



Maisterintutkielma

Materiaalitutkimuksen maisteriohjelma

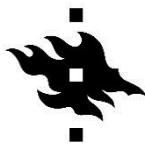
Magneettiset nanopartikkelit Parkinson-potilaissa

Pekka Saari

2020

Ohjaaja: Johanna Salminen
Tarkastajat: Johanna Salminen ja Sauli Savolainen

Helsingin yliopisto
Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta



HELSINGIN YLIOPISTO
HELSINGFORS UNIVERSITET
UNIVERSITY OF HELSINKI

MATEMAATTIS-LUONNONTIETEELLINEN TIEDEKUNTA
MATEMATISK-NATURVETENSKAPLIGA FAKULTETEN
FACULTY OF SCIENCE

Tiedekunta – Fakultet – Faculty Matemaattis-luonnontieteellinen		Koulutusohjelma – Utbildningsprogram – Degree programme Fysikaalisten tieteiden koulutusohjelma	
Tekijä – Författare – Author Pekka Saari			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Magneettiset nanopartikkelit Parkinson-potilaissa			
Työn laji – Arbetets art – Level Pro gradu	Aika – Datum – Month and year Marraskuu 2020	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 55	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Parkinsonin tauti on yleinen neurodegeneratiivinen sairaus, jossa muun muassa dopaminienergisten hermosolujen kato aivojen mustatumakkeessa johtaa motorisiin oireisiin, joihin kuuluu esimerkiksi liikkeiden hitaus, vapina ja lihasjäykkyys. Tautiin liittyy usein myös muita oireita, kuten kognitiivisia muutoksia, autonomisen hermoston vajaatoimintaa ja uniongelmia. Parkinsonin tautiin johtavat syyt ovat huonosti tunnettu, eikä taudille ole myöskään parannuskeinoa.</p> <p>Tässä tutkielmassa on selvitetty magnetiitti/maghemitiinanopartikkeleiden (MNP) mahdollista yhteyttä Parkinsonin taudin syntyyn. MNP:itä, magneettisia rautaoksideja, on aikaisemmin havaittu ihmisten aivoissa ja muissa kudoksissa. Näillä hiukkasilla voi olla merkittäviä biologisia vaikutuksia ihmisissä niiden hapetus-pelkistysreaktioiden ja magneettisuuden vuoksi, minkä takia niiden epäillään vaikuttavan neurodegeneratiivisten sairauksien syntyyn.</p> <p>Kymmenen Parkinsonin tautia sairastavan potilaan ja kuuden verrokin ihonäytteistä määritettiin magnetiitti/maghemitiinanopartikkeleiden määrä magneettisin menetelmin. Mittauksilla pyrittiin saamaan selville missä määrin ihonäytteet sisältävät magneettista materiaalia, magneettisen materiaalin ominaisuudet, niiden alkuperä sekä mahdolliset erot potilaiden ja verrokkien välillä.</p> <p>Näytteissä havaittiin magneettista materiaalia, jonka ominaisuudet vastasivat magnetiittia/maghemitiinia. Tarkkaa alkuperää MNP:ille ei kyetty selvittämään, eikä ryhmien välillä havaittu määrällisiä tai laadullisia eroja MNP:iden suhteen. Jatkotutkimukset etenkin MNP:iden alkuperästä ja niiden roolista Parkinsonin taudin synnyssä voisivat parantaa ymmärrystä Parkinsonin taudista ja auttaa sen hoidon kehityksessä.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Parkinsonin tauti, magnetiitti, iho, nanopartikkeli			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited E-thesis			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Sisällysluettelo

Lyhenteet ja sanasto	5
1 Johdanto.....	6
2 Teoria	8
2.1 Parkinsonin tauti	8
2.2 Aiemmat biologisen kudoksen magneettiset tutkimukset	9
2.3 Magnetiitin/maghemiitin ja greigiitin ominaisuudet.....	11
2.4 Magnetiitin/maghemiitin alkuperä ihmissoluissa.....	15
2.5 Magnetiitin/maghemiitin biologinen vaikutus	16
3 Menetelmät	18
3.1 Aineisto	18
3.2 Kontaminaation ehkäiseminen	19
3.3 Remanentti magnetoituma.....	20
3.4 NRM	22
3.5 IRM	22
3.6 ARM.....	23
3.7 RRM.....	24
3.8 Demagnetointi	25
3.9 Magneettinen susceptibiliteetti.....	26
3.10 Mittausmenetelmät	26
3.10.1 NRM-mittaukset.....	27
3.10.3 ARM-mittaukset	28
3.10.2 IRM-mittaukset	29
3.10.4 RRM-mittaukset	29
3.10.5 Susceptibiliteettimittaukset.....	30
3.10.6 Hysteresisominaisuudet.....	31
3.11 Laitteisto.....	34
4 Tulokset.....	35
4.1 NRM	35
4.2 ARM.....	37
4.3 IRM	38
4.4 Wohlfarth-suhde.....	40
4.5 RRM.....	41
4.6 Komponenttianalyysi	42
4.7 Kiteen ja alkeisalueiden koon selvitys.....	44

4.8	Magnetiitin/maghemiitin määrä.....	45
4.9	Suskeptibiliteetti	46
5	Pohdinta	47
6	Johtopäätökset.....	51
7	Lähteet	52

Lyhenteet ja sanasto

NRM (luonnollinen remanentti magnetoituma)

ARM (anhystereettinen remanentti magnetoituma)

IRM (isoterminen remanentti magnetoituma)

RRM (rotaatioremanentti magnetoituma)

SQUID (superconducting quantum interference device)

VSM (vibrating sample magnetometer)

MNP (magnetiitti/maghemiittinanohiukkanen)

Domain (magneettinen alkeisalue)

SD (single domain)

MD (multidomain)

PSD (pseudo single domain)

SPM (superparamagneettinen)

PD (Parkinsonin tauti)

AF (alternating field)

MDF (median destructive field)

D-näyte (ihonäyte, joka koostuu sekä dermiksestä että epidermiksestä)

DS-näyte (vain dermiksestä koostuva ihonäyte)

DP-näyte (epidermiksestä ja pienestä määrästä dermistä koostuva ihonäyte)

1 Johdanto

Suomessa Parkinsonin tautia sairastaa tällä hetkellä noin 14 000 ihmistä eli noin kaksi ihmistä tuhannesta (parkinson.fi). Yli 70-vuotiaista Parkinsonin taudista kärsii lähes kaksi ihmistä sadasta. Sille ei ole parannuskeinoja, vaan sen hoito koostuu oireiden lievittämisestä lääkehoidon avulla. Tarkkaa syytä taudille ei tunneta, vaikkakin useita riskitekijöitä sille tiedetään.

Suurena ongelmana on, että emme tiedä tarpeeksi useista neurodegeneratiivisista taudeista, kuten Parkinsonin taudista. Parkinsonin tauti on tunnettu satojen vuosien ajan ja sen tutkimus on alkanut yli 100 vuotta sitten. Tästä huolimatta varsinaista syytä Parkinsonin tautiin ei tunneta. Parkinsonin taudin takana olevien syiden parempi ymmärtäminen voisi auttaa sekä Parkinsonin taudin että muiden neurodegeneratiivisten tautien aikaisemmassa tunnistamisessa ja niiden parannuskeinojen kehittämisessä.

Aikaisemmissa tutkimuksissa on havaittu magnetiitin/maghemiitin, ferrimagneettisen rautaoksidin, kertymistä tiettyihin aivojen osiin sekä neurodegeneratiivista tautia sairastaneilla että terveillä ihmisillä (Kirschvink 1992). Havaintoja MNP:istä muissa kehon osissa on myös tehty (Grassi-Schultheiss et al. 1997). MNP:t voivat vaikuttaa kehon biokemiallisiin prosesseihin, mahdollisesti vapauttamalla vapaita radikaaleja aiheuttaen oksiditaavista stressiä. Parkinsonin taudissa on myös tyypillistä Lewyn kappaleiden kertyminen aivoihin. Ferrirautojen uskotaan edistävän alfasynukleiin, proteiinin, josta Lewyn kappaleet koostuvat, kertymistä aivoihin (Davies et al. 2001). Näistä syistä MNP:iden kertymisellä aivoihin uskotaan olevan jonkinlainen rooli neurodegeneratiivisten tautien synnyssä. Tämä tutkielma jatkaa tämän linjan tarkempaa tutkimista tarkastelemalla Parkinson-potilaiden kaulan ihosta otettuja näytteitä ja vertaamalla niitä terveiden verrokkien ihonäytteisiin.

Tässä työssä analysoitiin magneettisin menetelmin kymmenen Parkinson potilaan ja kuusi terveen verrokin ihonäytettä. Analyysien tavoitteena oli selvittää sisältääkö

ihonäyte magneettista materiaalia ja tunnistamaan mahdollinen magneettinen materiaali. Sen lisäksi pyrittiin määrittämään mahdolliset määrälliset ja laadulliset erot Parkinson-potilaiden ja verrokkien ihonäytteiden välillä.

Tutkimuksen hypoteesit olivat seuraavat: ihonäytteistä uskotaan löytyvän magnetiittia/maghemiittia ja sen lisäksi mahdollisesti muitakin ferromagneettisia mineraaleja, kuten greigiittia. MNP:iden määrän uskotaan myös olevan suurempi Parkinson-potilaissa kuin verrokeissa. Myös mahdollisen magneettisen materiaalin alkuperä haluttiin selvittää.

Tutkielma jakautuu neljään eri osaan. Teoriaosiossa tarkastellaan ensin Parkinsonin tautia, sen riskitekijöitä, siihen liittyviä oireita ja syitä oireille. Tämän jälkeen esitellään aiempia tutkimuksia neurodegeneratiivisista sairauksista ja niiden kytköksistä kudoksissa löytyviin magneettisiin mineraaleihin. Magnetiitin/maghemiitin ja greigiitin rakenteeseen ja magneettisiin ominaisuuksiin perehdytään, magnetiitin mahdollisista alkuperästä ihmisen kudoksiin ja sen biologisia vaikutuksia ihmisen soluissa tarkastellaan. Tämän lisäksi esitellään magneettisissa tutkimuksissa esiintyvien mittasuureiden, eri tyyppisten remanenttien magnetoitumien sekä indusoidun magnetoituman, teoria.

Menetelmät-osiossa käydään läpi tutkielmassa käytetty aineisto – näytteenotto ja näytteenkäsittely näytteenotosta tutkimuksen loppuun asti. Osiossa kerrotaan myös, mitkä mittaukset näytteille suoritettiin ja laitteistosta, jolla mittaukset suoritettiin. Näiden lisäksi osiossa kuvataan mittausmenetelmät.

Tulokset-osiossa esitetään mitä saatiin selville näytteiden magneettisista ominaisuuksista ja magneettisen aineen määrästä suoritettujen mittauksien avulla. Tulokset ovat ainutlaatuisia, sillä tätä tutkimusta ennen Parkinson-potilaiden ihosta ei ole pyritty selvittämään niiden sisältämää mahdollista magneettista materiaalia. Pohdinta-osiossa analysoidaan tarkemmin edellä mainittuja tuloksia. Tulosten tarkkuutta, kuinka ne vastaavat aiempia tutkimustuloksia ja niiden merkittävyyttä tarkastellaan. Tämän avulla tarkastellaan hypoteesien paikkaan pitävyyttä. Lopuksi arvioidaan, kuinka tutkimus onnistui ja pohditaan, onko jatkotutkimuksille tarvetta.

2 Teoria

2.1 Parkinsonin tauti

Parkinsonin tauti (PD) on yksi yleisimmistä neurodegeneratiivisista sairauksista, joka pääosin todetaan yli 60-vuotiailla ihmisillä (International Neurology 2016). Tällä hetkellä Suomessa Parkinsonin tautia sairastaa noin 14 000 ihmistä, ja määrän odotetaan kasvavan väestön ikääntyessä (parkinson.fi).

Parkinsonin taudin oireet johtuvat dopaminenergisten hermosolujen kadosta aivojen mustatumakkeessa etenkin sen tiiviissä osassa (pars compacta). Samoin dopaminenergiin hermosoluihin kehittyy Lewyn kappaleita, poikkeavia proteiinikertymiä, jotka koostuvat pääosin alfasynukleiiniksi kutsutuista proteiineista. Tavallisesti alfasynukleiini on osa ihmisen solun normaalia toimintaa, mutta Parkinsonin taudin tapauksessa alfasynukleiinista tulee vielä tuntemattomasta syystä liukenematon johtaen sen liialliseen kertymiseen (Goedert 2001). Patologisten ja aivokuvaustutkimuksien mukaan motoristen oireiden alkaessa 50-70% neuroneista on jo rappeutunut, ja patologiset muutokset voivat alkaa kymmeniä vuosia ennen varsinaisia motorisia oireita (Postuma et al. 2010).

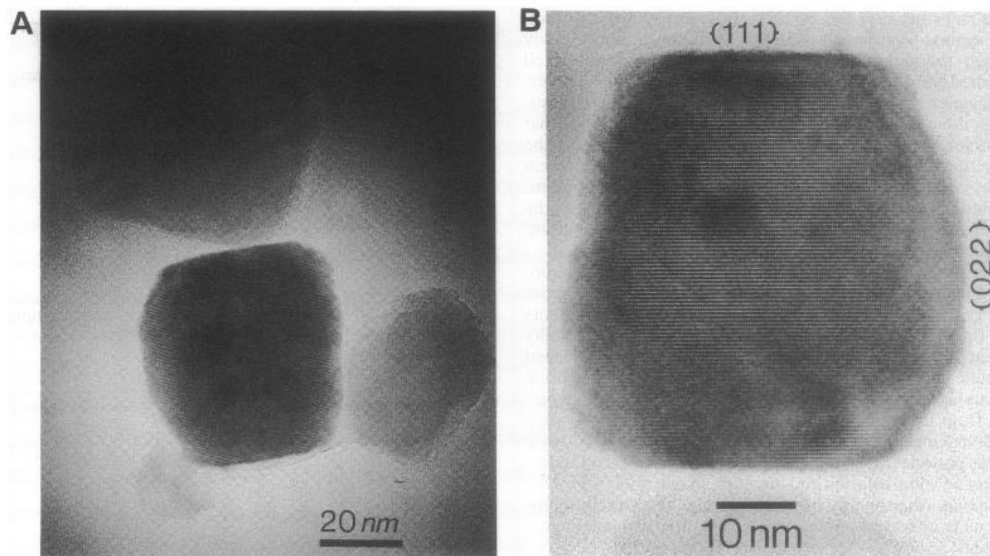
Parkinsonin tautiin liittyy sekä motorisia oireita että ei-motorisia oireita. Yleisiä motorisia oireita ovat tärinä, hitaat liikkeet, jäykkyys ja hankaloitunut kävely. Taudin edetessä oireet pahenevat, mutta sen etenemisnopeus on vaihtelevaa (Jankovic 2008). Motoristen oireiden lisäksi Parkinson-potilaissa todetaan kognitiivisia muutoksia, muutoksia käyttäytymisessä, autonomisen hermoston vajaatoimintaa sekä uniongelmia. Ei-motoriset oireet ovat hankalammin hoidettavissa kuin motoriset oireet, ja motoristen oireiden hoidossa käytettävät dopaminenergiset lääkkeet voivat pahentaa ei-motorisia oireita.

Parkinsonin taudille on havaittu useita riskitekijöitä. Suurimpia riskitekijöitä ovat ikä, Parkinsonin taudin perhehistoria ja altistus hyönteisten torjunta-aineisiin (Noyce 2012).

Muita mahdollisia riskitekijöitä ovat muun muassa kaivoveden käyttö, maidon juonti, ylipaino, altistus hiilivetyliuottimiin, maaseudulla eläminen, maataloustyö ja korkea raudan saanti (Noyce 2012).

