

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 vesinikute liikumist ajukudedes, mis magnetvälja mõjuta on käsitletavad vee molekulidena. Difusiooni koefitsiendi (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 koefitsiendi ulatuslikku muutlikkust kasvajate, entsefaliidi ja kesknärvisüsteemi rakkude demüeliniseeruvate häiretega patsientide puhul^{25,26}, mille põhjust pole üheselt teada.

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

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 ülevaatlilik 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 veres²⁷. 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 närvirakku⁹. Antud töös keskendutakse suuraju koostisosa toimivate protsesside uurimisele, seega peaaju teised üksused on ebaolulisuse tõttu ainult ülevaatlilikult loetletud.

Peaaju koosneb järgmistest peamistest osadest⁷:

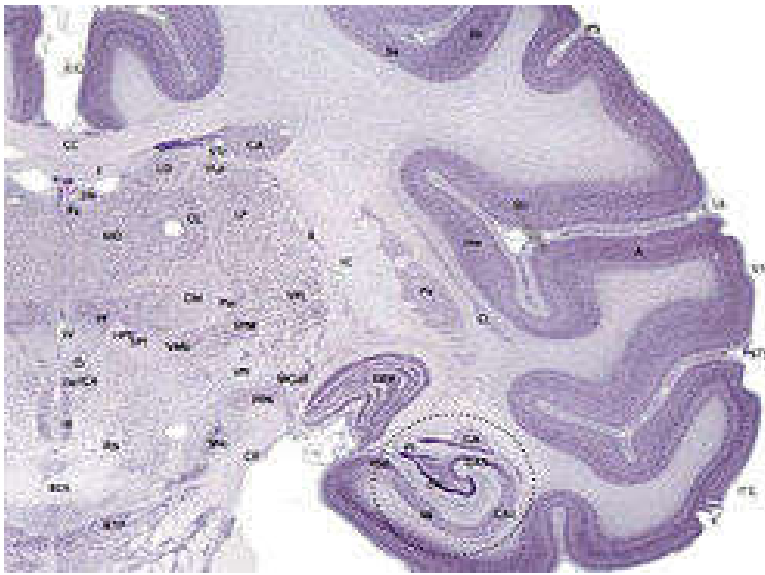
- Suuraju (ld cerebrum, telencephalon)
- Vaheaju (ld diencephalon)
- Keskaju (ld mesencephalon)
- Sild (ld pons) ja väikeaju (ld cerebellum)
- Piklikaju (ld medulla oblongata).
- Ajutüve moodustavad keskaju, sild ja piklikaju.

Ajukoort liigendatakse eelkõige väiksemateks alaüksusteks (sagarateks ja nendega ühenduses olevaid piirkondi) ning seejärel mitmeid sagaraid hõlmavateks osadeks (korteksiks), eristades omakorda ka vasakut ja paremat ajupoolkera⁷.

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 funktsioone²³.

Ajukoore ehituse ja anotoomilise kaardistuse mõistmine võimaldab teostada EEG uuringuid ja võrrelda EEG ja MRT andmeid. Mitte-invasiivsetes EEG uuringutes kasutatakse ajukoore kaardistust ja ajukoore närvirakkude signaale¹.

Arvukad vaod liigendavad suuraju koore sagarikeks, sagarateks ja lõhedega eraldatud kääruks⁷.



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 kaudu⁷. Külgmise lõhe sees on teine sagar, mida nimetatakse ajusaareks (*insula*). Kuklasagarat moodustab ajukoore kokkupuutepiirkond ajutüvega²³.

Hipokampaalne moodustis asetseb kuklasagaras ja pole ajupinnalt nähtav, kuid mängib olulist rolli MRT uuringutes epilepsia tingitud põletikuliste nähtuste määramisel¹¹.

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

moodustised vahendavad bioelektrilisi signaale hipokampaalse nideme kaudu, mis asub mõhnkehast allpool⁷.

Suurajukoore sagarate peamised funktsioonid

Suurajukoore spetsiifilisi funktsioone seostatakse mõlema ajupoolkera erinevate sagaratega.

- Otsmikusagar

Peamine otsmikusagara funktsioon on motoorne käitumine. Bilateralsed lesioonid, mis näitavad funktsionaalseid muutuseid MRT uuringutes, esinevad sagedamini otsmikusagara piirkonnas¹. 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 pidurdus²³.

- Kiirusagar

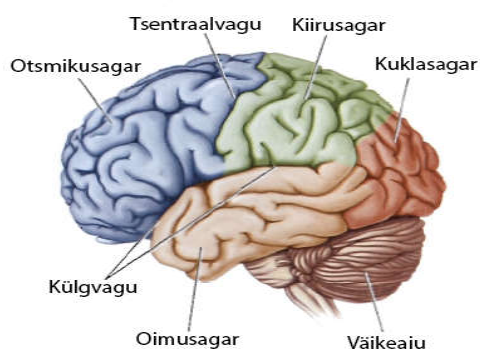
1. Vastutab peamiselt sensoorse informatsiooni vastuvõtu ja töötlemise eest¹ ja võimaldab ka paralleelselt sooritada erinevaid ülesandeid ja vastutab liigutuste kooskõlastamise eest²³.

