



Lokální deformace nervové tkáně jako faktor ovlivňující snímání optických signálů mozku.

Studentská tvůrčí činnost 2008

Studijní obor: **Biomedicínské a rehabilitační inženýrství**

Ústav: **12105**

Autor práce: **Nešvara Miroslav**

E-mail: nesvara@gmail.com

Ročník studia: 5

Školitel: **RnDr. Matěj Daniel, Ph.D.**

Konzultant: **MUDr. Jakub Otáhal, Ph.D**

Škola: **ČVUT**

Technická 4

166 07 Praha 6

Akademický rok: **2007/2008**



Lokální deformace nervové tkáně jako faktor ovlivňující snímání optických signálů mozku

Tato práce se zabývá objemovými změnami mozkové tkáně, které vznikají při elektrické stimulaci a jejich vlivem na celkovou kvalitu vyhodnocovaného optického signálu. Seznamuje se základní problematikou mapování a analýzi mozkové činnosti pomocí různých optických metod. Ukážeme, že tu jsou přinejmenším dva mechanismy, jenž tvoří základ vratné optické odpovědi v hippocampálních řezech. První mechanismus popisuje pokles světelného rozptylu (z důvodu zvýšení LT) kdy ISV se zmenší (buňka oteče) pod synaptickou stimulací a mírným snížením napětím. Podobně, následkem tohoto mechanismu, expanze ISV (srážení buňky) během mírné hypertonie, vede k zvětšenému rozptylu světla (a snížení LT). Optické signály související s tímto prvním mechanismem ukazují očekávanou změnu buněčného objemu a jsou spojené s každou buňkou, jejím otokem nebo srážením. A odlišný mechanismus způsobuje zvýšení rozptylu světla (vedoucí k LT snížení) během prudkého poklesu napětí a různých forem SD ale s prudkým snížením ISV. Tento druhý mechanismus může být dán bobtnáním organel nebo dendritickým bobtnáním ale ne zvětšením buněčného objemu. Tyto dva mechanismy ukazují, že mají zcela odlišný původ.

Seznámíme se s absorpčními spektry jednotlivých látek, z nichž je z převážné části mozková tkáň složena. Dále ukážeme modely, popisující mechanické chování a také ukážeme nepoužitelnost lineárních vztahů, dříve užívaných pro zatěžovací a odlehčovací křivky mozkové tkáně. K vytvoření mechanického modelu užíváme metodu konečných prvků a dále data zpracováváme pomocí programu Matlab. Pro výpočet absorpce používáme Lambertův-Beerův zákon. Cílem naší práce je určit, do jaké míry se podílí geometrické změny, na celkových objemových změnách a zpřesnit tak snímání optický signál použitím dekonvoluce.

1. Úvod

V nepříliš vzdálené době, byl jediný vhodný nástroj pro zkoumání mozkové tkáně a to zejména nádorových onemocnění mozku in vitro, Magnetická rezonance. Tato velice efektivní metoda má v podstatě pouze dvě větší omezení a to přítomnost kovových předmětů v těle (kardiostimulátory, protézy apod.) a poměrně vysokou pořizovací cenu 20 až 60 miliónů korun a s ní spojený drahý provoz. Proto se začali zkoumat další možné přístupy k neinvazivním vyšetřením mozku. Metody absorpční a reflektanční fotometrie jsou již dnes již dost citlivé na to, aby dovolily měření pigmentů, jako jsou hemoglobin, myoglobin a cytochromy, které se podílí na kyslíkovém transportu do tkání. Protože vliv světla na tyto pigmenty je téměř nulový, transmisní a reflektanční fotometrie, jsou užitečným nástrojem pro neinvazivní hodnocení okysličovacích procesů mozkové tkáně. Tyto metody jsou založeny na principu elektrické stimulace mozkové tkáně. Poškozená mozková tkáň, stejně jako nádor se během el. stimulace a současném měření absorpce jeví jako tmavší místa. To je způsobeno poraněním nebo odumřením neuronů, konkrétně nefunkčností Krebsova cyklu uvnitř mitochondrií.

Elektricky vyvolaná synaptická aktivace, má za následek zvětšení propustnosti světla (light transmission) LT, doprovázené snížením intersticiálního objemu (interstitial volume) ISV. Další pozorování *DMITRIY FAYUK a kol. (2001)* potvrdilo, že skutečné optické signály (intrinsic optical signals) IOS odpověď na synaptickou aktivaci se velmi zmenšila se snížením extracelulární Cl^- koncentrace.

SPONTÁNNÍ SD BĚHEM HYPOTONU. Nejpozoruhodnější příklad snížené světelné propustnosti spojené se snížením ISV byl ukázán, když spontánní (spreading depression) rozšiřující se útlum SD nastala během hypo - osmotického ošetření. Během SD, světelná propustnost, která se zpočátku zvýšila, následkem hypo - osmotického ošetření, se náhle snížila,



zatímco ISV podstoupil přechodné dodatečné zmenšení. Po SD epizodě, oba IOS a ISV se vrátili do před SD úrovně, LT zůstalo vyšší a ISV nižší než počáteční kontrolní úroveň. Také během stejného testu, LT zvýšení přisouditelné buněčnému otoku, bylo přerušeno LT snížením, zřejmě způsobené SD, ukazovalo součet nebo překrytí z dvou protějších IOS signálů.

