyhodnocen tak, že na všech svých výstupech taktéž vygeneroval puls. Klopné obvody zareagovaly nejdříve na nástupnou a posléze na sestupnou hranu a způsobily tak přepnutí relé do jedné polohy a zase nazpět. Po výměně vadné součástky obtíže vymizely.

### 4.2. Program Evseng

Evseng je software vytvořený pro psaní jednoduchých skriptů pro lékaře provádějící různé experimenty a měření s magnetickou rezonancí. Název Evseng je zkratkou pro Electric and Visual Stimulation Engine. Prostřednictvím skriptů lze nadefinovat celý průběh měření. Příkladem měření může být například několik cyklů střídání doby klidu a doby stimulace. Stimulace může být buď elektrická prostřednictvím elektrod zavedených do mozkové tkáně nebo vizuální stimulace například pomocí obrázku šachovnice, který je pacientovi promítán. Řídicí počítač synchronizuje magnetický rezonátor tak,

jak je nadefinováno ve skriptu. Příklad jednoduchého skriptu následuje.

```
# MR-based stimulation (synchronization with MR)
measurement 2 4 0          #definování počtu měření, stavů (klidový, stimulační), synchronizačních pulzů
period 0 1 0
state 0 2 0
state 0 2 0
volume 0 1 0

event A 0x09
event B 0x00          #definování událostí, A posílá na paralelní port kombinaci 0000 1001,
                      B posílá kombinaci 0000 0000

text t1s "Klid 1"
text t2s "Klid 2"

text t1p "Pocítat 1"
text t2p "Pocítat 2"

begin
repeat 4
wait period abs +1      #čekání na synchronizační impuls od magnetického rezonátoru
wait state 1
out B                   #nastavení odpovídající kombinace na paralelní port
wait volume 1
blank
print t1s                #doba klidu
wait volume 2
blank
print t2s

wait state +1
out A
wait volume 1
blank
print t1p                #doba stimulace
wait volume 2
blank
print t2p

end
end
```

Obr. 4.1.: Příklad skriptu definujícího průběh měření

#### 4.2.1. Definice experimentu ve skriptu

Na začátku skriptu je lékař nucen nadefinovat průběh experimentu, zejména počty synchronizačních pulsů z MR scanneru. Každé měření obsahuje jednu nebo více period, každá perioda několik stavů, každý stav několik skenů (volume). Prvními pěti řádky skriptu (viz obr.4.1) definujeme, že budeme provádět čtyři měření, každé o jedné periodě. Perioda bude obsahovat jeden klidový stav a jeden stav se stimulací a v každém stavu proběhne jeden sken. Zároveň je řečeno, že před začátkem každého měření čekáme na dva tzv. dummy (nepravé, fingované) pulsy od MR scanneru. Stejně tak je možné nadefinovat synchronizační pulsy po měření, před a po periodě.

Pro ovládání paralelního portu je třeba nadefinovat události (event). V ukázkovém skriptu jsou na datové piny paralelního portu střídavě vysílány kombinace 00001001 a 00000000.

### 4.3. Použití paralelního portu řídicího počítače

Paralelní port řídicího počítače užívaného pro výše popsané měření je již používán pro synchronizaci s magnetickým rezonátorem. Kromě toho jsou některé další piny portu obsazeny pro připojení dalšího zařízení. Pro osmi kanálový spínač je vyhrazeno osm datových pinů portu  $D0 - D7$ . Takže je nutné rozdělit piny portu a jednotlivým zařízením vytvořit možnost připojení. Vytvořením průchozí odbočky se potřebných osm datových pinů portu a jeden pin pro připojení uzemnění odbočí a napájí na zásuvku konektoru **CAN 25**, kam je možné připojit paralelní kabel od vysílací strany spínače. Všech 25 pinů portu je zároveň vyvedeno na druhou zásuvku **CAN 25**, kde tímto máme k dispozici celý paralelní port.

#### 4.4. Zkoušky provozu na klinice

V rámci návrhu přístroje bylo vykonáno několik návštěv Nemocnice Na Homolce, kde léčba Parkinsonovy choroby pomocí hluboké mozkové stimulace probíhá. Při první návštěvě jsem se seznámila s průběhem měření a se zařízeními používanými při samotném měření. Těmito přístroji jsou zejména MR scanner, stimulátor Medtronic DualScreen a řídicí počítač. Na další návštěvě proběhlo testování prototypu, na kterém byly doladěny některé detaily. Na poslední návštěvě před samotným měřením byl přístroj odzkoušen tak, jak má být použit při měření s pacientem.

Použití mikroprocesorů vyžadovalo na desce přijímací strany i přítomnost krystalu a tedy zdroj frekvence, který by mohl ovlivňovat výsledky z magnetické rezonance. Proběhlo tedy pokusné měření. Plošný spoj, usazený v kovové krabičce byl umístěn na parapet okna mezi místností s magnetickým rezonátorem a místností s řídicím počítačem. Magnetické pole v tomto místě je již dostatečně malé (1,5 mT), a proto mohla být použita kovová krabička, která zařízení zároveň stíní. V MR scanneru byl umístěn fantom. Na základě výsledků tohoto měření jsme zjistili, že výsledky z magnetické rezonance ovlivňovány nejsou a nebude tedy třeba zařízení z tohoto důvodu upravovat.



Obr. 4.2.: Realizace celého zařízení

#### 4.5. Příprava měření dat na pacientce

Týden před měřením bylo vše ještě znova odzkoušeno bez pacienta. Z této schůzky vyplynulo několik úkolů, které jsme museli pro dobře provedené měření vykonat.

Krabičku spínače jsem označila podle požadavků lékaře. První čtveřice kanálů byla určena pro stimulaci levé hemisféry, druhá čtveřice pro stimulaci pravé hemisféry. Jednotlivé kanály byly tedy označeny  $L0, L1, L2, L3, P0, P1, P2, P3$ . Písmena P a L označovala i konektory pro připojení vstupů a výstupů stimulačních signálů.

Dále bylo třeba prodloužit kabel vedoucí stimulační signály, aby dosáhl od spínače až k pacientovi. Spínač se nachází co nejdále od magnetického rezonátoru a speciální kabely dodávané výrobcem trvale zanořených elektrod nemají potřebnou délku. K prodloužení kabelu byl použit UTP kabel (kroucená dvoulinka) výhodný především kvůli rušení.

Pro měření jsem připravila 12 skriptů, které pokrývaly všechny možné kombinace použitelné u vyšetřované pacientky. V době přípravy skriptů jsme ještě přesně nevěděli, které kontakty elektrody budou pro měření využity, MUDr. Jech pouze odhadoval, že to bude kombinace 0 a 3 na levé straně a kombinace 0 a 3 na pravé straně. Pro jistotu byly ale připraveny všechny varianty pro spínání a rozepínání dvou kanálů najednou.

## 4.6. Měření dat na pacientce

První měření s použitím spínače bylo provedeno v pátek 15. prosince 2006 na pacientce trpící cervikální dystonií. Toto onemocnění je charakterizováno nepřirozeným stočením krku do strany nebo zvrácením nazad či dopředu. Pacientka byla léčena terapií botulotoxinem, ovšem tato léčba začala po čase selhávat. Proto se přistoupilo k léčbě pomocí hluboké mozkové stimulace. Zajímavý byl fakt, že pacientka byla první v Čechách s takovýmto druhem onemocnění léčená hlubokou mozkovou stimulací.

Před započetím samotného experimentu byla nalezena vyhovující amplituda stimulačního signálu. MUDr. Jech jich vyzkoušel několik a podle pocitů pacientky (brnění, mžitky před očima) vybral amplitudu 2, 4 V.

### 4.6.1. Průběh experimentu

Pacientka byla umístěna do MR scanneru. Stimulační signály měla nejprve připojené na levou hemisféru. Nejprve proběhlo tzv. morfologické měření bez stimulace. Tyto snímky slouží při zpracování dat. Přes ně se v konečné fázi zpracování přeloží statistická mapa, aby bylo patrné, kde stimulace vyvolává odezvy. Dále proběhlo měření se stimulací levé hemisféry a to tak, že se osmkrát za sebou provedl cyklus obsahující vždy osm dob klidu a osm dob se stimulací. Po přepojení stimulace na pravou hemisféru se opakovalo stejně měření.

## 4.7. Uživatelský návod

### 4.7.1. Vysílací strana

K vysílací straně je třeba připojit paralelní kabel, dále optický kabel a napájení 5 V, které je vyvedeno z řídicího počítače. Optický kabel je dále protažen do místnosti s magnetickou rezonancí.

### 4.7.2. Přijímací strana

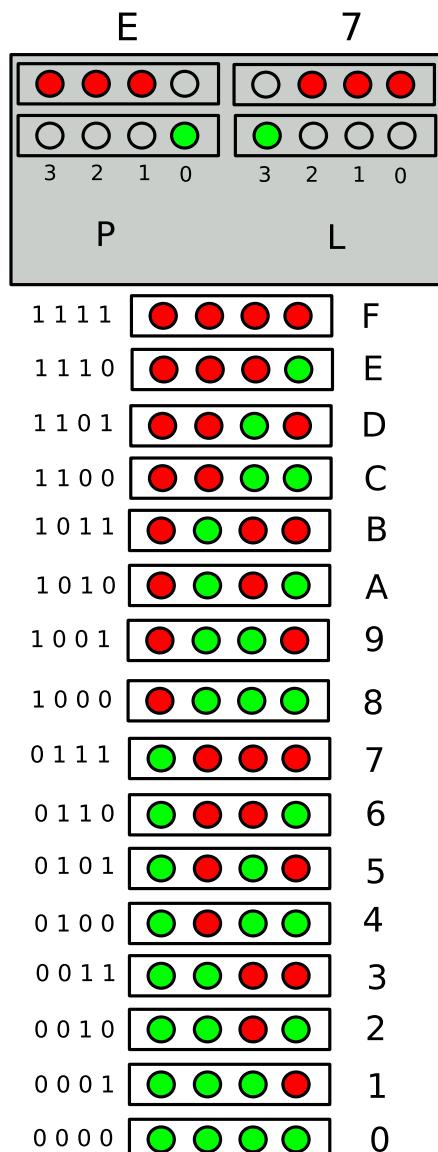
K přijímací straně je nutné připojit pouze optický kabel.

- Vypínač napájení je umístěn na boku krabičky.
- Přepínač pro manuální přepínání je umístěn vedle vypínače napájení. Ve chvíli, kdy chceme použít manuální přepínání, musí být na všech datových pinech paralelního portu logická nula nebo nesmí být připojen optický kabel k přijímací

straně zařízení. Po ukončení manuálního přepínání je nutností nechat přepínač v poloze - rozepnuté stimulační signály - což znamená poloha páčky směrem k vypínači napájení.

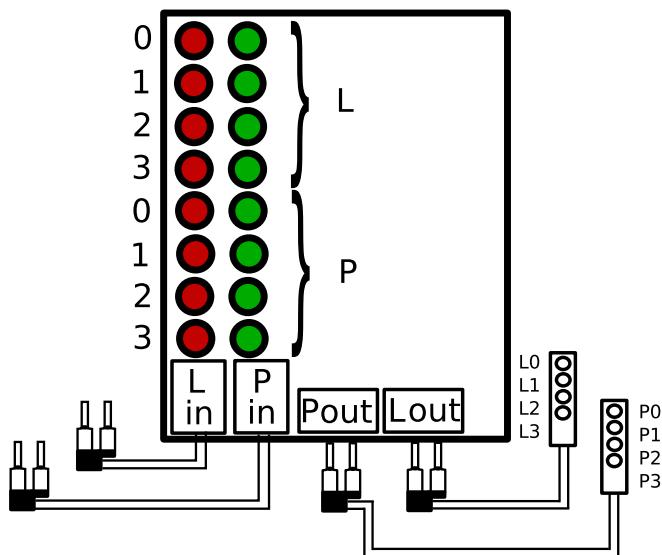
- Sepnutí jednotlivých stimulačních signálů je realizováno vysláním správné binární kombinace na paralelní port prostřednictvím skriptu napsaného pomocí Evsengu. Příklad skriptu je uveden na obrázku 4.1.

Nastavení správné kombinace na paralelní port znamená definovat ve skriptu čísla reprezentující jednotlivé kanály. Pro každý kanál je to buď hodnota 1 nebo 0. Nastavením hodnoty 1 stimulační signál rozepínáme a rozsvítíme červenou led diodu, nastavením hodnoty 0 stimulační signál spínáme a rozsvítíme zelenou diodu. Dohromady pro všechny kanály toto tvoří osmibitové číslo. Ve skriptu jej dělíme na dvě čtverice, které zapíšeme v hexadecimální soustavě. Chceme-li například sepnout kanál  $L3$  a  $P0$  znamená to nastavit kombinaci 11100111, což v hexadecimálním zápisu znamená  $E7$ . Součástí manuálu je i obrázek znázorňující možné kombinace.



Obr. 4.3.: Možné kombinace pro jednu čtveřici kanálů

- Baterie pro přijímací část jsou umístěny uvnitř krabičky. Pro jejich výměnu je nutné odšroubovat víko krabičky.
- Pro průchod stimulačních signálů je potřeba správně zapojit vstupní a výstupní kabely. Na obrázku 4.4 je naznačeno uspořádání jednotlivých kanálů. První čtyři kanály odpovídají skupině L, druhé čtyři skupině P. U výstupních kabelů je třeba dávat pozor zejména na správné otočení kabelů.



Obr. 4.4.: Správné zapojení vstupních a výstupních kabelů

#### 4.8. Shrnutí

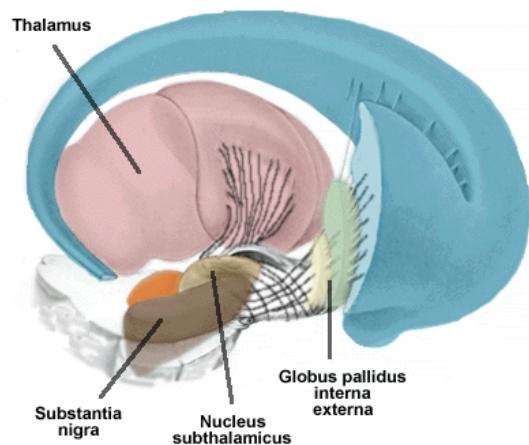
V rámci první části diplomové práce bylo navrženo, realizováno a odzkoušeno zařízení pro Nemocnici Na Homolce při 1. LF UK. Zároveň byla naměřena data na dvou pacientech.

