



TAMPEREEN TEKNILLINEN YLIOPISTO  
TAMPERE UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

KERTTU SEPPÄLÄ  
FMRI-DATAN KOHERENSSIANALYYSIN KEHITTÄMINEN  
SEMANTTISEN VIRITTÄMISEN KOEASETELMAAN

Diplomityö

Tarkastaja: professori Jari Hyttinen  
Tarkastaja ja aihe hyväksytty  
Tieto- ja sähkötekniikan tiedekunta-  
neuvoston kokouksessa 14. tammi-  
kuuta 2015

## TIIVISTELMÄ

**KERTTU SEPPÄLÄ:** fMRI-datan koherenssianalyysin kehittäminen semanttisen virittämisen koeasetelmaan  
Tampereen teknillinen yliopisto  
Diplomityö, 67 sivua  
Joulukuu 2015  
Sähkötekniikan koulutusohjelma  
Pääaine: Lääketieteellinen tekniikka  
Tarkastaja: professori Jari Hyttinen

Avainsanat: Koherenssianalyysi, semanttinen virittäminen, fMRI

Toiminnallinen magneettikuvaus (fMRI) kartoittaa ihmisaivojen eri kognitiivisiin toimintoihin käytäviä alueita. Analysoidun datan perusteella päätellään aivoista tehtävään osallistuva alue, jota verrataan jo aiemmin tunnistettuihin alueisiin, Broadmanin alueet lienevät tunnetuimmat. Aivoalueita tunnetaan jo kattavasti.

Tehtäviin osallistuvien aivoalueiden välistä vuorovaikutusta ei kuitenkaan tunneta yhtä hyvin. Kaksi tehtävän aktivoimaa aluetta saattaa olla yhteydessä toisiinsa joko suoraan tai kolmannen, ehkä useammankin aivoalueen välityksellä. Tutkimusmenetelmäkään yhteyksien analysoimiseksi ei ole vakiintunut. Otaniemen Aivotutkimusyksikössä O.V. Lounasmaa -laboratoriossa kehitetään erästä koherenssiin perustuvaa yhteysanalyysimenetelmää, jonka käyttämisen tietotaito katosi kehittäjän lähdettyä laboratoriosta.

Tämän työn tarkoituksena on tuoda koherenssiin perustuvan yhteysanalyysimenetelmän tietotaito laboratorion käyttöön uudelleen. Matlabilla koodatut yhteysanalyysimenetelmän koodit etsitään ja niiden käyttö opetellaan uudelleen. Koodit järjestetään loogiseksi kokonaisuudeksi, kommentoidaan yksityiskohtaisesti ja sisältö muokataan helppokäyttöiseksi. Jatkokehityksenä koherenssianalyysimenetelmää kehitetään neljällä lisäyksellä ja optimoinnilla, jotka vähentävät mitatun datan häiriötä merkittävästi, helpottavat parametrien arvojen määrittämistä ja vähentävät noin 80 %:a ketjun läpilaskuaikaa. Lisäksi tämä työ kirjoitetaan hyvin yksityiskohtaisesti ketjun dokumentoinniksi.

Kehitystyötä ja kehitetyllä menetelmällä analysointia varten laboratoriosta annetaan analysoimatta jäänyt semanttista virittämistä tutkiva fMRI-data. Semanttinen virittäminen on ilmiö, joka syntyy aivojen käsitellessä merkityksellisesti eli semanttisesti toisiinsa liittyviä sanoja: semanttisesti toisiinsa liittyvien sanojen prosessointi on liittymättömiä sanoja nopeampaa. Klassisesti semanttista virittymistä tutkitaan sana- tai kuvaparien avulla, mutta tässä kokeessa koehenkilöt lukevat neljän sanan semanttisesti toisiinsa liittyviä ja liittymättömiä substantiivisanalistoja.

Data esikäsitellään ja aktivaatioanalyysillä osoitetaan soveltuvuus yhteysanalyysiä varten. Yhteydet lasketaan sekä koko pään kattavasti noin 1800 solmupisteen välillä että 77 AAL-parsellaatiota (Automated Anatomical Labeling) vastaavien alueiden välillä. Tulokset osoittavat koko aivojen, myös oikean aivopuoliskon, osallistuvan kielellisen informaation käsittelemiseen.

## ABSTRACT

**KERTTU SEPPÄLÄ:** Improving fMRI data coherence analysis method for researching semantic priming

Tampere University of Technology

Master of Science Thesis, 67 pages

December 2015

Master's Degree Programme in Electrical Engineering

Major: Biomedical Engineering

Examiner: Professor Jari Hyttinen

Keywords: Coherence analysis, priming, fMRI

Functional Magnetic Resonance Imaging is a technique used for mapping different areas participating in a cognitive task in a human brain. Based on measured and analyzed data, the activated areas can be found and compared with already known and recognized areas, of which the most commonly known are probably the Broadman's areas.

Alternatively, the interactions between the areas participating to a task are uncharted territory. Two areas activated during a task may interact directly or via the third or even more areas. Even though some research has been done a standard method for investigating these interactions does not exist. O.V. Lounasmaa -laboratory has been developing a connectivity analysis method based on coherence, but unfortunately the knowhow of the analysis disappeared when the developer left the laboratory.

The aim of this Master's thesis is to recover this knowhow for the laboratory by utilizing the existing Matlab based codes that form the coherence analysis. These codes are gathered and their purpose is determined: Further they are organized as a logical set, commented in details and the content is modified to be more easy to use. The coherence analysis chain is developed further by four means of optimization and additions that decrease the artifacts of the measured data, facilitate optimizing the values of parameters and decrease the total time of calculation by 80 %. In addition this thesis work provides detailed documentation of the coherence analysis chain.

The developed coherence analysis chain is applied to fMRI data that has been measured in the same laboratory earlier in order to research semantic priming. Semantic priming is a linguistic effect: the processing is quicker for semantically related words compared to unrelated words. Classic methods use pairs of words or pictures for researching the priming effect, but in this data the test subjects have been recorded reading semantically related and unrelated list of words that consist of four substantives.

The data is preprocessed, and the activation analysis is applied to prove the validity of the data for coherence analysis. The connections are analyzed by the laboratory's connectivity analysis method and they are calculated both between 1800 nodes within a grid and between areas forming AAL-parcellation. The results demonstrate the whole brain, including the right hemisphere, participation for processing linguistic data.

## ALKUSANAT

Tämä opinnäyte työ on tehty O. V. Lounasmaa -laboratorion Aivotutkimusyksikössä, jossa data tarvitsi analysoijaa ja analysointiketju kehittäjää. Vaikka mitattu fMRI-data tutkii semanttista virittämistä ennen tutkimattomalla tavalla, se oli silti unohtunut pölytymään laboratorion kovalevyille. Yhteyksiä eri aivoalueiden välillä tutkiva analysointimenetelmä oli kehitetty jo aikaisemmin, mutta pääkehittäjän lähdettyä laboratoriosta myös tietotaito katosi. Nämä kaksi asiaa yhdistämällä saatiin mielenkiintoinen ja koko tutkimusryhmää hyödyttävä diplomityö. Työn ohjasi Aalto-yliopistossa tekniikan tohtori Jan Kujala akatemiaprofessori Riitta Salmelinin Kieli-ryhmässä.

Haluan sanoa kiitokset kaikille projektiin osallistuneille. Tukenne on ollut korvaamattonta! Kiitos Antti, kiitos Iidat, kiitos Markku, kiitos vanhemmat, kiitos rakas siskoni. Kiitos ohjaajalle, kun jaksoit vastata kaikkiin miljooniin kysymyksiini. Kiitos tarkastajalle, joka annoit korvaamattomia neuvoja – ilman tukeasi istuisin varmaan edelleen esikäsittelemässä laboratorion jo kerran huonolaatuiseksi toteamaa ja sen vuoksi hylkäämää dataa. Kiitos myös akatemiaprofessorille Riitalle, joka mahdollistit tämän työn ja tarjosit mahdollisuuden tutkijanalulle kasvaa. Kiitos!

Kolme mannerta ja kaksi vuotta se vaati. Nyt tuli valmista.

