

TALLINNA REAALKOOL, AUDENTESE E-GÜMNAASIUM

ELINA SHAKHNOVICH

12. KLASS

## **FÜÜSIKALINE LÄHENEMINE BIOELEKTRILISTE SIGNAALIDE ANALÜÜSILE AEGLUSTUNUD PROOTONITE DIFUSIOONI KORRAL HALLAINES**

MART KUURME, ANDREI ŠAMARIN, MD

### **SISSEJUHATUS**

Prootonite difusioon tähistab magnetresonantstomograafia (MRT) abil nähtavate vesinikutuumade liikumist ajukudedes, mis magnetvälja mõjuta on käsitletavad vee molekulidena. Difusiooni koefitsenti (ADC) saab määrata difusioon-kaalutud MRT uuringu ning spetsiifilise tarkvara abil (*Functool* ja *AW 4.0, GE Medical Systems*). Funktsionaalsed magnetresonantstomograafia (fMRT) uuringud, mis käsitlevad prootonite difusiooni hallaines, on näidanud koefitsendi ulatuslikku muutlikkust kasvajate, entsefaliidi ja kesknärvisüsteemi rakkude demüeliniseeruvate häiretega patsientide puhul<sup>25,26</sup>, mille põhjust pole üheselt teada.

Kasvajatest, entsefaliidist ja demüeliniseeruvatest häiretest tingitud orgaanilised muutused tavaliselt väljenduvad ka elektroentsefalograafia (EEG) uuringutes<sup>4,6</sup>. EEG abil määratakse bioelektrilist signaali neuroni aksonisiseeste pingete muutustena. Valdav enamus EEG andmetest pärineb sünaptilistest signaalidest (kahe neuroni vahel toimuv elektriülekanne)<sup>24</sup>.

Töö eesmärgiks oli uurida sünaptiliste bioelektriliste signaalide tugevuse sõltuvust sellistest molekulaarsetest nähtustest, nagu nt. vee molekulide difusioon kahe neuroni vahelises sünaptilises pilus. Selle uurimiseks on vajalikud MRT ja EEG uuringud vaatlusalustest, kellel esinevad vee molekulide liikuvusele mõjuvad häired, et saadud andmeid võrrelda teaduskirjanduses sätestatud ADC ja EEG ajulainete normaalväärtustega.

Töö käigus kõrvutati kasvajate ja entsefaliidiga vaatlusaluste juhtumite EEG ja MRT uuringute andmeid, võrreldes saadud ADC ja elektrisignaali tugevuste väärtusi normatiivsete väärtustega. Kahjustunud ajukoe juurest võetud ADC väärtused erinesid märkimisväärselt ADC kokkuleppelisest normaalväärtusest ning paljudel vaatlusalustel oli EEG-l näha ka vastavates piirkondades ajulainete kõrvalekaldeid normist. Saadud andmete töötlemine võimaldas kirjeldada Ficki seaduse ja Nernsti võrrandi kaudu väljatöötatud teoreetilist-matemaatilist mudelit, mis käsitleks ühist seaduspärasust ADC ja bioelektrilise signaali vahel.

Üks ülevaatlisk EEG ja MRT ühildumisele keskenduv uuring toonitas elektrofüsioloogilise aktiivsuse ja fMRT-ga mõõdetavate protsesside sidestuse kvantitatiivse arusaama puudulikkusest teaduskirjanduses ning leidis, et edaspidise metodoloogilise arengu mõttes on võimalusel kasulikud mikroskoopilise tasandi uuringud, mis seoksid matemaatiliselt membraanivoolu, energia metabolismi ja hapniku transporti veres<sup>27</sup>. Käesoleva uurimuse eesmärgiks oli uurida kvantitatiivse seaduspärasuse leidmise võimalikkust ADC ja sünaptiliste elektrisignaali vahel MRT ja EEG meetodite ühildumiseks.

## **1. PEAAJU ANATOOMIA**

### **1.1. ÜLDINE PEAAJU EHITUS**

Peaaju asub koljuõõnes. Kolju all paikneb suuraju koor, mis on ligikaudselt 3 mm paksune keeruka ehitusega närvikude, sisaldades 10-14 miljardit närvirakku<sup>9</sup>. Antud töös keskendutakse suuraju koostise toimivate protsesside uurimisele, seega peaaju teised üksused on ebaolulisuse tõttu ainult ülevaatlilikult loetletud.

Peaaju koosneb järgmistest peamistest osadest<sup>7</sup>:

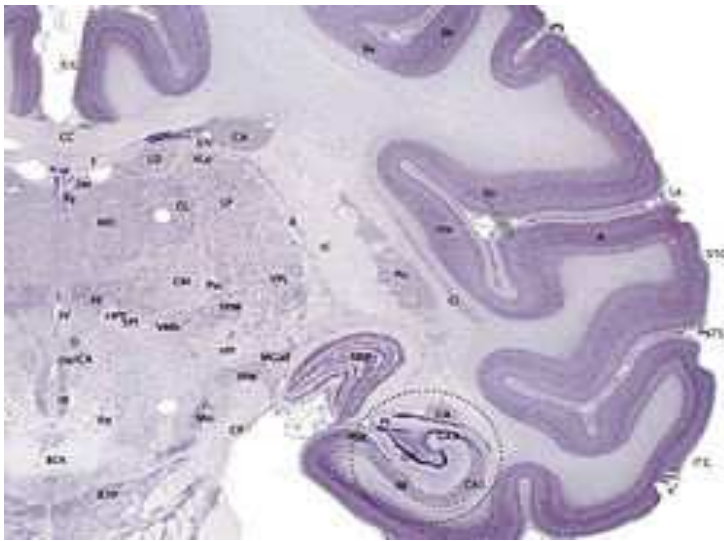
- Suuraju (ld cerebrum, telencephalon)
- Vaheaju (ld diencephalon)
- Keskaju (ld mesencephalon)
- Sild (ld pons) ja väikeaju (ld cerebellum)
- Piklikaju (ld medulla oblongata).
- Ajutüve moodustavad keskaju, sild ja piklikaju.

Ajukoort liigendatakse eelkõige väiksemateks alaüksusteks (sagareteks ja nendega ühenduses olevaid piirkondi) ning seejärel mitmeid sagaraid hõlmavateks osadeks (korteksideks), eristades omakorda ka vasakut ja paremat ajupoolkera<sup>7</sup>.

Ajukoore liigendus põhineb histoloogiliselt erinevate alapiirkondade eristamisel, kus igal alapiirkonnal on oma teatud funktsioon. Erinevate piirkondade omavaheline interaktsioon ja ajukoore piirkondade koostoime teiste aju osadega kujundavadki inimestele iseloomulike intellektuaalseid funktsioone<sup>23</sup>.

Ajukoore ehituse ja anatoomilise kaardistuse mõistmine võimaldab teostada EEG uuringuid ja võrrelda EEG ja MRT andmeid. Mitte-invasiivsetes EEG uuringutes kasutatakse ajukoore kaardistust ja ajukoore närvirakkude signaale<sup>1</sup>.

Arvukad vaod liigendavad suuraju koore sagarikeks, sagarateks ja lõhedega eraldatud kääruks<sup>7</sup>.



Joonis 1. Tumelillaga on märgitud ajukoor, helelillaga allolevad suuraju piirkonnad. Allikas: (Brainmaps, <http://www.brainmaps.org>)

### **1.1.1. Sagarad**

Sagaraid nimetatakse neid katvate vastavate koljupiirkondade nimetuse järgi.

Otsmiku- ja kiirusagar on tsentraalvaoga eraldatud. Nad on oimusagarast eraldatud külgmise lõhega (*lateral fissure*). Kukla- ja kiirusagar on ajupoolkerade mediaalsel pinnal eraldatud kuklapiirkonna seinapidise lõhe kaudu<sup>7</sup>. Külgmise lõhe sees on teine sagar, mida nimetatakse ajusaareks (*insula*). Kuklasagarat moodustab ajukoore kokkupuutepiirkond ajutüvega<sup>23</sup>.

Hipokampaalne moodustis asetseb kuklasagaras ja pole ajupinnalt nähtav, kuid mängib olulist rolli MRT uuringutes epilepsias tingitud põletikuliste nähtuste määramisel<sup>11</sup>.

Mõlema poolkera ajukoore aktiivsust koordineerivad ajukoore nidemed. Oimusagara alaosa on ühenduses eesmise nideme kaudu ning kahel ajupoolkeral asuvad hipokampaalsed

moodustised vahendavad biolektrilisi signaale hipokampaalse nideme kaudu, mis asub mõhnkehast allpool<sup>7</sup>.

### Suurajukoore sagarate peamised funktsioonid

Suurajukoore spetsiifilisi funktsioone seostatakse mõlema ajupoolkera erinevate sagaratega.

- Otsmikusagar

Peamine otsmikusagara funktsioon on motoorne käitumine. Bilateraalsed lesioonid, mis näitavad funktsionaalseid muutuseid MRT uuringutes, esinevad sagedamini otsmikusagara piirkonnas<sup>1</sup>. Otsmikusagara kahjustused põhjustavad ka raskelt kvalifitseeritavaid isiksuse muutusi, nagu algatusvõime, kindlate eesmärkide ja planeeriva nägelikkuse puudumine, taktitundetus, äkkvihasus jpm. Otsmikusagara reguleeritavad motoorsed funktsioonid mõjutavad ka tulemusi erinevates mälu- ja koordinatsioonitestides, kus on kahjustustega vaatlusalustel võimendunud proaktiivne pidurdus<sup>23</sup>.

- Kiirusagar

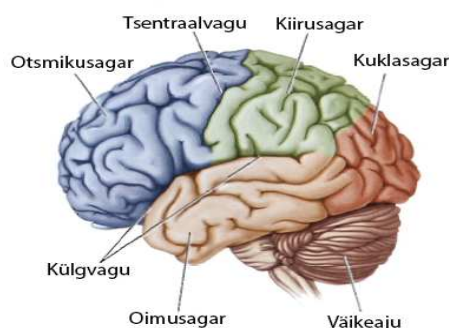
1. Vastutab peamiselt sensoorse informatsiooni vastuvõtu ja töötlemise eest<sup>1</sup> ja võimaldab ka paralleelselt sooritada erinevaid ülesandeid ja vastutab liigutuste kooskõlastamise eest<sup>23</sup>.

- Kuklasagar

2. Kuklasagara peamine funktsioon on visuaalse informatsiooni töötlemine ja vastuvõtt<sup>1</sup>. Kuklasagara kahjustused põhjustavad näiteks hallutsinatsioone ja vaatevälja defekte<sup>23</sup>.