2.2 Aiemmat biologisen kudoksen magneettiset tutkimukset

Joseph Kirschvinkin tutkimusryhmä löysi ensimmäistä kertaa magnetiittia ihmisten aivoista vuonna 1992 (Kirschvink 1992). Osa tutkimuksessa käytetyistä aivonäytteistä tuli kuolleilta Alzheimer-potilailta, joita verrattiin menehtyneiden terveiden ihmisten verrokinäytteisiin. Magnetiitin/maghemiitin määrä aivoissa oli hyvin samanlainen eri näytteissä, eikä tutkimuksessa havaittu merkittävää eroa magnetiitin määrässä Alzheimer-potilaissa verrattuna verrokkeihin. Optisella mikroskoopilla tarkasteltuna hiukkasyhteenliittymät olivat samankaltaisia magnetotaktisten bakteerien luomista magnetiittikertymistä. Läpäisyelektronimikroskoopilla (TEM) tarkasteltuna kiteissä havaittiin magnetosomimembraaneissa muodostuneelle magnetiitille tyypillisiä piirteitä, kuten suorakulmainen muoto ja rakeisuus (kuva 1). Näiden syiden perusteella aivoista löydetyllä magnetiitilla uskottiin olevan biogeeninen lähde.



Kuva 1: TEM-kuvat magnetiitti- ja maghemiittikiteistä Kirschvinkin 1992 tutkimuksesta. (A) Ryhmä pieniä hiukkasia. (B) Korkearesoluutio TEM-kuva maghemiittikiteestä (Kirschvink et al. 1992)

Kirschvinkin tutkimuksien jälkeen vuonna 2001 Jon Dobsonin tutkimusryhmä pyrki etsimään magnetiittia epilepsiapotilaiden hippokampuksesta erotetusta aivokudoksesta. Tutkimuksessa haluttiin varmistaa, ettei aivokudoksessa tapahdu kuoleman jälkeisiä muutoksia rautakemiassa, mikä voisi selittää magnetiitin löytymisen. Kirschvinkin vuoden 1992 tutkimuksen mukaisesti magnetiittia löydettiin aivokudoksesta, mutta suuremmissa määrässä ja suuremmalla variaatiolla, minkä uskottiin johtuvan eri mittauslämpötiloista, joita käytettiin Kirschvinkin 1992 ja Dobsonin 2001 tutkimuksissa. Dobsonin tutkimuksessa mittaukset suoritettiin 77 Kelvinin lämpötilassa, jolloin pienet, alle 50 nanometrin, superparamagneettiset magnetiittihiukkaset vaikuttavat mitattuun magnetoitumaan suurempien hiukkasten lisäksi (Dobson 2001).

Dobsonin vuoden 2001 tutkimuksessa havaittiin magnetiitin määrän kasvavan aivonäytteissä miehillä iän suhteen, mutta samanlaista korrelaatiota ei havaittu naisilla. Epilepsiapotilailla ei havaittu suurempia magnetiitin määriä kuin verrokeilla.

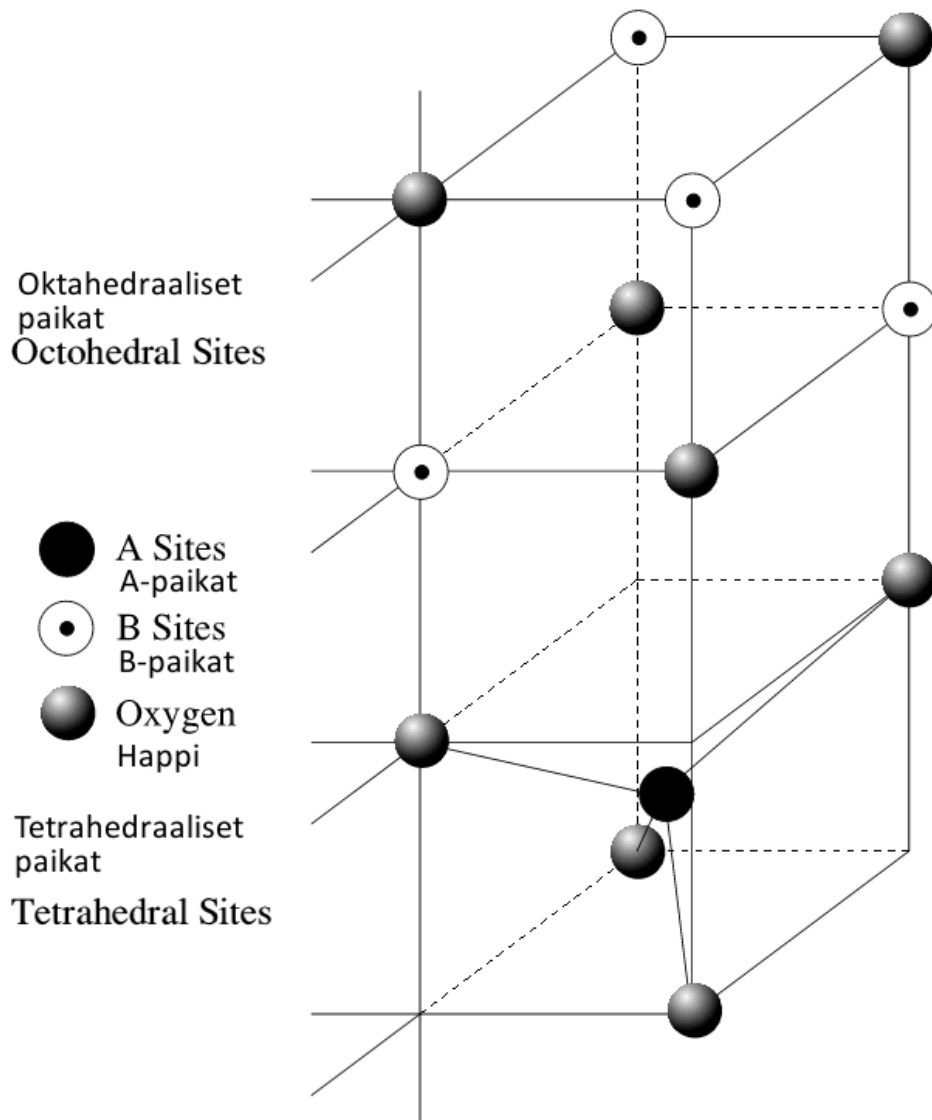
Myöhemmin Barbara Maherin tutkimusryhmä tutki aivonäytteitä käyttäen magnetometriä, korkearesoluutiolämpäisyelektronimikroskopiaa (HRTEM), elektronien

energianmenetysspektroskopiaa (EELS) ja energiadispersiivistä röntgenspektroskopiaa (XLS). Aikaisempien tutkimuksien mukaisesti aivonäytteissä havaittiin biogeenista magnetiittia, mutta tämän lisäksi havaittiin rakenteeltaan erilaista magnetiittia. Muodoltaan pyöreähköt, halkaisijaltaan jopa 150 nm, magnetiittihiukkaset vastasivat korkeassa lämpötilassa syntyneitä magnetiittinanopalloja, joita esiintyy palamistuotteena ilmansaasteessa etenkin urbaaneilla alueilla (Maher 2016).

Aivojen lisäksi magneettista materiaalia on etsitty muun muassa ihmisen sydäimestä, pernasta ja maksasta (Grassi-Schultheiss et al. 1997). Ferromagneettista materiaalia havaittiin näissä elimissä, ja sen magneettiset ominaisuudet vastasivat biogeenisen magnetiitin/maghemiitin ominaisuuksia.

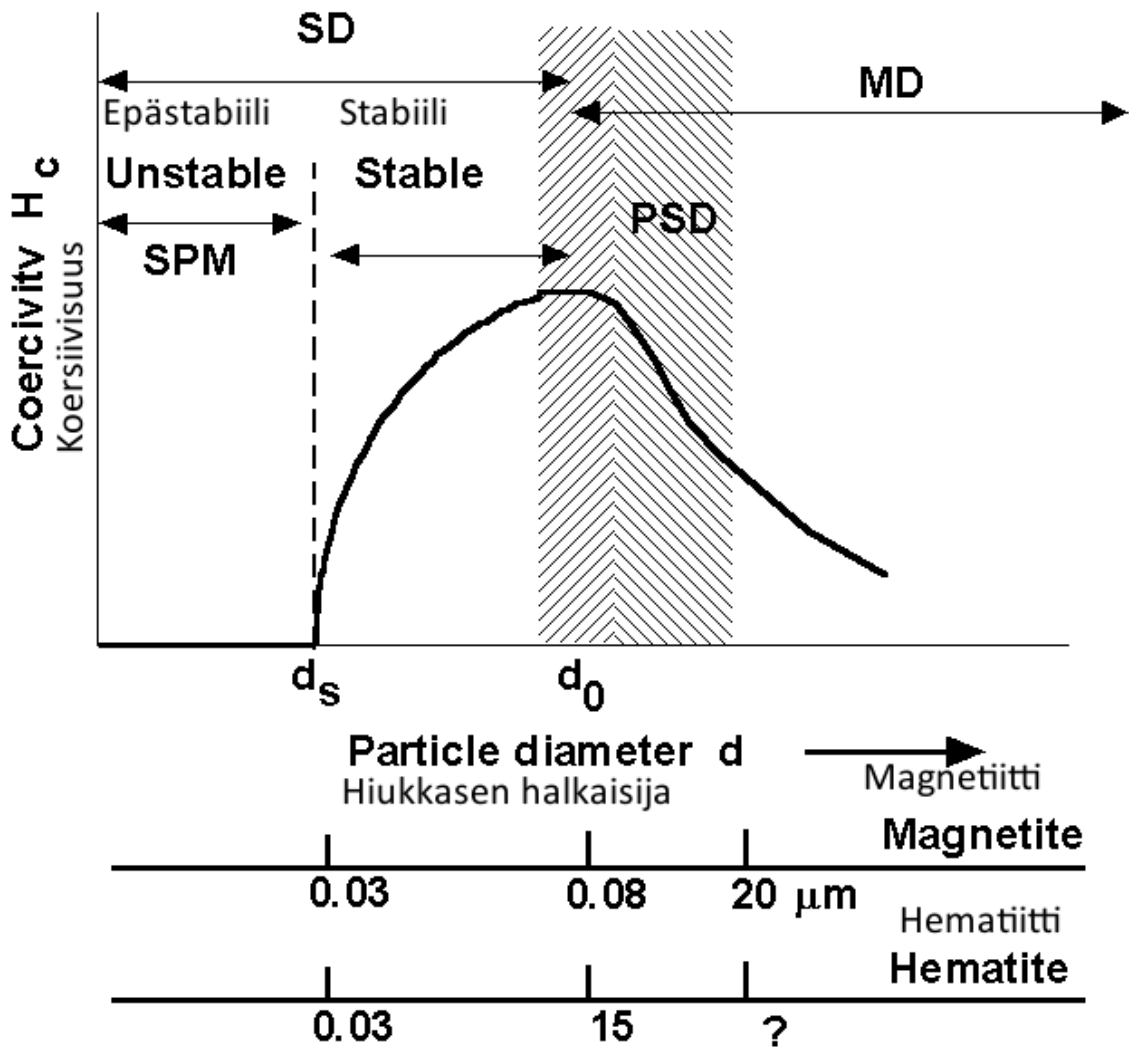
2.3 Magnetiitin/maghemiitin ja greigiitin ominaisuudet

Magnetiitti (Fe_3O_4) on hyvin tunnettu ferrimagneettinen rautaoksidi. Magnetiitilla on käänteinen spinellirakenne, jossa happi-ionit muodostavat pintakeskeisen kuutiollisen kiderakenteen ja Fe^{2+} - ja Fe^{3+} -ionit täyttävät vapaat oktohedraaliset ja tetrahedraaliset paikat (kuva 2). Oktohedraalisissa ja tetrahedraalisissa paikoissa olevien rautaionien spinien magneettiset momentit ovat orientoituneet vastakkaisiin suuntiin, mutta oktohedraalisten paikkojen suuremman lukumäärän vuoksi magnetiitti on ferrimagneettinen (Cornell & Schwertmann 2006 s32). Maghemiitti ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) on magnetiitin hapettunut vastine ja rakenteeltaan hyvin samanlainen (Cornell & Schwertmann 2006 s32-33)



Kuva 2: Rautaionin kaksi eri paikkaa magnetiitissa (John Bland 1998).

Magnetiitin ominaisuuksiin voi vaikuttaa useat tekijät, kuten lämpötila, raekoko ja sen sisältämät epäpuhtaudet. Magnetiitin alkeisalueet (domainit) ovat riippuvaisia raekoosta, joka määrää sen magneettiset ominaisuudet. Alle 0.03 μm raekokoinen magnetiitti esiintyy superparamagneettisena (SPM), 0,03-0,1 μm raekokoinen single domainina (SD), 0,1-20 μm raekokoinen pseudo single domainina (PSD) ja yli 20 μm raekokoinen multidomainina (MD) (kuva 3).

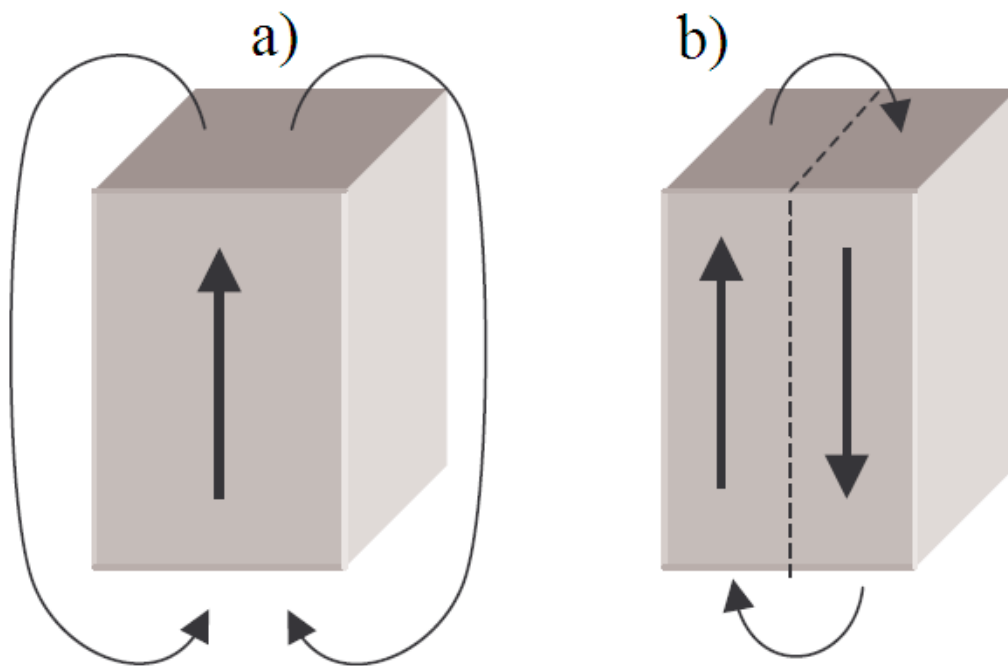


Kuva 3: Magnetiitin koersiivisuus ja domainit hiukkasen koon mukaan (Moskowitz B 1991).

Materiaalin alkeisalue vaikuttaa aineen koersiivisuuteen, eli sen kykyyn sietää ulkoista magneettikenttää menettämättä magneettisuuttansa. Koersiivisuus on korkeimmillaan SD-alueella, kun hiukkanen on lähellä siirtymää MD-alueelle (kuva 3). Tätä suuremmilla raekoilla koersiivisuus on pienempi, sillä hiukkanen jakautuu useampaan alkeisalueeseen, joidenka orientaation kääntämiseen riittää heikompi magneettikenttä. Pienemmillä raekoilla koersiivisuus on pienempi lämpöenergian satunnaisvaikutuksien takia (Moskowitz 1991).