Významný závěr vyplynul z těchto experimentů, a sice to, že tam jsou přinejmenším dva různé zásadní mechanismy obratitelných skutečných optických signálů v hipokampálních řezech. První mechanismus má za následek zvětšenou světlou prostupnost (snížené rozptylování) kdy se ISV srazí (buňky zvětší) a oproti tomu změna kdy ISV expanduje. Velikost tohoto typu IOS je souvztažná s velikostí buněčných objemových změn. Druhý mechanismus se zdá být nezávislý na buněčném objemu, a to produkuje IOS opačného směru ve srovnání s prvním, totiž sníženou světelnou prostupnost (zvětšené rozptylování) navzdory otokem trvalé nebo zvětšené buňce. Tyto dva nezávislé mechanismy se mohou vyskytovat současně a produkovat protější optické signály, které se mohou částečně navzájem rušit.

Mechanismus IOS související s buněčnou objemovou změnou. Tento signál může sloužit jako index buněčné objemové změny. Obecně uznávané vysvětlení tohoto prvního IOS, je poměrná změna velikosti rozptylu složky způsobená vodním tokem, přidružená se změnami v buněčném objemu. IOS související s buněčnými objemovými změnami je pravděpodobně více přímo úměrný buněčné objemové změně než příbuzný ISV změny, ve shodě s tímto výkladem je rozptyl složky vygenerovaný roztokem. Pravděpodobnou příčinou tohoto rozptylu, této složky signálu, jsou makromolekuly a nebo organely uvnitř buněk, které mají účinek na rozptyl, podobný účinku hemoglobinu v červených krvinkách uvnitř organel.

Mechanismus druhého typu IOS nebyl dosud přesně vysvětlen. Jeho směr je opačný k tomu zjištěnému od buněčné objemové změny, a skládá se ze zvýšení rozptylu světla (LT snížení) oproti silnému otoku buňky. To nastává během prudkého hypo - osmotické působení a během SD či HSD. Jak první návrh byl, že to může být důsledkem otoku vnitrobuněčných organel, zvláště mitochondrií, přičemž index lomu těchto organel je znatelně jiný, než cytosolu. Tato myšlenka je podporovaná odstraněním zvýšení rozptylu (LT snížení) nízkým $[Cl^-]_o$, pokud budeme uvažovat, že otok organely je na Cl^- závislý. Rozkmitání mitochondrie v náhlém náporu SD nebo HSD, také podporuje představu otékání organely. Depolarizace mitochondrie je postižena snižováním $[Cl^-]_o$, podobně SD související zvýšení rozptylování. Mitochondriální depolarizace je pravděpodobně spojena s otokem mitochondrie. Konečně potlačení SD související se zvýšením rozptylu, silnou hypertonicitou, a jeho podpora prudkým snížením napětím také jsou ve shodě s touto hypotézou, protože nejprve může působit proti a později může podporovat organelické otékání.

Další možné subbuněčné procesy, které by mohly způsobit zvýšení rozptylu světla, zahrnují shluknutí rozptylující cytoplazmatické složky, různorodost distribuce látky rozpuštěné v roztoku. Jak již bylo zmíněno v úvodu, další vysvětlení bylo dříve navrhované pro rozptyl světla, zvýšení související s SD. *Kreisman a kol. (1995)* navrhoval, aby změny v poloměrech křivostí povrchu řezu, mohly redukovat množství světla dopadajícího do detektoru nad povrchem, zvláště s měřeními odrazu. *Tao (2000)*, nicméně, implementoval světelná vlákna přímo do kontaktu s povrchem řezu, a přesto stále viděl polaritu obráceného IOS. Navíc, snížení LT bylo ve skutečnosti výraznější v celkově ponořených řezech než v řezech rozhraní vzduch - voda, což také ukazuje, že "čočkovitost" povrchu řezu nemůže plně vysvětlit sníženou průsvitnost.

Jarvis navrhoval, aby dendritické bobtnání nebo další buněčné formy, jenž se mění kvůli hypoxii a excitoticitě, by mohly být zdrojem snížené světelné prostupnosti. Taková bobtnání (obratitelné nebo nevratné) nedávalo odpověď na normoxické SD, přesto IOS je podobný v SD a HSD. Konečně, IOS přidružené s oběma normoxickým SD a HSD jsou rychle obratelné, za předpokladu, že okysličení je obnoveno dost brzy po náporu HSD, a



žádná z těchto podmínek nezpůsobuje stálou ztrátu synapse. *Hori a Carpenter (1994) a Polischuk a kol. (1998)* uvažované bobtnání, by mohlo naznačovat buněčné zranění pro neurony v tkáňových řezech.

Zatímco obratitelné dendritické bobtnání bylo ohlášeno v buněčné kultuře neuronů, zotavení byl velmi pomalý proces, ne jako rychlá vratnost z SD. Navíc, nejen st. radiatum ale také st. Pyramidový ztmavnul během SD, ačkoli pomalu, přesto st. pyramidový neobsahuje žádné neuronové dendrity. Zakončíme tím, že třebaže "čočkovitost" tkáňových řezů a bobtnání dendritů se nepochybně může vyskytovat, žádný proces nemůže plně vysvětlit zmenšení průsvitnosti tkaniny, která byla pozorovaná během SD i HSD, a prudkého hypotonu, zvláště rychlý a dynamický čas vývoje a prostorovou lokalizaci.

Z uvedeného je zjevné, že změna lokálních osmotických poměrů způsobí lokální změnu optických vlastností mozkové tkáně. V naší práci předpokládáme, že tato změna je částečně způsobena lokální změnou objemu. Cílem práce je vytvoření matematického modelu, který by umožnil kvantifikovat změny geometrie vzorku jako odpovědi na lokální změnu objemu. Tento model také umožní zpřesnění dosavadních měření pomocí přesnější lokalizace uvedené objemové změny.