- Oimusagar

3. Oimusagara peamised funktsioonid on kuulmine e. helilise informatsiooni töötlemine ning vastuvõtt, vestibulaarse informatsiooni vastuvõtt ning mõnel juhul visuaalse informatsiooni vastuvõtt. Oimusagar võimaldab nägude äratundmist ja verbaalsest keele mõistmist. Oimusagara mediaalne osa kuulub limbilisse süsteemi, mis osaleb emotsionaalse käitumise ja autonoomse närvisüsteemi reguleerimises. Hipokampaalne moodustis osaleb õpirotsesside ja mälu säilitamises<sup>1, 23</sup>.



Joonis 2. Peaju suurajukoore sagarate ning vagude paigutus. Inglise keelest eesti keelde tõlgitud terminitega kujutis. (Allikas: Neuroscience: Exploring the Brain, Mark F.

Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso, 2006, lk. 6)

### **Suurajukoore kortikaalne liigendamine**

Rohkem kui 90% suurajukoorest kuulub rakuvormide ja nende asetuse alusel sellisesse kuuekihilisse põhitüüpi, mis fülogeneetiliselt esineb alles imetajatel ja mida seetõttu nimetatakse neokorteksiks<sup>23</sup>. Suurem osa kahel ajupoolkeral asuvast neokorteksist on omavahel ühenduses mõhnkeha kaudu. Fundamentaalsed ajukoore liigendused on *archicortex*, *olfractory cortex* ja seotud piirkonnad nagu entorhinaalne ja periamügdaloidne piirkond paleokorteksis. Antud nimetused näitavad fülogeneetilist eeldust eelnevatelt põlvkondadelt mis pidasid neokorteksit imetajate evolutsiooni erikarakteristikuks.<sup>23</sup>

Suurajukoort liigendatakse kortikaalselt teatud piirkondade erinevate rakutüüpide ja rakukihtide arvu esinemise järgi. Igat rakukihti tähistatakse rakkude suuruse vähenemise järjekorras Rooma numbritega refereerimise eesmärgil erinevate protsesside uurimisel. Neokorteksis on kuus kortikaalset rakukihti, kuid paleokorteksis esineb neli kuni viis rakukihti ja arkikorteksis kolm rakukihti.<sup>23</sup>

Neokorteksile iseloomulikud närvirakutüübid panustavad kõige rohkem EEG signaali kujunemisele<sup>1</sup>, seega järgnevalt kirjeldatakse vaid neokorteksi rakutüüpe.

### **Rakutüübid neokorteksis**

Neokorteksis eristatakse kuus erinevat põhilist rakutüüpi, kuid peamised on püramiidrakud ja tähekujulised rakud<sup>1, 23</sup>.

Püramiidrakud on kõige levinum rakutüüp, moodustades 75% neokortikaalsetest rakkudest mis on püramiidja, tipuga suuraju koore pinna poole pööratud rakukehaga. Neil on pikk akson, mis väljub koorest valgeainesse<sup>7</sup>. Püramiidrakkude peamiseks funktsiooniks on eferentsete impulsside genereerimine ning nende suunamine oma aksonite kaudu ajutüves ja seljaajus paiknevatele lüli- ja motoneuronitele, mille abil juhitakse inimese tahtelisi liigutusi<sup>4</sup>. Püramiidrakkudel on oluline roll ka ajukoores üksteisest kaugel paiknevate neuronite ja ajukoore piirkondade talitluse koordineerimisel<sup>7</sup>.

Tähekujulised rakud moodustavad üle 50% koore rakkude üldhulgast<sup>12</sup>. Neid iseloomustavad lühikesed aksonid, mis ei ulatu hallaine piiridest väljapoole. Nende peamiseks funktsioonideks on aferentsete impulsside vastuvõtt, erutuse ülekanne naaberneuronitele ning püramiidrakkude talitluse integreerimine<sup>1</sup>.

#### **1.1.2. Ajurütmid**

EEG kontekstis koosneb neuraalse aktiivsuse salvestus erinevate võnkesagedustega lainetest e. ajurütmidest. Domineerivad võnkesagedused sõltuvad paljudest faktoritest (eelkõige

bioloogilistest): ärkvelolekust, isiku vanusest, signaali vastuvõtivate elektroodide asendist, narkootiliste ainete ja ravimite mõju olemasolust või puudumisest, hallainet mõjuvate haiguste olemasolust<sup>1</sup>.

Vastavalt laine võnkesagedusele, liigendatakse ajurütmid nelja rühma (alfa, beeta, delta ja teeta). Ajurütmide klassifitseerimine võimaldab eristada ebakorrapäraseid EEG signaale normatiivile vastavatest signaalidest<sup>4</sup>.

### **Alfarütm**

Kui terve ärkvel täiskasvanu on rahuolekus suletud silmadega, domineerivad EEG salvestuste võnkesagedused kiiru- ja kuklasagaralt võetuna 8 ja 13 Hz vahel<sup>12</sup>.

### **Beetarütm**

Moodustub, kui patsient avab silmad, EEG muutub vähem sünkroniseerituks ja domineeriv võnkesagedus varieerub 13 – 30 Hz vahel.

### **Deltarütm**

0.5–4 Hz, kui inimene magab. Deltalained on suure amplituudiga ja näitavad sügavat, REM-und<sup>19</sup>.

### **Teetarütm**

4–7 Hz, kui inimene magab või on seotud mõningate lühimälu funktsioonidega, kui teetalained pärinevad hipokampusest<sup>20</sup>. Võimalik, et teetalained on seotud ka navigatsiooni ja ruumitajuga<sup>21</sup>.

## ***1.1.3. Neuronid ehitis***

Neuronid on närvirakud, mis tajuvad muutusi keskkonnas ja edastavad neid teistele neuronitele, kuid on arvukuse poolest vähemuses võrreldes gliirakkudega, mis moodustavad neuroneid kaitsva närvitugikoe. Neuronid on 0,01–0,05 mm<sup>1</sup>.

Neuron koosneb rakukehast ja temast eemalduvatest neuriiitidest, mis jagunevad aksoniks ja dendriitideks<sup>1</sup>.

Neuronid on rakukehast väljub üks akson ja mitmed dendriidid. Aksonit iseloomustab ühtne diameeter tervelt läbi tema pikkuse ning temast väljuvad täisnurga all mitmed harud<sup>1</sup>.



Joonis 3. Neuroni ehitus. Eestikeelsed selgitused lisatud väljalõikele originaalfotost. (Allikas: Hubel, 1988, lk. 126)

Aksoni peamiseks funktsiooniks on edastada aksonaalset bioelektrilist signaali, mis on aga võrreldes sünaptilise (rakuvahelise) bioelektrilise signaaliga kortikaalsete elektroodidega nõrgalt loetav, seega EEG on tundlik ainult sünaptilise elektrisignaali suhtes<sup>14, 24</sup>.

Dendriitide peamised funktsioonid on teiste neuronitega seostumine ja sünaptilise bioelektrilise signaali vastuvõtt<sup>1</sup>.

### **Sünaptiline pilu ja potentsiaalide vahe**

Kahe neuroni jätked on omavahel ühenduses läbi 10–50 nm laiuse sünaptilise pilu<sup>10</sup>, millest pääsevad läbi  $< 0.1$  nm suuruselised vee molekulid ning on moodustunud ionide kontsentratsioonigradient.

### **Akson**

Kesknärvisüsteemi rakkude aksonid on mähitud spiraalselt müeliiniga, mis käitub valgulise isolaatorkihina<sup>1</sup>. Demüeliniseeruvad haigused, mille puhul esineb müeliinkihi hõrenemine, võivad väljenduda ka EEG-s<sup>15</sup>.

Kui me arvestame, et mööda aksonit edastatav bioelektriline signaal (närvimpulss) sõltub vahendaja funktsionaalsetest iseärasustest, siis aksonit on võimatu vaadelda ideaalse juhtmena, milles leviks elektrisignaal valguskiirusel.

Aksoni membraan võimaldab edastada närvimpulsi ehk aktsioonipotentsiaali. Võrreldes passiivselt edastatavate elektriliste signaalidega, aktsioonipotentsiaal ei nõrgene vahemaa kasvades, vaid on fikseeritud suuruse ja kestvusega signaalid<sup>24</sup>.

Informatsioon on kodeeritud individuaalsete neuronite võnkesagedustesse, neuronite jaotuses ja impulssi indutseerivate neuronite rohkuses. Rakud, mis on võimelised indutseerima ja edastama närvimpulsse on erutatava membraaniga<sup>23</sup>.

Kui rakk, mis on erutatava membraaniga, ei genereeri parasjagu närvimpulsse, siis on rakul puhkepotentsiaal. Aktsioonipotentsiaal on aga vastand – toimub membraani seesmise poole positiivseks muutumine võrreldes välise poolega ühe tuhandiku sekundi jooksul<sup>10</sup>.

#### 1.1.4. Molekulaarsed alused

Puhke- ja aktsioonipotentsiaali mõistmiseks ning kvantiseerimiseks on vaja uurida närviimpulsi tekke ja ülekande eest vastutava keskkonna molekulaarseid aluseid.

Membraani- ja aktsioonipotentsiaali eest vastutavad veelahused membraani sees- (tsütosool) ja väljaspool (rakuväline vedelik). Vee molekul on polaarne (dipool), seega lahustab teisi polarseid molekule, vahendades ionide (katioonide ja anioonide) teket lahuses<sup>1</sup>.

Passiivne ionide transport rakust sisse- ja välja toimub läbiioonkanalite, mõjutatuna kontsentratsioonigradiendist ja elektriväljast. Aktiivse ionitransporti eest vastutavad rakumembraani ioonpumbad<sup>23</sup>.

Ioonkanalid lasevad valitud ionidel passiivselt difundeeruda kiiresti mööda elektri- ja kontsentratsioonigradiende, samal ajal kui ioonpumbad töötavad vahetpidamata kasutades ka ATP energiat, et hoida kontsetnratsioonigradiende, liigutades aeglaselt ioone<sup>23</sup>. Tähtsaim aktiivse transpordi mehhanism on Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-pump, mis praktiliselt kõigil rakkude plasmamembraanidel viib Na<sup>+</sup> rakust välja ja toob K<sup>+</sup> rakku sisse, tagades sellega intratsellulaarruumis Na<sup>+</sup> väikese ning K<sup>+</sup> suure kontsentratsiooni. Ioonpumpade tööna saavutatud Na<sup>+</sup> kontsentratsioonigradiendi membraanil rakendatakse rakkudes informatsiooni elektriliseks edastamiseks, aga ka teiste aktiivsete transpordimehhanismide käigus hoidmiseks ja raku mahu reguleerimiseks<sup>23</sup>.

Summaarne ionide liikumine kõrgema kontsentratsiooniga piirkonnast madalama kontsentratsiooniga piirkonda on kirjeldatav difusioonina, mis toimub mööda kontsentratsioonigradiendi<sup>28</sup>. Summaarset ionide liikumist indutseerib ka elektriväli, mis esineb kõikide laetud kehade juures kui laengutele mõjuvate jõudude interaktsiooniväljana. Tulemusena tekitab ionide suunatud liikumine ehk elektrivool vastaslaengu suunas.