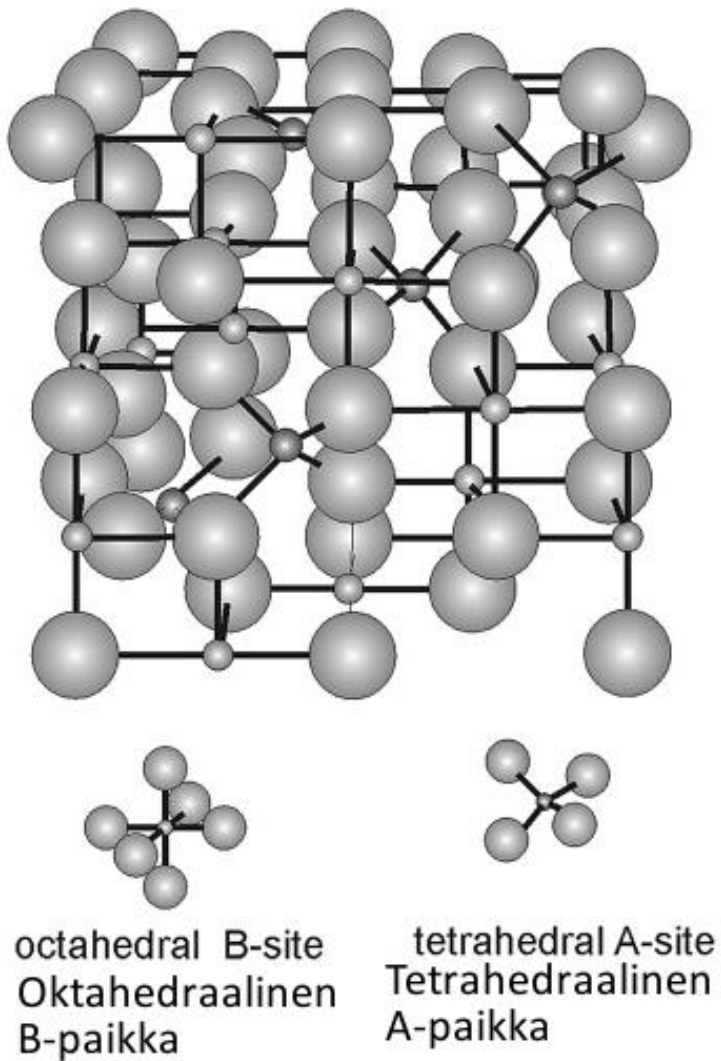
SD-rae on magnetoitunut yhtenäisesti yhteen suuntaan (kuva 4a). Tässä tapauksessa rae luo suuren magneettikentän, joka ulottuu myös rakeen ulkopuolelle ja jonka

ylläpitäminen vaatii energiaa. Raekoon kasvaessa rae jakautuu useampaan alkeisalueeseen sisäinen energian minimoimisen vuoksi, jolloin se luokitellaan MD-hiukkaseksi (kuva 4b). Jakautuminen useampiin alkeisalueisiin voi jatkua hiukkaskoon kasvaessa, kunnes alkeisalueen seinän (domain wall) luominen ja ylläpitäminen vaativat liikaa energiaa.



Kuva 4: a) SD-hiukkanen b) MD-hiukkanen (en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_domain [viitattu 30.1.20]).

Greigiitti (Fe_3S_4) on ferrimagneettinen rautasulfidi, jota bakteerit synnyttävät sulfaatteja pelkistävässä sedimenteissä. Greigiitillä on käännteinen thiospinellirakenne, ja magnetiitin tavoin sen ferrimagneettisuus syntyy vastakkaisiin suuntiin orientoituneista Fe-kationeiden magneettisista momenteista tetrahedraaleissa ja oktahedraaleissa paikoissa (Gubbins & Herrero-Bervera 2007) (kuva 5). Greigiitille on ominaista vahvan rotaatioremanenssin syntyminen sitä pyörittäessä magneettikentän vaikutuksessa (Snowball 2001), mikä auttaa sen tunnistamisessa.



Kuva 5: Greigitiin kiderakenne (Rickard D 2012).

2.4 Magnetiitin/maghemiitin alkuperä ihmissoluissa

Magnetiitti/maghemiitti kehossa voidaan jakaa alkuperän mukaan biogeeniseen, antropogeeniseen ja muun muassa kallio- ja maaperästä lähtöisin olevaan magnetiittiin/maghemiittiin. Biogeenista magnetiittia valmistavat erilaiset magnetotaktiset bakteerit ja rautaa pelkistävät mikro-organismit (Gibbs-Eggar 1999, Swades et al. 2001). Useista eliöistä, kuten linnuista, kaloista ja hyönteisistä, on myös löydetty biogeenistä magnetiittia (Kirschvink 2001).

Magnetiitilla voi olla myös antropogeeninen lähde. Magnetiittia esiintyy merkittävinä määrinä pienhiukkasina ilmansaasteessa etenkin urbaaneilla alueilla, joissa sitä on löydetty pakokaasuista, metroasemien ilmasta ja rautateillä (Giere 2010). Merkittäviä lähteitä magnetiittisaasteelle ovat muun muassa teollisuudesta, energiantuotannosta ja autoista tulevat päästöt (Vodyanitskii 2017). Magnetiittia/maghemiittia esiintyy myös luonnossa yleisesti sedimenteissä ja magmakivissä kemiallisten reaktioiden synnyttämänä (Gieré 2016).

Biogeeninen, bakteerien synnyttämä, magnetiitti eroaa rakenteeltaan antropogeenisestä magnetiitista. Siinä missä biogeeninen magnetiitti esiintyy kulmikkaina oktaedrikiteinä, antropogeeninen magnetiitti on hyvinkin pallonmuotoista (Maher 2016). Palamisreaktioissa syntyneessä magnetiitista voi usein myös löytyä epäpuhtauksina muita metalleja, kuten platinaa.

Ihmisten aivoista löytyneelle magnetiitin uskotaan olevan sekä biogeenista että antropogeenista. Muun muassa Kirschvinkin 1992 ja Dobsonin 2011 tutkimuksissa havaittu magnetiitti vastasi rakenteeltaan biogeenista magnetiittia. Barbara Maherin tutkimusryhmä havaitsi biogeenisen magnetiitin lisäksi merkittävässä määrin magnetiittia, joka oli rakenteeltaan vahvasti antropogeenisen, palamisreaktioissa syntyneen magnetiitin näköistä. Näiden halkaisijaltaan alle 200 nanometrin magnetiittihiukkasten uskotaan pääsevän ihmisten aivoihin hajuhermon aksonien kautta (Maher 2016).

2.5 Magnetiitin/maghemiitin biologinen vaikutus

Magnetiitti/maghemiitin ei ole ainoastaan mahdollisesti haitallinen mineraali eliöissä, vaan se myös mahdollistaa elintärkeitä toimintoja. Magnetiitin/maghemiitin uskotaan toimivan useissa eläinlajeissa apuna Maan magneettikentän suunnan tunnistukseen (Kirschvink 1981). Tämä muun muassa avustaa muuttolintuja navigoimaan muuttoreittejään ja useita hyönteisiä suunnistamaan ympäristössään.

Ihmisen aivoissa magnetiitilla uskotaan olevan vaikutuksia biokemiallisiin prosesseihin, jotka voivat johtaa neurodegeneratiivisten sairauksien kehittymiseen.

Magnetiitti/maghemiitti voi aiheuttaa oksidatiivista stressiä ja alentaa antioksidanttien tasoa reaktiivisten happiradikaalien tuoton kautta, millä voi olla genotoksisia vaikutuksia soluihin ja aiheuttaa vahinkoa solujen mitokondrioon (Könczöl 2011).

Rautayhdisteiden on havaittu myös edistävän alfasynukleinin kertymistä (Ostrerova-Golts et al. 2000)

3 Menetelmät

3.1 Aineisto

Tutkimukseen osallistui yhteensä 16 koehenkilöä, joista kymmenen sairastivat Parkinsonin tautia ja joista kuusi olivat Parkinson potilaiden saman ikäisiä puolisoita, jotka toimivat tutkimuksessa verrokkeina. Potilaiden ikä vaihteli välillä 55-74 vuotta (mediaani 58,5 vuotta), kontrollien 50-72 vuotta (mediaani 70,5 vuotta). Puolet potilaista ja kontrolleista oli miehiä ja puolet naisia.

Kirurgi suoritti biopsian Jorvin sairaalassa. Potilaiden kaulan ihosta leikattiin metalliskalpella pieni pala ihoa koostuen sekä epidermiksestä että dermiksestä, jotka eroteltiin jälkepäin toisistaan. Ennen epidermoksen ja dermoksen erottelua ihopaloista eroteltiin pois reunat (DE-näyte) lopusta näytteestä (D-näyte) keraamisella veitsellä, jotta D-näytteissä ei esiintyisi mahdollista metalliskalpelista johtunutta kontaminaatiota.

Viidestätoista näytteestä eroteltiin keraamisella veitsellä kaksi eri palaa tarkempia tutkimuksia varten – DS-näytteet, jotka koostuivat ainoastaan dermiksestä ja DP-näytteet, jotka koostuivat epidermiksestä ja mahdollisesti dermiksestä. Kymmenelle näytteelle tämä suoritettiin ensimmäisten mittausten ja pakastuksen jälkeen, ja viidelle näytteelle epidermis ja dermis eroteltiin heti biopsian jälkeen.

Näytteenoton jälkeen näytteet käärittiin yksitellen muovikelmuihin, jotka laitettiin sellofaanipusseihin, joita säilytettiin suljettavissa muovipusseissa. Näytteet punnittiin Jorvin sairaalassa tarkkuusvaa'alla, minkä jälkeen ne kuljetettiin kylmälaukussa Kumpulaan mittauksia varten. Ensimmäiset mittaukset suoritettiin samana päivänä, minkä jälkeen näytteet säilytettiin yön yli jääkaapissa (4°C). Mittauksia jatkettiin seuraavana päivänä, jonka jälkeen näytteitä säilytettiin pakastimessa (-20°C) odottaen muita mahdollisia mittauksia.

Näytteiden massat tarkistettiin myöhemmin Kumpulassa tarkkuusvaa'alla. Tulosanalyysissä käytetään uudelleenpunnituksista saatuja massoja. D-näytteiden massat olivat 0,04 g – 0,24 g (mediaani 0,11 g), DE-näytteiden 0,03 g – 0,29 g (mediaani 0,05 g), DS-näytteiden 0,01 g – 0,03 g (mediaani 0,02 g) ja DP-näytteiden 0,01 g – 0,06 g (mediaani 0,02 g).

3.2 Kontaminaation ehkäiseminen

Tutkimuksen suurin ongelma oli näytteiden mahdollinen kontaminaatio. Näytteiden sisältämän magneettisen materiaalin pienen määrän vuoksi pienikin kontaminaatio voisi vaikuttaa tuloksiin merkittävästi. Tästä syystä mittausproseduuri kehitettiin huolellisesti siten, että näytteiden kontaminaation todennäköisyys ulkoisista lähteistä, kuten työvälineistä tai mittausympäristöstä, olisi mahdollisimman pieni.

Biologisten näytteiden magneettiset mittaukset suoritetaan usein puhdastiloissa kontaminaation välttämiseksi (Dobson & Grassi 1996, Kirschvink 1992), mutta useita poikkeuksia myös löytyy (Hirt et al. 2006, Maher 2016). Tämän tutkimuksen mittaukset suoritettiin Kumpulun geofysiikan laboratoriossa, jossa tyypillisesti käsitellään kiviä. Vaarana näytteille oli mahdollinen laboratorion ilmassa oleva magneettisista hiukkasista koostuva kivipöly.

Laboratorion ilman puhtauden testaamiseksi laboratorioon jätettiin avoimeen rasiaan ionipuhdistettua vettä kolmen vuorokauden ajaksi. Mikäli ilmassa esiintyisi merkittävässä määrin magneettisista hiukkasista koostuvaa pölyä, se kertyisi kolmen päivän aikana avoimessa rasiassa olevaan veteen, ja veden magneettisten mittausten tulokset eroaisivat selkeästi verrokkikappaleesta, eli suljetussa rasiassa pidetystä ionipuhdistetusta vedestä. Tämän lisäksi yksi ionipuhdistettua vettä sisältävä avoin rasia sijoitettiin magneettisesti suojattuun paikkaan. Kolmen vuorokauden jälkeen vesirasiat jäädytettiin ja niiden magneettiset momentit mitattiin SQUID:llä.

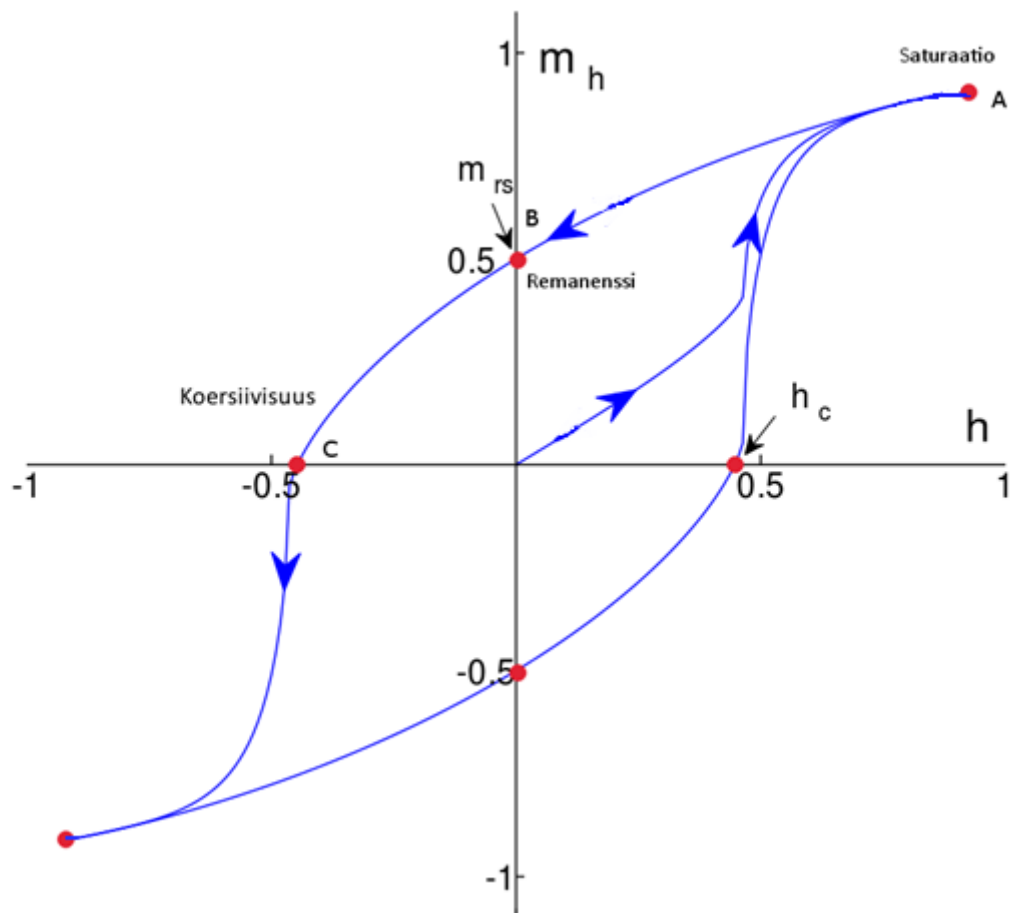
Kaikki tutkimuksessa käytettävät työvälineet, jotka olivat joko suorassa tai epäsuorassa kontaktissa näytteiden kanssa mitattiin mahdollisten magneettisen kontaminaation varalta. Muovikelmusta ja sellofaanipusseista, joissa näytteitä säilytettiin, ei löydetty merkittäviä määriä magneettista ainesta, eikä myöskään näytteiden käsittelyssä käytetyistä muovipinseteistä tai keraamisesta veitsestä. Ainoa tutkimuksessa käytetty työväline, joka mittauksien mukaan sisälsi merkittävässä määrin magneettista materiaalia, oli biopsiassa käytetty metallinen skalpelli. Mahdollisen metalliskalpelin tuottaman kontaminaation vuoksi näytteiden reunat leikattiin pois keraamisella veitsellä jälkeenpäin.

Näytteiden käsittelyssä pyrittiin välttämään mahdollista kontaminaatiota käsittelemällä muovikelmuun käärittyjä näytteitä ainoastaan muovipinseteillä tai muovihansikoilla. Näytteitä säilytettiin sellofaanipussien sisällä mittauksen ulkopuolella. Tämän lisäksi kaikkia työvälineitä säilytettiin suljetuissa muovipusseissa, kun ne eivät olleet käytössä.

3.3 Remanentti magnetoituma

Kun ferromagneettiseen materiaaliin kohdistetaan ulkoinen magneettikenttä, materiaaliin syntyy remanentti magnetoituma, joka säilyy ulkoisen magneettikentän poistuttua. Ferromagneettisessa materiaalissa parittomien elektronien spinit suuntautuvat magneettikentässä samansuuntaiseksi tehden materiaalista magneettisen. Tämä tila on ferromagneettiselle materiaalille metastabiili, minkä takia materiaaliin jää remanentti magnetoituma (Moskowitz 1991).

