



Mehaanilise laine levi modelleerimine müelineeritud aksonis

bakalaureusetöö

Üliõpilane: Mikk Kruusalu

Juhendaja: Tanel Peets¹,

Kert Tamm¹

Õppekava: Rakendusfüüsika

Tallinn 2024

¹teadur, Küberneetika instituut

Autorideklaratsioon ja juhendaja resolutsioon

Kinnitan, et olen koostanud antud lõputöö iseseisvalt ning seda ei ole kellegi teise poolt varem kaitsmisele esitatud. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite tööd, olulised seisukohad, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on töös viidatud.

Autor: Mikk Kruusalu, allkirjastatud digitaalselt 17.05.2024

Töö vastab bakalaureusetööle esitatavatele nõuetele.

Juhendaja: Tanel Peets, allkirjastatud digitaalselt 17.05.2024

Sisukord

Sissejuhatus	4
1 Bioloogiline taust	5
1.1 Närvirakk	5
1.2 Akson	6
2 Elektrofüsioloogia	8
2.1 Membraanipotentsiaal	8
2.2 Ekvivalentsed skeemid	9
2.2.1 Passiivne rakk	9
2.2.2 Passiivne silindriline geomeetria	10
2.3 Potentsiaalitundlikudioonkanalid	11
2.4 Hodgkin-Huxley mudel	13
3 Aktsioonipotentsiaaliga kaasnevad nähtused	15
4 Pikilaine biomembraanis	16
4.1 Pikilaine müelineeritud aksonis	17
4.2 Dispersioonanalüüs	18
5 Pikilaine mudeli numbriline lahendamine	20
5.1 Numbriline skeem	20
5.1.1 Alg- ja ääretingimused	21
5.2 Lahendi sõltuvus parameetrist γ^2	22
5.3 Lahendi sõltuvus parameetrist η^2	23
5.4 Lahendi sõltuvus seoseparameetritest A_1 ja A_2	24
6 Kokkuvõte	26
A Lisad	27
A.1 Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks	27
Tänuavaldused	28
Kasutatud kirjandus	29

Annotatsioon

Töös antakse lühiülevaade närvirakkude bioloogilisest ehitusest. Samuti põhjendatakse, miks müeliinikiht on rohkem kui ainult isolatsioon aksoni ümber. Seejuures kirjeldatakse ka elektrofüsioloogiat ja selle olulisemaid lihtsaid tulemusi, mis seonduvad elektrilise aktsioonipotentsiaali tekke või levikuga nagu Nernsti potentsiaal, ekvivalentsed elektriskeemid sfäärilise ja silindrilise geomeetria korral, potentsiaalitudlike kanalite käitumine ja Hodgkin-Huxley mudel. Kuna on mõõdetud ka palju aktsioonipotentsiaaliga kaasnevaid efekte nagu rõhulaine, aksoni laienemine ja termilised muutused, siis tuleb nendele samuti seletust otsida, et närvisignaale paremini mõista.

Töö eesmärk on uurida müelineeritud aksoni membraanis leviva mehhaanilise pikilaine võrrandi lahendi sõltuvust parameetritest. Võrrand on pakutud välja artiklis [1] võttes inspiratsiooni Mindlini-tüüpi mikrostruktuurist [2]. Võrrand lahendatakse numbriliselt sech^2 -tüüpi algtingimuse jaoks kasutades pseudospektraalmeetodit. Arvutuste tulemusena näeme, et vaadeldud parameetrite vahemikus mõjutab lisatud müeliinikihti iseloomustav võrrand peamiselt laine dispersiooni.

Abstract

This thesis gives a brief overview of the biological structure of nerve cells. It also explains that the myelin sheath is more than only insulation around the axon. Electrophysiology and its most important results related to the generation or propagation of the electrical action potential, such as the Nernst potential, equivalent electrical circuits in spherical and cylindrical geometries, the behaviour of gated ion channels and the Hodgkin-Huxley model, are described. Since many additional effects to the action potential have also been measured, such as pressure waves, axon dilation and thermal changes, an explanation for these must also be sought in order to better understand nerve signalling.

The aim of this work is to investigate the parameter dependence of the solution of the longitudinal wave equation in the membrane of a myelinated axon. The equation is proposed in the article [1] taking inspiration from Mindlin's microstructure [2]. The equation is solved numerically for the sech^2 -type initial condition using the pseudospectral method. As a result of the calculations, we can see that in the range of viewed parameters the equation accounting for the influence of the myelin sheath mainly affects the wave dispersion.

Sissejuhatus

Närvisüsteem on üks keerukamaid süsteeme inimkehas, mis vastutab mitmesuguste oluliste funktsioonide eest, alates liigutuste juhtimisest kuni mõtlemise ja tajumiseni. See koosneb närvirakkudest, mis on omavahel ühendatud ja saadavad üksteisele signaale. Inimese aju on 120 miljardit neuronit [3] ja iga neuron ühendub kuni 10 000 teise neuroniga [4]. Lisaks on ühendused ja nende tugevused pidevas muutuses. See tähendab, et kogu terviku mõistmine on väga keerukas ja seetõttu antud töös käsitletakse ainult signaali levimist närviraku aksonis.

Parem arusaam neuronite tööst võib aidata avastada uusi võimalusi neuroloogiliste haiguste diagnoosimiseks ja raviks. Näiteks on mõned neuroloogilised haigused otseselt seotud müeliinikihiga, mille mõju ka käesolevas töös uuritakse, *sclerosis multiplexi* iseloomustab müeliinikihi hävimine [5]. Närvisignaali uurimine võib laiendada ka meie teadmisi aju plastilisuse ja kohanemisvõime kohta. See võib omakorda kaasa aidata neuroloogilisele rehabilitatsioonile, parem taastumine näiteks insuldi või muu ajukahjustuse järel. Teisest küljest võimaldab aju arvutuslike protsesside parem mõistmine aidata kaasa ka tehnoloogia arengule, võib leida uusi algoritme näiteks heli ja pildi töötlemiseks või kiirendamiseks olemasolevaid keerulisi arvutusi.

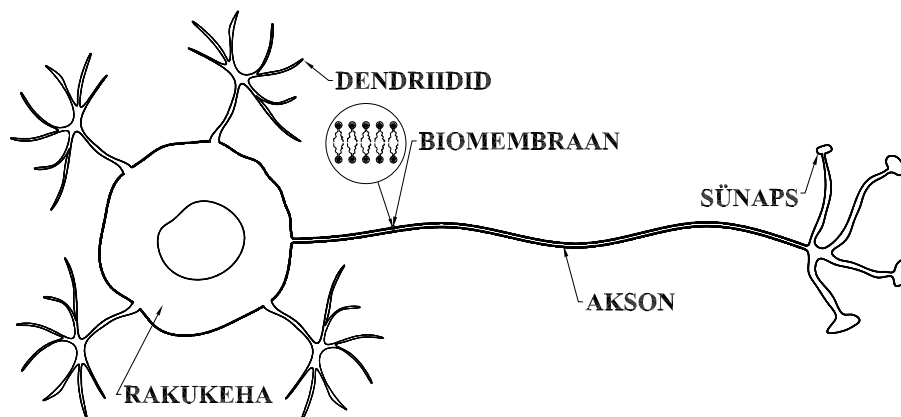
Üldiselt on teada, et neuronid saadavad signaale elektrilise laine, aktsioonipotentsiaali (AP), teel [6]. Lisaks sellele on mõõdetud ka teisi efekte, mis APga koos levivad [6]. Siin töös uuritakse mehaanilise pikilaine levikut müelineeritud aksoni membraanis. Seda tehakse artiklis [1] välja pakutud mudeli põhjal ja eesmärk on leida, kuidas sellise mudeli korral mõjutab müeliinikiht mehaanilise laine levikut membraanis. Selleks lahendatakse välja pakutud osatuletistega diferentsiaalvõrrandite süsteem ja võrreldakse lahendeid üksteisega kindlal ajahetkel. Töös ei vaadelda, kuidas pikilaine ja AP üksteist mõjutavad.

1. Bioloogiline taust

Närvisignaali modelleerimiseks on oluline mõista ülesande füüsilist kirjeldust. Järgnev bioloogiline käsitlus tugineb raamatule [4].

1.1. Närvirakk

Närviraku ehk neuroni lihtsustatud ehitus on toodud joonisel 1.1. Neuron koosneb kolmest suuremast osast – rakukehast ehk soomast, dendriitidest ja aksonist. Sooma sarnaneb tavalisele rakukehale, kus on kõik raku tööks vajalikud organellid ja rakutuum. Sellest ulatuvad välja dendriidid, mis juhivad signaali rakuni, ning akson, mis juhib signaali rakust eemale. Dendriidid moodustavad väga suure puuvõralaadse struktuuri, mis hõlmab enamuse kogu närvirakust. Arvatakse, et on üle 10000 erineva närviraku tüüpi, mis erinevad peamiselt sooma ja dendriitide puu kuju poolest [4].



Joonis 1.1: Närviraku lihtsustatud ehitus. Joonis on võetud raamatust [6]

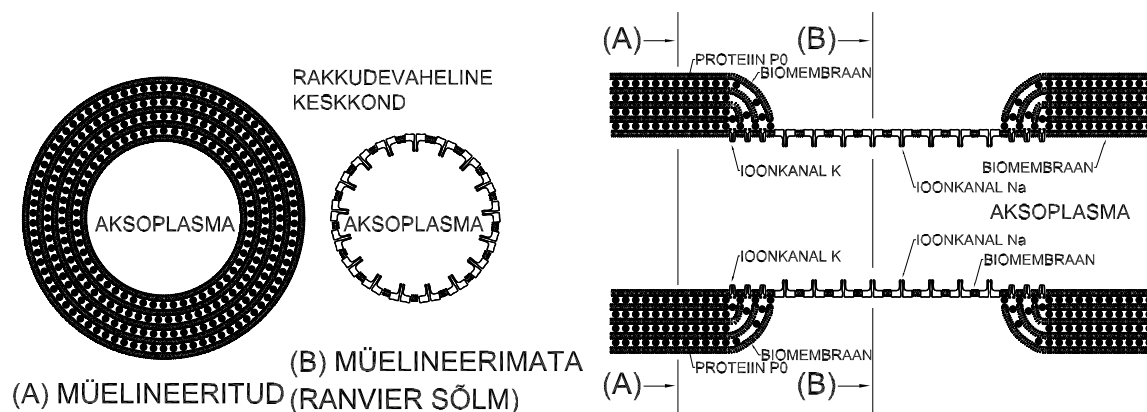
Kõigi rakkude sees ja nende ümber on ioone sisaldav vedelik. Rakukehas nimetatakse seda tsütoplasmaks ja aksonis aksoplasmaks. Peamised ioonid on naatrium Na^+ , kaalium K^+ ja kloriid Cl^- . See täidab ka dendriite ja aksonit. Rakku ümbritseb fosfolipiidne kaksikkiht, mida tuntakse kui raku- või biomembraani. Rakumembraan ise on halb elektrijuht, aga see sisaldab ionikanaleid, mida saavad läbida ainult teatud ioonid. Kanaleid on kahte tüüpi – passiivsed (ingl k *nongated*), mis on kogu aeg avatud, ja potentsiaalitundlikud (ingl k *gated*), mis avanevad elektrivälja tugevuse peale. Lisaks sisalduvad rakumembraanis teatud valgud, mis transpordivad K^+ -ioone rakku sisse ning Na^+ -ioone rakust välja. Neid nimetatakse naatrium-kaalium pumpadeks. Ioonkanalite ja naatrium-kaalium pumpade koosmõjul tekib membraani potentsiaal, mis on omane kõikidele rakkudele, imetajatel on see suurusjärgus -65 mV. Pinge on siin ionide suhtelise kontsentratsiooni mõõduks ja potentsiaali mõõdetakse rakuvälise

keskkonna suhtes.