1.1 Skutečné optické signály (IOS)

Skutečné optické signály (IOS) se skládají ze změn v optických vlastnostech nepoškozené tkáně měřené jak změnou světelné prostupnosti nebo odraznosti. Tyto odpovědi byly objevené přes široké vlnové pásmo, užší pásmo, autofluorescenční odpovědi obvykle nejsou klasifikované jako IOS. Je zde několik druhů stimulací, které způsobují pohotově zjištěné IOS v CNS tkáni, buď na původním místě nebo v tkáňových řezech, včetně synaptické aktivace, změny osmotického tlaku, roznášení deprese (SD), hypoxie SD stejná depolarizace (HSD, také známý jak anoxická depolarizace, AD), a záchvaty. Například, synaptická aktivace nebo mírné hypo - osmotické změny způsobují zvětšení světelné prostupnosti nebo snížení odraznosti, ukazující na redukci rozptylu světla. Tyto stimuly jsou známy tím, že jsou spojeny s buněčným otokem, obvykle zaznamenaným v mozkové tkáni jako srážení intersticiálního objemu (ISV), odvozeného z extracelulárního tetramethylammoniumu koncentrací $[TMA^+]$ o. Otok buněk v suspenzi byl dlouho podezřelý ze snížení rozptylu světla.

Ať tak nebo onak, velmi silné hypo - osmotické ošetření je přidruženo se zvýšeným rozptylem světla. Také, během různých forem SD a HSD, se světelný rozptyl zvyšuje, třebaže je dobře známo, že tyto podmínky jsou přidruženy se silným otokem buňky. Bylo také zjištěno, že když většina Cl^- v roztoku je nahrazena nepropustným anionem, buď metylsíránem nebo glukonátem, zvýšení rozptylu souvisejícího s SD nebo HSD je potlačeno a nahrazeno sníženým monotónním rozptylem a to přestože buněčný otok nebyl potlačen. Epileptiformní vypouštění emisí, indukované nízkým externím Mg^{2+} nebo 4 - aminopyridinem je přidruženo se snížením rozptylu, zatímco nízký $[Ca^{2+}]$ indukovaný spontánním vypouštěním emisí, je doprovázeno zvětšeným rozptylem světla, třebaže všechny tři ošetření způsobují otok buňky.

Zvýšení Rozptylu světla, dějící se během SD bylo připsáno k faktu, způsobenému změnou v tvaru tkáňových řezů umístěných v rozhraní kapaliny a vzduchu. Toto specifické vysvětlení navrhuje, aby jak se řez zvětšuje, jeho povrch se vyboulí, a tímto způsobem vzniklá vypuklá čočka, jenž způsobí menší světlo k tomu, aby vstoupilo do optického detektoru.

Podle *Kreisman a kol. (1995)*, řezy plně ponořené v roztoku, který nepředstavuje žádnou silnou změnu indexu lomu na povrchu, neukazují zjevné zvýšení rozptylu. A druhé možné vysvětlení bylo představené *Andrew a kol. (1999)*, které přisuzuje zvýšení rozptylu během prudkých forem SD bobtnání dendritů, signalizování možného nevratného zranění. Ať



tak nebo onak, takové zvýšení by obecně bylo omezené pouze na dendritovou oblast. Ačkoli dodatečné vysvětlení, může také tvořit základ tohoto fenoménu.

Ve studovaných vzorcích jsou přinejmenším dva mechanismy, jenž tvoří základ pozorovaný IOS: jeden blízce příbuzný buněčně - objemovým změnám a dalšímu pravděpodobnému vzniku z otékání vnitrobuněčných organel, či další sub-buněčné mechanismy, nebo změny v tvaru buňky.

2. Absorpce světla

Světelné vyzařování je v podstatě složeno z diskrétních elektrických nábojů, náboje jsou přinucené oscilovat s frekvencí příslušného elektrického pole. Rozsahy frekvencí pokrývajících záření infračervený region elektromagnetického spektra (300 THz–300 GHz) jsou srovnatelné s vlastními frekvencemi, v kterých atomy nebo molekuly budou kmitat i za nepřítomnosti použití pole.

Takže když je infračervené záření přítomné v systému, rezonance se bude nastávat kolem vlastních frekvencí, kterým je energie přenášena z příslušného pole do systému a jeho amplituda kmitání se silně zvětší. Ačkoli celý život excitovaného stavu je kolem 10^7 až 10^8 sekundy, atomy nebo molekuly obvykle ztratí svou energii srážkou mezi sebou během 10^{12} sekundy, čímž se zvyšuje kinetická energie dalších složek zahrnutých v srážkách. Z toho důvodu, energie spojená s příslušným polem se nejčastěji ztrácí jako teplo uvnitř látky. Tento proces je známý jako pohlcení. Celkový efekt pohlcení je snížení intenzity světelného paprsku procházejícího prostředkem.

A vztah mezi pohlcováním světla v čistě absorpční látce a tloušťkou prostředku, je známý jako Lambertův - Bouguerův zákon:

$$\frac{dI}{I} = \mu_a dl \quad 2.1$$

který popisuje, jak každá následná vrstva dl prostředku absorbuje stejný zlomek dI/I příslušné intenzity I pro konstantní μ_a , - později známý jak koeficient absorpce s jednotkami obrácené délky (obvykle mm^{-1}). Pro příslušnou intenzitu I_0 , proto přenesená intenzita I skrz vzdálenost l bude:

$$I = I_0 e^{-\mu_a l} \quad 2.2$$

Koeficient absorpce μ_a , tak může být interpretovaný jak pravděpodobnost, že foton bude pohlcen látkou za jednotkovou délku.

Beerův - Lambertův zákon je platný pod jistými omezujícími podmínkami: světlo vstupující do látky musí být jednobarevné a dokonale kolimované a látka sama musí čistě a rovnoměrně pohlcovat. Proto zde budou vyvstávat jisté chyby při použití zákona při praktických spektroskopických měřeních.

