

## Streszczenie

Nieinwazyjna stymulacja prądowa jest coraz częściej wykorzystywana do wspierania funkcji mózgu i powrotu do zdrowia po urazie lub chorobie. W rozprawie skoncentrowano się na paradygmacie stymulacji mającym na celu skoncentrowanie efektu w obrębie początkowych etapów układu wzrokowego. Okołooczodołowa pulsacyjna stymulacja prądowa (ang. periorbital pulsed current stimulation, pPCS) w postaci pojedynczych dwufazowych impulsów o przebiegu sinusoidalnym aplikowanych za pomocą elektrod poniżej i powyżej oczu była testowana w podejściu symulacyjnym oraz podczas eksperymentów *in vivo* z udziałem zdrowych ochotników. Konkretnymi celami rozprawy były ocena stężenia indukowanego pola elektrycznego (ang. induced electric field, IEF) w mózgu, scharakteryzowanie behawioralnych i elektrofizjologicznych (EEG) odpowiedzi na stymulację wzrokową i elektryczną oraz analiza potencjału pPCS w modulowaniu przetwarzania informacji w układzie wzrokowym w paradygmacie sparowanej stymulacji impulsowej (ang. paired pulse stimulation, PPS), w którym impuls prądowy jest stosowany przed bodźcem wzrokowym, umożliwiając ocenę jego wpływu na pobudliwość i przetwarzanie neuronalne.

Symulacje komputerowe wykazały, że pPCS z elektrodami umieszczonymi powyżej i poniżej oczu koncentruje IEF głównie w gałkach ocznych, minimalizując wpływ na nerwy wzrokowe i inne obszary mózgu. Dla porównania, konfiguracja z elektrodami nad oczami i jedną elektrodą umieszczoną w okolicy potylicznej generuje bardziej rozproszone IEF, obejmujące również nerw wzrokowy i korę potyliczną. Analizy IEF wykazały, że koncentracja pola elektrycznego na krawędziach elektrody zależy od gęstości prądu i krzywizny krawędzi elektrody. Symulacje wykazały również, że domyślne wartości przewodności tkanek stosowane w SimNIBS - popularnym oprogramowaniu używanym do modelowania IEF, są niedokładne. Szwajcarska baza danych fundacji ITIS została zaproponowana jako bardziej dokładna.

W badaniu eksperymentalnym *in vivo* przetestowano układ elektrod okołooczodołowych. Wykazano, że impulsy prądowe skutecznie indukują fosfeny pochodzenia siatkówkowego, z progiem detekcji (około 5%) przy około 10 ms przy amplitudzie 300  $\mu\text{A}$  i korowe potencjały wywołane elektrycznie (ang. electrically evoked potentials, EEP). Wzrost amplitudy i czasu trwania impulsu spowodował nieliniowy wzrost detekcji fosfenu i amplitudy EEP, które zostały opisane za pomocą niestandardowego trójczynnika modelu Naka-Rushtona, uwzględniającego całkowity ładunek impulsu, amplitudę i czas trwania. Model ujawnił, że wpływ całkowitego ładunku na odpowiedź maleje wraz ze wzrostem intensywności i długości impulsu, prowadząc do efektu nasycenia. Podkreślono również znaczenie parametrów takich jak całkowity ładunek, amplituda i czas trwania impulsu w indukcji fosfenów i charakterystyce odpowiedzi.

W drugim badaniu eksperymentalnym wykorzystano protokół pPCS, w którym impulsy o różnych długościach i amplitudach zastosowano przed bodźcem wzrokowym w postaci odwrócenia wzorca szachownicy (ang. checkerboard pattern reversal, CPR). Stwierdzono, że w grupie eksperymentalnej stymulacja prądem zmniejszyła amplitudę wczesnych komponentów wzrokowego potencjału wywołanego (ang. visual evoked potential, VEP), takich jak P1N1 i P1N2, w porównaniu z grupą placebo, co wskazuje na jej potencjalny hamujący wpływ na pobudliwość kory wzrokowej. Efekt ten był kumulatywny w czasie, tak że nie zaobserwowano różnic w sile efektu w zależności od parametrów bodźca, a jego działanie rozciągało się również na próby, w których CPR nie było poprzedzone zastosowaniem impulsu prądowego. Ponadto, efekt stymulacji zwiększał się wraz z upływem czasu i wyraźnie zanikał po jej zakończeniu.