Tokiossa 15.11.2015

Kerttu Seppälä

## SISÄLLYSLUETTELO

1.	JOHDANTO .....	1
2.	FMRI-SIGNAALI JA SEN ANALYSOINTI.....	3
2.1	fMRI kuvantamismenetelmänä .....	3
2.1.1	fMRI kliinisessä työssä ja tutkimuksessa.....	4
2.1.2	fMRI aivojen toiminnan perustutkimuksessa .....	5
2.2	BOLD-signaali .....	6
2.2.1	Signaalin syntymekanismi .....	6
2.2.2	Signaalin mittaaminen.....	9
2.3	Datan valmistelu analysoitavaksi .....	11
2.3.1	Esikäsittely ja virhekorjaus .....	12
2.3.2	Aktivaatioanalyysi ja tilastollinen testaus.....	14
2.4	Yhteysanalyysi .....	15
2.4.1	Yhteysanalyysin käyttötarkoitukset .....	15
2.4.2	Lepotila .....	16
2.4.3	Koherenssi.....	17
3.	KIELELLISEN INFORMAATION KÄSITTELEMINEN AIVOISSA .....	20
3.1	Kielen ymmärtäminen .....	20
3.1.1	Kuultu kieli .....	20
3.1.2	Luettu kieli .....	21
3.1.3	Merkityksen ymmärtäminen .....	22
3.2	Aivojen kielellisen informaation prosessoinnin tutkiminen .....	23
3.2.1	Semanttinen virittyminen .....	24
3.2.2	Koejärjestely .....	24
3.2.3	Mittaaminen .....	25
4.	DATAN ANALYSOINTI.....	26
4.1	Datan esikäsittely .....	26
4.1.1	Spatiaalinen esikäsittely .....	26
4.1.2	Normalisointi .....	28
4.1.3	Regressoreiden lisääminen.....	30
4.1.4	Aktivaatioanalyysi .....	32
4.2	Koherenssianalyysi.....	34
4.2.1	Aikasarjat .....	34
4.2.2	Taajuuskaistat.....	38
4.2.3	Koherenssi.....	42
4.2.4	Yhteysympyrä .....	43
5.	TULOKSET .....	45
5.1	Analyysiketju .....	45
5.2	Aktivaatioanalyysi.....	47
5.3	Koherenssi .....	52

6.	POHDINTA .....	57
6.1	Analyysiketjun rajoitukset ja jatkokehitys .....	57
6.2	Esikäsittelyn ja analyysimenetelmän virhelähteet.....	58
6.3	Analyysitulokset.....	61
6.4	Koherenssitulokset .....	63
7.	JOHTOPÄÄTÖKSET .....	65
	LÄHTEET.....	68

## LYHENTEET JA MERKINNÄT

AC	Anterior Commissure, aivojen osa, jolla SPM8 kohdistaa normalisaation
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent, fMRI:n measurandi
dHb	Hemoglobiini, johon on sitoutunut hiilidioksidia
DICOM	Lääketieteellisessä kuvantamisessa 12052-standardilla va- kiinnutettu kuvaformaatti
DMN	Default Mode Network, levon aikainen aivojen verkosto
DTI	Diffuusiotensorikuvaus, magneettikuvaus varjoaineella
fMRI	Toiminnallinen magneettikuvaus
Funktionaalinen yhteys	Pyrkii selvittämään, mitkä aivoalueet ovat yhteydessä
GLM	Yleinen lineaarinen malli, on pohjana aktivaatioanalyysille
Hb	Hemoglobiini, johon on sitoutunut happea
HDR	Hemodynaaminen vaste, neuronien aktivaation aiheuttaman happivajeen korvaaminen aivoissa
Koherenssi	Aivoalueista tulevien signaalien rytmisen vuorovaikutuksen mitta
Koherenssianalyysi	Koherenssiin perustuva yhteysanalyysi
MEG	Magnetoenkefalografia mittaa aivojen ulkopuolelta aktivaat- ion aiheuttamaa magneettikenttää
MNI-T1	Usean eri koehenkilön aivoista muodostettu aivosabluuna
MRI	Magneettikuvaus: vetyatomien spinien suunnanmuutoksiin perustuvalla magneettikuvauksella rekisteröidään hyvällä resoluutiolla koehenkilöiden aivojen rakenteet
Normalisointi	Koehenkilön kuvat asetetaan samaan koordinaatistoon MNI-T1:n kanssa
Segmentointi	Anatomisesta kuvasta erotellaan omiksi kuvikseen harmaa ja valkoinen aine, kallo ja aivoselkäydinneste
Semanttinen	Merkityksiltään toisiinsa liittyvä
SNR	Signal to Noise Ratio kuvaa signaalin ja kohinan suhdetta
SPM8	Statistical Parametric Mapping, Matlabin lisäosa datan esi- käsittelyyn ja aktivaatioanalyysiin
Tehollinen yhteys	Pyrkii selittämään, kuinka aivoalueet ovat yhteydessä
TR	Yhden täyden, aivoja mallintavan kuvamatriisiin mittaami- seen kuluva aika, n. 2–3 s.
Yhteysanalyysi	Analysoi ja tutkii aivoalueiden välistä informaation jakoa

# 1. JOHDANTO

Ihmisaivojen aivokuorella on arviolta 20 biljoonaa neuronia [76], joita yhdistänee 150 biljoonaa synapsia [99]. Vaikka yksi neuroni saattaa yksin vastata yhden ihmisen kasvojen tunnistamisesta [80], korkeammassa kognitiivisissa toiminnoissa, kuten lukemisessa tai laskemisessa, neuronit toiminevat yhdessä verkkona, vaikka suoraa rakenteellista yhteyttä solujen välillä ei välttämättä ole [24]. Yhteistoiminta vaatii tehokasta kommunikointia, ja aivojen harmaan aineen energiakulutuksesta arvioidaan kuluvan noin 75 % viestimiseen [6]. Neuronien aktivoitumista, roolittumista ja kommunikointia verkon muodostamisessa on pyritty ymmärtämään tutkimalla lepotilassa muodostuvia hermoverkkoja [104]. Nämä tutkimukset ei kuitenkaan selitä tehtävän aikaisten verkkojen muodostumista.

Eräs vain ihmiselle ominainen neuronien aktivaatiota vaativa kognitio on abstrakti kommunikointiväline, kieli [63]. Klassiset kielimallit on rakennettu aktivaatioinformaatiosta [27], mikä ei kuitenkaan selitä kielellistä informaatiokäsittelyä täydellisesti, joten MUC-malli (Memory, Unification, Control) ottaa kantaa kielen ymmärtämisen ja tuottamisen aiheuttamiin hermoverkkoihin [33]. Kielen ymmärtäminen koostuu sanojen ja kokonaisuuksien hahmottamisesta [33] ja erilaisista kielellisistä ilmiöistä aivoissa. Eräs näistä ilmiöistä on semanttinen virittyminen: edellinen ja merkityksellisesti seuraavaan sanaan liittyvä sana nopeuttaa seuraavan sanan ymmärtämistä [55].

Turvallisin menetelmä hermoverkkojen tutkimiseksi on mittaaminen kajoamattomilla ja säteilyttömällä kuvantamismenetelmillä, joista toiminnallisen magneettikuvantamisen (fMRI) paikkaresoluutio on tarkin [91]. Aktivaatiota seuraava lisääntynyt hapenkulutus eroaa aktivoitumattomien aivoalueiden mittaustiedosta nopeasti vaihtelevassa magneetikentässä [91], mistä muodostunut signaali mallinnetaan kolmiulotteisen kuvamatriisin alkioihin, vokseleihin [78]. Yhdessä vokseleista muodostuvassa kolmiulotteisessa kuvamatriisissa on diskreetti aikatieto yhdestä ajanhetkessä koko aivojen alueella: peräkkäin järjestettynä kuvamatriisit muodostavat neliulotteista dataa [78]. Mallinnetut aikasarjat kustakin vokselista analysoidaan matemaattisilla algoritmeilla ja tulokset kertovat aivoalueiden välisestä kommunikoinnista.

Tutkimusmenetelmä aivoalueiden välisten yhteyksien analysoimiseksi ei kuitenkaan ole vakiintunut; menetelmiä on useita, esimerkiksi korrelaatio [12], yhteisinformaatio [43] ja koherenssi [35, 97]. O.V. Lounasmaan aivotutkimusyksikössä Aalto-yliopistossa Espoossa kehitetään erästä koherenssiin perustuvaa analyysimenetelmää [96]. Menetelmän kehitys on pysähtynyt pääkehittäjän lähdettyä laboratoriosta muihin tehtäviin vieden kehittämänsä koherenssianalysiketjun tietotaidon mukanaan.