## **Část II.**

# **Teoretická část - lokalizace hemodynamické odezvy**

## 5. Hluboká mozková stimulace - DBS (angl. deep brain stimulation)

Hluboká mozková stimulace je minimálně invazivní neurochirurgická metoda užívaná pro léčbu extrapyramidových onemocnění. Do extrapyramidových onemocnění patří Parkinsonova choroba, Tourettův syndrom, esenciální tremor a další choroby projevující se třesem, dystonií nebo abnormálními pohyby. V České republice je hluboká mozková stimulace prováděna v Praze na Neurologické klinice 1. LF UK v Nemocnici Na Homolce a v Brně ve Fakultní nemocnici u sv. Anny. Tato metoda ovlivňuje elektrickou aktivitu mozku a zmírňuje tak některé symptomy extrapyramidových onemocnění. Zvláštností je fakt, že zatím není přesně znám mechanismus hluboké mozkové stimulace. Může se jednat buď o depolarizační blokádu ve stimulovaném jádře (potlačení elektrické aktivity) nebo o indukovanou funkční změnu (aktivnímu jádru je vnučena jiná výbojová frekvence)[1]. Prostřednictvím elektrod implantovaných do mozkové tkáně jsou elektrickými pulsy stimulována příslušná mozková jádra. Umístění elektrod v mozku závisí na symptomech onemocnění, ale v zásadě existují tři oblasti, kam se elektrody v mozku umisťují. Těmito oblastmi jsou thalamus pro třesy různého původu, globus pallidus pro ztuhlost a mimovolní pohyby u Parkinsonovy choroby a mimovolní pohyby u dystonií a subthalamic nucleus pro třesy, ztuhlost a nepohyblivost u Parkinsonovy choroby. [1] Obr. 5.1 znázorňuje rozložení těchto center v mozku [18].



Obr. 5.1.: Stimulovaná centra v mozku, zdroj [18]

Žádná z dosud známých metod nepřináší pacientům trpícím extrapyramidovými poruchami úplné vyléčení, jde především o potlačení nepříjemných průvodních jevů těchto poruch a zkvalitnění života. Hluboká mozková stimulace není vhodná pro všechny pacienty trpící extrapyramidovými poruchami. Přistupuje se k ní až v okamžiku, kdy není účinná léčba medikací nebo v případě, že mají léky silné vedlejší účinky.

## 5.1. Extrapiramidové pohybové poruchy

Nejčastější extrapiramidovou poruchou je Parkinsonova choroba. Tato choroba byla poprvé podrobně popsána anglickým lékařem Jamesem Parkinsonem v roce 1817. Jedná se o onemocnění centrální nervové soustavy, které je způsobeno úbytkem nervových buněk v části mozku nazývané černá substancia (substantia nigra) viz obr. 5.1. Mezi nejčastější příznaky Parkinsonovy choroby patří třes, obtíže při chůzi, strnulost a zpomalení pohyblivosti tzv. bradykinéze. Obvyklým druhem léčby této choroby je užívání léku zvaného levodopa. V mozku se mění na dopamin, čímž upravuje jeho množství na přibližně normální hladinu a redukuje tak symptomy choroby. Zhruba čtvrtině pacientů však podávání levodopy nepomáhá nebo se u nich vyskytují vedlejší účinky, kterými jsou například nechutenství, dyskinéza (tiky), halucinace, psychické poruchy nebo kardiovaskulární poruchy [12]. Právě tito pacienti mají šanci zmírnit symptomy nemoci pomocí hluboké mozkové stimulace.

Kromě léčby Parkinsonovy choroby lze hlubokou mozkovou stimulaci využít i pro léčbu epilepsie, klinických depresí, Tourettova syndromu (onemocnění vyznačující se přítomností fyzických a hlasových záškubů), esenciálního tremoru (třes končetin, hlavy, hlasu) a dystonií.

Použití hluboké mozkové stimulace bylo pro léčbu Parkinsonovy choroby a esenciálního tremoru schváleno v roce 1997, pro léčbu primární dystonie v roce 2003 a nakonec pro léčbu klinických depresí v roce 2005 [19].

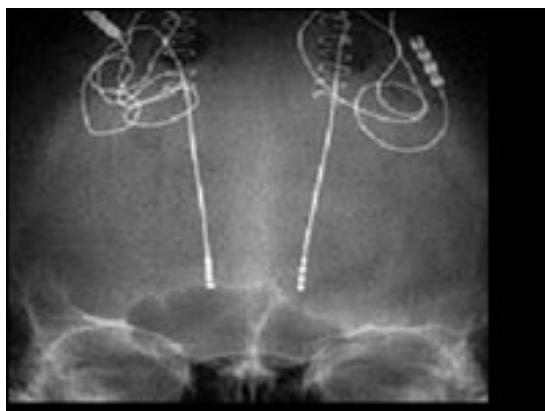
## 5.2. Stereotaktická operace

Pacient léčený hlubokou mozkovou stimulací musí podstoupit dvě operace. Při první operaci jsou mu do mozku implantovány elektrody. Pacient je po dobu operace při vědomí, je použita pouze lokální anestezie. Operace začíná nasazením speciálního stereotaktického rámu na hlavu pacienta.



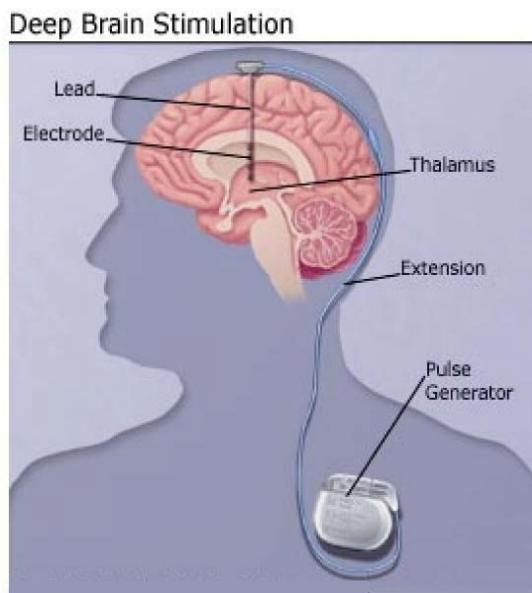
Obr. 5.2.: Nasazení stereotaktického rámu, zdroj [17]

Poté je uděláno měření magnetickou rezonancí. Na výsledných snímcích je vidět jednak obraz mozku a také obraz stereotaktického rámu obr. 5.2. Na základě těchto snímků jsou identifikovány souřadnice pro zanoření elektrod do mozku. Souřadnice odpovídají stupni vyznačené na rámu, proto je možné umístit elektrody velmi přesně. Po navrtání malého otvoru v lebce je zavedena do tkáně tzv. mikro-elektroda. V tuto chvíli dochází k testování správného umístění mikro-elektrody pomocí elektrické stimulace. Stav pacienta se při správně vykonávané stimulaci výrazně zlepší. Dále následuje zanoření elektrod obr. 5.3, které v mozkové tkáni zůstávají.



Obr. 5.3.: Znázornění zanořených elektrod, zdroj [18]

Druhou operací je implantování neurostimulátoru obvykle pod klíční kost, kde je pro něj vytvořena malá kapsička. Kabel od neurostimulátoru k elektrodám je veden pod kůží za uchem a dále po straně hlavy [11].



Obr. 5.4.: Schématické znázornění umístění elektrod, kabelů a neurostimulátorů, zdroj [16]

Každá elektroda má čtyři kontakty. Pacient může mít implantovaný elektrody buď dvě nebo pouze jednu, záleží na symptomech onemocnění. Elektroda implantovaná v pravé

hemisféře ovlivňuje levou polovinu těla a obráceně.

Neurostimulátor nefunguje ihned po jeho implantování, je nutné jej ještě doprogramovat, a vyladit a zefektivnit stimulaci pro potřeby konkrétního pacienta. Také lze stimulátor vypnout a zapnout pomocí magnetu. Neurostimulátor je uzavřen v titanovém pouzdře. Jeho baterie vydrží čtyři až pět let. Po uplynutí této doby je třeba vyměnit celý podkožní neurostimulátor.

Kovy používané pro výrobu speciální drátů pro vedení stimulačních signálů k jednotlivým kontaktům jsou platina a iridium, izolované jsou polyuretanem.

### **5.3. DBS shrnutí**

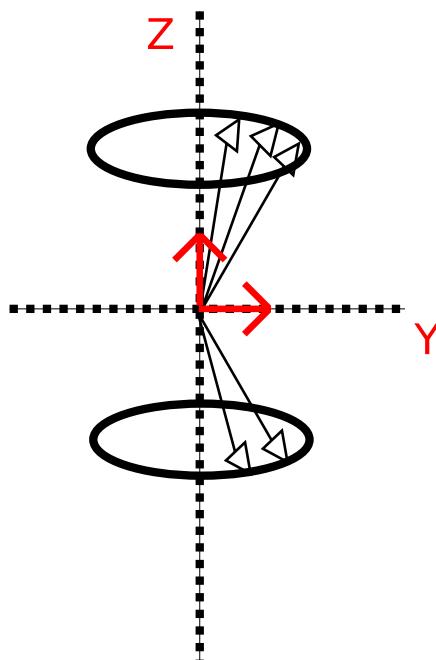
Léčba extrapyramidových poruch hlubokou mozkovou stimulací je ekonomicky náročná především kvůli nákladům na neurostimulátor a speciální elektrody. Naproti tomu se podstatně snižují náklady na medikaci. Navíc dochází u pacientů léčených hlubokou mozkovou stimulací k výraznému zlepšení kvality života. Úspěch léčby je samozřejmě podmíněn i správným indikováním cíle pro stimulaci podle symptomů onemocnění.

## **6. Funkční magnetická rezonance - fMRI (angl. functional magnetic resonance imaging)**

Funkční magnetická rezonance je moderní zobrazovací metodou v lékařství, která se využívá ke sledování činnosti mozkové kůry [2]. Je tedy vhodná ke kontrole umístění implantovaných elektrod při stereotaktických operacích a také k výzkumným měřením souvisejícím s hlubokou mozkovou stimulací. Tato metoda nemá žádné vedlejší účinky a poskytuje vysoké prostorové rozlišení, ale horší časové rozlišení. Měří totiž odezvu na stimulaci s určitým zpožděním viz obr. 7.1. Nevýhodou metody je její ekonomická náročnost.

### **6.1. Fyzikální princip snímání magnetickou rezonancí**

Funkční magnetická rezonance mapuje činnost jednotlivých populací neuronů. Pacient je umístěn do silného homogenního magnetického pole například s intenzitou 1,5 T. Částečky lidské tkáně tvoří magnetické dipoly (protony) a působením magnetického pole dochází k tomu, že se tyto protony zorientují buď paralelně nebo antiparalelně tzn. jejich magnetický moment je orientován souhlasně nebo opačně k vektoru vnějšího magnetického pole [4]. Vektor magnetického momentu je však oproti vektoru vnějšího magnetického pole nesrovnatelně menší a navíc mají oba stejný směr. Je tedy nutné oba vektory navzájem odlišit. Pomocí vysokofrekvenčního elektromagnetického impulsu jsou protony vychýleny z ustálené polohy a je měněna jejich orientace. Elektromagnetický impuls vybuzuje protony, které konají precesní pohyb s frekvencí  $\omega$ . Tento impuls má také frekvenci  $\omega$  a proto dochází k rezonanci. V důsledku toho přeskáčí některé protony na vyšší energetickou hladinu a jejich precesní pohyb se zfázuje. Magnetický moment má v tuto chvíli dvě složky. Jedna z nich je ve směru osy  $z$  a druhá ve směru  $y$ . Situaci demonstруje obrázek 6.1.



Obr. 6.1.: Princip magnetické rezonance

V blízkosti rotujícího magnetického pole se nachází cívka, která indukuje střídavý proud úměrný intenzitě tohoto magnetického pole. Po odeznění budicího elektromagnetického impulsu probíhá tzv. relaxace, která je charakterizována dvěma časovými konstantami. První z nich  $T1$  charakterizuje rychlosť úbytku magnetizace ve směru osy  $y$  (vektor magnetizace se stáčí zpět do osy  $z$ ) a tento proces se nazývá  $T1$ -relaxace. Časová konstanta  $T2$  popisuje děj nazývaný  $T2$ -relaxace, který reprezentuje rozšíření fáze jednotlivých protonů. Jednotlivé typy tkání se vyznačují různými časy  $T1$  a  $T2$ , což činí měření magnetickou rezonancí mocným diagnostickým nástrojem.

### 6.1.1. Vážené snímky

Při měření magnetickou rezonancí je nutné nadefinovat dobu mezi vysláním jednotlivých budicích elektromagnetických pulsů. Tento parametr označujeme  $TR$  a je zkratkou spojení Time to Repeat. Volba tohoto parametru je důležitá s ohledem na požadované výsledné snímky.

Velmi často používanou sekvencí pro měření magnetickou rezonancí se tzv. sekvence spin-echo. Při použití této sekvence je nejprve vyslán budicí elektromagnetický puls, který sklápí vektor tkáňové magnetizace o  $90^\circ$  a zapříčiní výskyt magnetizace ve směru osy  $y$  - tzv. příčná magnetizace [4]. Po odeznění budicího pulsu začne příčná magnetizace mizet a snižuje se úroveň měřitelného signálu. Proto je vyslán další budicí puls sklápící tentokrát vektor tkáňové magnetizace o  $180^\circ$ . Důsledkem tohoto pulsu je obrácení směru precesního pohybu protonů, zvětšování příčné magnetizace a tím i zvyšování úrovně signálu. Tuto sekvenci charakterizuje kromě parametru  $TR$  i parametr  $TE$  zkracující Time to Echo.  $\frac{1}{2}TE$  je doba mezi vysláním  $90^\circ$  a  $180^\circ$  budicího pulsu a další  $\frac{1}{2}TE$  je doba, kdy se na měřícím zařízení objeví silný signál, který chceme měřit. Volbou kombinace  $TR$  a  $TE$  definujeme, zda se jedná o  $T1$ -vážený snímek nebo  $T2$ -vážený snímek. Krátká doba  $TR$ , řádově stovky ms, a krátká doba  $TE$  řádově jednotky ms vedou na  $T1$ -vážený snímek. Naopak delší doba  $TR$ , řádově tisíce ms, a

delší doba  $TE$ , řádově desítky ms, zaručují T2-vážený snímek [4]. Typ snímku a časové parametry  $TR$  a  $TE$  hrají roli i při zpracování naměřených dat.