Podsumowując, przeprowadzone badania symulacyjne i eksperymentalne wskazują, że możliwe jest precyzyjne indukowanie pola elektrycznego w gałkach ocznych za pomocą pojedynczych dwufazowych sinusoidalnych impulsów prądowych stosowanych w konfiguracji okołoczodołowej. Umożliwia to badanie fosfenów zarówno na poziomie behawioralnym, jak i elektrofizjologicznym, a także zastosowanie tej metody do modulowania przetwarzania informacji w układzie wzrokowym zdrowych ludzi. Wyniki te otwierają perspektywy potencjalnego wykorzystania pPCS w neurorehabilitacji znanych deficytów układu wzrokowego i stanowią podstawę do dalszych badań nad wyjaśnieniem mechanizmów działania obecnie stosowanych metod stymulacji w praktyce klinicznej.

**Słowa kluczowe:** neuromodulacja, przetwarzanie informacji wzrokowej, stymulacja impulsowym prądem okołoczodołowym, percepcja fosfenu, wzrokowy potencjał wywołany, elektroencefalografia

# Abstract

Noninvasive current stimulation is increasingly used to support the brain function and recovery from trauma or disease. The dissertation focused on the stimulation paradigm aimed to concentrate the effect within initial stages of the visual system. Periorbital pulsed current stimulation (pPCS) in the form of single biphasic pulses of sinusoidal waveform applied with electrodes below and above the eyes were tested with simulation approach and during in vivo experiments with healthy volunteers. The specific aims of the dissertation were to evaluate the concentration of induced electric field (IEF) in the brain, to characterize the behavioral and electrophysiological (EEG) responses to visual and electric stimulation, and to analyze the potential of pPCS in modulating information processing in the visual system in a paired pulse stimulation (PPS) paradigm, in which a current pulse is applied prior to a visual stimulus, allowing its effects on excitability and neural processing to be assessed.

Computer simulations have shown that pPCS with electrodes located above and below the eyes concentrates the IEF mainly within the eyeballs, minimizing the impact on the optic nerves and other areas of the brain. In comparison, a configuration with electrodes over the eyes and one electrode placed on the occipital area generates a more diffuse IEF, covering also the optic nerve and the occipital cortex. IEF analyses indicated that the electric field concentration at the electrode's edges depended on current density and curvature of the electrode edge. The simulations also showed that the default tissue conductivity values used in SimNIBS – popular software used to model IEF, are inaccurate. The Swiss ITIS Foundation database was proposed as more accurate.

In the in vivo experimental study a periorbital electrodes' arrangement was tested. The current pulses were shown to effectively induce phosphenes of retinal origin, with a detection threshold (of about 5%) at about 10 ms at an amplitude of 300  $\mu\text{A}$  and cortical electrically evoked potentials (EEP). The increase of the pulse amplitude and duration resulted in nonlinear increase of phosphene detection and EEP amplitude, which were described using a customized three-factor Naka-Rushton model, taking into account the total pulse charge, amplitude and duration. The model revealed that the effect of total charge on the response decreases with increasing pulse intensity and length, leading to a saturation effect. The importance of parameters such as total charge, amplitude and pulse duration in the induction of phosphenes and the characteristics of the responses given was also highlighted.

The second experimental study used the pPCS protocol, in which pulses of different lengths and amplitudes were applied before a checkerboard pattern reversal (CPR) visual stimulus. It was found that in the experimental group, current stimulation reduced the amplitude of early visual evoked potential (VEP) components, such as P1N1 and P1N2, compared to the placebo group, indicating its

potential inhibitory effect on visual cortex excitability. This effect was cumulative over time, such that no differences in the strength of the effect were observed depending on the parameters of the stimulus, and its effect also extended to trials in which CPR was not preceded by the application of a current pulse. In addition, the effect of the stimulation increased with time, and clearly disappeared after its termination.

In conclusion, the simulation and experimental studies conducted indicate that it is possible to precisely induce an electric field in the eyeballs using single biphasic sinusoidal current pulses applied in a periorbital configuration. This makes it possible to study phosphenes at both the behavioral and electrophysiological levels, and to apply this method to modulate information processing in the visual system of healthy humans. These results open up prospects for the potential use of pPCS in the neurorehabilitation of known deficits of the visual system, and provide a basis for further research into elucidating the mechanisms of action of currently used stimulation methods in clinical practice.

**Keywords:** neuromodulation, visual information processing, periorbital pulsed current stimulation, phosphene perception, eeg, visual evoked potential