Närvirakkude suurim erinevus teistest rakkudest on tema võime reageerida membraani potentsiaali muutusele, mis põhjustab signaali, aktsioonipotentsiaali (AP), edasikandumise. Kui membraani potentsiaal aksonikoonuses (ingl k *axon hillock*), aksoni lähiümbrus rakukehas, ületab teatud läve genereeritakse AP. See levib mööda aksonit närvilõpmeteni (aksoni terminalli), kus sünapsi kaudu levib signaal edasi järgmise raku dendriidini ja sealt uue raku kehasse. Sünapsis vabastatakse neurotransmitterid, mis kinnituvad dendriidi otsale ja see põhjustab AP edasikandumise. AP tekib, kui dendriitidest tuleva signaali summaarne pinge on teatud lävest kõrgem [7]. Hodgkin-Huxley mudeli järgi sõltub AP kuju peamiselt ionikanalite juhtivuse reaktsioonist membraani potentsiaalile. Kuna ionikanalid on väga sarnased üksteisele, siis esialgne genereeritud aktsioonipotentsiaal on iga raku jaoks alati väga sarnane – amplituud, signaali kestvus ja kuju on muutumatud. Peale AP genereerimist on taastumisperiod (ingl k *refractory period*), mille jooksul uut signaali ei tekitata sõltumata membraani potentsiaalst aksonikoonuses. Kuna AP kuju on sõltumata selle tekkimise viisist samasugune, siis arvatakse, et AP tekkimise viisi informatsioon on seotud AP genereerimise ajalise jaotusega. On teada, et osad neuronid suudavad genereerida pideva APde jada ilma igasuguse sisendita ning signaalide ajaline jaotus ei pea olema ühtlane, vaid võib olla väga keerulise muustriga.

1.2. Akson

Aksonit võib vaadelda kui toru, mis on täidetud sama vedelikuga nagu sooma ja seinad koosnevad samasugusest biomembraanist nagu kogu ülejäänud raku seinad paksusega 3–4 nm [1]. Aksoni läbimõõt võib ulatuda kuni 1 mm hiidkaheksajalgadel, imetajate ajus on see vahemikus 0,08–0,4 μm [8]. Müelineerimata aksonites on AP levimise kiirused alla 1 m/s ja on esimeses lähenduses võrdelises sõltuvuses ruutjuurega aksoni diameetrist [8]. Joonisel 1.2 on näha aksoni läbilõiked müelineeritud ja müelineerimata juhul.



Joonis 1.2: Aksoni läbilõige piki ja risti suunas. Joonis on võetud artiklist [1]

Aksonit ümbritseb tihti ka müeliinikiht. See on mitu kihti biomembraani koos teatud valkudega,

mis seovad kihid kokku, seda illustreerib ka joonis 1.2a [1]. Müeliini paksus võib olla kuni $2,5\ \mu\text{m}$ [9]. See kiht ei ole pidev, vaid esinevad väikesed katkestused, mida kutsutakse Ranvier sõlmedeks [8]. Need sõlmed on tavaliselt $1\ \mu\text{m}$ pikkused ja on väga suure ioonkanalite tihedusega, kuigi on leitud ka palju pikemaid Ranvier sõlmesid kuni $50\ \mu\text{m}$ [10]. Müeliinikihiga sektsioonide pikkus on tavaliselt vahemikus $50\text{--}300\ \mu\text{m}$ [1]. Joonisel 1.2b on näha kuidas müeliinikiht lõppeb, piiril on palju kaaliumi kanaleid ning sõlmes endas on tihedalt naatriumi kanalid. Traditsiooniliselt vaadatakse müeliinikihti ühtlase perioodilise struktuuriga isolaatorina, sest müelineeritud osas on ioonkanalite tihedus väga väike ja Ranvier sõlmede pikkus on väike võrreldes müelineeritud osadega. Müelineeritud aksonis kasvab membraani takistus ja kahaneb membraani mahtuvus kuni 300 korda [8]. Tänu sellele on AP kiirused müelineeritud aksonites palju suuremad ja võivad ulatuda kuni $80\ \text{m/s}$ [8]. Sellisel juhul on kiirus võrdeline aksoni diameetriga [8].

Traditsiooniline uurimisobjekt on hiidkaheksajala akson [11], mis on kuni $1\ \text{mm}$ läbimõõduga ja kuni ühe meetri pikkune müelineerimata akson. Klassikaline arusaam on, et müeliinikiht on perioodilise struktuuriga isolaator. Siiski, viimasel ajal on hakatud tähelepanu pöörama ka selle muudele võimalikele rollidele. Fields oma artiklis [12] pakub välja väga palju võimalikke funktsioone, millega müeliinikiht võib olla seotud. Järgnevalt on toodud mõned olulised tähelepanekud viimasest artiklist.

1. Ajus on väga palju lähestikku asetsevad müelineerimata aksoneid ja rakkudevaheline vedelik sisaldab ioone, ometi nad ei lühistu elektriliselt. Seega ei saa müeliinikihi põhiülesanne olla elektriline isolaator.
2. Kuna aksonikoonus võib kattuda aksoni algusega $5\text{--}80\ \mu\text{m}$ pikkuselt, see on müelineerimata osa, siis edasine AP kuju sõltub tugevalt just sellest piirkonnast. Samuti muutub ka AP levi aksonis vastavalt müeliini struktuurile. Seetõttu võib seostada müeliinikihi kahjustusi ka mitmete närvisüsteemi haigustega, AP kuju on seotud müeliini struktuuriga.
3. Müeliinikiht muudab signaali levimise kiirust. Seega võib selle struktuur olulist rolli mängida signaalide ajastamisel. On leitud aksoneid, mille müeliinikiht ei ole perioodiline ning kus esinevad ebatavaliselt pikad ($50\ \mu\text{m}$) Ranvier sõlmed.
4. Sünapseid on leitud ka müelineerimata aksonite pealt. Lisaks on teada, et müelineerimata aksonid võivad ka vabastada neurotransmittereid, mis levivad teiste rakkude sünapsiteni. Ehk signaal võib edasi kanduda ka ilma otsese ühenduseta.

Selles loetelus peitub ka põhjus, miks on oluline uurida närvisignaale ka müelineeritud aksonis.

2. Elektrofüsioloogia

Antud töös järgime raamatu [6] eeskju ja eeldame, et aktsioonipotentsiaali põhikomponent on elektriline laine. Kuigi töö eesmärk on uurida mehaanilise laine levikut müelineeritud aksoni membraanis, siis kõik efektid on põhjustatud elektrilise aktsioonipotentsiaali tekkest. Seetõttu on oluline mõista ka elektrofüsioloogiat.

2.1. Membraanipotentsiaal

Ioonid tahavad ruumi ühtlaselt täita – kõrgema kontsentratsiooniga alalt liiguvad ioonid madalama kontsentratsiooniga alale. Matemaatiliselt kirjeldab seda Fick'i difusiooni seadus [4]

$$j_d = -D \frac{\partial C}{\partial x}. \quad (2.1)$$

Lihtsuse mõttes vaadatakse ionide kontsentratsiooni C ühemõõtmeliselt, teljel x , mis on risti läbi membraani pinna. Eeldatakse, et kontsentratsioonid raku sees ja väljas on igal pool ühesugused, rakk on isopotentsiaalne. Kontsentratsiooni ühik on ioonid/cm³. Kontsentratsioonide erinevusest põhjustatud ionide voogu läbi membraani tähistab j_d , ühikuga ioonid/s·cm² ja D on difusiooni konstant. Seos (2.1) ütleb, et ionide voog läbi membraani on võrdeline kontsentratsioonide erinevusega.

Elektriväljast põhjustatud ionide liikumise saame Ohmi seaduse diferentsiaalkujust $j = \sigma E$, kus j on voolutihedus, σ juhtivus ja E elektrivälja tugevus. Kui muidu mõõdetakse voolutihedust j ühikutes A/cm², siis antud juhul on mõistlik kasutada sama ühikut nagu on ionide vool j_d – amper on laengut ajaühikus, aga igal ioonil on elementaarlaengu z -kordne laeng, seega võib voolu mõõta ka ühikuga ioone/s. Arvestades, et elektrivälja on potentsiaali gradient ja juhtivus on avaldatud kui $\sigma = \mu z C$ [4]

$$j_E = -\mu z C \frac{\partial V_m}{\partial x}, \quad (2.2)$$

kus μ on ionide liikuvus, z laenguarv ja V_m elektriline potentsiaal. Kui need kaks efekti on omavahel tasakaalus, $j_d + j_E = 0$, siis saab näidata, et [4]

$$V_m = V_{\text{sees}} - V_{\text{väljas}} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{\text{sees}}}{C_{\text{väljas}}}, \quad (2.3)$$

kus R on ideaalse gaasi konstant, T temperatuur ja $F = eN_A$ Faraday konstant, mis on elementaarlaengu ja Avogadro arvu korrutis. Seos (2.3) on tuntud kui Nernsti potentsiaal. Membraani potentsiaali mõõdetakse rakuvälise keskkonna suhtes, seega kui raku sees on vähem positiivset laengut siis on V_m negatiivne. Oluline on märkida, et elektrivälja põhjustatud jõud on vastupidine kontsentratsioonide erinevusele, sest rakku täidavad ka teatud orgaanilised

negatiivse laenguga ioonid, mis ei ole võimelised rakumembraani läbima [4]. Seega kui positiivse laenguga kaaliumi ioonid liiguvad difusiooni tõttu rakust välja, siis jääb sisse rohkem negatiivset laengut ning välja rohkem positiivset laengut ja sellest põhjustatud elektriväli suunab positiivseid ioone rakku tagasi.

2.2. Ekvivalentssed skeemid

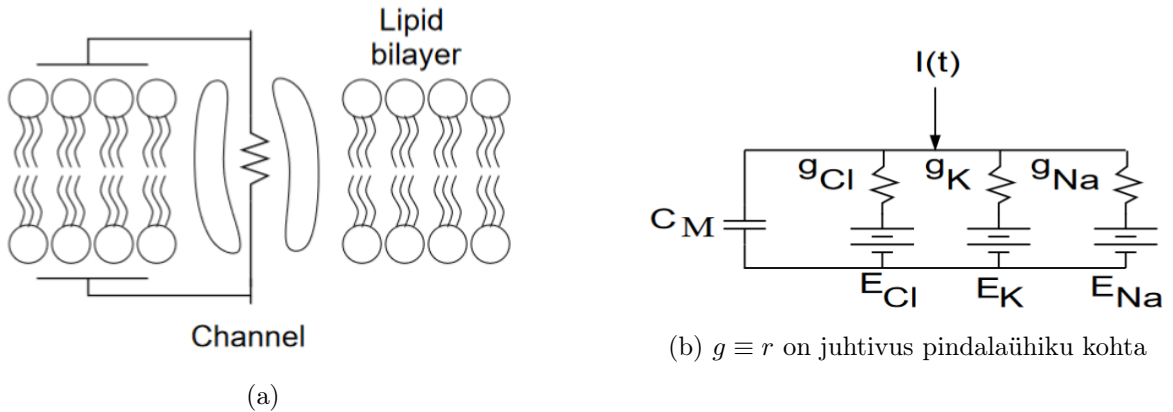
Ioonide liikumise kirjeldamiseks sobib hästi elektriline analoog [4], kus

- elektromotoorjõud on kontsentratsiooni gradient, Nernsti potentsiaal (2.3),
- takistid on ionikanalid ja
- kondensaator on rakumembraan.

Seda illustreerib joonis 2.1a. Kuna ionikanaleid on palju ja sisuliselt moodustab kogu rakumembraan ühe suure kondensaatori, siis on mõistlik rääkida membraani mahtuvusest pindalaühiku kohta c_m F/cm² ja juhtivusest pindalaühiku kohta g_m 1/Ω·cm². Membraani takistus ja juhtivus on omavahel seotud $r_m \equiv 1/g_m$.