- Kuklasagar

2. Kuklasagara peamine funktsioon on visuaalse informatsiooni töötlemine ja vastuvõtt¹. Kuklasagara kahjustused põhjustavad näiteks hallutsinatsioone ja vaatevälja defekte²³.

- 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 õpiprotsesside ja mälu säilitamises^{1,23}.



Joonis 2. Peaaju 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 neokorteksiks²³. 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 eelnevate põlvkondadelt mis pidasid neokorteksit imetajate evolutsiooni erikarakteristikuks.²³

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.²³

Neokorteksile iseloomulikud närvirakutüübid panustavad kõige rohkem EEG signaali kujunemisele¹, seega järgnevalt kirjeldatakse vaid neokorteksi rakutüüpe.

Rakutüübid neokorteksis

Neokorteksis eristatakse kuus erinevat põhilist rakutüüpi, kuid peamised on püramiidrakud ja tähekujulised rakud^{1, 23}.

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 valgeainesse⁷. 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 liigutusi⁴. Püramiidrakkudel on oluline roll ka ajukoores üksteisest kaugel paiknevate neuronite ja ajukoore piirkondade talitluse koordineerimisel⁷.

Tähekujulised rakud moodustavad üle 50% koore rakkude üldhulgast¹². Neid iseloomustavad lühikesed aksonid, mis ei ulatu hallaine piiridest väljapoole. Nende peamisteks funktsioonideks on aferentsete impulsside vastuvõtt, erutuse ülekande naaberneuronitele ning püramiidrakkude talitluse integreerimine¹.

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 olemasolust¹.

Vastavalt laine võnkesagedusele, liigendatakse ajurütmid nelja rühma (alfa, beeta, delta ja teeta). Ajurütmide klassifitseerimine võimaldab eristada ebakorrapäraseid EEG signaale normatiivile vastavatest signaalidest⁴.

Alfarütm

Kui terve ärkvel täiskasvanu on rahuolekus suletud silmadega, domineerivad EEG salvestuste võnkesagedused kiiru- ja kuklasagaralt võetuna 8 ja 13 Hz vahel¹².

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-und¹⁹.

Teetarütm

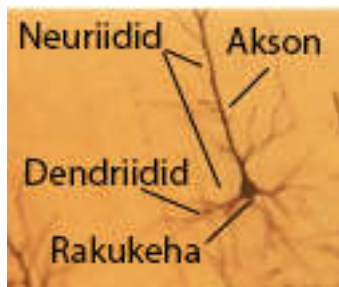
4–7 Hz, kui inimene magab või on seotud mõningate lühimälu funktsioonidega, kui teetalained pärinevad hipokampusest²⁰. Võimalik, et teetalained on seotud ka navigatsiooni ja ruumitajuga²¹.

1.1.3. Neuronid

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 mm¹.

Neuron koosneb rakukehast ja temast eemalduvatest neuriitidest, mis jagunevad aksoniks ja dendriitideks¹.

Neuronid on rakukehast väljub üks akson ja mitmed dendriidid. Aksonit iseloomustab ühtne diameeter tervelt läbi tema pikkuse ning temast väljuvad täisnurga all mitmed harud¹.



Joonis 3. Neuronite 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 elektrodidega nõrgalt loetav, seega EEG on tundlik ainult sünaptilise elektrisignaali suhtes^{14, 24}.

Dendriitide peamised funktsioonid on teiste neuronitega seostumine ja sünaptilise bioelektrilise signaali vastuvõtt¹.

Sünaptiline pilu ja potentsiaalide vahe

Kahe neuronite jätked on omavahel ühenduses läbi 10–50 nm laiuse sünaptilise pilu¹⁰, millest pääsevad läbi < 0.1 nm suurused vee molekulid ning on moodustunud ionide kontsentratsioonigradient.

Akson

Keskajurüüsteemi rakkude aksonid on mähitud spiraalselt müeliiniga, mis käitub valguse isolaatorkihina¹. Demüeliniseeruvad haigused, mille puhul esineb müeliinikihi hõrenemine, võivad väljenduda ka EEG-s¹⁵.

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 signaalid²⁴.

Informatsioon on kodeeritud individuaalsete neuronite võnkesagedustesse, neuronite jaotuses ja impulsi indutseerivate neuronite rohkuses. Rakud, mis on võimelised indutseerima ja edastama närvimpulsse on erutatava membraaniga²³.

Kui rakk, mis on erutatava membraaniga, ei genereeri parasjagu närvimpulsse, siis on rakk puhkepotentsiaal. Aktsioonipotentsiaal on aga vastand – toimub membraani seesmise poole positiivseks muutumine võrreldes välise poolega ühe tuhandiku sekundi jooksul¹⁰.

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 polaarsete molekule, vahendades ionide (katioonide ja anioonide) teket lahuses¹.

