

经颅直流电刺激治疗时颅内电场数值仿真

刘习杰¹, 谭云华²

1. 宜春学院电子通信系, 江西 宜春 336000; 2. 北京大学应用电子学研究所, 北京 100871

【摘要】明确经颅直流电刺激(tDCS)治疗时颅内电场数值分布,有助于准确控制治疗处方剂量,确保颅内目标区的电场能够高于有效刺激阈值,提高治疗处方对病人治疗的有效性。本文采用商用工具软件COMSOL,完成颅内电场边值问题有限元数值解,计算出了tDCS治疗时颅内电场强度分布,并以图形化显示治疗处方在目标区域电场剂量的有效数值。本文介绍的方法可用于tDCS治疗处方方案优化研究,也可用于分析其它电刺激治疗是否形成有效刺激的电场强度。

【关键词】经颅直流电刺激;神经调控;有限元数值方法

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2022)01-0087-08

Numerical simulation of intracranial electric field during transcranial direct current stimulation treatment

LIU Xijie¹, TAN Yunhua²

1. Department of Electronic Communication, Yichun University, Yichun 336000, China; 2. Institute of Electronics Application, Peking University, Beijing 100871, China

Abstract: Clarifying the value distribution of intracranial electric field during transcranial direct current stimulation (tDCS) treatment can help accurately control the prescribed dose of treatment, ensure that the electric field in the intracranial target area is higher than the effective stimulation threshold, and improve the effectiveness of treatment prescriptions for patients. In the study, the finite element numerical solution of the boundary problem of intracranial electric field is obtained by the commercial software COMSOL. The distribution of intracranial electric field intensity during tDCS treatment is calculated, and the effective value of electric field dose in the target area is graphically displayed. The proposed method can be used to optimize the prescription scheme of tDCS treatment, and to analyze whether other electrical stimulation treatment can reach the electric field intensity of effective stimulation.

Keywords: transcranial direct current stimulation; neuromodulation; finite element numerical method

前言

经颅直流电刺激(transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)是一种神经调控技术,作为非侵入式物理治疗,越来越多地用于精神疾病和疼痛管理。美国食品药品监督管理局(FDA)报告认为tDCS具有操作简单,使用成本低廉的优点,是一种相对新颖,较少设备依赖的脑刺激形式,对患者的终生和慢性治疗更可行^[1]。

Knotkova等^[2]研究论文指出,连续5 d tDCS临床治疗慢性疼痛后,患者自我评估减轻疼痛有效。神

经性疼痛组中有76%患者表示有效,包含面部疼痛、疱疹神经痛和复杂的局部疼痛综合征。受伤性疼痛治疗组中77%患者表示有效缓解疼痛,包括腰痛。头痛治疗组中,83%患者表示治疗有效。Knotkova临床试验结果还表明tDCS对多种其它慢性疼痛也具有镇痛效果。tDCS还能治疗多种精神健康疾病。Nitsche等^[3]、Bennabi等^[4]研究表明tDCS对抑郁症有改善作用。Herrera-Melendez^[5]运用tDCS对患有精神分裂症以及药物依赖上瘾患者进行治疗,试验具有疗效结果。除此之外,Fregni^[6]临床试验验证tDCS可以增强记忆。

tDCS通过置于头皮的一对或多对电极,以弱直流电无创地刺激大脑皮层的兴奋性。tDCS电极上常施加小于2 mA的电流。有阳极刺激(anodal stimulation)和阴极刺激(cathodal stimulation)两种工

【收稿日期】2021-08-25

【作者简介】刘习杰,研究方向:神经调控技术的应用及其计算机模型仿真,E-mail: 3231937959@qq.com

作模式,见图1^[7]。阳极刺激产生内向电流,膜电位朝着去极化变化(兴奋性刺激),而阴极刺激引起外向电流,膜电位朝着超极化(抑制性刺激)进行^[5]。神经元对刺激活动的响应与治疗电极设定极性相关。颅内极性根本上由颅内电场的空间分布决定,与神经元所在空间位置相关;所以,对颅内电场分布进行数值量化分析,有助于深入理解tDCS治疗的有效性。

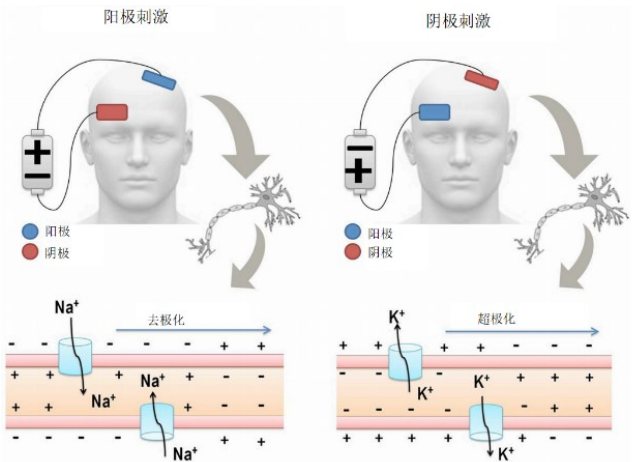


图1 阳极刺激和阴极刺激示意
Figure 1 Diagrams of anodic and cathodic stimulations

有研究指出,大脑个体之间的差异导致tDCS治疗结果变化,使得不同临床研究结果的可重复性普遍较低^[8-9]。如果对颅内电场分布进行数值量化分析,可以直接对比个体治疗靶区的电场强度是否变化,是否高于0.7 V/m的有效刺激阈值,可更准确解释tDCS治疗有效性机制。笔者注意到国内关于tDCS的研究较少讨论治疗靶区电场强度,比方胡昔权教授^[10]在讨论tDCS结合虚拟现实训练治疗脑卒中患者上肢功能时,就没涉及治疗靶区的有效电场刺激强度。