2.2.1. Passiivne rakk

Antud juhul on käsitletud rakku, kus on laeng ühtlaselt jaotunud üle pinna. Ühe ionikanali ekvivalentne skeem on toodud joonisel 2.1a. Rakk on passiivne kui ionikanalite takistused on muutumatud. Kui mudelis arvestada ka teist tüüpi ioone, võib nende ionikanalite analoogid liita paralleelselt üksteisele. Vaatame süsteemi, kus on K⁺, Na⁺ ja Cl⁻ ioonid ning lisatud on



Joonis 2.1: Rakumembraani ja elektriskeemi ekvivalentsus. Joonis on võetud raamtust [4]

ka väline vool $I(t)$. Mahtuvuse definitsiooni $c_m = q_m/V_m$ järgi saame kondensaatori voolu I_c ja Ohmi seaduse põhjal saame ionakanaleid läbiva voolu I_{ioon}

$$I_c = \frac{d q_m}{d t} = c_m \frac{d V_m}{d t},$$

$$I_{ioon} = g_K(V_m - E_K) + g_{Na}(V_m - E_{Na}) + g_{Cl}(V_m - E_{Cl}).$$

Kirchoffi vooluseaduse kohaselt peab kõikide voolude summa andma nulli, sellest tingimusest saame diferentsiaalvõrrandi membraani potentsiaali kohta [4]

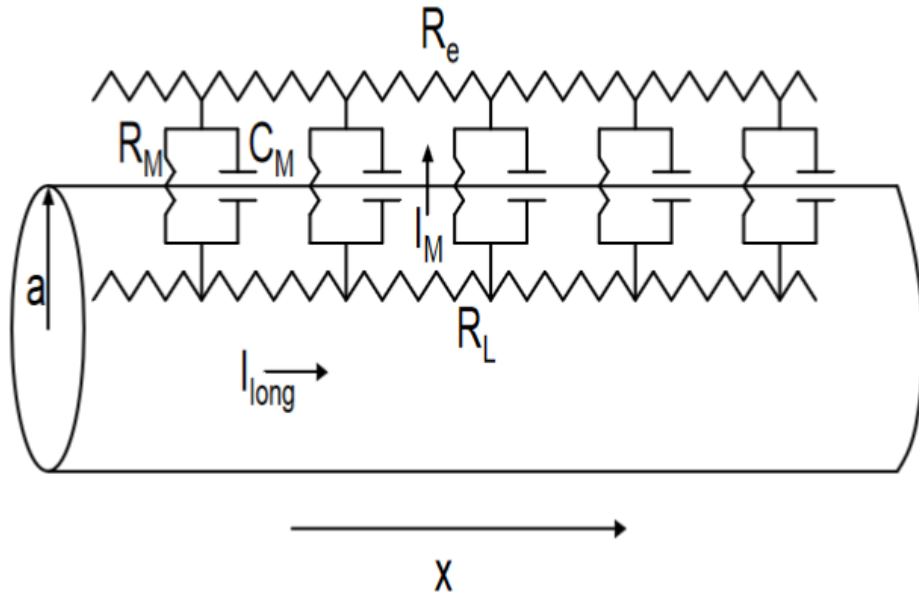
$$I_c + I_{ioon} + I(t) = 0 \Rightarrow c_m \frac{dV_m}{dt} = -g_m(V_m - E_R) - I(t), \quad (2.4)$$

$$E_R = \frac{1}{g_m}(g_K E_K + g_{Na} E_{Na} + g_{Cl} E_{Cl}), \quad g_m = g_K + g_{Na} + g_{Cl}$$

kus E_R on membraani puhkepotentsiaal ja g_m on membraani juhtivus. Kui väline vool on konstantne $I(t) = I_0$ ja V_m esitab erinevust puhkepotentsiaalist, siis on lihtne leida, et võrrandi (2.4) lahend on $V_m = r_m I_0 (e^{-t/r_m c_m} - 1)$. Kui nüüd väline vool välja lülitada $I_0 = 0$, siis on lahend $V_m = r_m I_0 e^{-t/r_m c_m}$, sest algtingimus on $V_m(0) = r_m I_0$. Järeldus on, et passiivse raku potentsiaal läheneb stabiilsele olekule eksponentsiaalselt karakteristikliku ajaga $\tau_m = r_m c_m$. Stabiilse oleku määrab väline vool $I(t)$.

2.2.2. Passiivne silindriline geometria

Eelnevat analüüsi saab laiendada ka silindrilisele geometriale, kus ei saa eeldada, et potentsiaal on igal pool ühesugune. See esitab bioloogilises mõttes raku aksonit või dendriite. Silindrilisele biomembraanile vastav ekvivalentne skeem on joonisel 2.2. [4]



Joonis 2.2: Passiivse silindrilise rakumembraani esitus elektrilise analoogina. Joonis on võetud raamatust [4]

Kui võtta aksoplasma eritakistuseks $r_a \Omega \cdot \text{cm}$, siis Ohmi seadusest võib membraani potentsiaali muutuse kohta öelda, et

$$V_m(x + \Delta x, t) - V_m(x, t) = -I_a r_a \frac{\Delta x}{\pi a^2}, \Rightarrow I_a = -\frac{\pi a^2}{r_a} \frac{\partial V_m}{\partial x} \quad \text{kui } \Delta x \rightarrow 0, \quad (2.5)$$

kus I_a on piki aksonit leviv vool. Kirchoffi vooluseaduse põhjal on selge, et pikisuunalise voolu erinevus läheb, kas kondensaatorisse I_c või läbi membraani I_{ioon}

$$I_a(x + \Delta x, t) - I_a(x, t) = I_c + I_{ioon}.$$

Pikisuunalise voolu saame seosest (2.5), kondensaatori voolu sarnaselt eelnevale $I_c = 2\pi a \Delta x \cdot c_m \partial V_m / \partial t$ jaioonvoolu võib samuti esitada $I_{ioon} = 2\pi a \Delta x \cdot i_{ioon}$, kus i_{ioon} onioonvool pindalaühiku kohta A/cm². Viimane on üldisel juhul muutuv suurus potentsiaalitudlikeioonkanalite tõttu, aga passiivse membraani korral $i_{ioon} = V_m / r_m$. Asendades voolud eelmiste seostega ja minnes piirile $\Delta x \rightarrow 0$ saame passiivse kaabli võrrandi [4]

$$c_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{a}{2r_a} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} + i_{ioon}. \quad (2.6)$$

Sarnaselt sfäärilisele geometriale võib eeldada, et lahend läheneb mingile stabiilsele olekule, mis ajas ei muutu. Seega võime otsida võrrandile (2.6) lahendit, kus $\partial V_m / \partial t = 0$. Oletame, et me andsime väikse vooluimpulsi I_0 alguspunktis $x = 0$, see tähendab, et valemist (2.5) saame algtingimuse ja tuleb leida lahend ülesandele

$$\lambda^2 \frac{d^2 V_s}{dx^2} - V_s = 0, \quad \lambda^2 = \frac{ar_m}{2r_a} \quad (2.7)$$

$$\frac{dV_s}{dx}(0) = -\frac{r_a}{\pi a^2} I_0$$

Meile piisab ühest algtingimusest, sest eksponentsiaalselt kasvav lahend ei ole füüsikaline – potentsiaalide vahe ei saa kasvada lõpmatusse ilma süsteemi energiat lisamata – alles jääb vaid

$$V_s(x) = \frac{\lambda r_a}{\pi a^2} e^{-x/\lambda}.$$

See tähendab, et passiivse biomembraaniga silindris kahaneb signaali tugevus eksponentsiaalselt karakteristliku pikkusega λ . Näiteks kaheksajala 5 cm pikkune ja 0,25 mm raadiusega akson on puhkeolekus membraani takistusega $r_m = 700 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ja aksoplasma takistusega $r_a = 30 \Omega \cdot \text{cm}$, seega $\lambda = 5,4 \text{ mm}$. See on oluliselt lühem kui aksoni pikkus ja seega ei levi signaal passiivses aksonis eriti kaugele. Siiski λ sõltub ka läbimõõdust a ja on teada, et laiemates aksonites levib signaal kiiremini ja kaugemale. [4]

2.3. Potentsiaalitudlikudioonkanalid

Nagu eelnevalt nägime, siis passiivses aksonis, kus rakumembraani takistus on konstantne sumbub signaal suhteliselt kiirelt. Seetõttu tuleb närvisignaali modelleerimisel arvesse võtta ka potentsiaali tundlikke (*gated*)ioonkanaleid.

Olgu $\alpha(V)$ ioonkanali avanemiskiirus ja $\beta(V)$ kanali sulgumiskiirus. Kui m on avatud kanalite osakaal, siis avatud kanaleid tekib juurde $\Delta m = (\alpha(V)(1 - m) - \beta(V)m)\Delta t$ võrra. Kui laseme

$\Delta t \rightarrow 0$, siis

$$\frac{dm}{dt} = \alpha(V)(1 - m) - \beta(V)m = \frac{m_\infty(V) - m}{\tau(V)}, \quad (2.8)$$

kus $m_\infty = \alpha(V)\tau(V)$ ja $\tau(V) = 1/[\alpha(V) + \beta(V)]$. Keemias tuntakse seda kui massitoimeadust (ingl k *law of mass action*) [4]. Kui potentsiaal V on konstant, siis lahend $m(t) = m_\infty(V) + [m_0 - m_\infty(V)]e^{-t/\tau(V)}$ läheneb eksponentsiaalselt suurusele $m_\infty(V)$. Termodünaamikale tuginedes on pakutud välja, et avanemis- ja sulgumiskiirused sõltuvad membraanipotentsiaalidest eksponentsiaalselt [13]

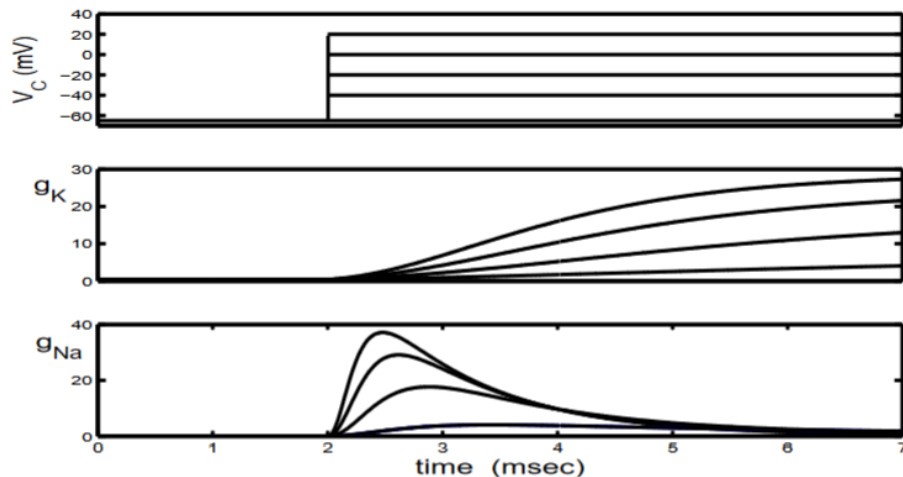
$$\alpha(V) = A_\alpha e^{-B_\alpha V}, \quad \beta(V) = A_\beta e^{-B_\beta V}, \quad (2.9)$$

kus konstandid A_i ja B_i on leitud eksperimentaalselt.

Kui pinge on piisavalt madal, siis on kõik potentsiaalitundlikud ionikanalid kinni. Seega on võimalik hoida membraanipotentsiaali teatud tasemel nii, et kogu selleks vajalik vool on võrdne lekkevooluga i_L ja selle hoidmiseks vajalik pinge on V . Nii on lihtne leida lekkejuhtivuse väärtus $g_L = i_L/(V - E_L)$, kus E_L on puhkepotentsiaal, kus ei ole arvestatud K^+ ja Na^+ Nernsti potentsiaalidega. [4]

Sarnaselt saab leida ka K^+ ja Na^+ juhtivuste sõltuvused membraanipotentsiaalidest, sest vastavad Nernsti potentsiaalid on teada. Selleks on vaja eraldada kaaliumi ja naatriumi ionidest tekkinud osavoolud. Seda saab teha teatud keemiliste ühenditega, mis halvavad vastavate ionikanalite tööd. [4]

Sellised eksperimendid näitavad, et juhtivust ei mõjuta ainult potentsiaalide vahe, vaid oluline on ka vaadata juhtivuse ajalist sõltuvust. Joonisel 2.3 on näidatud, kuidas muutuvad kaaliumi ja naatriumi kanalite juhtivused erinevate pingete korral, aga ka ajalist muutust. Jooniselt 2.3 on



Joonis 2.3: Kaaliumi ja naatriumi kanalite juhtivuse sõltuvus ajast, välise pinge V_C rakendamise korral. Joonisel ei ole eksperimentaalsed andmed, vaid arvutatud valemist (2.8), (2.10). Joonis pärineb raamatust [4]

näha, et naatriumi kanalid reageerivad palju kiiremini kui kaaliumi kanalid. Samas naatriumi

kanalid sulguvad peale teatud aega, kuid kaaliumi kanalite juhtivus kasvab ja siis püsib muutumatuna kuni potentsiaal langeb.