Elektrivoolu tugevuse määravateks asjaoludeks osutuvad potentsiaalide vahe ehk pinge ning takistus. Pinge ( $U$ ) kasvamisel suureneb elektrivool ( $I$ ) ning väheneb takistus ( $R$ ) Ohmi seaduse (1) kohaselt:

$$I = \frac{U}{R} \quad (1)$$

Seega ionide liikumine läbiioonkanalite sõltub difusiooni gradiendist ja potentsiaalide vahest membraanist sees ja väljaspool.

#### **Membraanipotentsiaali ioonilised alused**



Membraanipotentsiaal ( $V_m$ ) on pinge ükskõik mis momendil läbi neuroni membraani<sup>1</sup>.

Potentsiaalide vahe mis võrdsustab ionide kontsentratsiooni gradiendi oniooniline tasakaal ( $E_{ioon}$  kus E – ingl k *equilibrium* e. tasakaal), mida saavutatakse, kui difusioonilised ja elektrilised jõud on vastassuunalised ning võrdsustatud ja summaarne ionide liikumine läbi ionipumba katkeb.

Seega erinevatele ionidele erineva massi ja laengu tõttu mõjuvad erineva suurusega elektrilised jõud ning ioonilise tasakaalu potentsiaalide vahe varieerub erilaenguliste osakeste seas<sup>5</sup>.

Tasakaalupotentsiaali negatiivne või positiivne olemus sõltub iooni tüübist ja kontsentratsiooni gradiendist. Anioonide suurema kontsentratsiooni saavutamise tsütosoolis on tasakaalupotentsiaal negatiivne, kationidega vastupidi.

Füüsikalise keemia printsiipidest on tuletatud Nernsti võrrand valemiga (2) kirjeldatud kujul, mille kaudu on võimalik leida iga iooni tasakaalupotentsiaali  $E_{ioon}$ . Arvestatakse iooni laengu, temperatuuri, ja ekstra- ning intratsellulaarse ionide kontsentratsiooni suhtega, kus R - universaalne gaasikonstant (8.314J/(K\*mol)), F - Faraday konstant (96485 C/mol), T – absoluutne temperatuur (kelvinites), z – iooni laeng,  $[ioon]_o$  - iooniline kontsentratsioon väljaspool rakumembraani,  $[ioon]_i$  - iooniline kontsentratsioon tsütosoolis. Seega sõltub tasakaalupotentsiaal  $E_{ioon}$  logaritmilisel kujul ionide ekstra- ja intratsellulaarsete kontsentratsioonide suhtest.

$$E_{ioon} = 2.303 \frac{RT}{zF} \log \frac{[ioon]_o}{[ioon]_i} \quad (2)$$

Aktsioonipotentsiaal on tasakaalupotentsiaali (puhkepotentsiaali) vastupidine nähtus, kus membraani sisemus muutub positiivselt laetuks, mis indutseerub membraani depolariseerumise lävendi ületamisega<sup>5</sup>.

Aktsioonipotentsiaali genereerimise kiirus sõltub kestva depolariseeruva elektrivoolu ulatusest, tekitades erineva ulatuse puhul erineva sagedusega signaale. Seega raku aktsioonipotentsiaali genereerimise sagedus määrab depolariseeruva voolu ulatuste<sup>1</sup>.

Tüüpiline kiirus on 10 m/s. 2 ms on tüüpiline kestvus. Püramiidrakkude puhul tekib algselt tugev signaal ja siis aeglustub, sõltudes nende morfoloogilisest erinevusest<sup>1</sup>.

#### ***1.1.4.1. Prootonite difusioon***

77 – 78% terve aju koostisest on vee molekulid. Magnetresonantstomograafia (MRT) mõõdetav signaal pärineb põhiliselt vesiniku aatomi tuuma (prootoni) pöörlemisest, mis on vee molekuli koostisosaks. Prootonite difusioon on MRT mõõdetava signaali distributiivsus aju pinnaühikul<sup>1</sup>.

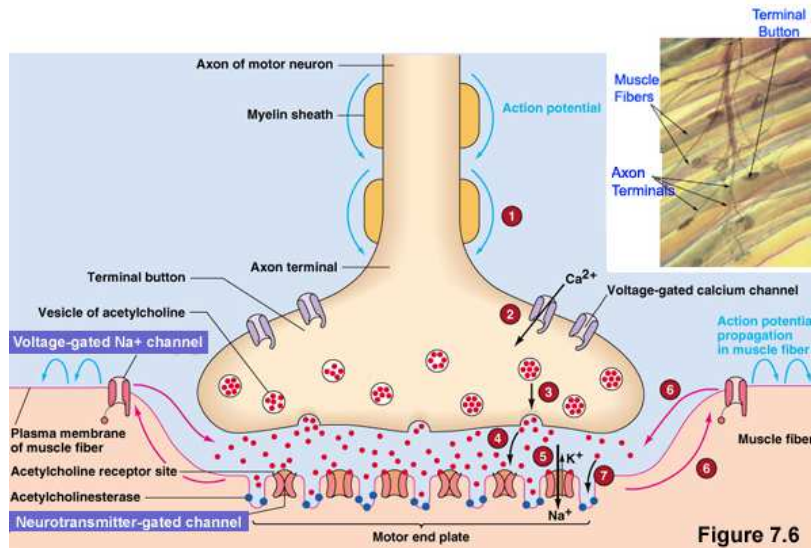
#### ***1.1.4.2 Aktsioonipotentsiaal ja postsünaptilised kortikaalsed potentsiaalid***

Aktsioonipotentsiaalile järgnevad postsünaptilised juhtivuse muutused, mis mõjutavad uue aktsioonipotentsiaali tekkimise tõenäosust. Postsünaptilisi potentsiaale, mis suurendavad postsünaptilise aktsioonipotentsiaali tekke tõenäosust, nimetatakse erutuspotentsiaalideks, ja neid, mis vähendavad seda, nimetatakse inhibitoorseteks potentsiaalideks<sup>22</sup>.

Mõlemad potentsiaalid väljenduvad EEG lainete kuju muutuses. Kortikaalse potentsiaali salvestamine toimub kõige paremini koljupiirkonnast, kus vastav kortikaalne piirkond aktiveerub. Kortikaalsed potentsiaalid näitavad aktiivsust suure neuronite hulga kohta, seejuures peegeldades ka muutusi alakortikaalsetes piirkondades<sup>4</sup>.

EEG-s kasutatakse sünaptilisi inhibitoorseid potentsiaale, mis sujuvad sissepoole rakku (rakuväliselt või –siseseelt) teistesse raku piirkondadesse naatriumi või kaltsiumikanalite kaudu sünaptilises pilus, mille signaali või stimulatsiooni vahendajaks on neurotransmitteri kemikaal. Lihtsustamise mõttes arvestame kõige enam levinuma neurotransmitteriga, atsetüülkoliiniga (ACh+).<sup>17</sup>

## The Neuromuscular Junction



Joonis 5. Atsetüülkoliini difusioon sünaptilises pilus. Pildil on kujutatud aktsioonipotentsiaali edastav akson ja signaali vastuvõttev postsünaptiline lihasrakk. Sarnane protsess toimub ka ajus. (Allikas: Neuroscience: Exploring the Brain, Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso, 2006)

Inhibitoorsed potentsiaalid on võrreldes EEG terviklainetega väikesed. Nende nähtavat suurst on võimalik parandada signaali ühtlustamise protsessi kaudu, mille põhimõtted on kirjeldatud peatükkides 3.3 ja 3.4. Kujunenud ühtlustatud potentsiaalid on olulised, sest nad on kestvuselt pikemad kui aktsioonipotentsiaalid eraldi ja vastutavad enamuse EEG signaali kujule.

## 2. AJU-UURINGUD

### 2.1. MAGNETRESONANTSTOMOGRAAFIA (MRT)

Magnetresonantstomograafia (edaspidi MRT) on võimalik tänu kudede rohkele veesisaldusele ja vee molekuli koostisesse kuuluvate vesiniku aatomite magnetilistele omadustele magnetvälja mõjupiirkonnas<sup>1</sup>.

Magnetdipool prootoni kui positiivselt laetud osakese liikumisel tekib alati magnetväli. Seega igat pöörlevat prootonit võib kujutada magnetkompassi nõelana – magnetdipoolina<sup>29</sup>.

MRT on üldine tehnika, mida võib kasutada kindlate aatomite arvu hulga määramiseks erinevates keha piirkondades. MRT-st on saanud oluline tööriist neuroteaduses mitteinvasiivse meetodina detailsete närvisüsteemi piltide saamiseks, eelkõige ajust<sup>1</sup>.

MRT-s on rasv- ja ajukoos paiknevad vesiniku aatomid kvantifitseeritud<sup>1</sup>. Füüsikalisest perspektiivist, vesiniku aatomi asetamisel magnetvälja, saab vesiniku aatom, mis koosneb ainult ühest prootonist, olla kahes seisundis: madalenergeetilises seisundis ja kõrgenergeetilises seisundis. Seega prootonite suure hulga puhul ajus on palju erinevates seisundites vesiniku aatomeid<sup>1</sup>.

### 2.1.1. Metoodika

MRT pildi kuvamise põhimõte rajaneb vesiniku aatomite seisundi muutmises, mille protsessi võib jaguneda vastavateks etappideks<sup>1</sup>:

4. Vesiniku aatomid neelavad energiat elektromagnetilisest lainest (e. raadiosignaali), mida suunatakse läbi pea mis on positsioneeritud suure magneti pooluste vahele. Kui raadiosignaali on seatud õigele sagedusele e. resonantsisagedusele, prootonid madalenergeetilises seisundis neelavad signaalilt energiat ja lähevad üle kõrgenergeetilisse seisundisse. Resonantsisagedusliku raadiosignaali katkestamisel pöörduvad prootonid tagasi madalenergeetilisse seisundisse, kiirgates omakorda teatud sagedusel raadiovastuvõtja poolt registreeritavat raadiosignaali. Mida tugevam signaal, seda rohkem vesiniku aatomeid on magnetpooluste vahel.
5. Tihedalt paiknevaid vesiniku aatomite registreerimine ruumis tulenevalt proportsionaalsest vastavusest prootonite kiirgava energia sageduse ja magnetvälja tugevuse vahel.
6. Magnetgradiendi orienteerimine erinevatest koljule vastavatest nurkadest ja seeläbi vesinikukoguse mõõtmine.

Prootonite difusioon on osakeste spontaanne, Browni liikumine (soojusliikumine) kõrgema kontsentratsiooniga piirkonnast madalama kontsentratsiooniga piirkonda, mis toimub mööda kontsentratsioonigradiendi<sup>28</sup>.