Aivotutkimusyksikkö haluaa saada tietotaidon takaisin. Tämän diplomityön tavoite on etsiä ja koota koherenssianalyysimenetelmä uudelleen tutkimusyksikön käytettäväksi. Työn tarkoitus on etsiä viimeisimmät versiot Matlabilla toteutetuista koodeista, järjestää niistä looginen kokonaisuus, kommentoida koodit yksityiskohtaisesti ja muokata ne helppokäyttöisiksi. Työn tarkoituksena on myös jatkaa koherenssianalyysiketjun kehittämistä. Jotta tietotaito ei voi kadota uudelleen, tämä diplomityö on tarkoitettu kirjoittamaan niin yksityiskohtaisesti, että se palvelee koodien dokumentaationa säilyttäen kerätyn tietotaidon aivotutkimusyksikölle myöhempää käyttöä varten.

Toinen työn tavoite on soveltaa koherenssianalyysimenetelmää laboratoriossa mitattuun mutta analysoimatta jääneeseen semanttista virittämistä tutkivaan fMRI-dataan. Koeasetelma poikkeaa klassisista sana- ja kuvapareista muodostuvista tutkimuksista käyttämällä neljän sanan sanalistoja, joissa sanat joko liittyvät tai eivät liity semanttisesti toisiinsa. Data esikäsitellään käyttäen valmista Matlabin lisäosaa SPM8:a, jolla lasketaan myös aktivaatioanalyysi. Aktivaatioanalyysillä toisaalta tutkitaan koeasetelman herättämää aktivaatiota ja toisaalta todetaan datan sopivuus sovellettavaksi kehitettyyn koherenssianalyysimenetelmään. Tuloksena datasta muodostuu semanttista virittämistä tutkivan datan hermoverkko, joka visualisoidaan yhteysympyrällä.

## 2. FMRI-SIGNAALI JA SEN ANALYSOINTI

Toiminnallinen magneettikuvaus on turvallinen ja kajoamaton kuvantamismenetelmä, jolla on useita sovelluskohteita sekä kliinisessä työssä että tutkimuskäytössä [91]. Aivotutkimus fMRI:llä perustuu aktivoituneiden hermosolujen lisääntyneeseen hapentarvetta kompensoivaan hemodynaamiseen vasteeseen ja tästä mitattavaan BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) -signaaliin, joka kuvataan magneettikuvauslaitteella EPI-kuvausmenetelmällä (Echo Planar Imaging). Mitattu signaali esikäsitellään ja analysoidaan. Tässä työssä keskitytään koherenssianalyysiin, jolla tutkitaan koko aivojen kattavaa verkostoa matalilla taajuuksilla.

### 2.1 fMRI kuvantamismenetelmänä

Aivot ovat haastava tutkimuskohde. Ne ovat lähellä, mutta silti lähes saavuttamattomissa. Terveisiin aivoihin kajoaminen on epäeettistä – invasiiviset tutkimukset tappavat tutkittavia neuroneita [27]. Sairaille aivoille tehdään invasiivisia tutkimuksia esimerkiksi leikkauksen yhteydessä [80], mutta data ei välttämättä kerro terveiden aivojen normaalista toiminnasta. Patologinen tutkimus kuolleista aivoista osoittaa niiden anatomian, mutta informaatiota tehtävänäikaisista toiminnoista kuolleet aivot eivät enää tarjoa. Kajoamattomasti mitatulla signaalilla puolestaan on heikko signaali-kohinasuhde. Lisäksi tulokset kajoamattomista elektrofysiologisista mittauksista ovat pääosin lähtöisin aivojen pintakerroksista [27], joten informaatio aivojen syvistä osista jää havaitsematta [63]. Kompromissina *toiminnallinen magneettikuvaus*, fMRI, on turvallinen ja tehokas keino aivojen tutkimiseksi jopa syvältä aivojen sisältä [91].

Aivotutkimus alkoi aivojen anatomisesta tutkimuksesta 1800-luvulla luonnollisesti kuolleiden, eläessään poikkeavasti käyttäytyneiden henkilöiden aivoista, joista havainnoitiin rakenteellisia poikkeavuuksia [27]. Eläviä aivoja saatettiin tutkia kajoamattomasti röntgenkuvauksella, mutta tutkimus altisti turhalle säteilylle [27]. Ensimmäinen turvallinen keino tutkia elävien aivojen anatomiaa oli 1970-luvulla kehitetty magneettikuvaus [91], ja vuonna 1992 kehitetyllä toiminnallisella magneettikuvauksella voitiin tutkia aivojen aktivaatiota [57, 74]. Tuhannet aktivoituneet alueet järjestettiin aivokartoiksi, joista ensimmäinen oli Talairach-koordinaatisto [98]. Samalla oivallettiin, että yksi kognitio aktivoi useaa aluetta samaan aikaan, minkä epäiltiin vaativan tehokasta verkkoa [16]. Vuosituhannen alusta aktivaatioiden lisäksi tutkittiin myös verkostoja [97], joita visualisoitiin esimerkiksi konnektogrammeilla [70].

Toiminnallinen magneettikuvantaminen ei kuitenkaan ole ainut tapa kerätä informaatiota aivoista. Positroniemissiotomografia (PET) selvittää aineenvaihduntaa [27], tietoko-

nekerroskuvaus (CT) tarjoaa rakennekuvia tai tietoa suolatasapainosta [27], elektroenkefalogrammi (EEG) rekisteröi aivojen sähköistä aktivaatiota [27] ja magnetoenkefalografia (MEG) mittaa suoraan sähköisen aktivaation aiheuttamia magneettikenttiä [18]. Muihin kuvantamis- ja mittausten menetelmiin verrattuna fMRI:llä on tarkka spatiaalinen resoluutio, se on täysin kajoamaton, ei altista säteilylle, ja menetelmällä voidaan mitata informaatiota myös syvältä aivoista [63].

Toisaalta fMRI:lläkin on rajoitteensa. Menetelmässä yleisimmin käytetty signaali, BOLD-signaali, muodostuu nopeasti vaihtelevassa magneettikentässä hemoglobiiniin sitoutuneen hapen ja hiidioksidin määrien ja magneettisten ominaisuuksien eroista: aktivoitunut aivoalue kuluttaa enemmän happea kuin aktivoitumaton, ja ero näkyy toiminnallisena magneettikuvana. Vaikka BOLD-signaalin muoto ja kesto mitataan, analysoitaessa tukeudutaan kuitenkin myös BOLD-signaalin mallinnettuun muotoon. Tämä tekee menetelmästä herkän aiemmin luotujen mallien todelliselle vastaavuudelle [91], mikä rajoittaa fMRI:n biologista käyttöä [63].

Rajoituksistaan huolimatta ja ehkä juuri erinomaisen paikkaresoluution ja kajoamattoman luonteen vuoksi fMRI:tä käytetään sekä kliinisesti että akateemisessa tutkimuksessa. Kliinisessä käytössä menetelmä on työkalu tautien diagnosoimiseksi ja etenemisen tai hoidon tehoamisen seuraamiseksi. Lisäksi fMRI:tä hyödynnetään lääkekehityksessä. Akateemisessa tutkimuksessa fMRI on yksi keino aivojen perustutkimuksessa.

### **2.1.1 fMRI kliinisessä työssä ja tutkimuksessa**

Kliinisessä käytössä magneettikuvaus palvelee erilaisten tautien diagnosoimisessa ja sekä niiden etenemisen että hoidon seurannassa. Aivokasvaimen diagnosoiminen on tehokasta, ja varjoaineella kontrastoituna vielä luotettavammin diagnosoitavissa [3]. Koska aivot ovat kuitenkin kompleksinen verkosto, pelkkä kasvaimen paikka ei kerro kasvaimen todellista haittavaikutusta. Konnektogrammi kuvaa eri aivoalueiden yhteyksiä tehtävän aikana ja myös osoittaa aivokasvaimen tai -vamman aiheuttamaa laajuutta [107]. Se on myös keino monitoroida aivoinfarktipotilaiden toipumista [41].

Hoito suunnitellaan, kun aivokasvaimen laajuus tunnetaan. Mikäli hoito vaatii leikkauksen, kirurgi saattaa tutkia ennen toimenpidettä operoitavan alueen ympärillä kriittiset kognitiiviset alueet fMRI-tutkimuksella välttääkseen niitä leikkauksessa [3]. Alueiden tunnistaminen ja välttäminen laskee operaation hintaa [68], sillä esimerkiksi puhekykyä menettäneen potilaan kuntouttaminen on kallista [3].