Passiivne ionide transport rakust sisse- ja välja toimub läbi ionikanalite, mõjutatuna kontsentratsioonigradiendist ja elektriväljast. Aktiivse ionitranspordi eest vastutavad rakumembraani ioonpumbad²³.

Ioonkanalid lasevad valitud ionidel passiivselt difundeeruda kiiresti mööda elektri- ja kontsentratsioonigradiende, samal ajal kui ioonpumbad töötavad vahetpidamata kasutades ka ATP energiat, et hoida kontsentratsioonigradiende, liigutades aeglaselt ioone²³. Tähtsaim aktiivse transpordi mehhanism on Na⁺-K⁺-pump, mis praktiliselt kõigil rakkude plasmamembraanidel viib Na⁺ rakust välja ja toob K⁺ rakku sisse, tagades sellega intratsellulaarruumis Na⁺ väikese ning K⁺ suure kontsentratsiooni. Ioonpumpade tööna saavutatud Na⁺ kontsentratsioonigradiendi membraanil rakendatakse rakkudes informatsiooni elektriliseks edastamiseks, aga ka teiste aktiivsete transpordimehhanismide käigus hoidmiseks ja raku mahu reguleerimiseks²³.

Summaarne ionide liikumine kõrgema kontsentratsiooniga piirkonnast madalama kontsentratsiooniga piirkonda on kirjeldatav difusioonina, mis toimub mööda kontsentratsioonigradiendi²⁸. Summaarset ionide liikumist indutseerib ka elektriväli, mis esineb kõikide laetud kehade juures kui laengutele mõjuvate jõudude interaktsiooniväljana. Tulemusena tekkib 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 läbi ionikanalite sõltub difusiooni gradiendist ja potentsiaalide vahest membraanist sees ja väljaspool.

Membraanipotentsiaali ioonilised alused

Membranipotentsiaal (V_m) on pinge ükskõik mis momendil läbi neuroni membraani¹.

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 läbiioonipumba katkeb.

Seega erinevatele ionidele erineva massi ja laengu tõttu mõjuvad erineva suurusega elektrilised jõud ning ionilise tasakaalu potentsiaalide vahe varieerub erilaenguliste osakeste seas⁵.

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.

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

Aksioonipotentsiaal on tasakaalupotentsiaali (puhkepotentsiaali) vastupidine nähtus, kus membraani sisemus muutub positiivselt laetuks, mis indutseerub membraani depolariseerumise lävendi ületamisega⁵.

Aksioonipotentsiaali genereerimise kiirus sõltub kestva depolariseeruva elektrivoolu ulatusest, tekitades erineva ulatuse puhul erineva sagedusega signaale. Seega raku aksioonipotentsiaali genereerimise sagedus määrab depolariseeruva voolu ulatuste¹.

Tüüpiline kiirus on 10 m/s. 2 ms on tüüpiline kestvus. Püramiidrakkude puhul tekib algselt tugev signaal ja siis aeglustub, sõltudes nende morfoloogilisest erinevusest¹.

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 pinnaühikul¹.

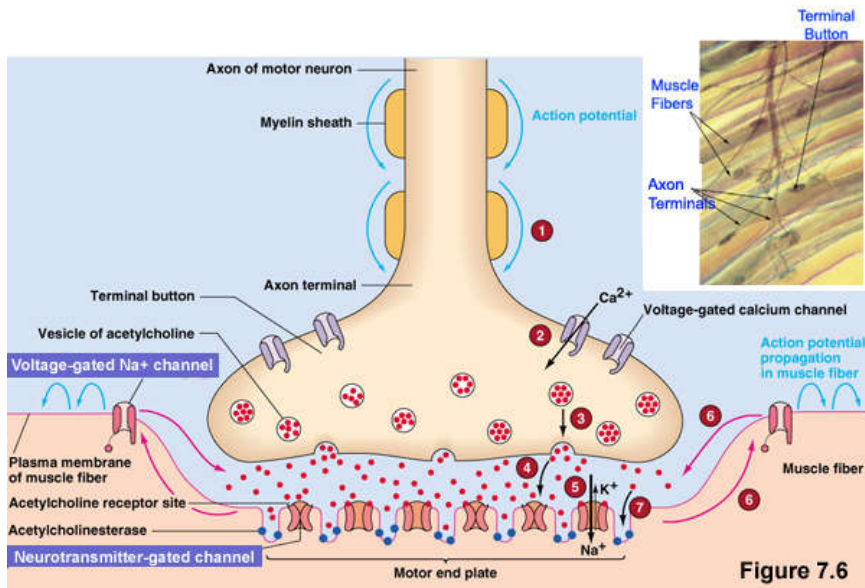
1.1.4.2 Aktsioonipotentsiaal ja postsünaptilised kortikaalsed potentsiaalid

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 potentsiaalideks²².

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 piirkondades⁴.

EEG-s kasutatakse sünaptilisi inhibitoorseid potentsiaale, mis sujuvad sissepoole rakku (rakuväliselt või –siselt) 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+).¹⁷

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 suurust 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 mõjupiirkonnas¹.