Tuginedes sellistele eksperimentidele pakkusid Hodgkin ja Huxley [11] potentsiaalitundlike kanalite juhtivuse kirjeldamiseks välja järgmised seosed

$$g_K = \bar{g}_K n^4 \quad g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h, \quad (2.10)$$

kus \bar{g}_i on vastav maksimaalne juhtivus ja n , m ja h on kanalite avatuse tõenäosused. Seega n^4 tähistab tõenäosust või samaväärselt avatud kaaliumi kanalite osakaalu. Neljas aste näitab, et kaaliumi kanalil on neli ühesugust sõltumatut komponenti, mis mõjutavad kanali avatust. Naatriumi kanalil on kaks erinevat komponenti, mis kirjeldavad avatust – m^3 tähistab kolme ühesuguse komponendi tõenäosust olla avatud ja $1 - h$ on teist tüüpi komponendi avatus. Nagu eelnevalt vaadatud, siis need tõenäosused alluvad seostele (2.8) ja (2.9).

Kuna puhkeolekus on kõige rohkem avatud kaaliumi kanaleid, naatriumi kanaleid on ~ 30 korda vähem, siis puhkeoleku membraani potentsiaal -65 mV on lähedal kaaliumi Nernsti potentsiaalile -89 mV. Kui proportsioone muuta ja avada palju rohkem naatriumi kanaleid, siis läheneb membraani potentsiaal naatriumi Nernsti potentsiaalile 90 mV. Nernsti potentsiaalid on võetud tüüpiliste imetajate rakkude kontsentratsioonide jaoks tabel 2.1 raamatust [4]. Naatriumi kanalid avanevad kui membraani potentsiaal tõuseb üle teatud läve. See lubab membraani potentsiaalil järsult kasvada, aga see omakorda avab rohkem kaaliumi kanaleid ja potentsiaal jõuab mingi maksimum väärtuseni. Lisaks on naatriumi kanalid ajutised ja need sulguvad ka siis kui potentsiaal ei ole veel alla teatud läve kukkunud. Naatriumi kanalite sulgumine aga tähendab, et raku potentsiaal saab läheneda uuesti kaaliumi Nernsti potentsiaalile. [4]

2.4. Hodgkin-Huxley mudel

Kuna potentsiaalitundlike ionikanalite juhtivuse kohta saime võrrandid (2.8), (2.10), siis seetõttu on otstarbekas võtta kasutusele lekkevool $i_L = g_L(V_m - E_L)$ ja seda põhjustav potentsiaal E_L , mis võtavad arvesse kõigi muude ionide voolud – eeldame, et AP tekkes mängivad põhilist rolli kaaliumi ja naatriumi ionid. Tänu sellele saab öelda, et g_L ja E_L on konstantsed suurused. Nii saab ionvoolu avaldada kolme osana [4]

$$i_{ioon} = i_{Na} + i_K + i_L = g_{Na}(V_m - E_{Na}) + g_K(V_m - E_K) + g_L(V_m - E_L), \quad (2.11)$$

kus g_{Na} , g_K on vastavad juhtivused ja E_{Na} , E_K vastavad Nernsti potentsiaalid. Arvestatud on ainult Na^+ ja K^+ ionvooludega, sest nende osakaal on aksoplasmas kõige suurem.

Hodgkin-Huxley mudel põhineb tuletatud kaabli võrrandil (2.6). Kui fikseerida punkt x , st $V_{xx} = 0$, ja asendada ionvool seostega (2.8), (2.10), (2.11), siis saamegi Hodgkin-Huxley

mudeli [4]

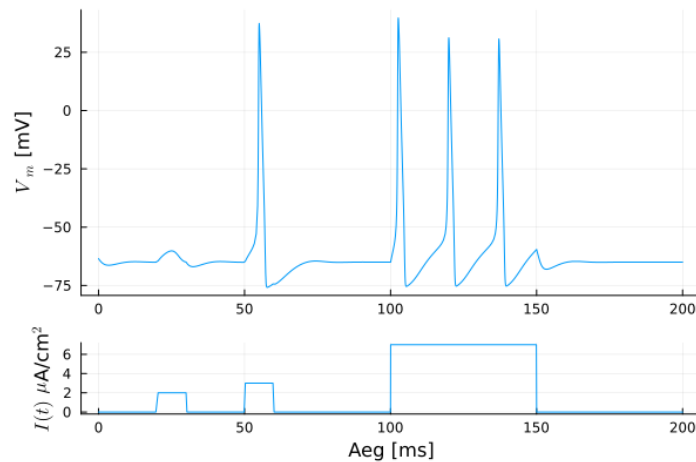
$$\begin{aligned}
c_m \frac{dV_m}{dt} &= -g_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - g_Kn^4(V - E_K) - g_L(V - E_L), \\
\frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\
\frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\
\frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h.
\end{aligned} \tag{2.12}$$

Lisaks kasutatakse Hodgkin ja Huxley katsetele tuginedes järgmisi seoseid ja konstante

$$\begin{aligned}
\alpha_n(V) &= \frac{0,01(V + 55)}{1 - e^{-(V+55)/10}}, & \alpha_m(V) &= \frac{0,1(V + 40)}{1 - e^{-(V+40)/10}}, & \alpha_h(V) &= 0,07e^{-(V+65)/20}, \\
\beta_n(V) &= 0,125e^{-(V+65)/80}, & \beta_m(V) &= 4e^{-(V+65)/18}, & \beta_h(V) &= \frac{1}{1 + e^{-(V+35)/10}}, \\
\bar{g}_{Na} &= 120 \text{ mS/cm}^3, & \bar{g}_K &= 36 \text{ mS/cm}^3, & \bar{g}_L &= 0,3 \text{ mS/cm}^3, \\
E_{Na} &= 50 \text{ mV}, & E_K &= -77 \text{ mV}, & E_L &= -54,4 \text{ mV}.
\end{aligned} \tag{2.13}$$

Hodgkin-Huxley võrrandid (2.12) on numbriliselt lahendatud joonisel 2.4, lisatud on ka väline vool $I(t)$, alumine graafik. Siin on näha mõned olulised omadused, mida ka eksperimentid kinnitavad,

- $t = 20$ on vooluimpulss $2 \mu\text{A/cm}^2$ ja kestus 10 ms. Membraanipotentiaal jääb alla läve ning AP ei genereerita.
- $t = 50$ on vooluimpulss $3 \mu\text{A/cm}^2$ ja kestus 10 ms. Membraanipotentiaal tõuseb üle läve ja tekib AP vahemikus -75 – 30 mV.
- $t = 100$ on vooluimpulss $7 \mu\text{A/cm}^2$ ja kestus 50 ms. Selle aja sees tekib APde jada, mis on kõik kindla kestuse ja kujuga.
- põhipiigile järgneb taastumisperiood – V_m muutub negatiivsemaks ja läheneb siis puhkepotentsiaalile, see piirab järjestikuste APde vahelist intervalli.



Joonis 2.4: Numbriline lahend Hodgkin-Huxley võrranditele (2.12) tingimustega (2.13), kuhu on lisatud väline vool $I(t)$.

3. Aktsioonipotentsiaaliga kaasnevad nähtused

Eksperimendid näitavad, et APga käib kaasas ka hulk teisi nähtuseid, mida Hodgkin-Huxley mudel ei ennusta ega seleta. Näiteks on mõõdetud rõhulaine levimist aksoplasmas amplituudiga 10 mPa [14]. Samuti näitavad katsed, et AP-ga kaasneb ka ristlaine biomembraanis – aksoni diameeter muutub vahemikus 1 kuni 2 nm [8, 15]. Võrreldes imetajate ajus leiduvate aksonite diameeteriga vahemikus 0,08–0,4 μm [8] on ristlaine efekt väike, aga biomembraani paksusega 3–4 nm [9] võrreldes on tegu suuremate muutustega. Lisaks on leitud, et AP levimisel esineb ka temperatuuri muutuseid 20–30 μK [16]. Oluline on märkida, et kõik need muutused liiguvad aktsioonipotentsiaaliga kaasa samas faasis [6].

Kuigi temperatuuri muutused on väikesed, siis on mõõdetud, et AP esimeses faasis eraldunud soojus on peaaegu sama suur kui neelatud soojus AP teises faasis [17]. Tänu sellele võib väita, et närvides levivad signaalid on pööratavad protsessid ja sellist termodünaamilist teooriat ka arendavad näiteks Heimburg ja Jackson [18]. Põhiline argument on, et AP esimeses faasis eraldunud soojus on mitu suurusjärku suurem kui membraankondensaatori tühjenemisel vabanev energia. Sama on väidetud ka pikilaine ja membraankondensaatori energiatiheduste kohta [19]. Seetõttu ei saa AP põhjustada temperatuuri muutuseid ja AP põhiline element peab olema mõni muu efekt. Heimburg ja Jackson [19] on välja pakkunud, et selleks on rakumembraanis leviv pikilaine. Artiklis [18] on hästi välja toodud, kuidas selline mehaanilise laine levi võib põhjustada temperatuuri ja membraani potentsiaali muutuseid aksonis. Siiski jääb segaseks pikilaine tekkimise ja edasikandumise mehhanism aksonikoonuses ja sünapsites. Kirjanduse ülevaatest tundub, et selline lähenemine ei ole leidnud laiemat tunnustust.

Kuna APga kaasnevaid nähtuseid on reaalselt mõõdetud, siis tuleb nende tekke mehhanismi ka uurida selleks, et närvisignaalide levikut paremini mõista. Eeldades, et elektriline AP on põhiline signaali edasikandumise mehhanism saab anda selgitusi nende efektide tekkimiseks. Seda on põhjalikult teinud Engelbrecht, Peets ja Tamm [6]. Näiteks võib ristlainet põhjustada fleksoelektrilisus, mis on materjali omadus kõverduda elektrivälja tulemusena ja ka vastupidi kõveruse tõttu polariseeruda [20]. Samuti on võimalik, et ionide voog võiioonkanalite avamine, sulgumine põhjustab biomembraani deformatsioone [6]. Rist- ja pikilaine levimine on omavahel seotud ja üks põhjustab teist, sest elastsusteooriast on teada, et vardas leviv ristlaine W on põhjustatud selles levivast pikilainest U , lisaks on teada $W \propto \nabla U$ [20]. Allikate [6, 21] käsitluses eeldatakse, et ristlaine on otseselt põhjustatud pikilainest viimase seose kaudu.

4. Pikilaine biomembraanis

Antud töös võtame aluseks Heimburgi ja Jacksoni tehtud uuringud ning nende välja pakutud mudeli edasiarenduse [21]. Eeldusel, et membraan on pikk ja peenike silinder võib lainelevi vaadata ühedimensionaalselt x -suunas. Aluseks võetakse lainevõrrand

$$\frac{\partial^2}{\partial t^2}u = \frac{\partial}{\partial x} \left[c^2 \frac{\partial}{\partial x} u \right], \quad (4.1)$$

kus $u = \Delta\rho$ on membraani tiheduse muutus ja c laine kiirus. Eksperimentidest on teada, et laine kiirus c on tugevas sõltuvuses tiheduse muutustest $u = \Delta\rho$. Kuna see seos ei ole triviaalne, siis arendatakse c^2 Taylori ritta ja alles jäetakse kolm esimest liiget

$$c^2 \approx c_0^2 + pu + qu^2. \quad (4.2)$$

Konstandid c_0 , p ja q tuleb määrata katseliselt. Eksperimentaalselt on leitud, et pikilainetel biomembraanis esineb ka dispersioon [19] – laine kiirus sõltub lainepikkusest. Tavaline lainevõrrand (4.1) seda aga ei kirjelda, seetõttu tuleb võrrandile lisada dispersiooni tekitav liige $-h_1 u_{xxxx}$, $h_1 > 0$. Dispersioonanalüüsiga saab näidata, et negatiivse h_1 korral ei saaks levida väiksed lainepikkused või kõrged sagedused [22]. Viimane liige kirjeldab membraani elastseid omadusi. Engelbrecht, Peets ja Tamm [21] kirjeldavad, et mikrostruktuuriga materjalide jaoks tuleb arvesse võtta ka inertsiaalseid efekte ning lisatakse võrrandile liige $h_2 u_{ttxx}$. Viimase liikme lisamist võib põhjendada ka dispersioonanalüüsiga – ilma selleta kasvaks faasikiirus lõpmatusse lühikeste lainepikkuste jaoks [6]. Segaosatuletise lisamisega on faasikiiruse piir $\sqrt{h_1/h_2}$. Tänu viimasele lisale kutsutakse järgmist võrrandit täiustatud Heimburg-Jacksoni võrrandiks (iHJ – *improved Heimburg-Jackson*)

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = \frac{\partial}{\partial x} \left[(c_0^2 + pu + qu^2) \frac{\partial u}{\partial x} \right] - h_1 \frac{\partial^4 u}{\partial x^4} + h_2 \frac{\partial^4 u}{\partial t^2 \partial x^2}. \quad (4.3)$$

See võrrand kirjeldab pikilaine levikut müelineerimata aksoni membraanis ning võtab arvesse biomembraani elastseid ja inertsiaalseid omadusi.

