



Aivojen unenaikaiset pulsaatiot

Hannu Koivisto

Kandidaatin tutkielma

Hyvinvointitekniikan koulutusohjelma

Oulun yliopisto

2020

Koivisto Hannu (2020), Hyvinvointitekniikan tutkinto-ohjelma, Lääketieteellinen tiedekunta, Oulun yliopisto, Kandidaatin tutkielma, 44 sivua.

Tiivistelmä

Työtarkoitus: Tutkielman tarkoituksena oli selvittää miten aivojen pulsaatiot eroavat toisistaan unessa ja hereillä eri taajuuskaistoilla (Todella matalat taajuudet (VLF), hengityskaista, sykekaista) mitattuna todella nopealla fMRI sekvenssillä. MREG:llä. VLF-kaista oli 0.0098 - 0.10 Hz, hengityskaista 0.110 - 0.439 Hz ja sykekaista 0.522 - 1.599 Hz. MREG:n näytteenottotaajuus 10 Hz on korkeampi kuin perinteisen BOLD fMRI:n (blood oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging), joten tulokset antavat entistä tarkempaa tietoa aivojen unenaikaisten pulsaatioiden toiminnasta.

Menetelmät: MREG datalle tehtiin aluksi perinteinen fMRI-esikäsitely, jonka jälkeen AFNI:n 3dPeriodogram komennolla saatiin FFT tehospektrit koko pään alueelle. Tämän jälkeen halutut vokselit lajiteltiin maskeilla kolmeksi ROI:ksi (region of interest), jotka olivat harmaa aine, valkoinen aine ja kaikki ventrikkelit. 4 ventrikkelin ROI saatiin etsimällä kirkkain vokseli sen alueelta ja muodostettua sen ympärille pieni ROI. Unen ja valvetilan vertailu toteutettiin työtä varten luodulla MATLAB-skriptillä, joka jakoi ROI:den datan edellä mainittuihin taajuuskaistoihin laskien keskiarvot ja keskihajonnat niiden mukaan.

Tulokset: MREG:llä kerätty data tuki vahvasti aiempien tutkimusten tuloksia aivojen unenaikaisista pulsaatioista. Päälöydös oli VLF-taajuuskaistan tehospektrin selkeä unen aikainen voimistuminen kaikissa ROI:ssa verrattuna valvetilaan.

Johtopäätökset: MREG:n korkeampi näytteenottotaajuus on voinut poistaa hengityselimistön ja sydämen taajuuskaistojen laskostumisen, jonka seurauksena tulokset ovat tarkempia selkäydinnesteen unenaikaisten pulsaatioiden tutkimisessa.

Avainsanat: Uni, Selkäydinneste, MREG, Gylmfakierto

Koivisto Hannu (2020), Hyvinvointitekniiikan tutkinto-ohjelma, Lääketieteellinen tiedekunta, Oulun yliopisto, Kandidaatin tutkielma, 44 sivua.

Abstract

Objective: The objective of this thesis was to study how physiological brain pulsations (very low frequency (VLF), respiratory, cardiac) power differ in sleep compared to wakefulness measured with ultrafast MREG (Magnetic resonance encephalography). VLF-band was 0.0098 - 0.1 Hz, respiratory band 0.110 - 0.439 Hz and cardiac band 0.522 - 1.599Hz. MREG has a higher 10 Hz sampling rate so the results could be more accurate compared to data collected with traditional BOLD fMRI (Blood oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging).

Methods: MREG data was preprocessed the way fMRI data usually is. Then AFNI's 3dPeriodogram-command was used to generate FFT power spectrum for the whole brain. Masks were used to split the data into 3 different ROI's (region of interest) that which were white matter, gray matter, and all ventricles. Brightest voxel was then searched from the region of 4th ventricle to generate ROI for analyzing 4th ventricle. Comparison between sleep and awake was performed by MATLAB-script that also divided the data into three frequency spectrums. The script also calculated means and standard deviations for every spectrum of every ROI.

Results: MREG-data seemed to follow the results of previous studies and theories regarding pulsations of the brain during sleep. The main discovery was VLF-frequency band's greater power spectrum during sleep in every ROI compared to awake.

Conclusion: Higher sampling rate achieved by MREG prevented aliasing with respiratory and cardiac frequencies and gave more accurate results regarding CSF-pulsations during sleep.

Keywords: Cerebrospinal fluid, Magnetic resonance encephalography, Sleep, Glymphatic circulation

Abbreviations and Symbols used / Käytetyt lyhenteet

BOLD	Blood-oxygen-level-dependent
CSF	Cerebrospinal fluid
EEG	Electro encephalography
EPI	Echo planar imaging
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
ISF	Interstitial fluid
MREG	Magnetic resonance encephalography
MRI	Magnetic resonance imaging
ROI	Region of interest
VLF	Very low frequency

Sisällysluettelo

Abstract

Tiivistelmä

Käytetyt lyhenteet

Sisällysluettelo

1. Johdanto	5
2. Magneettikuvaus	7
2.1 FMRI	9
2.2 ultranopea FMRI	10
3. Glymfaattinen kierto	14
3.1 Mekanismit	15
3.2 Häiriöt.....	16
4. Uni	18
4.1 Metabolia ja hormonaalinen toiminta unen aikana	19
5. Aivojen pulsaatiot unessa	22
5.1 Selkäydinnesteen pulsaatiot unessa	22
6. Tutkimuksen tavoitteet	24
7. Menetelmät	25
8. Tulokset ja pohdinta	28
8.1 VLF-taajuuskaista.....	28
8.2 RESP-taajuuskaista.....	30
8.3 CARD-taajuuskaista	32
8.4 Alueiden väliset vertailut.....	34
9. Yhteenveto	37

10. Lähteet.....	39
-------------------------	-----------

1 Johdanto

Aivot ovat ihmisen tärkeä säätelyelin, joka pyrkii säilyttämään kehon homeostaasia optimaalisella tavalla suhteessa ympäristöönsä. Aivot saavat jatkuvasti valtavan määrän informaatiota sähköisinä impulsseina, joista se poimii tärkeimmät signaalit ja tuo ne tietoisuuden havaittaviksi. Aivot myös pystyvät muuttamaan tietoisuuden tahdon ulospäin lähteviksi signaaleiksi, jotka ohjaavat esimerkiksi lihasten toimintaa. Aivot voidaan jakaa useampaan eri alueeseen niiden toimintojen mukaan.

Kolme neljäsosaa aivojen tilavuudesta käyttävä isoivot voidaan jakaa oikeaan ja vasempaan lohkoon, joita yhdistää aivokurkiainen. Isoivoihin kuuluu aivokuori, joka on vastuussa kognitiivisista kyvyistämme. Aivokuori voidaan jakaa helposti otsalohkoon, päälakilohkoon, ohimolohkoon ja takaraivolohkoon, mutta se voidaan jakaa myös muilla tavoin. Toinen käytetyimmistä tavoista on jakaa se toiminnallisten alueiden mukaan useaan pienempään alueeseen. Aivokuori koostuu pääosin harmaasta aineesta, joka on 2-5 mm paksuinen aivoalueesta ja iästä riippuen. Harmaata ainetta yhdistää valkoinen aine, joka yhdistää aivokuoren osat toisiinsa (Carter, 2019 s.55).

Limbinen järjestelmän muodostavat aivokuorelta löytyvä limbisen lohko, talamus, hypotalamus, mantelitumake, sekä osa syvemmältä löytyvistä aivorakenteista. Limbinen järjestelmä kytkeytyy lähes suorasti sensorisiin systeemeihin ja toimiikin niiden ja aivokuoren, sekä aivokuoren ja aivorungon välisenä linkkinä. Sen roolina on ohjailta ihmisen vaistomaista toimintaa, syviä emootioita, sekä impulsseja selviytymistä varten (Carter, 2019 s.62).

Pikkuaivot ovat takaraivon alaosassa sijaitseva hienomotoriikasta vastaava alue. Ulkonäöltään isoivoja hieman muistuttava pikkuaivot rakentuvat pinnalla olevasta harmaasta aineesta, jonka valkoinen aine yhdistää syvällä sijaitsevaan ytimeen luoden arbor vitaen (Carter, 2019 s.63).

Kaikkia näitä alueita ympäröi selkäydinneste eli CSF, jossa aivot kelluvat, ja joka suojaa aivoja. Ensimmäiset kirjatut havainnot selkäydinnesteestä löytyvät muinaisen Egyptin ajalta. Selkäydinnestettä tutkittiin hyvin pitkään ja sen todellisena löytäjänä pidetään napolilaista Domenico Cotugnoa (1736–1822), joka tutki useissa ruumiinavauksissaan aivoja ja selkäydintä ympäröivää ”vettä” (Matsumae, 2016). Lopulta ranskalainen

Francois Magendie antoi 1825 alkaneissa tutkimuksissaan tälle mystiselle nesteelle nimen ”liquide cerebro-spinal” eli selkäydinneste (Arribas, 2017).

Nykykäsityksen mukaan selkäydinnestettä tuotetaan aivokammioiden suonipunoksissa, jotka löytyvät jokaisesta ventrikkelistä. Selkäydinnesteen rooli homeostaasin ylläpidossa on säädellä kallo-ontelon tilavuutta, kuljettaa ravinteita sekä proteiineja ja peptidejä, aivojen tilavuuden säätely, sekä ulkoisten iskujen vaimentaminen. Lisäksi selkäydinneste välittää signaaleja, säätelee immuunipuolustusta, puhdistaa aivoja aineenvaihduntajätteestä, sekä jäähdyttää aivoja (Matsumae, 2016).

Jotta selkäydinneste pystyisi toteuttamaan kaikkia tehtäviään sen tulee pystyä liikkumaan kohtalaisen vapaasti ventrikkeliin ja subaraknoidaalitilojen välillä. Selkäydinnesteen virtauksista on tehtykin viime aikoina paljon tutkimusta ja sen mekanismeissa on vielä paljon selvitettävää. Hiirien parissa alkaneista glymfaattisen kierron tutkimuksista ollaan hiljalleen siirtymässä kohti ihmistä. Aivojen toimintaa on tutkittu hyvin paljon EEG:tä hyödyntäen jo vuosikymmeniä. Uudet funktionaalisen magneettikuvantamisen sovellutukset ovat kuitenkin tuoneet tehokkaan työkalun tutkimukseen, ja kyennyt tuomaan aivotoiminnan eri aspekteja helpommin tarkasteltavaksi kokonaisuudeksi multimodaalisen mittauksen tukemana. Unen, EEG:n, aivojen pulsaatioiden ja aivojen puhdistusmekanismien välistä yhteyttä on tutkittu kuitenkin hyvin vähän ja Fultzin tutkimus on sen suhteen hyvin informatiivinen. Aihe kaipaa kuitenkin kipeästi lisää tietoa ja dataa unitilan pulsaatioista aivoissa, sillä se sisältää valtavaa potentiaalia glymfakierron häiriöihin perustuvien sairauksien hoidossa, sekä unen roolin ymmärtämisessä homeostaasin ylläpidossa.

2 Magneettikuvaus

Magneettikuvaus on ionisoimaton kuvantamistapa, eikä siihen näin ollen liity säteilyaltistusta kuten monissa muissa kuvantamismenetelmissä. Magneettikuvantamisen historia ei ulotu kovinkaan pitkälle, sillä ydinmagneettinen resonanssi (NMR) löydettiin kahden erillään toimineen tutkijan toimesta vasta 1946. Löydöksen ansiosta Edward M. Purcell ja Felix Bloch saivat Nobel-palkinnon kuusi vuotta myöhemmin. Vuonna 1955 Erik Odeblad ja Gunnar Lindström julkaisivat ensimmäiset tutkimuksensa elävien solujen ja eläinkudoksien relaksaatioajoista, jotka selittävät magneettikuvauksessa syntyvät kontrastierot. Ydinmagneettisen resonanssin tutkimista jatkettiin useita vuosikymmeniä yksiulotteisina vailla spatiaalista informaatiota, kunnes Paul C. Lauterbur patentoi 1971 kolmiulotteisen ydinmagneettista resonanssia hyödyntävän kuvantamismenetelmän (P.A. Rinck, 2018). Tämän jälkeen kehitys on ollut hyvin nopeaa nykyaikaisten monipuolisten magneettikuvantamismenetelmien saavuttamiseksi.

Atomien positiivisesti varautuneilla ytimillä on dipolimomentti eli spin, joka luo ympärilleen magneettikentän ytimen pyöriessään akselinsa ympäri. Spinit saadaan voimakkaalla staattisella magneettikentällä (B_0) asettumaan magneettikentän suuntaisesti tai vastakkaisuuntaisesti sauvamagneettien omaisesti. (Hamberg & Aronen, 1992) Todellisuudessa atomin ydin omaa liikemäärämomentin, jonka vuoksi se pyörii hyrrämäisesti B_0 -akselin ympärillä. Pyörimisnopeus magneettikentän akselin ympärillä tapahtuu Lamor-taajuudella, jonka kaava on

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

, jossa ω_0 on protonin kulmataajuus, γ ytimelle ominainen gyromagneettinen suhde ja B_0 staattisen magneettikentän voimakkuus (Grover, 2015).