将tDCS具体治疗实施方案比喻成治疗处方,那么讨论tDCS治疗处方的功效,会涉及到电流强度和刺激持续时间等刺激剂量参数。临床试验处方多遵循安全电流2 mA的限制,采用25和35 cm²两种规格的电极片,治疗持续时间为5~30 min。处方的不同电流强度和治疗持续时间设定,会影响治疗有效性^[11]。tDCS治疗处方还关联电极放置位置和馈电极性。电极位置借用10-20脑电图电极系统标记,如图2所示。作为示例,在表1中,给出了6种治疗处方。其中重度抑郁症(MDD)处方,阳极连F3,阴极连FP2、F8;精神分裂症治疗处方,阳极连F3和FP1,阴极连TP3。表1是文献中用35 cm²电极进行治疗的部分处方^[6, 12-16]。

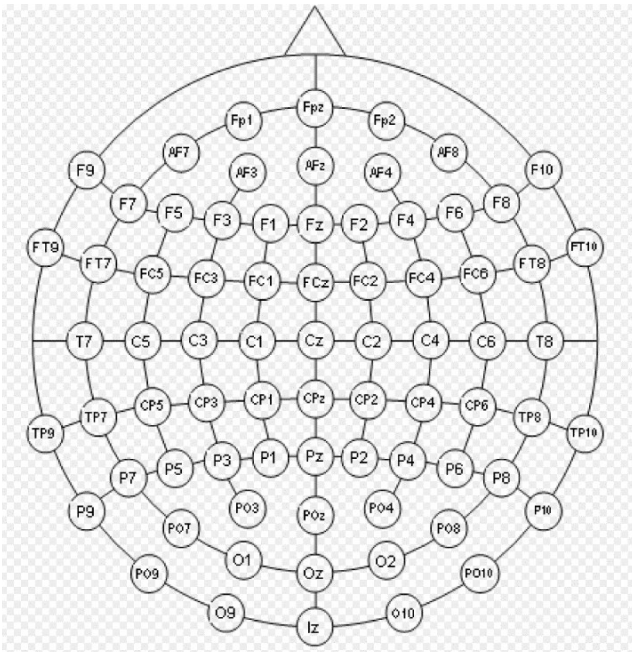


图2 10-20脑电图电极系统标记位置
Figure 2 1-20 EEG electrode system mark position

表1 用35 cm²电极进行治疗的部分处方
Table 1 Partial prescriptions for treatment with 35 cm² electrodes

诊断症状	阳极位置	阴极位置	电流/mA	持续时间/min	治疗次数/次	参考文献
重度抑郁症	F3	FP2	1	20	5	Fregni ^[6]
重度抑郁症	F3	FP2	2	20	10	Boggio ^[12]
重度抑郁症	F3	F8	2	20	15	Loo ^[13]
重度抑郁症	F3	F8	2	24	5	Segrave ^[14]
精神分裂	F3、FP1	TP3	2	20	10	Brunelin ^[15]
精神分裂	F3	TP3	2	20	10	Mondino ^[16]

1 脑组织分割和电场计算模型的网格生成方法

分析计算颅内电场数值,先得获取3D头颅数据。头颅数据可由 Philips Achieva 机器采集成年男子头颅

MRI 数据。Achieva MRI 机器的空间分辨率为(1×1×1) mm³,数据输出格式为DICOM。该机器可扫描256层,每层视野范围(256×256) mm²;层厚1 mm,无间隙。

取得MRI数据后,接着通过脑组织分割标定不同脑组织相对区域位置。脑组织分割目的是完成颅内电磁场不同介质边界的定义。脑组织分割可由ScanIP软件进行处理。ScanIP是一款数字3D图像建模工具软件,能完成MRI图像数据导入,组织分割处理等一系列过程。ScanIP还内嵌网格生成模块,输出结果可以直接导入COMSOL,并在COMSOL中进行有限元计算。此外,ScanIP还导入事先由Solidworks设计的tDCS电极设计文件。

在ScanIP输入成年男子头颅MRI数据,通过设

置灰度,ScanIP自动按灰度将组织定义为不同脑组织。选择脑组织灰度值需要脑解剖知识,并反复尝试。此脑组织自动分割过程不完善,后续要借助ScanIP软件内嵌的3D可视化交互编辑工具,对自动分割的结果做人工编辑,例如处理骨骼、大脑皮层折叠、脑脊液(CSF)等的MRI对比度缺失。编辑过程需脑组织解剖知识,才可正确完成组织分割修改。全部头颅组织分割完成后,得到脑组织区域分布。图3展示重建后3D模型结果,依次为白质、灰质、CSF、颅骨、脂肪、头皮。