Kuvassa 6 on kuvattu hysteresiskäyrä. Käyrässä A vastaa saturaatiomagnetoitumaa, pistettä, jossa ulkoinen magneettikenttä ei voi kasvattaa magnetoitumaa korkeammaksi. Piste B vastaa remanenttia magnetoitumaa ja C koersiivisuutta. Mikäli näyte, joka ei ole magnetoitu, asetetaan ulkoiseen magneettikenttään, sen vuon tiheys kasvaa käyrän mukaisesti saturaatiopisteeseen (A) kentän voimakkuuden kasvaessa. Kun kentän voimakkuutta pienennetään, vuon tiheys ei seuraa alkuperäistä käyrää, vaan se jättää materiaaliin remanenttin magnetoituman (B) ulkoisen magneettikentän voimakkuuden ollessa nolla. Materiaalin magnetoituma saavuttaa nollan vasta kun ulkoisen kentän voimakkuutta kasvatetaan negatiiviseen suuntaan. Tämä piste (C) tunnetaan materiaalin koersiivisuutena.



Kuva 6: Hysteresiskäyrä (mukaillen en.wikipedia.org/wiki/Hysteresis [viitattu 30.10.20]).

Magneettisen materiaalin ja sen kokoluokan tunnistamiseen tarvitaan useita magneettisia parametreja. Tästä syystä remanentti magnetoituma luodaan usein materiaaliin eri tavoilla. Eri remanentin magnetoituman tyyppejä ovat muun muassa NRM (natural remanent magnetization), ARM (anhysteretic remanent magnetization), IRM (isothermal remanent magnetization) ja RRM (rotational remanent magnetization).

3.4 NRM

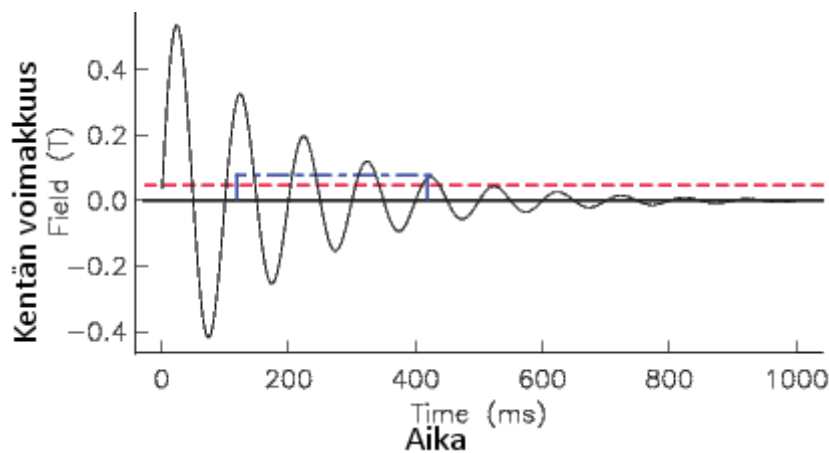
Remanenssin tyypeistä NRM on materiaaliin luonnostaan syntynyt magnetoituma - remanenssi ennen kuin materiaaliin on luotu keinotekoisia remanentteja magnetoitumia. NRM on riippuvainen magneettisesta kentästä sen muodostumisen ja historian aikana (Moskowitz 1991). NRM tyypillisesti koostuu useista eri magnetoituman komponenteista.

3.5 IRM

Isotermisen remanentin magnetoituman (IRM) tapauksessa materiaaliin kohdistetaan tasainen magneettikenttä vakio-lämpötilassa. Mikäli kentän voimakkuus on vahvempi kuin näytteen koersiivivoimat, materiaaliin jää magneettikentän suuntainen remanenssi, jonka suuruus riippuu ulkoisen magneettikentän voimakkuudesta (Dunlop & Özdemir 2001 s288-289). Suurinta mahdollista remanenssia, joka näytteelle pystytään antamaan, kutsutaan saturaatioisotermiseksi remanentiksi magnetoitumaksi (SIRM).

3.6 ARM

Anhystereettisen remanentin magnetoituman tapauksessa materiaaliin kohdistetaan sekä heikkenevä sinusoidaalinen magneettikenttä että pienempi tasainen yksisuuntainen DC-kenttä samanaikaisesti. Kuvassa 7 on esitetty tyypillinen ARM:n saanti.



Kuva 7: ARM:n saanti. Kuvassa musta käyrä viittaa ulkoisen AC-kentän voimakkuuteen. Katkonaiset viivat viittaavat DC-kenttien suuruuksiin. Punaisen viivan tapauksessa näytteeseen on kohdistettu DC-kenttä koko prosessin aikana. Sinisen viivan tapauksessa vain osan aikaa (pARM, partial ARM) (earthref.org [viitattu 24.9.19]).

Tämä menetelmä synnyttää materiaaliin siihen kohdistetun ulkoisen DC-kentän suuntaisen remanenssin, jonka intensiteetti on riippuvainen ulkoisten magneettikenttien suuruuksista ja niiden orientaatioista suhteessa toisiinsa (Moskowitz 1991). Suurin intensiteetti syntyy AC- ja DC-kenttien ollessa yhdensuuntaisia.

ARM:n intensiteettiä käytetään usein IRM:n intensiteetin kanssa näytteen magneettisten hiukkasten raekoon arvioimisessa, sillä ARM:n ja IRM:n suhde on raekoosta riippuvainen. Kokeellisten havaintojen perusteella AF-demagnetointikäyrät ARM:n ja IRM:n synnyttämisen jälkeen eroavat toisistaan SD- ja MD-kokoisella magnetiitilla/maghemiitilla. MD-kokoisten tapauksessa ARM:n saanut

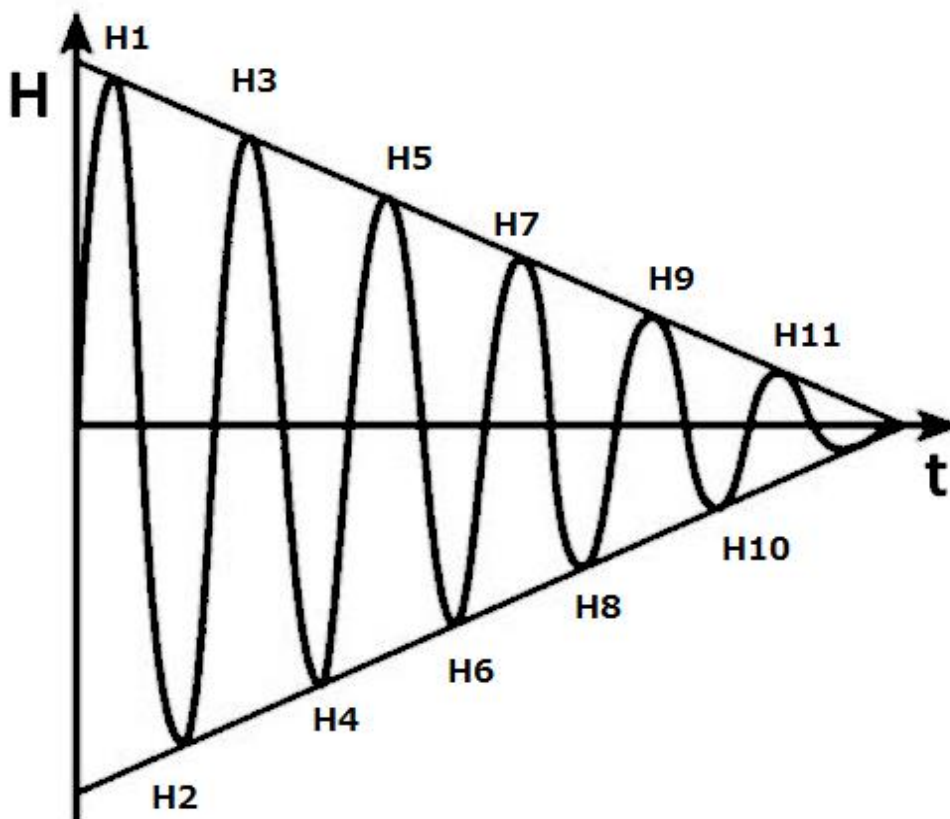
magneetti/maghemiitti demagnetoituu herkemmin kuin IRM:n saanut. Päinvastainen pätee SD-kokoisille. Tämä tunnetaan Lowrie-Fuller testinä (Lowrie & Fuller 1971).

3.7 RRM

NRM:n, IRM:n ja ARM:n lisäksi magneettisten hiukkasten tunnistamiseksi hyödynnetään tietyissä tapauksissa rotaationaalista remanenttia magnetoitumaa (RRM). RRM synnytetään pyörittämällä näytettä vaihtuvan magneettikentän alaisena, mikä synnyttää tiettyihin materiaaleihin remanenssin. RRM syntyy pääosin vakaissa SD hiukkasissa (Mahon & Stephenson 1997), ja sen taustalla uskotaan olevan SD hiukkasten nopeat, irreversiibelit momenttien kääntymiset ulkoisen magneettikentän alaisena (Stephenson 1980). Etenkin greiitissä syntyy vahva RRM, mikä auttaa sen tunnistuksessa (Snowball & Stephenson 2001).

3.8 Demagnetointi

Magneettisten materiaalien demagnetointi voi perustua joko näytteen lämmittämiseen tai muuttuvan magneettikentän käyttämiseen (AF-demagnetointi). AF-demagnetoinnissa näytteeseen kohdistetaan sinusoidaalinen magneettikenttä, joka heikkenee lineaarisesti. Menetelmä on esitetty kuvassa 8.



Kuva 8: AF-demagnetointiprosessi. Kuvassa sinusoidaalinen viiva esittää ulkoisen magneettikentän voimakkuutta.

Materiaalin magneettiset alkeisalueet kääntyvät ulkoisen magneettikentän suuntaisiksi, mikäli niiden koersiivisuus on yhtä suuri tai pienempi kuin ulkoisen magneettikentän voimakkuus tässä vaiheessa (H1). Tämän jälkeen ulkoinen magneettikenttä käännetään, jolloin alkeisalueet, joidenka koersiivisuus on yhtä suuri tai pienempi kuin

H₂, kääntyvät päinvastaiseen suuntaan, kun taas H₂:ta suuremman koersiivisuuden omaavat alkeisalueet eivät käänny. Prosessia jatketaan, kunnes ulkoisen kentän voimakkuus heikkenee nolnaan, jolloin materiaalin nettomagnetituma on nolla, mikäli demagnetointi suoritettiin tarpeeksi vahvalla kentällä (Gubbins & Herrero-Bervera 2007).

3.9 Magneettinen susceptibiliteetti

Yksi materiaalien ominaisuuksista on sen magneettinen susceptibiliteetti, joka kuvaa missä määrin ferromagneettinen materiaali magnetoituu ulkoisessa magneettikentässä. Se määritellään yksinkertaisesti materiaalin magnetoituman M ja ulkoisen magneettikentän voimakkuuden H suhteen (Clarke 2008)

$$\chi = \frac{M}{H} \quad (1)$$

Magneettinen susceptibiliteetti voidaan määritellä joko materiaalin tilavuuden suhteen, χ_v , tai sen massan suhteen χ_m . Magneettisen susceptibiliteetin avulla voidaan jakaa materiaalit kahteen eri luokkaan – niihin, joiden magnetoituma heikosti suuntautuvat ulkoisen magneettikentän suuntaisesti, eli paramagneettisiin ($\chi > 0$) ja niihin, jotka suuntautuvat sitä vastaan, eli diamagneettisiin ($\chi < 0$).

3.10 Mittausmenetelmät

Suoritetuilla mittauksilla pyrittiin saamaan selville seuraavat asiat: 1) sisältävätkö ihonäytteet magneettista materiaalia, 2) tunnistamaan mahdollinen magneettinen materiaali ja 3) selvittämään mahdollisen magneettisen materiaalin erot määrässä tai ominaisuuksissa Parkinson potilaiden ja verrokkien näytteiden välillä. Ennen varsinaisia näytteiden mittauksia akryylisylinteri, joka toimi näytteen pitimenä, demagnetoitui 160 mT vahvuisella kentällä. Samalla tarkistettiin, että taustan antama signaali oli

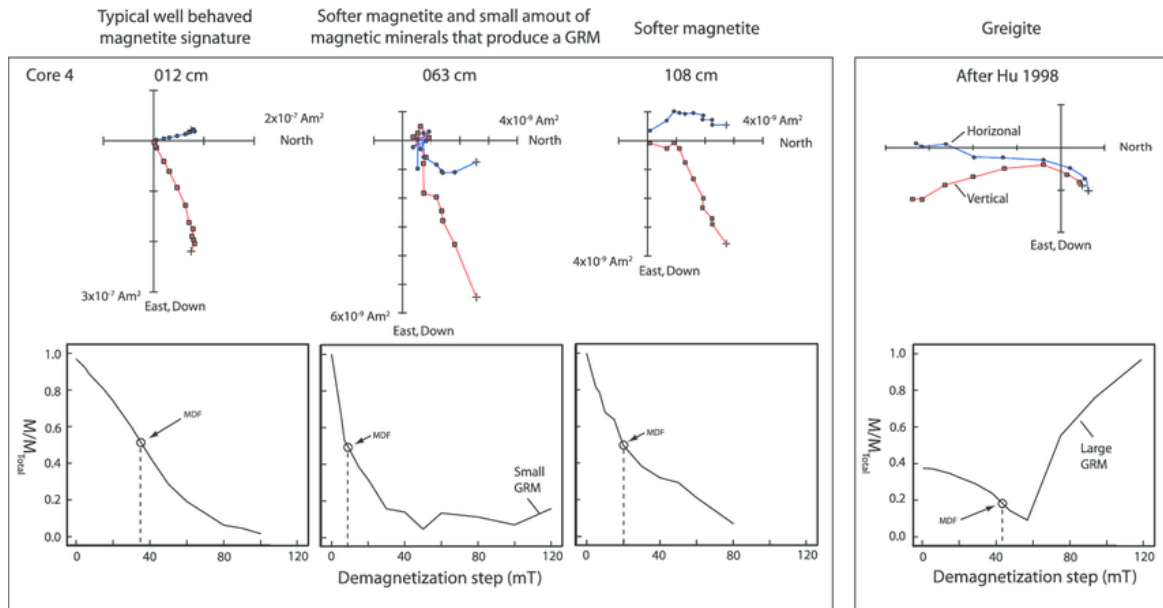
tarpeeksi pieni erottamaan itse näytteiden antaman signaalin taustasta. Taustakohinan magneettinen momentti vaihteli mittausten aikana $5,0 \cdot 10^{-12} \text{ Am}^2$ ja $3,0 \cdot 10^{-11} \text{ Am}^2$ välillä, joka oli riittävän pieni näytteiden antaman signaalin erottamiseen.

Näytteet 1DS, 3DS, 10DS ja 11DS jäädettiin nestemäisellä tyypellä ennen ARM-, RRM- ja IRM-mittauksia huoneenlämmössä suoritettujen mittausten lisäksi. Tällä pyrittiin tutkimaan, oliko näytteiden lämpötilalla vaikutusta saatuihin ARM:n mittaustuloksiin. Näytteet asetettiin sellofaanipussissa nestetyypikylpyyn, kunnes ne jäätivät täysin, minkä jälkeen mittaukset suoritettiin. Mittausten pitkän keston vuoksi näytteet ennättivät kuitenkin lämpenemään takaisin huoneenlämpöön mittausten loppupuolella.

3.10.1 NRM-mittaukset

Näytteistä mitattiin ensimmäisenä niiden luonnollinen remanentti magnetoituma (NRM). Muovikelmuun kääritty ihonäyte asetettiin akryylisylinterin sisälle, ja näytteen magneettinen momentti mitattiin SQUID:llä demagnetointiaskeleiden jälkeen. AF-demagnetointi askeleet pidettiin NRM, ARM ja IRM mittauksissa vakioina kaikille näytteille: 0-2,5-5-7,5-10-15-20-25-30-40-50-60-80-100-120-140-160 mT.

NRM oli ensikatsaus näytteiden magneettisuuteen, ja se antoi osiittaa niiden sisältämän magneettisen materiaalin koostumuksesta demagnetointikäyrien muodon ja MDF:n (median destructive field) kautta. Kuvassa 9 on esitetty tyypillinen magnetiittia/maghemiittia sisältävän näytteen antama signaali AF-demagnetoinnin aikana ja vertailukohteena vahvan RRM:n saava greigiittinäyte.