Staattisessa magneettikentässä (B_0) olevia ytimiä voidaan virittää kohdistamalla niihin toinen radiotaajuuksinen magneettikenttä B_1 kohtisuorassa staattista kenttää vasten. Toista magneettikenttää käytetään usein vain mikrosekuntien ajan muuttamaan ytimien energiatasoa, jotta relaksaatiossa ne indusoisivat käämeillä havaittavia jännitteen muutoksia. Energiatasojen muutokseen tarvittava energia riippuu kahden spin-tilan välisestä erosta, joka saadaan kaavalla

$$\Delta E = \frac{\gamma h B_0}{2\pi}$$

, jossa ΔE kuvaa tarvittavaa energiamäärää ja h on Planckin vakio. Energiatason muuttumisen jälkeen seuraa relaksaatiojakso, jossa termodynaamiseen tasapainoon palautuvat ytimet synnyttävät FID:n (free-induction decay). Kohinan poistamiseksi näitä synnytetään useampi, joiden keskiarvosta saadaan signaalille aikataason kuvaaja. Relaksaatiotapahtuma voidaan havainnoida joko samoilla RF-käämeillä, jotka ovat viritäneet ytimet tai eri keloilla, jotka toimivat vain vastaanottajina. Tästä voidaan Fourier-muunnoksella, tai muulla matemaattisella menetelmällä luoda valmis kuva (Grover, 2015).

Relaksaatiotyyppinä on kahta erilaista. T1 tarkoittaa pitkittäistä relaksaatiota ja T2 poikittaista relaksaatiota. Syntyvän kuvan kontrastia voidaan painottaa näiden relaksaatiotyyppien suhteen muuttamalla kuvantamisen toistoaikaa (TR) ja kaikuaikaa (TE). (Plewes, 1994) T1:llä kuvataan aikaa, jona ydin luovuttaa eksponentiaalisesti 63% energiastaan ympäröiviin rakenteisiin. T2-relaksaatiossa viritetty ydin luovuttaa energiansa toisille spineille xy-tasossa (Grover, 2015).

Nykyiset MRI-skannerit pystyvät luomaan pääosin 3T:n vahvuisia magneettikenttiä. Näin voimakkaan magneettikentän synnyttäminen vaatii suprajohtimen luomista, mikä onnistuu jäähdyttämällä magneetti lähelle absoluuttista nolapistettä (0 K) nestemäisellä heliumilla, jolloin suurempien virtojen saavuttaminen on mahdollista. Voimakkaammalla magneettikentällä saatu suurempi SNR parantaa huomattavasti kuvanlaatua. Magneettikentän voimakkuuden tuottama kuvanlaadullinen etu voidaan myös vaihtaa nopeampaan näytteenottotaajuuteen, joka mahdollistaa parempien toiminnallisten mittausten toteuttamisen.

Magneettikuvauksessa saatu raakadata digitalisoidaan K-avaruuteen, joka on kaksi- tai kolmiulotteinen Fourier-muunnos magneettikuvasta. K-avaruus sisältää kuvan kokoamiseen tarvittavan informaation taajuusspektreinä. K-avaruus voidaan täyttää yhdellä (single-shot), tai useammalla (multi-shot) RF-pulssilla. Lisäksi se voidaan täyttää hyvin monista eri suunnista ja sen symmetrisiä ominaisuuksia hyödyntämällä datan keräystä voidaan nopeuttaa. K-avaruuden keskustassa sijaitsevat matalat taajuudet, joiden amplitudi on usein korkeampi sisältäen informaatiota kuvan harmaasävyjen kontrastista.

Ulompaa löytyvät taas korkeat taajuudet, jotka sisältävät dataa kuvan yksityiskohdista ja reunoista

2.1 fMRI

Yksi neurologian suurimpia haasteita on kyetä tutkimaan aivoissa tapahtuvia neuraalisia signaaleja non-invasiivisesti. Funktionaalinen magneettikuvaus on vuosien saatossa kyennyt havainnollistamaan hermosolujen toimintaa aivoissa keskittyen niiden aineenvaihdunnan tarkasteluun. Se on ionisoimattomuudellaan ja non-invasiivisuudellaan jossain määrin syrjäyttänyt PET-kuvauksen aivojen toiminnallisuutta mittaavana kuvausmenetelmänä.

fMRI perustuu veren happipitoisuuden tarkkailuun aivojen kudoksissa. Veren happipitoisuus, eli BOLD-signaali (Ogawa, 1990), muuttuu hyvin nopeasti neuronien aktiivisuuden mukaan, joten tukittavasta kohteesta voidaan saada kohtalaisen tarkkaa reaaliaikaista tietoa eri aivoalueiden aktivoitumisesta annettuihin ärsykkeisiin. (Huettel, 2016 s.4) Esimerkiksi tutkimuskohteelle voidaan antaa tehtäväksi lukea tekstiä, ja samalla seurata mitkä aivoalueet aktivoituvat lukuprosessin aikana.

Magneettikuvantamisen toiminnallisuutta on hyödynnetty alun perin yllä olevan esimerkin kaltaisissa tehtävissä, mutta tutkimuslaitteiden ja menetelmien kehittyessä, sekä tutkijoiden luovuuden lisääntyessä, fMRI:n hyödyntämisessä on menty valtavasti eteenpäin. Sen hyödyntäminen multimodaalisissa mittauksissa on alkanut yleistyä, sekä se on kyetty valjastamaan erilaisten varjoaineiden mittaamiseen.

fMRI vaatii hyvin paljon signaalin esikäsittelyä, sillä sen SNR ei ole kovin hyvä. Tämä vaikuttaa myös spatiaaliseen, sekä ajalliseen resoluutioon. Sen spatiaalista tarkkuutta on kehitetty, mutta ongelmia tulee silti aktiivisuuden kartoittamisen tarkkuuteen liittyvissä tilanteissa. (Huettel, 2016 s.26) Lisäksi tutkimusasetelmien luominen on haastavaa luotettavien ja toistettavien mittauksien suorittamiseksi. Suurin ongelma gradienteilla koodatussa magneettikuvantamisessa on sen k-avaruuden varsin hitaasta läpikäymisestä johtuva heikko ajallinen resoluutio. Tähän on kuitenkin löydetty ratkaisu ultranopean fMRI:n sovelluksilla.

2.2 Ultranopea fMRI

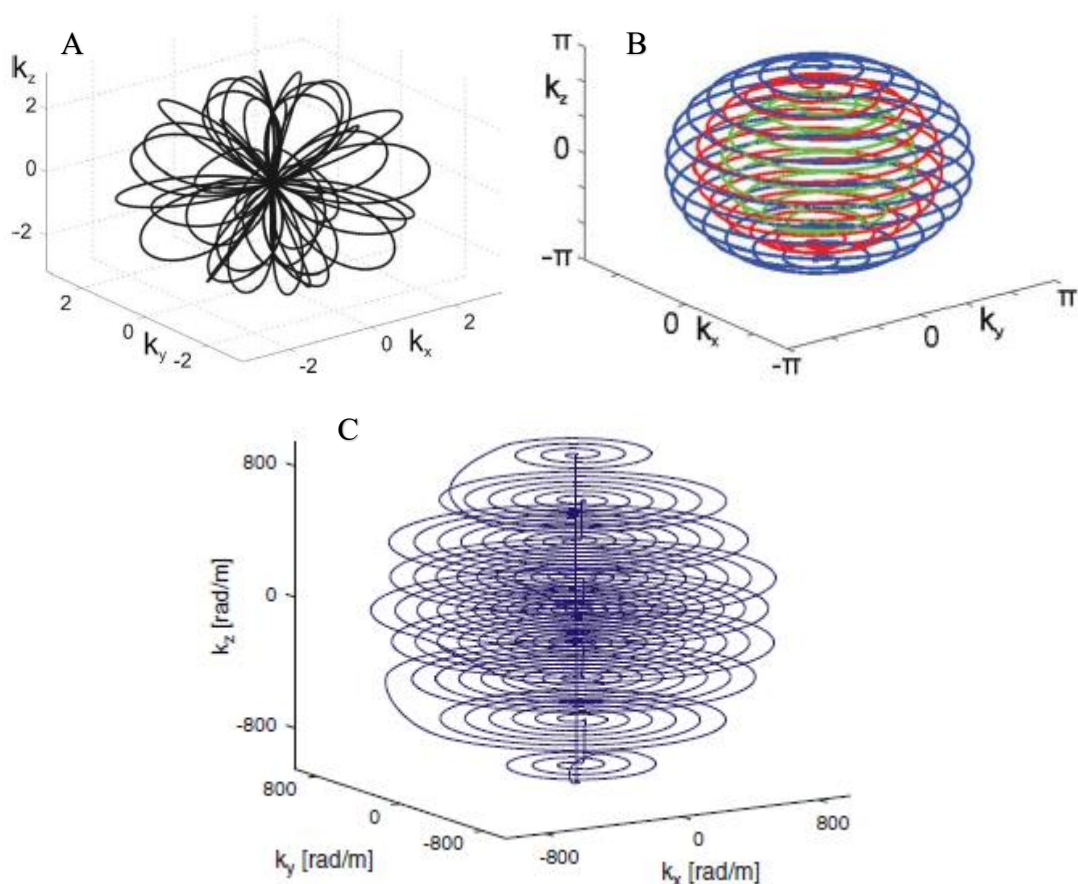
Ultranopealla toiminnallisella magneetikuvantamisella voidaan löytää korkeataajuisempia artefakteja, kuin perinteisellä versiolla ja vähentää samalla eri taajuuksien laskostumista (Huotari,2019). Nopeampaan magneetikuvantamiseen ja k-avaruuden näytteistämiseen on päästy useita eri tekniikoita yhdistämällä. K-avaruuden näytteistämistä on nopeutettu mm. lineaaristen ratojen korvaamisella spiraaleilla (Blum, 1987), sen osittaisella näytteistämällä hyödyntäen algoritmeja tyhjiä tiloja täyttämässä (McGibney, 1993) ja aiemman informaation hyödyntämällä uusissa leikkeissä (Tsao, 2010).

Eniten ajallista resoluutiota funktionaalisessa magneetikuvantamisessa on kuitenkin pystytty kasvattamaan käyttämällä hyväksi RF-kehoja spatiaalisen resoluution luomisessa. Esimerkiksi MREG: n alkuperäisessä implementaatioissa vain kelojen herkkyyksiä käytettiin spatiaalisen resoluution luomiseksi, jolla näytteistystaajuus saatiin nostettua jopa 100Hz: n tasolle (Henning, 2007). Nykyään kuitenkin RF-kehoja käytetään rinnakkain gradienttien kanssa spatiaalisen resoluution ja ajallisen resoluution suhteen optimoimiseksi, jolloin k-avaruuden näytteistämisen kehittäminen on noussut jälleen avainasemaan 3D-single-shot menetelmiin siirryttäessä.

Kolmiulotteisen k-avaruuden näytteistämistä on toteutettu monin eri karteesta koordinaatistosta poikkeavin metodein, joista yksi oli alinäytteistetty Rosette-rata (**kuva1.A**) (Zahneisen, 2011). Tekniikalla saatiin 100 ms ajallinen resoluutio, sekä 5-6 mm^3 spatiaalinen resoluutio. Sen ongelmia olivat kuitenkin todella vaihteleva näytteistystiheys, mikä johti k-avaruuden keskustan ylinäytteistykseen muiden alueiden alinäytteistyessä. Osittaista k-avaruuden täyttökään varten Rosette ei ollut tarpeeksi isotrooppinen menetelmä. Lisäksi sen vaste oli huono off-resonanssisten Lamortaajuudesta poikkeavien artefaktien suhteen aiheuttaen sumentumista ja vääristymiä. Sen tilalle kehitettiin Concentric Shells-nimeä kantava näytteistysrata, joka koostui monista saman keskipisteen omaavista lieriöistä (**kuva1.B**). Lieriöiden radat eivät leikanneet toisiaan kuten Rosetessa, minkä seurauksena off-resonanssikäyttäytyminen ei ollut niin

haitallista kuin edeltäjässään (Zahneisen, 2012). Off-resonanssikäyttäytyminen ei ollut kuitenkaan ongelmatonta, sillä symmetrisyyden aiheuttava PSF: n kyvyttömyys ilmaista off-resonanssia johti edelleen sumentumiseen ja signaalin heikentymisiin (Assländer, 2013).

Näiden ongelmien minimoimiseksi kehitettiin tämänkin työn datan keruussa käytössä ollut karteesisista koordinaatistosta poikkeava Assländerin 3D-k-avaruutta näytteistävä rata, joka koostui päällekkäisistä spiraaleista (**kuva1.C**). Sitä kutsutaan myös lyhenteellä SoS (stack of spirals). Off-resonanssin vaikutus voidaan tässä menetelmässä minimoida tehokkaammin sen kohdistuessa ja edetessä lähes täysin z-akselia pitkin, mikä helpottaa sen huomioonottamista kuvan rekonstruoitaessa. SoS-menetelmällä k-avaruutta alinäytteistetään muista radoista poiketen kaikissa kolmessa karteesisessa ulottuvuudessa. Lisäksi SoS: n etuna on muihin tapoihin verrattuna hyvä spatiaalinen resoluutio sillä vokselit ovat tilavuudeltaan 3 mm^3 ajallisen resoluution ollessa edelleen 100 ms. Lisäksi resoluution parantaminen on mahdollista yhden ulottuvuuden FOV: a pienentämällä, joka johtaa kuutiosta poikkeavaan 3D-kuvaan ja vokselien parempaan kohdentamiseen kuvattavaan kohteeseen. FOV on tässä implementaatiossa xy-tasossa 192 mm^2 , sekä z-tasossa 64 mm^2 . Jotta rinnakkaisen kuvantamisen aiheuttama taajuuksien laskostuminen voitaisiin kumota, tulee vastaanottokeloja olla useita jokaisessa suunnassa, sekä sijoittua symmetrisesti toisiinsa nähden kiertosuunnassa spiraalien tapaan. SoS toimii oletetusti paremmin mitä useampia ja pienempiä vastaanottokeloja on käytössä ja taas heikosti, mikäli kelat ovat isoja ja harvassa. (Assländer, 2013).