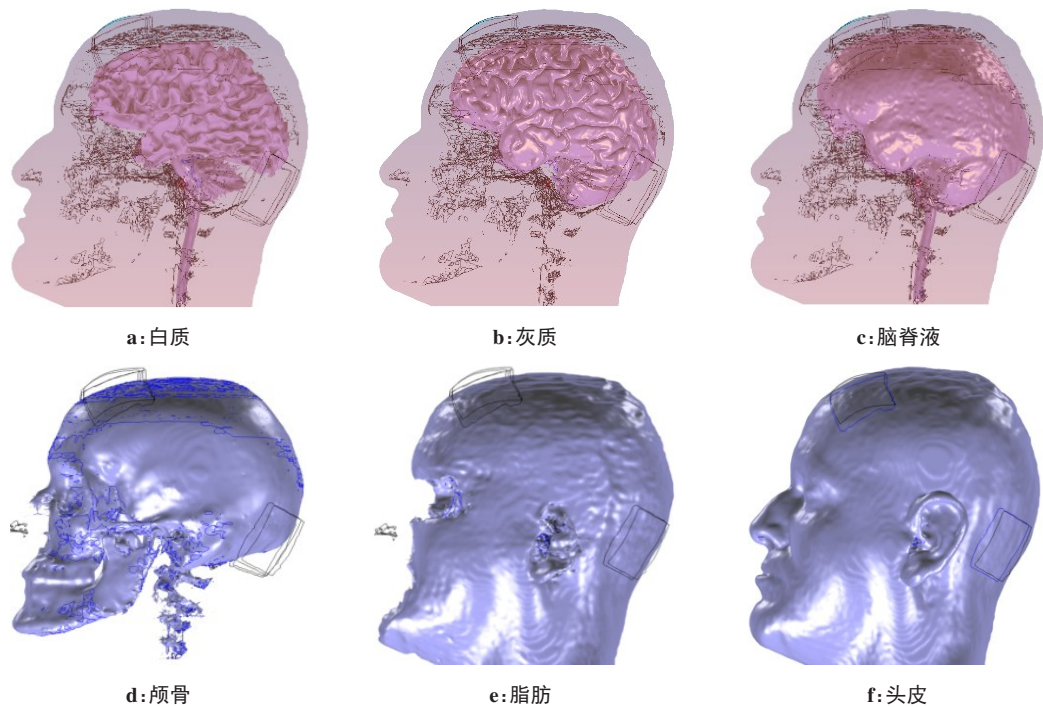


图3 ScanIP中脑组织分割后部分结果
Figure 3 Some results of brain tissue segmentation in ScanIP

接着建立头颅网格数据模型,准备有限元数值计算。在此之前,需要导入事先设计的tDCS电极文件,此电极文件可由Solidworks创建。电极导入,放置在选定位置,结果见图4。考虑网格生成参数关乎有限元数值解运算迭代次数和计算精度,因此在网格生成时要合理平衡网格生成密度、总节点数、模型复杂性、准确性之间的关系。选择网格密度即精度配置,对体积小的脑组织,或对重要研究区域,选高精度。对于体积大,或对于非重点研究区域,选低精度。精度设置完成后,在网格创建算法窗口界面单击“+FE free”。

完成网格生成的各项配置,单击“Full model”,启动ScanIP网格划分,开始创建有限元计算网格。使用四核3.1 GHz CPU和512 GB内存计算机,生成网格大约需要3 h。本例生成网格总计23 104 974个四面体单元,其中头皮5 549 178个,颅骨3 490 965个,

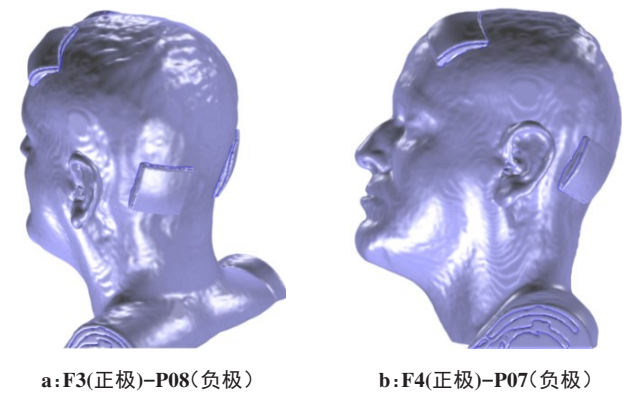


图4 两对电极放置在F3(正极)-P08(负极)和F4(正极)-P07(负极)
Figure 4 Two pairs of electrodes are placed at F3(anode)-P08(cathode) and F4(anode)- P07(cathode)

脂肪3 614 410个。导出网格文件(COMSOL*.mph扩展文件),导入COMSOL得到图5所示模型图。

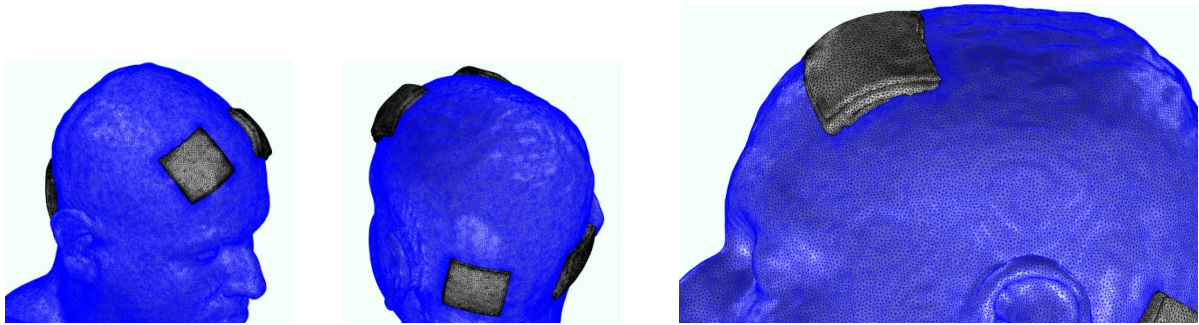


图 5 导入 COMSOL 中的头颅网格模型图
Figure 5 Head mesh model imported into COMSOL

2 tDCS 治疗时颅内电场数值计算实现

实现电场数值计算,可使用开源或商用软件工具。本文讨论 tDCS 治疗处方剂量数值分析,运用 COMSOL Multiphysics 软件实现数值求解。COMSOL Multiphysics 是多物理学科计算仿真软件,亦能用于生物领域电磁场工程计算。基于安全的规范,tDCS 治疗处方电极最大电流设为 2 mA。电极片大小为(5×7) cm²。当给电极接通直流电流时,形成一个电场边界,电场边界数值计算按照以下的步骤实施。