Browni liikumise puhul osakeste liikumine on juhuslik, osakesed on pidevas liikumises ning põrkuvad teineteisega, jätkudes ka kontsentratsiooni ühtimisel<sup>28</sup>.

Difusiooni kirjeldab Ficki seadus (3) kus difundeeruvate osakeste voog on võrdeline kontsentratsioonigradiendiga, võrdetegur  $D$  on difusioonkoefitsient ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ),  $J$  – difundeeruvate osakeste voog läbi kujuteldava pinna<sup>28</sup>.

$$J = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (3)$$

Difusioon-kuvamise põhimõte<sup>28</sup>:

1. Vaadeldakse ergastatud kihti veemolekulidega

2. Rakendatakse difusioongradienti
3. Ergastakse  $180^\circ$  raadiosagedusliku pulsiga
4. Rakendatakse uuesti difusioongradienti
5. Saadud signaali tugevus iseloomustab difusiooni ulatust

Mida suurema liikuvusega on veemolekulid, seda nõrgema signaali saadakse, mida väiksem on difusioon, seda tugevama signaali saadakse (kujutisel paistab heleda piirkonnana).

Difusioon-kaalutud kuvamisel kasutatakse difusiooni mõõtmiseks difusioonigradiente, mida rakendatakse kolmes koordinaatsuunas (x,y,z). Selle abil on võimalik arvutada iga piksli kohta numbriline suurus mis iseloomustab keskmist difusiooni *Apparent Diffusion Coefficient*-ina ehk edaspidi *ADC*-na<sup>28</sup>. *ADC* kaardistusel loetakse kindlaid meetodeid kasutades müra tühiseks ja näidatakse teavet ainult difusiooni kohta. *ADC* kaardil (funktsionaalse *MRT* pildil) on kujutatud tõkestatud difusioon tumedana, vaba difusioon heledana (vt. Lisa 1). *ADC* kaardil väljendatakse difusiooni  $\text{mm}^2/\text{s}$  või  $\text{cm}^2/\text{s}$ , seejuures normaalses ajus on *ADC* väärtus ligikaudu  $10 - 5 \text{ cm}^2/\text{s}$  ning difusioonidistsants on  $5\text{-}15 \mu\text{m}/40 \text{ ms}$  jooksul<sup>28</sup>.

### **2.1.2. Füüsilised alused**

Magnetdipooli võib omakorda ette kujutada vektorina, millel on kindel suund. Tugevasse magnetvälja asetatult asetuvad prootonite magnetdipoolid paralleelselt suure magneti jõujoontega, kusjuures osa neist on pärisuunaliselt, osa aga vastassuunaliselt. Kuna pärisuunalisi on veidi ( $0,00007\%$ ) rohkem, siis kudede summaarne magneetumine on samuti pärisuunaline<sup>29</sup>.

Üksikute prootonite pöörlemistelg keerleb ümber kujutletava vertikaaltelje teatud kindlal nn. Larmor'i sagedusel. See sagedus sõltub otseselt magnetvälja tugevusest – mida tugevam on ümbritsev magnetväli, seda kõrgem on Larmor'i sagedus<sup>29</sup>. Prootonite magnetdipoolide kallet saab suurendada raadiosagedusliku võnkumise ergutusimpulsi (*RFpulse*; *radio frequency impulse*) abil.

Selle sagedus peab ühtima Larmor'i sagedusega. Tekitades eri piirkondades veidi erineva suurusega magnetvälja (magnetvälja gradiendi) ning kasutades erineva sagedusega impulsse on võimalik kallutada koos vaid teatud uuringukihil olevate magnetdipoolide pöörlemistelgi<sup>29</sup>.

*MRT* aparadi mähises registreeritakse kõikide ümbrusse jäävate prootonite liikumine, mistõttu ei ole võimalik öelda, kust täpselt signaal pärineb. Ruumilise informatsiooni jaoks (mitmemõõtmelise kujutise registreerimiseks) on vajalik prootonite grupe eristada. Selleks

kasutatakse magnetvälja gradiente<sup>29</sup>. Gradiendi muutmist võib kasutada ka vastuvõtumähises signaali tekitamiseks<sup>29</sup>:

1. Magnetvälja gradiendiga valitakse uuringukiht ning samaaegse 90-kraadise ergutusimpulsiga (ingl k. *excitation pulse*) viiakse selles uuringukihis prootonite spinnid (magnetiline impulsimoment) magnetväljaga risti.
2. Faasigradiendiga tagatakse piki x-telge magnetdipoolide eri faasis võnkumiste tekkimine.
  - a. Tekitatakse lühiajaline magnetvälja gradient, mistõttu mõne aja vältel pöörlevad magnetdipoolid erineva sagedusega – osa dipooli “läheb ette”, osa “jääb taha”. Faasigradiendi lõppemisel pöörlevad kõikide prootonite spinnid võrdse sagedusega, kuid erinevates faasides
  - b. Faaside erinevus sõltub faasigradiendi impulsi pikkusest ja tugevusest.
3. Piki keha y-telge tekitatav võnkumissageduse erinevus saadakse magnetvälja gradiendi abil, samaaegselt registreeritakse magnetdipoolide võnkumisest tekkinud signaal (ingl k. *echo*), mis koosneb eri sagedusega ning eri faasides olevatest võnkumistest.

Enamasti on fMRT-uuringutes esimeseks ülesandeks lokaliseerida aju aktiivsuskeskused. Selleks tuleb registreerida kogu aju MRT-kujutised. Funktsionaalse MRT tulemuste eelhindamine toimub magnetresonantstomograafi juhtpuldi monitoril, kasutades tomograafi süsteemset tarkvara. Täpsemaks kvantitatiivseks analüüsiks saadetakse kogutud andmed eraldi tööjaama. Selliseks analüüsiks on välja töötatud mitmeid programme, millest tuntuimad on *Analysis of Functional Neuroimages* (AFNI), *Statistical Parametric Mapping* (SPM), *Brain Voyager* ja *FMRIB Software Library* (FSL). Nendes programmides kasutatavad andmetöötluse ja analüüsi protseduurid on üldiselt sarnased, erinedes vaid mõnede matemaatiliste meetodite ja kasutajaliidese poolest<sup>16</sup>.

Esmalt toimub andmete ruumiline ja ajaline eeltöötlus, mis hõlmab kujutiste joondamist, võttes arvesse pea võimalikke nihkeid ja pöördeid seeria jooksul ning signaali triivi, seejärel normeerimist etteantud templaadi alusel ning silumist. Pärast seda toimub andmete statistiline analüüs, mis eeldab disainimudeli (aktivatsiooni paradigma) kirjeldamist oodatavate kontrastsustega, kujutiste subtraktsiooni ja mudeli sobitamist, nt SPMi puhul parameetrilise statistilise mudeli rakendamist iga vokslile, kasutades mitmest regressioonanalüüsi meetodit. Selle tulemusena leitakse etteantud usaldusnivool statistiline parameetriline kaart, millele järgneb funktsionaalsete ja

anatomiliste andmete integreerimine ja funktsionaalse MRT-kujutiste esitus kahe- või kolmemõõtmelisel kujul<sup>16</sup>.

## 2.2. KASUTUSALAD

1990. aastate algusest on funktsionaalset MRT-d kasutatud nii kliinilistes kui ka teaduslikes uuringutes peaaegu aktivatsioonialade lokaliseerimiseks. Kliinilistes uuringutes võimaldab fMRT lokaliseerida tähtsaid keskusi ajus enne neurokirurgilist operatsiooni, et vältida nende vigastust operatsiooni käigus, samuti saab fMRT abil jälgida aju funktsionaalset plastilisust seoses rehabilitatsiooniga mitmesuguste ajukahjustuste korral<sup>16</sup>.

Teadusuuringutes on funktsionaalset MRT-d eelkõige kasutatud spetsiifiliste kortikaalsete funktsioonide uurimiseks keerukate neuropsühholoogiliste katsemudelite abil. Alates 2007. a on tehtud funktsionaalse MRT-uuringuid Tartus TÜK radioloogiakliinikus<sup>16</sup>.

## 3. ELEKTROENTSEFALOGRAAFIA (EEG)

Elektroentsefalograafia (edaspidi EEG) on neuraalse aktiivsuse salvestus, mida teostatakse elektroodide paigutamisel pähe. Salvestuse puhul on tegemist elektrivälja potentsiaalidega, fikseerides suurte neuronite rühmituste genereeritud elektrivälja. Elektroodidest tulenevat signaali võimendatakse ja summeeritakse erinevatest kanalitest (elektroodide strateegilistest paigutuskohadest)<sup>10</sup>.

EEG lained tulenevad püramiidrakkude sünaptilistest erutus- ja inhibitoorsetest potentsiaalidest, mis tekivad kortikaalsetes neuronites rakuvälise elektrivoolu vertikaalsel ajukoore läbimisel<sup>4</sup>. Aktsioonipotentsiaaliga seotud rakuvälise elektrivoolu salvestamine oleks EEG elektroodidega võimatu, sest neid iseloomustab suur kiirus, asünkroonsus ja väike intensiivsus. Valdav enamus EEG signaalist on sünaptiline, sest sellest tulenev signaal on aeglasem ja pikemaajalisem, kui aktsioonipotentsiaalist teoreetiline signaal<sup>24</sup>.

Rakuvälise sünaptilise elektrisignaali olemus võimaldab elektroodidel elektrivälja hõlpsamini määrata, võimaldades tuletada sünaptilises pilus toimuvaid protsesse.

Eristatakse kolme tüüpi elektroentsefalograafiat<sup>1</sup>:

1. Spontaanne aktiivsus
2. Stimuleeritud erutuspotentsiaalid
3. Bioelektrilised sündmused üksikneuronites

Uuringus kasutatakse sünaptilise ergutuse voolu pingete mõõtmist sünaptilises pilus püramiidikujuliste neuronite dendriitide vahendusel ajukoos, defineerituna spontaanse aktiivsuse elektroentsefalogrammina. Elektrilise signaal ükskõik millise dendriidi puhul on väike, ning signaal peab läbima mitmeid vedeliku- ja membraanikihte elektrodini jõudmiseks.

Spontaanse aktiivsuse EEG amplituud peanahalt võetuna on 100  $\mu$ V, ulatus 1 – 50 Hz. Kajastatakse pidevat ajutööd rahulikkus ärkveloleku seisundis ilma spetsiaalse välise stimulatsioonita<sup>4</sup>.

MRT määrab funktsionaalseid, kudede morfoloogilisi muutusi, EEG määrab neuronite rühmituste bioelektrilise aktiivsuse intensiivsust ja sagedust. Ühendades mõlemat uurimismeetodit on võimalik laialtavaliselt uurida bioelektrilise aktiivsuse ja morfoloogiliste muutuste molekulaarset seost.