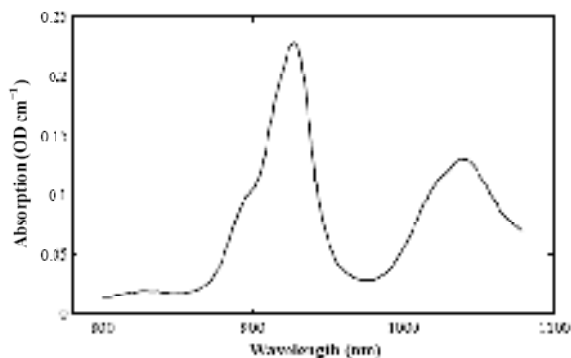
Je zde mnoho sloučenin v biologické tkáni, které absorbují světelné záření, souhrnně známá jako tkáňové chromofory, z nichž každý má své vlastní jedinečné spektrum. Celkový extinkční koeficient směsi sloučenin se rovná sumě jejich jednotlivých extinkčních koeficientů, vážená jejich koncentracemi. Tkáň je pak stejnorodá směs sloučenin, celková světelná absorpce tkáně v dané vlnové délce, potom závisí na typu a koncentraci prezentovaných chromoforů.

Celý mozek se skládá z 77 - 78 procent vody, 10 - 12 procent lipidů a 8 procent proteinů, s malým množstvím rozpuštěných solí.



2.1 Lipidy

Většina lipidů v těle existuje ve formě triglyceridů (neutrálních tuků) a můžeme je nalézt v podkožních tkáních a kolem vnitřních orgánů. Fosfolipidy, další skupina lipidů, jsou hlavní komponentou buněčných membrán a jsou tak k nalezení v každém orgánu v těle.



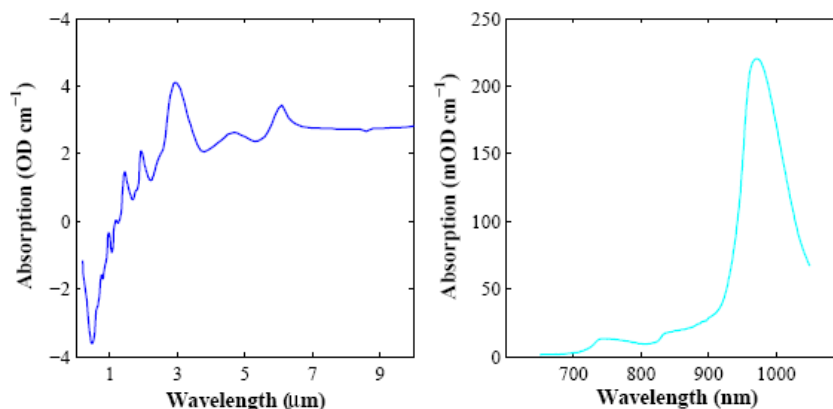
Obr.2. Ukazuje závislost Absorpce lipidů na vlnové délce. Největší absorpce odpovídá vlnové délce o hodnotě 930 nm.

Obsah lipidů v mozku, který také obsahuje steroidální lipidy, kolísá věkem od 2.6% v novorozeném věku až 11.6% v dospělém člověku.

2.2 Voda

Voda je nejhojnější chemická látka v lidském těle a tvoří 60 až 80% celkové tělesné hmotnosti. Například, novorozený mozek obsahuje 90% vody. Kvůli jeho vysoké koncentraci ve většině biologických tkání, je voda považovaná za jednu z nejdůležitějších chromoforů v spektroskopických měřeních.

Absorpční spektrum vody je ukázané v Obr.3 a sahá přes vlnovou délku od 200–10,000 nm. Mezi 200 a 900 nm zde existuje region relativně nízkého pohlčení. Nad 900 nm se koeficientem absorpce zvyšuje poměrně rychle k vrcholu asi v 970 nm,



Obr.3. Ukazuje závislost Absorpce čisté vody na vlnové délce. Levá strana: znázorňuje log10 stupnici z 200–10,000 nm, pozn. použití μm pro jasnější displej. Pravá strana ukazuje přímo: NIR region z 650–1050 nm.

Region nízkého pohlčení vystupuje jako 'okno' průhlednosti, dovolující NIR spektroskopická měření dělané skrz několik centimetrů tlustou tkáň. Velká část vody v těle není v čisté formě pro která bylo výše uvedené vodní absorpční spektrum měřené, ale místo toho je zde vodíková vazba biomolekul a iontů. V jaderné magnetické rezonanci (NMR)



studie tkání ukázalo, že různé relaxační doby protonu signalizují proměnné stupně, ve kterých je voda vázaná na makromolekuly. Odhady pro množství vázané vody jsou například v kůži, až 90% celkového množství pleťového obsahu vod. Voda vázaná ve tkáních může být kategorizována do tří hlavních druhů:

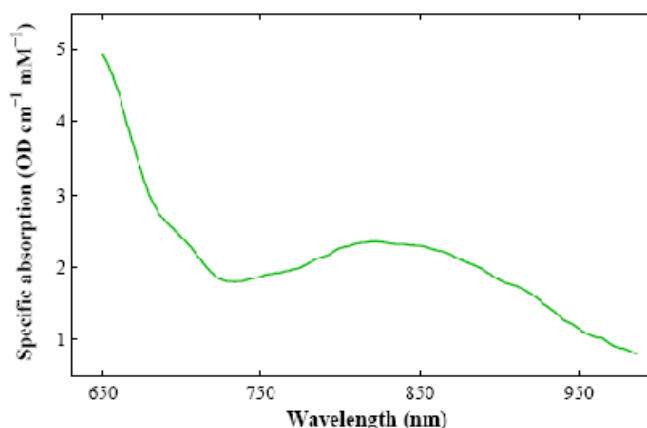
- 1) silně - vázaná voda, převládající v bio - površích, například jako fosfolipidy ve dvojvrstvých povrchových buněčných membránách
- 2) slabě - vázaná voda, vodíková vazba k silně- svázaným molekulám
- 3) gravitační voda, samotná vodíková vazba, jen s podobnými vlastnostmi jako čistá voda