## **6.2. Typy měřicích experimentů**

Podstatou fMRI experimentů je změřit reakci pacienta na nějaký stimulační podnět. Při měření tedy pacient není pouze pasivní účastník, ale vykonává některé úkoly definované návrhem experimentu. Je totiž nutné odlišit klidovou a aktivní úroveň MR signálu. Činností, kterou pacient při experimentu provádí může být například pohyb prstů na rukou nebo sledování obrázků. V případě pacientů s implantovanými elektrodami léčených hlubokou mozkovou stimulací jde o elektrickou stimulaci. Pro naměření odpovídajících dat je třeba zajistit také synchronizaci s MR tomografem. Z těchto důvodů předchází samotnému měření návrh celého experimentu. Existují dvě základní varianty návrhu.

### **6.2.1. Epoch**

Experiment typu epoch nebo též blokový návrh řadí stimulační podněty za sebe do bloků, přičemž se střídá úsek klidový a úsek s nadefinovaným blokem stimulačních podnětů. Tímto lze získat MR signál s větší intenzitou a tedy snadněji analyzovatelný, ale zároveň signál, který neurčuje tvar hemodynamické odezvy.

### **6.2.2. Event**

U tohoto typu experimentu se snažíme detektovat odezvu na jednotlivé stimulační podněty, což můžeme při pohledu na člověka jako na systém chápát jako jakousi impulsní odezvu. Důležitým parametrem je zde **SOA** - Stimulus Onset Asynchrony, který vyjadřuje dobu mezi jednotlivými stimulačními podněty. Na volbě **SOA** závisí efektivita experimentu resp. kvalita naměřených dat. Maximalizovat efektivitu experimentu znamená maximalizovat variabilitu signálu [5]. Pak je možné správně detektovat signál a odfiltrovat šum. Zvolíme-li parametr **SOA** příliš dlouhý, bude se nám naměřený signál špatně detektovat. Volbou krátké doby mezi stimulačními podněty získáme signál, kde se hemodynamické odezvy navzájem překrývají. Při filtrování šumu pak můžeme ztratit i užitečný signál. Další možnosti, jak volit parametr **SOA**, je stochastický návrh. Zvolíme minimální dobu mezi stimulačními podněty a dále pravděpodobnost, se kterou se stimulační podnět po uplynutí této doby objeví. Tímto získáme větší variabilitu měřeného signálu a přesto, že je vstupní posloupnost stimulačních podnětů prakticky náhodná, lze z měřeného signálu usuzovat i okamžiky jejich výskytu.

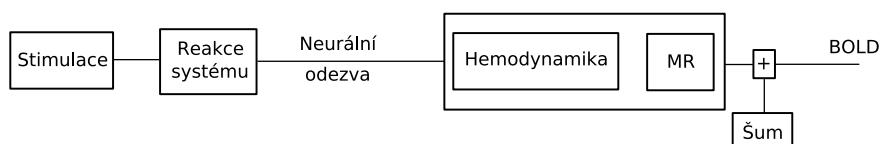
# 7. Modelování v hemodynamice

Tato kapitola je teoretickým přehledem o modelování v oblasti hemodynamiky. Kromě představení modelů též ukazuje souvislost mezi teorií systémů a modelováním hemodynamiky. Ta je patrná například ze stavového popisu balonového modelu, který odpovídá tomu, na co jsme v teorii systémů zvyklí. Pro zajímavost uvádíme, že na univerzitě v Delftu byla vypsána diplomová práce na téma Aplikace metod identifikace dynamických systémů pro fMRI.

Modelování odezv na neurální aktivitu v mozku je důležitým prvkem při zpracovávání dat z fMRI. Postupem času bylo vytvořeno několik druhů modelů popisujících závislost hemodynamické odezvy na neurální aktivitě. Nejprve se jednalo o lineární konvoluční modely, později se objevily i modely nelineární. Tato kapitola přinese nejdříve základní informace týkající se hemodynamických odezv. V její druhé části budou popsány základní modely navržené Karlem Fristonem a Richardem Buxtonem. Většina článků, ze kterých jsem v této části čerpala, jsou volně dostupné na stránkách o SPM toolboxu [13].

## 7.1. Perfuzní a BOLD fMRI

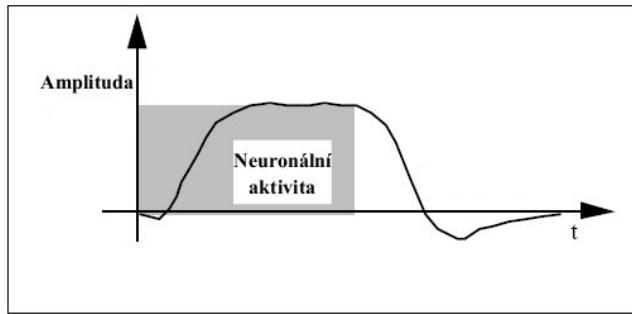
fMRI využívá dvou způsobů mapování neurální aktivity. Prvním z nich je tzv. perfuzní fMRI, která je založena na lokálním zvýšení průtoku krve v místě neurální aktivity. Druhým způsobem je BOLD fMRI, kde se jedná o změnu poměru okysličené a neokysličené krve v místě neurální aktivity. Zkratka BOLD vyjadřuje Blood oxygenation level dependent. Snímání BOLD signálu vychází z rozdílných magnetických vlastností okysličeného a neokysličeného hemoglobinu (oxyhemoglobin a deoxyhemoglobin). Deoxyhemoglobin vykazuje paramagnetické vlastnosti, oxyhemoglobin diamagnetické vlastnosti. V důsledku neurální aktivity stoupá spotřeba kyslíku v tkáních, což způsobuje nehomogenity v magnetickém poli, které jsou patrné v MR snímcích. Signál snímaný MR scannerem se nazývá BOLD signál a hemodynamickou odezvou se stává při reakci na neurální aktivitu, jak ukazuje obrázek 7.1 převzatý z [7].



Obr. 7.1.: Snímání BOLD

### 7.1.1. Popis hemodynamických odezv

Hemodynamická odezva (HRF) je průběh signálu naměřený MR tomografem v místě, kde probíhá neurální aktivita. Na obrázku 7.2 je vidět její typický průběh. Obrázek převzat z [3].



Obr. 7.2.: Typický průběh hemodynamické odezvy, zdroj [3]

Stimulační podnět vyvolá zvýšenou spotřebu kyslíku. Zpočátku se všechn kyslík dostává ke tkáním a proto lze vidět na hemodynamické odezvě nepatrný pokles signálu. Zvýšením průtoku krve se zvýší i poměr oxyhemoglobin versus deoxyhemoglobin. Zvýší se tedy i amplituda signálu. Několik sekund po začátku stimulace je dosaženo maximální amplitudy signálu. S koncem stimulace končí i neurální aktivita a poměr oxyhemoglobin versus deoxyhemoglobin i průtok krve se vrací na klidovou hodnotu. Amplituda signálu na okamžik dokonce klesne pod klidovou hodnotu, což je způsobeno pomalým návratem krevního průtoku ke klidové hodnotě. Tento pokles nazýváme post-stimulačním zákmitem. Popsaný děj se snaží vyjádřit modely popsané v následujících sekcích.

## 7.2. Konvoluční (lineární) modely

V souvislosti s konvolučním přístupem k modelování hemodynamických odezv je používán základní lineární model (GLM - General Linear Model) vyjadřující BOLD signál jako lineární kombinaci několika proměnných obsažených v matici návrhu  $X$  při reprezentování chyby měření  $\epsilon$  podle rovnice 7.1 [7]. Matice návrhu  $X$  závisí na průběhu stimulačního signálu, který způsobuje neurální aktivitu.

$$y = X\beta + \epsilon \quad (7.1)$$

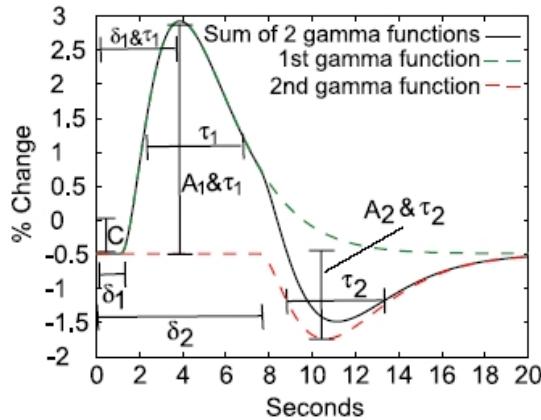
Pro každý voxel je modelována hemodynamická odezva vyjadřující reakci určitého místa v mozku na neurální aktivitu. Na každý voxel je tedy nahlíženo jako na lineární časově invariantní systém, jehož vstupem je stimulační podnět a výstupem je hemodynamická (impulsní) odezva. Konvolucí stimulačního signálu a modelované hemodynamické odezvy lze dostat model hemodynamických odezv pro celý experiment, který figuruje v matici návrhu  $X$  jako regresor. Naměřený časový průběh je pak fitován na tento modelovaný průběh.

### 7.2.1. Modelování jednoduché HRF

Hemodynamická odezva modelovaná pomocí gamma funkce se nazývá kanonická hemodynamická odezva. K jejímu vyjádření se zpravidla používají gamma funkce dvě, aby bylo možné postihnout i tzv. post-stimulační negativní zákmít. Obecně lze tedy popsat kanonickou hemodynamickou odezvu takto:

$$y(t) = A_1 \cdot \left( \frac{x(t) - \delta_1}{\tau_1} \right)^2 \cdot \frac{e^{\left( \frac{x(t) - \delta_1}{\tau_1} \right)^2}}{\tau_1} + A_2 \cdot \left( \frac{x(t) - \delta_2}{\tau_2} \right)^2 \cdot \frac{e^{\left( \frac{x(t) - \delta_2}{\tau_2} \right)^2}}{\tau_2} + C \quad (7.2)$$

Z obrázku 7.3 [9] je patrný význam jednotlivých parametrů i podstata skládání dvou gamma funkcí do jedné hemodynamické odezvy.



Obr. 7.3.: Modelování pomocí gamma funkce, zdroj [9]

Pro modelování hemodynamické odezvy lze použít kromě gamma funkce také empiricky odhadnutou HRF, odhadnutou HRF s její časovou derivací nebo FIR - konečnou impulsní odezvu. Tyto jsou reprezentovány tzv. bázovými funkcemi.

Hemodynamická odezva se mění v závislosti na vyšetřovaném subjektu a také v jednotlivých oblastech mozku. Pro modelování průběhu signálu hemodynamických odezv je třeba vybrat správný způsob generování jednoduché HRF (správnou bázovou funkci), která vstupuje do konvoluce se stimulačním signálem [6]. Špatným výběrem bázové funkce by mohlo docházet k chybám a výsledná statistická mapa by neodpovídala skutečnosti.

### 7.3. Nelineární modely

V posledních letech se začaly objevovat i nelineární modely hemodynamických odezv. Někdy se též nazývají biofyzikální, protože vznikaly na základě fyzikálních modelů. Mezi tyto modely patří například balonový model, Windkesselův model nebo Fristonův model, které modelují průběh krevního průtoku a obsahu deoxyhemoglobinu a na základě těchto průběhů definují hemodynamickou odezvu. Fristonův model je rozšířením balonového modelu.

#### 7.3.1. Balonový model

Balonový model publikoval Buxton v roce 1998. Model má stejnou strukturu, na kterou jsme zvyklí v teorii řízení a identifikaci. Je popsán dvěma vnitřními stavy - objemem cév  $v$  a obsahem deoxyhemoglobinu  $q$ . Jeho vstupem je krevní průtok  $f_{in}$  a výstupem je BOLD signál. BOLD signál je složen z extravaskulární a intravaskulární části [8].

Pro připomenutí zde znova popíšu jev, který nastává při neurální aktivitě, a který vyjadřuje balonový model. Neurální aktivita vyvolá ve zkoumaném místě zvýšenou spotřebu kyslíku, což má za následek vzrůst deoxyhemoglobinu, ovšem jen na krátkou chvíli. Zároveň také dochází ke zvýšení průtoku krve a následkem toho ke snížování obsahu deoxyhemoglobinu. Po ukončení stimulace se veličiny vrací k původní klidové

hodnotě. U krevního průtoku je však tato změna pomalejší, proto dochází k nepatrnému vzrůstu deoxyhemoglobinu. BOLD odezva je inverzní k průběhu obsahu deoxyhemoglobinu.

Jakousi nadstavbou balonového modelu je hemodynamický model, který popisuje vazby mezi synaptickou aktivitou a BOLD odezvou. Protože je balonový model součástí hemodynamického modelu, budou příslušné rovnice uvedeny v následující sekci.

### 7.3.2. Hemodynamický model

Rozšířením balonového modelu je hemodynamický model, který umožňuje pochopit souvislosti mezi synaptickou aktivitou a BOLD signálem [10]. Tento model kombinuje balonový model a lineární dynamický model změn regionálního cerebrálního krevního průtoku (rCBF).

BOLD signál  $y(t)$  je nelineární funkcí obsahu deoxyhemoglobinu ve venózním kompartmentu  $q$ , objemu venózního kompartmentu  $v$  a klidové extrakce kyslíku z kapilár  $E_0$ .  $V_0$  je klidový objem venózního kompartmentu.

$$y(t) = \lambda(v, q, E_0) = V_0(k_1(1 - q) + k_2(1 - \frac{q}{v}) + k_3(1 - v)) \quad (7.3)$$

Rychlosť změny objemu venózního kompartmentu je dána rozdílem přítoku a odtoku krve s časovou konstantou, která odpovídá podílu klidové hodnoty objemu venózního kompartmentu  $V_0$  a hodnoty klidového průtoku  $F_0$ .

$$\tau_0 \dot{v} = f_{in} - f_{out}(v) \quad (7.4)$$

Funkce  $f_{out}$  vyjadřuje vztah mezi krevním průtokem a objemem. Z jejího zápisu plyne, že při větším objemu je krev vypuzována rychleji, což může být modelováno jako nafoouknutý balonek. Čím více je nafoouknutý, tím rychleji je z něj vypuzován vzduch. Tuhost balonku charakterizuje parametr  $\alpha$ .

$$f_{out}(v) = v^{\frac{1}{\alpha}} \quad (7.5)$$

Změnu obsahu deoxyhemoglobinu můžeme popsat rovnicí

$$\tau_0 \dot{q} = f_{in} \frac{E(f_{in}, E_0)}{E_0} - f_{out}(v) \frac{q}{v} \quad (7.6)$$

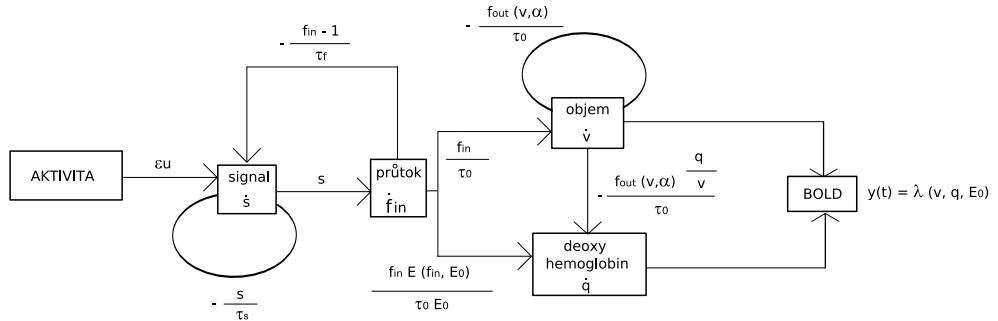
První člen vyjadřuje dodání deoxyhemoglobinu do venózního kompartmentu, druhý člen pak vypuzení deoxyhemoglobinu. Druhý člen je důležitý nelineární člen modelu. Při hemodynamické odezvě dochází ke vzrůstu  $f_{out}(v)$  a k odstraňování deoxyhemoglobinu. Rychlosť odstraňování deoxyhemoglobinu závisí na jeho koncentraci. Při nižší koncentraci odchází deoxyhemoglobinu méně.