第一步,将已经生成的头部和电极合并网格数据导入 COMSOL,如图 5 所示。在 COMSOL 中,给不同脑组织和电极的介电常数和导电率赋值,建成高分辨率 3D 人头电场边界问题数字模型。重建过程中,脑组织电导率引用文献[17]。皮肤电导率为 0.465 S/m;脂肪电导率为 0.025 S/m;颅骨电导率为 0.010 S/m;CSF 电导率为 1.650 S/m;灰质电导率为 0.276 S/m;白质电导率

为 0.126 S/m;电极电导率为 5.99×10⁶ S/m;头皮和电极间的导电胶电导率为 4.5 S/m。

第二步,在 COMSOL 中选择遵循的物理学科。在 AC/DC 菜单下面选择电流交互界面。因为 tDCS 研究的电场是稳定,不随时间变化的,故选静态模式。继续在 COMSOL 中为相应边界设置电流密度和电位。本文讨论的 tDCS 处方,4 个电极分别放置在 F3(正极)-P08(负极)和 F4(正极)-P07(负极)。此时边界,第一组电极中与头皮接触的阳极表面,其外加法向电流密度设为 $\vec{n} \cdot \vec{J}_1 = 2 \text{ mA}/25 \text{ cm}^2 = 0.8 \text{ A/m}^2$,阴极表面接地电位 $\varphi_1 = 0$;第二组电极中,阳极法向电流密度设为 $\vec{n} \cdot \vec{J}_3 = 0.8 \text{ A/m}^2$,阴极接地电位 $\varphi_3 = 0$,颅内脑组织的各个分界边界均是电流密度法向连续且电位连续。

完成上面设置后,单击 COMSOL 中计算按钮。四核 3.1 GHz CPU 和 512 GB 内存计算机在大约 2 h 后收敛,算出头颅静态电场分布。颅内电场计算主要技术路径如图 6 所示。

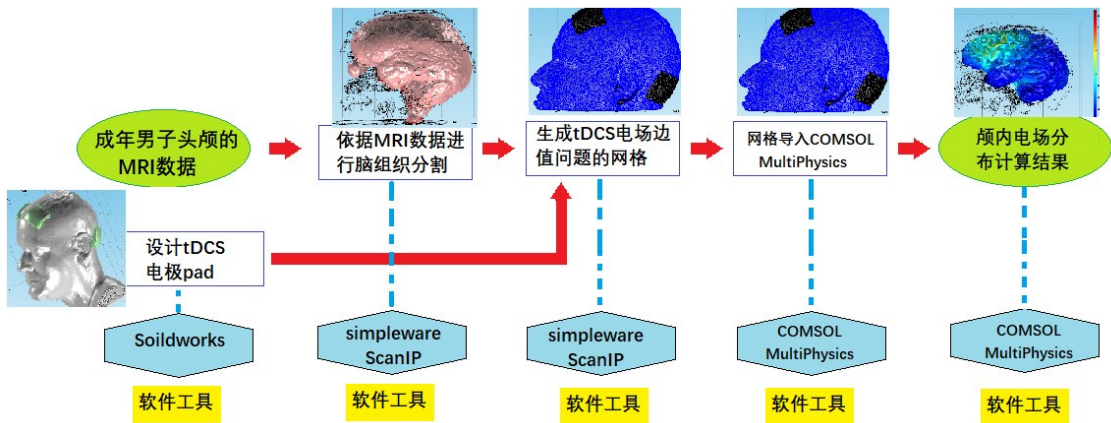


图 6 颅内电场计算的技术路径
Figure 6 Technical path of intracranial electric field calculation

3 颅内电场数值计算结果及讨论

用 COMSOL 完成数值计算,不同的计算机性能会需要不同的时间,对于内存低配的计算机可能会

出现内存不足而中断。图 7~图 9 呈现了颅内电场的可视化图解。图 7 依次是白质顶视、侧视,灰质顶视、侧视,CSF 顶视、侧视,颅骨顶视、侧视,皮下脂肪、头皮的可视化电场分布。