Obecně, je pravděpodobné, že mnoho faktorů ovlivňuje pozici absorpčního pásu a vazbu vody v biologických tkáních. Například, bílá hmota v mozku obsahuje významně vyšší procento lipidů než šedá hmota, včetně cholesterolu, který jak známo tvoří silnější vazby s vodou než fosfolipidy běžné největší buněčné membrány. Proto, šedá a bílá hmota obsahuje různé koncentrace a množství vázané vody, což znamená, že příspěvek k pohlcení vodou se může značně lišit při spektroskopickém pozorování mezi dvěma tkáněmi.

2.3 Cytochrom c Oxidáza

Cytochrom *c* oxidáza je terminálový protein v elektronovém dopravním řetězci uvnitř vnitřní blány mitochondrie. Elektronový dopravní řetězec je cesta, podél které procházejí elektrony za účelem oxidační fosforylace. Tento proces zahrnuje konverzi adenosin dýjfosforečnan (ADP) do adenosin trifosforečnan (ATP), v kterém je uložena energie pro buněčnou funkci. Kumulativní efekt elektronového dopravního řetězce, je nepřímá oxidace nikotinamidu adenin dinucleotid hydridu (NADH) molekulovým kyslíkem. První komponenta řetězu přijímá elektrony z NADH a prochází jím do následující části, z nichž každý je ve vyšším potenciálu než předchozí. Finální přenos nastává mezi cytochromem *c* oxidáza komplex a kyslíkem, kterým je kyslík redukován na vodu. Cytochrom *c* oxidáza komplex se sestává z dvou binukleárních jednotek, každá obsahující hem a jádro mědi. Jednotka spojená se zmenšením kyslíku obsahuje hem 3 a CuB skupinou, zatímco další obsahuje hem a CuA skupinu. Každý z kovových skupin podstupuje oxidaci a zmenšení během přenosu elektronů; hem skupiny obsahují železo, které obrací oxidaci z Fe^{2+} na Fe^{3+} .

NIR absorpční spektrum cytochromu *c* oxidáza závisí na tomto redukčním stavu, který postupně závisí na dostupnosti kyslíku v buňkách.



Obr. 4. Specifické absorpční spektrum cytochromu *c* oxidázy v NIR z 650–970 nm.



3. Světelný rozptyl v tkáních

Rozptyl světla v tkáních je způsoben nehomogenitami, jako jsou buněčné membrány nebo vnitrobuněčné struktury. Rozptylování vzniká kvůli odlišnému indexu lomu, těsně sousedících látek, například mezi extracelulární tekutinou a buněčnou membránou. Všechny buňky se skládají ze tří hlavních částí: buněčná membrána, cytoplazma a jádra. Buněčná membrána, která představuje vnější hranici buňky, je tvořena fosfolipidovou dvojvrstvou, asi 8 nm tlustou, s četnými vloženými proteiny. Cytoplazma je vnitrobuněčná 'matice' držící se v mezích buněčné membrány. Skládá se z cytosolu, tekutina složená z vody uvnitř které je mnoho dalších složek, organel. Buňky přijímají dodávku energii z organel zvaných mitochondrie. Mitochondrii, je asi 1 – 4 μm co se týče počtu a 0.3 – 0.5 μm co do velikosti, jsou obklopené dvouvrstvou blánou podobnou vnější buněčné membráně. Jádro je největší organela v buňce a představuje jeho řídicí středisko. Velikost jádra kolísá dle typu buňky, s průměrem okolo 5 μm . Jádra, stejně jako mitochondrie, je obklopeno dvouvrstvou fosfolipidovou blánou.

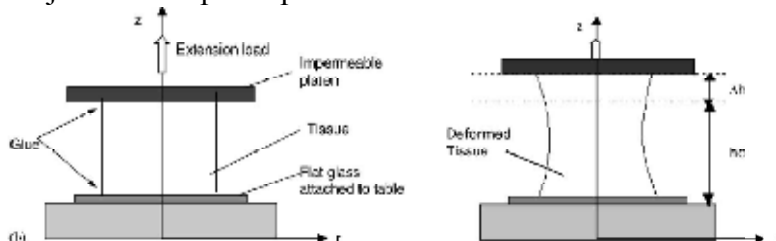
Každá mikroskopická částice nebo objekt dá vznik vlastní fázi rozptylovací funkce, která závisí na fyzikálních vlastnostech objektu.

Příspěvek každého typu částice dává průměrně vlastnosti rozptylu v tkáni a bude záviset na jejich jednotlivých vlastnostech rozptylu a jejich koncentraci. Většina světelného rozptylu buněk je v malých úhlech způsobena jádry a naopak organely jak mitochondrie jsou zodpovědné za rozptyl ve větších úhlech.