Uvedené rovnice popisují balonový model. Lze z nich vidět, že pro popis hemodynamické odezvy pomocí balonového modelu je třeba odhadnout tři parametry -  $E_0$ ,  $\tau_0$ ,  $\alpha$ . Chceme-li nyní modelovat závislost BOLD signálu na synaptické aktivitě, přidáme k balonovému modelu další vztahy.

Mezi synaptickou aktivitou a krevním průtokem je lineární vztah. Můžeme jej popsat dvojicí rovnic.

$$\begin{aligned} \dot{f}_{in} &= s \\ \dot{s} &= \epsilon u(t) - \frac{s}{\tau_s} - \frac{f_{in} - 1}{\tau_f} \end{aligned} \quad (7.7)$$

Parametr  $\epsilon$  reprezentuje účinnost, se kterou neurální aktivita  $u(t)$  způsobí vzrůst signálu.  $\tau_s$  je časová konstanta pro pokles signálu a  $\tau_f$  je časová konstanta pro autoregulační zpětnou vazbu od stavu reprezentujícího krevní průtok. Celý model je znázorněn na obrázku 7.4.



Obr. 7.4.: Hemodynamický model, převzat z [10]

Stavové rovnice tohoto SISO systému jsou:

$$X = (x_1, x_2, x_3, x_4) = (s, f_{in}, v, q)$$

$$\dot{x}_1 = \epsilon u(t) - \frac{x_1}{\tau_s} - \frac{x_2 - 1}{\tau_f}$$

$$\dot{x}_2 = x_1$$

$$\dot{x}_3 = \frac{1}{\tau_0} (x_2 - f_{out}(x_3, \alpha))$$

$$\dot{x}_4 = \frac{1}{\tau_0} \left( x_2 \frac{E(x_2, E_0)}{E_0} - f_{out}(x_3, \alpha) \frac{x_4}{x_3} \right)$$

$$y(t) = V_0 \left( k_1 (1 - x_4) + k_2 \left( 1 - \frac{x_4}{x_3} \right) + k_3 (1 - x_3) \right) \quad (7.8)$$

Z uvedených stavových rovnic i obrázku hemodynamického modelu se můžeme přesvědčit, že pro nás modelování hemodynamických pochodů nemusí být tak velkou neznámou, jak by se mohlo na první pohled zdát.

## 7.4. Modely funkční integrace

Modely funkční integrace se snaží popsat vzájemné interakce mezi jednotlivými oblastmi mozku. Patří sem například autoregresivní modely s více proměnnými. Autoregresivní modely nevyjadřují BOLD signál jako odezvu na neurální aktivitu, jako tomu bylo v předchozích případech, ale zaměřují se spíše na závislost aktuálních dat na datech předchozích. Každý bod časového průběhu je brán jako lineární kombinace bodů předchozích. Spojením multivariantních autoregresivních modelů a nelineárních modelů dostáváme dynamické modelování - Dynamic casual modelling [7].

#### **7.4.1. DCM - Dynamic causal modelling**

Smyslem dynamického modelování je vytvoření modelů oblastí, které mají vzájemné interakce. Samotné oblasti se snaží popsat neurofyziológickými parametry, tak jak to bylo například u konvolučních modelů.

V kapitole 9 se pokouším o lokalizaci místa s hemodynamickou odezvou a také o její modelování pomocí metod teorie systémů, konkrétně ARX modelu. Motivací pro toto je vyjádření hemodynamické odezvy jinak, než se to dělalo doposud. Pomocí složitějších metod teorie systémů bychom mohli takto provést jakousi obdobu dynamického modelování a popsat i vzájemné interakce mezi oblastmi mozku. Toto už bude ale obsahem disertační práce, která bude na tuto práci navazovat.

# 8. SPM toolbox

SPM toolbox je volně dostupný software používaný při zpracování dat z fMRI. SPM je zkratkou spojení Statistical Parametric Mapping tedy Statistické Parametrické Mapování. Výsledkem práce s tímto toolboxem jsou tzv. statistické mapy, které ukazují aktivitu jednotlivých oblastí mozku při nějaké činnosti (například pohyb rukou). Pro práci s toolboxem potřebujeme některou z vyšších verzí Matlabu.

## 8.1. Předzpracování dat

Součástí toolboxu je možnost předzpracování dat, které je nutné provést se všemi naměřenými daty. Formát dat je podrobněji vysvětlen v kapitole 9 o zpracování dat.

- Realign - přeorientování, korekce pohybů během měření.  
I když je pacient požádán, aby se během měření nehýbal, nepatrným pohybům se nelze vyhnout. Při přeorientování je zvolen jeden referenční sken, zpravidla to bývá první sken nebo sken vzniklý průměrováním všech naměřených skenů. Následně se u všech dalších skenů hledají parametry rotací a posunů tak, aby rozdíl mezi aktuálním a referenčním skenem byl co nejmenší.
- Slice timing - interpolace časového průběhu.  
Pro snadnější analýzu si představujeme, že jsme všechny řezy v jednom skenu odměřili v jednom časovém okamžiku. Protože tomu tak není, je nutné zvolit jeden řez referenčním a ostatní řezy příslušející stejněmu skenu posunout do stejněho časového okamžiku.
- Spatial normalization - prostorová normalizace.  
Tato operace transformuje snímky do standardního stereotaktického prostoru, aby bylo možné výsledky porovnávat například s výsledky jiných pacientů. Jako referenční sken, jakási šablona, je zde brán například Talairachův souřadný systém.
- Smoothing - prostorové vyhlazení.  
Potlačuje šum v datech tak, že filtruje vysoké prostorové frekvence. Jedná se nejčastěji o filtraci pomocí Gaussova filtru, který je definován tzv. mezní prostorovou frekvencí (FWHM - full width at half maximum)[3].

## 8.2. Metody zpracování

Metody zpracování dat pomocí SPM toolboxu vycházejí z klasických statistických metod zpracování a jsou aplikovány na každý voxel. Používané statistické metody jsou speciálními případy tzv. základního lineárního modelu (GLM - General Linear Model). Jedná se například o jednoduché t-testy, které váží rozdíl průměru naměřeného signálu v klidu a při stimulaci směrodatnou odchylkou. Dále se používají korelační a regresní metody, kde je nutné nejprve modelovat předpokládaný průběh odezvy podle průběhu

stimulace. Data jsou pak modelována ve smyslu základního lineárního modelu jako součet konstantního členu, násobku modelovaného průběhu odezvy a vektoru reziduí. Zobecněním těchto metod je základní lineární model.

### 8.2.1. Základní lineární model

Obecný zápis základního lineárního modelu je

$$y = X\beta + \epsilon, \quad (8.1)$$

kde  $y$  je sloupcový vektor naměřených dat, matici  $X$  je matice návrhu charakterizující experiment,  $\beta$  je sloupcový vektor parametrů a  $\epsilon$  je sloupcový vektor chyb.

### 8.2.2. Matice návrhu

Matici návrhu bývá zpravidla matice tzv. regresorů. Pro její definování musíme znát časové rozložení experimentu a musíme být schopni odhadnout tvar BOLD odezvy způsobené stimulací.

Časovým rozložením je zde myšlena zejména doba mezi jednotlivými skeny, doba počátků stimulačních podnětů (nebo pořadí skenu, ve kterém stimulace začala), trvání jednotlivých stimulačních podnětů a celkový počet skenů.

BOLD odezva je potom generována konvolucí stimulační funkce, která je definována právě na základě časového rozložení experimentu, a jednoduše modelované HRF funkce (reprezentována příslušnou bázovou funkcí).

$$Y = \sum_{m=1}^{N_{types}} \sum_{i=1}^{N_b} d(b_i \beta_i^m \otimes S^m) + \epsilon, \quad (8.2)$$

kde  $d$  je vzorkování,  $b_i$  je bázová funkce,  $\beta_i$  jsou parametry,  $N_b$  je počet bázových funkcí,  $S$  je stimulační funkce,  $\epsilon$  je šum. Matice návrhu je tedy

$$X = [(b \otimes S^1) \dots (b \otimes S^{N_{types}})] \quad (8.3)$$

Po nadefinování matice návrhu je nutné udělat odhad parametrů modelu. K tomu lze použít metodu nejmenších čtverců.

$$\beta = (X^T X)^{-1} X^T Y \quad (8.4)$$

Nyní již máme vše potřebné pro provedení některého ze statistických testů. Použitím Studentova rozdělení a t-testu získáme t-statistiku pro každý voxel.

$$T = \frac{c^T b}{\sqrt{s^2 c^T (X^T X)^{-1} c}} \quad (8.5)$$

Vektor  $c$  určuje lineární kombinaci odhadnutých parametrů [3].

Soubor statistik pro všechny voxely tvoří tzv. statistickou mapu. U každého z voxelů musíme rozhodnout o jeho významnosti. Je třeba nadefinovat nulovou a alternativní hypotézu a zvolit hladinu významnosti. V případě hledání hemodynamické odezvy v naměřených datech může být nulovou hypotézou tvrzení, že se signál při stimulaci a v klidu neliší. Naopak alternativní hypotézu formulujeme jako nenulovou odchylku signálu při stimulaci a signálu v klidu.

Důležitým krokem je volba hladiny významnosti. Rozhodně musí být podstatně nižší

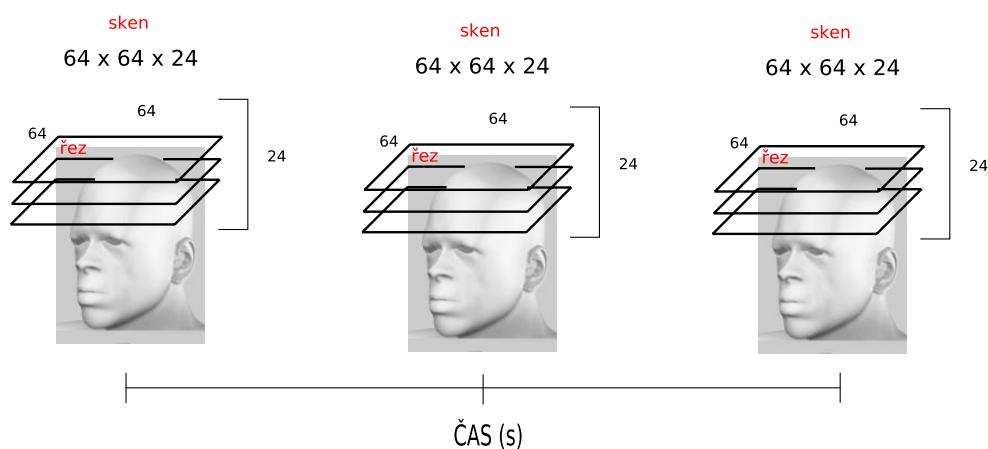
než je běžně používaná hladina významnosti, jinak by docházelo k velké chybě. V závislosti na tom, co chceme na výsledné mapě vidět, používáme buď hladinu významnosti korigovanou nebo nekorigovanou. Příkladem nekorigované hladiny významnosti může být například hodnota 0,001. Pro přesnější statistické mapy lze použít korigované hladiny významnosti. Existují dvě metody korekce pro mnohonásobné testování, FWE (family wise error) a FDR (false discovery rate). Obě v podstatě kontrolují výskyt falešně pozitivních výsledků a na jejich základě korigují hladinu významnosti. Pro úplnost lze dodat, že se implementují například pomocí Bonferroniho korekce nebo pomocí teorie náhodných polí (Random Fields Theory)[3].

## 9. Lokalizace a modelování hemodynamické odezvy z experimentálních dat

K lokalizaci hemodynamické odezvy je možné použít SPM toolbox. Ovšem cílem této práce je zkoušit použít jiné jednoduché metody, které by vedly ke stejnemu výsledku. Motivací pro toto je i využití nalezeného signálu s hemodynamickou odezvou pro vytvoření modelu hemodynamické odezvy metodami teorie systémů.

### 9.1. Struktura dat

Pro navržení algoritmů zpracování dat je nutné se zorientovat ve struktuře dat, která chceme zpracovávat. Data měřená magnetickou rezonancí a předzpracovaná pomocí toolboxu SPM jsou ve formátu obrázků s extenzí img, hlavičkového souboru s extenzí hdr a souboru s extenzí mat, který obsahuje transformační matici pro mapování souřadnic voxelů do reálných souřadnic. Každý z obrázků lze reprezentovat trojrozměrnou maticí, kterou můžeme načíst do Matlabu prostřednictvím dvou funkcí toolboxu SPM. K vydolování trojrozměrné matice reprezentující jeden sken využijeme nejprve funkci `spm_vol`, která načte informace z hlavičkového souboru do struktury ve workspace. Jejím vstupem je jméno souboru s extenzí img. Tato struktura dále slouží jako vstupní parametr pro funkci `spm_read_vols`, která vrací požadovanou trojrozměrnou matici. Takovýchto matic bývá pro jedno měření několik. Pro lepší pochopení slouží obrázek 9.1.