Magnetdipool prootoni kui positiivselt laetud osakese liikumisel tekib alati magnetväli. Seega igat pöörlevat prootonit võib kujutada magnetkompassi nõelana – magnetdipoolina²⁹.

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 ajust¹.

MRT-s on rasv- ja ajukoos paiknevad vesiniku aatomid kvantifitseeritud¹. Füüsilisest 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 aatomeid¹.

2.1.1. Metoodika

MRT pildi kuvamise põhimõtte rajaneb vesiniku aatomite seisundi muutmises, mille protsessi võib jaguneda vastavateks etappideks¹:

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 kontsentratsioonigradiendi²⁸.

Browni liikumise puhul osakeste liikumine on juhuslik, osakesed on pidevas liikumises ning põrkuvad teineteisega, jätkudes ka kontsentratsiooni ühtimisel²⁸.

Difusiooni kirjeldab Ficki seadus (3) kus difundeeruvate osakeste voog on võrdeline kontsentratsioonigradiendiga, võrdetegur D on difusioonkoefitsient (cm^2/s), J – difundeeruvate osakeste voog läbi kujuteldava pinna²⁸.

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

Difusioon-kuvamise põhimõtte²⁸:

1. Vaadeldakse ergastatud kihti veemolekulidega

2. Rakendatakse difusioongradienti
3. Ergastakse 180° 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 difusioonigradiende, 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*-na²⁸. *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 mm²/s või cm²/s, seejuures normaalses ajus on *ADC* väärtus ligikaudu 10 – 5 cm²/s ning difusioonidistants on 5-15 µm/40 ms jooksul²⁸.

2.1.2. Füüsikalised 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 pärisuunaline²⁹.

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 sagedus²⁹. 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 pöörlemistelgi²⁹.

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 gradiente²⁹. Gradiendi muutmist võib kasutada ka vastuvõtumahises signaali tekitamiseks²⁹:

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 “jäab 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 poolest¹⁶.

Esmalt toimub andmete ruumiline ja ajaline eeltöötlus, mis hõlmab kujutiste joendamist, 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 jaoks, 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 kujul¹⁶.

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 korral¹⁶.

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 radioloogiakliinikus¹⁶.

3. ELEKTROENTSEFALOGRAAFIA (EEG)

Elektroentsefalograafia (edaspidi EEG) on neuraalse aktiivsuse salvestus, mida teostatakse elektrodide paigutamisel pähe. Salvestuse puhul on tegemist elektrivälja potentsiaalidega, fikseerides suurte neuronite rühmituste genereeritud elektrivälja. Elektrodidest tulenevat signaali võimendatakse ja summeeritakse erinevatest kanalitest (elektrodide strateegilistest paigutuskohtadest)¹⁰.

EEG lained tulenevad püramiidrakkude sünaptilistest erutus- ja inhibitoorsetest potentsiaalidest, mis tekkivad kortikaalsetes neuronites rakuvälise elektrivoolu vertikaalsel ajukoore läbimisel⁴. Aktsioonipotentsiaaliga seotud rakuvälise elektrivoolu salvestamine oleks EEG elektrodidega 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 aktsioonipotentsiaalset teoreetiline signaal²⁴.

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

Eristatakse kolme tüüpi elektroentsefalograafiat¹:

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

Uuringus kasutatakse sünaptilise ergutuse voolu pingete mõõtmist sünaptilises pilus püramiidikujuliste neuronite dendriitide vahendusel ajukooses, 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 μ V, ulatus 1 – 50 Hz. Kajastatakse pidevat ajutööd rahulikkus ärkveloleku seisundis ilma spetsiaalse välise stimulatsioonita⁴.

MRT määrab funktsionaalseid, kudede morfoloogilisi muutusi, EEG määrab neuronite rühmituste bioelektrilise aktiivsuse intensiivsust ja sagedust. Ühendades mõlemat uurimismeetodit on võimalik laiaulatuslikumalt 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)⁴.

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, pinget, morfoloogia ja topograafia analüüsi³.

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)⁴.

3.1. DÜSFUNKTSIONAALSUS

Fokaalses aju düsfunktsioonis avalduvad epileptilised pinged või eriliselt silmapaistvad muustrid. Edukaks ebanormaalse EEG tõlgendamiseks uuritakse normatiivi kriteeriumit. Kuigi normaalne EEG ei välista kliinilist diagnoosi, ebanormaalne leid EEG-s võib toetada või viidata kliinilise diagnoosi olemasolule⁴.

3.2. AJULAINETE AEGLUSTUMINE JA MORFOLOOGILISED MUUTUSED

Üldist lainete aeglustumist defineeritakse normaalse tagapoolse aktiivsuse aeglustumisena tavalisest alfa rütmi sagedusest ehk 8 Hz on suurema väärtusega kui aeglustunud signaal⁵.

Aeglustumise aste määrab ajukoore düsfunktsionaalsuse taset. Vahelduvate aeglustunud lainete purskeid esineb tavaliselt delta rütmi ulatuses, mis on polümorfseid ja võivad olla rütmilised⁴.