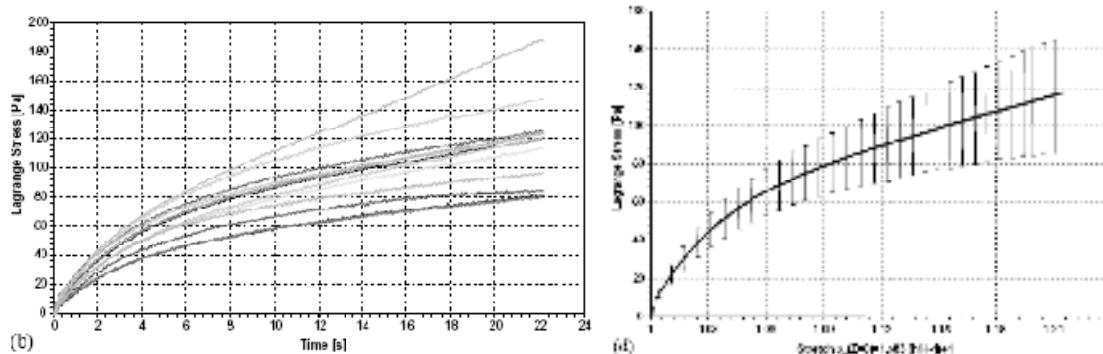
4. Konstitutivní vlastnosti nervové tkáně

Matematický model mechanických vlastností mozkové tkáně může nalézt uplatnění tam, kde je potřebná předpověď deformace.

Pokusíme se ukázat, že chování mozkové tkáně v napětí je značně rozdílné od jeho chování v tlaku a proto, tkáňový konstitutivní modely založené na komprimačních experimentech nejsou vhodné pro popis tkáňového chování v tlaku. V příslušném experimentu *Millner (2001)* bylo měřeno jednoosé napětí v prasečí mozkové tkáni.



Obr.4. Vzorek prasečí mozkové tkáně vystavené tahu. Je měřeno Δh a svislá síla.





Obr.5. Opakované tahové experimenty: (b) Lagrangeovský stres versus čas zatěžovací rychlosti $v = 5 \times 10 \text{ mm/min}$; odpovídající rychlosti deformace, rychlosti deformace přibližně 0.64 s^{-1} . (d) Lagrangeovský stres jako průměr přes všechny vzorky versus roztažení v rovině souměrnostech $\lambda_z (Z=0) = 1.583(h/H-1)+1$ pro zatěžovací rychlosti $v = 5 \times 10 \text{ mm/min}$; odpovídající rychlosti deformace, rychlosti deformace přibližně 0.64 s^{-1} . Chybové čáry signalizují odchylku směrodatnou.

Měřené výsledky signalizují, že mozkové tkáňové vlastnosti v rozšíření jsou velice odlišné pro ty v kompresi a proto předešle užitá předpoklady rovnosti energie poměrné deformace k původní deformace musí být opuštěny. Omezená přizpůsobivost energetické funkce v polynomické formě vyplývá z použití čísla celkové síly prvního a druhého invariantu a, následkem toho, pouze rovné síly z roztažení,

$$I_1 = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2 \Rightarrow I_1^2 = \lambda_1^4 + 2\lambda_1^2\lambda_2^2 + \lambda_2^4 + 2\lambda_1^2\lambda_3^2 + 2\lambda_3^2\lambda_2^2 + \lambda_3^4 \quad 4.1$$

Pokud navrhujeme následující formu energetické funkce pro velice měkké biologické tkáně:

$$W = \frac{2}{\alpha^2} \int_0^t \left[\mu(t-\tau) \frac{d}{d\tau} (\lambda_1^\alpha + \lambda_2^\alpha + \lambda_3^\alpha - 3) \right] d\tau \quad 4.2$$

Napětíová energetická funkce je reprezentovaná ve formě křivkového integrálu, kde μ

$$\mu = \mu_0 \left[1 - \sum_{k=1}^n g_k (1 - e^{-t/\tau_k}) \right] \quad 4.3$$

popisuje snížení modulu pružnosti ve smyku z tkáně. μ_0 je okamžitý modul pružnosti ve smyku v nepřetvořeném stavu. τ_k jsou časové charakteristiky.

4.1 Materiálové konstanty pro mozkovou tkáň

Pokud vertikální roztažení v rovině souměrnostech budeme považovat za úměrné posunutí čelistí, přinejmenším pro h/H mezi 1 a 1.3

$$\lambda_z(Z=0) - 1 = K \left(\frac{h}{H} - 1 \right), K = 1.583 \quad 4.4$$

Jak je ukázáno v *Millner (2001)*, experimentu v jednoosém rozšíření, v rovině souměrnosti $Z=z=0$ (obr.4) se stávající z kolmých úhlů stavu přetvoření, může být tento stav přetvoření popisovaný, jako v případě experimentu neohraničené komprese, úhlopříčným deformačním gradientem

$$F(Z=0) = \begin{bmatrix} \lambda_z^{-1/2} & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_z^{-1/2} & 0 \\ 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} \quad 4.5$$

V takových případech, můžeme vypočítat pouze nenulové Lagrangeovské složky napětí z jednoduchého vzorce:

$$T_{zz} = \frac{\partial W}{\partial \lambda_z} \quad 4.6$$

Byly pozorovány nelineární tlakově napětíové vztahy. Je zde zaznamenána silná závislost mezi tlakem a rychlostí deformace. Bohužel, chování mozkové tkáně v extenzi je naprosto rozdílné v kompresi. Předchozí navrhované modely, založené na konceptu