Aivoleikkauksen lisäksi fMRI:n paikannusominaisuutta hyödynnetään kliinisesti myös muissa paikantamista vaativissa hoidoissa. Kroonisen kivun tai vaikean masennuksen hoitoon käytettävä syvien osien sähköärsytyshoitoelektroodin (deep brain stimulation electrode) paikka optimoidaan fMRI:llä [68]. Paikkatieto etsitään myös epilepsiaa sai-

rastavan tai migreenistä kärsivän potilaan aivoista: spontaania aivotoimintaa seuraamalla saatetaan paikallistaa alkulähteet (ictal foci) tautikohtaukselle [68].

Toisaalta fMRI on keino kerätä tietoa taudeista ja löytää tapoja niiden ennaltaehkäisemiseksi ja parantamiseksi. Epilepsiapotilailla on osoitettu olevan enemmän yhteyksiä epilepsia-alueen ja muiden osien välillä kuin verrokkiryhmällä [64]. Myös Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden lepohermoverkot ovat muuttuneet, mikä saattaa mahdollistaa diagnosoimisen ennen taudin puhkeamista [8]. Toisaalta Alzheimerin taudin tai skitsofrenian etenemistä seuraamalla saatetaan löytää keinoja taudin parantamiseksi tai hidastamiseksi [68]. Vastaavasti myös Parkinsonin taudin aikainen diagnoosi saattaisi olla mahdollinen, sillä riskiryhmään kuuluvien motorisen hermoverkon aktiivisuus voi olla lisääntynyttä lepotilassa [32].

Tautien hoidon keskeinen osa on usein lääkekehitys, joka hyödyntää fMRI:tä kolmella tavalla. Lääkkeen teho voidaan arvioida kuvaamalla potilas ennen ja jälkeen lääkkeen syömisen. Vastaavalla tavalla voidaan määrittää myös lääkeannosten väli ja suuruus. Tuloksia voidaan käyttää myös hermostolliseen kuntoutukseen. [68]

### **2.1.2 fMRI aivojen toiminnan perustutkimuksessa**

Kliinisten tutkimusten tavoin akateeminen perustutkimus pyrkii selvittämään aivojen toimintaa. Tutkimuskäytössä fMRI rekisteröi koehenkilön aktiivisia alueita, ja analyysit paljastavat sekä pieniä että koko pään kattavia verkkoja sekä tehtävää tehdessä että levossa. Mitä enemmän tutkitaan sitä laajemmin ymmärretään, ja uusi tieto luo uusia innovaatiota. fMRI:n keksimisvuonna tutkimuksia tehtiin 20, 10 vuotta myöhemmin tutkimuksia julkaistiin lähes 1800 [11], ja jälleen 10 vuotta myöhemmin Pubmedista [79] haettuna hakusanoilla “fMRI brain” julkaisuja tuotettiin 11665.

Nämä tutkimukset voidaan jaotella viiteen kategoriaan. Tutkimukset pyrkivät kartoittamaan aktiivisia aivoalueita kognitiivisen toiminnon aikana psykologisen tiedon lisäämiseksi ja toisaalta traumapotilaan hoitovasteen ennustamiseksi. Lisäksi tutkimukset kartoittavat aivojen ominaisuuksia: jos tehtävä aktivoi kaksi aluetta, molempia tarvitaan tehtävässä. Toisaalta kahden eri tehtävän välillä selkeästi erilaiset aktivaatiot ja verkot osoittavat tehtävien olevan eri kognitiivisia toimintoja [97]. Lisäksi tutkimustuloksilla voidaan valita kahdesta kilpailevasta psykologisesta mallista pätevämpi. Tutkimukset havainnoivat myös yksilöllisiä eroavaisuuksia: ihmisaivot reagoivat samalla tavalla pelottavaan ilmeeseen mutta yksilöllisesti onnelliseen [17]. [11]

Toiminnallista magneettikuvausta hyödynnetään perustutkimuksessa aivotutkimuksen lisäksi myös tekniikan kehittämiseksi. Raajansa menettänyt potilas voi ohjata keinoraajaa kehitettyään uusia hermoyhteyksiä, joiden kasvua seurataan fMRI:llä [109]. Kerättyä tietoa sovelletaan keinoraajan ja ihmisen käyttöliittymän (Brain–computer interface,

BCI) kehittämisessä [93]. BCI hoitaa kroonisesta kivusta tai emotionaalisista häiriöistä kärsiviä potilaita [93].

Perustutkimus perustuu optimoituihin *koasetelmiin*, joiden tulokset todistavat asetetun *hypoteesin*, olettamuksen. Hypoteesi voidaan rakentaa kolmella tavalla: oletetaan tulosten kertovan neuronien aktivaatiosta, oletetaan tulosten raportoivan kokeen psykologista vaikutusta tai oletetaan tulosten paljastavan sisäänmenon ja ulostulon riippuvuuden. Hypoteesia voidaan testata joko lohko- (block design) tai tapahtumakokeella (event related). Lohkokoe vuorottelee eri ajanjaksoja, joissa koehenkilölle esitetään eri stimulusia tai joissa koehenkilö lepää. Eroavaisuudet aktiivisuudessa näkyvät selkeästi, mutta koejärjestely on herkkä hemodynaamisen vasteen eli verenkierron muuttumisen mallille, ja tilastollisten erojen löytämiseksi ajanjaksojen on oltava optimaalisen mittaisia. Tapahtumakoe on joustavampi ja stimuluset esitetään hyvin lyhyissä ja diskreeteissä aikaväleissä, mutta toisaalta mitattava aktivaatio on heikompaa, ja menetelmä on hyvin herkkä hemodynaamisen vasteen mallille. [91]

## 2.2 BOLD-signaali

Hemodynaaminen vaste on fMRI:n määsrandi, jonka mittaustulos on vastetta kuvaava BOLD-signaali (Blood-oxygen-level Dependent). Hemodynaaminen vaste on verenkierron vastine neuronien aktivaation myötä lisääntyneeseen hapenkulutukseen. Neuronien aktivaatio kiihdyttää aineenvaihduntaa, joka kuluttaa verestä happea ja glukoosia ja tuottaa hiilidioksidia. Aktivoituneella alueella on enemmän hemoglobiiniin sitoutunutta hiilidioksidia ja vähemmän hemoglobiinissa kuljetettavaa happea, ja koska happea ja hiilidioksidia kuljettavalla hemoglobiinilla on erilaiset magneettiset ominaisuudet, ero näkyy fMRI-vasteessa. Toiminnallinen magneettikuvaus ei ole suoraan hermostollisen aktivaation mitta; signaali mitataan epäsuorasti fysiologisesta aktiivisuudesta, joka korreloi neuronien aktiivisuuden kanssa. [91]

### 2.2.1 Signaalin syntymekanismi

Aivojen rakenteellinen perusyksikkö on *neuroni*, joka koostuu tumasta sekä viejä- ja tuojahaarakkeista. Haarakkeet liittyvät toisiinsa hermoväleillä, synapseilla, jotka voivat joko estää tai vahvistaa informaation kulkua. Neuronien haarakkeet ja synapsit muodostavat valtavan verkoston, joka vastaanottaa, analysoi ja välittää edelleen kaiken aivoissa kulkevat tiedon kuluttaen arviolta 75 % aivojen käyttämästä energiasta. Informaation prosessointi kasvattaa neuronien aineenvaihduntaa. [9, 27, 91]

Aineenvaihdunta tarvitsee raaka-aineiksi glukoosia ja happea ja tuottaa hiilidioksidia ja vettä. Glukoosia tai happea ei varastoida aivoissa, vaan ne tuodaan muualta kehosta verenkierrolla. Happi kuljetetaan keuhkoista, glukoosi useista eri varastoista. Solu käyttää happea vapauttamaan glukoosista energiaa. Kun neuroni aktivoituu, ionit kulkevat solukalvon läpi, syntyy aktiopotentiaali, joka sähköisenä impulssina kuljettaa informaati-