See on Boussinesq-tüüpi võrrand, mis kätkeb endas kolme olulist omadust [23]

- lahendid on nii vasakule, kui paremale levivad lained,
- mittelineaarsus ja
- esinevad vähemalt neljandat järku dispersiivsed liikmed.

Tuletatud võrrand (4.3) on mittelineaarne – esinevad otsitava funktsiooni $u(x, t)$ korrutised tema tuletistega ja ühest erinevad astmed. Kui kõrvale jätta dispersiivsed liikmed, $h_1 = h_2 = 0$, siis sellise laine kiirus sõltub igas punktis laine amplituudist. See tähendab, et laine front muutub järsemaks, sest suurema amplituudiga häiritused levivad kiiremini. Selle tulemusena

muutub sümmeetriline laine ebasümmeetriliseks ja võib tekkida šokilaine. Antud juhul on mittelineaarsed konstandid p ja q piisavalt väikesed, et vaadeldud aja jooksul šokilainet ei teki. [24]

4.1. Pikilaine müelineeritud aksonis

Müeliinikihi omaduste modelleerimiseks võetakse inspiratsiooni Mindlini välja pakutud mudelist [2, 25], mis kirjeldab väiksematest domeenidest (mikrostruktuur) koosnevat materjali

$$\begin{aligned}\rho u_{tt} &= \alpha u_{xx} + A_1 \phi_x, \\ I_1 \phi_{tt} &= C_1 \phi_{xx} - A_1 u_x - B_1 \phi + A_2 \psi_x, \\ I_2 \psi_{tt} &= C_2 \psi_{xx} - A_2 \phi_x - B_2 \psi,\end{aligned}\tag{4.4}$$

kus A_i , B_i ja C_i on materjali iseloomustavad konstandid. Alaindeksid t ja x tähistavad siin ja edaspidi osatuletisi aja ja ruumi koordinaadi järgi. Selline süsteem kirjeldab materjali makrotasandi siiret u , kus makrotasand koosneb väiksematest domeenidest, mille deformatsioon on ϕ , mis omakorda koosneb väiksemast mikrostruktuurist deformatsiooniga ψ . Konstante I_i kutsutakse mikroinertsideks, sest mikrostruktuuride valemites, ϕ ja ψ , täidab see sarnast rolli nagu makrotasandil massitihedus ρ . Mikrotasandi muutused meile ilmutatud kujul antud juhul huvi ei paku, aga need mõjutavad seoseparameetrite A_i kaudu makrotasandi u siirdeid ja see on oluline efekt. Mikrostruktuure võib olla üks ϕ , nagu iHJ mudelis (4.3) lipiid kaksikkiht, aga võib sarnaselt juurde lisada veel väiksemaid alamüksuseid ψ jne. Täiustatud Heimburg-Jacksoni võrrandi (4.3) võrdlemine Mindlini seostega (4.4) omab mõtet, sest saab näidata, et Mindlini seosed (4.4) saab välja kirjutada ühe võrrandina makrosiirde u jaoks [25]. Selle tulemusena lisanduvad seoste (4.4) esimesse võrrandisse ϕ mõjul kaks liiget u_{xxxx} ja u_{ttxx} ning ψ mõjul kuuendat järku tuletised u_{ttxxxx} ja u_{xxxxxx} . See tähendab, et iHJ sarnaneb Mindlini mikrostruktuuriga deformatsiooni võrrandile, kus arvesse on võetud ainult esimest järku struktuuri, lipiid kaksikkihi ehitust.

Tamm, Peets ja Engelbrecht pakuvad tuginedes eelnevale välja järgmise mudeli [1]

$$\begin{aligned}u_{tt} &= [(c_0^2 + pu + qu^2)u_x]_x - h_1 u_{xxxx} + h_2 u_{ttxx} + a_1 \phi_x \\ \phi_{tt} &= c_1^2 \phi_{xx} - \nu^2 \phi - a_2 u_x,\end{aligned}\tag{4.5}$$

kus ϕ võtab arvesse müeliinikihi mõju. Konstandid c_1 , ν ja a_i iseloomustavad müeliinikihi omadusi ja need tuleb määrata eksperimentaalselt. Laine kiirus müeliinikihis on c_1 ja n on karakteristik sagedus, sest see on sarnases rollis nagu omavõnke sagedus harmoonilise ostsilaatori jaoks. Kuna see süsteem on välja pakutud analoogia põhjal, ei saa seda interpreteerida üks ühele nagu Mindlini mikrostruktuuri. Antud juhul ei ole eesmärk leida aksoni membraani väiksemate domeenide (näiteks ionkanalite) mõju laine levikule, vaid ϕ on mingi väli, mis iseloomustab müeliinikihti. See tähendab müeliini perioodilisi katkestusi, Ranvier sõlmi, müeliini kihilist struktuuri ja muud.

Selleks, et kõik parameetrid oleksid ühega võrreldavad, võtame uued dimensioonitud muutujad

$$U(X, T) = \frac{u(x, t)}{\rho_0}, \quad X = \frac{x}{l}, \quad T = \frac{c_0}{l}t,$$

kus ρ_0 on algtihedus, l on karakteristiklik pikkus näiteks aksoni diameeter ja c_0 võrrandi (4.5) parameeter. Vahetades võrrandites (4.5) muutujad saame süsteemi kirjutada

$$\begin{aligned} U_{TT} &= [(1 + PU + QU^2)U_X]_X - H_1U_{XXXX} + H_2U_{TTXX} + A_1\Phi_X \\ \Phi_{TT} &= \gamma^2\Phi_{XX} - \eta^2\Phi - A_2U_X, \\ P &= \frac{p\rho_0}{c_0^2}, \quad Q = \frac{q\rho_0^2}{c_0^2}, \quad H_1 = \frac{h_1}{c_0^2l^2}, \quad H_2 = \frac{h_2}{l^2}, \\ A_1 &= \frac{a_1l}{\rho_0c_0^2}, \quad A_2 = \frac{a_2l\rho_0}{c_0^2}, \quad \gamma = \frac{c_1}{c_0}, \quad \eta = \frac{\nu l}{c_0}. \end{aligned} \quad (4.6)$$

4.2. Dispersioonanalüüs

Dispersioon kirjeldab seost lainepikkuse ja sageduse vahel. Samaväärselt võib esitada selle ka faasikiiruse ja lainearvu (või sageduse) kaudu. Ilma dispersioonita juhul, see tähendab, et lainevõrrandis esinevad ainult teist järku tuletised, levivad kõik lainepikkused samasuguse kiirusega $c_0 = \omega/k$. Seega mistahes algtingimus püsib kaasaliikivas taustsüsteemis muutmatuna [24]. Dispersiooniga juhul osutub, et teatud sagedused võivad levida kiiremini ja teised aeglasemalt. See tähendab, et lainepakett ei püsi enam koos, vaid muutub laiemaks. Kui dispersioonil on mitu haru, siis see tähendab, et võnkumisel saab olla mitu levimise moodi [6].

Dispersioonanalüüsiks tuleb süsteem (4.6) lineariseerida $P = Q = 0$ ja kirjutada ühe võrrandina, esimese saab asendada teise, kui teist diferentseerida X järgi [1]

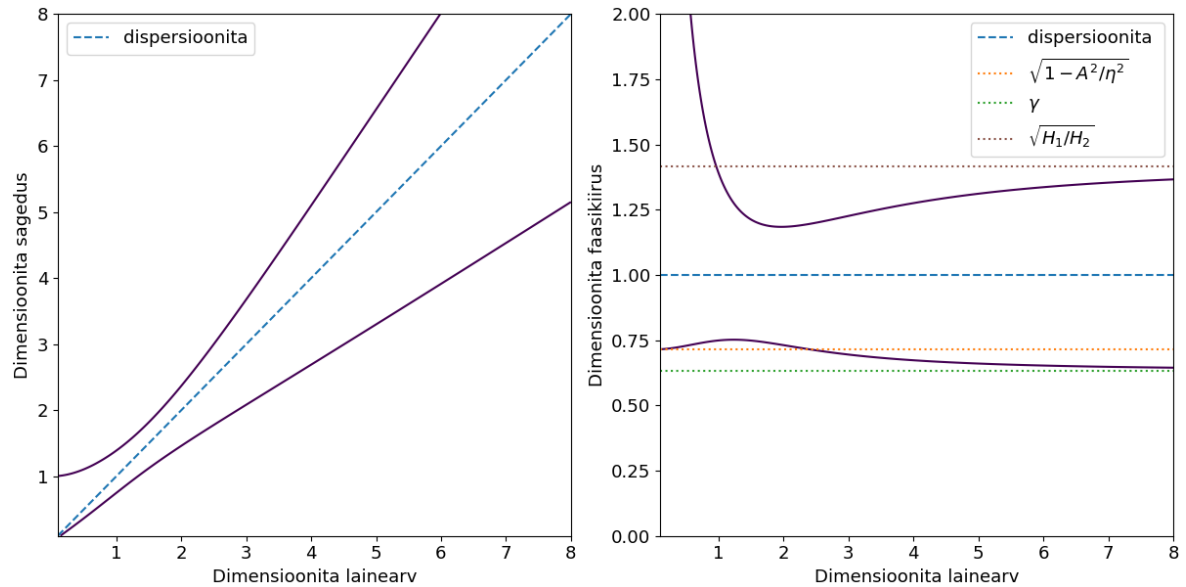
$$\begin{aligned} U_{TT} &= \left(1 - \frac{A_1A_2}{\eta^2}\right)U_{XX} + H_2\left(U_{TT} - \frac{H_1}{H_2}U_{XX}\right)_{XX} \\ &\quad - \frac{1}{\eta^2}(U_{TT} - U_{XX})_{TT} + \frac{\gamma^2}{\eta^2}(U_{TT} - U_{XX})_{XX} \\ &\quad + \frac{H_2}{\eta^2}\left(U_{TT} - \frac{H_1}{H_2}U_{XX}\right)_{TTXX} - \frac{H_2\gamma^2}{\eta^2}\left(U_{TT} - \frac{H_1}{H_2}U_{XX}\right)_{XXXX}. \end{aligned} \quad (4.7)$$

Eeldades, et lahend on harmooniline laine $U(X, T) = \hat{U}e^{i(kX - \omega T)}$ ja asendades see lineariseeritud valemisse (4.7) saame dispersiooniseose

$$\begin{aligned} \omega^2 &= \left(1 - \frac{A_1A_2}{\eta^2}\right)k^2 - H_2(\omega^2 - \frac{H_1}{H_2}k^2)k^2 \\ &\quad + \frac{1}{\eta^2}(\omega^2 - k^2)(\omega^2 - \gamma^2k^2) + \frac{H_2}{\eta^2}(\omega^2 - \frac{H_1}{H_2}k^2)(\omega^2 - \gamma^2k^2)k^2. \end{aligned} \quad (4.8)$$

See on kujutatud joonisel 4.1, kus on parameetrid valitud sellised, et kõik karakteristikud kiirused selgelt avalduksid. Antud juhul tekib kaks haru – vasakpoolsel joonisel algab alumine

haru nullpunktist ja seda nimetatakse akustiliseks haruks, ülemine haru algab sageduselt η ja seda nimetatakse optiliseks haruks [6]. Katkendjoon tähistab mõlemal joonisel dispersioonita juhtu, kus kõik lainepikkused levivad sama kiirusega ja lainepikkuse ning sageduse vahel on lineaarne seos $\omega = c_0 k$. Parempoolsel joonisel on punktiiriga antud asümptootilised kiirused. Akustiline haru algab kiiruselt $\sqrt{1 - A_1 A_2 / \eta^2}$ ja läheneb lainepikkuse vähendes kiirusele γ . Optiline haru algab lõpmatuselt ja läheneb kiirusele $\sqrt{H_1 / H_2}$. Kui harmooniline laine on kujul $\sin(kx - \omega t)$ ja $k \rightarrow 0$ korral läheneb ω nullist erinevale väärtusele, siis lahend on $\sin(\omega t)$. See tähendab, et väga suurte lainepikkuste korral ei teki enam laine levikut – lahend ei sõltu enam ruumi koordinaadist x vaid ainult ajast t [26].