Kuva 2. A) Kuvassa on k-avaruutta näytteistävän Rosettes-radon muoto, josta näkyy selkeästi sen ongelma keskustan ylinäytteistämisen suhteen (Zahneisen, 2011) B) Concentric shells-rata, joka poisti epätasaisen näytteistämisen tuottamia ongelmia (Zahneisen, 2012). C) Toistaiseksi paras k-pacea näytteistävä rata on Stack of spirals, joka alinäytteistää kolmessa ulottuvuudessa (Assländer, 2013)

MREG ei kuitenkaan ole kaikista nopein fMRI-menetelmä, sillä inverse imagingia edelleen kehitettäessä on mahdollistettu TR:n lyhentymisen jopa alle TE:n, mikä on johtanut ajallisen resoluution nousussa 25 ms tasolle (Lin, 2013). Tämä on onnistunut hyödyntämällä echo-shiftia, jossa TE-luetaan vasta seuraavan RF-pulssin jälkeen (Gibson, 2006). Linin tutkimusryhmän echo-shift InI-implemmentaatiossa TR:n ollessa 25 ms TE oli 33.2 ms, sillä hyvälaatuisen T2*-painotetun kontrastin saavuttamiseksi TE ei voi tuosta juuri pienentyä. Spatiaalinen resoluutio oli 5 mm^2 . Kyseisen ultranopean fMRI-metodin ongelma oli kuitenkin ajallinen epästabiilius, joka johtui hengityksen ja

sykkeen luomista oskillaatioista johtaen 14.3 % suurempaan varianssiin verrattuna perinteiseen InI:n. Tutkimusryhmä arvioi sen minimoinnin olevan kuitenkin tulevaisuudessa mahdollista hyödyntämällä DRIFTER-tekniikkaa (Särkkä, 2012), joka toimii ajallisena suodattimena ja näin vähentäen fysiologista häiriöitä.

3 Glymfaattinen kierto

Lähes koko kehossa toimiva lymfajärjestelmä kulkee rinnakkain verisuonten kanssa ja huolehtii ylimääräisen nesteen ja solujen metaboliajätteen kuljetuksesta. Lymfasuonten tiheys korreloi selkeästi alueen aineenvaihdunnan aktiivisuuden kanssa, minkä vuoksi onkin ihmetelty samanlaisen järjestelmän puuttumista aivoista ja selkäytimestä. Aiemmin selkäydinnesteen ajateltiin toimivan ventrikkeleissä ja onteloissaan tietynlaisena likakaivona, jonne aineenvaihduntajäte valuu spontaanisti (Nedergaard, 2013). Glymfaattinen kierto ei kuitenkaan toimi täysin kellon ympäri, vaan tehostuu unessa ISF:n (soluvälitilan nesteen) määrän noustessa jopa 60% unen aikana, mikä taas johtaa tehokkaampaan virtaukseen solujen välitiloissa huuhtoen pois neurotoksisia yhdisteitä ja proteiineja (Xie, 2013).

Lopulta elävillä hiirillä tehty kaksifotonikuvaus paljasti CSF:n vaihtuvan nopeasti ISF:n kanssa kolmesta elementistä koostuvaa kanavaa pitkin. Nämä kolme elementtiä ovat periarteriaalinen tila, jossa CSF virtaa, solunsisäinen astrozyttireitti, joka yhdistää periarteriaalisen kolmanteen, eli perivaskulaariseen tilaan. (Nedergaard, 2013). Nimi glymfaattiselle kierrolle tulee aivojen gliasolujen keskeisestä roolista tässä hyvin spesifissä lymfakierrossa. Vuonna 2018 kyettiin veri-aivo-esteen moduloinnin tutkimisen yhteydessä todistamaan myös ihmisten omaavan samanlaisen glymfaattisen järjestelmän kuin hiiret (Meng, 2018).

Neuronien intrasellulaaristen puhdistusmekanismien ollessa riittämättömiä ne siirtävät jätteensä ekstrasellulaaritilaan. Glymfaattisen kierron tehtävänä on kuljettaa nämä neurotoksiset jätteet takaisin verenkiertoon ja tuhottavaksi maksaan tai munuaisiin. Merkatur beta-amyloidin on tutkimuksissa pystytty todistamaan olevan suorasti yhteydessä glymfaattisen kiertoon ja moni muu neurotoksinen proteiini taas epäsuorasti kierron häiriöiden kautta (Boland, 2018).

3.1 Mekanismit

Glymyfaattinen kierto alkaa CSF:n virratessa periarteriaalisissa tiloissa aivojen verisuonten ympärillä. Astroryyttien päädyissä olevat Akvaporini-4-kanavat mahdollistavat CSF:n virtauksen solujen välitilaan, jossa se sekoittuu ISF:n kanssa huuhtoen mukaansa metaboliajätteet ja muut neurotoksiset aineet. Tämä solujen välitilan sisäinen virtaus puskee jätteitä periarteriaalisien tilojen suunnalta kohti perivaskulaarisia tiloja, joihin jätteet siirtyvät ISF:n mukana. Peri-vaskulaarisesta tilasta neste jatkaa virtaustaan kohti niskassa sijaitsevia lymfasuonia, joiden kautta jätteet siirtyvät verenkiertoon. CSF voi myös poistua aivoista muita reittejä pitkin verenkiertoon, mutta lopulta jätteet päätyvät aina maksaan, jossa ne hajotetaan (Nedegaard, 2013).

Glymyfaattisen kierron liike-energia syntyy useista erilaisista pulsaatioista. Aiemmissä tutkimuksissa on kyetty havaitsemaan MREG:llä selkäydinnesteen pulsaatioilla erilaisia rytmejä, jotka toistuvat säännöllisesti omilla taajuuskaistoillaan ja painottuen spatiaalisesti tarkasteltuina myös omille alueilleen. Kiviniemi löysi tutkimusryhmänsä kanssa CSF:n pulsaatioita usealta eri taajuuskaistalta. Sykekaistan n. 1 Hz taajuudella toistuva pulsaatio eteni 4 ventrikkelin kautta aivojen muihin ventrikkeleihin, sisäosiin ja pikkuaivoihin. Pulsaatio jatkaa matkaansa periventrikulaarisia rakenteita pitkin kohti aivokuorta, jossa se saavuttaa suurimman levinneisyytensä n. 1000ms jälkeen pulsaation alkamisesta (Kiviniemi, 2015).

Hengityskaistalla (n. 0.3 Hz) tapahtuvat pulsaatiot vaikuttavat sykekaistan sijaan enemmän aivokuoren alueella, mutta eivät omaa samanlaista impulssiluonteisuutta kuin kardiovaskulaariset pulsaatiot. Hengitys ei myöskään vaikuta samalla tavoin periventrikulaaristen alueiden kautta CSF:n liikehdintään, vaan sen virtaus aivokuorella tapahtuu myötäpäivään kohti aivojen etummaisista osia. Sama toistuu pikkuaivoissa pienemmässä mittakaavassa (Kiviniemi, 2015)

LF-kaistan (0.027-0.073 Hz) pulsaatiot olivat selkeästi monimutkaisempia käyttäytymiseltään kuin edellä mainitut pulsaatiot. Ne etenivät syklisti takaraivolohkon suunnalta kohti aivojen etuosia vaikuttaen kuitenkin valkoisessa aineessa edellä mainittuja pulsaatioita voimakkaammin. VLF-kaistan (0.01-0.027 Hz) pulsaatiot etenivät kaikista monimutkaisimmin spatiotemporaalisesti tarkasteltuna ja muista poiketen samaa

rataa edes takaisin. Muut pulsaatiot kiersivät aivoja jossain määrin syklisesti (Kiviniemi, 2015)

3.2 Häiriöt

Hiirillä tehdyillä tutkimuksilla on pystytty osoittamaan glymfaattisen kierron voimakasta heikentymistä iän mukana. Nuoria ja vanhoja hiiriä vertailtaessa glymfaattisen kierron toiminta oli vanhoilla laskenut jopa 80-90 %. Lisäksi akvaporini-4-kanavien geneettisellä poistamisella hiirien CSF-ISF vaihdanta laski 65 % ja beta-amyloidin puhdistus heikkeni 55 % verran (Jenssen, 2016). Akvaporini-4-kanavien toimintahäiriöiden on todistettu useaan otteeseen olevan yhteydessä glymfaattisen kierron häiriöihin esim. kohonneen ekspression tai epälokalisaation kautta (Rasmussen, 2018). Beta-amyloidin kasvaneen määrän on osoitettu monta kertaa olevan yhteydessä mm. Alzheimerin tautiin. Lisäksi sen on todettu vaikuttavan ALS-taudin yhteydessä esiintyvän TDP-43:n esiintyvyyteen (Herman, 2011). Hiirillä toteutetuilla kokeilla on kuitenkin onnistuttu vähentämään beta-amyloidin pitoisuuksia Alzheimeria sairastavien yksilöiden aivoissa hyödyntämällä kohdennettua ultraääntä veri-aivo-esteen väliaikaiseksi avaamiseksi (Leinenga, 2020).

Veri-aivo-esteeseen liittyvät ongelmat ovat hyvin usein läsnä aivorappeumasairauksissa, joissa glymfakierro on usein myös rapautunut. Sen toiminta on usein heikentynyt MS-taudissa, Parkinsonissa, Alzheimerissa, sekä syöpäsairauksissa. BBB:n tiukka regulaatio nesteiden vaihtuvuuden välillä saattaa pettää lievästi tai jopa kokonaan joissain tapauksissa. Näiden ongelmien on todettu myös liittyvän neurotoksisten proteiinien kuten beta-amyloidin ja taun kertymisessä hermokudosten ympärille (Abbot, 2010). BBB:n toiminnan moduloiminen on kuitenkin yksi potentiaalisimpia hoitokeinoja muuten pysäyttämättömissä oleville edellä mainituille aivorappeumasairauksille.

Tutkimuksissa on pystytty osoittamaan tapaturmaisten aivovammojen (TBI) lisäävän riskiä sairastua dementiaan tai Alzheimeriin aikaisemmin kuin TBI:ltä välttyneet verrokkiryhmät (Smith, 2013). Tapaturmaisten aivovammojen on todettu myös heikentävän CSF:n virtauksia aivojen ekstrasellulaarisiin tiloihin jopa 60 % verran kuukaudeksi tapaturman jälkeen (Iliff, 2014). Luonnollisesti tämä heikentää myös

aivojen metabolisen jätteen kuljetusta pois solukosta ja johtaa beta-amyloidin ja fosforyloidun tauproteiinin kertymiseen aivojen solutilaan. Tämä pystyttiin yhdistämään Akvaporini-4-kanavien perivaskulaarisen lokalisaation vähenemiseen TBI: n yhteydessä (Mestre, 2018). Onkin spekuloitu, että glymfaattisen kierron häiriöt olisivat yksi mekanismeista traumaperäisten aivovammojen, unihäiriöiden, sekä post-traumaattisten päänsärkyjen välillä (Piantino, 2019).

Glymfaattista kiertoa ja sen häiriöitä on tutkittu toistaiseksi varsin vähän sen ollessa kohtalaisen uusi tutkimuskohde neurologiassa. Jokainen tutkimus aiheesta tuntuu päätyvän lukuisiin uusiin, ja entistä mielenkiintoisempiin, hypoteeseihin jatkotutkimuksia varten. Kuvantamisvälineiden ja muun laitteiston kehittyessä tutkimus tulee myös mahdollisesti helpottumaan ja tulokset paranemaan, kuten MREG: n kanssa on käynyt. Voi myös olettaa että hiirien tutkimisesta siirrytään jatkuvasti enemmän ihmisaivojen tutkimiseen. Lisäksi kohdistetun ultraäänen hyödyntäminen tulee varmasti yleistymään tautispesifisissä tutkimuksissa varsinkin aivorappeumasairauksien osalta.

4 Uni

Lähes kaikki elävät organismit seuraavat samaa 24 tunnin vuorokausirytmää aktiivisuuden säätelyssään, mutta silti unen alkuperä ja perimmäinen tarkoitus evoluution näkökulmasta tarkasteltuna pysyy jossain määrin mysteerinä. Yleisesti unta kuitenkin pidetään tilana, jossa aivot suorittaa useita toiminnalleen elintärkeitä tehtäviä, eikä niinkään yksittäistä agendaa ajavana tilana. Nisäkkäiden uni on selkeämmin havaittavissa muihin eläimiin verrattuna sen piirteiden kuten vähentyneen liikehännän, EEG-käyrän muutosten, kiinni olevien silmien, sekä hidastuneen hengityksen avulla. Tieteellisissä tarkoituksissa uni kuitenkin usein määritellään ja jaetaan eri vaiheisiin EEG-datan perusteella (Zielinski, 2016). Uneen liittyy myös valtavasti uskomuksia. Unien näkeminen ja niiden tulkitseminen ovat suosittuja keskustelunaiheita, mutta tässä työssä keskitytään vain unen merkitykseen homeostaasin ylläpidon kannalta.

Univaiheet voidaan jakaa kahteen pääryhmään, REM (rapid eye movement) ja NREM (non-REM) uneen. Näistä NREM jaetaan vielä kolmeen eri kategoriaan unen syvyyden ja EEG:n, sekä taajuusspektrin perusteella. Ihmisen aivoissa esiintyvät taajuudet jaetaan taajuusspektrien suhteen neljään eri ryhmään, jotka ovat delta (0.5 - 4.0 Hz), theta (4.0 - 9.0 Hz), alpha (9.0 - 15.0 Hz), beta (15.0 - 30.0 Hz), sekä gamma (> 30Hz) (Zielinski, 2016). Useimmiten uni- ja valvetiloja vertailtaessa keskitytään kuitenkin vain unen tasojen 2 ja 3 NREM-uneen, sillä tason 1 NREM-uni, sekä REM-uni ovat EEG:llä tarkasteltuna hyvin lähellä valvetilan aktiivisuutta.