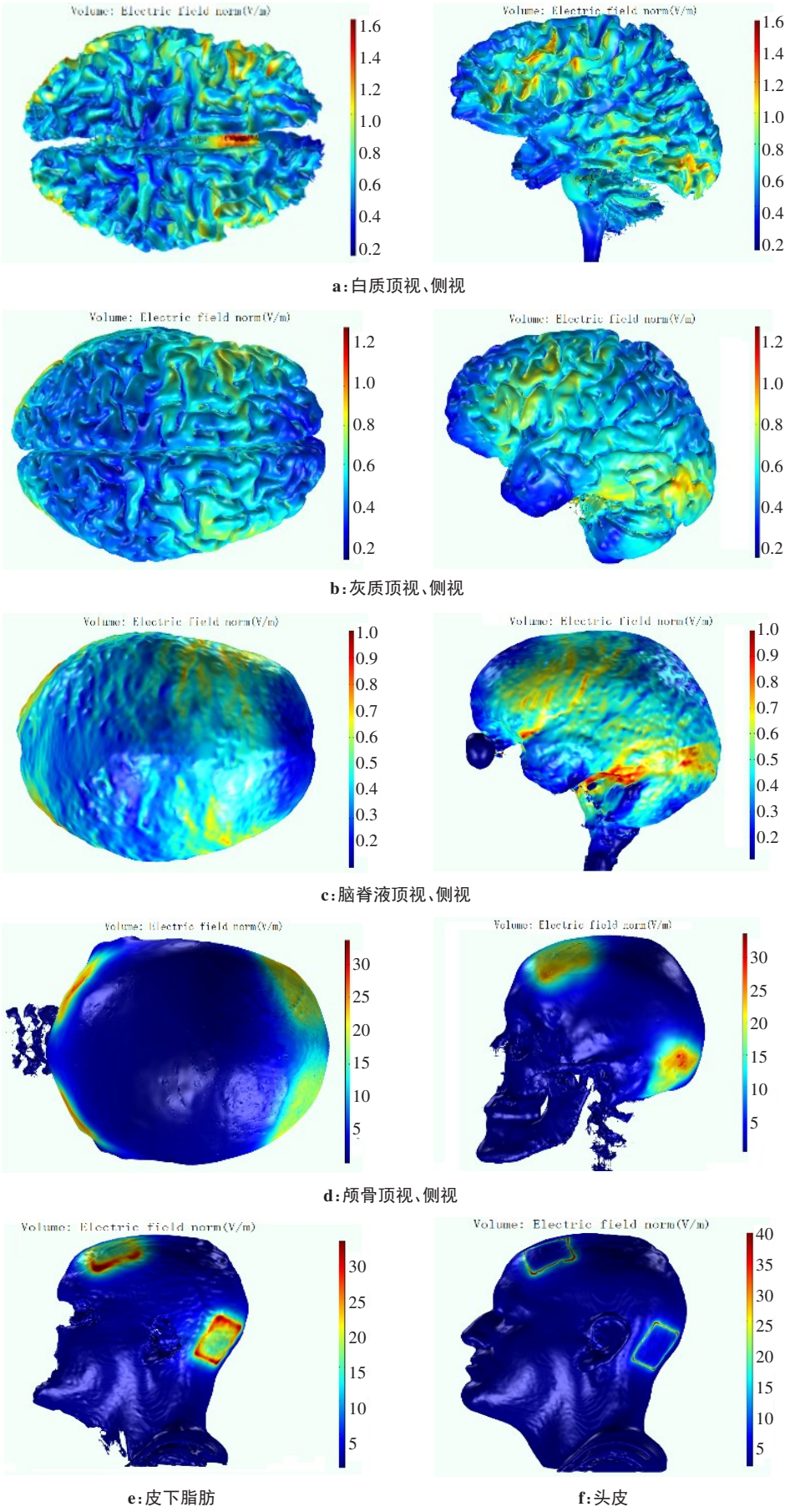


图7 颅内脑组织电场分布

Figure 7 Electric field distribution of intracranial tissues

电场强度在白质和灰质部位为 0 V/m(蓝色)~1.8 V/m(红色)。电极片之下区域的电场强度高于 0.7 V/m 的有效刺激阈值,表示 tDCS 能够在这些区域有效调控神经,达到物理治疗的作用。可选择数值-

颜色对照的范围,如果最大值选 0.7 V/m,就能清楚看到白质和灰质中电场强度高于 0.7 V/m 的区域范围(红色),见图 8。

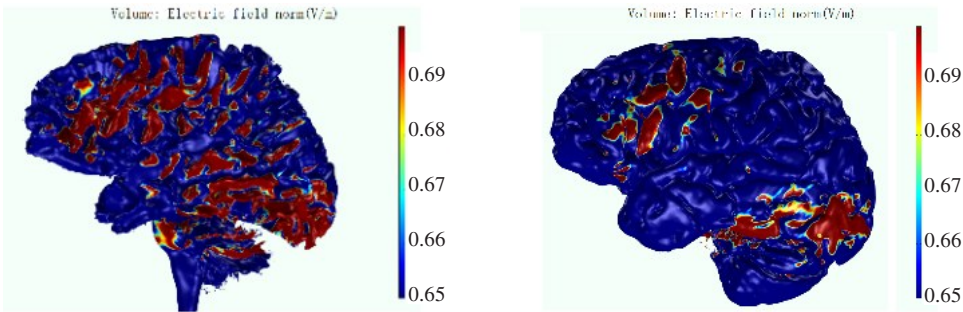


图8 颅内灰质和白质高于 0.7 V/m 的电场分布
Figure 8 Electric field distribution of intracranial gray matter and white matter above 0.7 V/m