Obr. 9.1.: Znázornění struktury dat

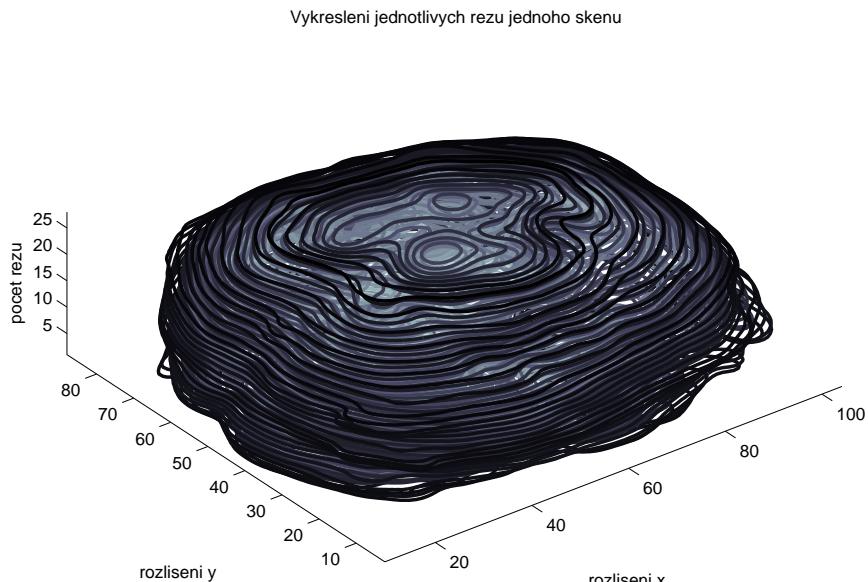
Na obrázku jsou vidět tři skeny, ve třech časových okamžicích. Každý sken obsahuje 24 řezů a každý řez má rozlišení  $64 \times 64$ . Trojrozměrná matice reprezentující jeden sken by v tomto případě měla rozměry  $64 \times 64 \times 24$ . Tento rozměr ovšem není pravidlem, mohou se vyskytovat i maticy s více či méně prvky, záleží například na typu MR

scanneru. (na intenzitě magnetického pole, které dokáže vytvořit). Rozměr matice se též změní, aplikujeme-li na data prostorovou normalizaci v rámci předzpracování. Ta totiž snímky mapuje do standardního prostoru a mění tak i rozměr matice.

## 9.2. Formování časových signálů

Z načtených matic lze formovat časové průběhy hemodynamické odezvy. Každý prvek v trojrozměrné matici reprezentuje nějaké místo v mozku. Dá se říci, že maticí s rozměry  $64 \times 64 \times 24$  máme popsáno 98304 oblastí mozku. Vezmeme-li například 64 skenů, můžeme zformovat 98304 časových signálů, reprezentovaných vektory o 64 prvcích. V nich lze potom hledat příslušné hemodynamické odezvy.

Data, ze kterých jsou formovány časové signály pro další zpracování, jsou naměřena na pacientce, která střídá fázi klidovou a fázi, kdy pohybuje pravou rukou. Měření obsahuje 64 skenů a každý sken je charakterizován maticí  $88 \times 128 \times 28$ . V případě těchto dat máme tedy celkem zmapováno 315392 míst v mozku. Ukázku jednoho skenu znázorňuje obr. 9.2



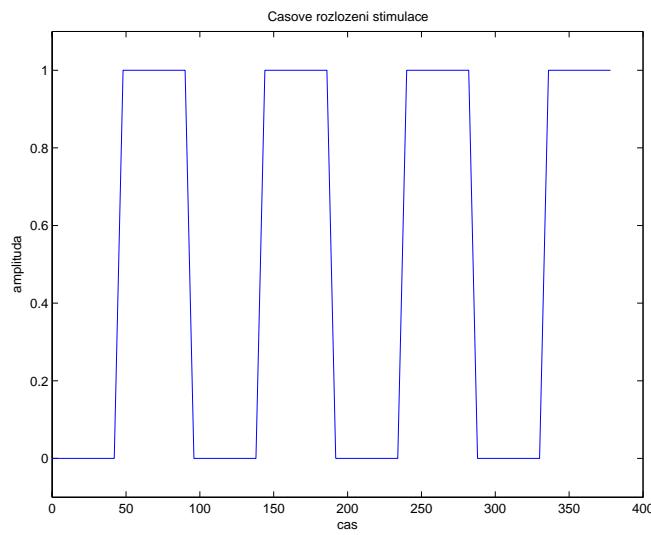
Obr. 9.2.: Vykreslení řezů jednoho skenu

## 9.3. Lokalizace oblastí s hemodynamickou odezvou

### 9.3.1. Modelování signálu hemodynamických odezv

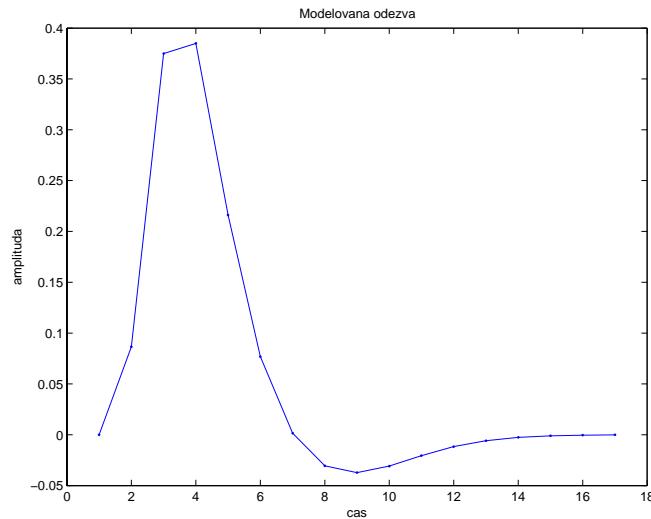
Pro hledání signálů nesoucích hemodynamické odezvy musíme nejprve najít, jak vypadá model hemodynamických odezv pro provedený experiment. Tento model vznikne konvolucí jedné hemodynamické odezvy (modelované například pomocí gamma funkce) a stimulačního signálu. Stimulační signál definuje časové rozložení experimentu.

Pro náš experiment toto rozložení odpovídá obdélníkovému signálu na obrázku 9.3.



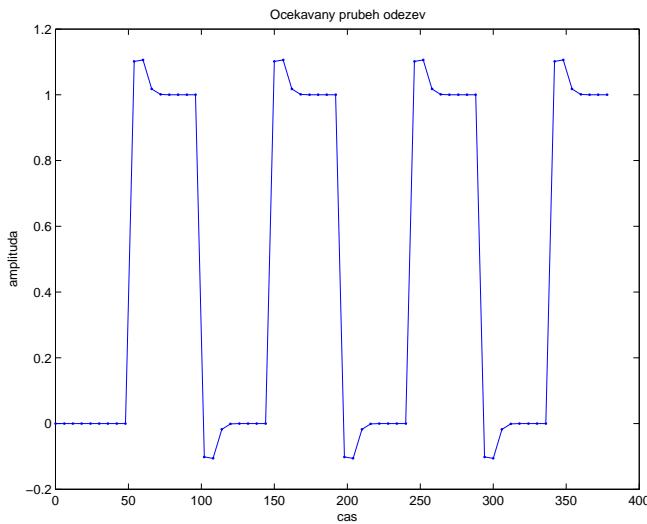
Obr. 9.3.: Časové rozložení experimentu

Průběh modelované hemodynamické odezvy je určen především dobou mezi jednotlivými skeny. V našem případě je tento parametr 6 s. Odezva na obrázku 9.4 je vygenerovaná pomocí SPM toolboxu.



Obr. 9.4.: Modelovaná odezva

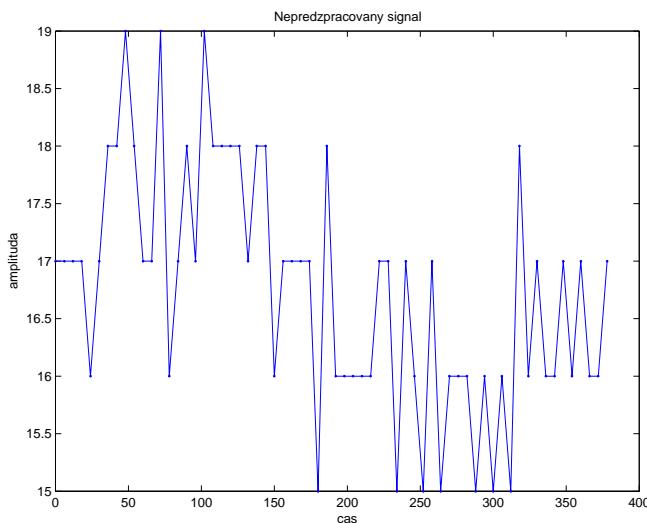
Výsledkem konvoluce těchto dvou signálů je průběh, který můžeme porovnávat s jednotlivými zformovanými časovými signály.



Obr. 9.5.: Předpokládaný průběh odezv při experimentu

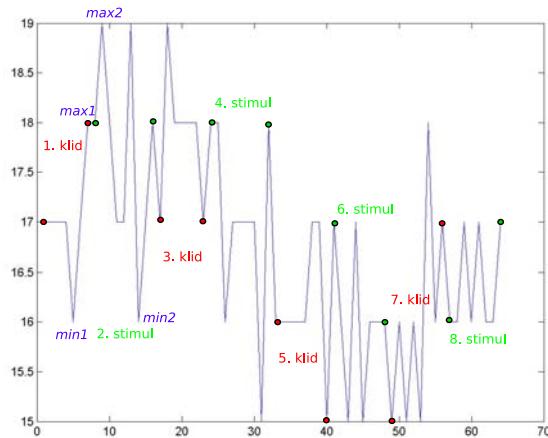
### 9.3.2. Předzpracování časových signálů

Všechny zformované časové signály je nutné předzpracovat, aby bylo možné je porovnávat s modelovaným průběhem. Příklad nepředzpracovaného průběhu je na obrázku 9.6.



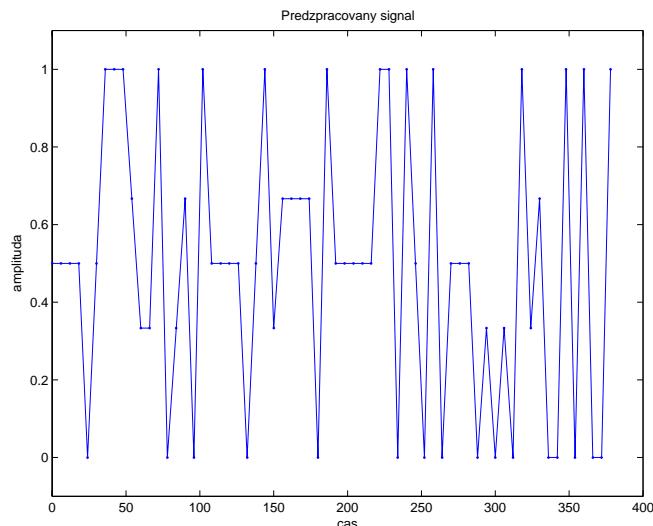
Obr. 9.6.: Příklad nepředzpracovaného průběhu

Všechny průběhy jsou upraveny tak, aby měly minimální hodnotu 0 a maximální hodnotu 1. Každý z nich je rozsekán na osm částí (čtyři odpovídají klidové fázi, čtyři odpovídají pohybové fázi), z nichž je každá normována zvlášť vydelením hodnot vektoru příslušným koeficientem a posunuta na nulovou úroveň. Koeficient dělení je rozpeřtím mezi maximem a minimem v každé části signálu, jak je naznačeno v obrázku 9.7. Posun signálu je realizován odečtením minimálního prvku signálu.



Obr. 9.7.: Princips předzpracování signálů

Po provedení těchto operací na každé z osmi částí signálu je výsledný signál opět složen dohromady. Předzpracování je nutné provést jednak se všemi naměřenými časovými signály, ale také s modelovaným signálem. Potom už lze signály vzájemně porovnávat a hledat, které z nich nesou hemodynamické odezvy.

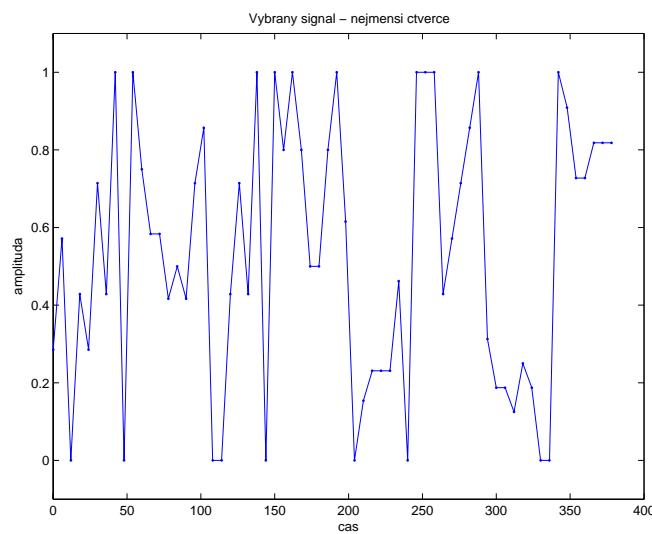


Obr. 9.8.: Předzpracovaný signál

### 9.3.3. Lokalizace srovnáním s modelovým průběhem

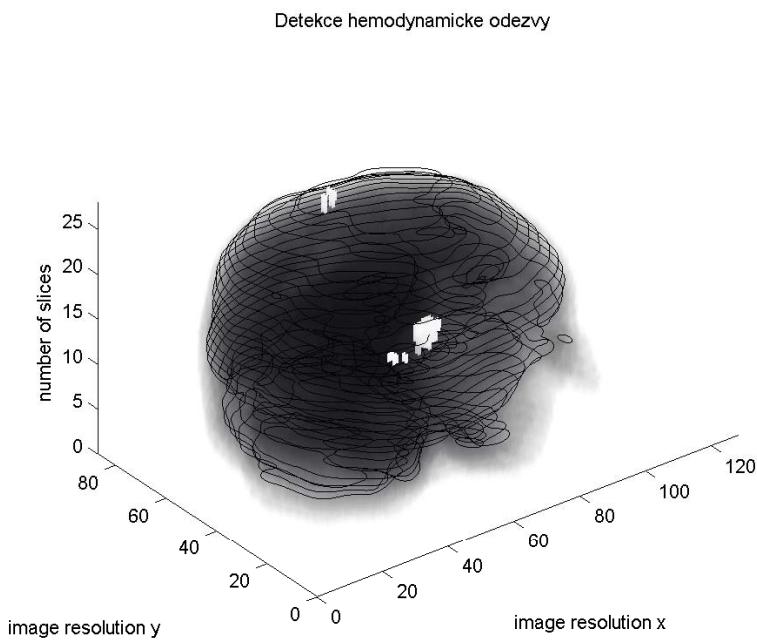
Pro lokalizování místa s hemodynamickou odezvou jsem vyzkoušela několik metod. Protože mám k dispozici i výsledek lokalizace hemodynamické odezvy pomocí SPM toolboxu, je snadné vybrat nejvhodnější metodu. Správné výsledky dává metoda porovnání naměřených signálů s modelovaným průběhem.