Joonis 4.1: Dispersiooniseos (4.8) parameetritele $H_1 = 0,2$, $H_2 = 0,1$, $A_1 = A_2 = 0,7$, $\gamma = 0,4$, $\eta = 1$. Faasikiirus on antud valemiga $v_f = \omega/k$, kus ω on leitud dispersiooniseosest

5. Pikilaine mudeli numbriline lahendamine

Järgnevalt uurime müelineeritud aksonis leviva pikilaine võrrandit (4.6) lähemalt. Eesmärk on leida, kuidas on laine levi mõjutatud erinevatest parameetritest. Võrrandisüsteemi (5.3) lahendamiseks kirjutati Pythonis programm, mis kasutab ulatuslikult SciPy paketti [27], lahendusmeetod kasutab SciPy Runge-Kutta neljandat järku (globaalne viga) meetodit [28]. Arvutused on tehtud Tallinna Tehnikaülikooli teadusarvutuste keskuse (HPC – *High Performance Computing*) klastris.

5.1. Numbriline skeem

Võrrandi lahendamiseks kasutame pseudospektraalmeetodit [29], mis põhineb Fourier teisenduse \mathcal{F} omadusel

$$\frac{\partial^n}{\partial X^n} U(X, T) = \mathcal{F}^{-1} [(ik)^n \mathcal{F}[U(X, T)]], \quad (5.1)$$

kus $i^2 = -1$ ja k on lainearv. Idee on esitada osatuletistega võrrandi ruumituletised seose (5.1) kaudu. Nii jäävad esialgsesse võrrandisse ainult tuletised aja järgi ja siis saab iga punkti X_0 kohta lahendada hariliku diferentsiaalvõrrandi. Ruumiline seotus kandub edasi Fourier teisendusega ruumituletiste võtmise kaudu.

Kuna võrrand (4.5) sisaldab ka neljandat järku segaosatuletist, siis võtame kasutusele uue muutuja $\Gamma = U - H_2 U_{XX}$ [7] ja kasutades Fourier teisenduse omadusi leiame seosed

$$\begin{aligned} \mathcal{F}[\Gamma(X_0, T)] &= \mathcal{F}[U(X_0, T)] + H_2 k^2 \mathcal{F}[U(X_0, T)] \quad \Rightarrow \\ U(X_0, T) &= \mathcal{F}^{-1} \left[\frac{\mathcal{F}[\Gamma(X_0, T)]}{1 + H_2 k^2} \right], \quad \frac{\partial^n}{\partial X^n} U(X_0, T) = \mathcal{F}^{-1} \left[\frac{(ik)^n \mathcal{F}[\Gamma(X_0, T)]}{1 + H_2 k^2} \right]. \end{aligned} \quad (5.2)$$

Nüüd saame süsteemi (4.6) kirjutada

$$\begin{aligned} \Gamma_T(X, T) &= \Theta(X, T), \\ \Theta_T(X, T) &= (1 + PU + QU^2)U_{XX} + (P + 2QU)U_X^2 - H_1 U_{XXXX} + A\Phi_X, \\ \Phi_T(X, T) &= \Lambda(X, T), \\ \Lambda_T(X, T) &= \gamma^2 \Phi_{XX} - \eta^2 \Phi - A_2 U_X, \end{aligned} \quad (5.3)$$

kus U ja tema ruumituletised on igal pool asendatud seostega (5.2) ning Φ tuletised analoogiliselt valemiga (5.1). See süsteem tuleb lahendada iga vaadeldava punkti jaoks. Punktide arvu tähistame n_x .

Kuna süsteem lahendatakse numbriliselt, siis ruumituletiste leidmiseks tuleb kasutada diskreetset Fourier teisendust (DFT). Olgu perioodilise funktsiooni $U(X, T)$ n_x punkti teada ühtlasel võrgul $0 \leq X \leq 2\pi$, tähistame $U(2\pi n/n_x, T) = U_n(T)$, kus $n = 0, 1, \dots, n_x$. Sellisel juhul on

DFT defineeritud [29]

$$\hat{U}(k, T) = \mathcal{F}[U(X, T)] = \sum_{n=0}^{n_x-1} U_n(T) e^{-ik \cdot 2\pi n/n_x}. \quad (5.4)$$

Siit on näha, et k jaoks mõistlike väärtuste vahemik on näiteks $[-n_x/2, n_x/2)$, sest $e^{-ik \cdot 2\pi n/n_x}$ on k suhtes n_x -perioodiline. Seetõttu arvutatakse SciPy paketis DFT väärtuste jaoks

$$k = -\frac{n_x}{2}, -\frac{n_x}{2} - 1, \dots, -1, 0, 1, \dots, \frac{n_x}{2} - 1.$$

Kui funktsioon $U(X, T)$ on antud lõigul $0 \leq X \leq 2\pi n_{2\pi}$, siis tuleb k skaleerida ja kasutada $K = k/n_{2\pi}$.

5.1.1. Alg- ja ääritingimused

Kuna Fourier teisendus eeldab perioodilist funktsiooni, siis ka seos (5.1) eeldab, et laine U on ruumi koordinaadi X suhtes perioodiline [29]. Seega saab selle meetodiga võrrandit lahendada ainult perioodiliste ääritingimustega $U(a) = U(b)$, kus a ja b on vastavalt algus- ja lõpppunkt.

On näidatud, et Boussinesq tüüpi võrranditele saab leida kaasaliikivas koordinaadistikus sech^2 tüüpi lahendi [23] ja seda on näidatud ka ilma müeliini mikrostruktuurita iHJ (4.3) jaoks [30]. Seepärast kasutame kõikides arvutustes järgmisi algtingimusi

$$\begin{aligned} U(X, 0) &= A_0 \text{sech}^2(B_0(X - \pi n_{2\pi})), & U_T(X, 0) &= 0, \\ \Phi(X, 0) &= 0, & \Phi_T(X, 0) &= 0. \end{aligned} \quad (5.5)$$

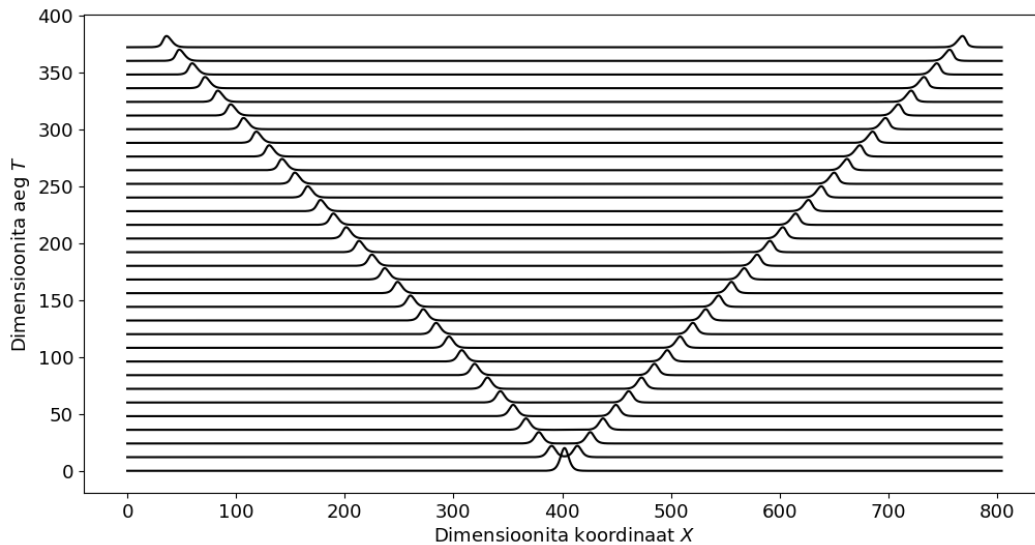
Laine algkiirus on null $U_T(x, 0) = 0$ ja seega jaguneb esialgne pulss kaheks osaks – üks liigub paremale ja teine vasakule, joonis 5.1. Kuna laine algkiirus on null, siis võib eeldada, et müeliinikihi mõju alguses puudub. Selleks, et uurida lainelevi, peab vaadeldav ruumi piirkond olema piisavalt pikk, et kumbki laine ei jõuaks otspunktideni, sest perioodiliste ääritingimuste tõttu hakkaks tekkima interaktsioonid lainete vahel.

Kõiki järnevaid arvutusi võrreldakse algparameetritega tehtud arvutustega, mis on antud tabelis 5.1. Need parameetrid on võetud võrdluse huvides artikli [1] eeskujul. Maksimaalne lubatud suhteline ja absoluutne viga on vastavalt ϵ_r ja ϵ_a . Arvutused tehakse kuni ajasammuni $T = 360$, salvestatakse iga täisarvulise aja tagant ja n_x , $n_{2\pi}$ on vastavad võrgu parameetrid.

Tabel 5.1: Arvutuste algparameetrid

(a) Süsteemi (5.3) parameetrid							
P	Q	H_1	H_2	A_1	A_2	γ	η
0.01	0.005	0.2	0.2	0.2	0.2	1	1
(b) Numbriline skeem				(c) Algtingimused			
n_x	$n_{2\pi}$	T	ϵ_r	ϵ_a	A_0	B_0	
2^{12}	128	360	10^{-10}	10^{-12}	1	0.2	

Sellistel tingimustel on näitlik lahend esitatud joonisel 5.1. Edasises analüüsis vaatame ainult vaskule levivat lahendit.



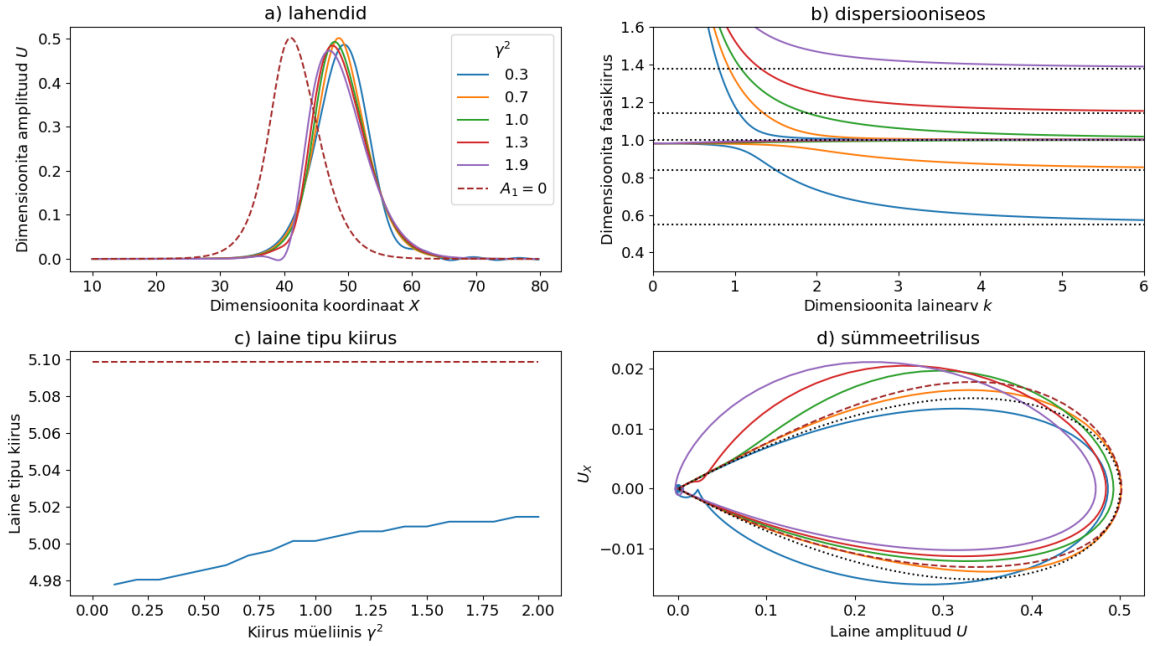
Joonis 5.1: Võrrandi (4.6) näidislahend algtingimustega (5.5) ja algparameetritega 5.1. Iga must joon näitab arvutatud lahendit ühel ajahetkel.