Terveen aikuisen ihmisen uni sisältää 4-5 unisykliä, jotka taas koostuvat unen eri vaiheiden kierrosta. Yksi täysi vaihe kestää noin 90 minuuttia. Unen käynnistää ja sitä ylläpitää ventrolateraalinen preoptinen tumake, jossa sijaitsee paljon adenosinireseptoreita. Adenosiinia, jota syntyy etuaivoissa valvetilan aikana, pidetään parhaana ehdokkaana unen ja VLPO:n aktivoijaksi. Adenosiini katoaa aivoista ainoastaan unen aikana. Esimerkiksi kofeiini on tunnettu adenosinireseptorien salpaaja, mihin perustuu sen virkistävä ominaisuus. Nukahtaessaan terve ihminen siirtyy ensimmäisenä tason 1 NREM-uneen, jota pidetään välivaiheena unen syvempiin tasoihin siirryttäessä. Sen kesto vaihtelee 1- 5 minuutin välillä. Kevyimmän NREM-unen aikana alpharytmit korvautuvat EEG:ssä thetarytmeillä. Samalla ihminen silmin nähden rauhoittuu ja hengitysfrekvenssi laskee (Carley, 2016) (Patel, 2020).

NREM-unen toisessa vaiheessa ihmisen syke ja kehon lämpötila laskevat. EEG:n sisältö muuttuu myös huomattavasti enemmän. Se sisältää satunnaisia purskahduksia 11 – 16 Hz alueella, jotka aktivoivat mm. talamusta ja ohimolohkoa. Lisäksi tämä vaihde sisältää k-komplekseja, jotka koostuvat kaksivaiheisista n. sekunnin kestävästä delta-aaltojen rytmeistä ja siirtävät ihmistä kohti unen syvintä vaihetta. N2-vaihe kestää yleensä n. puolet unen kokonaisajasta (Carley, 2016) (Patel, 2020).

Kolmannessa ja syvimmissä NREM-unen vaiheissa deltarytmit ovat voimakkaasti läsnä ja dominoivat unen taajuusspektriä. Tässä tilassa olevaa ihmistä on hyvin vaikea saada hereille, ja pakotetusti herätetyn ihmisen kognitiiviset toiminnot ovatkin huomattavasti heikentyneitä 30 - 60 minuutin ajan. N3-vaiheen aikana keho korjaa kudoksiaan ja vahvistaa immuunipuolustustaan. Suurin osa N3-unesta tapahtuu unen ensimmäisen puolikkaan aikana unisyklin yleisesti keventyessä ja REM-unen painottuessa kohti heräämistä. (Carley, 2016) (Patel, 2020).

Käytyään unen syvimmissä päässä unisykli kevenee takaisin N2-vaiheeseen, jonka jälkeen se kevenee entisestään REM-uneen. REM-unen aikana EEG: n käyrä muistuttaa valveillaoloa hengityksen varianssin ja silmien liikkeiden ollessa myös valveillaolon kaltaisia. Luurankolihakset pysyvät kuitenkin salpautuneena kehon suojausmekanismina, mistä johtuu joidenkin ihmisten kokemat unihalvaukset. REM-uni päättää unisyklin, jonka jälkeen se sukeltaa takaisin syvempiin vaiheisiin. REM-unen kuitenkin painottuessa kohti unen loppua, sen vaihepituus saattaa jopa kuusinkertaistua (Carley, 2016) (Patel, 2020).

4.1 Metabolia ja hormonaalinen toiminta unen aikana

Ihmisen hormonaalinen toiminta seuraa hyvin selkeästi vuorokausirytmiiä, mikä lisää entisestään säännöllisen unirytmien tärkeyttä elimistön optimaalisen toiminnan kannalta. Osaan hormoneista unirytmien varianssi ei juuri vaikuta, mutta osaan taas hyvinkin voimakkaasti ja jotkut yksittäiset, kuten kasvuhormoni, ovat jopa tietystä univaiheesta voimakkaasti riippuvaisia. (Carley, 2016) Kasvuhormonista suurin osa erittyy piikkiä ensimmäisen unisyklin syvimmissä vaiheissa deltarytmien yhteydessä, jonka jälkeen sen

eritys vähenee huomattavasti. Unisyklin siirtymisellä ja univajeella on hyvin negatiivinen vaikutus yölliseen kasvuhormonipiikkiin, joka saattaa jopa jäädä kokonaan välistä näissä tapauksissa. Vaikutus rytmien muutoksilla kasvuhormonin eritykseen on suurempi miehillä kuin naisilla (Leproul, 2010).

Ruokahalua säätelevien leptiin ja ghrelinin erityks on myös hyvin riippuvaista unesta. Leptiini, joka säätelee kylläisyyden tunnetta, on pääosin riippuvainen ruuan syömisestä ja laskeekin kohti iltaa. Sen erityks yön aikana on kuitenkin suoraan verrannollinen unen määrään. Ghrelini taas vastaa näläntunteen herättämisestä. Se laskee rankasti aterian jälkeen ja nousee hiljalleen syömättä ollessa. Yön aikana sen erityks kuitenkin vähenee unen jälkimmäisellä puolikkaalla (Leproul 2010).

Kortisoli, jota kutsutaan myös stressihormoniksi, on myös hyvä esimerkki uniriippuvaisesta hormonista. Unirytmien vaihtelut eivät kuitenkaan vaikuta kortisolin eritykseen samoin kuten kasvuhormonin tapauksessa. Kortisolin piikki osuu aamulla melko tasaisesti heräämisen ympärille molemmiin puolin. Mikäli herääminen tapahtuu enneaikaisesti, kortisolipiikki tulee heti sen jälkeen. Kortisolitaso laskee tasaisesti iltaan mennessä ja onkin alimmillaan nukahtamisen jälkeen (Leproul 2010).

Vaikka aivot siirtyvät tiedostamattomaan tilaan yön aikana, niiden energia-aineenvaihdunta pysyy silti varsin korkealla tasolla. NREM-unen aikana energiaa kuluu jopa 85 % valveilla kuluvasta energiasta ja REM-unessa energiakulutuksella ei ole eroa valvetilaan. Hiirillä tehdyn tutkimuksen mukaan glukoosin kulutus vähenee unen aikana aivoissa 30% - 50 % ja hapen taas 5% - 25%. Vaikka anestesiassa ihminen siirtyy tiedostamattomaan tilaan energian kulutuksen laskiessa, se ei silti riitä saavuttamaan unen tarvetta ja sen palauttavia ominaisuuksia. Unella voidaan näin päätellä olevan aktiivinen rooli aivojen ja kehon palautumisessa pelkän levon lisäksi (DiNuzzo, 2017).

Ennestään on ollut tiedossa huonon unenlaadun heikentävän ihmisten kognitiivisia kykyjä, ja samalla nostaa riskiä dementiaan. Univajeen on pystytty todistamaan olevan hiirillä yhteydessä glymfakierrossa poistuvien metabolisten jätteiden kasaantumiseen aivojen harmaaseen aineeseen. Ihmisilläkin on pystytty todistamaan yhden valvotun yön nostavan beta-amyloidin määrää hippokampuksessa ja talamuksen alueella. Sama vaste on ollut myös syvästä, deltarytmejä sisältävästä, unesta herättämisellä ennen aikojaan (Rasmussen, 2018). Unen ja glymfakierroksen toiminta on selkeästi toisiinsa

liittynyttä, mutta niiden väliset toimintamekanismit ovat toistaiseksi olleet vielä tuntemattomia. Tätä aukkoa Fultz alkoi selvittää tutkimusryhmänsä kanssa 2019 loppupuolella julkaistussa tutkimuksessa, jossa multimodaalisilla menetelmillä tutkittiin elektrofysiologisia, hemodynaamisia, sekä CSF: n oskillaatioita unen aikana.

5 Aivojen pulsaatiot unessa

Aivojen fysiologisten pulsaatioiden dynamiikka unen aikana on suhteellisen tuore tutkimuksen alue, johon soveltuvia mittausten menetelmiä on vielä harvakseltaan. Useimmissa tutkimuksissa on hyödynnetty eri fMRI:n sovellutuksia ja nykyisin parhaita tuloksia onkin saatu ultranopeilla fMRI-menetelmillä, kuten MREGillä. Nämä toiminnallisen magneettikuvantamisen menetelmät yhdistetään usein multimodaalisiin mittausten menetelmiin, jotta fysiologisista toiminnoista voidaan saada jopa syy seuraussuhteita. Aivojen pulsaatioiden eroavaisuuksia unen ja valvetilan välillä on kuitenkin tutkittu hyvin vähän vielä toistaiseksi.

Aivojen toiminasta vireystilojen välillä on kyetty löytämään eroja fMRI:n BOLD ja ASL (Arterial spin labeling) tekniikoita hyödyntämällä. Silmien ollessa kiinni ASL-signaali osoitti CBF:n (cerebral blood flow) keskiarvon laskevan visuaalisen aivokuoren alueella verrattuna silmien aukioloon. Samaan aikaan kuitenkin matalataajuisten virtausten BOLD-signaali voimistui somatosensorisen aivokuoren, auditorisen, aivokuoren, sekä lateraalisen takaraivolohkon alueella (Zou, 2015). Eroja aivojen funktionaalisesta toiminasta unen ja valvetilan välillä kyettiin löytämään louhimalla valtavia fMRI tietokantoja ja erittelemään niistä uni ja valvetila. Niistä selvisi aivojen aktiivisten yhteyksien vaimentuvan ja aivojen eri osien kommunikoinnin vähentyvän huomattavasti N3-unen aikana (Tagliazucchi, 2014).

5.1 Selkäydinnesteen pulsaatiot unessa

CSF:n pulsaatioilla on yhteys aivokuoren BOLD fMRI-dynamiikkaan. 4 ventrikkelistä havaittu CSF-virtausta havainnoiva fMRI-signaali voimistuu unen aikana, kuten myös aivokuoren harmaan aineen BOLD-signaali. Näiden kahden signaalin dynamiikkojen välillä löytyi kuitenkin vahva antikorrelaatio ($r = -0.48$) 2 sekunnin viiveellä, joka viittaa mahdolliseen vaihteluun nesteiden virtauksien välillä. CSF signaali korreloi vielä merkitsevämmän BOLD-signaalin negatiivisen derivaatan kanssa -1.8 sekunnin viiveellä ($r = 0.59$), mikä viittasi CSF:n virtaavan aivoihin voimakkaammin verenkierron hidastuessa hetkellisesti (Fultz, 2019).

Tämä tapahtuma kyettiin yhdistämään EEG:n kautta tarkasteltujen hitaiden deltarytmien amplitudin kasvuun, jota edellä mainitut pulsaatiot seurasivat 6.4 sekunnin viiveellä ($P < 0.001$). Tulosten mukaan lasketun parhaan sovituksen IR-funktio ennusti 4 ventrikelissä tapahtuvia CSF:n 0.05 Hz pulsaatioita EEG:n deltarytmien amplitudipiikeistä kohtalaisen hyvin ($r = 0.22$). Valvetilan tehospektristä ei löydetty samanlaista artefaktia 4 ventrikelin 0.05 Hz kohdalta kuin unesta ($P < 0.05$) (Fultz, 2019).

Edellä mainitut tulokset valottavat hieman lisää VLF-kaistan pulsaatioiden alkuperiä ja niiden yhteyttä EEG:n hitaisiin delta-aaltoihin. CSF:n unenaikaisista pulsaatioista on kuitenkin isossa kuvassa tehty todella vähän tutkimusta, jonka takia tämä työ on selkeästi tarpeellinen. Edellä mainitussa virtausdynamiikkoja yhdistävässä tutkimuksessakin on otettu huomioon vain hyvin matalia taajuuksia, eikä esimerkiksi tässä työssä tarkasteltuja hengitys- tai sykekaistoja. Niiden tarkastelun mahdollistaa vielä yleisesti vähäisellä käytöllä oleva 10 Hz taajuudella toimiva MREG, joka on Stack-of-spirals näytteistysradallaan tehokkaampi ja nopeampi kuin perinteinen BOLD fMRI (Assländer 2013).

6 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia aivojen pulsaatioiden eroja unessa ja valvetilassa. Tämä toteutettiin laskemalla fMRI-signaalin spektraalinen voimakkuus eri fysiologisilla kaistoilla. VLF-kaista oli 0.0098 - 0.10 Hz, hengityskaista (RESP) 0.110 - 0.439 Hz ja sykekaista (CARD) 0.522-1.599 Hz. Käytössämme olleen ultranopean MREG:n näytteenottotaajuus 10 Hz on korkeampi kuin perinteisen BOLD fMRI:n, joten se mahdollistaa syke- ja hengityskaistojen tarkemman analysoinnin ilman laskostumista matalammille kaistoille. Saatuja tuloksia verrataan aikaisempiin tutkimuksiin ja arvioimme MREG:n nopeuden ja paremman tehon vaikutusta mittausten lopputuloksiin.