Kuva 9: Eri näytteiden AF-demagnetoinnin kuvaajat. Alemmissa kuvioissa vasemmalla tyypillinen magnetiittia/maghemittiä sisältävä näyte. Oikealla greigiittiä sisältävä näyte (Schwehr et al. 2006).

IRM:n saantikäyrillä pyrittiin määrittämään magneettisen materiaalin tyyppi sekä myös magneettisten komponenttien määrää näytteissä. Mikäli saantikäyrissä havaittaisiin eri koersiivisuuden omaavia magneettisia mineraaleja, ne näkyisivät saantikäyrien gradienteissa useina normaalijakaumina.

3.10.3 ARM-mittaukset

Näytteisiin synnytettiin myös anhytereettinen remanentti magnetoituma (ARM). Näyte asetettiin toisen akryylilieriön sisälle, jotta magneettisen momentin mittauksessa käytettävä akryylisylinteri ei magnetoituisi, ja sille annettiin z-akselin suuntainen magnetoituma. ARM:n synnyttämisessä käytettiin tasavirtakentän suuruutena $50 \mu\text{T}$ ja vaihtovirtakentän suuruutena 100 mT . ARM:n synnyttämisen jälkeen näyte kävi läpi saman demagnetointi- ja mittausprosessin kuin NRM:n tapauksessa.

ARM-mittauksilla pyrittiin IRM-mittausten ohella arvioimaan magneettisen materiaalin raekokoja ja domainia Lowrie-Fuller testin avulla. SD-rakeiden tapauksessa odotettaisiin korkeampaa koersiivisuutta ARM:n demagnetoinnin yhteydessä kuin SIRM:n ja MD-rakeilla päinvastoin (Dunlop & Özdemir 2001 s306-308).

3.10.2 IRM-mittaukset

Kun näytteiden ARM oli mitattu, näytteille annettiin isoterminen remanentti magnetoituma (IRM). Näytteelle annettiin z-akselin suuntainen magnetoituma 3 T kentän vahvuudella, minkä jälkeen näyte jälleen demagnetointiin ja mitattiin.

IRM-mittaukset antavat tietoa mitä magneettista materiaalia näyte sisältää näytteen koersiivisuuden kautta. Näistä mittauksista voi myös päätellä näytteen raekoon lisäksi myös magneettisen materiaalin määrän ja sen tyyppin. SIRM:n suuruuden perusteella voidaan arvioida magneettisen materiaalin määrää, jos magneettinen materiaali tunnetaan.

Näytteillä 1D, 2D, 4D, 6D, 9D, 10D tarkasteltiin myös IRM:n saantikäyriä. Näytteille annettiin IRM z-suunnassa seuraavilla askeleilla: 0-20-40-60-80-100-150-200-250-300-350-400-500-600-800-1000-1200-1400 mT. Näytteiden magnetoituma mitattiin jokaisen askeleen jälkeen.

3.10.4 RRM-mittaukset

Ensimmäisen neljän näytteen mittaamisen jälkeen syntyi epäily mahdollisesta greigiitin olemassaolosta näytteissä, minkä takia näytteiden kykyä saada rotationaalinen remanentti magnetoituma testattiin. Näyte asetettiin Molspin RRM-laitteeseen, jossa näyte pyöri 5 kierrosta/sekunti nopeudella magnetoinnin aikana. Osalla näytteistä magnetointi toteutettiin askeleissa, 10-20-30-40-50-60-70-80-90-100

mT, joidenka välissä näytteen magneettinen momentti mitattiin, kun taas osa näytteistä magnetoitiin ainoastaan korkeimmalla 100 mT kentällä (kts taulukko 1). AF-demagnetointi toteutettiin askeleilla: 0-2,5-10-15-20-30-40-50-60-70-80-90-100 mT.

3.10.5 Suszeptibiliteettimittaukset

Näytteiden suszeptibiliteetti mitattiin yhdistämällä näytteitä joko potilasryhmästä tai kontrolliryhmästä. Mittauksissa käytetyt näytteet on lueteltu taulukoissa 1 ja 2. Yksittäisen näytteen antama signaali oli tässä tapauksessa erottumaton taustasta, minkä takia useamman näytteen mittaaminen samanaikaisesti oli tarpeellista. Mittaukset suoritettiin käärimällä näytteet yksitellen muovikelmuihin ja asettamalla ne kaikki muovirasian sisälle. Ennen mittauksia taustataso määritettiin samalla muovirasialla, jonka sisällä oli yhtä paljon muovikelmua, kuin mitä näytteiden käärimisessä oli käytetty.

Suszeptibiliteetti mitattiin sekä 500 Hz että 8000 Hz taajuudella molemmilla näytteryhmillä. Mittaamalla näytteen suszeptibiliteetti kahdella eri taajuudella voidaan tarkastella suszeptibiliteetin taajuusriippuvuutta. Raekooltaan pienillä, noin 20 nm kokoisilla, MNP:illä esiintyy suszeptibiliteetin taajuusriippuvuutta, kun suszeptibiliteettia mitataan rakeiden relaksaatioaikaa pienemmillä ja suuremmilla taajuuksilla (Hunt et al. 1995). Alhaisilla taajuuksilla suszeptibiliteetti on hieman suurempi kuin korkeammilla taajuuksilla, sillä rae saavuttaa magnetoituman tasapainotilan alhaisemman taajuuden mittauksissa. Mikäli näytteet sisältäisivät merkittävässä määrin tämän kokoisia MNP:itä, olisi näytteen suszeptibiliteetti suurempi alhaisen taajuuden suszeptibiliteettimittauksissa (Dearing 1996).

3.10.6 Hysteresisominaisuudet

Näiden mittausten lisäksi näytteitä pyrittiin tutkimaan värähtelevän näytemagnetometrin (VSM) avulla. VSM:n avulla pyrittiin tutkimaan näytteiden hysteresisominaisuuksia (kuva 6). Hysteresiskäyrää voitaisiin käyttää näytteen sisältämän magneettisen materiaalin tunnistamisessa ja sen raekoon arvioimisessa. Hysteresiskäyrän muoto on riippuvainen magneettisesta mineraalista ja sen raakoosta. Magnetiitti/maghemitti tuottaa korkeita, ohuita hysteresiskäyriä pienen koersiivisuudensa vuoksi, ja MD- ja SPM-rakeet tuottavat ohuempia käyriä kuin SD-rakeet (Thompson 2012 s7-9). Tyypillisesti magnetiitti/maghemitti saturoituu 0.3-0.4 T magneettikentillä. Havaittavaa signaalia ei kuitenkaan onnistuttu saamaan tällä menetelmällä, eikä ylimääräisiä mittauksia suoritettu VSM:llä.

Taulukko 1: D- ja DE-näytteille suoritettut testit. **RRM suoritettu useammalla askeleella.

Näyte	NRM	ARM	IRM	IRM saanti	RRM	Suskep
1D	X	X	X		X	
2D	X	X	X	X	X**	
3D	X	X	X	X	X	
4D	X	X	X		X	
5D	X	X	X	X	X**	
6D	X	X	X		X	
7D	X	X	X	X	X**	
8D	X	X	X		X	
9D	X	X	X		X	
10D	X	X	X	X	X	
11D	X	X	X	X	X	
1DE	X	X	X			X
2DE	X	X	X			X
3DE	X	X	X			X
4DE	X	X	X			X
5DE	X	X	X			X
6DE	X	X	X			X
7DE	X	X	X			X
8DE	X	X	X			X
9DE	X	X	X			X
10DE	X	X	X			X
11DE	X	X	X			X
12DE	X	X				
13DE	X	X				X
14DE	X					
15DE	X					X
16DE	X					X

Taulukko 2: DS- ja DP-näytteille suoritettut testit. *näytteet jäädytetty nestemäisellä tyypellä.

Näyte	NRM	ARM	IRM	IRM saanti	RRM	Suskep
1DS*		X	X		X	
2DS		X	X			
3DS*		X	X		X	
5DS		X	X		X	
6DS		X	X			
7DS		X	X		X	
8DS		X	X		X	
9DS		X	X		X	
10DS*		X	X		X	
11DS*		X	X		X	
12DS	X	X	X		X	
13DS	X	X	X		X	
14DS	X	X	X		X	
15DS	X	X	X		X	X
16DS	X	X	X			X
1DP						
2DP		X	X			
3DP						
5DP						X
6DP						
7DP						X
8DP						
9DP		X	X		X	X
10DP						
11DP						
12DP	X	X	X		X	
13DP	X	X	X		X	
14DP	X	X	X			
15DP	X	X	X			X
16DP	X	X	X			X

3.11 Laitteisto

Näytteiden remanenttien magnetoitumien mittauksia varten käytettiin DC-SQUID magnetometriä (2G Model 755 DC SQUID Superconducting Rock Magnetometer), jonka yhteydessä oli demagnetointilaitte (2G Model 600 AF demagnetizer).

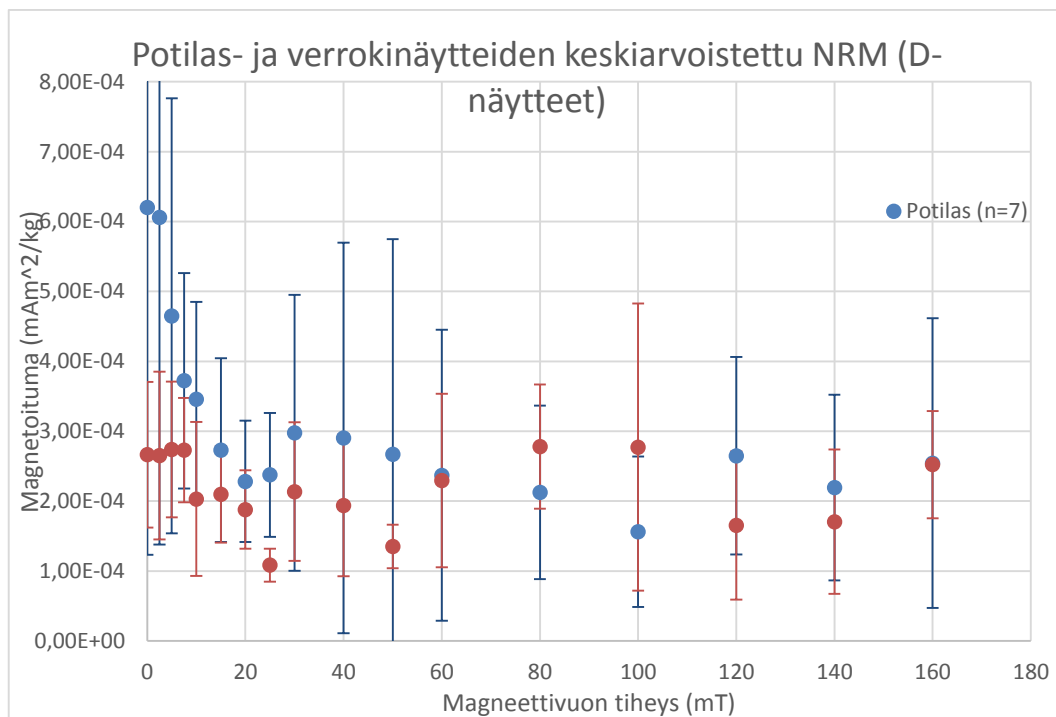
Näytteiden magneettisten ominaisuuksien tutkimista varten niihin tuotettiin remanentti magnetoituma eri laitteilla. ARM:n tuottamisessa oli käytössä AGICO LDA-3A AF demagnetisoija ja AMU-1A ARM magnetisoija. IRM:n tuottamisessa käytettiin MPPM10 pulssimagnetisoijaa ja RRM:n tuottamisessa Molspin magnetisoijaa.

Näytteiden susceptibiliteetin mittauksissa käytettiin ZHstruments SM-150 susceptibiliteettimittaria, ja hysteresisominaisuuksia pyrittiin suorittamaan Princeton Measurements Model 3900 Vibrating Sample Magnetometer:llä.

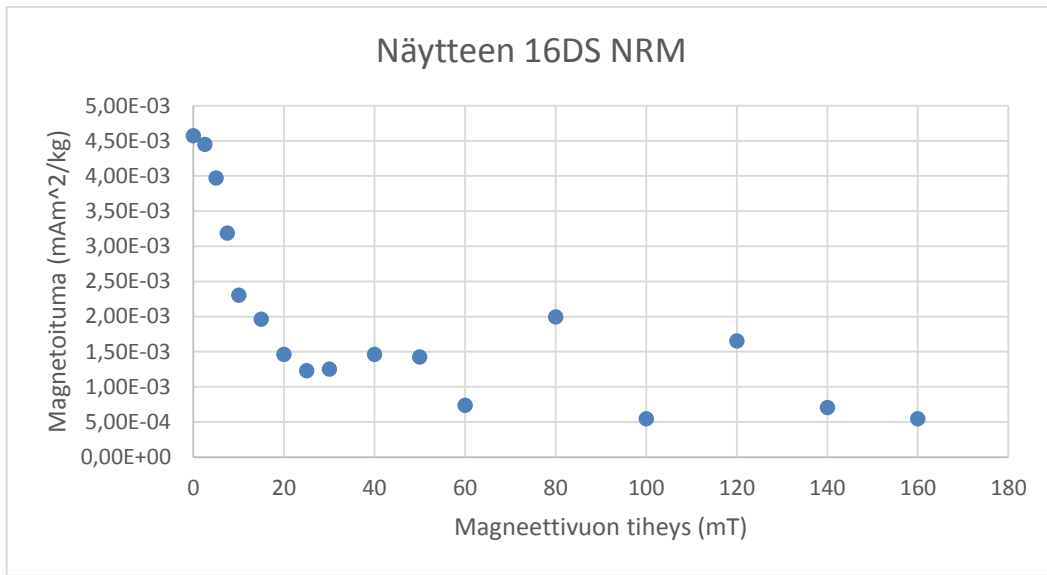
4 Tulokset

4.1 NRM

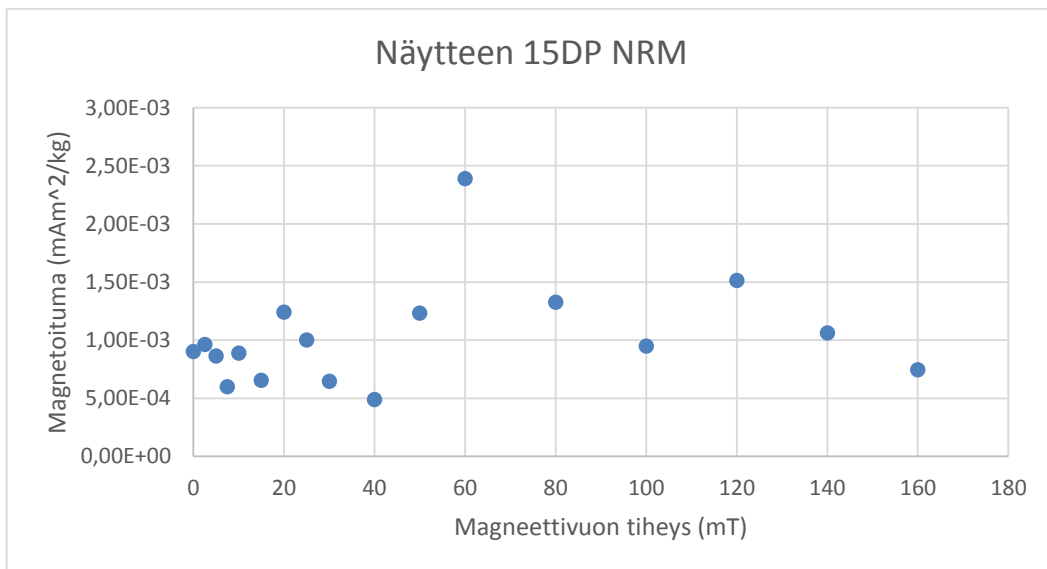
Luonnollisen remanentin magnetoituman suuruudessa havaittiin merkittävää vaihtelua näytteiden välillä. Osalla näytteistä havaittiin selkeä magnetoituma, joka demagnetoinnin yhteydessä katosi tasaisesti. Osalla ei kuitenkaan havaittu juurikaan taustasta poikkeavaa magnetoitumaa. Selkeä NRM oli tyypillistä etenkin dermistä sisältäville DS-näytteille, joilla yhtä näytettä lukuun ottamatta (14DS) havaittiin NRM. Lähinnä epidermistä sisältävillä DP-näytteillä tilanne oli päinvastainen – vain yhdellä näytteellä (12DP) havaittiin selkeä NRM. Kuvassa 10 on esitetty D-näytteiden keskiarvoistettut NRM:t vaihteluväleineen. Kuvassa 11 on esimerkki tyypillisestä DS-näytteestä, jossa selkeä magnetoituma havaittiin, ja kuvassa 12 DP-näytteestä, jossa taustasta eroavaa luonnollista remanenttia magnetoitumaa ei havaittu.