5.2. Lahendi sõltuvus parameetrist γ^2

Järgnevalt on ülaltoodud tingimustel lahendatud iHJ võrrand, millele on lisatud mikrostruktuuri mõju (4.6). Selles süsteemis on γ mikrostruktuuri ϕ jaoks laine kiiruse rollis. Lahendit iseloomustavad graafikud on antud joonisel 5.2 valitud γ väärtuste jaoks ajahetkel $T = 360$. Arvutused on teostatud γ^2 väärtustega lõigul $[0,1; 2]$ sammuga 0,1. Kõik laineprofilid (joonis 5.2a) on pisut erinevad ja parameetril γ on selge mõju lahendile.

Laine kiirus. Joonise 5.2c tegemiseks on igal täisarvulisel ajahetkel leitud laine maksimaalse väärtuse koordinaat x_i ja selle muutumise kiirus on leitud teist järku lõplike vahede meetodiga $\dot{x}_i = (x_{i+1} - x_{i-1})/2$, kus alaindeks on ajahetk. Jooniselt on näha, et laine tipu kiirus kasvab kui γ^2 kasvab, aga absoluutväärtuselt on muutused väga väikesed. Mikrostruktuuri lisamine aeglustab laine levikut.

Dispersioon. Jooniselt 5.2b on näha, et kui $\gamma < \sqrt{H_1/H_2}$, antud juhul $H_1/H_2 = 1$, siis on γ akustilise haru asümptootiliseks kiiruseks ning optilise haru jaoks on see $\sqrt{H_1/H_2}$. Kui $\gamma > \sqrt{H_1/H_2}$, siis läheneb γ -le optiline haru, samas kui akustiline haru läheneb kiirusele $\sqrt{H_1/H_2}$. Punktiiridega on antud vastavad asümptootilised kiirused arvutatud väärtuste jaoks. Ka laineprofil (joonis 5.2a võrrelda sinist ja lillat lahendit) näitab, et väikeste $\gamma^2 < 1$ väärtuste korral tekivad võnkumised põhipulsi taha ja suurte väärtuste $\gamma^2 > 1$ korral ette. Väikesed lainepikkused levivad põhipulsist vastavalt kas kiiremini või aeglasemalt. Kuna sech^2 -tüüpi algtingimus koosneb peasjalikult suurtest lainepikkustest, siis on loogiline, et põhipulss püsib koos ja laine tipu kiirus on vähe mõjutatud parameetrist γ .



Joonis 5.2: Võrrandi (4.6) lahendi sõltuvus parameetrist $\gamma^2 = 0,1; 0,2; \dots; 2$, algparameetrid on antud tabelites 5.1. Pruun katkendjoon on kõigil joonistel ilma mikrostruktuurita juht, $A_1 = 0$.

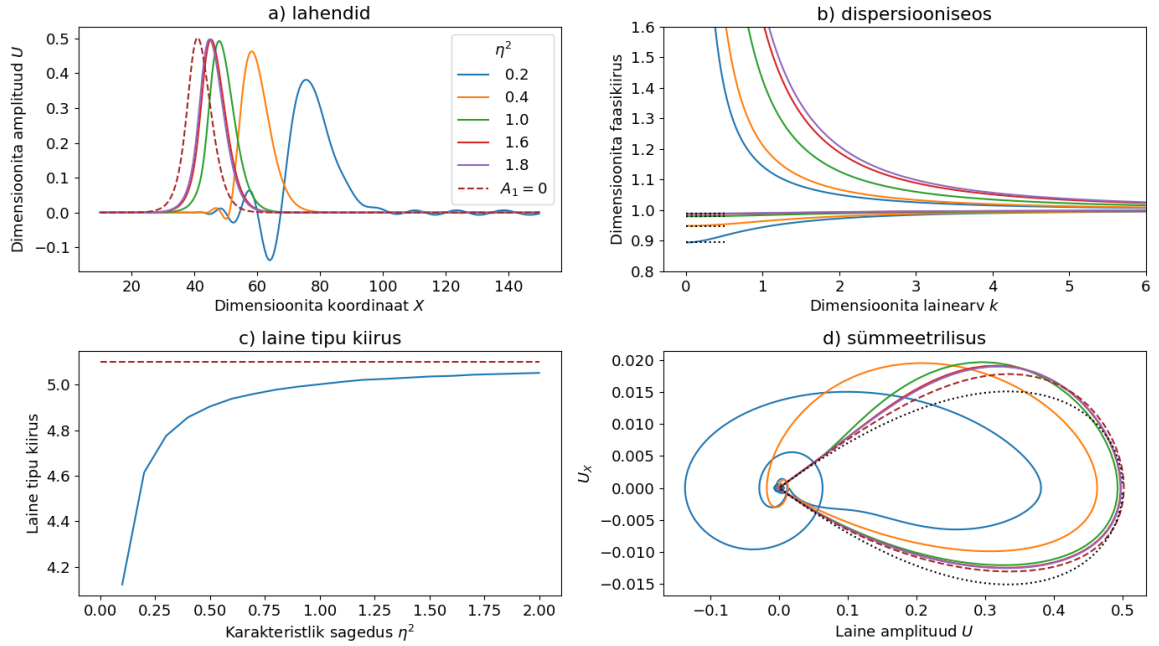
Mittelineaarsus. Joonis 5.2d illustreerib pulsi sümmeetrilisust – mida suurem on U_X absoluutväärtuselt seda järsemalt pulss kasvab/kahaneb. Must punktiir vastab sech^2 -tüüpi algtingimusele. On näha, et γ mõjutab laine sümmeetrilisust, $\gamma^2 = 0,3$ korral ei ole laine ettepoole kaldu nagu teistel juhtudel ja ka võrdlusjuhul $A_1 = 0$. Teistel juhtudel muutub pulss seda ebasümmeetrilisemaks mida suuremaks saab γ^2 . Samuti on näha, et laine amplituud, maksimaalne U väärtus, kasvab lõigul $\gamma^2 \in [0,3; 0,7]$ ja edasi hakkab kahanema. Spiraalid ja võnkumised $U = 0$ ümbruses näitavad võnkumisi pulsi ees ja taga – kahaneva amplituudiga siinuse graafik oleks $U-U_X$ teljestikus spiraal.

5.3. Lahendi sõltuvus parameetrist η^2

Müeliinikihi karakteristliku sageduse η jaoks on arvutused tehtud lõigul $\eta^2 \in [0,1; 2]$ sammuga 0,1. Valitud väärtuste jaoks on lahendid antud joonisel 5.3a ajahetkel $T = 360$, on selge, et parameeter η mõjutab oluliselt lahendi kuju.

Laine kiirus. Joonisel 5.3c on laine tipu kiiruse muutused suuremad kui parameetri γ korral. Väärtuse η^2 kasvades läheneb laine tipu kiirus aina enam mikrostruktuurita juhule. Väikeste $\eta^2 < 0,5$ väärtuste korral on muutused väga palju järsemad kui suuremate korral.

Dispersioon. Joonisel 5.3b on punktiiriga märgitud suurte lainepikkuste faasikiiruse piir $\sqrt{1 - A_1 A_2 / \eta^2}$. Parameetri η^2 kasvades läheneb see piir ühele ja antud juhul, kus $\gamma = \sqrt{H_1 / H_2} = 1$, läheneb akustiline haru dispersioonita juhule, kus kõik lainepikkused liiguvad



Joonis 5.3: Võrrandi (4.6) lahendi sõltuvus parameetrist $\eta^2 = 0,1; 0,2; \dots; 2$, algparameetrid on antud tabelites 5.1. Pruun katkendjoon on kõigil joonistel ilma mikrostruktuurita juht, $A = 0$.

sama kiirusega. Seega väike η aeglustab peamiselt suurte lainepikkuste kiiruseid ja seetõttu on ka lahend märgatavalt erinev – põhiosa sech^2 -tüüpi pulsist moodustavad suured lainepikkused. Optiline haru läheneb endiselt kiirusele $\sqrt{H_1/H_2}$, aga seda aeglasemalt mida suurem on η^2 .

Mittelineaarsus. Jooniselt 5.3d tundub, et kuju erinevused on peamiselt põhjustatud spiraalidest ehk dispersioonist, aga põhiosa kõverused tunduvad väga sarnased. Seega parameetri η efekt mittelineaarsusele on väike.

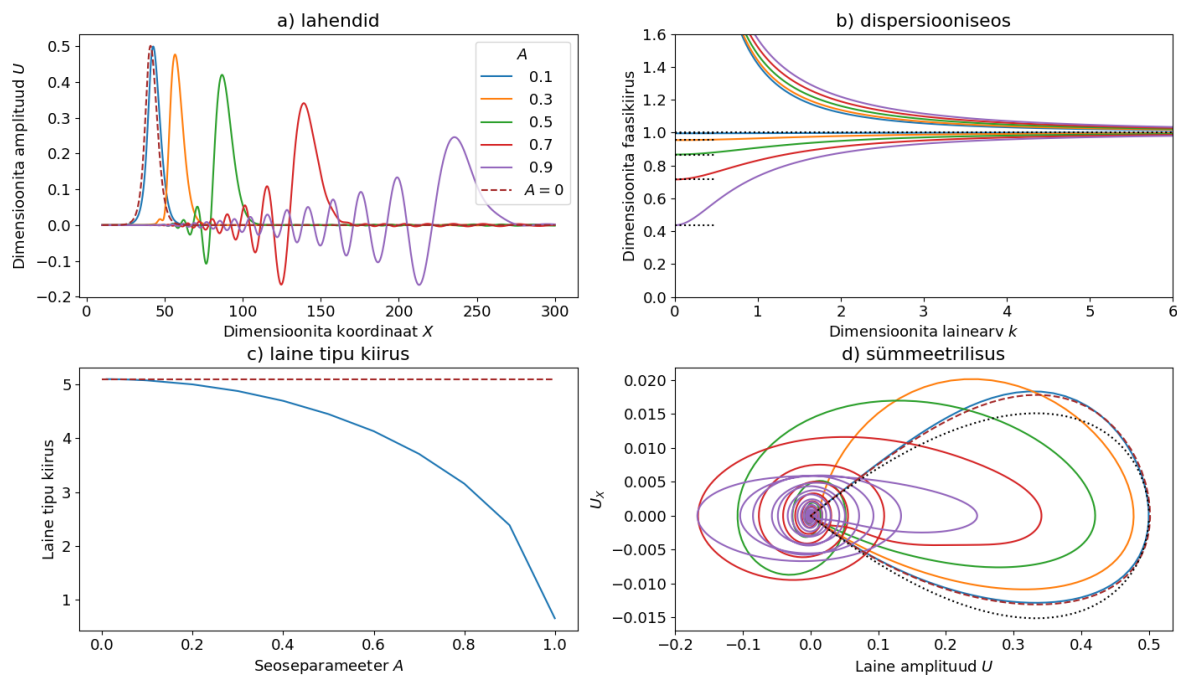
Üldiselt paistab, et η kasvades läheneb lahend igas aspektis mikrostruktuurita juhule.

5.4. Lahendi sõltuvus seoseparameetritest A_1 ja A_2

Antud töös käsitleme seoseparameetreid A_1 ja A_2 ühe parameetrina, $A = A_1 = A_2$, sest see lihtsustab analüüsi. Arvutused on tehtud lõigul $[0,01; 0,09]$ sammuga 0,01 ja lõigul $[0,1; 1]$ sammuga 0,1. Kui $A_1 A_2 > \eta$ muutub lahend ebastabiilseks, ka dispersiooniseos (4.8) viitab, et $A_1 A_2 \leq \eta$. Valitud väärtuste jaoks on lahendid antud joonisel 5.4a. Põhiline mõju on taas dispersioonile.

Laine kiirus. Joonisel 5.4c on laine tipu kiirus tugevas sõltuvuses seoseparameetrist. Parameetri A kasvades hakkab laine tipu kiirus aina kiiremini kahanema. Laine põhipulss koosneb suurtest lainepikkustest ja dispersiooniseosest on ka näha, kuidas piirkiirus väheneb (joonis 5.4b) seda kiiremini, mida suurem on A .