7 Menetelmät

Tutkimuskohteet

Tutkimukseen valittiin 25 henkilöä, jotka olivat iältään 28.0 ± 5.9 -vuotiaita. Naisia tutkimukseen osallistujista oli 11. Tutkimukseen osallistujien tuli täyttää seuraavat kriteerit: ei jatkuvaa lääkitystä, ei neurologisia, verenkierto- tai hengityselinsairauksia, ei tupakointia, ei raskautta. Kohteet osallistuivat kahteen kuvaus sessioon, joista ensimmäinen alkoi klo 16 ja keskittyi valvetilaan. Tätä ennen kohteet olivat nukkuneet 7.8 ± 1.2 tuntia edellisenä yönä. Kofeiinin nauttiminen oli kiellettyä 4 tuntia ennen kuvausta. Toinen kuvaus sessio alkoi kahden välipäivän jälkeen klo 7 aamulla edellyttäen täysin valvottua yötä edeltävänä yönä. Kofeiinin nauttiminen oli tässä tilanteessa kiellettyä 8 tuntia ennen kuvaus sessiota ja alkoholin nauttiminen myös edeltävänä yönä.

Datan keräys

Kaikki osallistujat kuvattiin Oulussa Siemensin MAGNETOM Skyra 3T -skannerilla hyödyntäen 32 kanavaista RF-kelaa pään ympärillä. Kuvantamismetodina oli ultranopea fMRI: n sovellutus - MREG. Edellä tarkemmin kuvatun MREG: n parametreina olivat tässä yhteydessä TR = 100 ms, TE = 36 ms, FA = 5° ja FOV = 192 mm³ vokseleiden ollessa kuutiomaisia ja tilavuudeltaan 3 mm³. MPRAGE: n parametrit olivat TR = 1900 msec, TE = 2.49 msec, FA = 9° ja FOV = 240 mm³ viipaleen paksuuden ollessa 0.9 mm³. MREG-data jälleenrakennettiin kuvaksi L2-Tikhonov metodilla, jossa L-curve-metodilla määritetty lambda oli 0.1. Tutkimuskohteista kerättiin samalla myös dataa Heptaskannauksen mukaisesti (EEG, NIBP, NIRS, Anestesia). Näiden modaliteetit löytyvät Korhosen tutkimuksesta vuodelta 2014 (Korhonen, 2014).

Valvetilan dataa keräävässä kuvauksessa suoritettiin kaksi erillistä MREG-kuvausta. Ensimmäinen kuvaus piti sisällään 10 minuutin lepotilan silmien ollessa auki ja katseen keskittyessä pieneen ristiin (A1-2). Toisessa jaksossa silmät laitettiin kiinni levossa viideksi minuutiksi. Kolme päivää myöhemmin suoritettussa unitilan kuvantamisessa kerättiin kaksi 10 minuuttia kestävä MREG-segmenttiä (S1-2 & S3-4) kohteiden

saadessa nukkua niin paljon kuin haluavat kuvausten aikana. Heidät kuitenkin ohjeistettiin olemassa yhteydessä henkilökuntaan, mikäli heitä ei nukuttanut ollenkaan. Yksilöllisten syiden takia jokainen 10 minuutin kuvaussekvenssi jaettiin 5 minuutin osiin (A1, A2, S1, S2, S3, S4) unisekvenssien ja valvetilojen paremman erottelun mahdollistamiseksi jatkoprosessointia varten. Kahden kuvattavan data poistettiin jatkokäsittelystä aiemmin tiedostamatta jääneiden uniapneaan viittaavien hengitysrhythmien takia, sekä yhden kohteen data poistettiin hänen heikon ensimmäistä kuvausta edeltävän unen ja rauhattoman unikuvausten kombinaation vuoksi.

MREG datan käsittely ja analysointi

Työkaluina MREG-datan esikäsittelyyn ja analysointiin olivat FSL, AFNI ja MATLAB. Aivot erotettiin MPRAGE-kuvasta parametrein $f = 0.25$ ja $g = 0.22$ hyödyntäen samalla neck clean-up ja biasoidun datan korjausmahdollisuuksia. Funktionaalisen datan esikäsittely tapahtui FSL-pipelillä. Data ylipäästösuodatettiin 0.008 Hz taajuudelta ja pään liikkeet korjattiin FSL 5.08 MCFLIRT-ohjelmalla. Spatiaaliseen tasoitukseen sovellettiin *fslmaths*-funktiota 5mm FWHM Gaussin ytimellä. MREG-datan suurimmat piikit poistettiin käyttämällä AFNI:n *3dDspike*-funktiota. Lisäksi data rekisteröintiin MNI-avaruuteen 3mm resoluutiolla vertailukelpoistamiseksi muiden kohteiden datojen suhteen, sekä jaettiin 5 minuutin segmentteihin *fslroi*-funktiolla.

Uni- ja valvejaksot

Uni- ja valvetilat erotettiin toisistaan EEG:n tarjoaman datan perusteella. Tämän suoritti kaksi kliiniseen neurofysiologiaan ja uneen erikoistunutta lääkäriä, joiden käytössä oli 30 sekunnin segmentteihin perustuva standardoitu AASM EEG unipisteytysmenetelmä. 30 sekunnin segmentit kerrottiin unen syvyyden mukaan (hereillä = 0, N1 = 1, N2 = 2, N3 = 3), joiden perusteella data pisteytettiin uni- ja valvekategorioihin jakamista varten. Esimerkiksi 5 minuutin hereilläolo tuotti EEG unipisteytykseksi 0 pistettä, kun taas 5 minuutin N3-tason uni tuotti 30 pistettä. Valvetilaksi lasketun datan tuli saada kyseisellä menetelmällä 0 pistettä ja unidataksi kelpuutetun taas ylittää 10 pistettä. Molempiin datoihin sisällytettiin 30 segmenttiä.

Uni- ja valvesegmenttien vertailu

Työssä käytetty 0.008-0.1 Hz taajuusspektri valittiin mahdollisimman tehokkaan VLF-kaistan tarkastelun mahdollistamiseksi. RESP-kaistan taajuusspektrinä oli 0.109-0.437 Hz, sekä CARD-kaistalla 0.522-1.599 Hz. Periodogrammit luotiin AFNI:n *3dPeriodogram*-komennolla, ja datapisteiden määräksi nfft-parametrille asetettiin 4096. Tämän jälkeen ROI:t segmentoitiin maskeilla käyttäen *fslmaths*-funktiota. Tässä tapauksessa valkoiselle aineelle, harmaalle aineelle, kaikille ventrikkeleille ja 4. ventrikkelille luotiin kaikille omat ROI:t. Kolmessa ensimmäisessä ROI:n vokseleiden periodogrammeista laskettiin koko alueen keskiarvo hyödyntäen *fslmeants*-funktiota. 4. ventrikkeliin sisältyi vain kyseisen alueen periodogrammista käsin valittu kirkkain vokseli, joten keskiarvon laskemiselle ei ollut tarvetta.

Loppukäsittely ja vertailu tapahtui MATLAB-skriptiä hyödyntäen, jolla eri segmenttien datat yhdistettiin toisiinsa ROI:n mukaan. Jokaiselle ROI:lle laskettiin samalla skriptillä kolmen taajuuskaistan (VLF: 0.0098 - 0.10 Hz, RESP: 0.110 - 0.439 Hz ja CARD: 0.522-1.599 Hz) tehospektrin keskiarvo, sekä keskihajonta erikseen valvetilalle ja unelle. Näin saatiin lopulta 24 eri taajuusspektriä datan vertailua varten. Lopuksi kuvaajat piirrettiin Origin Pro:lla.

8 Tulokset ja pohdinta

Työssä käytetty data kerättiin MREG-laitteistolla. Sen jälkeen sitä jatkokäsiteltiin ja jaettiin kiinnostuksen kohteena oleviin alueisiin (ROI) AFNI:a ja FSL:ää hyödyntäen. Jokaisen ROI:n uni- ja valvesegmentit jaettiin MATLAB:ssa toimivalla algoritmilla kolmeen taajuuskaistaan, joista ensimmäisessä on nähtävissä todella matalat taajuudet (VLF), toisessa hengityskaista (RESP), sekä kolmannessa sykekaista (CARD). MREG olisi nopeudellaan mahdollistanut korkeataajuisempien artefaktien tarkastelun 5 Hz asti, mutta nämä kolme kaistaa ovat unen aikaisten pulsaatioiden ytimessä. Data analysoitiin MATLAB:lla ja lopulta muotoiltiin kuvaajiksi Origin Pro:lla.

Isossa kuvassa lähes kaikkien ROI:den tehospektrit kasvavat hyvin voimakkaasti unen aikana suhteessa muihin tarkasteltaviin alueisiin, mikä viittaa osaltaan CSF:n virtauksen ja muiden pulsaatioiden voimistumiseen. Segmenttien valinnassa painotettiin pelkästään hereillä oloa ja unta, joten sen vuoksi uni- ja valvedatassa ei välttämättä ole samat henkilöt, minkä voi olettaa vaikuttavan hieman lopputuloksiin ja niiden luotettavuuteen. Saadut p-arvot vaihtelivat jossain määrin, sekä keskihajonta oli tällä datalla huomattavan suurta.

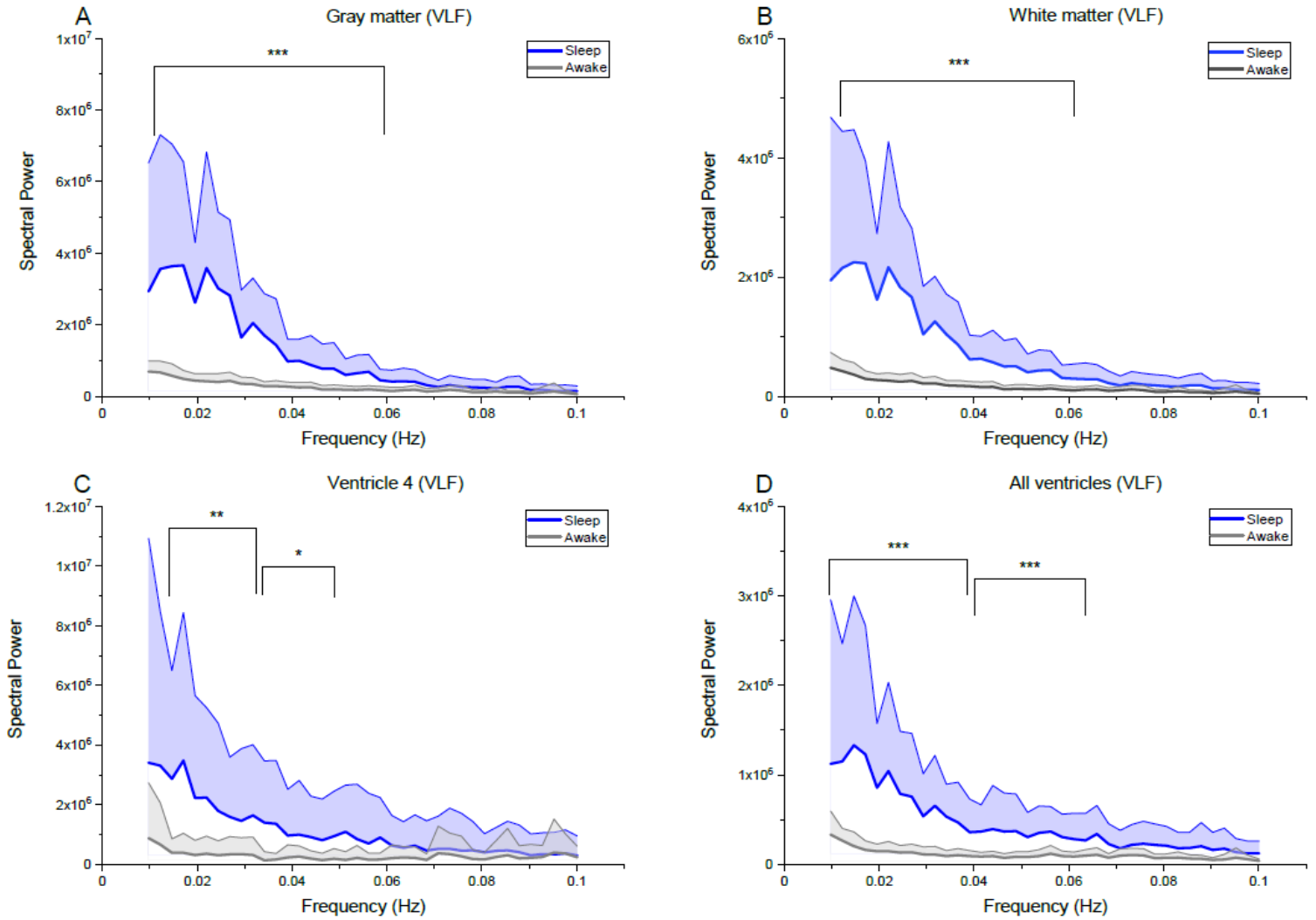
8.1 VLF-taajuuskaista

VLF-taajuuskaistalla jokaisen ROI:n taajuusspektrit osoittavat selkeää voimistumista unen aikana ($p < 0.001^{***}$, pl. ventrikkeli 4 $p < 0.01^{**}$ ja $< 0.05^*$) (**Kuva.2**). Tämän taajuuskaistan selkeä unen aikainen vahvistuminen läpi aivojen viittaa vasomotoristen aaltojen intensiteetin voimakkaaseen lisääntymiseen. VLF-spektrin vahvistuminen on huomattavasti suurempaa kuin muilla tutkituilla taajuuskaistoilla. Fultzin tutkimuksessa havaittu 4 ventrikkelin piikki 0.05 Hz kohdalla on myös havaittavissa tästä datasta ($P < 0.01$). Se on havaittavissa selkeämmin ROI:den välisessä unenaikaisessa vertailussa (**Kuva 2.A**). Fultzin tutkimuksessa toteutettu keinotekoinen valvespektrin vahvistaminen mahdollisti paremman tilastollisen tarkastelun spektrien välisten taajuuksien suhteen, mitä ei tämän työn rajoissa toteutettu.