Salvestatud potentsiaalid kajastavad paljude püramidaalsete rakkude aktiivsust, mis on seatud teljedendriitidega paralleelselt, moodustades dipooltasandi. Tasandi üks poolus on suunatud ajukoore pinna suunas ja teine valgeaine suunas. Antud dipoolsuunitletus aga ei määra üksinda EEG laine märki (kas positiivne või negatiivne)<sup>4</sup>.

Salvestusi tehakse standardsete salvestusalade võrgustikust lähtudes. Salvestused kajastavad elektriliste potentsiaalide erinevust ehk pinget neuronite rühmituste vahel mis on elektrodidele kõige lähemal. Võrgustiku salvestused sisaldavad kokkuvõtvalt signaalikuju sageduse, pinge, morfoloogia ja topograafia analüüsi<sup>3</sup>.

Elektroode paigutatakse antud uuringus 10-20 süsteemis, kasutades anatoomilisi orientiire koljul. Salvestusalad on eraldatud 10% kuni 20% intervallidega elektroodi paigutuse määramiseks. Kliinilistes uuringutes kasutatakse minimaalselt 21 elektroodi, kasutades järgmisi tähistusi: Fp (frontopolaarne), F (frontaalne), T (temporaalne), O (kukal), C (tsentraalne), P (kiirusagar)<sup>4</sup>.

### 3.1. DÜSFUNKTSIONAALSUS

Fokaalses aju düsfunktsioonis avalduvad epileptilised pinged või eriliselt silmapaistvad mustrid. Edukaks ebanormaalse EEG tõlgendamiseks uuritakse normatiivi kriteeriumit. Kuigi normaalne EEG ei välista kliinilist diagnoosi, ebanormaalne leid EEG-s võib toetada või viidata kliinilise diagnoosi olemasolule<sup>4</sup>.



### 3.2. AJULAINETE A EGLUSTUMINE JA MORFOLOOGILISED MUUTUSED

Üldist lainete aeglustumist defineeritakse normaalse tagapoolse aktiivsuse aeglustumisena tavalisest alfa rütmi sagedusest ehk 8 Hz on suurema väärtusega kui aeglustunud signaal<sup>5</sup>.

Aeglustumise aste määrab ajukoore düsfunktsionaalsuse taset. Vahelduvate aeglustunud lainete purskeid esineb tavaliselt delta rütmi ulatuses, mis on polümorfseid ja võivad olla rütmilised<sup>4</sup>.

Morfoloogiliste muutuste juures EEG kajastab ebanormaalseid ajukoore funktsioone, väljendudes ebakorrapärastes ja –tavalistes ajulainetes.

Vahelduv, segane teeta laine on ärkvelolekus tüüpiline noorukite seas. Kuid mida aeglasema sagedusega, kõrgema amplituudi ja suurema püsivusega teetalaine, seda tõenäolisem on tegu ebanormaalsusega<sup>7</sup>.

Üldistatud lainete aeglustumine kajastab ebaspetsiifilisi ebanormaalsusi, osutades kahepoolsele ajukoore funktsiooni häirumisele morfoloogiliste muutuste puudumisel või vähesel ulatusel. Vahelduvate, segaste teetalainete progressioon üldistatud lainete aeglustumise puhul on iseloomustatav koheselt segaste vahelduvate teetalainetega, mille ebanormaalsuse võimalikkus suureneb vahelduvuse aeglustumise püsivusega ja teetalainete aeglustumine asendub delta sagedustega<sup>4</sup>.

### 3.3. METOODIKA

Seotakse erinevaid sätteid võimendile sõltuvalt signaali tugevusest ja tüübist mis puutub kliinilise diagnostika ja eksperimentaalse määramise printsiipidesse. Elektroodide takistust hoitakse 100 ja 5000 oomi vahel<sup>1</sup>.

### 3.4. SIGNAALITÖÖTLUS

EEG signaalide töötlemiseks on loodud palju algoritme. Lähenemisviisid sisaldavad aja-domeeni analüüsi, sageduse-domeeni analüüsi ja ruumilise domeeni analüüsi ning mitmetasandilist töötlust. Antud töö signaalid on haigla tingimuste tõttu esitatud aja-domeenis (koos müratöötusega), kuid paljud EEG masinad on võimelised teostama sageduste analüüsi Fourieri transformatsiooni abil, või sisaldavad visualisatsiooniprogramme EEG topograafide koostamiseks<sup>3</sup>.

Aja-domeeni analüüsi käigus korraldatakse stimulatsioon ja iga käigu juures salvestatakse EEG. Iga stimulatsiooni kordusega sünaptiline potentsiaal tekitab kindla intervalli järel peale stimulatsiooni. Aluseks olev EEG võib näidata positiivset või negatiivset kõrvalekallet erinevates proovides potentsiaali initsiatsiooni aja suhtes<sup>3</sup>.

Sünaptilisi potentsiaale ühtlustatakse müra signaali töötlemise kaudu automaatselt konkreetsete algoritmidega, kus suvaline, ajutine EEG lainete seostamine stiimulusega põhjustab lainete tühistust, samal ajal kui vajalikud sündmusseosega potentsiaalid summeeruvad<sup>24</sup>.

### 3.5. KASUTUSALAD

EEG-d kasutatakse teaduslike uuringute sooritamiseks, haiglates aga dementsuse, unehäirete, epilepsia, ajukahjustuste, entsefaliidi ja ajukasvajate diagnoosiks ning eelkirurgilisteks uuringuteks<sup>18</sup>.

## 4. EKSPERIMENTAALNE OSA

### 4.1. HÜPOTEES

Entsefaliidi, ajukasvajate jt haiguste puhul, kus esinevad patoloogilised muutused ajukoes, on vaatlusalustes täheldatud muutusi EEG-s kui ka MRT-s. MRT kujutistes väljenduvad muutused tähistavad vee molekulide liikuvuse takistavust. Kui sünaptiline pilu, mille läbimõõt on 10 – 50 nm, majutab endasse palju vee molekule, mis on < 0.1 nm suuruselt, ja EEG mõõdab sünaptilisi potentsiaale, siis vee molekulide (MRT kontekstis prootonite) liikuvust takistavate häirete puhul mõjutab see ioonide jaotust sünaptilises pilus ja selle kaudu ka elektrisignaali tugevust.

### 4.2. METODOLOOGIA

Antud töös vaadeldakse entsefaliidi, ajukasvajate jt juhtumite korral prootonite difusiooni ja EEG muutusi, võrreldes neid teaduskirjanduses sätestatud normiga EEG ja ADC väärtuste jaoks. Kokku analüüsiti 20 anonüümseid vaatlusaluseid juhtumeid, mille puhul oli mingi aja jooksul sooritatud nii MRT kui ka EEG uuringud. Patoloogilised muutused, mida oli võimalik MRT-ga vaadelda ebakorrapärase ADC mõõtmiseks, esinesid vaid 5/20-st vaatlusalustest juhtumitest. Statistika väljatoomine antud valimiga oleks vähesse tähtsusega, kuid peatükis 5.4 kirjeldatud teoreetilis-matemaatilist meetodit on võimalik suuremates uuringutes rakendada.

### 4.3. PROTOKOLL

a) Uurimistöö teostamiseks kasutati anonüümseid tulemusi EEG ja MRT uuringutest, eelnevalt läbiviidud Põhja Eesti Regionaalhaigla neuroloogide ja radioloogide poolt. EEG oli kasutatud valmisgraafikutena ja MRT andmed toorete (töötlemata, sisendiks kõlbavate) kujutiste näol. Bioelektrisignaalide pingest väärtusi loeti graafikult ning ADC väärtusi määrati väljaõpe alusel MRT tarkvaraga töötlemata kujutistelt. Urijal oli 20 juhtumit, mille puhul oli

teostatud EEG ja MRT uuringud ning nende seast leidis vaid 5 juhtumit patoloogiliste muutustega ajukoes. Ülejäänud vaatlusalustel esinesid ADC ja EEG normaalväärtused. Kõik vaatlusalused olid ühes vanusegrupis (70 – 80 a. vanused).

b) Lähtuvalt punktist a), EEG andmete analüüsimiseks potentsiaalide vahe ehk pinge  $U$  saamiseks erinevates piirkondades ja erinevatel ajahetkedel puudus vastav juurdepääs, sest tegu oli valmisgraafikutega\*, mitte toore andmestikuga, mida on võimalik EEG analüüsi jaoks mõeldud programmidega töödelda spetsiifiliste ja täpsete pinge väärtuste saamiseks. Vaatamata piiravale asjaolule, oli uurijale kättesaadav lisaks valmisgraafikule EEG uuringute kokkuvõtted iga vaatlusaluse juhtumi kohta, kus oli märgitud ajas keskmine EEG maksimaalne amplituud pingena  $U$ . Neid väärtusi registreeriti töös kasutatavate pinge väärtustena.

*\*Neuroloogide poolt teostatud EEG on läbiviidud kinniste silmadega vaatlusalustel.*

c) MRT kujutiste analüüs ADC väärtuste saamiseks oli teostatud uurija poolt kõrgkvalifitseeritud radioloogi juhendamisel. ADC väärtusi määrati programmide *Functool* ja *AW 4.0, GE Medical Systems* abil, valides kujutise pealt patoloogilise muutusega piirkonna ja registreerides vastava ADC väärtuse.

d) Punktides b), c) saadud andmeid kasutati peatükis 5.4 kirjeldatud EEG ja MRT teoreetilise ühildumise matemaatilise meetodi proovimiseks. Saadud andmeid ja olemasolevaid parameetreid teisendati SI-ühikuteks. Arvutused olid teostatud püütoni programmeerimiskeeles kirjutatud programmiga. Tulemused on väljatoodud tabelis 1 peatükis 5.5.

#### 4.4. MATEMAATILINE MEETOD EEG JA MRT TEOREETILISEKS ÜHILDUMISEKS

Kahe neuroni vahel asuv sünaptiline pilu tekitab ionide kontsentratsioonigrandiendi koos seda läbivate veemolekulidega, mille difusiooni on võimalik mõõta MRT-ga ning EEG vastutab sünapsis edastatava signaali pinge väärtuste saamise eest.

EEG-l ilmnevaid eripäraseid potentsiaalide vahe mõõtmisi korreleeriti MRT kujutistelt mõõdetud difusiooni koefitsiendiga vastavas piirkonnas.

Sünapsis tekkiva potentsiaalide vahe ja vee molekulide difusiooni (mõõdetuna prootonite difusioonina  $ADC$ ) suhestumist kirjeldati läbi kohandatud Nernsti võrrandi ja Ficki seaduse, kus algsest Nernsti võrrandist on ionide kontsentratsioonigradient nüüd sünaptilist pilu käsitlev.