Kuva 10: D-näytteiden NRM-mittausten keskiarvoistettu magnetoitumat ja niiden vaihteluvälit eroteltuna potilas- ja verrokinäytteisiin.



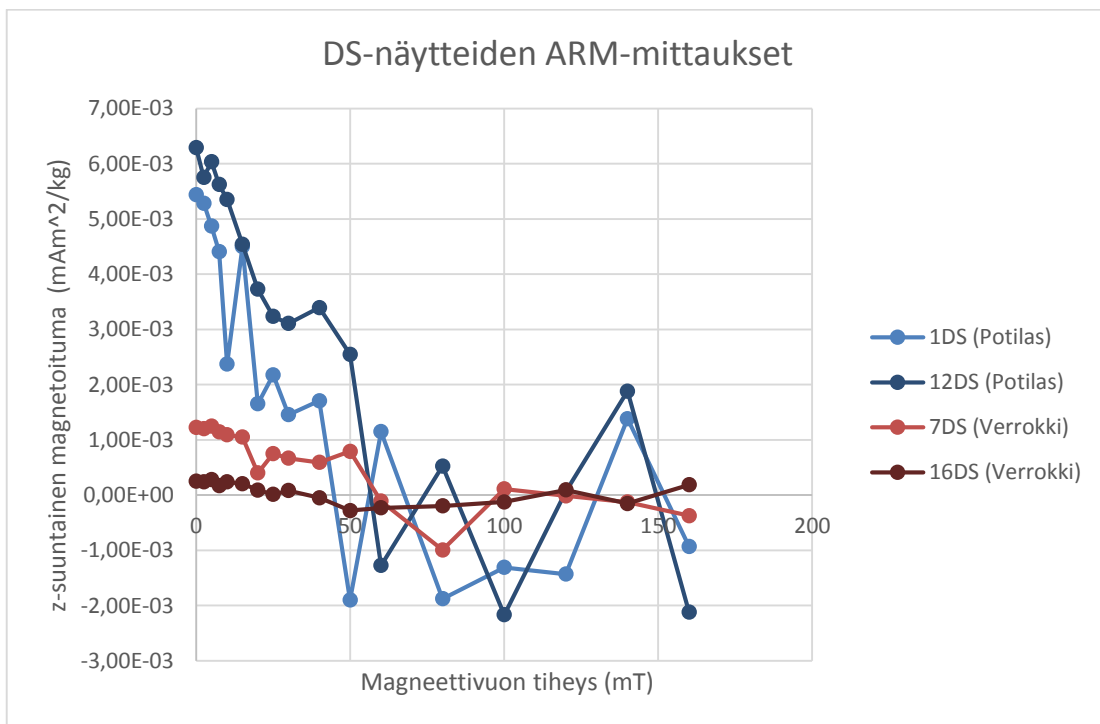
Kuva 11: Yksittäisen dermisnäytteen luonnollinen remanentti magnetoituma SQUID:llä mitattuna.



Kuva 12: Yksittäisen epidermisnäytteen luonnollinen remanentti magnetoituma SQUID:llä mitattuna.

4.2 ARM

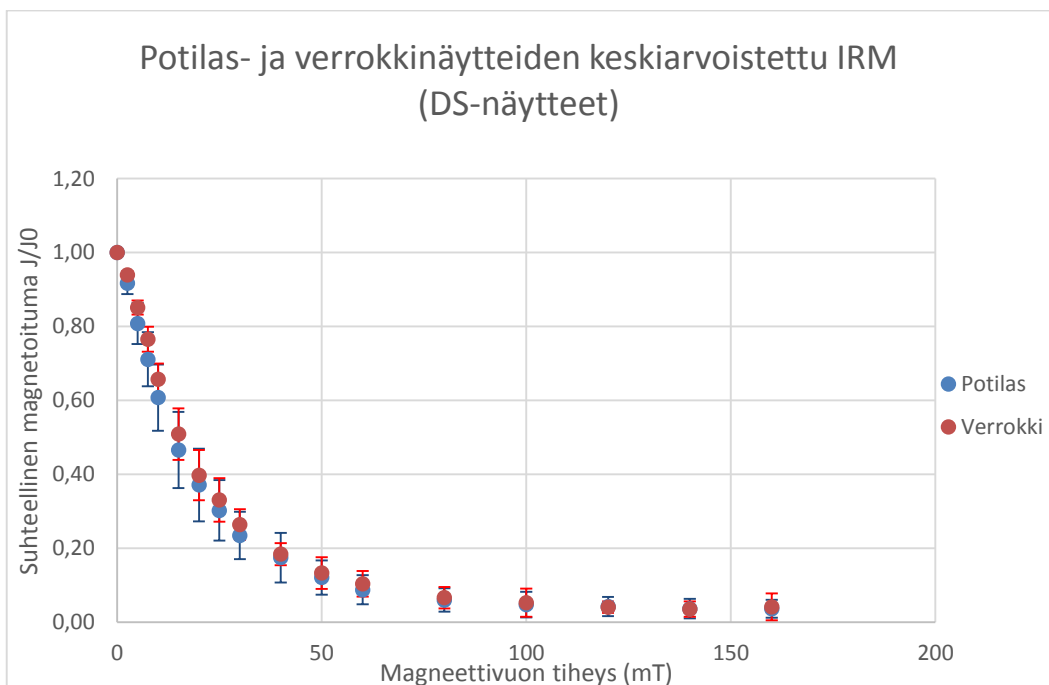
NRM:n mittausten tapaisesti osa näytteistä ei saanut merkittävää remanenttia magnetoitumaa ARM-mittausten aikana. Tämä oli tyypillistä etenkin DP-näytteille, joilla vain kahdella näytteellä havaittiin taustasta erottuva ARM (13DP, 16DP). DS-näytteillä ARM:n saanti oli yleisempää, mutta sitä ei havaittu kuuden näytteen tapauksessa (2DS, 3DS, 10DS, 13DS, 15DS, 16DS). Kuvassa 13 on esitelty kahden potilasnäytteen ja kahden verrokinäytteen ARM-mittaukset. Näytteisiin syntyneen ARM:n intensiteetti oli tyypillisesti verrattain pieni mutta kuitenkin taustasta erottuva. Toisaalta osalla näytteillä (kuvassa 16DS) ei havaittu taustasta erottuvaa remanenssia lainkaan. Nestemäisellä tyypellä jäädytetyillä näytteillä ei havaittu muista näytteistä eroavia tuloksia.



Kuva 13: Otanta suoritetuista ARM-mittauksista. z-suuntainen magnetoituma. Selkeästi erottuva ARM näytteillä 1DS ja 12DS, joka demagnetoituu kokonaan alle 60 mT kentällä. Pieni ARM näytteellä 7DS. Näytteellä 16DS ei havaittu taustasta erottuvaa ARM:aa.

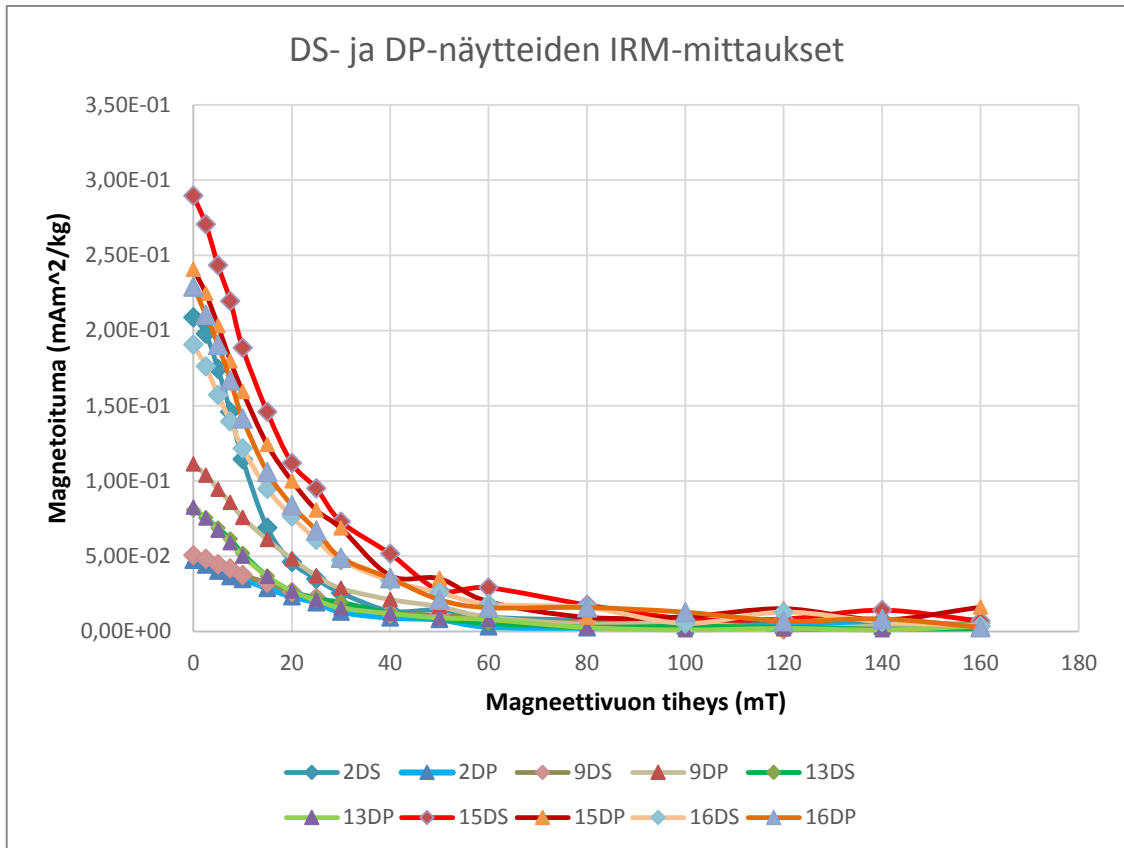
4.3 IRM

Kaikki näytteet saivat havaittavan remanentin magneitoituman IRM-mittauksissa. DS-näytteiden keskiarvoistetut tulokset on esitetty kuvassa 14. SIRM/SIRM0 suhteen näytteet noudattivat samanlaista käyrää, eikä tilastollista eroa potilaiden ja verrokkien välillä löytynyt. MDF(SIRM) potilailla oli keskiarvoltaan 14 mT (vaihteluväli 10 mT – 21 mT, n=8), verrokeilla 16 mT (vaihteluväli 13 mT – 21 mT, n=6).



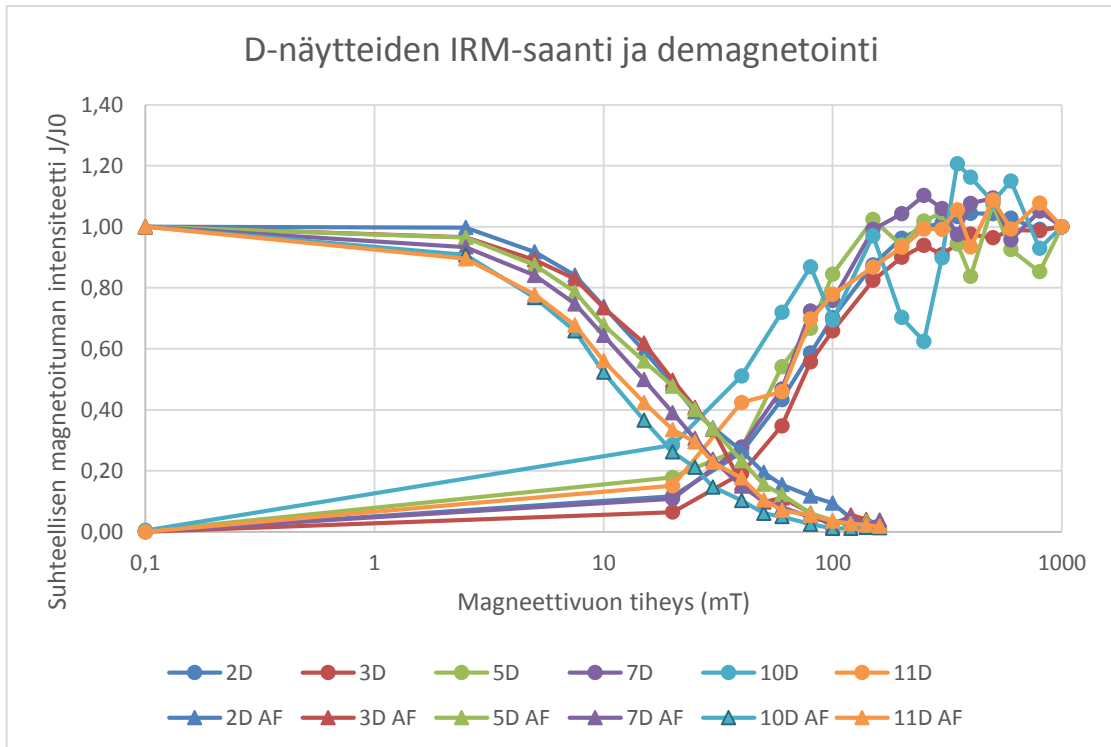
Kuva 14: DS-näytteiden IRM-mittausten keskiarvoistetut tulokset ja niiden vaihteluvälit.

Samasta näytteestä leikatuilla DS-näytteillä mitattiin keskimäärin suurempi koersiivisuus IRM-mittauksissa kuin vastaavilla DP-näytteillä. DS- ja DP-näyteparien IRM-mittaukset on esitetty kuvassa 15.



Kuva 15: DS- ja DP-näyteparien IRM-mittaukset.

IRM-saantimittauksissa näytteet saavuttivat saturaatiomagnetoituma noin 300 mT alueella kertoen pienen koersiivisuuden magneettisesta materiaalista. IRM-saantikäyrät on esitetty kuvassa 16.



Kuva 16: D-näytteiden IRM-saanti ja SIRM:n AF-demagnetointikäyrä. Näytteet 2D, 3D, 10D ja 11D potilaita. Näytteet 5D ja 7D verrokkeja. Käyrien leikkauspiste on Wohlfarth-suhde. X-akseli on esitetty logaritmisesti.

4.4 Wohlfarth-suhde

Magneettiset hiukkaset voivat vuorovaikuttaa keskenään johtaen muutoksiin näytteen magneettisissa ominaisuuksissa. Vuorovaikutuksen määrää ja voimakkuutta voidaan arvioida muun muassa Wohlfarth-suhteella, jossa näytteen IRM:n saantikäyrän ja demagnetointikäyrän suhdetta verrataan toisiinsa (Bersani 1999 s541). Wohlfarth-suhde on näiden käyrien leikkauspiste. Suuruudeltaan alle 0,5 suhde osoittaa magneettisten hiukkasten vuorovaikuttavan keskenään ja että ne esiintyvät rykelminä.