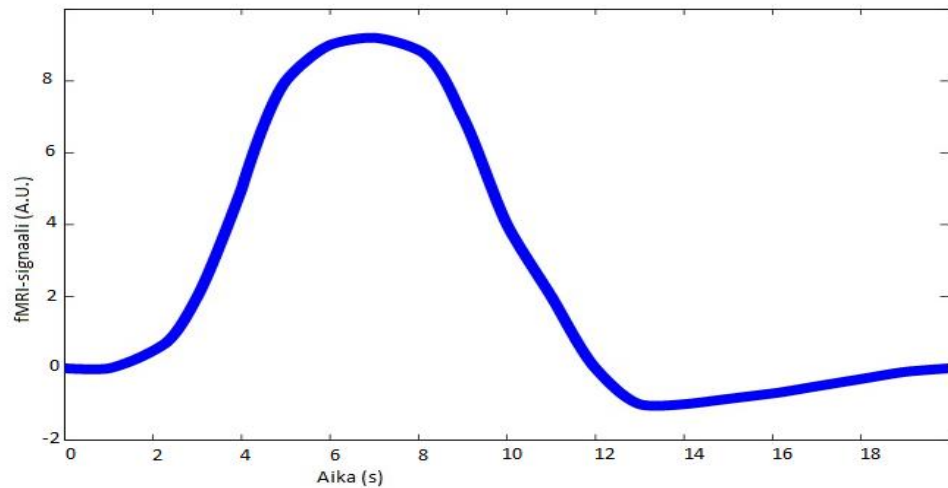
tiota aivoissa. Ionien palauttaminen gradienttipotentiaalia vastaan takaisin alkuperäiseen tasapainotilaan vaatii glukoosista vapautunutta energiaa. [91]

Aivot toimivat aineenvaihdunnalla, ja jatkuva verenkierto aivoissa on välttämätöntä solujen aineenvaihdunnan takaamiseksi [91]. Sydän pumppaa keuhkoista saapuneen hapekkaan veren aortan ja kaula- ja nikamavaltimoiden kautta kallonpohjavaltimoon, josta se jakautuu aivoissa etu- ja takaverenkiertoon ja lopulta hiussuoniin [9]. Hiussuoniverkosto leviää kaikkialle aivoihin: mitä tiheämmin neuroneita sitä tiheämmin myös suonia [9]. Valkoisessa aineessa hiussuonet ovat läpimitaltaan harmaan aineen verisuonia suurempia, ja niitä on harvemmassa kuin harmaassa aineessa [9]. Aineenvaihdunnassa muodostunut hapeton veri keräytyy aivojen yläosista ja syvältä aivoista araknoidaalivillusten kautta kovakalvon lehtien välisiin laskimoihin, josta se laskee kooltaan yhä suurenevia kaulavaltimoita pitkin takaisin keuhkoihin [9].

Hiussuonissa *veren virtaamaan ja virtausnopeuteen* vaikuttavat sekä anatomia että fysiologia. Virtaama ja virtausnopeus vaihtelevat henkilön iän, terveyden ja aktiivisuuden sekä verenpaineen mukaan. Myös punasolujen tiheys sekä hapen ja hiilidioksidin määrät vaikuttavat virtaamaan ja sen nopeuteen. Virtauksen vastus tulee suonista itsestään, halkaisijaltaan pienemmissä suonissa on suurempi vastus ja myös tasaisempi virtaus. Veren keskivirtausnopeus on 90 cm/s. [91]

Veressä happi ja hiilidioksidi kulkevat sitoutuneena *hemoglobiiniin*, jonka magneettiset ominaisuudet riippuvat kuljetettavasta kaasusta. Solun aktivaatiosta johtuva hapen kulutuksen kasvu ja sitä korjaava lisääntynyt verimäärän tarve tunnetaan hemodynaamisena vasteena (hemodynamic response, HDR). HDR:ää vastaava fMRI:llä mitattu signaali on BOLD-signaali. Verenvirtauksen muutos ajan funktiona näkyy kuvassa 1. Neuronin aktivaation alusta kuluu noin kaksi sekuntia, joiden aikana neuronin käyttäytyminen happea verestä, joten hiilidioksidin määrä kasvaa hetkellisesti. HDR saa huippunsa noin viisi sekuntia neuronin aktivaation jälkeen, kun hapekasta verta ryöpsähtää korjaamaan happivajetta. Mitä useampi neuronin alueella on aktiivinen, sitä suurempi amplitudi HDR:llä on, ja mitä kauemmin neuronit ovat aktiivisia, sitä leveämpi HDR:n funktiosta tulee, tyypillisesti noin 12–20 sekuntia. Aktivaation jälkeen verisuonet eivät palaudu hetkessä alkutilanteeseen, mikä saa happipitoisuuden putoamaan hetkellisesti lähtötason alapuolelle ja näkyy pienenä kuoppana HDR:n lopussa. [91]

Hemodynaaminen vaste tunnetaan jo vuodesta 1890: kissan, koiran ja jäniksen aivojen tilavuutta mitattiin hermojen simuloinnin aikana [83]. Syntymekanismista ei kuitenkaan vielä ole täyttä varmuutta. Tiedetään, että aktivaatio lisää aineenvaihduntaa, mutta ei tiedetä, kuinka suurentunut hapen ja energian tarve viestitetään hiussuonien ja aktivoituneen neuronin ympäristön välillä.



**Kuva 1.** Hemodynaamisen vasteen muoto. Aktivoitunut neuronit käyttää happea, jolloin hiilidioksiditaso nousee, mikä korjataan lisähapella. Ennen tasapainoa happitaso putoaa hetkellisesti lähtötason alapuolelle aiheuttaen kuopan HDR:n muotoon.

Hiussuonen sisäpinta muodostuu epiteelistä, ja hiussuonta ympäröivät perisytyt. Perisytyt ovat verisuonten seinämien sileitä lihassoluja, jotka säätelevät verisuonten halkaisijaa ja siten verenkiertoa. Adrenaliini ja hiilidioksidi rentouttavat perisytyttejä, mikä laajentaa hiussuonia, ja veri kiertää vähemmällä vastuksella. Nämä verisuonia aktivoivat aineet saattavat olla osallisena hemodynaamisen vasteen muodostumisessa. Verisuonet saattavat laajentua noin 33–50 %, kun hiilidioksiditasapaino on normaali [9]. Vastaavasti happi supistaa perisytyttejä, mikä pienentää hiussuonia ja vaikeuttaa verenkiertoa. [10]

Perisytytien tiheys riippuu verenpaineesta, ja korkeimmillaan tiheys on aivoissa. Perisytyt ja epiteelisolut ovat suorassa ja hyvin tiukassa fyysisessä kosketuksessa toisiinsa muodostaen veriaivoesteen. Neuronit eivät ole suorassa yhteydessä hiussuoneen, mikä on elimistön keino suojata keskushermostoa myrkyiltä ja taudinaiheuttajilta. Veriaivoeste erottaa hiussuonet neuroneista kaikkialla aivoissa lukuun ottamatta aivokammioita, joissa verisuonet erotetaan aivoselkäydinnesteestä aivoselkäydinneste-esteellä [1]. Veriaivoesteellä on näin ollen merkittävä rooli aineiden vaihtumisessa veren ja hermosolujen välillä [36]. Este muodostuu kolmella tavalla [36]. Solujen rakenne ja liittyminen toisiinsa muodostaa fyysisen esteen, tiheäliitoksen, solukalvon ominaisuudet säätelevät kuljettavien aineiden läpäisemistä, ja entsyymiste solun pinnalla ja solujen välissä muokkaa kuljetettavia aineita [1]. [10]

Aivojen aineenvaihduntaan osallistuvien aineiden on läpäistävä veriaivoeste [36]. Hemodynaamiseen vasteeseen osallistuvat happi ja hiilidioksidi ovat hyvin pieniä, ne siirtyvät passiivisesti konsentraatiogradienttia pitkin tiivisliitoksen läpi. Glukoosi ja aminohapot tarvitsevat erityiset kuljettajat läpäistäkseen tiivisliitoksen. Jotta tieto eri aineiden tarpeesta neuronien ja hiussuonten välillä siirtyy, tarvitaan viestinviejä. Aivoissa toimea hoitaneen yksi tukisolu, astrosyytti. [1]

Neuronin aktivaatio aiheuttaa astrosyyttien sisäisen kalsiumtason nousun. Tämä vähentää kalsiumin liikettä perisytyeissä, ja hiussuoni laajenee. Astrosyytti ja perisytytti kommunikoivat useilla aineilla, esimerkiksi kaliumioneilla, arakidonihapolla ja prostaglandiinilla [52]. Toistensa kanssa astrosyytit kommunikoivat aukkoliitoksen kautta [52]. Jotta virtauksen lisääminen on mahdollista, viesti lisääntyneestä hapenkulutuksesta pitää viedä hiussuonissa virtausta vastaan aina neokorteksin pinnalle (pial surface) saakka, jonka veren virtaamaa säätelevien suonien pitää laajentua happimäärän lisäämiseksi myös verisuonihierarkiassa alempana [36].