图9是电场分布横截面图解。图中颅骨和其它脑组织分界面的颜色分界对比清晰,说明颅骨中电场大小明显不同其它脑组织中电场大小,表现为电

场在跨颅骨进入到 CSF、灰质和白质,经历了快速减弱的过程,最大从 18 V/m 降为 1.2 V/m。

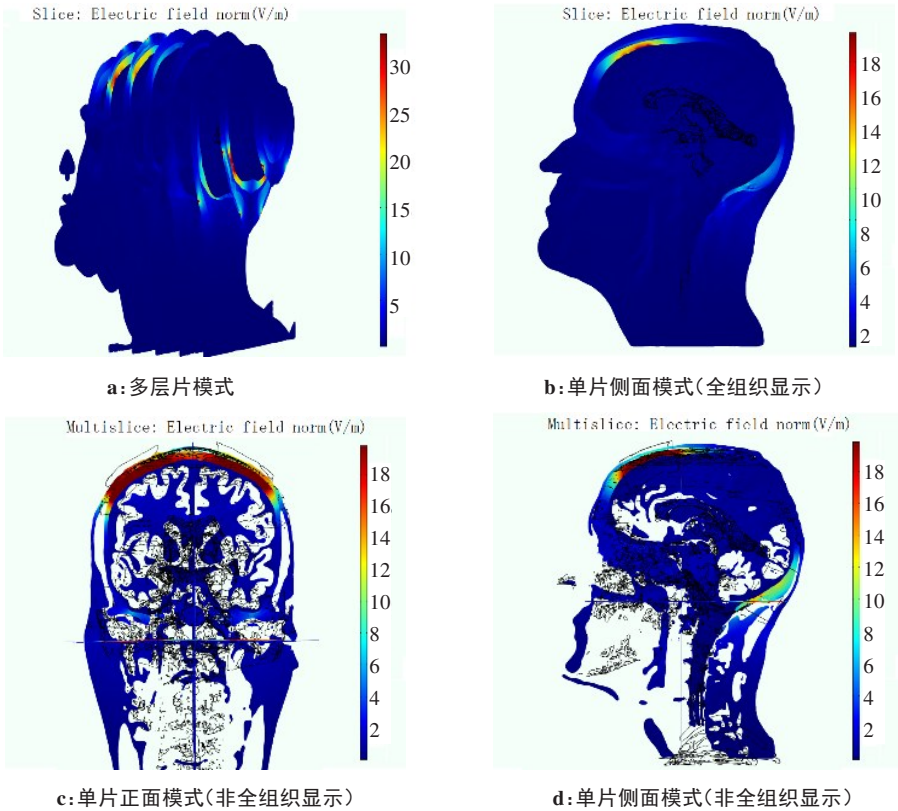


图9 颅内电场在头颅横截面的分布(多层片电场分布, V/m)
Figure 9 Distribution of the intracranial electric field at the cross-section of the skull (electric field distribution of the multilayer sheet, V/m)

临床治疗中电极位置偏移导致个体治疗响应存在差异。笔者以 tDCS 治疗抑郁症状为例,讨论电极位置偏移对治疗量化剂量的影响。假定治疗的电极

放置在 F3 和 F4,即左背外侧前额叶皮层(DLPFC)和右 DLPFC 的正上方。笔者将无偏差的 F3 电极位置称之为正位。以正位为中心,假设电极向 8 个方向偏

移:东、西、南、北,以及东南、西南、西北、东北,每次移动为1/4电极大小(圆盘直径),最大移动一个直径大小(4/4),共32种中央位置偏移方案。完成32个偏移电极放置场景的颅内电场计算,读取每次计算结

果中的P点和Q点电场数值。结果如图10所示。图10显示在2 mA激励下,皮质中P和Q点电场范围为0.29~0.65 V/m。图11显示此时各位置误差所产生的电场剂量偏差为14.55%~53.85%。

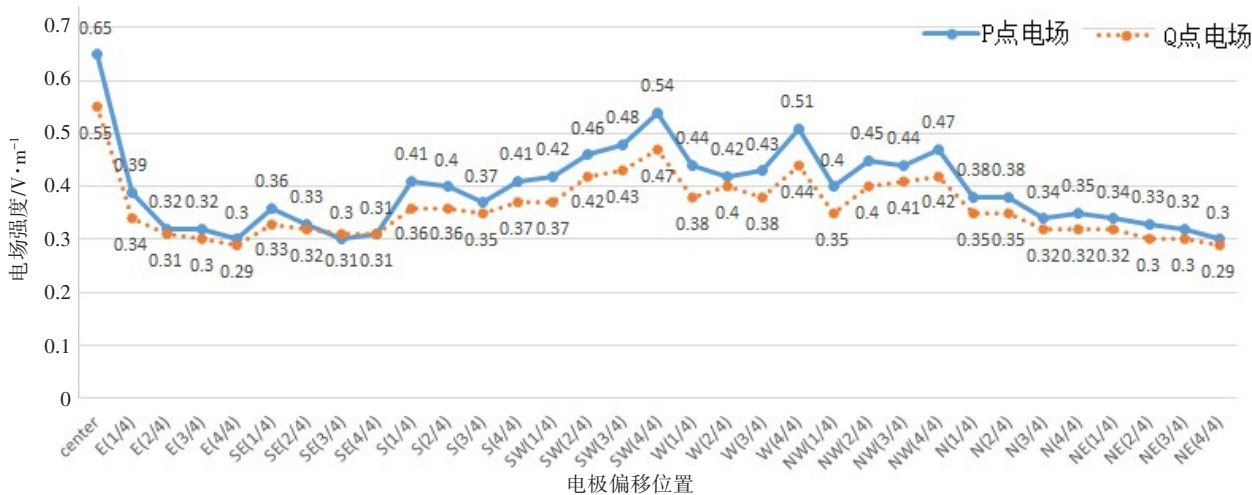


图10 不同电极偏移位置下P点和Q点的电场强度
Figure 10 Electric field intensity values at points P and Q with different offsets of the electrode positions