Unenaikaisten spektrien muodot tukevat havaintoja Kiviniemen tutkimusryhmän aiemmasta työstä, jossa löydettiin pulsaatioita aivoista 0.001-0.023 Hz väliseltä alueelta.

Kuvausten tuloksista voidaan tässä yhteydessä kuitenkin havaita aivojen harmaan ja valkoisen aineen

MREG-signal across subjects (VLF)

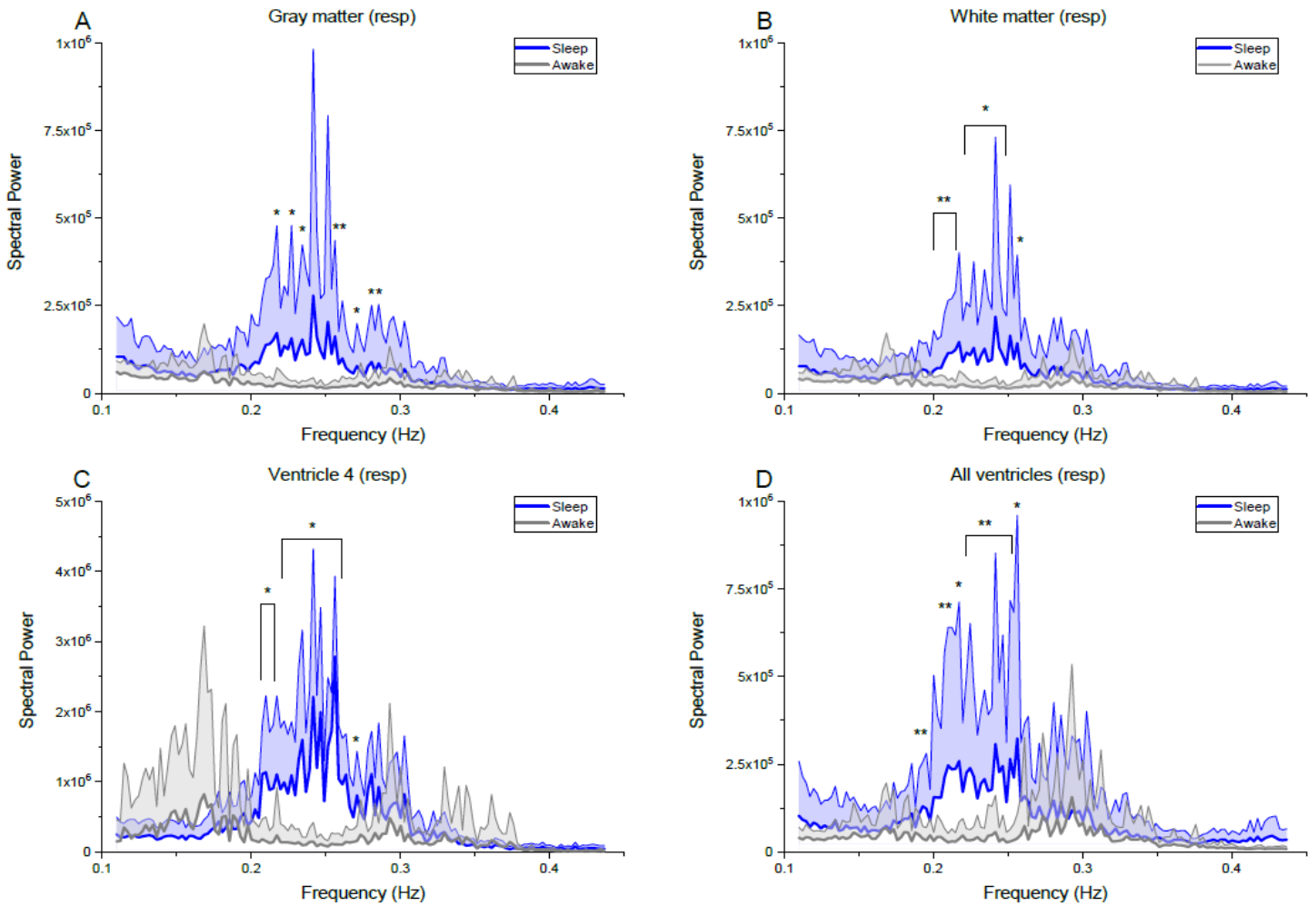


Kuva.2 A) Harmaan aineen VLF-spektri, joka muistuttaa hyvin paljon B) valkoisen aineen spektriä. 4 ventrikkelin C) spektri eroaa hieman muista muodoltaan ja 0.05 Hz kohdalla on nähtävissä piikki ($P < 0.01$), jota ei voi havaita D) kaikkien ventrikkelin ROI:ssa, tai edellä mainituilla alueilla.

8.2 RESP-taajuuskaista

RESP-taajuuskaistalla tehospektrin amplitudin kasvaminen oli selkeää jokaisessa ROI:ssa (**Kuva.3**). Muutokset olivat unen ja valveillaolon suhteen melko selkeitä. Myös taajuusspektrien muuttuminen valveilla olostani uneen vaikutti eri ROI:ssa hyvin samankaltaiselta lukuun ottamatta 4 ventrikkeliä, jossa valvetilan spektrissä pystytään havaitsemaan selkeää voimistumista 0.16 Hz ympäristössä (**Kuva.3.C**). Valitettavasti kyseisen alueen piikit eivät kuitenkaan ole tilastollisesti merkittäviä. Kyseistä poikkeamaa voisi tutkia edelleen samasta datasta tarkastelemalla 4 ventrikkelin ympärillä olevien vokseleiden arvoja, jotta voitaisiin varmistua kyseessä olevan CSF:n virtaus. Samalla taajuusalueella on myös muissa ROI:ssa havaittavissa aktiivisuutta, mutta huomattavasti pienemmässä mittakaavassa. Isompaa kokonaisuutta tarkasteltaessa voidaan kuvaajista päätellä hengityksen tasaantuvan, frekvenssin laskevan, ja sen aiheuttamien pulsaatioiden voimistuvan.

MREG-signal across subjects (resp)



Kuva.3 A) Harmaan aineen pulsaatiot voimistuvat kokonaisuutena huomattavasti kyseisellä kaistalla, kuten myös B) valkoisen aineen. C) 4 ventrikelissä on nähtävissä valvetilassa hyvin erilainen taajuusspektri muihin verrattuna. Kaikkien ventrikkeliä yhteisestä spektristä D) on havaittavissa hengitystiheyden laskeminen ja syvyyden kohoaminen.

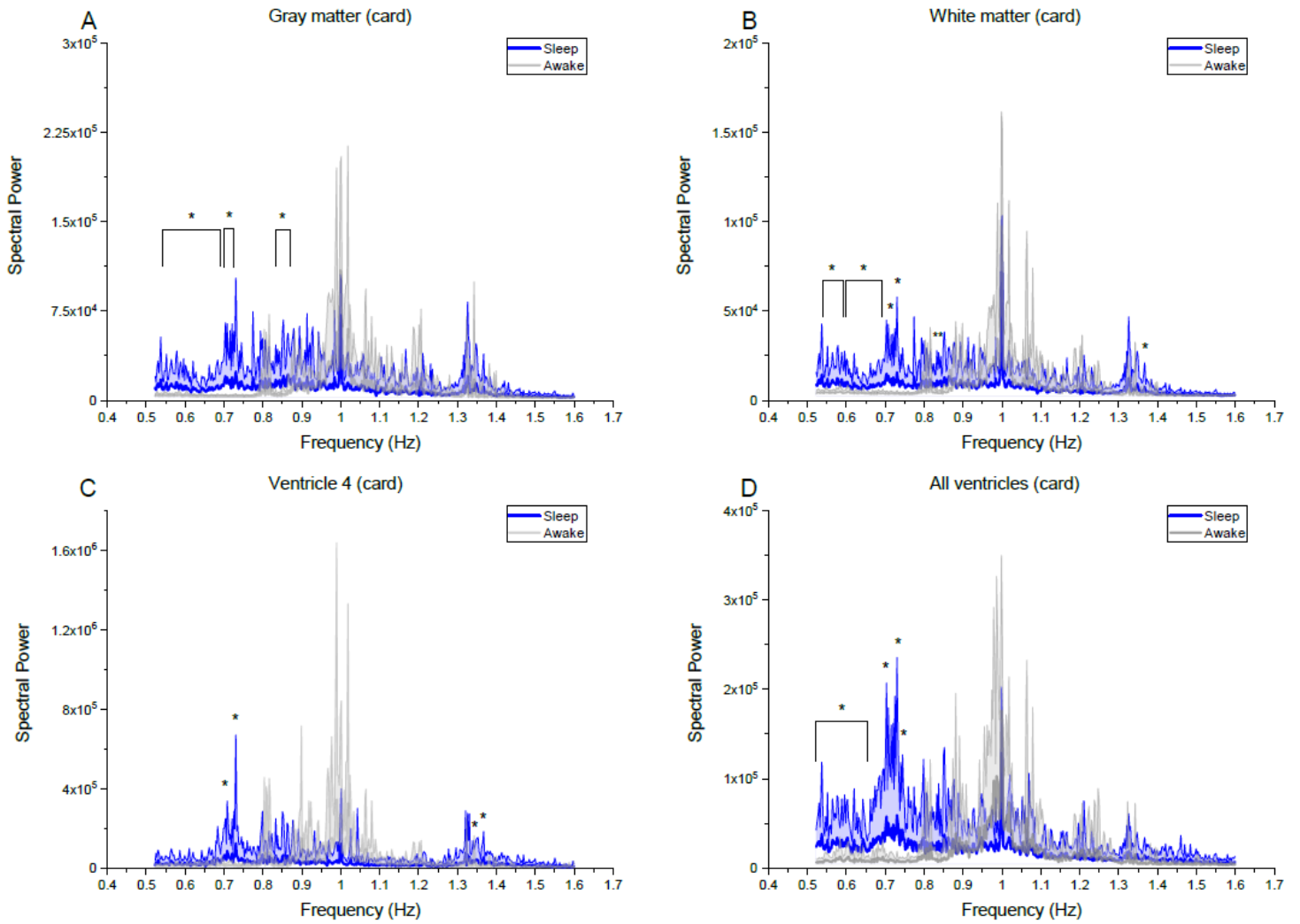
8.3 CARD-taajuuskaista

CARD-taajuuskaistalla muutokset olivat hyvin yhtenäisiä kaikissa ROI:ssa (**Kuva.4**). Toisin kuin RESP-kaistalla, sykkeen aiheuttamat pulsaatiot sijoittuivat unen aikana laajemmalle taajuusspektrille niiden keskittyttyä hereillä ollessa lähelle 1 Hz taajuutta. Tämä viittaa voimakkaasti HRV: n, eli sykkeen vaihtelun, lisääntymiseen, mikä on ominaista unessa olevalle ihmiselle (Vanoli, 1995).

Tuloksista voidaan myös havaita sykkeen laskeminen unen aikana, joka on luonnollista ihmiselle. Sykkeen laskeminen unen aikana on kuitenkin hyvin yksilöllistä, mitä tulokset tukevatkin, sillä hieman alle 1 Hz taajuutta voidaan havaita tehospektrin voimistumista hieman laajemmalla säteellä. Lisäksi kaikissa unen spektreissä oli havaittavissa myös tilastollisesti merkittäviä piikkejä hieman 0.7 Hz paremmalla puolen. Tämä voi johtua hengityksen aiheuttamista modulaatioista, sillä samanlainen piikki löytyi myös 1.3 Hz tuntumasta. Tämä piikki ei tosin ollut tilastollisesti merkittävä kuin 4 ventrikkelissä, sekä valkoisessa aineessa (**Kuva.4.B.C**).

Jokaisella alueella 4 ventrikkeliä lukuun ottamatta voidaan havaita tilastollisesti merkittävää tehospektrin voimistumista 0.53-0.70 Hz tuntumassa. Tämän havainnon fysiologista syytä on haastavaa arvioida, sillä sen amplitudi jää kuitenkin melko matalaksi verrattaessa matalampiin taajuuskaistoihin. Harvalla ihmisellä sydämenlyöntien taajuus kuitenkin laskee unessa noin alhaiseksi. Isossa kuvassa CARD-kaistan tehospektrin amplitudi ei kasva millään niin voimakkaasti kuin RESP- ja VLF-kaistoilla.

MREG-signal across subjects (card)



Kuva.4 Ylärivissa **A)** harmaan ja **B)** valkoisen aineen taajuusspektrit RESP-kaistalla. Ventrikkeli 4 **C)** ja kaikki ventrikkelit **D)** ovat alemmalla rivillä

8.4 Alueiden väliset vertailut

Tutkimuksen kohteena olleiden aivoalueiden välisessä vertailussa niiden tehospektrit kasvavat unessa suhteellisesti yhtä voimakkaasti valvetilaan nähden. Tehospektreistä RESP-kaistan 4 ventrikkeli on kuitenkin reilusti voimakkaampi verrattuna muihin alueisiin unessa sekä valvetilassa. Tämä voi olla viite siitä, että 4 ventrikkeli toimisi tietynlaisena sisääntuloreittinä CSF:lle sen edetessä syvemmillä aivoissa sijaitseviin ventrikeleihin. Se voisi selittää myös isoja eroja 4 ventrikkelin ja muiden ventrikkeliä välisissä tehospektreissä, sillä 4 ventrikkelin tilavuus on huomattavan pieni suhteessa muihin ventrikeleihin, jolloin CSF virtaa sen läpi nopeammin ennen hajaantumistaan muihin ventrikeleihin. Tätä tukee myös Fultzin tutkimus, jossa keskityttiin 4 ventrikkelin virtausdynamiikan ja muiden aivoalueiden BOLD-signaalien suhteeseen. Tästä olisi voinut varmistua selkeämmin tutkimalla lisäksi 4 ventrikkeliä ympäröivien kudosten vokselien taajuusspektrejä.