Astrosyytit signaloivat hapen tarvetta neuronin ja verisuonten välillä, mahdollisesti jopa neokorteksille saakka [36]. Verisuonten vastine lisääntyneeseen hapen tarpeeseen on kuitenkin edelleen epäselvää, sillä muutos on liian pieni havaittavaksi mikroskoopilla in vivo [52]. Aktivoituneen neuronin kohdalle saattaa muodostua hetkellisesti pallo: verta vyöryy yhteen kohtaan paljon, mutta eteneminen tapahtuu vain pienestä aukosta [91]. Verenvirtauksen sisäänmeno on siis hetkellisesti suurempi kuin ulostulo [91]. Toisaalta vaikutus ei välttämättä ole näin paikallinen: neokorteksille välitetty viesti saattaa laukaista suuren verimäärän virtauksen koko alueelle, ei vain yhdelle solulle [91]. Veren virtausnopeus saattaa myös kiihtyä ja hapen läpäisykyky muuttua [52]. Toisaalta saattaa olla myös, että astrosyytit eivät odota neuronien happivajetta, vaan reagoivat heti aktivaation alkaessa [52]. Varmaa kuitenkin on, että astrosyyttien lisäksi tai yhdessä niiden kanssa prosessiin vaaditaan useita aineita kuten laktaattia, typpioksidia, kaliumioneita ja adenosinia [52].

## 2.2.2 Signaalin mittaaminen

Vaikka hemodynaamisen vasteen syntymekanismista ei ole varmuutta, hemodynaamisen vasteen muoto ja yhteys solujen aktivoitumiseen tunnetaan [60]. HDR:ää käytetään perusteena fMRI:n mittaamiselle ja myös analysointiohjelmassa mallina. HDR mitataan MRI-laitteistolla hyödyntäen joko *T2\*-kontrastia EPI-kuvauksella* [91] tai *T2-kontrastia spinkaikukuvauksella* [73]. Jälkimmäinen menetelmä on edellistä harvemmin käytetty [73]. Erot kontrastiin tulevat veren hemoglobiinin kuljettamien happi- ja hiilidioksidimäärien eroista [91].

Magneettikuvauslaitteisto mittaa fMRI-datan. Pääkela luo MRI-laitteen vahvan, ideaalitapauksessa täysin homogeenisen magneettikentän kahdella silmukalla, joissa virta kulkee eri suuntiin. Magneettikentän voimakkuus kliinisissä kokeissa on 1,5 Teslaa [3], tieteellisissä kokeissa usein kolmesta neljään Teslaa [73], toisinaan myös seitsemän Teslaa [20]. Voimakkain magneettikenttä tutkimuskäytössä on 12 Teslaa [90]. Virtausvasteuksen pienentämiseksi laitteisto jäähdytetään lähelle absoluuttista nollapistettä. Pääkelojen lisäksi tarvitaan gradienttikelat, jotka rakentuvat Maxwellin kelasta. Kela muodostuu vastakkaisilla virroilla kahdesta silmukasta, jotka poikkeuttavat homogeenista magneettikenttää hallitusti ja tekevät mitatusta datasta paikka- ja aikariippuvaista. Lisäksi kuvaamiseen käytetään radiolähetintä ja -vastaanotinta, jotka sijaitsevat mahdol-



lisimman lähellä kuvauskohdetta tarkan yksityiskohdan tai koko tilavuuden kuvaamiseksi. Laitteen toiminta on automaattista ja tietokoneella ohjattua. Kuvan ottamiseksi tietokone käyttää sekä radiotaajuuskelan että gradienttikelan päällä ja pois. [91]

Kun ihmiskehoon kohdistuu voimakas magneettikenttä, kaikki kehon itsensä ympäri pyörivät vetyatomien protonit kääntyvät lähes magneettikentän suuntaisiksi. Liikkuva hiukkanen muodostaa sähkövirran, josta syntyy magneettinen momentti ja magneettikentässä vetyatomien ytimen parittomasta massasta kulmamomentti. Kuvan saamiseksi radiolähetin lähettää sähkömagneettisen pulssin *Lamor-taajuudella*, joka resonoi protonin pyörivän liikkeen kanssa. Lamor-taajuus riippuu viritettävästä atomista ja magneettikentän voimakkuudesta. Pulssi virittelee joitain atomeita ja kääntää niiden spinin prekessioliikkeeseen, noin 90:en asteen kulmaan tasapainotilanteesta korkeammalle energiatasolle. Monesta viritetyistä spinistä syntyvä nettomagnetisaatio kääntyy hetkellisesti kohtisuoraan vallitsevan pää- ja gradienttimagneettikentän summaa vastaan. Magnetisaatiolla on kaksi komponenttia: pitkittäinen ja poikittainen. [20, 73, 91]

Kun radiolähetin ja gradienttikelat sammutetaan, pulssi loppuu, ja viritetyt vetyatomit palaavat prekessioliikkeessä takaisin tasapainotilaan. Reklasoituessaan protonit emittoivat fotonin, jonka energia vastaa täsmälleen viritystason ja tasapainotilan energioiden erotusta. Radiovastaanotin havaitsee fotonin. Gradienttikelojen aiheuttaman päämagneettikentän poikkeuman vuoksi eri paikoista lähteillä fotoneilla on hieman eri taajuuDET niiden paikkajäljitettävyydeksi. Havaitut fotonit muodostavat varsinaisen MRI-signaalin: mitä voimakkaampi pulssi, sitä voimakkaampi vaste. Magnetisaation pitkittäinen relaksaatio purkautuu spinien kääntyessä kohtisuorasta tilasta takaisin magneettikentän suuntaiseen tilaan, mitä kutsutaan T1-palautumisajaksi. Magnetisaation poikittainen komponentti purkautuu, kun pulssin samaan vaiheeseen pakottamat spinit palaavat kukin omalle taajuudelle, mitä kutsutaan T2-palautumisajaksi. Koska pyörivät spinit luovat ympärilleen muihin spineihin vaikuttavan magneettikentän, ja koska ulkoinen magneettikenttä on todellisuudessa epäideaalinen, spinit relaksoituvat eri tahtiin eri paikoissa, mikä aiheuttaa T2\*-efektin. T2\*-relaksaatio on aina T2:sta nopeampi. [73, 91]

Eri palautumisaikojen painotuksilla saadaan erilaisia kuvia. Toiminnallista magneettikuvaussignaalia analysoitaessa tarvitaan sekä koehenkilön rakenteellinen MRI-kuva että nopeasti kaikukuvatut (echo-planar imaging EPI) fMRI-kuvasarjat. Anatomisesti tarkimmat kuvat saadaan T1-kontrastilla, sillä erilaisilla kudoksilla on erilaiset palautumisajat. Toisaalta analyysin viimeistelyssä tarvitaan myös selkäydinnestettä kuvaava T2-kontrastilla kuvattu kuva. Eri kuvantamisparametrit vaikuttavat mitatun kuvan laatuun [71]. Mitattaessa fMRI:tä mielenkiintoisin informaatio saadaan T2\*-kontrastilla, sillä siihen vaikuttaa veren happi- ja hiilidioksidimäärän suhde. [3, 91]

Happi ja hiilidioksidi kulkevat veren hemoglobiinissa. Hapekas hemoglobiini (Hb) on diamagneettinen; Hb magnetisoituu vain ulkoisen magneettikentän vaikutuksesta ja hyvin heikosti. Hiilidioksidinen hemoglobiini (dHb) on paramagneettinen ja magnetisoituu

paremmin kuin Hb. Ero ei kuitenkaan ole valtava, vain 20 %, joten magneettikentän on oltava voimakas, mielellään vähintään 1,5 Teslaa. Hemodynaamisen vasteen mukainen verenvirtauksen kasvu huuhtelee dHb:n pois, jolloin tuloksena Hb:stä mitataan neuro-nien aktivaatiosta kertova BOLD-signaali (Blood-oxygenation-level dependent), jonka muoto ja ajoitukset näkyvät kuvassa 1. [3, 91]

Jotta tämä ero saadaan näkyviin, pitää käyttää BOLD-vasteelle eli T2\*-efekteille herk-kää kuvaussekvenssiä, EPI-kuvantamista (Echo planar imaging). Tällöin magneettikent-tää poikkeutetaan nopeasti, noin 1 kHz:n taajuudella, ja vahvat gradienttikentät on op-timoitu havainnoimaan aktivoituneista aivoalueista syntyvä BOLD-vaste. [73, 91]