Sečtením kvadrátů odchylek modelovaného signálu a naměřených signálů dostaneme vektor, v němž ve smyslu nejmenších čtverců hledáme minimální hodnotu. Nalezený signál s nejmenší odchylkou od modelovaného signálu je na obrázku 9.9.

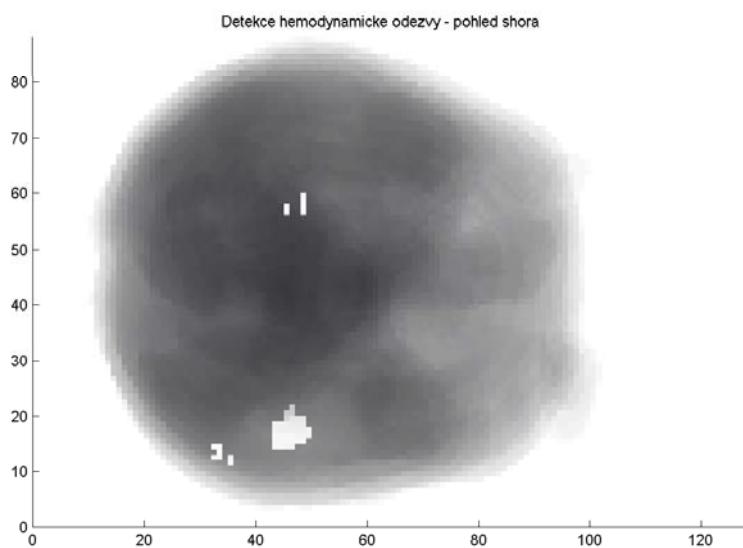


Obr. 9.9.: Signál vybraný metodou nejmenších čtverců

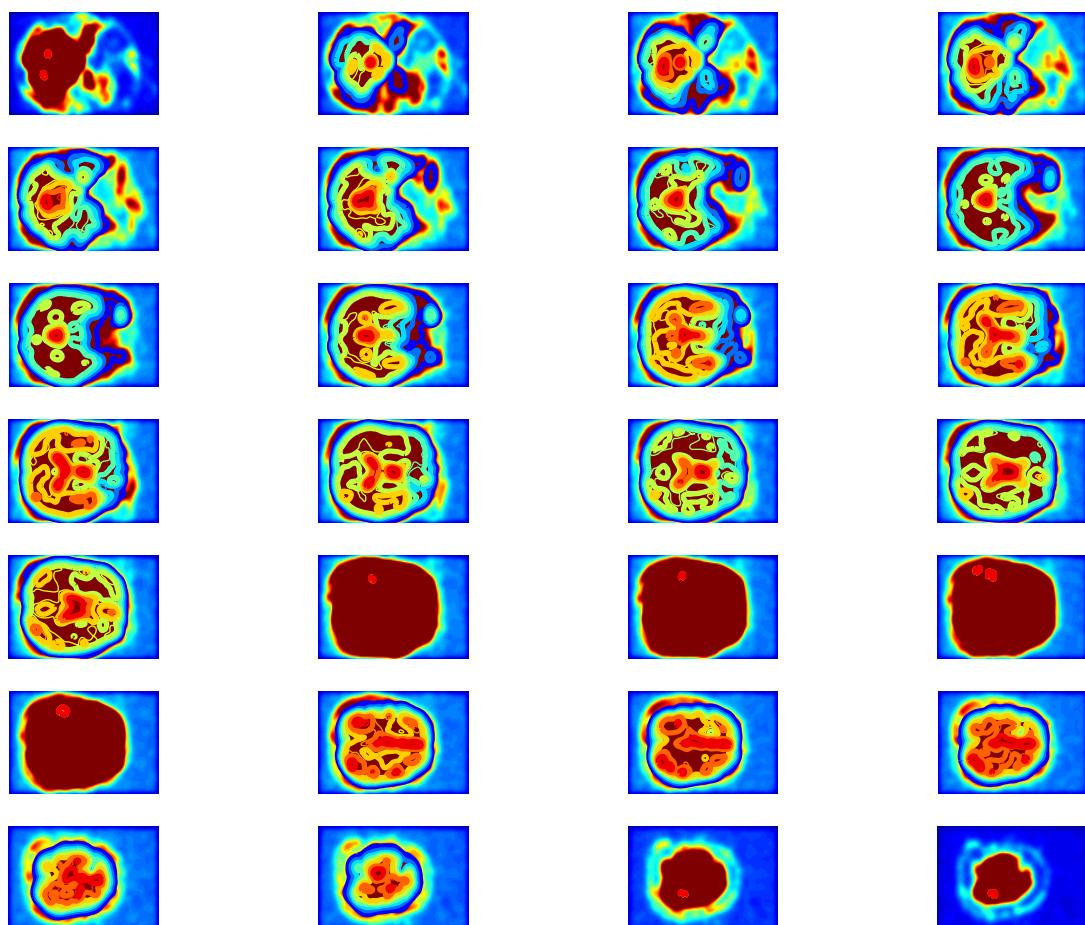
Pro srovnání je nalezeno ještě dalších sto signálů s co nejmenší odchylkou od modelovaného signálu. Tyto vybrané signály mají často indexy lišící se o jedničku, z čehož lze usuzovat, že mapují místa v mozku, která jsou si blízká. Metodou tedy nalezneme jednak místo nejsilnější hemodynamické odezvy, a také další místa, kde je odezva patrná, neboť stimulace zcela určitě nevyvolá odezvu pouze v jednom voxelu. Výsledky hledání místa průběhu hemodynamické odezvy jsou znázorněny na obrázcích 9.10 a 9.11.



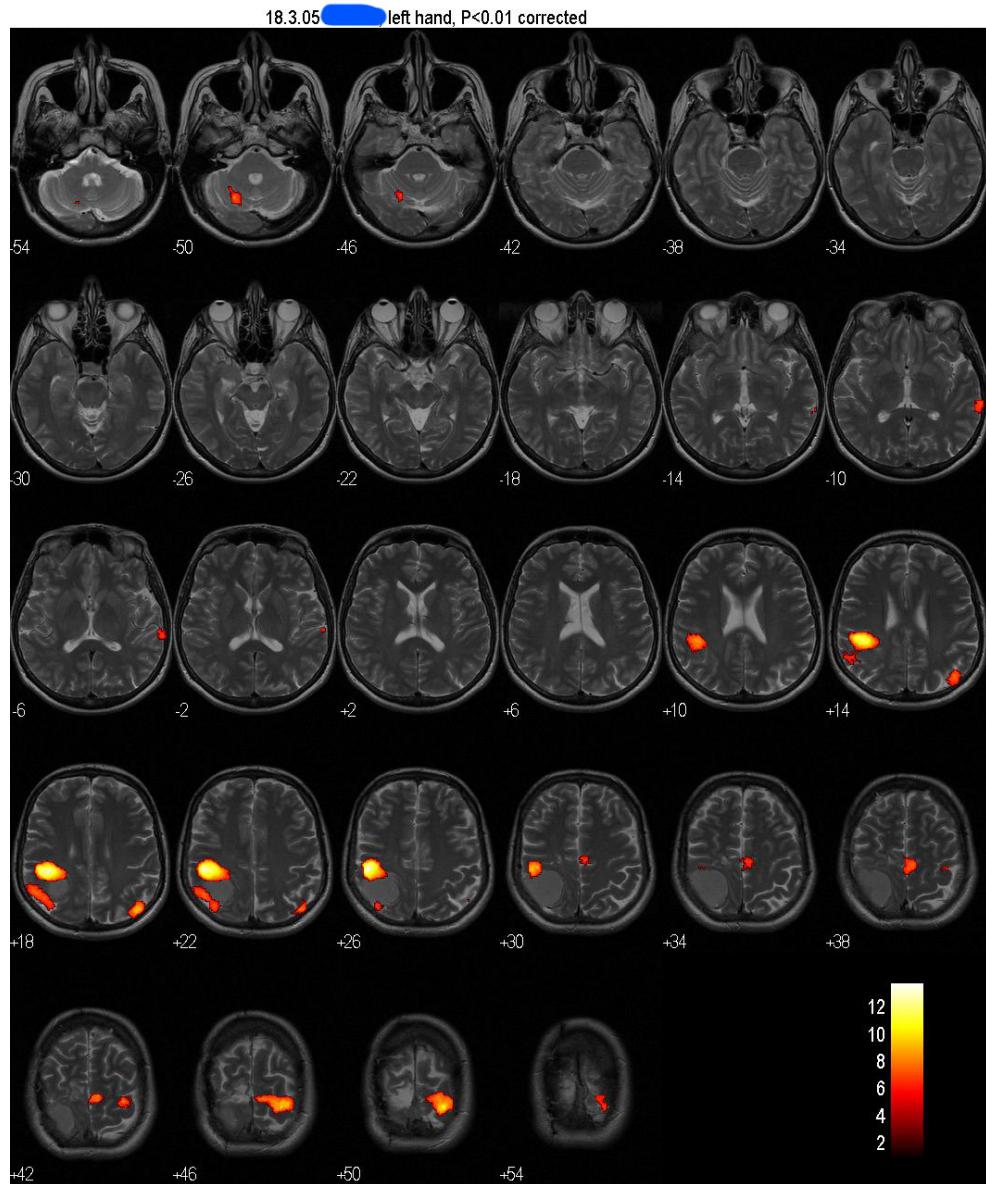
Obr. 9.10.: Vykreslení skenu s označením místa průběhu hemodynamické odezvy



Obr. 9.11.: Vykreslení skenu s označením místa průběhu hemodynamické odezvy - pohled shora.



Obr. 9.12.: Vykreslení řezů s označením místa průběhu hemodynamické odezvy



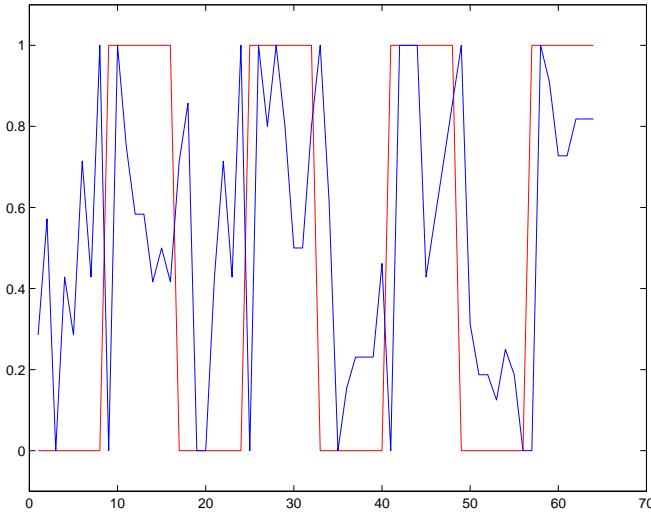
SPM99 [ech]: 21:29:02 - 19/03/2005

Obr. 9.13.: Vykreslení řezů s označením místa průběhu hemodynamické odezvy - výsledek z SPM - zdroj dat: MUDr. R. Jech, Neurologická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Homolce

Z jednotlivých řezů na obrázku 9.12 je vidět, která místa jsou lokalizována a tyto výsledky lze porovnat s obrázkem 9.13 zpracovaným pomocí SPM. Nejdůležitější je, že lokalujeme hemodynamickou odezvu na stejných řezech (řez 18, 19, 20, 21) a stejných místech jako SPM toolbox. Reálná data jsou získána od MUDr. Roberta Jecha, Neurologická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Homolce.

## 9.4. Modelování klasickými metodami identifikace

Z nalezeného signálu nesoucího hemodynamickou odezvu se pokusíme metodami identifikace popsat aktivované místo v mozku jako systém. Motivací pro provedení takové identifikace je pokus vyjádřit hemodynamickou odezvu jinak, než je to běžné (například pomocí gamma funkcí) i za cenu, že k tomu budeme potřebovat větší počet parametrů. Pro použití metod identifikace známe jednak průběh vstupní posloupnosti, což je vlastně stimulační signál vyjádřený obdélníkovým průběhem a dále máme k dispozici výstup v podobě časového průběhu hemodynamických odezv.



Obr. 9.14.: Vstupní obdélníkový signál a výstupní signál odezv

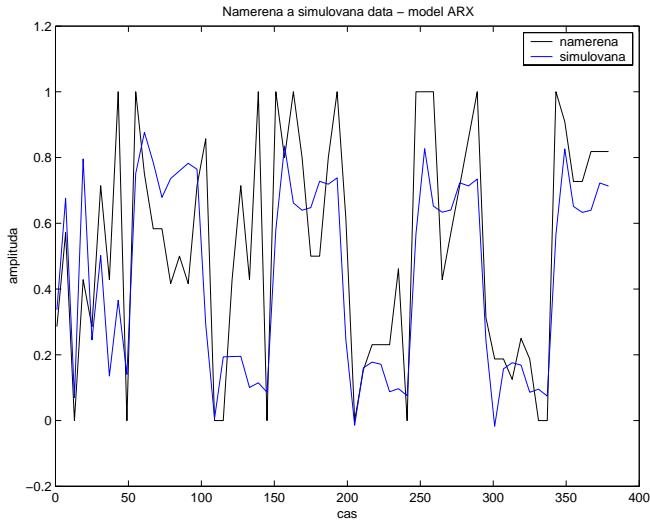
Identifikace pomocí ARX a OE je provedena v identifikačním toolboxu Matlabu. U ARX modelu se jedná o odhad parametrů polynomů  $a$  a  $b$  rovnic

$$\begin{aligned} a(d)y(t) &= b(d)u(t) + e(t) \\ a(d) &= 1 + a_1d + \dots + a_{na}d^{na} \\ b(d) &= b_0 + b_1d + \dots + b_{nb}d^{nb}, \end{aligned} \quad (9.1)$$

kde  $na$  a  $nb$  jsou řády modelu [15].