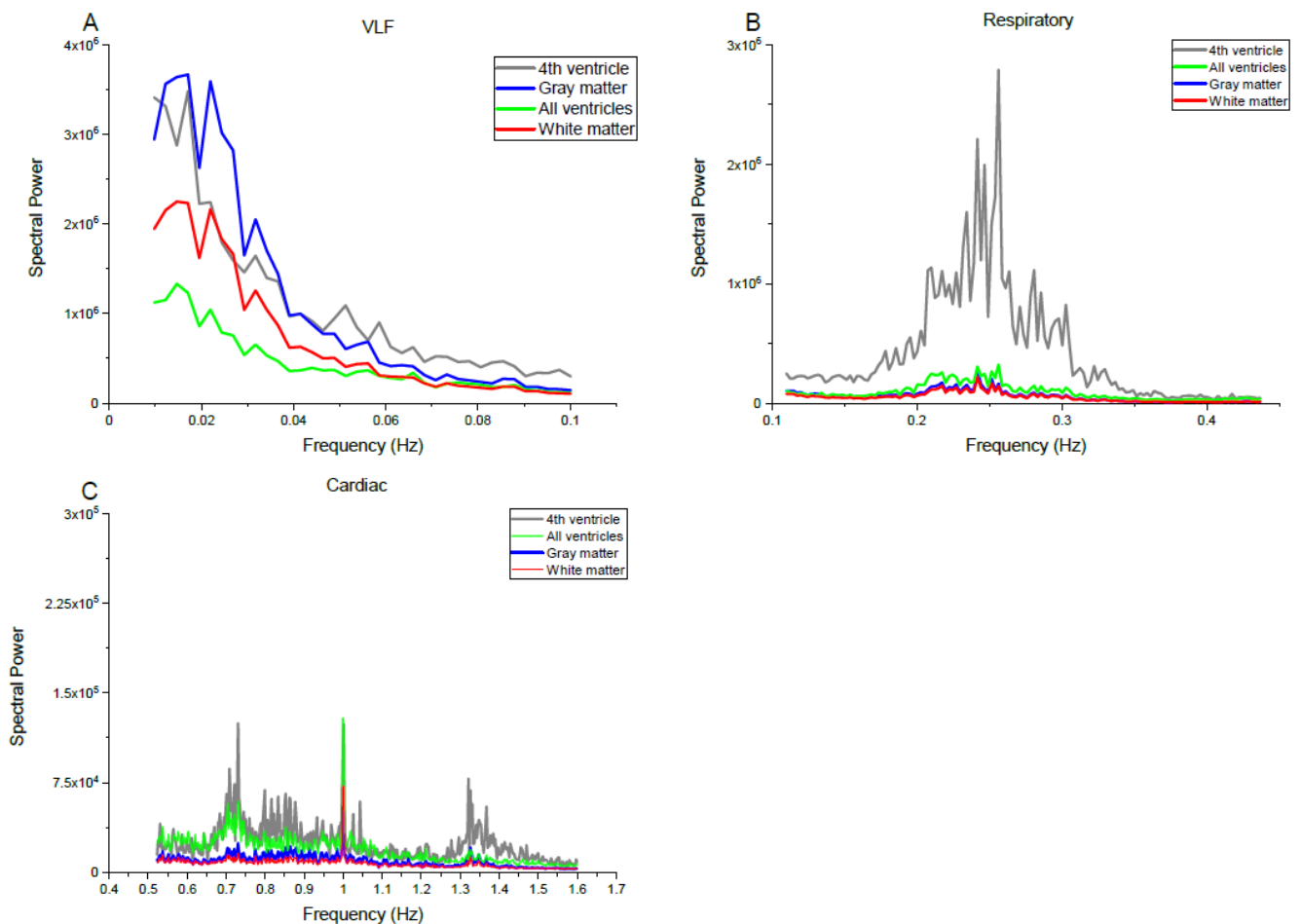
4 ventrikkelistä voi havaita silmällä pienen piikin 0.05 Hz kohdalla, puuttuu muista tarkastelluista ROI:sta. Tämä tukee Fultzin havaintoa, jossa muilla aivoalueilla ei havaittu vastaavaa intensiteetin nousua samassa kohdassa taajuusspekttriä. Sen sijaan muissa ROI:ssa tapahtuu samaan aikaan intensiteetin lasku, jota Fultz tutkimuksessaan selitti deltarytmien amplitudipiikin jälkeisellä hapekkaan veren virtauksen vähenemisellä aivoihin. Tällöin CSF virtaisi voimakkaammin sisään aivoihin ylläpitämään niiden tilavuutta, mikä näkyy 4 ventrikkelin kasvaneessa intensiteetissä 0.05Hz kohdalla. Tällä ei kuitenkaan ole datassamme tilastollista merkitsevyyttä muihin nähden, joten sitä ei voida pitää merkittävänä löydöksenä.

Valvetilassa 4 ventrikkelin spektri eroaa myös valtavasti muiden ROI:den spektreistä RESP-kaistalla (**Kuva.6.B**). Aiemmin mainittu piikki 0.16 Hz tienoilla on selkeästi dominoivampi, kuin muissa ROI:ssa. 0.3 Hz alueella oleva oletettavasti hengitykseen perustuva rytmi löytyy kuitenkin kaikilta tarkastelluilta alueilta. Tämän pulsaation alkuperästä voisi olla varmempi, mikäli työssä olisi hyödynnetty myös piezo-anturilla toimivaa hengityksen seuranta. 0.16 Hz alueelta löytyvä voimakas tehospektrin amplitudi 4 ventrikkelin kohdalla on kuitenkin hyvin mielenkiintoinen löydös, josta ei ole juurikaan aikaisempia mainintoja kirjallisuudessa. Se vaatisi lisää tutkimista asetelmalla,

jossa data valittaisiin uneen ja valvetilaan samoilta henkilöiltä luotettavuuden lisäämiseksi, sillä näistä piikeistä puuttuu tässä yhteydessä tilastollinen merkitsevyys.

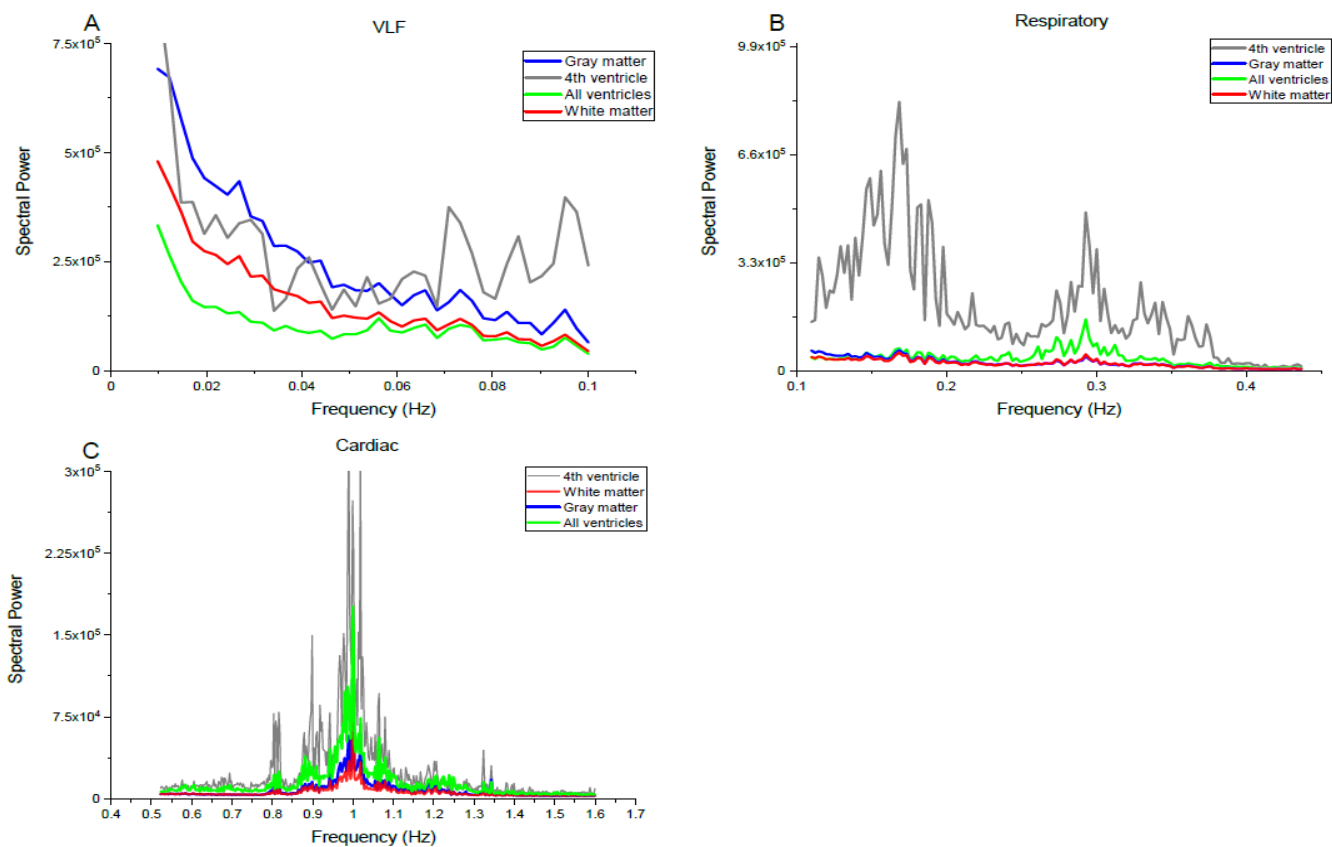
Valvetilassa löytyy eroja 4 ventrikkelin ja muiden ROI:den välillä myös VLF-kaistalla (**Kuva.6.A**). Muiden spektrin ollessa hyvin samanlainen, sisältää 4 ventrikkeli kuitenkin epämääräisiä piikkejä spektrin loppupäässä. Erot piikkien intensiteetissä ovat silmin havaiten jopa huomattavia välillä 0.07 - 0.1 Hz.

MREG-signal across subjects (All ROIs)



Kuva.5 A) Kaikki tutkittujen ROI:den unenaikaiset VLF-taajuusspektrit yhdessä. Kuvissa **B)** ja **C)** taas ovat RESP- ja CARD- kaistan taajuusspektrit.

MREG-signal across subjects during awake (All ROIs)



Kuva.6 A) Kaikkien ROI:den tehosppektrit ovat hyvin samankaltaisia valvetilassa lukuun ottamatta 4 ventrikkeliä, joka eroaa muista myös **B)** RESP-kaistan osalta todella selkeästi. **C)** CARD-kaistalla spektrit ovat hyvin yhteneväisiä valvetilassa.

9 Yhteenveto

Saadut tulokset tukevat aikaisempia tutkimustuloksia ja oletuksia aivojen pulsaatioiden mekanismeista ja niiden muutoksista yön aikana (Fultz, 2019) (Kiviniemi, 2016). 4 ventrikkelin voidaan olettaa olevan tulosten perusteella jonkinlainen CSF: n kuljetusreitti kohti aivoja sen tehospektrin ollessa todella paljon voimakkaampi verrattuna muihin ventrikkeleihin. Tämäkin työ vahvistaa oletusta siitä, että MREG:llä pystytään mittaamaan ja analysoimaan tarkasti unenaikaisia muutoksia aivojen toiminnassa. Ultranopea MREG mahdollistaa tässä kontekstissa myös RESP- ja CARD-kaistojen erillisen tarkastelun lisäksi VLF-kaistan tarkastelun laadukkaasti ilman syke- ja hengityskaistojen taajuuksien laskostumista sen päälle, mikä on haasteellista hitaammissa fMRI-menetelmissä.

Datan segmenttien valitseminen niiden laadun perusteella henkilöiden sijaan mahdollisti sen, että vertailuissa uni- ja valvesegmenteissä saattoi olla eri tutkimuskohteiden dataa. Tämä heikentää jossain määrin datojen välistä vertailua ja niiden tilastollisen merkittävyyden saavutettavuutta. Fysiologiset tapahtumat, kuten HRV:n muutos unen aikana, ovat paikoin hyvinkin yksilöllisiä, mikä synnyttää tällä datamäärällä melko ison keskihajonnan lisäksi useita eri piikkejä CARD-taajuusspektriin. Tällaiset erilliset artefaktit vaikuttavat tulosten tilastolliseen merkitsevyyteen haitallisesti. Lisäksi samaa on havaittavissa mm. 4 ventrikkelin RESP-kaistan valvetilan spektristä (n. 0.16 Hz), sekä harmaan aineen RESP-kaistan suurimmista piikeistä voidaan päätellä. **(Kuva.4.C)**.