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 ebanormaalsusega⁷.

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 sagedustega⁴.

3.3. METOODIKA

Seotakse erinevaid sätteid võimendile sõltuvalt signaali tugevusest ja tüübist mis puutub kliinilise diagnostika ja eksperimentaalse määratlemise printsiipidesse. Elektroodide takistust hoitakse 100 ja 5000 oomi vahel¹.

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 koostamiseks³.

Aja-domeeni analüüsi käigus korratakse 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 suhtes³.

Sünaptilisi potentsiaale ühtlustatakse mürast signaali töötlemise kaudu automaatselt konkreetsete algoritmidega, kus suvaline, ajutine EEG lainete seostamine stiimulusega põhjustab lainete tühistust, samal ajal kui vajalikud sündmusseosega potentsiaalid summeeruvad²⁴.

3.5. KASUTUSALAD

EEG-d kasutatakse teaduslike uuringute sooritamiseks, haiglates aga dementsuse, unehäirete, epilepsia, ajukahjustuste, entsefaliidi ja ajukasvajate diagnoosiks ning eelkirurgilisteks uuringuteks¹⁸.

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 ionide 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 vähese 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 pinge väärtusi loeti graafikult ning ADC väärtusi määrati väljaõpe alusel MRT tarkvaraga töötlemata kujutistelt. Uurijal oli 20 juhtumit, mille puhul oli

teostatud EEG ja MRT uuringud ning nende seast leidis vaid 5 juhtumit patoloogiliste muutustega ajukoos. 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 kontsentratsioonigradiendi 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 difundeeruvate osakeste voog võrdeline kontsentratsioonigradiendiga, kus võrdetegur D on difusioonikoefitsient (antud uuringus ADC , cm^2/s), J – difundeeruvate osakeste voog läbi kujuteldava pinna ja $\frac{\partial C}{\partial x}$ – kontsentratsioonigradiend.

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 C/mol), T – absoluutne temperatuur (kelvinites), z – iooni laeng, $[ion]_o$ - iooniline kontsentratsioon väljaspool rakumembraani, $[ion]_i$ – 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 kationide laenguga $z = +1$.

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

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

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

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

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

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

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

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

Difundeeruvate 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 pingest 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 ajukoos, mis takistasid või suurendasid vee molekulide liikuvust antud piirkonnas.

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

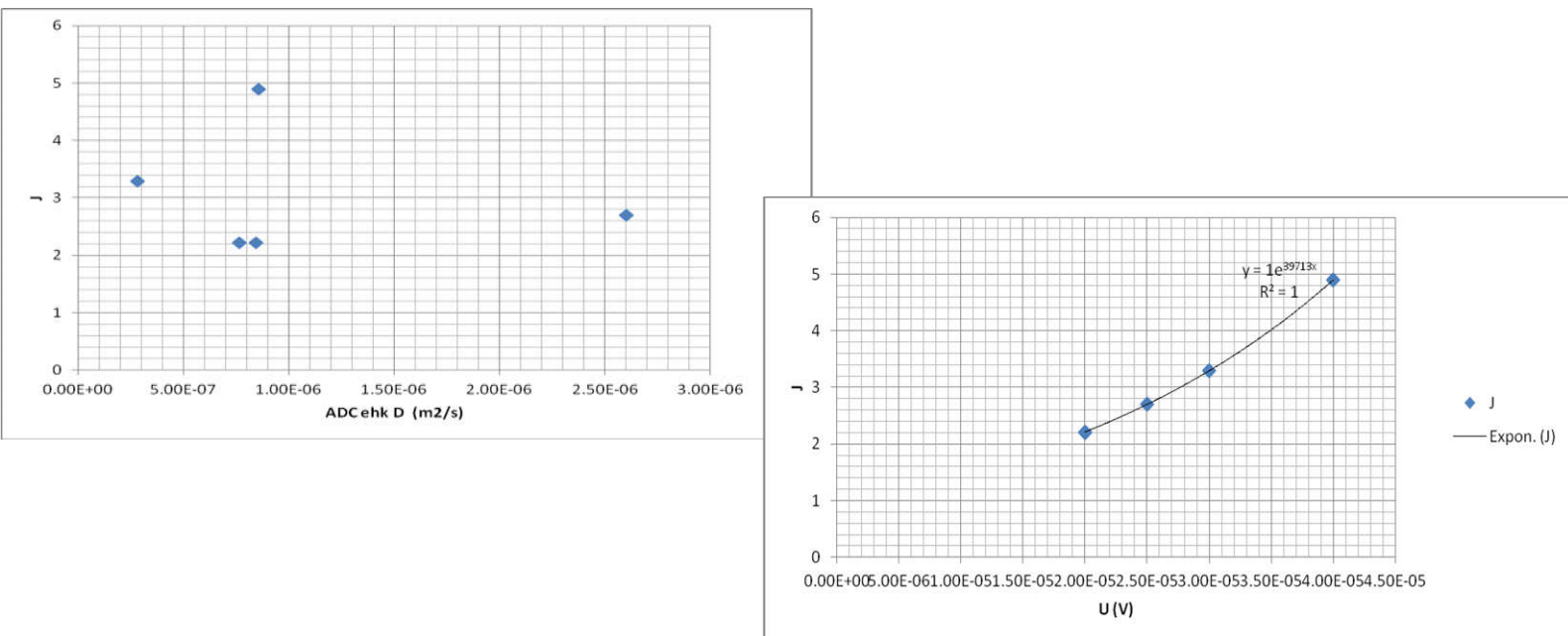
Lisa 1 näitab terve vaatlusaluse EEG andmeid valmisgraafikuna ning Lisa 2 sisaldab terve ja patoloogiliste muutustega vaatlusaluste MRT kujutisi, millest loeti andmeid.