Aivot kuvataan leike kerrallaan koko pään alueelta, yksi kokonainen 3D-aivokuva muo-dostuu myöhemmin noin 40 eri leikkeestä koostetusta kuvasta. Tällöin yksi kolmiulot-teinen toiminnallinen magneettikuva muodostuu vokselien muodostamasta kuvamatrii-sista, jonka jokaisessa vokselissa on yhden ajanhetken tieto BOLD-signaalista. Kun kolmiulotteisia kuvamatriiseja asetetaan peräkkäin, syntyy neliulotteista toiminnallista magneettikuvantamisdataa, jonka vokseleissa on tieto aktivaation synnyttämästä BOLD-signaalista, sen kestosta ja vahvuudesta. Aina BOLD-signaali ei kuitenkaan tal-lennu puhtaasti kokonaisuena: mikäli koejärjestely vaatii suhteellisen hidasta signaalia nopeamman aktivaation, edellinen signaalin vaste ei ehdi palautua ennen kuin uusi al-kaa, ja todellinen mitattu signaali on summasignaali näistä. [71, 91]

Varsinainen MRI-kuva esittää alueellista spinien ominaisuuksien jakaumaa näytteessä. Kuva kerätään leike kerrallaan. Virittävä pulssi on aikatasossa sinc-funktion mallinen, jolloin taajuustasossa se vastaa askelpulssia. Kuitenkin jokainen leike hieman vuotaa, joten vierekkäinen leike on jo viereistä mitattaessa esimagnetisoitunut. Esimagnetisoin-nin vaikutus voidaan minimoida kuvaamalla leikkeistä ensin parittomat ja sitten parilli-set, jolloin leikkeillä on enemmän aikaa palautua pulssin magnetisaatiosta. Raaka-fMRI-datalle tehdään ensin paikkakoodaus, informaatio muutetaan k-tilaan ja lopulta käännetään Fourier-inverse-muunnoksella kuvaksi. K-tila täytetään vaihtelevasti vas-takkaisista suunnista kuvausprosessin optimoimiseksi, mikä vaatii vielä erityiskäsittelyä ennen datan esikäsittelyä. Data on aina kompromissi kuvien määrän ja resoluution kes-ken [71]. [73, 91]

## 2.3 Datan valmistelu analysoitavaksi

MRI-laitteisto muuntaa mitatun, raaka-fMRI-signaalin yleiseen kuvaformaattiin Fou-rier-muunnoksella [91]. Yksi yleisesti käytetty, ISO 12052 -standardilla vakiinnutettu kuvaformaatti on DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), jota sairaalat ja useat MRI-laittevalmistajat käyttävät [42]. Ennen tulosten laskentaa fMRI-data vaatii esikäsittelyn, joka parantaa datan laatua [78]. Lisäksi ennen yhteysanalyysiä datan relevanssi tarkastetaan aktivaatioanalyysillä ja tilastollisilla testeillä koehenkilöi-den aivojen aktivoitumisen ja koeasetelman onnistumisen toteamiseksi.

### 2.3.1 Esikäsittely ja virhekorjaus

Toiminnallisen magneettikuvantamisdatan *esikäsittely* poistaa tarpeettomia parametreja ja parantaa signaali-kohinasuhdetta (signal to noise ratio, SNR), joka kuvaa hyötysignaalin ja kohinan suhdetta. Monivaiheinen prosessi tarkistaa datan laadun ja korjaa koehenkilön liikkumisesta ja kuvausmenetelmän hitaudesta aiheutuneet häiriöt. Lisäksi toiminnalliset ja anatomiset kuvat asettuvat samaan koordinaatistoon sekä yksittäisen koehenkilön että koko ryhmän kesken. Viimeiseksi data suodatetaan. Esikäsittelyn vaiheet ja järjestys näkyvät tarkemmin vuokaaviossa kuvassa 2.

*Laaduntarkastaminen* (quality control) aloittaa esikäsittelyn; huonolaatuinen data on analysointikelvotonta. Datan laatuun vaikuttavat sekä laitteisto että koehenkilö. Laitteen epähomogeeninen magneettikenttä vääristää kuvia geometrisesti ja hukkaa osan signaalista, mikä fMRI-kuvassa näkyy mustana alueena aivojen alueella. Erityisen voimakas ilmiö on ilman ja kudoksen rajapinnalla esimerkiksi korvakäytävien lähellä. Epälineaarinen magneettikenttä muuttaa kuvattavat leikkeet tasapaksuista erilevyisiksi ja heikentää signaalin intensiteettiä. Magneettikenttää pyritään idealisoimaan jo kuvattaessa erityisellä kelalla, mutta myöhemmin esikäsitellessä epäideaalisuuksia voidaan korjata vektorikartan avulla (bias field estimation). Myös radiotaajuuksinen häly voi aiheuttaa kuvan pikselöitymistä tai raidoittumista. Laitteiston lisäksi myös koehenkilö vaikuttaa datan laatuun liikkumalla: jos liike on enemmän kuin puolet vokselin tilavuudesta, aktiivaatio siirtyy väärää vokseliin. Koehenkilön tahdosta riippumatta aivot saattavat liikkua verenkierron tai hengityksen mukana aiheuttaen haamukuvan fMRI-kuvaan [78, 91].

Datan laatua voidaan tarkastella joko manuaalisesti tai laskennallisesti. Ihmissilmä on hyvä erottamaan muutosta, ja kuvasarjoja läpikäydessä suuret vääristymät, haamukuvat, ilman ja kudoksen rajapinnasta johtuvat mustat aukot tai koehenkilön liike ovat helppoja havaita [78]. Laskennallisesti datan laatu arvioidaan määrittämällä SNR: verrataan aivojen alueen datan keskiarvoistettua intensiteettiä aivojen ulkopuolisten pisteiden keskiarvoistettuun intensiteettiin [91]. Jos yhden koehenkilön SNR poikkeaa useilla kymmenillä muista, data vaatii lähempää tarkastelua [91].

Mikäli suuria vääristymiä ei ole, data kannattaa analysoida. Aluksi *korjataan* koehenkilön *liike* (realignment), joka syntyy koehenkilön jännittämisestä tai kokeen aikana rentoutumisesta. Liike pyritään minimoimaan teknisin sovelluksin jo koetilanteessa. Koehenkilön hampaiden väliin saatetaan asettaa leukojen liikuttamista ehkäisevä muotti ja pää tuetaan vaahtomuovilla tai maskilla. Esikäsittelytyökalu laskee liikkeen pienimmän



**Kuva 2.** Vuokaavio esikäsittelyn vaiheista

neliöjuuren kustannusfunktiolla ja siirtää toiminnalliset kuvat päällekkäin kuin koehenkilö ei olisi lainkaan liikkunut. Liikkeestä ohjelma laskee myös liikeregressorit, joita käytetään myöhemmin mallin luomisessa. [78]

Seuraavaksi korjataan *kuvausmenetelmän hitaus* (slice timing). Aivot ovat koko tilavuudeltaan aktiiviset, ja fMRI kuvaa tästä aktiivisuudesta aina vain yhden leikkeen kerrallaan: kun fMRI-leike kuvataan aivojen alaosasta, aktivaatio aivojen yläosissa jää kuvaamatta. Analogisen maailman diskreetti mittausta korjataan ajallisella interpoloinnilla vertaamalla jokaisella kuvaushetkellä muita leikkeitä aivoista juuri kuvattuun leikkeen hemodynaamiseen vasteeseen [15]. Mitatut pisteet aikasarjasta sovitetaan joko suoraan tai sinc-funktiota soveltaen. Rekonstruktio ei kuitenkaan ole täydellinen, sillä hemodynaaminen vaste vaihtelee aivojen eri osien ja yksilöiden välillä. Toisaalta hemodynaamisen vasteen hitauden vuoksi lyhyellä kuvausvälillä (TR) tämän korjausta ei tarvita. [78]

Seuraavaksi toiminnalliset kuvat siirretään samaan koordinaatistoon koehenkilön rakennekuvan kanssa. Ennen rekisteröintiä anatomisesta kuvasta *segmentoidaan* (segmentation) eli erotellaan kaikki toiminnallisista kuvista puuttuvat osa pois: selkäydinneste, valkoinen aine, kallo ja kalvot. Esikäsittelyohjelma SPM8 laskee *rekisteröinnin* (coregistration) asettamalla ensin kaikista kuvista selkeästi erottuvat maamerkit Anterior Commissure:t (AC) päällekkäin, minkä jälkeen ohjelma etsii mustavalkoisista kuvista lokaalit minimi ja asettaa ne päällekkäin pyörittämällä tai skaalaamalla kuvia x-, y- ja z-akseleita pitkin [4].