Tämän kaltaisessa tutkimuksessa olisi kuitenkin hyvä ottaa huomioon funktionaalisen magneettikuvauksen lisäksi muita multimodaalisella mittauksella hankittuja dataa fysiologisista toiminnoista. Tässä työssäkin olisi voinut käyttää analysoinnin tukena dataa mm. sydämen sykkeestä, sillä varsinkin CARD-kaistan mahdolliset hengitysmodulaatiot kaipaavat tukea muusta datasta. Kandidaatin tutkielmaksi tämä on tällaisenaankin jo melko laaja kokonaisuus, joten niiden tutkiminen voisi olla aiheellista tulevissa projekteissa. Myös Fultzin tutkimuksessa keskiössä olleet EEG: n hitaiden rytmien suhteen analysointi aivoissa tapahtuviin pulsaatioihin olisi tuonut lisää ymmärrystä tähän vähän tutkittuun neurologian alueeseen. Ensi kerralla erottelisin myös kaikki ventrikkelit toisistaan ja kohtelisin niitä omina alueinaan. Kaiken kaikkiaan aivojen unen aikaiset pulsaatiot, glymfakierto ja molempien toimintamekanismit kaipaavat lisää tutkimusta

varsinkin ihmisillä. Glymfaattisen järjestelmän eksakti tutkiminen vaatisi kuitenkin tutkimusmetodien kehittämistä, sillä esimerkiksi kaksois-fotoni-mikroskopia on toistaiseksi menetelmänä turhan rankka vapaaehtoisten tutkimuskohteiden löytymiselle.

MREG on kuitenkin yksi harvoja erinomaisia metodeja kuvantaa näitä ilmiöitä ihmisissä sen ajallisen, sekä spatiaalisen resoluution ansiosta. Fultzin käyttämä moninkertaisesti hitaampi fMRI ei kykene samanlaiseen tarkkuuteen mitä MREG, mikä voi aiheuttaa korkeampien taajuuksien laskostumista tarkasteltujen taajuuskaistojen päälle. Esimerkiksi CARD- ja RESP-kaistojen välillä laskostumisesta voi olla analyysin kannalta haittaa (Huotari, 2019). MREG:n ja muiden ultranopeiden fMRI-menetelmien edelleen kehittäminen voi parantaa tulevissa tutkimuksissa saatavan datan laatua. Lisäksi tämänkaltaisia tutkimuksia tulisi mielestäni tulevaisuudessa kohdentaa erilaisten sairauksien tutkimiseen. Esimerkiksi Alzheimerin, ALS:n, CTE:n ja TBI:n mekanismien tutkimiseksi. Alzheimerin osalta tutkimusta on tehty jo enemmänkin, ja sen yhteydessä voidaankin havaita pulsaatioiden ja CSF:n virtausten muutosta terveisiin aivoihin verrattuna (Rajna, 2019). Lisäksi EEG:n muutoksilla voidaan havaita Alzheimer hyvinkin varhaisessa vaiheessa (Cassani, 2018). EEG-datan yhdistäminen MREG kuvantamiseen olisi kuitenkin muissa vähemmän tutkituissa sairauksissa tärkeää niiden paremman ymmärtämisen ja hoidon mahdollistamiseksi.

10 Lähteet

1. Arribas MA. The history of cerebrospinal fluid: From classical antiquity to the late modern period. *Neurosciences and History*. 2017;5(3):105-113.
2. Carter Rita. *The human brain book: An illustrated guide to its structure, function, and disorders*. DK; 2016.
3. Zielinski MR, McKenna JT, McCarley RW. Functions and mechanisms of sleep. *AIMS neuroscience*. 2016;3(1):67-104.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28413828>. doi: 10.3934/Neuroscience.2016.1.67.
4. Cassani R, Estarellas M, San-Martin R, Fraga FJ, Falk TH. Systematic review on resting-state EEG for alzheimer's disease diagnosis and progression assessment. *Disease markers*. 2018;2018:1-26. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/5174815>. doi: 10.1155/2018/5174815.
5. Vanoli Emilio, Adamson Philip B, Pinna Gian D, Lazzara Ralph, Orr William C. Heart rate variability during specific sleep stagers. *Circulation*. 1995;91.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.7.1918>.
6. Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science (New York, N.Y.)*. 2019;366(6465):628-631. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31672896>. doi: 10.1126/science.aax5440.
7. Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep (supplement material). *Science (New York, N.Y.)*. 2019;366(6465):628-631.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31672896>. doi: 10.1126/science.aax5440.
8. Leproult R, Van Cauter E. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocrine development*. 2010;17:11-21.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955752>. doi: 10.1159/000262524.
9. Patel Aakash K. Physiology, sleep stages. StatPearls Web site.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>. Updated 2020.
10. Herman AM, Khandelwal PJ, Stanczyk BB, Rebeck GW, Moussa CE-. B-amyloid triggers ALS-associated TDP-43 pathology in AD models. *Brain Research*. 2011;1386:191-199. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0006899311004082>. doi: 10.1016/j.brainres.2011.02.052.
11. Boland B, Yu WH, Corti O, et al. Promoting the clearance of neurotoxic proteins in neurodegenerative disorders of ageing. *Nature reviews. Drug discovery*.

- 2018;17(9):660-688. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30116051>. doi: 10.1038/nrd.2018.109.
12. Meng Y, Abrahao A, Heyn CC, et al. Glymphatics visualization after focused Ultrasound-Induced Blood–Brain barrier opening in humans. *Annals of Neurology*. 2019;86(6):975-980. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.25604>. doi: 10.1002/ana.25604.
13. Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The glymphatic system: A beginner's guide. *Neurochemical research*. 2015;40(12):2583-2599. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25947369>. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6.
14. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):1016-1024. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30318-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30318-1). doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
15. Särkkä S, Solin A, Nummenmaa A, et al. Dynamic retrospective filtering of physiological noise in BOLD fMRI: DRIFTER. *NeuroImage*. 2012;60(2):1517-1527. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.067>. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.067.
16. Chang W, Nummenmaa A, Witzel T, et al. Whole-head rapid fMRI acquisition using echo-shifted magnetic resonance inverse imaging. *NeuroImage*. 2013;78:325-338. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.040>. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.040.
17. Tsao J. Ultrafast imaging: Principles, pitfalls, solutions, and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;32(2):252-266. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmri.22239>. doi: 10.1002/jmri.22239.
18. Zou Q, Yuan B-K, Gu H, Liu D, Wang DJJ, Gao J-H, et al. (2015) Detecting Static and Dynamic Differences between Eyes-Closed and Eyes-Open Resting States Using ASL and BOLD fMRI. *PLoS ONE* 10(3): e0121757. doi:10.1371/journal.pone.0121757
19. Scott A. huettel, allen W. song, gregory McCarthy functional magnetic resonance imaging. sinauer associates (2009). .
20. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2014;34(49):16180-16193. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25471560>. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014.
21. Smith DH, Johnson VE, Stewart W. Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: Substrates of dementia? *Nature reviews. Neurology*. 2013;9(4):211-221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23458973>. doi: 10.1038/nrneurol.2013.29.

22. Hamberg Leena, Aronen Hannu. Magneettikuvauksen perusteet ja tutkimusmenetelmät. Duodecim Web site. <https://www.duodecimlehti.fi/duo20140>. Updated 1992.
23. Rajna Z, Raitamaa L, Tuovinen T, Heikkila J, Kiviniemi V, Seppanen T. 3D multi-resolution optical flow analysis of cardiovascular pulse propagation in human brain. *TMI*. 2019;38(9):2028-2036. <https://ieeexplore.ieee.org/document/8667851>. doi: 10.1109/TMI.2019.2904762.
24. Kiviniemi V, Wang X, Korhonen V, et al. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity – glymphatic pulsation mechanisms? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2016;36(6):1033-1045. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0271678X15622047>. doi: 10.1177/0271678X15622047.
25. Abrahao A, Meng Y, Llinas M, et al. First-in-human trial of blood-brain barrier opening in amyotrophic lateral sclerosis using MR-guided focused ultrasound. *Nature communications*. 2019;10(1):4373-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31558719>. doi: 10.1038/s41467-019-12426-9.
26. Lulu Xie, Hongyi Kang, Qiwu Xu, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science (American Association for the Advancement of Science)*. 2013;342(6156):373-377. <https://www.jstor.org/stable/42619921>. doi: 10.1126/science.1241224.
27. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *International Journal of Stroke*. 2015;10(3):376-381. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1111/ijvs.12054>. doi: 10.1111/ijvs.12054.
28. Mitsunori M, Osamu S, Akihiro H, et al. Research into the physiology of cerebrospinal fluid reaches a new horizon : Intimate exchange between cerebrospinal fluid and interstitial fluid may contribute to maintenance of homeostasis in the central nervous system. *Neurologia medico-chirurgica*. 2016;56(7):416-441. <http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=cd1neure/2016/005607/008&name=0416-0441e>.
29. Leinenga G, Götz J. Scanning ultrasound removes amyloid- β and restores memory in an alzheimer's disease mouse model. *Science Translational Medicine*. 2015;7(278):278-278ra33. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa2512.
30. Dinuzzo M, Nedergaard M. Brain energetics during the sleep-wake cycle. . 2017;47:65-72. https://www.openaire.eu/search/publication?articleId=od_2751::a287ebfe03bef9055354931085b7ef4c. doi: 10.1016/j.conb.2017.09.010.
31. Mestre H, Hablitz LM, Xavier ALR, et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. . 2018;7.

https://www.openaire.eu/search/publication?articleId=od_____2751::66d9e0cbdd166cd579771f8059613434. doi: 10.7554/eLife.40070.

32. Freiberg AS. Why we sleep: A hypothesis for an ultimate or evolutionary origin for sleep and other physiological rhythms. *Journal of circadian rhythms*. 2020;18(1):2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32269596>. doi: 10.5334/jcr.189.
33. Nedergaard M. Neuroscience. garbage truck of the brain. *Science (New York, N.Y.)*. 2013;340(6140):1529. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812703>.
34. Paciaroni M, Arnao V. Neurology and war: From antiquity to modern times. In: *War neurology*. Vol 38. Basel, Switzerland: S. Karger AG; 2016:1-9. <https://www.karger.com/Article/FullText/442562>. 10.1159/000442562.
35. Carley DW, Farabi SS. Physiology of sleep. *Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association*. 2016;29(1):5-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26912958>. doi: 10.2337/diaspect.29.1.5.
36. Piantino J, Lim M, Newgard C, Iliff J. Linking traumatic brain injury, sleep disruption and post-traumatic headache: A potential role for glymphatic pathway dysfunction. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(9):1-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31359173>. doi: 10.1007/s11916-019-0799-4.
37. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease*. 2009;37(1):13-25. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0969996109002083>. doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
38. Rinck Peter. An excursion into the history of magnetic resonance imaging. In: .
39. Laura D. Lewis, Kawin Setsompop, Bruce R. Rosen, Jonathan R. Polimeni. Fast fMRI can detect oscillatory neural activity in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS*. 2016;113(43):E6679-E6685. <https://www.jstor.org/stable/26472265>. doi: 10.1073/pnas.1608117113.
40. Zahneisen B, Grotz T, Lee KJ, et al. Three-dimensional MR-encephalography: Fast volumetric brain imaging using rosette trajectories. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2011;65(5):1260-1268. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mrm.22711>. doi: 10.1002/mrm.22711.
41. Huotari N, Raitamaa L, Helakari H, et al. Sampling rate effects on resting state fMRI metrics. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:279. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31001071>. doi: 10.3389/fnins.2019.00279.
42. S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, D. W. Tank. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990;87(24):9868-9872. <https://www.jstor.org/stable/2356515>. doi: 10.1073/pnas.87.24.9868.

43. Zahneisen B, Hugger T, Lee KJ, et al. Single shot concentric shells trajectories for ultra fast fMRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2012;68(2):484-494. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mrm.23256>. doi: 10.1002/mrm.23256.
44. Blum MJ, Braun M, Rosenfeld D. Fast magnetic resonance imaging using spiral trajectories. . Jan 1, 1987;767:40-46. <http://www.dx.doi.org/10.1117/12.966978>. doi: 10.1117/12.966978.
45. Assländer J, Zahneisen B, Hugger T, et al. Single shot whole brain imaging using spherical stack of spirals trajectories. *NeuroImage*. 2013;73:59-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.065>. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.065.
46. Korhonen V, Hiltunen T, Myllylä T, et al. Synchronous multiscale neuroimaging environment for critically sampled physiological analysis of brain function: Hepta-scan concept. *Brain Connectivity*. 2014;4(9):677-689. <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/brain.2014.0258>. doi: 10.1089/brain.2014.0258.
47. Hennig J, Zhong K, Speck O. MR-encephalography: Fast multi-channel monitoring of brain physiology with magnetic resonance. *Neuroimage*. 2007;34(1):212-219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.036>. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.08.036.
48. Gibson A, Peters AM, Bowtell R. Echo-shifted multislice EPI for high-speed fMRI. *Magnetic Resonance Imaging*. 2006;24(4):433-442. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2005.12.030>. doi: 10.1016/j.mri.2005.12.030.
49. Kiviniemi V, Ruohonen J, Tervonen O. Separation of physiological very low frequency fluctuation from aliasing by switched sampling interval fMRI scans. *Magnetic Resonance Imaging*. 2005;23(1):41-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2004.09.005>. doi: 10.1016/j.mri.2004.09.005.
50. Plewes Donald B. Contrast mechanisms in spin-echo MR imaging . *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 1994;14:1389-1404.
51. Grover VPB, Tognarelli JM, Crossey MME, Cox IJ, Taylor-Robinson SD, McPhail MJW. Magnetic resonance imaging: Principles and techniques: Lessons for clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2015;5(3):246-255. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0973688315004156>. doi: 10.1016/j.jceh.2015.08.001.
52. McGibney G, Smith MR, Nichols ST, Crawley A. Quantitative evaluation of several partial fourier reconstruction algorithms used in mri. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1993;30(1):51-59. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mrm.1910300109>. doi: 10.1002/mrm.1910300109.

53. Tagliazucchi E, Laufs H. Decoding Wakefulness Levels from Typical fMRI Resting-State Data Reveals Reliable Drifts between Wakefulness and Sleep. *Neuron* 82, 695–708, May 7, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.03.020>