Vaatlusal une	ADC (m^2/s)	U (V)	Ajur ütm	J
		25E		-
1	2,6E-06	-03	8 Hz	2.69883522488578
	8,56E-	40E		-
2	07	-03	4 Hz	4.89646647471791
	7,62E-	20E	5 - 6	-
3	07	-03	Hz	2.21279550759146
	8,45E-	20E	8 - 10	-
4	07	-03	Hz	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 bioelektrisolaali 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 bioelektrisolaali tugevuse omavahelist sõltuvust neuronite vahel ajukoes, kirjeldades edaspidi ka võimaliku sõltuvuse matemaatilist seost.

Uuriti patoloogiliste muutustega ajukoe mõju anisotroopse difusiooni ja selle mõju bioelektrisolaali tugevusele. Prootonite difusiooni koefitsiente ja bioelektrisolaali 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, adapterides Ficki seadust ja Nernsti võrrandit, võrdsustamaks iooni- ja veemolekulide (mõõdetuna prootonitena) kontsentratsioonigradiente. Töös pakutakse mudelit difundeeruvate osakeste, nii ioonide kui ka veemolekulide, voolukiiruse ja bioelektrisolaali pinge vahelise sõltuvuse kalkuleerimiseks.

Töös esitatud mudel näitab, et veemolekulide ja ioonide kokkupõrkest tuleneva voo liikumise kiirus sünaptilises pilus on eksponentsiaalses sõltuvuses bioelektrisolaali 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 tõttu²⁷. Edaspidise metodoloogilise arengu mõttes peetakse mikroskoopilise tasandi uuringuid võimalikult väga kasulikeks, mis seoksid matemaatiliselt membraanivoolu, energia metabolismi ja hapniku transporti veres²⁷.

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

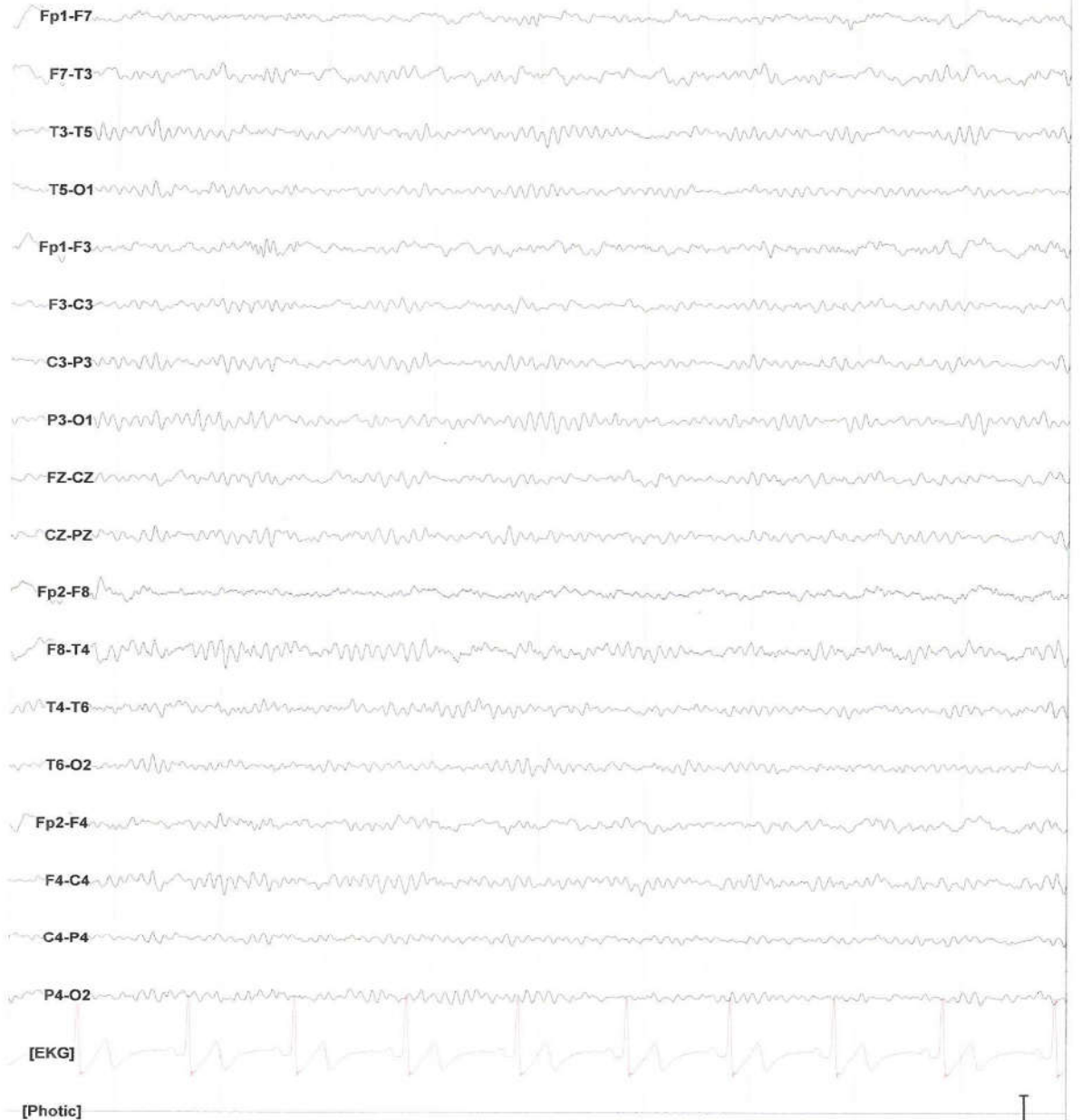
1. Neuroscience: Exploring the Brain, Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso, 2006 Lippincott Williams & Wilkins, lk. 75 – 167; 685 - 617
2. Diagnosis and treatment of viral encephalitis, A. Chaudhuri, P. G. E. Kennedy, Postgrad Med Journal 2002; lk. 78:575–583
3. EEG Signal Processing, 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 Montenegro, 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.