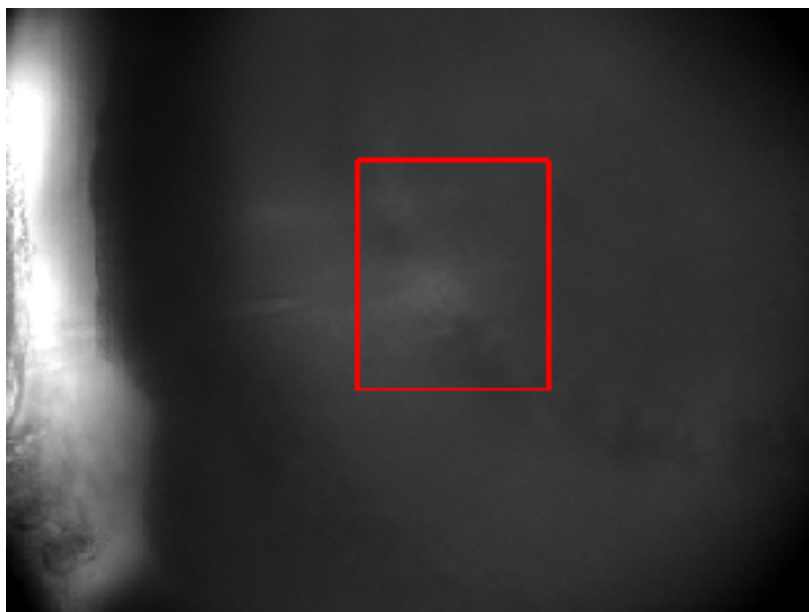
polynomické energetické funkce napětí ve formě křivkový integrálu se součinitel vyjádřenými ve formě exponenciální řady, nemohlo odpovídat za takové materiální chování. Zvláště, předpoklad rovnosti deformační práce a energie poměrné deformace musel být opuštěn. Je zde navrhnout nový vysoce - viskoelastický konstitutivní model včetně zlomkových sil z hlavních roztažení.

Ukázaný model dobře odpovídá za tkáňové mechanické vlastnosti v kompresi stejně jako v rozšíření pro napětí až do 30% hodnoty napětí nepřesahují naměřené hodnoty. Další výhoda z navrhovaného modelu je, že obsahuje méně konstant oproti dříve užívané polynomický vysoké - viskoelastické konstitutivní rovnosti.

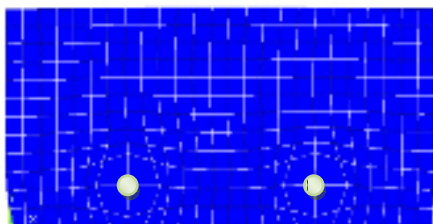
5. Matematický model

Momentálně jsme schopni vytvořit v programu Ansys 2D model mozkového řezu (obr. 6). Pro 2D model používáme typ elementu Plane 82 a pro 3D model používáme SOLID 185. Oba tyto typy umožňují „swelling“ čili „bobtnání“. Pro fungování modelu musíme dále použít řadu materiálových konstant. Průměrná hustota mozkové tkáně je 1.05 g/mL. Optimální hodnoty $\nu = 0.461$ a $\mu = 2805$ Pa pak byly experimentálně naměřeny Grzegorz Soza a kol. (2002). Koeficient tepelné roztažnosti $\alpha = 2.5690 \cdot 10^{-04}$ a konečně součinitel tepelné vodivosti $K = 0,58$ W/(mK). Model je ve své spodní části zakotven pro nulové posunutí do všech směrů. Všechny ostatní hrany modelu jsou volné a není na ně aplikována žádná další omezující podmínka.

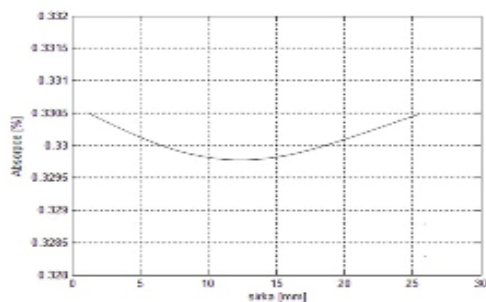
V naší práci jsme doposud modelovali vliv velikosti sledované oblasti na změnu absorpce, obr. 6b-11b. Obr. 6a-11a ukazují změnu globální geometrie vzorku po vnesení lokálních nehomogenit a jimi vyvolanou změnu absorpce.



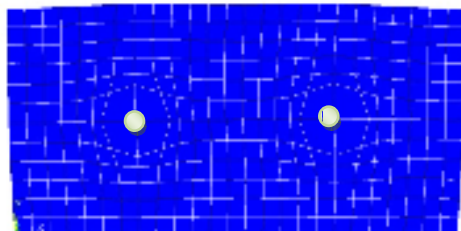
Obr.5. Řez mozkovou tkání oblast CA1 prosvětlovaná bílým světlem, po el. stimulaci.



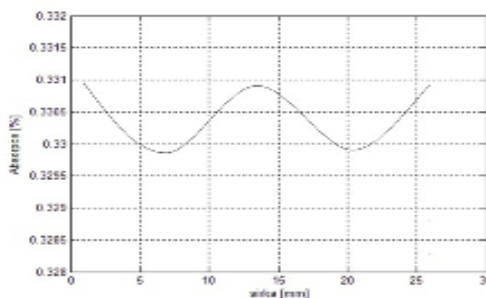
Obr.6.A MKP model mozkové řezu se dvěma místy lokální deformace ve spodní části.



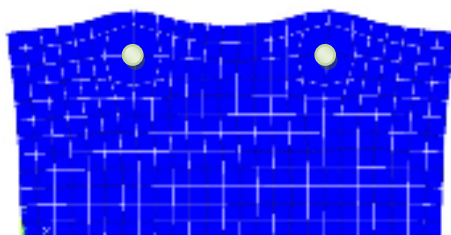
Obr.6.B Graf celkové absorpce pro dvě místa lokální deformace ve spodní části.