Potilasnäytteille mitattiin $R = 0,25$ (vaihteluväli 0,21 – 0,27) ja verrokinäytteille $R = 0,24$ (vaihteluväli 0,22 – 0,26). Tulokset on esitetty taulukossa 3. Potilasnäytteiden ja verrokinäytteiden välillä ei havaittu merkittävää eroa, mikä viittaa MNP:iden samanlaiseen suhteelliseen koostumukseen näytteissä. Mitatut Wohlfarth-suhteet

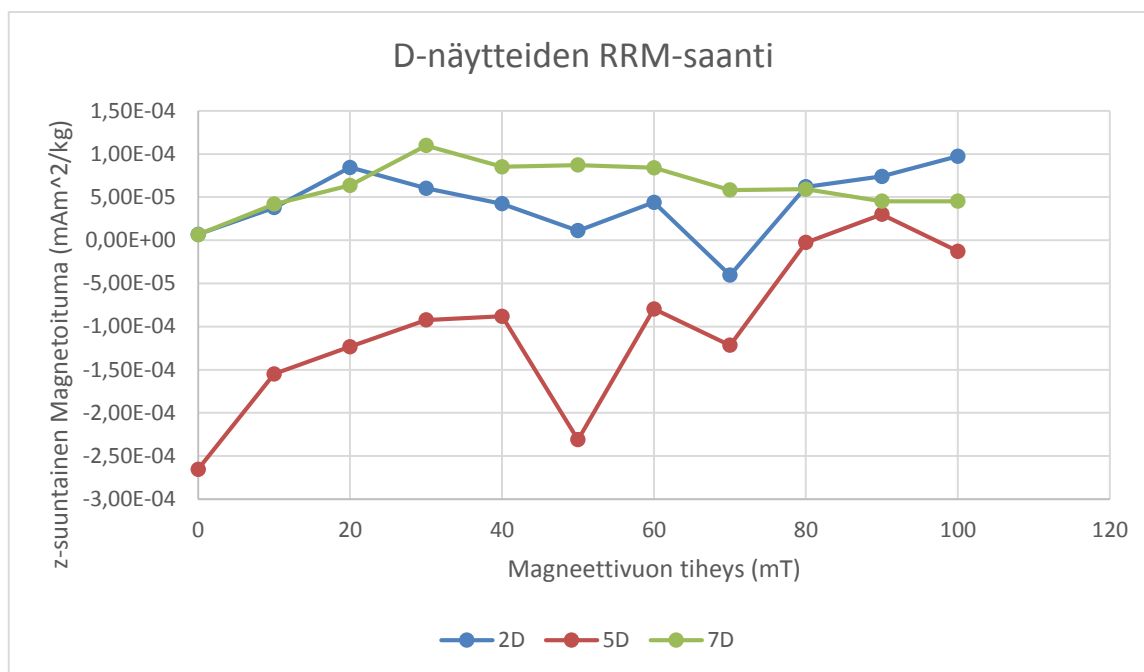
vastaavat kirjallisuudessa olevia ihmisen kudoksesta mitattuja arvoja (Bersani 1999 s531).

Taulukko 3: Wohlfarth-suhteet D-näytteille.

Näyte	R	Näytteiden lukumäärä
Potilas	0,25 (0,21-0,27)	4
Verrokki	0,24 (0,22-0,26)	2

4.5 RRM

Näytteisiin ei havaittu syntyvän merkittävää rotationaalista remanenttia magnetoitumaa. RRM-saantimittauksissa näytteiden magnetoituma pysyi taustakohinan tasolla 0-100 mT alueella. Kuvassa 17 on kuvattu D-näytteiden RRM-saannit, joissa näytteet magnetointiin askeleilla 10-20-30-40-50-60-70-80-90-100 mT. Taulukossa 4 on esitetty DS- ja DP-näytteiden magnetoitumat 100 mT RRM:n jälkeen ja sitä seuraavan AF-demagnetoinnin jälkeen. Näytteiden keskimääräinen magnetoituma pysyi samoissa luvuissa RRM:n jälkeen ($1,2 \cdot 10^{-3} \pm 3,4 \cdot 10^{-3} \text{ mAm}^2/\text{kg}$) ja AF-demagnetoinnin jälkeen ($1,1 \cdot 10^{-3} \pm 1,9 \cdot 10^{-3} \text{ mAm}^2/\text{kg}$).



Kuva 17: Kolmen D-näytteen RRM:n saanti. Näytteillä ei havaittu taustasta erottuvaa RRM:aa.

Taulukko 4: Näytteiden keskimääräinen magnetoituma 100 mT RRM:n ja 160 mT demagnetoinnin jälkeen, sekä tulosten keskihajonta. $n=20$, DS- ja DP-näytteet. SD=keskihajonta

	Keskiarvo (mAm ² /kg)	SD (mAm ² /kg)
RRM (100 mT)	$1,2 \cdot 10^{-3}$	$3,4 \cdot 10^{-3}$
AF-demagnetointi (160 mT)	$1,1 \cdot 10^{-3}$	$1,9 \cdot 10^{-3}$

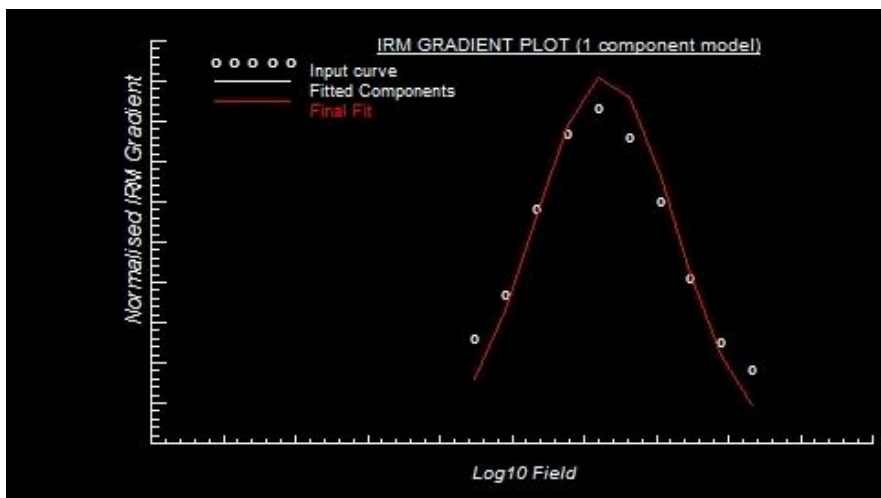
4.6 Komponenttialyysi

Tutkimusta suorittaessa epäiltiin näytteiden mahdollisesti sisältävän useampia magneettisia mineraaleja, eli magnetiitin/maghemiitin lisäksi myös greigiittiä. Tämän johdosta IRM-saantikäyriä pyrittiin mallintamaan useamman magneettisen mineraalin funktiona, ja vertaamaan tätä yhden magneettisen komponentin malliin. Menetelmä perustuu EM-algoritmiin (expectation-maximization), joka iteratiivisesti määrittää tilastollisesti todennäköisimmän IRM-komponenttien lukumäärän (Heslop 2002).

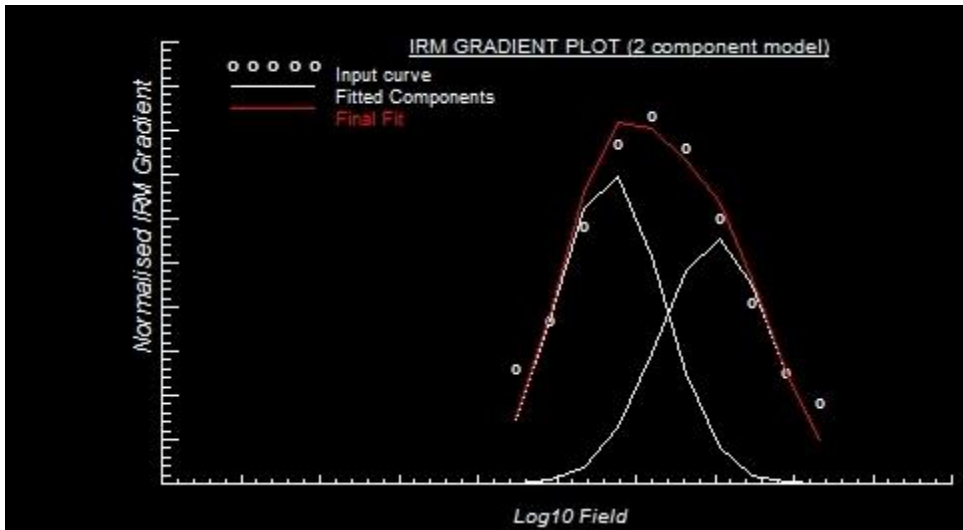
Komponenttialyysi suoritettiin näytteille, joille oli mitattu IRM-saantikäyrät.

Mallinnuksen tulokset on esitetty kuvissa 18 ja 19 yhden ja kahden komponentin

malleilla. Yhden komponentin mallissa $B_{1/2}$ oli 1,77-1,93 \log_{10} mT (keskiarvo 1,84, SD 0,07). $B_{1/2}$ kuvaa magneettikenttää, jossa näyte saa puolet SIRM:n arvostansa. Kahden komponentin mallissa toisen komponentin $B_{1/2}$ vaihteli välillä 2,1-2,6 \log_{10} mT, ja sen suhteellinen määrä näytteessä vaihteli välillä 0,09-0,46 riippuen näytteestä. Merkittävien koersiivisuuserojen vuoksi kahden komponentin malli vaatisi, että eri näytteet sisältäisivät eri koersiivisuuden magneettista materiaalia eri määrissä, eikä ainoastaan magnetiitin/magheemiitin ja greigiitin sekoitus riittäisi.



Kuva 18: Yhden komponentin malli näytteen 2D IRM saantikäyrälle. Saantikäyrä interpoloitiin smoothing spline -funktiolla, jotta datapisteet olisivat yhtä suurella etäisyydellä toisistaan \log_{10} -kenttädomainissa mallinnusta varten. Valkoiset pisteet kuvaavat alkuperäistä saantikäyrää ja punainen käyrä sitä vastaavaa normaalikäyrää.



Kuva 19: Kahden komponentin malli näytteen 2D IRM saantikäyrälle. Pisteet kuvaavat IRM-saantimittauksissa saatuja magnetoituman arvoja, valkoiset viivat mittausdataan sovitettuja komponentteja ja punainen viiva näiden summaa.

4.7 Kiteen ja alkeisalueiden koon selvitys

Kokeellisten havaintojen perusteella magnetiitin SD ja MD –rakeissa on eroavaisuuksia heikon kentän ARM:n demagnetoinnin ja SIRM:in demagnetoinnin suhteissa. SD-rakeiden koersiivisuus on suurempi ARM:n tapauksessa kuin SIRM:n, ja raekoon kasvaessa ero kasvaa. MD-rakeiden tapauksessa tilanne on päinvastainen – koersiivisuus SIRM:n tapauksessa on suurempi kuin ARM:n tapauksessa, ja ero kasvaa raekoon kasvaessa (Dunlop & Özdemir 2001 s306-308).

Mittauksissa käytettiin koersiivisuuden kuvauksessa MDF(ARM):n ja MDF(SIRM):n arvoja. DS-näytteiden tapauksessa havaittiin suurempi MDF(ARM) kuin MDF(SIRM). MDF(ARM):n arvoissa havaittiin kuitenkin merkittävää vaihtelua näytteiden välillä toisin kuin MDF(SIRM):n arvoissa, mikä tekee johtopäätöksistä epävarmoja. Tämä osoittaisi magnetiitin/maghemiitin koostuvan lähinnä SD-luokan hiukkasista. Tulokset on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: DS-näytteiden MDF(ARM), MDF(SIRM) ja näiden suhde.

Näyte	MDF (ARM)	MDF (SIRM)	Suhde
1DS	19,4	13,2	1,5
3DS	74,2	18,6	4,0
5DS	49,7	13,4	3,7
6DS	38,1	7,3	5,2
7DS	44,0	15,5	2,8
8DS	56,8	14,5	3,9
9DS	94,5	21,1	4,5
9DP	47,1	17,2	2,7
11DS	42,9	10,4	4,1
12DS	28,0	14,1	2,0
14DS	72,9	16,0	4,5
Keskiarvo	51,6±21,8	14,7±3,8	3,5±1,2

4.8 Magnetiitin/maghemiitin määrä

Magnetiitin määrä näytteissä laskettiin Kirschvinkin 1992 tutkimuksen mukaisella tavalla – SIRM:n M_r tulisi olla puolet saturaatiomagnetisaatiosta M_s single-domain hiukkasten tapauksessa (Kirschvink 1992).

$$M_r = \frac{M_s}{2} \quad (2)$$

Näytteen SIRM:n avulla voidaan päätellä magnetiitin määrä näytteessä magnetiitin saturaatiomagnetisaation avulla - $M_{s,mag} = 92 \text{ emu/g}$

$$Magconc = \frac{M_r}{M_{s,mag}} \quad (3)$$

Lasketut magnetiitin määrät eri näytteissä on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6: Magnetiitin/maghemiitin määrä (näytteiden keskiarvo) näytteissä ja määrän vaihteluväli.

Näyte	SIRM mAm ² /kg	Magnetiitti/maghemiitti (µg/g)	Näytteiden lukumäärä
Dermis (potilas)	0,45	9,8 (1,4-33,2)	9
Epidermis (potilas)	0,08	1,8 (0,3-4,1)	3
Dermis (verrokki)	0,16	3,5 (1,1-6,3)	6
Epidermis (verrokki)	0,17	3,6 (1,8-5,2)	4

Lasketuissa magnetiitin määrissä havaittiin melko suurta vaihtelua näytteiden välillä. Potilaista otettujen dermisnäytteiden magnetiitin määrä vaihteli 1,4 µg/g ja 33,2 µg/g (keskiarvo 9,8 µg/g, mediaani 4,5 µg/g) välillä. Verrokinäytteissä vaihtelu oli hieman pienempää: 1,1 µg/g ja 6,3 µg/g välillä (keskiarvo 3,5 µg/g, mediaani 3,2 µg/g).

4.9 Suskeptibiliteetti

Suskeptibiliteettimittauksien tulokset on ilmoitettu taulukossa 7. Tulokset saatiin mittaamalla useampi näyte (kts. taulukko 1 ja 2) samanaikaisesti, sillä yksittäisen näytteen sisältämän magneettisen materiaalin määrä oli liian vähäinen. Eri taajuuksilla ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa, ja mittaukset osoittavat näytteiden olevan heikosti ferrimagneettisia. Tämä todennäköisesti johtuu vähäisestä ferrimagneettisen materiaalin määrästä näytteissä.

Taulukko 7: Suskeptibiliteettimittaukset verrokki- ja potilasnäytteille kahdella eri taajuudella. SD=keskihajonta

Näyte	Taajuus (Hz)	Massasuskeptibiliteetti (10 ⁻⁶ m ³ kg ⁻¹)	SD
Verrokki	500	0,07	0,02
Verrokki	8000	0,04	0,04
Potilas	500	0,03	0,04
Potilas	8000	0,02	0,01

5 Pohdinta

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, sisältävätkö kaulasta otetut ihonäytteet magnetiittia/maghemiittia tai muuta magneettista materiaalia, ja onko niillä ja Parkinsonin taudilla yhteyttä. Tämän lisäksi magneettisen materiaalin ominaisuuksia ja sen alkuperää haluttiin tutkia. Tätä varten Parkinsonin tautia sairastavilta potilailta otettiin ihonäyte, jonka magneettisia ominaisuuksia tutkittiin ja verrattiin verrokinäytteisiin.

Aikaisemmissa tutkimuksissa MNP:itä on havaittu muun muassa ihmisten sydän-, maksa- ja aivokudoksista (Kirschvink 1992, Dobson 2001, Grassi-Schultheiss et al. 1997, Maher 2016), mutta ihmisen ihokudoksesta niitä ei ole tätä tutkimusta ennen etsitty. Tämän tutkielman perusteella magneettista materiaalia löytyy myös ihmisen ihokudoksesta. Tulokset sekä NRM- että IRM-mittauksista tukivat tätä oletusta. Jokaisessa potilas- ja verrokinäytteessä havaittiin IRM-mittausten yhteydessä selkeä magnetoituma, jolle ei ollut muuta selitystä kuin näytteiden sisältämä magneettinen materiaali.

Tutkimuksessa pyrittiin myös selvittämään, onko ihonäytteistä löytyvä magneettinen materiaali magnetiittia/maghemiittia, ja löytyykö tämän lisäksi näytteistä muitakin magneettisia mineraaleja, kuten greigiittiä. Näytteet saturoituivat IRM:n saantikäyrissä 300 mT alueella, mikä viittaa pienen koersiivisuuden magneettiseen materiaaliin, vastaten hyvin ferrimagneettisia MNP:itä. Näytteiden IRM:n jälkeiset demagnetointikäyrät vastasivat myös tyypillisiä MNP:iden demagnetointikäyriä (kts kuva 9). Näiden ja aikaisempien tutkimuksien tulosten perusteella voidaan varmasti sanoa, että näytteiden sisältävä magneettinen materiaali oli magnetiittia/maghemiittia.