Ficki seaduse järgi on difundeervate osakeste voog võrdeline kontsentratsioonigradiendiga, kus võrdetegur  $D$  on difusioonikoefitsient (antud uuringus  $ADC$ ,  $\text{cm}^2/\text{s}$ ),  $J$  – difundeervate osakeste voog läbi kujuteldava pinna ja  $\frac{\partial C}{\partial x}$  – kontsentratsioonigradient.

Nernsti võrrandis on vastavalt konstant 2.303 teisendustegur naturaallogaritmist kümnendlogaritmi,  $R$  - universaalne gaasikonstant ( $8.314\text{J}/(\text{K}\times\text{mol})$ ),  $F$  - Faraday konstant ( $96485\text{ C/mol}$ ),  $T$  – absoluutne temperatuur (kelvinites),  $z$  – iooni laeng,  $[ioon]_o$  - iooniline kontsentratsioon väljaspool rakumembraani,  $[ioon]_i$  – iooniline kontsentratsioon tsütosoolis, tasakaalupotentsiaal  $E_{ioon}$ . Füsioloogias kasutatakse Nernsti võrrandis olevat suurust  $z$  ehk ionide laengu või elektronide moolide arvuna, mis kehtib ainult ühetüübiliste ionide puhul. Arvutuste lihtsustamiseks sünaptilises pilus arvestame atsetüülkoliini ( $ACh$ ) polüatoomsete katioonide laenguga  $z = +1$ .

Nernsti võrrand originaalkujul kirjeldab aksoni bioelektrilist signaali, kuid selle kohandamine sünaptilise pilu kirjeldamiseks võimaldab praktilist rakendust.

$$E_{ioon} = 2.303 \frac{RT}{zF} \log \frac{[ioon]_o}{[ioon]_i} \quad \text{Nernsti võrrand originaalkujul (1)}$$

$$J = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad \text{Ficki seadus originaalkujul (2)}$$

Võrdsustame difusiooni gradienti Nernsti võrrandist ja Ficki seadusest, kus sünaptilises pilus difundeervate vee molekulide seostumine ionidega moodustub kontsentratsioonigradiendi (I):

$$\frac{\partial C}{\partial x} = \frac{[ioon]_o}{[ioon]_i} = \delta \quad \text{(I)}$$

Ning Nernsti võrrand ja Ficki seadus omandavad vastava kuju (II), (III):

$$E_{ioon} = 2.303 \frac{RT}{zF} \log \delta \quad \text{(II)}$$

$$J = -D\delta \quad \text{(III)}$$

Difundeervate osakeste voog  $J$  Ficki seadusest (III) on elektrolüütiliste omaduste ja suunatud

liikumise tõttu kirjeldatav elektrivooluna ja tasakaalupotentsiaal  $E_{ioon}$  Nernsti võrrandist

(II) pingena  $U$ ,  $E_{ioon} = U$ , mis on omavahel seoses (VII) läbi tuletuskäikude (IV - VI):

$$U = 2.303 \frac{RT}{zF} \log \delta \quad (IV)$$

$$\log \delta = \frac{U}{2.303 \frac{RT}{zF}} \quad (V)$$

$$\delta = 10^{\frac{U}{2.303 \frac{RT}{zF}}} \quad (VI)$$

$$J = -D * 10^{\frac{U}{2.303 \frac{RT}{zF}}} \quad (VII)$$

Tuletatud valem (VII) kirjeldab sünaptilises pilus tekkiva elektrivoolu eksponentsiaalset sõltuvust membraanide vahelisest elektrilise pinge ja Nernsti võrrandist tuletatud omaduste (gaasikonstandi, absoluutse temperatuuri korrutise ning ionide arvu ja Faraday konstandi korrutise jagatise ja teisendusteguri korrutise) suhtest ning vee molekulide ja nendega seostunud ionide difusioonist koefitsiendina.

#### 4.5. MATEMAATILISE MEETODI RAKENDAMINE JA ANDMETE ANALÜÜS

Tabelis 1 on esitatud 5. vaatlusaluste juhtumite tulemused, kus ilmnesid MRT prootonite difusiooni uuringute käigus patoloogilised muutused ajukoes, mis takistasid või suurendasid vee molekulide liikuvust antud piirkonnas.

Antud vaatlusaluste difusioonikoefitsienti  $ADC$  võrreldi EEG-ga mõõdetud sünaptilise potentsiaalide vahega  $U$ . Uuringute käigus ilmnes, et vaatlusalustel juhtumitel on võrreldes difusioonikoefitsiendi normiga ( $0.89 \text{ mm}^2/\text{s}$ ) aeglustunud prootonite difundeerumine, tervete vaatlusaluste potentsiaalide vahe normiga võrreldes ( $40 \mu\text{V}$ ) 4/5-st esineb nõrgem sünaptiline pinge ning ajurütm devieerub normaalsest alfarütmist ( $8 \text{ Hz}$ )  $\pm 1-4 \text{ Hz}$  võrra.

Sünaptilises pilus suunatult liikuvate ionide ja nendega seostunud veemolekulide voo kiirus  $J$  on vastassuunaline ja erineb 4/5 vaatlusalustel juhtumitel märgatavalt mõõdetud  $ADC$  väärtusest. Tulemustest võib järeldada, et vee molekulide liikuvuse takistatavuse puhul võib häiruda bioelektriliste signaalide edasikanne sünapsites, kusjuures vee molekulide difundeerumine mõjutab ionide liikumise kiirust kuni  $\pm 6 \times 10^7$  ühikut.

Tingitud valimi väikesest suurusest on tulemuste statistiline olulisus ja statistiline  $p$ -väärtus teisejärguline. Antud töö põhieesmärgiks oli eelkõige EEG ja MRT andmete matemaatilise ühildusmeetodi kirjeldamine. Saadud andmete graafikud 1 ja 2 on väikese valimi tõttu väheinformatiivsed, kuid graafik 2 võimaldab ennustada eksponentsiaalset tendentsi. Analüüsi on vajalik korrata suurema valimiga statistilise olulisuse määramiseks ja kirjeldatud matemaatilise meetodi täpsuse kontrollimiseks.

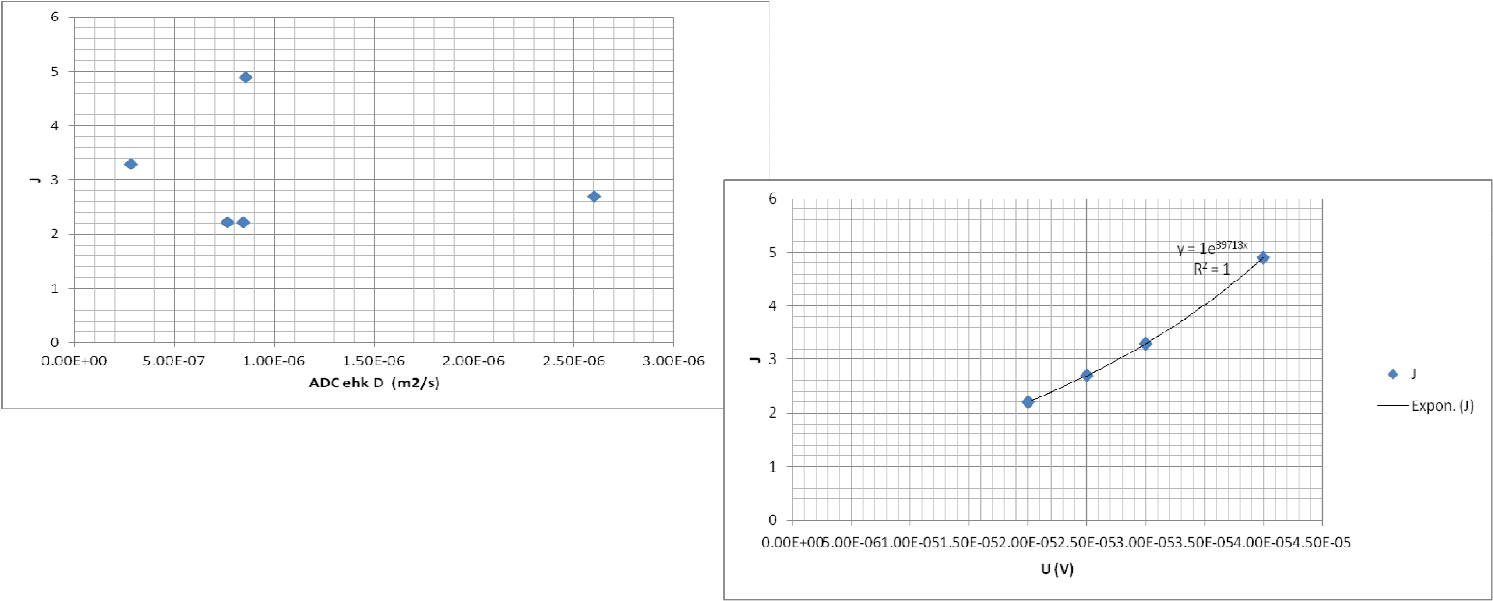
Lisa 1 näitab terve vaatlusaluse EEG andmeid valmisgraafikuna ning Lisa 2 sisaldab terve ja patoloogiliste muutustega vaatlusaluste MRT kujutisi, millest loeti andmeid.

| Vaatlusalune | ADC<br>( $\text{m}^2/\text{s}$ ) | U<br>(V) | Ajur<br>ütm | J                     |
|--------------|----------------------------------|----------|-------------|-----------------------|
| 1            | 2,6E-06                          | 25E-03   | 8 Hz        | -<br>2.69883522488578 |
| 2            | 8,56E-07                         | 40E-03   | 4 Hz        | -<br>4.89646647471791 |
| 3            | 7,62E-07                         | 20E-03   | 5 - 6 Hz    | -<br>2.21279550759146 |
| 4            | 8,45E-07                         | 20E-03   | 8 - 10 Hz   | -<br>2.21279542459146 |

|   |        |     |      |                  |
|---|--------|-----|------|------------------|
|   | 2,79E- | 30E |      | -                |
| 5 | 06     | -03 | 9 Hz | 3.29163831653097 |

Tabel 1. Märgitud on viie patoloogiliste muutustega vaatlusaluste juhtumite *ADC* mõõtmised piirkondadest, kus vee molekulide difusioon oli märgatavalt takistatud ja vastavate piirkondade EEG andmed ja peatükis 5.3 kirjeldatud matemaatilise meetodi abil saadud *J* väärtused

Graafik 1. Graafikul on kujutatud *ADC* väärtused abtsissteljel ja *J* väärtused ordinaatteljel. Spontaanselt hajutatud tulemuste põhjal on võimatu ennustada tulevikutendentsi *ADC* ja *J* väärtuste sõltuvuse osas.



Graafik 2. Graafikul on kujutatud pinge *U* väärtused abtsissteljel ja *J* väärtused ordinaatteljel. Tulemused on eksponentsiaalses sõltuvuses.