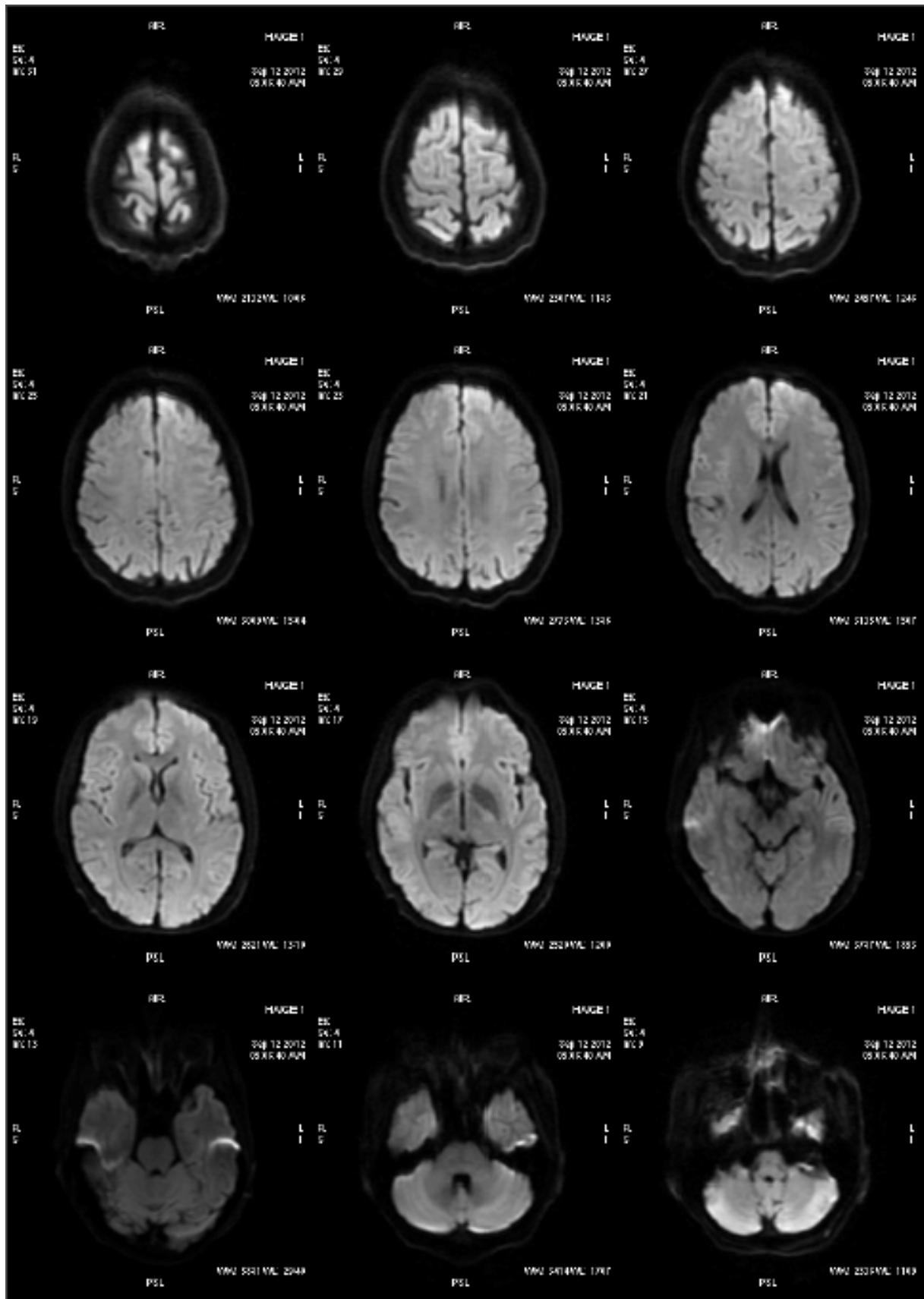
11. PubMed (US National Library of Medicine). Early MR diffusion and relaxation changes in the parahippocampal gyrus precede the onset of spontaneous seizures in an animal model of chronic limbic epilepsy. Parekh MB, Carney PR, Sepulveda H, Norman W, King M, Marcei TH. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394745> (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. Tiiu 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 (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 (2006)