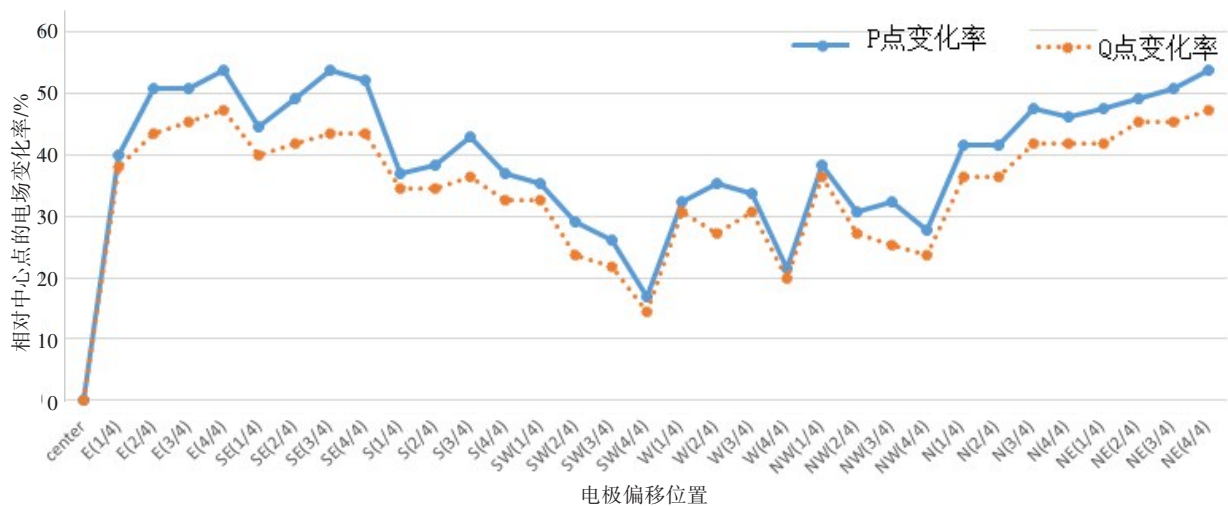


图11 不同电极偏移位置下P点和Q点的电场强度变化率
Figure 11 Electric field intensity change rates at points P and Q with different offsets of the electrode positions

针对模型所得数值解的可靠性,即模型计算结果与直接人类颅内测量对照,本文预期有14%的误差。Huang等报道^[18]和本文介绍的方法是一致的,他通过10名癫痫患者头建模计算,对比电场计算数值与测量数值,在头皮位置电场强度相关为 $r=0.86$ 。

4 结 论

颅内电场数值仿真计算可以让我们在从事tDCS治疗时,以及在从事相关仪器研制工作中受益。tDCS优化治疗,即是希望电场高于0.7 V/m的区域范围和希望调控的区域重合,而在调控外的区域低于

0.7 V/m。个体治疗响应会存在差异,临床治疗当中对个体剂量进行优化自然会有帮助。人工经验化的优化思路成本高且盲目。而以头部数字电磁场模型建模,通过精确了解大脑中电流分布,预测了整个组织上产生的电流空间分布是否适合,可以找到tDCS治疗合理优化处方,克服人工优化的缺点。

其次,电极位置误差会成为颅内电场剂量差异的主要来源之一。仿真计算可为tDCS治疗操作选择正确电极位置提供指导。

最后,tDCS计算模型中显示电场在跨颅骨时经历快速减弱。启示在新的神经调控设备研制,如果

tDCS治疗的电极置于颅骨下,一方面可使电极激励方案具备替代DBS潜力,另一方面会比目前的tDCS更有效实现目标区域神经调控。有关这两方面的研究,将在后继工作中展开。

致谢:Marom Bikson教授提供作者使用其脑组织分割完成后模型,特此向Bikson教授表示感谢。Huang Yu博士提供了非常重要的意见,使本文得到完善,亦特此表示感谢。