IRM:n saantikäyrien perusteella näytteet sisälsivät ainoastaan yhden koersiivisuuden magneettisia mineraaleja, eli MNP:iden lisäksi näytteet eivät sisältäneet muita magneettisia mineraaleja. IRM:n saantikäyristä rakennetut gradientit tuottivat yksittäisen normaalikäyrän viitaten ainoastaan yhdenlaiseen magneettiseen mineraaliin näytteissä. Myöskään RRM-mittaukset eivät tuottaneet tuloksia, joiden

takia olisi voinut epäillä näytteiden sisältävän greigiittiä. Greigiitille ominaista RRM:ssä syntyvää magnetoitumaa ei havaittu yhdelläkään näytteellä. Epäily greigiitin olemassaolosta näytteissä ei siis saanut tukea.

Magnetiitti/maghemitti on useissa eliöissä luonnollisesti esiintyvä materiaali, mutta sillä uskotaan myös olevan vaikutuksia biokemiallisiin prosesseihin, jotka voivat johtaa neurodegeneratiivisten sairauksien kehittymiseen (Könczöl 2011). MNP:iden suurempi pitoisuus Parkinson potilaiden ihonäytteissä voisi siis mahdollisesti olla merkki taudista tai suuremmasta riskistä sairastua siihen. Tutkimuksen yksi tärkeä kysymys oli, mikäli Parkinson-potilaiden ihonäytteistä löytyy MNP:itä suuremmissa määrin kuin verrokeissa. Mikäli näin olisi, hypoteesi siitä, että MNP:iden yleisemmällä esiintyvyydellä ihokudoksessa ja neurodegeneratiivisten sairauksien kehittymisellä on yhteys, voisi pitää paikkaansa. Tämä voisi johtaa menetelmiin, joilla Parkinsonin tauti voitaisiin diagnosoida tarkemmin ja aikaisemmin. Valitettavasti tutkimuksessa olevien näytteiden määrä ei antanut mahdollisuutta antaa varmaa vastausta tähän kysymykseen. Potilas- ja verrokinäytteissä ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa MNP:iden määrässä. Näytteiden sisältämien MNP:iden määrissä havaittiin myös suurta vaihtelua. Eräissä aikaisemmissa tutkimuksissa on huomattu ero muun muassa Alzheimer-potilaiden aivokudoksesta löytyneen MNP:iden määrissä verrokkeihin verrattuna (Hautot 2003), mutta kaikki tutkimukset eivät ole päätyneet samaan johtopäätökseen (Kirschvink 1992). Erot MNP:iden määrissä neurodegeneratiivisia tauteja sairastavien ja verrokkien välillä jäivät siis vielä pimentoon.

Tarkempaa tietoa näytteiden MNP:iden luonteesta haettiin muun muassa Lowrie-Fuller testin avulla. DS-näytteiden ARM- ja IRM-mittausdatan perusteella näytteiden sisältämät MNP:t esiintyivät SD-rakeina ($MDF(SIRM) = 14,7 \pm 3,8$ mT ja $MDF(ARM) = 51,6 \pm 21,8$ mT). ARM-mittauksissa havaittiin suurta vaihtelevuutta, mutta ero oli kuitenkin merkittävä ($p < 0,05$, Student's t-test). MNP:iden SD-koko vastaa aikaisempien tutkimuksien tuloksia, joissa ihmisten aivoista löydetyn MNP:iden havaittiin olevan pääosin SD-kokoisia (Maher 2016, Kirschvink 1992).

Havaitut MNP:t vastasivat myös Wohlfarth-suhteeltaan aikaisempien tutkimuksien tuloksia. Kirjallisuuden arvot Wohlfarth-suhteella muun muassa ihmisen aivo- ja sydänkudosnäytteillä ovat 0,23 ja 0,27 välillä (Bersani 1999 s531), ja tässä tutkimuksessa saadut tulokset vastasivat niitä tarkasti – potilaille $R = 0,25 \pm 0,03$ ja verrokeille $R = 0,24 \pm 0,03$. Potilas- ja verrokinäytteistä ei siis tämän suhteen löytynyt eroja. Wohlfarth-suhteet kertovat, että rakeet, joilla esiintyy remanentti magneetituma huoneenlämmössä, vuorovaikuttavat toistensa kanssa magneettisesti.

Suskeptibiliteettimittauksista ei saatu luotettavaa tietoa MNP:iden luonteesta. Pienen näytemäärän vuoksi mittausresoluutio ei riittänyt tilastollisesti merkittävien tulosten saamiseen, eikä tutkimuksessa päästy käsiksi mahdollisiin superparamagneettisiin hiukkasiin.

MNP:iden kokoluokan ja muiden ominaisuuksien tutkimisella saadaan tietoa sekä itse rakeista että niiden syntytavasta. Biogeeniset MNP:t eroavat esimerkiksi muodoltaan palamistuotteena syntyneistä MNP:istä. Tyypillistä biogeeniselle MNP:ille on suorakulmainen muoto ja epämääräiset reunat, kun taas palamistuotteena syntyneet MNP:t ovat pyöreähköjä (Maher 2016, Kirschvink 1992). Aikaisemmat tutkimukset ovat ehdottaneet ihmisen kudoksissa havaittujen MNP:iden olevan biogeenisiä (Kirschvink 1992) mutta havaintoja antropologisista MNP:istä on myös tehty (Maher 2016). Tässä tutkielmassa epidermisnäytteet sisälsivät hieman vähemmän MNP:itä kuin dermisnäytteet. Mikäli ihon pinta olisi merkittävä MNP:iden lähde, epidermisnäytteet todennäköisesti sisältäisivät MNP:itä suuremmissa määrissä kuin dermisnäytteet. Tästä syystä ihon pintaa voidaan pitää epätodennäköisenä lähteenä havaituille MNP:ille.

Yhdeksi mahdolliseksi MNP:iden lähteeksi ihmisen kehossa on ehdotettu ferritiinin sisältämää ferrihydriittiydintä. Magnetotaktisissa bakteereissa ferrihydriitti toimii MNP:iden esiasteena (Kobayashi et al. 1996). Kokeellista näyttöä ferritiinin ja MNP:iden kertymisen välillä ihmisissä ei kuitenkaan ole, ja aivoissa olevan ferritiinin sisältämästä raudasta alle 1% on havaittu olevan magnetiittia/maghemiiattia ferrihydriitin sijaan NMR-relaksometriatutkimuksissa (Gossuin et al. 2005). Myös

ruoansulatuskanavaa on epäilty MNP:iden alkuperäksi. Parkinsonin taudissa ruoansulatuselimistön oireet alkavat usein ennen neurologisia oireita, ja enterisessä hermostossa on havaittu alphasynukleiinin kertymiä (Liddle 2018).

6 Johtopäätökset

Tämä tutkielma on osoittanut MNP:iden olemassaolon ihmisen ihokudoksessa, mutta otoksen pienen kokoluokan vuoksi Parkinson potilaiden ja verrokkien välisistä eroista MNP:iden ominaisuuksissa tai niiden määrässä ei voida varmuudella tehdä johtopäätöksiä. Muuta magneettista materiaalia magnetiitin/maghemiitin lisäksi ei havaittu.

Ihokudoksessa havaitut MNP:t vastasivat ominaisuuksiltaan muista kehonosista löydettyjä MNP:itä, joita aiemmissa tutkimuksissa on löydetty. Lähde MNP:ille ei kuitenkaan tämän tutkielman perusteella voida määrittää. Dermisnäytteiden havaittiin sisältävän enemmän MNP:itä kuin epidermisnäytteiden, mikä on merkki siitä, että ainakin ihon pinta on epätodennäköinen lähde merkittävälle määrälle magnetiittia/maghemiittia.

Parkinsonin tauti on yleinen, huonosti tunnettu sairaus, jonka oireet sekä niiden etenemisnopeus vaihtelevat potilaittain. Sen diagnosointi suoritetaan lähinnä taudinkuvan perusteella, mikä tekee sen aikaisesta diagnosoinnista hankalaa. Jatkotutkimukset MNP:iden roolista Parkinsonin taudissa ja niiden lähteestä voivat auttaa Parkinsonin taudin syiden selvittämisessä ja sen aikaisemmassa diagnosoinnissa.

7 Lähteet

- Bersani, Ferdinando (1999). *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine*, Springer
- Bland, John (1998) <http://www.cmp.liv.ac.uk/shrike/mphys/chap2.html> (viitattu 24.9.19)
- Brem, F. & Hirt, A. M. & Winklhofer, M. & Frei, K. & Yonekawa, Y. & Wieser, H. G. & Dobson, J. (2006). Magnetic iron compounds in the human brain: a comparison of tumour and hippocampal tissue. *Journal of the Royal Society, Interface*, 3(11), 833–841.
- Clarke, Richard (2008). *Magnetic properties of materials*.
<http://info.ee.surrey.ac.uk/Workshop/advice/coils/mu/#sus> [viitattu 4.11.2020]
- Chaudhuri, Swades K. & Lack, Joseph G. & Coates, John D. (2001). Biogenic Magnetite Formation through Anaerobic Biooxidation of Fe(II), *Applied and Environmental Microbiology* 67 (6) 2844-2848
- Cornell, Rochelle & Schwertmann, Udo (2006). *The Iron Oxides: Structure, Properties, Reactions, Occurrences and Uses*. Wiley-VCH
- Davies P, Moualla D & Brown DR (2011). Alpha-Synuclein Is a Cellular Ferrireductase. *PLoS ONE* 6(1): e15814
- Dearing, J. A. & Dann, R. J. L. & Hay, K. & Lees, J. A. & Loveland, P. J. & Maher, B. A. & O'Grady K. (1996). Frequency-dependent susceptibility measurements of environmental materials, *Geophysical Journal International*, Volume 124, Issue 1, Pages 228–240,
- Dobson, Jon (2001). Nanoscale biogenic iron oxides and neurodegenerative disease *FEBS Letters* Volume 496, Issue 1 s1-5
- Dunlop, David J & Özdemir, Özden (2001). *Rock Magnetism: Fundamentals and Frontiers*. Cambridge University Press
- Earthref.org <https://earthref.org/MagIC/books/Tauxe/Essentials/WebBook3ch7.html> (viitattu 24.9.19)
- Gieré, Reto (2016). Magnetite in the human body, *Proceedings of the National Academy of Sciences* Oct 2016, 201613349
- Gibbs-Eggar, Zoé & Jude, Bob & Oldfield, Frank & Dominik, Janusz & Loizeau, Jean-Luc (1999). Possible evidence for dissimilatory bacterial magnetite dominating the magnetic properties of recent lake sediments, *Earth and Planetary Science Letters*, vol. 168, s1-6

- Goedert, Michel (2001). Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience* 2, s492–501
- Gorobets, O. & Gorobets, S. & Koralewski, M. (2017) Physiological origin of biogenic magnetic nanoparticles in health and disease: from bacteria to humans. *Int J Nanomedicine*. 12:4371-4395
- Gossuin, Y., Hautot, D., Muller, R.N., Pankhurst, Q., Dobson, J., Morris, C., Gillis, P. and Collingwood, J. (2005), Looking for biogenic magnetite in brain ferritin using NMR relaxometry. *NMR Biomed.*, 18: 469-472.
- Grassi-Schultheiss, P. & Heller, F. & Dobson (1997). Analysis of magnetic material in the human heart, spleen and liver, *J. Biometals* 10: 351.
- Gubbins, David & Herrero-Bervera Emilio (2007). *Encyclopedia of Geomagnetism and Paleomagnetism*. Springer-Verlag
- Hautot D. & Pankhurst Q. A. & Khan N. & Dobson J. (2003) Preliminary evaluation of nanoscale biogenic magnetite in Alzheimer's disease brain tissue, *Proc. R. Soc. Lond. B*, v270
- Heslop, D., Dekkers, M. J., Kruiver, P. P., & Van Oorschot, I. H. M. (2002). Analysis of isothermal remanent magnetization acquisition curves using the expectation-maximization algorithm. *Geophysical Journal International*, 148(1), 58–64.
- Hunt, Christopher P. & Bruce M. Moskowitz & Subir K. Banerjee (1995). Magnetic properties of rocks and minerals. *Rock physics and phase relations: A handbook of physical constants* 3: 189-204.
- Jankovic J. (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79:368-376
- Kirschvink, J.L. & Kobayashi-Kirschvink, A & Woodford, B J (1992). Magnetite biomineralization in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89 (16) 7683-7687
- Kirschvink, Joseph & Walker, Michael & Diebel, Carol. (2001). Magnetite-based magnetoreception. *Current opinion in neurobiology*. 11. 462-7.
- Kirschvink, J.L. and Gould, J.L. (1981) Biogenic Magnetite as a Basis for Magnetic Field Detection in Animals. *BioSystems*, 13, 181-201.
- Kobayashi, Atsuko & Yamamoto, Naoichi & Kirschvink, J.L. Study of Inorganic Crystalline Solid in Biosystem-Magnetite in Human Body, *Journal of the Japan Society of Powder and Powder Metallurgy*, 1996, Volume 43, s1354-1360
- Könczöl, Mathias & Ebeling, Sandra & Goldenberg, Ella & Treude, Fabian & Gminski, Richard & Gieré, Reto & Grobéty, Bernard & Rothen-Rutishauser, Barbara & Merfort, Irmgard & Mersch-Sundermann, Volker (2011). Cytotoxicity and Genotoxicity of Size-

Fractionated Iron Oxide (Magnetite) in A549 Human Lung Epithelial Cells: Role of ROS, JNK, and NF- κ B, *Chemical Research in Toxicology* 24 (9), p1460-1475

Liddle, Rodger A. (2018) "Parkinson's disease from the gut." *Brain research* vol. 1693, Pt B: 201-206

Lowrie, William & Fuller, Michael (1971). On the alternating field demagnetization characteristics of multidomain thermoremanent magnetization in magnetite, *J. Geophys. Res.* 76 6339-6349

Maher, Barbara A. & Ahmed, Imad A. M. & Karloukovski, Vassil & MacLaren, Donald A. & Foulds, Penelope G. & Allsop David & Mann, David M. A. & Torres-Jardón, Ricardo & Calderon-Garciduenas, Lilian (2016). Magnetite pollution particles in the human brain *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113 (39) 10797-10801

Mahon, S. W. & Stephenson, A. (1997) Rotational remanent magnetization (RRM) and its high temporal and thermal stability. *Geophys. J. Int.* 130, s383-389

Moskowitz, Bruce (1991). *Hitchhiker's Guide to Magnetism*
<http://www.irm.umn.edu/hg2m/hg2m.pdf> (viitattu 17.9.19)

Noyce, Alastair & Bestwick, Jonathan & Silveira-Moriyama, Laura & Hawkes, Christopher & Giovannoni, Gavin & Lees, Andrew & Schrag, Anette. (2012). Meta-Analysis of Early Nonmotor Features and Risk Factors for Parkinson Disease. *Annals of neurology*. 72. 10.1002/ana.23687.

Ostrerova-Golts N, Petrucelli L, Hardy J, Lee JM, Farer M, Wolozin B. The A53T alpha-synuclein mutation increases iron-dependent aggregation and toxicity. *J Neurosci*. 2000;20(16):6048-6054. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-16-06048.2000

Parkinsonliitto, <https://www.parkinson.fi/parkinsonin-tauti> (viitattu 17.9.19)

Postuma, RB & Gagnon, JF & Montplaisir J (2010). Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*;81:1008-1013.

Rickard, David (2012). *Sulfidic Sediments and Sedimentary Rocks*, Newnes

Schwehr, Kurt & Tauxe, Lisa & Driscoll, N. & Lee, Homa. (2006). Detecting compaction disequilibrium with anisotropy of magnetic susceptibility. *Geochemistry Geophysics Geosystems* 71(11)

Snowball, Ian F. & Stephenson, Alan (2001) A large gyromagnetic effect in greigite. *Geophys. J. Int.* 145(2):570-575

Stephenson, Alan (1980). A gyroremanent magnetisation in anisotropic magnetic material, *Nature* 284, s49–51

Stephenson, Alan & Snowball Ian F. (2001). A large gyromagnetic effect in greigite, *Geophysical Journal International*, Volume 145, s570–575

Thompson, Roy (2012). Environmental Magnetism. Springer Science & Business Media

Truong, Daniel & Bhidayasiri, Roongroj (2016). International Neurology s188. John Wiley & Sons

Vodyanitskii Yu. N. & Savichev A.T. (2017). Magnetite contamination of urban soils in European Russia, Annals of Agrarian Science, Volume 15, Number 2, s155-162(8)