Výsledek identifikace je ARX model popisující hemodynamickou odezvu. Naměřená výstupní data a modelovaná výstupní data jsou vidět na obr. 9.15. Model je uveden ve formě přenosové funkce.

$$G_{arx} = \frac{0.4838s^3 + 0.135s^2 - 0.4338s + 0.02532}{s^4 - 0.3105s^3 - 0.3518s^2 + 0.1547s - 0.2321} \quad (9.2)$$



Obr. 9.15.: Naměřená a simulovaná data

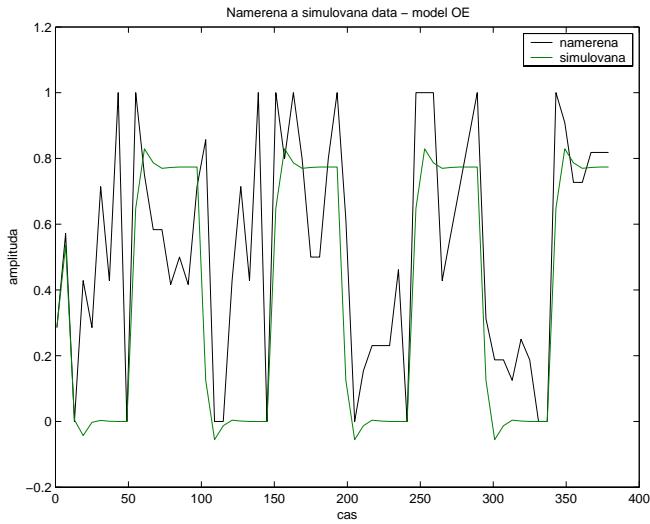
Stejný postup je použit i pro model OE, který je popsán následujícími rovnicemi

$$\begin{aligned} a(d)y(t) &= b(d)u(t) + a(d)e(t) \\ a(d) &= 1 + a_1d + \dots + a_{na}d^{na} \\ b(d) &= b_0 + b_1d + \dots + b_{nb}d^{nb}. \end{aligned} \quad (9.3)$$

Porovnání naměřených výstupních dat a modelovaných výstupních dat je na obr. 9.4.

Přenosová funkce OE modelu je

$$G_{oe} = \frac{0.6487s + 0.1469}{s^2 - 0.05194s + 0.08011} \quad (9.4)$$



Obr. 9.16.: Naměřená a simulovaná data

Z uvedených obrázků a přenosových funkcí je vidět, že OE model vystihuje hemodynamickou odezvu lépe a navíc je nižšího řádu.

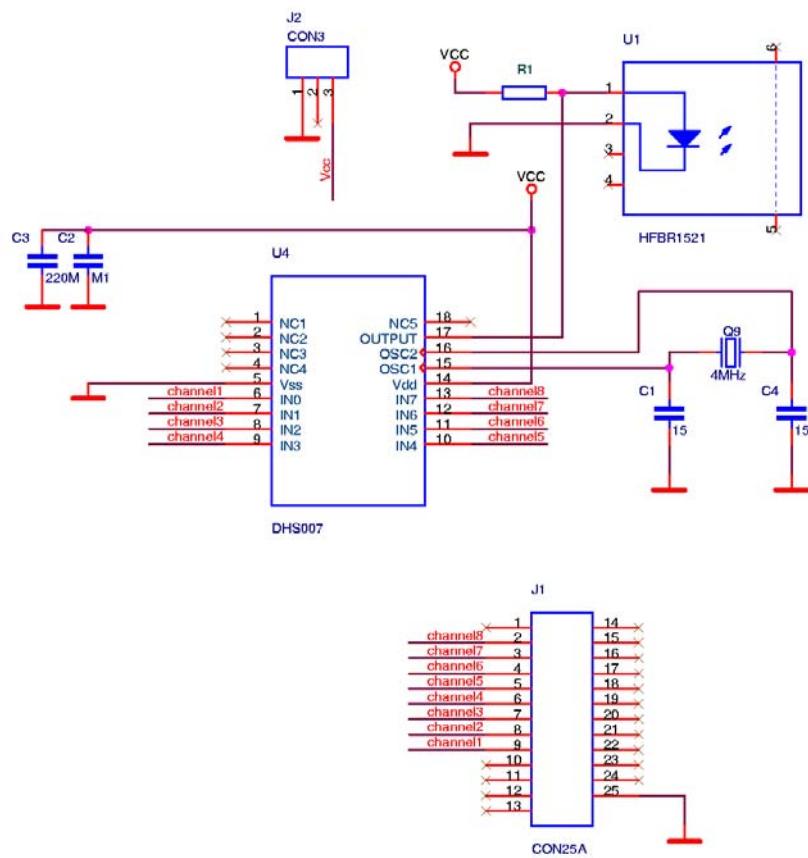
## **10. Závěr**

V této diplomové práci jsem splnila oba hlavní cíle. Navrhla jsem a realizovala počítačem řízený spínač signálu pro hlubokou mozkovou stimulaci. Spínač byl několikrát odzkoušen v Nemocnici Na Homolce a splňuje všechny zadané požadavky. S MUDr. Jechem jsme také provedli měření se dvěma pacienty. Druhý cíl práce spočíval v lokalizaci a modelování hemodynamické odezvy. Signál s hemodynamickou odezvou byl úspěšně lokalizován, o čemž se lze přesvědčit porovnáním s lokalizací pomocí SPM toolboxu. Lokalizace signálu s hemodynamickou odezvou umožnila formulovat úlohu modelování této odezvy jako úlohu identifikace dynamického systému. Dospěla jsem tak ke dvěma modelům vyjádřeným přenosovou funkcí. Výsledky druhé části diplomové práce budou podkladem pro disertační práci zabývající se aplikací metod identifikace dynamických systémů pro data z fMRI.

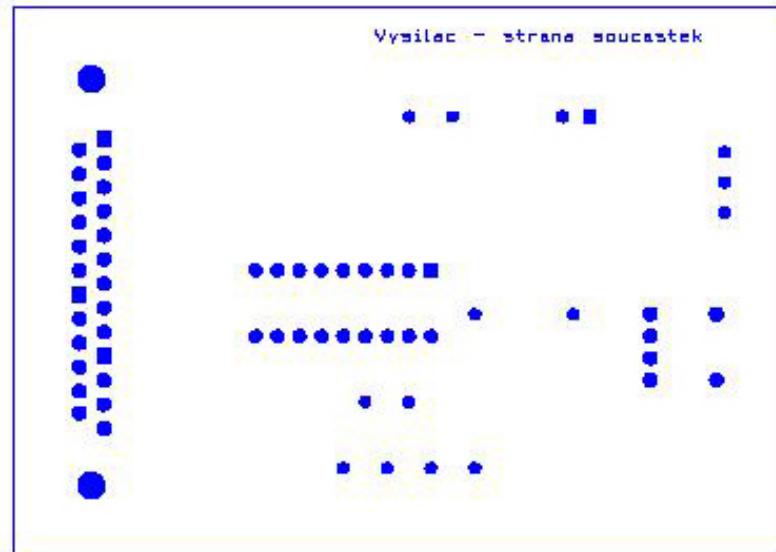
# 11. Přílohy

## 11.1. Příloha – podklady pro výrobu plošných spojů

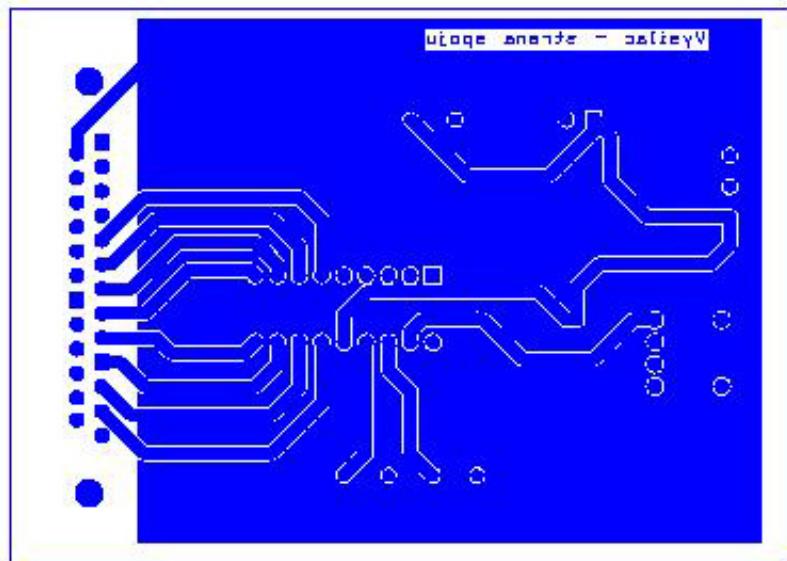
### 11.1.1. Vysílací strana



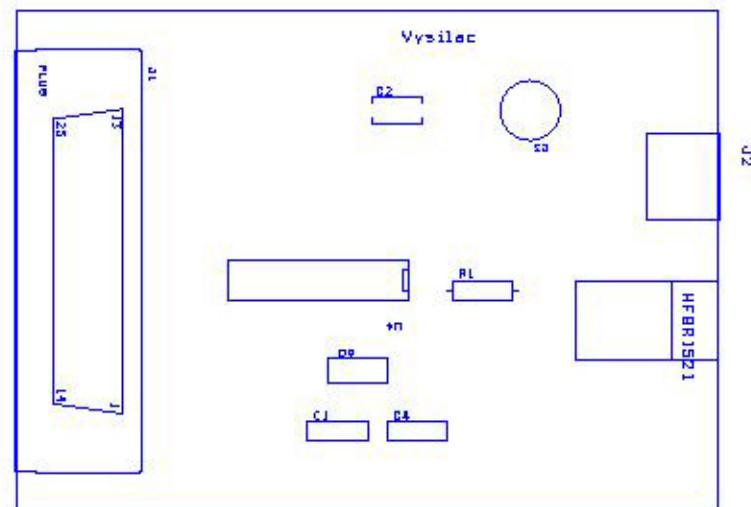
Obr. 11.1.: Schéma zapojení vysílací strany



Obr. 11.2.: Vysílačí strana - strana součástek



Obr. 11.3.: Vysílačí strana - strana spojů

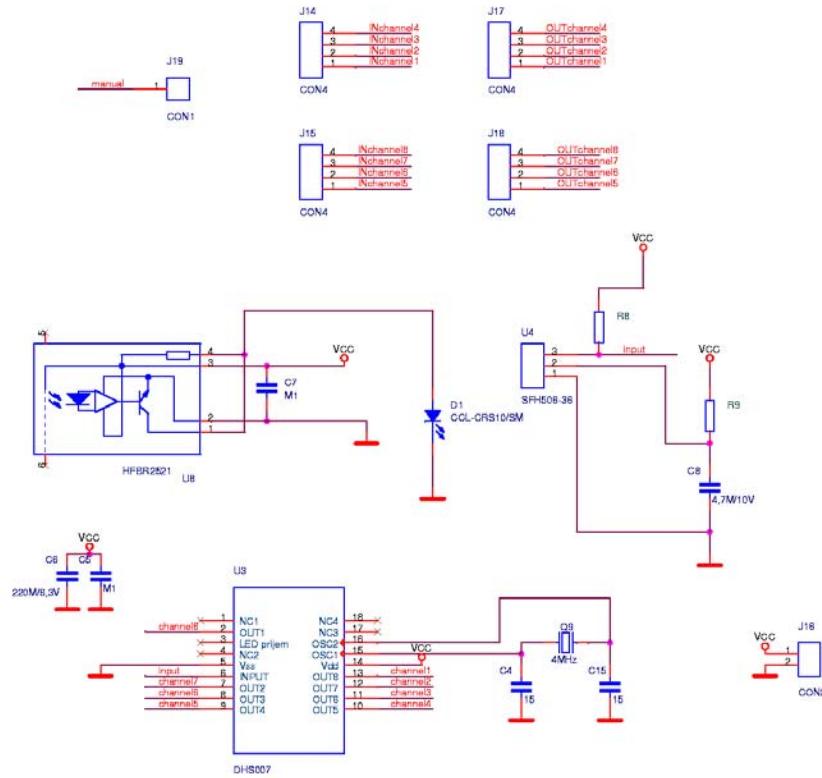


Obr. 11.4.: Vysílací strana - servisní potisk

Číslo	Počet	Reference	Hodnota
1	1	U4	DHSO04-C
2	1	J1	CAN 25 Z 90
3	1	J2	SCD-016
4	1	U1	HFBR-1521
5	2	C1, C4	15p
6	1	C2	100n
7	1	C3	220 $\mu$ /6,3V
8	1	Q9	Q 4MHz
9	1	R1	220R

Tab. 11.1.: Seznam součástek vysílací strany

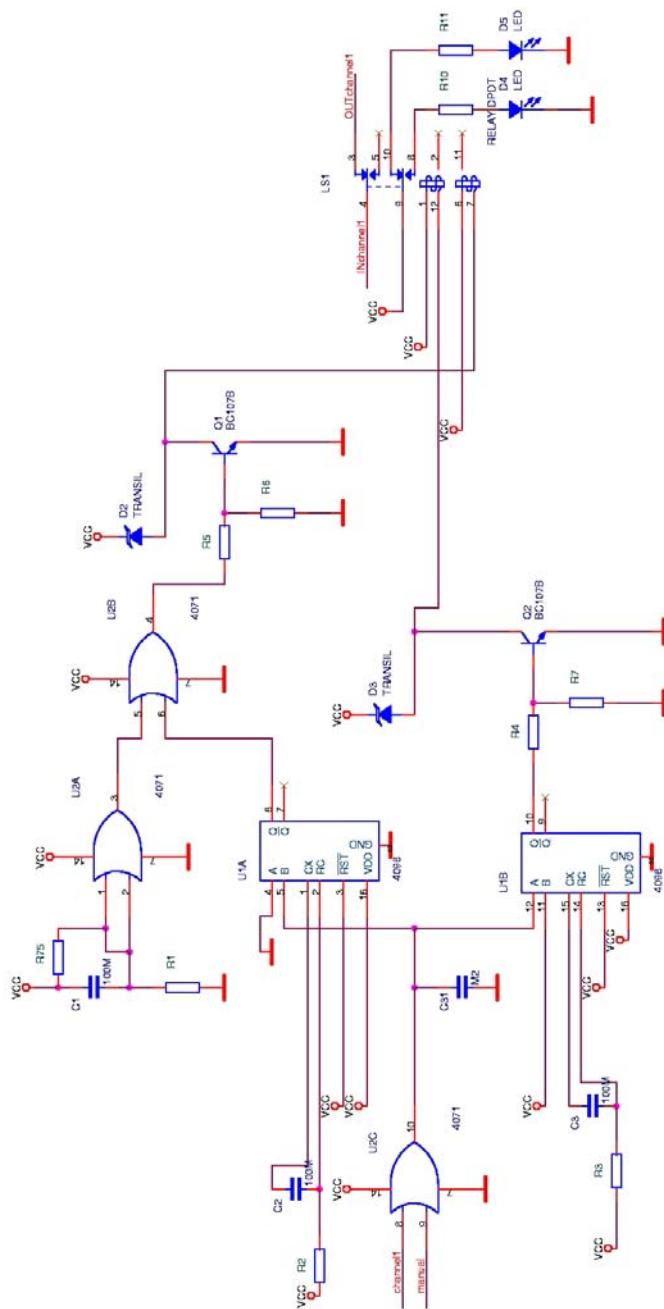
### 11.1.2. Přijímací strana



Obr. 11.5.: Část schématu zapojení přijímací strany

Číslo	Počet	Reference	Hodnota
1	1	U3	DHSOO7
2	2	J14, J15	WEBP 4-4 LP
3	2	J16, J17	SCJ-0253A
4	1	U8	HFBR-2521
5	2	C4, C15	15p
6	2	C5, C7	100n
7	1	C6	220μ/6,3V
8	1	C8	4,7μ/10V
9	1	Q9	Q 4MHz
10	1	R8	10k
11	1	R9	120R
12	1	D1	LED 5mm IR94
13	1	U4	SFH506-36