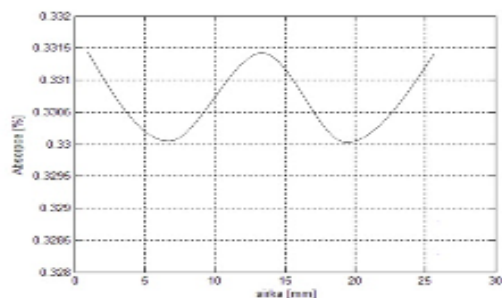
Obr.7.A MKP model mozkové řezu se dvěma místy lokální deformace ve střední části.



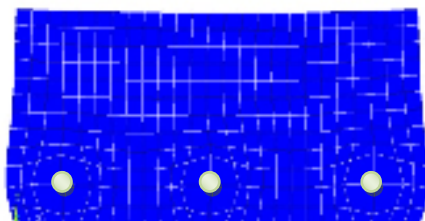
Obr.7.B Graf celkové absorpce pro dvě místa lokální deformace ve střední části.



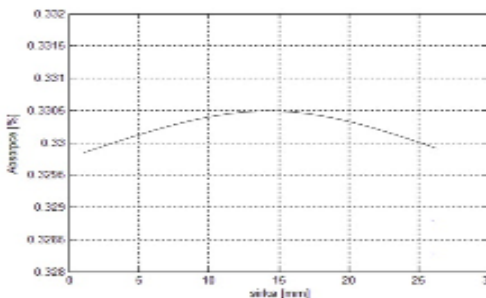
Obr.8.A MKP model mozkové řezu se dvěma místy lokální deformace v horní části.



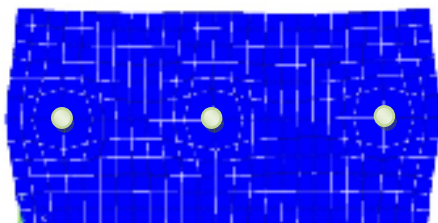
Obr.8.B Graf celkové absorpce pro dvě místa lokální deformace v horní části.



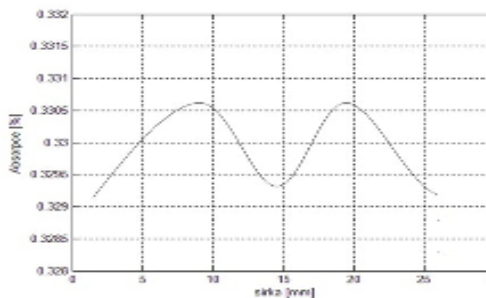
Obr.9.A MKP model mozkové řezu se třemi místy lokální deformace ve spodní části.



Obr.9.B Graf celkové absorpce pro tři místa lokální deformace ve spodní části.



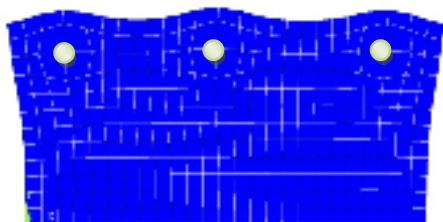
Obr.10.A MKP model mozkové řezu se třemi místy



Obr.10.B Graf celkové absorpce pro tři místa

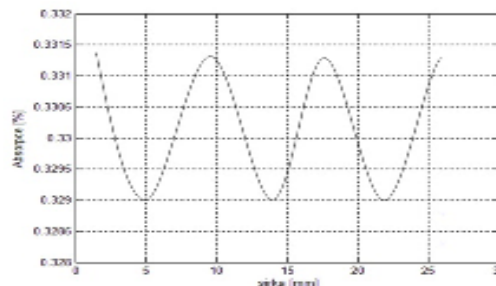


lokální deformace ve střední části.



Obr.11.A MKP model mozkové řezu se třemi místy lokální deformace v horní části.

lokální deformace ve střední části.



Obr.11.B Graf celkové absorpce pro tři místa lokální deformace v horní části.

Jak můžeme pozorovat na *obr. 6-11*, lokální změna objemu a jí vyvolaná změna absorpce, má výraznou závislost na hloubce, přičemž charakteristiky křivek *6.(b)* a *6.(h)* mají zcela obrácený průběh a to přesto, že námi simulované lokální objemové změny, mají stejnou hloubku. To jasně ukazuje na problematiku překrývání signálů. V dalším se chceme věnovat právě této problematice, konvoluce signálů.

Dále vytvoříme 3D model, na jehož základě, získáme představu, jaký podíl na celkovém optickém signálu mají lokální deformace. To ve výsledku použijeme jako vstupní faktor ke zpřesnění výsledných optických signálů (již změřených MuDr. Jakubem Otáhalem Ph.D, fyziologický ústav AVČR) metodou dekonvoluce.

Citovaná literatura:

Miller, K., Chinzei, K., Orsengo, G., Bednarz, P., 2000. Mechanical properties of brain tissue in vivo: experiment and komputer simulation. *Journal of Biomechanics* 33/11, 1369–1376.

K. Miller, K. Chinzei., 2002. Mechanical properties of brain tissue in pension. *Journal of Biomechanics* 35, 483–490.

AYUB K. OMMAYA, 1968. Mechanical properties of tissues of the nervous system. *Journal of Biomechanics*, Vol. 1.pp1 127-138.

Klose, Alexander D.; Larsen, Edward W., 2006.Light transport in biological tissue. *Journal of Computational Physics*, Volume 220, Issue 1, p. 441-470.

Dmitriy Fayuk, Peter G. Aitken, George G. Somjen and Dennis A. Turner. Intrinsic Optical Signals in Rat Hippocampal Slices Two Different Mechanisms Underlie Reversible, J Neurophysiol 87:1924-1937, 2002.

XIAOMING CHEN and MALISA SARNTINORANONT, Biphasic Finite Element Model of Solute Transport for Direct Infusion into Nervous Tissue, *Annals of Biomedical Engineering*, Received 28 February 2007