## KOKKUVÕTE

Funktsionaalne magnetresonantstomograafia (fMRI) võib demonstreerida vee molekulide difusiooni (mõõdetud prootonite difusiooni koefitsiendina) hallaines, seejuures kahjustunud koes on suurem tõenäosus muutliku, normist kõrvalekalduva difusiooni suhtes. Vee molekulid pääsevad ka kergesti läbi sünaptilise pilu, kus toimuv bioelektrisignaali ülekanne vastab enamusele elektroentsefalograafia (EEG) signaali kujule. EEG abil võib ka määrata sünaptilise potentsiaalide vahe tähendusi aju piirkondadest, kus on veemolekulide liikuvus takistatud.

Antud uurimuse eesmärk oli uurida vee anisotroopse difusiivsuse ja bioelektrilise signaali tugevuse omavahelist sõltuvust neuronite vahel ajukoes, kirjeldades edaspidi ka võimaliku sõltuvuse matemaatilist seost.

Uuriti patoloogiliste muutustega ajukoe mõju anisotroopse difusiooni ja selle mõju bioelektrilise signaali tugevusele. Prootonite difusiooni koefitsiente ja bioelektriliste signaalide pingeid mõõdeti patoloogiliste ajukoe muutustega vaatlusaluste peal, võrreldes andmeid vastavate muutujate teaduskirjanduses sätestatud normaalväärtustega kvantitatiivse analüüsi saavutamiseks.

Pingete väärtusi EEG-st korreleeriti prootonite difusiooni andmetega MRT-st, adapteerides Ficki seadust ja Nernsti võrrandit, võrdsustamaks iooni- ja veemolekulide (mõõdetuna prootonitena) kontsentratsioonigradiente. Töös pakutakse mudelit difundeerivate osakeste, nii ionide kui ka veemolekulide, voolukiiruse ja bioelektrilise signaali pinge vahelise sõltuvuse kalkuleerimiseks.

Töös esitatud mudel näitab, et veemolekulide ja ionide kokkupõrkest tuleneva voo liikumise kiirus sünaptilises pilus on eksponentsiaalses sõltuvuses bioelektriliste signaalide pingega.

EEG ja MRT integreerumine on vajalik selleks, et samaaegne signaalide saamine võimaldaks teostada kliinilisi uuringuid palju suurema täpsuse ja efektiivsusega. Senised MRT ja EEG uuringuid samaaegset teostamist võimaldavad integratsioonimeetodid esitavad suuri väljakutseid MRT-skänneri ja EEG-ga seotud müra tõttu<sup>27</sup>. Edaspidise metodoloogilise arengu mõttes peetakse mikroskoopilise tasandi uuringuid võimalikult väga kasulikeks, mis seoks matemaatiliselt membraanivoolu, energia metabolismi ja hapniku transporti veres<sup>27</sup>.



Antud uurimistöö keskendub samuti bioelektrisignaali mikroskoopilisel tasandil toimuvate protsesside mõistmisele, püüdes integreerida EEG ja MRT andmeid samadest piirkondadest.

Edaspidistes samasugustes uuringutes oleks suurema valimiga võimalik kontrollida antud töös väljatöötatud matemaatilise mudeli täpsust ja kirjutada ka arvutiprogramm, mis simuleeriks ionide ja nendega ühinenud veemolekulide voogu võrreldes MRT-lt saadud ADC väärtustega. Selline lähenemine võimaldaks visualiseerida sünaptilises pilus toimuvat palju täpsemini, ennustades ka erinevatest ADC väärtustest tulenevaid EEG-l mõõdetavaid bioelektrilisi pingeid.

## VIITED

1. Neuroscience: Exploring the Brain, Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso, 2006 Lippincott Williams & Wilkins, lk. 75 – 167; 685 - 617
2. Diagnosis and treatment of viral encephalitis, A. Chaudhuri, P. G. E. Kennedy, Postgrad Med Journal 2002; lk. 78:575–583
3. EEG Signal Processing, Saeid Sanei, J.A Chambers, 2007 John Wiley & Sons, lk. 35
4. Handbook of EEG Interpretation, William O. Tatum, Aatif M. Husain, Selim R. Benbadis, Peter W. Kaplan, 2008 Demos Medical Publishing Ltd., lk. 1 – 60
5. Ions in the Brain, George G. Somjen, Oxford University Press 2004, lk. 15
6. EEG and Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Patients with Acute Limbic Encephalitis, Angélica Lizcano, Luciana Carriço, Patrícia Barbosaa, Maria Imaculada Carvalhoa, Clarissa Yasudab, Maria Augusta Montenegroa, Marilisa Guerreiroa, Carlos Guerreiroa, Fernando Cendes, Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology 2011; lk. 17(4):133-139
7. Seeley R.R, Stephens T.D, Tate P. Anatomy and Physiology, Mosby, 1995, lk. 586, 116-17, 853-4, 1174
8. University of Rochester Medical Center. Imaging Sciences (Radiology) <http://www.urmc.rochester.edu/smd/Rad/MRPerfInst.pdf> (2015)
9. University of California, Davis, CA, USA. E. G Jones. Cerebral Cortex <http://brain.phgy.queensu.ca/pare/assets/Circuits2b.pdf> (Elsevier 2004)
10. Koepen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition (C) 2008 Mosby, an

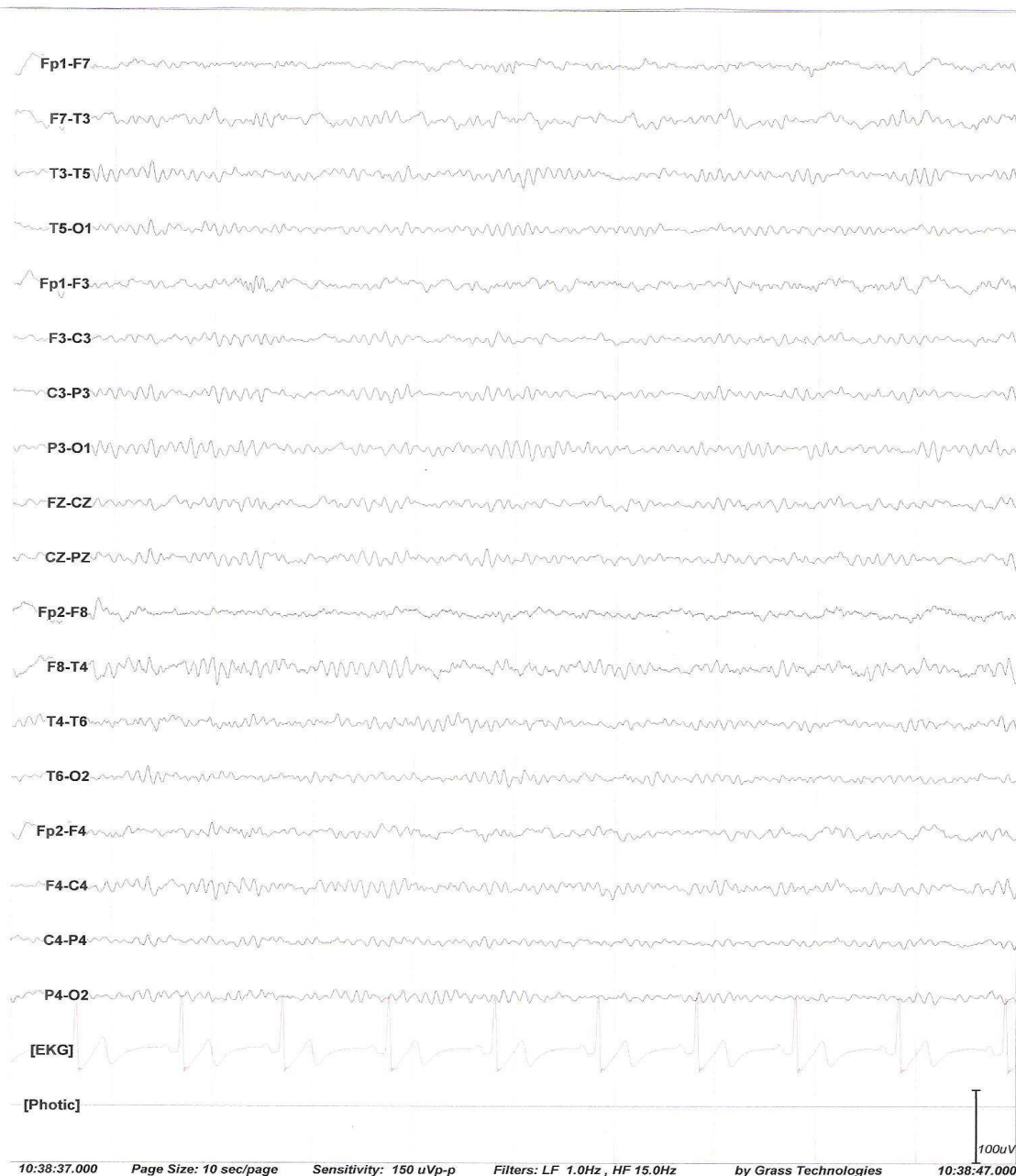
imprint of Elsevier, Inc.

11. PubMed (US National Library of Medicine). Early MR diffusion and relaxation changes in the parahippocampal gyrus precede the onset of spontaneous seizures in an animal model of chronic limbic epilepsy. Parekh MB, Carney PR, Sepulveda H, Norman W, King M, Marcei TH.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394745> (2010 Elsevier)
12. University of Washington Faculty Web Server. Brain Facts and Figures. Erich H. Chudler, PhD.  
<http://faculty.washington.edu/chudler/facts.html>
13. PubMed (US National Library of Medicine). The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: a review. Peters A.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501200> (2002)
14. Human Neurophysiology. CNS Clinic Jordan. The Synapse.  
<http://www.humanneurophysiology.com/synapse.htm> (2007)
15. Oxford Journals. Clinical Infectious Diseases. Demyelinating Encephalitis. Philip A. Mackowiak, John F. Chardos, Davey Smith, Scott Letendre.  
<http://cid.oxfordjournals.org/content/36/10/1332.full> (2003)
16. Ajakiri „Eesti arst“. Funktsionaalne magnetresonantstomograafia. Tiit Tomberg, Kalle Kepler, lk 44-51.  
<http://ojs.utlib.ee/index.php/EA/article/viewFile/10627/5812> (2009)
17. UC San Diego. Integrated Systems Neuroengineering. BENG 221 Mathematical Methods in Bioengineering. Diffusion of Acetylcholine in the Synaptic Cleft. Thomas Hagan, Matt Janssen, Ryan LaCroix, Nate Vacanti, Kevin Vincent.  
<http://www.isn.ucsd.edu/courses/beng221/problems/2010/project1.pdf>  
(29.11.2010)
18. NHS UK. EEG: Why it should be done.  
<http://www.nhs.uk/Conditions/EEG/Pages/Why-it-should-be-done.aspx>  
(2014)
19. Chambers dictionary of science and technology. Edinburgh: Chambers. lk. 312. Walker, Peter (1999)