【参考文献】

- [1] FDA. Unmet medical device needs for patients with rare diseases[EB/OL]. <https://www.fda.gov/media/111309/download>.
- [2] KNOTKOVA H, SOTO E, LEUSCHNER Z, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of chronic pain[J]. J Pain, 2013, 14(4): S64.
- [3] NITSCHKE M A, BOGGIO P S, FREGNI F, et al. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review[J]. Exp Neurol, 2009, 219(1): 14-19.
- [4] BENNABI D, HAFFEN E. Transcranial direct current stimulation (tDCS): a promising treatment for major depressive disorder?[J]. Brain Sci, 2018, 8(5): 81.
- [5] HERRERA-MELENDEZ A L, BAJBOUJ M, AUST S, et al. Application of transcranial direct current stimulation in psychiatry[J]. Neuropsychobiology, 2019, 79(6): 1-12.
- [6] FREGNI F, BOGGIO P S, NITSCHKE M, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory[J]. Exp Brain Res, 2005, 166(1): 23-30.
- [7] ANTUNES L C. Transcranial direct current stimulation and neuroplasticity [D]. Florianópolis: Federal University of Santa Catarina, 2015.
- [8] FERTONANI A, MINIUSSI C. Transcranial electrical stimulation: what we know and do not know about mechanisms[J]. Neuroscientist, 2017, 23(2): 109-123.
- [9] MAHDAVI S, TOWHIDKHAH F. Computational human head models of tDCS: influence of brain atrophy on current density distribution[J]. Brain Stimul, 2018, 11(1): 104-107.
- [10] 刘远文, 黄丽, 胡昔权, 等. 经颅直流电刺激联合虚拟现实训练治疗脑卒中患者上肢功能的随机对照单盲研究[J]. 华西医学, 2020, 35(5): 544-549.
- [11] LIU Y W, HUANG L, HU X Q, et al. Effects of transcranial direct current stimulation combined with virtual reality training on upper limb function of stroke patient: a pilot randomized controlled single-blind trial[J]. West China Medical Journal, 2020, 35(5): 544-549.
- [12] ESMAEILPOUR Z, MARANGOLO P, HAMPSTEAD B M, et al. Incomplete evidence that increasing current intensity of tDCS boosts outcomes[J]. Brain Stimul, 2017, 11(2): 310-312.
- [13] BOGGIO P S, RIGONATTI S P, RIBEIRO R B, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression[J]. Int J Neuro Psychopharmacol, 2008, 11(2): 249-254.
- [14] LOO C K, ALONZO A, MARTIN D, et al. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial [J]. Br J Psychiatry, 2012, 200(1): 52-59.
- [15] SEGROVE R, ARNOLD S L, HOY K, et al. Concurrent cognitive control training augments the antidepressant efficacy of tDCS: a pilot study[J]. Brain Stimul, 2014, 7(2): 325-331.
- [16] BRUNELIN J. Efficacy and safety of bifocal tDCS as an interventional treatment for refractory schizophrenia[J]. Brain Stimul, 2012, 5(3): 431-432.
- [17] MONDINO M, HAENSEBAERT F, POULET E, et al. Fronto-temporal transcranial direct current stimulation (tDCS) reduces source-monitoring deficits and auditory hallucinations in patients with schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2015, 161(2-3): 515-516.
- [18] TRUONG D Q, MAGEROWSKI G, BLACKBURN G L, et al. Computational modeling of transcranial direct current stimulation (tDCS) in obesity: impact of head fat and dose guidelines [J]. Neuroimage Clin, 2013, 2: 759-766.
- [19] HUANG Y, LIU A A, LAFON B, et al. Measurements and models of electric fields in the *in vivo* human brain during transcranial electric stimulation[J]. Elife, 2017, 6. DOI: 10.7554/elife.18834.
- [20] HUANG Y, DMOCHOWSKI J P, SU Y Z, et al. Automated MRI segmentation for individualized modeling of current flow in the human head[J]. J Neural Eng, 2010, 7(6). DOI:10.1088/1741-2560/10/6/066004.
- [21] HUANG Y. Computational models of current flow in transcranial electrical stimulation[D]. 2016.
- [22] SONG B. Numerical human head modelling and investigation for precise tDCS applications[D]. Toowoomba: University of Southern Queensland, 2016.
- [23] DATTA A, BIKSON M, FREGNI F, et al. Transcranial direct current stimulation in patients with skull defects and skull plates: high-resolution computational FEM study of factors altering cortical current flow[J]. Neuro Image, 2010, 52(4): 1268-1278.
- [24] JANAKINADH Y. Development of human body CAD models and related mesh processing algorithms with applications in bioelectromagnetics[D]. Worcester: Worcester Polytechnic Institute, 2016.
- [25] JIANG J, TROUNG D Q, ESMAEILPOUR Z, et al. Enhanced tES and tDCS computational models by meninges emulation [J]. Journal of Neural Engineering, 2020, 17(1). DOI: 10.1088/1741-2552/ab549d.
- [26] JIN J M. The finite element method in electromagnetic[M]. IEEE Press, 2015.
- [27] ARISTOVICH K Y, KHAN S H. Automatic procedure for realistic 3D finite element modelling of human brain for bioelectromagnetic computations[J]. JPCS, 2010, 238(1). DOI:10.1088/1742-6596/238/1/012065.
- [28] BIKSON PHD M, RAHMAN M S, DATTA PHD A, et al. High-resolution modeling assisted design of customized and individualized transcranial direct current stimulation protocols[J]. Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, 2012, 15(4): 306-315.
- [29] BIKSON M, GROSSMAN P, THOMAS C, et al. Safety of transcranial direct current stim: evidence based update 2016 [J]. Brain Stimulation, 2016, 9(5): 641-661.
- [30] ALAM M, BIKSON M, TRUONG D, et al. Spatial and polarity precision of concentric high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS)[J]. Phys Med Biol, 2016, 61(12): 4506.
- [31] JERMYN M. Fast segmentation and high-quality three-dimensional volume mesh creation from medical images for diffuse optical tomography[J]. J Biomed Opt, 2013, 18(8): 86007.
- [32] KIM M, PAEK S W, JUNG H K, et al. An advanced numerical technique for a low-frequency electromagnetic field simulation based on the finite-difference time-domain method[J]. J Comput Phys, 2018, 373(15): 917-923.
- [33] PELOT N A, THIO B, GRILL W M, et al. Modeling current sources for neural stimulation in COMSOL[J]. Front Comput Neurosci, 2018 (12): 40-56.
- [34] Multiphysics tutorial[EB/OL]. <http://dx.doi.org/10.1101/704940>.
- [35] MAKAROV S. Brain and human body modeling[M]. Springer, 2019.
- [36] RAO S S. The finite element method in engineering[M]. Springer, 2010.

(编辑:薛泽玲)