Dispersioon. Jooniselt 5.4b on näha, et seoseparameetril A on kõige olulisem mõju suurtele



Joonis 5.4: Võrrandi (4.6) lahendi sõltuvus seoseparameetrist $A = 0,01; 0,02; \dots; 0,09; 0,1; 0,2; \dots; 1$, algparameetrid on antud tabelites 5.1. Pruun katkendjoon on kõigil joonistel ilma mikrostruktuurita juht, $A_1 = 0$.

lainepikkustele, mille kiiruse piir on $\sqrt{1 - A_1 A_2 / \eta^2}$. Ka lahendi graafikutelt on näha, et laine põhiosa, mis koosneb suurtest lainepikkustest, liigub aeglasemalt ja lühikesed lainepikkused liiguvad kiiremini pulsi ette. Parameetri $A = 0,9$ korral on hästi näha, kuidas vahetult põhipulsi ees olevate võnkumiste nullkohad on üksteisest kaugemal, kui kaugemale levinud võnkumistel – väikesed lainepikkused levivad kiiremini. Optilisele harule on mõju sarnane nagu η korral – suuremate väärtuste korral läheneb see $\sqrt{H_1 / H_2}$ -le aeglasemalt, aga efekt on palju väiksem. Samas akustilist haru mõjutab A rohkem.

Mittelineaarsus. Jooniselt 5.4d paistab, et sarnaselt karakteristikule sagedusele η ei muutu põhipulsi sümmeetrilisus oluliselt. Kõverused on väga sarnased ja kuju moonutavad peamiselt spiraalid ehk dispersioon.

6. Kokkuvõte

Klassikaline elektrofüsioloogia kirjeldab hästi elektrilise signaali tekkimist ning levikut närvirakkudes, mis põhineb Hodgkini ja Huxley eksperimentidel ja välja pakutud mudelil [11]. Samas on mõõdetud ka teisi efekte, mille tekkimine ei ole ühest kindlat tunnustatud seletust leidnud. Ka raamatus [6] on antud erinevaid võimalikke tekkemehanismide ja modelleerimise osas on kasutatud erinevaid võrrandite seoseliikmeid. Siiski vajavad need mehansmid eksperimentaalset kinnitust. Lisaks arendatakse ka alternatiivset teooriat, mille alusepanijaks on Heimburg ja Jackson [19]. Nemat tuginevad termodünaamikale [31] ja pakuvad välja, et aktsioonipotentsiaali põhikomponent on mehaaniline pikilaine aksoni membraanis. Kuid ei paista, et see oleks leidnud laiemat tunnustust.

Samas on Heimburgi ja Jacksoni välja pakutud pikilaine mudel, kuhu on lisatud üks täiendav liige [21], hea ning on võetud siin töös alusvõrrandiks (4.3). Kuna iHJ (4.3) saab võrrelda Mindlini mikrostruktuuriga (4.4), siis võib öelda, et seal mudelis on arvestatud lipiid kaksikkihi struktuuriga. Analoogia põhjal võib juurde lisada veel ühe võrrandi [1], mis arvestab müeliinikihi mõju pikilainele ja saadakse võrrandid (4.5).

Pseudospektraalmeetodiga [29] on võrrandid (4.6) erinevate parameetrite korral lahendatud. Joonistelt 5.2a, 5.3a ja 5.4a on näha, et kõik kolm parameetrit mõjutavad lahendit – laineprofiilid minimaalse ja maksimaalse arvutatud väärtusega on selgelt erinevad. Seega on müeliinikihil oluline mõju laine levikule. Peamised erinevused on laine tipu kiirus, põhipulsi laius ja teatud lainepikkuste kiirem levimine, kõik need on seostatavad dispersiooniga. Oluline on märkida, et siin töös on kasutatud parameetreid dimensioonita kujul ja vahemikud on valitud ühe ümber, sest eesmärk oli leida millised lahendid on matemaatiliselt võimalikud. Reaalsed parameetrite vahemikud, mida uurida, tuleb leida eksperimentaalselt. Samuti tuleb katseandmetest valideerida sellise lähenemise õigsust, kas Mindlini mikrostruktuuri analoogia on antud juhul õigustatud.

A. Lisad

A.1. Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Mikk Kruusalu,

1. Annan Tallinna Tehnikaülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose “Mehaanilise laine levi modelleerimine müelineeritud aksonis”, mille juhendaja on Tanel Peets,
 - 1.1 reprodutseerimiseks lõputöö säilitamise ja elektroonse avaldamise eesmärgil, sh Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogusse lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
 - 1.2 üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tallinna Tehnikaülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogu kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. Olen teadlik, et käesoleva lihtlitsentsi punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest ning muudest õigusaktidest tulenevaid õigusi.

17.05.2024

Tänuavaldused

Autor tänab oma juhendajaid Tanel Peetsi ja Kert Tamme hea suunamise, sõbraliku suhtumise, asjalike arutelude ja kommentaaride eest. Eesti Teadusagentuuri projekt PRG 1227 aitas oluliselt kaasa töö valmimisse igakuise stipendiumiga ning kattis HPC klatri kasutamisega seotud kulud.

Kasutatud kirjandus

- [1] Tamm, K., Peets, T. ja Engelbrecht, J. „Mechanical Waves in Myelinated Axons“. *Biomech Model Mechanobiol* 21.4 (2022), lk. 1285–1297. DOI: 10.1007/s10237-022-01591-4.
- [2] Mindlin, R. D. „Micro-Structure in Linear Elasticity“. *Arch. Rational Mech. Anal.* 16.1 (1964), lk. 51–78. DOI: 10.1007/BF00248490.
- [3] Herculano-Houzel, S. „The Human Brain in Numbers: A Linearly Scaled-up Primate Brain“. *Front Hum Neurosci* 3 (2009), lk. 31. DOI: 10.3389/neuro.09.031.2009.
- [4] Ermentrout, G. B. ja Terman, D. H. *Mathematical Foundations of Neuroscience*. Kõide 35. Interdisciplinary Applied Mathematics. New York, NY: Springer New York, 2010. DOI: 10.1007/978-0-387-87708-2.
- [5] Koppel, A. *Sclerosis multiplex (MS)*. Arst.ee. URL: <https://arst.ee/haigused-ja-seisundid/sclerosis-multiplex-ms/> (vaadatud 08.05.2024).
- [6] Engelbrecht, J., Tamm, K. ja Peets, T. *Modelling of Complex Signals in Nerves*. Cham: Springer International Publishing, 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-75039-8.
- [7] Peets, T. ja Tamm, K. „Mathematics of Nerve Signals“. Teoses: *Applied Wave Mathematics II: Selected Topics in Solids, Fluids, and Mathematical Methods and Complexity*. Toim. A. Berezovski ja T. Soomere. Mathematics of Planet Earth. Cham: Springer International Publishing, 2019, lk. 207–238. DOI: 10.1007/978-3-030-29951-4_10.
- [8] Debanne, D., Campanac, E., Bialowas, A., Carlier, E. ja Alcaraz, G. „Axon Physiology“. *Physiological Reviews* 91.2 (2011), lk. 555–602. DOI: 10.1152/physrev.00048.2009.
- [9] Sanders, F. K. ja Hardy, A. C. „The Thickness of the Myelin Sheaths of Normal and Regenerating Peripheral Nerve Fibres“. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B - Biological Sciences* 135.880 (1948), lk. 323–357. DOI: 10.1098/rspb.1948.0015.
- [10] Tomassy, G. S., Berger, D. R., Chen, H.-H., Kasthuri, N., Hayworth, K. J., Vercelli, A., Seung, H. S., Lichtman, J. W. ja Arlotta, P. „Distinct Profiles of Myelin Distribution Along Single Axons of Pyramidal Neurons in the Neocortex“. *Science* 344.6181 (2014), lk. 319–324. DOI: 10.1126/science.1249766.
- [11] Hodgkin, A. L. ja Huxley, A. F. „A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve“. *The Journal of Physiology* 117.4 (1952), lk. 500–544. DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764.
- [12] Fields, R. D. „Myelin—More than Insulation“. *Science* 344.6181 (2014), lk. 264–266. DOI: 10.1126/science.1253851.
- [13] Coombes, S. ja Wedgwood, K. C. A. *Neurodynamics: An Applied Mathematics Perspective*. Kõide 75. Texts in Applied Mathematics. Cham: Springer International Publishing, 2023. DOI: 10.1007/978-3-031-21916-0.

- [14] Terakawa, S. „Potential-Dependent Variations of the Intracellular Pressure in the Intracellularly Perfused Squid Giant Axon.“ *The Journal of Physiology* 369.1 (1985), lk. 229–248. DOI: 10.1113/jphysiol.1985.sp015898.
- [15] Yang, Y., Liu, X.-W., Wang, H., Yu, H., Guan, Y., Wang, S. ja Tao, N. „Imaging Action Potential in Single Mammalian Neurons by Tracking the Accompanying Sub-Nanometer Mechanical Motion“. *ACS Nano* 12.5 (2018), lk. 4186–4193. DOI: 10.1021/acsnano.8b00867.
- [16] Tasaki, I. „A Macromolecular Approach to Excitation Phenomena: Mechanical and Thermal Changes in Nerve during Excitation“. *Physiol Chem Phys Med NMR* 20.4 (1988), lk. 251–268.
- [17] Abbott, B. C., Hill, A. V. ja Howarth, J. V. „The Positive and Negative Heat Production Associated with a Nerve Impulse“. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B - Biological Sciences* 148.931 (1958), lk. 149–187. DOI: 10.1098/rspb.1958.0012.
- [18] Heimburg, T. ja Jackson, A. D. „On the Action Potential as a Propagating Density Pulse and the Role of Anesthetics“. *Biophys. Rev. Lett.* 02.01 (2007), lk. 57–78. DOI: 10.1142/S179304800700043X.
- [19] Heimburg, T. ja Jackson, A. D. „On Soliton Propagation in Biomembranes and Nerves“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102.28 (2005), lk. 9790–9795. DOI: 10.1073/pnas.0503823102.
- [20] Petrov, A. G. „Electricity and Mechanics of Biomembrane Systems: Flexoelectricity in Living Membranes“. *Analytica Chimica Acta* 568.1-2 (2006), lk. 70–83. DOI: 10.1016/j.aca.2006.01.108.
- [21] Engelbrecht, J., Tamm, K. ja Peets, T. „On Mathematical Modelling of Solitary Pulses in Cylindrical Biomembranes“. *Biomech Model Mechanobiol* 14.1 (2015), lk. 159–167. DOI: 10.1007/s10237-014-0596-2.
- [22] Berezovski, A. ja Ván, P. „Instead of Introduction“. Teoses: *Internal Variables in Thermoelasticity*. Köide 243. Cham: Springer International Publishing, 2017, lk. 1–18. DOI: 10.1007/978-3-319-56934-5_1.
- [23] Christov, C. I., Maugin, G. A. ja Porubov, A. V. „On Boussinesq’s Paradigm in Nonlinear Wave Propagation“. *Comptes Rendus. Mécanique* 335.9-10 (2007), lk. 521–535. DOI: 10.1016/j.crme.2007.08.006.
- [24] Olver, P. J. *Introduction to Partial Differential Equations*. Undergraduate Texts in Mathematics. Cham: Springer International Publishing, 2014. DOI: 10.1007/978-3-319-02099-0.
- [25] Engelbrecht, J., Pastrone, F., Braun, M. ja Berezovski, A. „Hierarchies of Waves in Nonclassical Materials“. Teoses: *Universality of Nonclassical Nonlinearity*. Toim. P. P. Delsanto. New York, NY: Springer New York, 2006, lk. 29–47. DOI: 10.1007/978-0-387-35851-2_3.
- [26] Graff, K. F. *Wave Motion in Elastic Solids*. New York: Dover publications, 1991.

- [27] Virtanen, P. *et al.* „SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python“. *Nat Methods* 17.3 (2020), lk. 261–272. DOI: 10.1038/s41592-019-0686-2.
- [28] Dormand, J. ja Prince, P. „A Family of Embedded Runge-Kutta Formulae“. *Journal of Computational and Applied Mathematics* 6.1 (1980), lk. 19–26. DOI: 10.1016/0771-050X(80)90013-3.
- [29] Salupere, A. „The Pseudospectral Method and Discrete Spectral Analysis“. Teoses: *Applied Wave Mathematics: Selected Topics in Solids, Fluids, and Mathematical Methods*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009, lk. 301–334. DOI: 10.1007/978-3-642-00585-5.
- [30] Peets, T., Tamm, K., Simson, P. ja Engelbrecht, J. „On Solutions of a Boussinesq-type Equation with Displacement-Dependent Nonlinearity: A Soliton Doublet“. *Wave Motion* 85 (2019), lk. 10–17. DOI: 10.1016/j.wavemoti.2018.11.001.
- [31] Andersen, S. S. L., Jackson, A. D. ja Heimburg, T. „Towards a Thermodynamic Theory of Nerve Pulse Propagation“. *Progress in Neurobiology* 88.2 (2009), lk. 104–113. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.03.002.