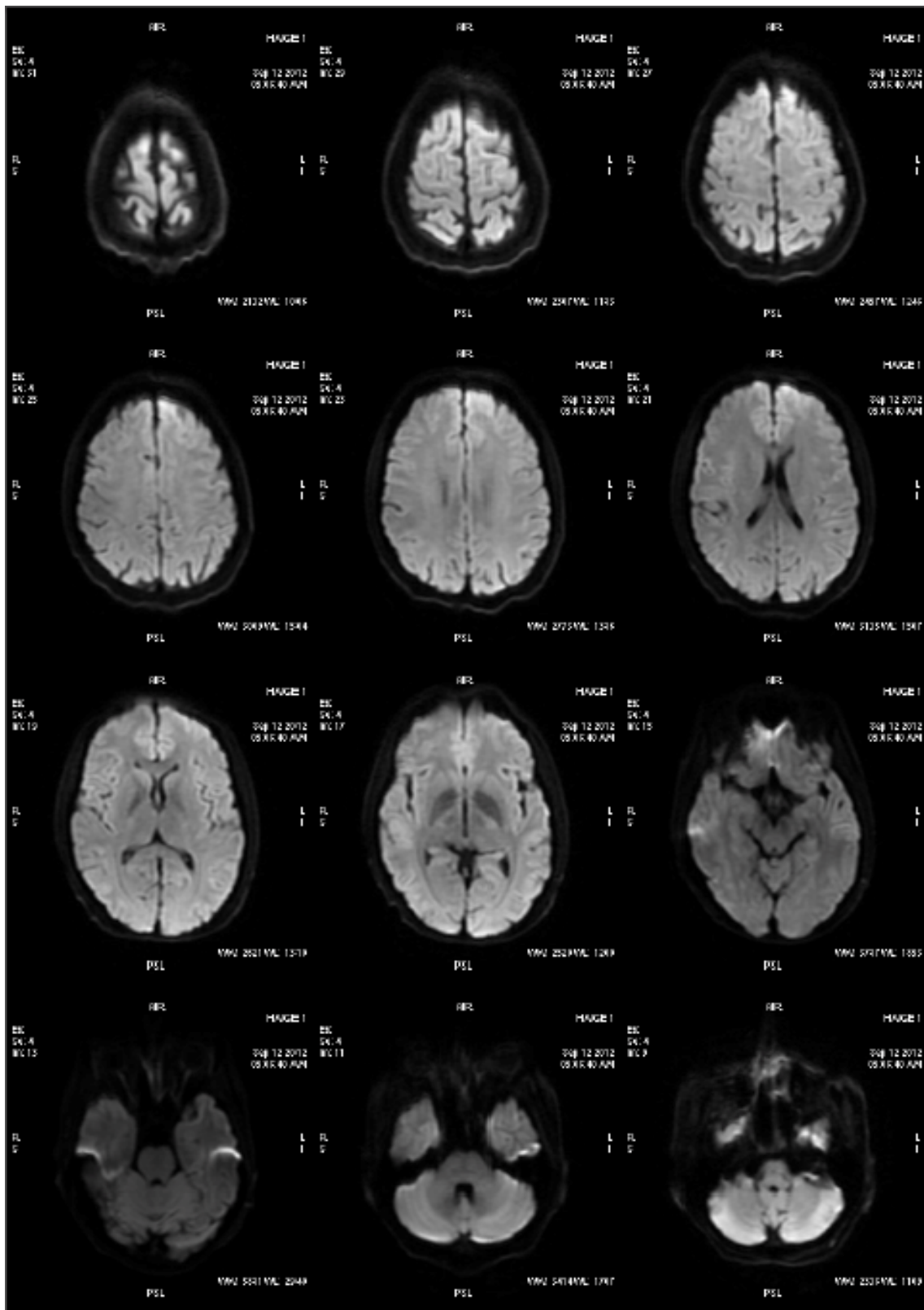
20. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33 (3) lk. 325–40. G. Buzsáki (2002)
21. Hippocampal theta rhythm: a tag for short-term memory. *Hippocampus* 15 (7): lk. 923–35. Vertes, RP (2005)
22. NCBI, Sunderland, Sinaeur Associates. Neuroscience. II väljaanne. pt. 5-6. Dale Purves, George J Augustine, David Fitzpatrick, Lawrence C Katz, Anthony-Samuel LaMantia, James O McNamara, ja S. Mark Williams. (2001)
23. „Inimese füsioloogia“, R. F Schmidt, G. Thews, Tartu 1997, Tartu Ülikooli füsioloogia instituut. lk 135, 172
24. Cellular-synaptic Generation of EEG Activity. Center for Molecular and Behavioral Neuroscience, Rutgers, the State University of New Jersey. G. Buzsáki, R. D. Traub, T. Pedley
25. Diffusion abnormalities in patients with Wernicke encephalopathy. M.J. Doherty, MD, N.F. Wason, MD, K. Uchino, MD, D.K Hakkam, MD, S. C. Cramer, MD. Department of Neurology, Department of Radiology, University of Washington, Seattle; and Department of Neurology, University of Texas at Houston. (2001)
26. Diffusion- and Perfusion-Weighted MR Imaging in a Patient With Acute Demyelinating Encephalomyelitis. Johannes Bermarding, MD, PHD, Jürgen Brain, PHD, Hans-Christian Koennecke, MD. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 15:96-100 (2002)
27. Integration of EEG/MEG with MRT and fMRI in Functional Neuroimaging. Zhongming Liu, Lei Ding, Bin He. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine: The Quarterly Magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society*, 25(4): 46-53 (2006)
28. Ettekanne „Difusioon-kaalutud kuvamise alused“, Sven Telliskivi, Roki Viidik, Andrus Paats. Eesti Radioloogia Ühing  
[http://www.ery.ee/uploads/files/r\\_viidik\\_mrt\\_difusioon.pdf](http://www.ery.ee/uploads/files/r_viidik_mrt_difusioon.pdf) (2008)
29. „MRT konspekt radioloogia residentidele: üldpõhimõtted“ Rainer Uibo, SA Tartu Ülikooli Kliinikum.  
[http://www.kliinikum.ee/radioloogia/images/stories/oppetoo/residentuur/residentuuri\\_konspektid/MRT\\_kujutise\\_tekitamine.pdf](http://www.kliinikum.ee/radioloogia/images/stories/oppetoo/residentuur/residentuuri_konspektid/MRT_kujutise_tekitamine.pdf) (2006)

LISA  
NORMAALNE  
EEG

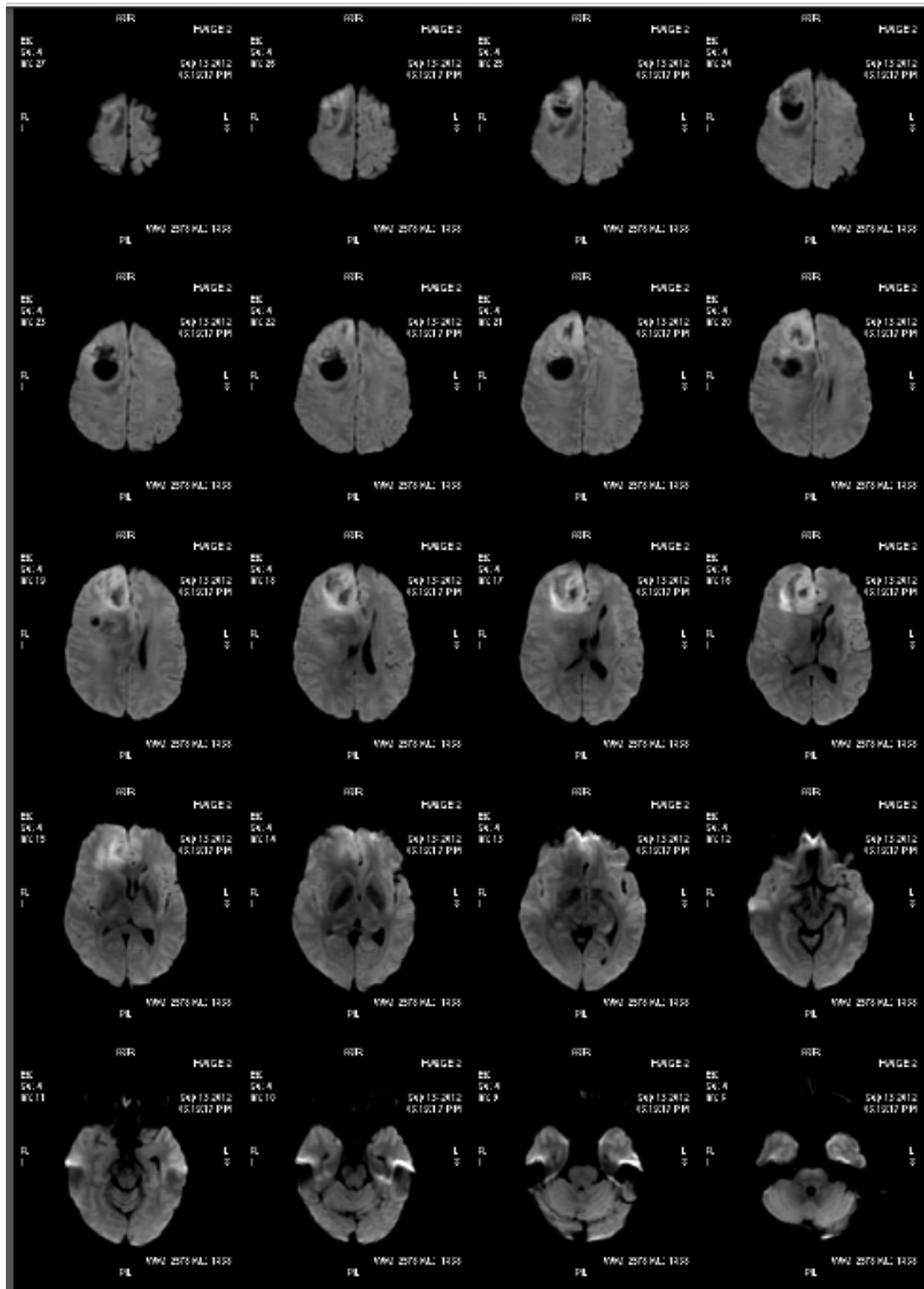
1



## LISA 2 NÄIDISED MRT UURINGUTEST



Normaalne, patoloogiliste muutusteta vaatlusaluse aju



Patoloogilise muutustega vaatlusaluse aju. Reas 1-2 ülevalt alla on näha musta tooniga ümarat piirkonda, kus asub koe funktsionaalne muutus. Piirkond paistab tumedana aeglustunud prootonite difusiooni tõttu.