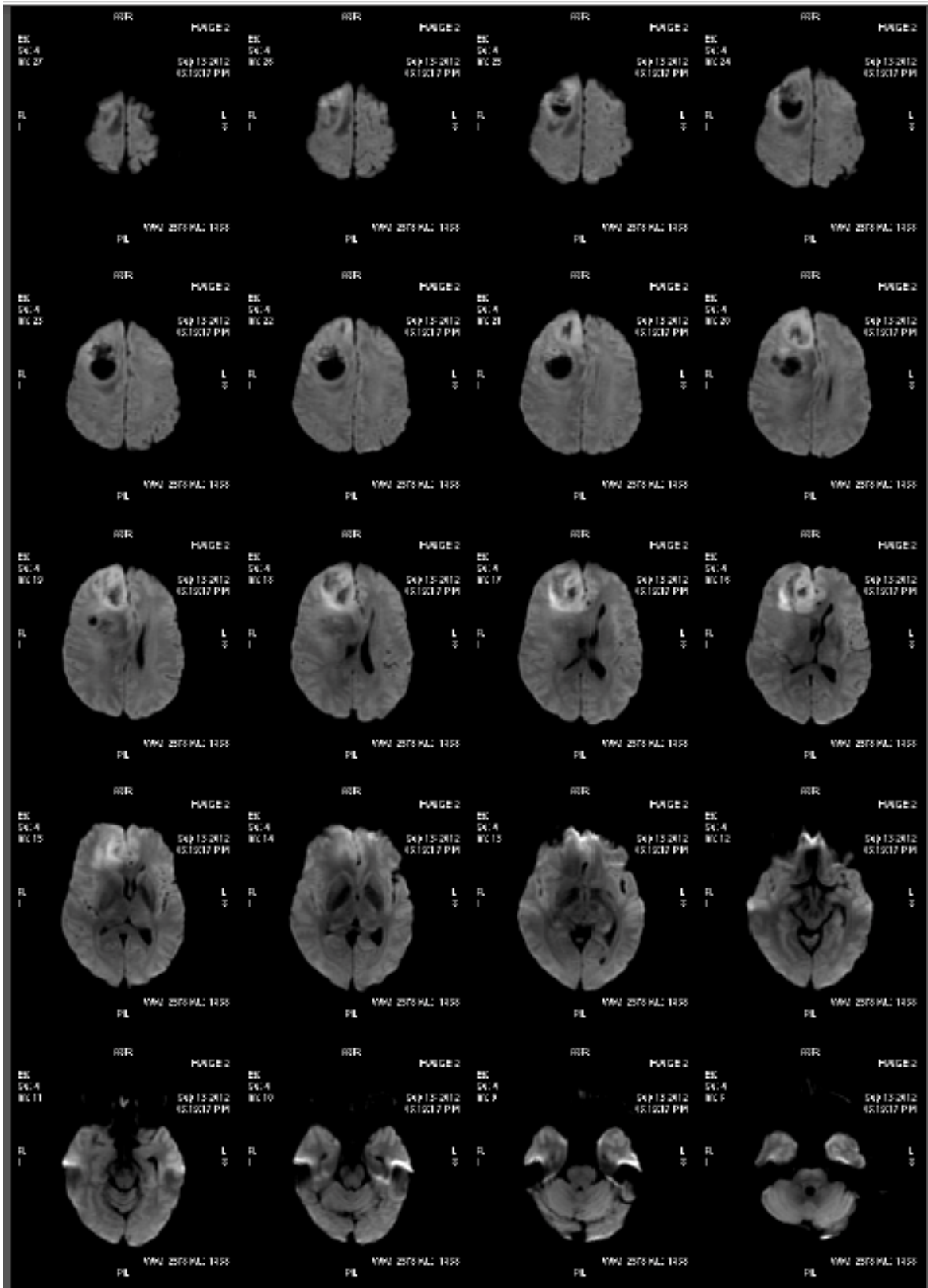
LISA
NORMAALNE
EEG



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.