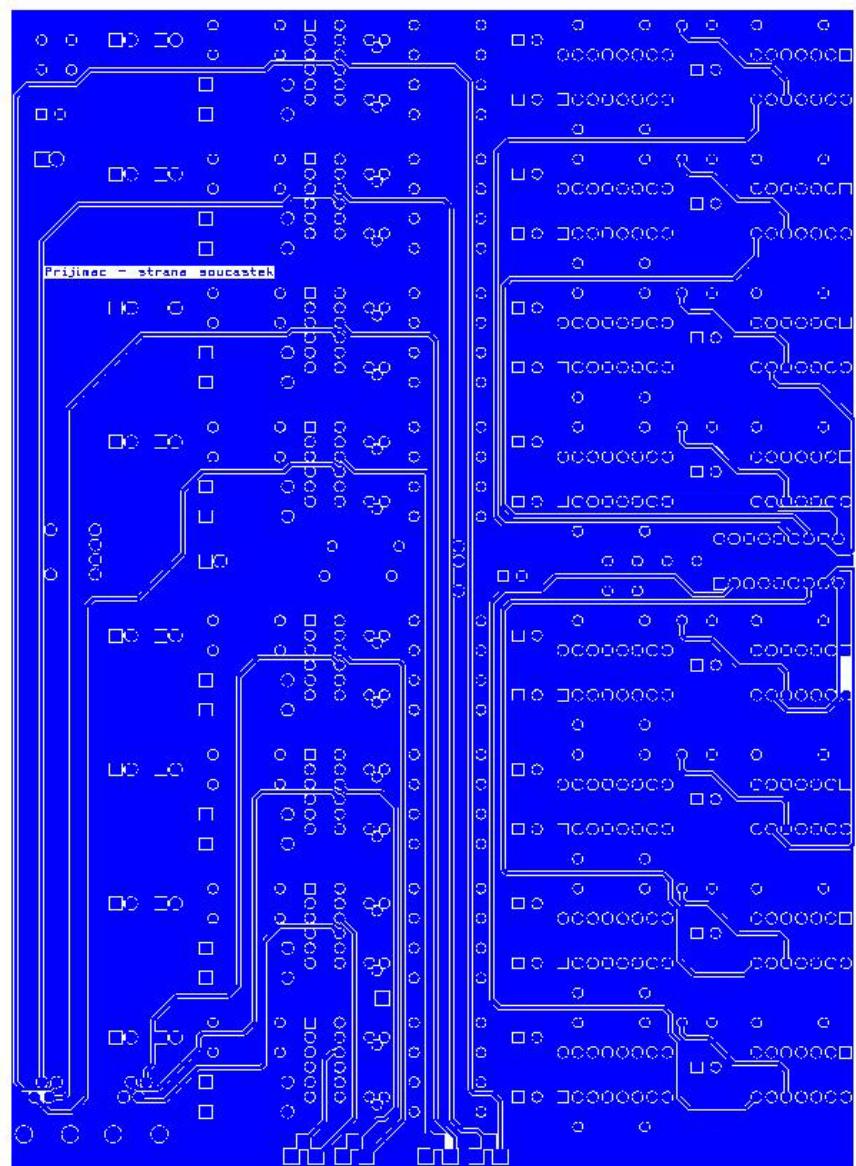
Tab. 11.2.: Seznam součástek části přijímací strany



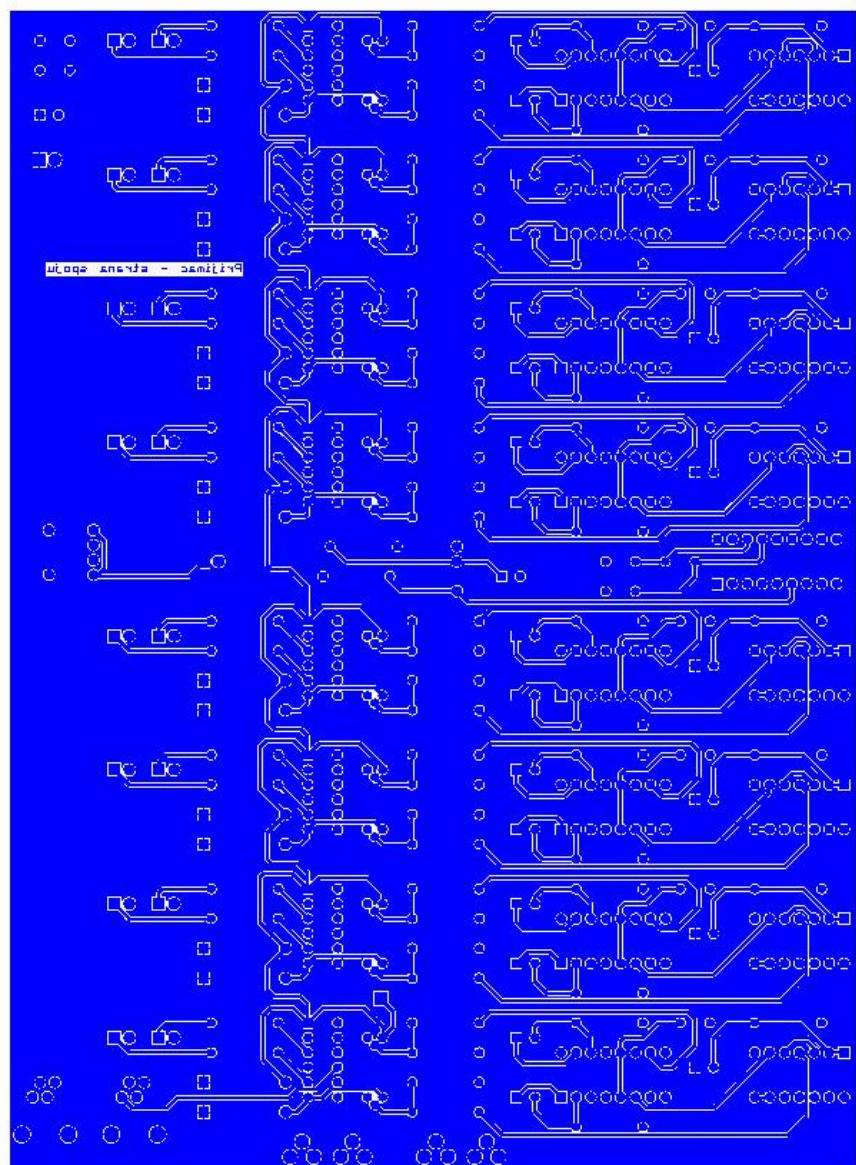
Obr. 11.6.: Schéma zapojení jednoho kanálu přijímací strany

Číslo	Počet	Reference	Hodnota
1	1	U1	4098
2	1	U2	4071
3	3	C1, C2, C3	100 $\mu$
4	1	C31	200n
5	2	R2, R3	10k
6	1	R1	22k
7	1	R75	47k
8	2	R4, R5	22R
9	2	R6, R7	220R
10	2	R10, R11	1K55
11	2	Q1, Q2	BC107B
12	2	D2, D3	BZW06-13
13	1	LS1	NAL-D5W-K
14	2	D4, D5	L-5mm 2mA

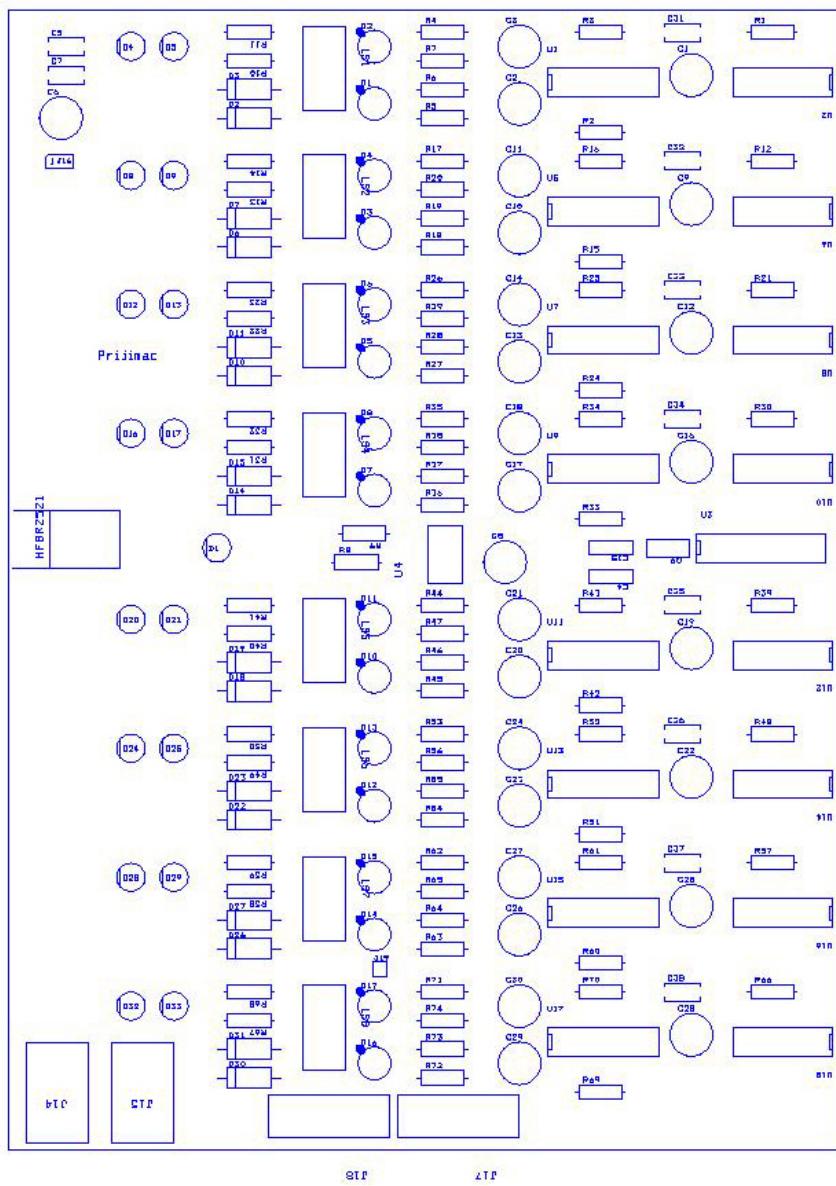
Tab. 11.3.: Seznam součástek jednoho kanálu přijímací strany



Obr. 11.7.: Přijímací strana - strana součástek



Obr. 11.8.: Přijímací strana - strana spojů



Obr. 11.9.: Přijímací strana - servisní potisk

## 11.2. Příloha – obsah přiloženého CD

Diplomovou práci doplňuje CD, které obsahuje:

- **Text** – text diplomové práce ve formátu *pdf*.
- **Podklady pro výrobu plošných spojů** – schémata, atd.

# Literatura

- [1] Jech, R., Růžička, E., Urkošík, D. *Stereotaktická funkční neurochirurgie u extra-pyramidových pohybových poruch*. Časopis SANQUIS, 37/2005.
- [2] Jech, R. *Pohyb a jeho poruchy ve funkčním zobrazení mozku*. Časopis SANQUIS, 37/2005.
- [3] fMRI Brno.  
<http://fmri.mchmi.com/>.
- [4] Zuna, I., Pouček, L. *Úvod do zobrazovacích metod v lékařské diagnostice*. 2000. Skriptum ČVUT.
- [5] CBU Imaging.  
<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/DesignEfficiency>.
- [6] Boynton, G.M., Engel, S.A., Glover, G.H., Heeger, D.J. *Linear Systems Analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging in Human V1*. The Journal of Neuroscience, 1996.
- [7] Stephen, K.E., Harrison, L.M., Penny, W.D., Friston, K.J. *Biophysical models of fMRI responses*. Current Opinion in Neurobiology, 2004.
- [8] Buxton, R.B., Wong, E. G., Frank, L.R. *Dynamics of Blood Flow and Oxygenation Changes During Brain Activation: The Balloon Model*. Magnetic resonance in medicine, 1998.
- [9] Handwerker, D.A., Ollinger, J.M., D'Esposito, M. *Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analysis*. NeuroImage, 2004.
- [10] Friston, K.J., Glaser, D.E., Mechelli, A., Turner, R., Price, C.J. *Hemodynamic modeling*. Human brain function, 1998.
- [11] Deep brain stimulation.  
<http://www.neurosurgery.pitt.edu/imageguided/movement/stimulation.html>
- [12] Svršek, J. *Parkinsonova choroba*. <http://natura.eri.cz/natura/>
- [13] SPM toolbox.  
<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>.
- [14] Manual k Medtronic Dualscreen 3628.  
<http://www.medtronic.com/neuro/>.
- [15] Havlena, V. *Odhadování a filtrace*. 2002. Skriptum ČVUT.
- [16] MedicineNet.  
<http://www.medicinenet.com>.

- [17] Wikipedia.  
<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/>
- [18] Google - obrázky.  
<http://images.google.cz/>
- [19] Wikipedia  
<http://en.wikipedia.org>
- [20] Záhlava, V. *Orcad pro Windows*. 1999.