Kuvat siirretään myös koehenkilöiden välillä samaan koordinaatistoon ja muotiin aktivaation samankohdistamiseksi. Koehenkilöiden aivot ovat yksilöllisesti erikokoisia, -pituisia ja -muotoisia, ja *normalisoinnilla* (normalization) venyttäen, kutistaen ja kääntäen jokaisen koehenkilön aivot muokataan vastaamaan sovittua sabluunaa, esimerkiksi MNI-T1-sabluunaa, joka on useasta koehenkilöstä keskiarvoistettu kartta aivojen eri osista [100]. MNI-T1-sabluuna on käytössä yleisimmässä analysointiohjelmissa [100]. Laskennalliset menetelmät ovat osittain samat kuin rekisteröinnissä. Lisäksi ohjelma voi normalisoida kuvat laskennallisesti anatomiaan tai pintaan perustuen, jolloin SPM muodostaa ensin muunnosmatriisin, jolla ohjelmaa laskee normalisaation kullekin koehenkilölle [4]. [78]

Viimeinen esikäsittelyn vaihe on *suodattaminen* (smooth). Sopiva suodattaminen parantaa SNR:ää ja tilastollista analyysia, jolloin myös tuloksista tulee informatiivisemmat. Liian voimakas suodattaminen poistaa signaalit kokonaan. Käyttäen sopivaa ikkunointia (windowing) datasta poistetaan mielenkiinnottomat taajuudet. Samalla halutut taajuuskaistat korostuvat. Myös hengityksen ja sydämensykkeen aiheuttamat artefaktat on mahdollista poistaa [91]. Sopiva suodattaminen poistaa myös esikäsittelyn virheitä. [78]

### 2.3.2 Aktivaatioanalyysi ja tilastollinen testaus

Esikäsitelty data on kuvan 2 vaiheiden jälkeen valmista analysoitavaksi. Aktivaatioanalyysi selvittää, onko mitatussa informaatiossa tilastollisesti merkittäviä aktivoituneita vokseleita. Aktivaatioanalyysissä on neljä vaihetta: yleisen lineaarisen mallin luonti, t-testi yksilölle, datan yhdistäminen ryhmätasolle ja ryhmätason t-testi sekä tulosten visuaalinen tarkastelu. [91]

*Yleinen lineaarinen malli* (general linear model, GLM) on yleinen tapa tutkia vokselien merkittävyyttä. Mallin luomiseen tarvitaan empiirisesti mitattu data ja analyysoijan suunnittelema ja rakentama rakennematriisi (design matrix). Lisäksi funktio tarvitsee analyysin aikana laskettavat parametrien painotukset (parameter weight) ja jäännöstermin (residual error). GLM lasketaan kaavalla (1). [91]

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + e \quad (1)$$

Kaavassa (1)  $y$  on mitattu data,  $x$  rakentaa mallin (model factor),  $a$  kertoo parametrien painotuksen, ja  $e$  kuvaa virhettä. Mallia ratkaistaessa pyritään minimoimaan jäännöstermi  $e$  laskemalla sopivat painotukset yhtälöstä (1). Samalla lasketaan myös kustannusfunktio, joka GLM:ssä on pienemmän neliösumman virhe (least-squares error). [91]

Malli itsessään ei vielä kerro tuloksia suunnitellusta koejärjestelmästä. Vokselien aktivaation merkittävyys tai merkityksetttömyys selvitetään *t-testillä*. T-testi kertoo, eroaako kahden eri signaalin keskiarvo tietyssä vokselissa; t-testi testaa nollahypoteesia, joka väittää, että kahden eri tilanteen ero ei näy fMRI:n tuloksissa. T-testi olettaa datan jakautuneen t-jakauman mukaan, ja että jakauman keskikohta on nollassa. Varsinainen testi lasketaan kaavalla (2). [91]

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sigma_{xy}} = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\sigma_x^2 + \sigma_y^2}} \quad (2)$$

Kaavassa (2) lasketaan keskiarvo kaikille datapisteille signaaleista  $x$  ja  $y$  kahdessa eri tilanteessa, ja jaetaan näiden tilanteiden *erotusten keskihajonnalla*. Tulos pitää vielä muuttaa todennäköisyysarvoksi vapausasteiden avulla. Vapausasteiden määrä on datapisteiden lukumäärä, josta vähennetään yksi. Todennäköisyysarvosta lasketaan todennäköisyys (*p-arvo*) vertaamalla arvoa todennäköisyystaulukkoon. Todennäköisyys kertoo sen todennäköisyyden, että tulos tulisi samasta jakaumasta. [91]

T-testin tulos eri vokselin aktiivisuudesta yhdistetään *tilastolliseksi kartaksi* (statistical map / statistical parameter map) ja esitetään visuaalisesti. Tavallisesti eri värit tai mustavalkokuvissa eri kirkkausasteet kuvaavat todennäköisyyksiä, ja tavallisesti todennäköisimmät vokselit ovat aktivaation keskellä kirkkaimmalla värillä, ja aktivaation todennäköisyys heikkenee hieman aktivaation reunoja kohden. Todennäköisyyskartat voidaan visualisoida joko yhdelle leikkeelle aivoja, renderöidä kolmiulotteiselle aivojen

kuvalle tai esittää läpinäkyvissä lasiaivoissa, joissa myös aivojen sisäinen aktivaatio näkyy. [91]

Usein yhden koehenkilön aivojen aktivaation tilastollinen todennäköisyys on heikko. Tarvitaan tilastollista tehoa (statistical power) useasta koehenkilöstä, jotta aktivaatiotulokset näkyisivät myös tiukemmalla tilastollisella kynnyksellä. *Ryhmäanalyysiä* tehdessä koehenkilöiden datan on oltava samassa koordinaatiossa. Datat voidaan yhdistää joko jokaisesta vokselista yhdeksi, pitkäksi mittaukseksi, josta lasketaan keskiarvo, tai koehenkilöiden jokaisen vokselin mitatut aikasarjat keskiarvoistetaan suoraan. [91]

GLM ja tilastollinen testaus ovat hyvin yleisiä menetelmiä, mutta eivät kuitenkaan virheettömiä. Virhettä arvioidaan aktivoituille vokseleille tyyppin 1 ja tyyppin 2 virheillä. Tyyppin 1 virheen tilastollisesti merkityksetön vokseli näyttää aktiiviselta (väärä positiivinen), ja tyyppin 2 virheessä tilastollisesti merkittävä vokseli ei näytä aktiiviselta (väärä negatiivinen). Virheiden havaitseminen ja korjaaminen on hyvin hankalaa. [91]

GLM on herkkä hemodynaamisen vasteen mallille, jonka oletetaan olevan samanlainen jokaisen koehenkilön ja jokaisen aivoalueen välillä, mikä todellisuudessa ei pidä paikkaansa [15]. T-testi ei ole herkkä hemodynaamisen vasteen muodolle, mutta toisaalta t-testin keskiarvoistava menetelmä on heikkous: mikäli yksi koehenkilö nukahtaa kesken mittauksen, tämäkin lasketaan ryhmätason analyysissä keskiarvossa. Olisi siis hyvä tarkistaa yksilötasolla t-testillä ennen ryhmäanalyysiä, että koehenkilö on mitattaessa todella suorittanut tehtävää. [91]

## 2.4 Yhteysanalyysi

Aktivaatioanalyysillä varmistetaan koejärjestelyn onnistunut mittaus ja tarkastetaan vokseleiden tilastollinen merkittävyys. Yhteysanalyysi tutkii aivoalueiden välisiä suhteita matemaattisilla menetelmillä, joista tässä työssä käytetään koherenssia. Yleisimmin yhteysanalyysillä tutkitaan aivoja koehenkilön ollessa lepotilassa, mutta tässä työssä keskitytään aktiivisen tehtävän, lukemisen, muodostamiin hermoverkkoihin.

### 2.4.1 Yhteysanalyysin käyttötarkoitukset

Yhteys- eli *konnektiviteettianalyysi* etsii, tutkii ja määrittelee aivoalueiden välisiä suhteita [25]. Aivoalueet voivat olla toisiinsa yhteydessä anatomisesti tai muulla tavoin. Anatominen yhteys muodostuu todellisista, esimerkiksi diffuusiotensorikuvauksella (DTI) nähtävistä hermoyhteyksistä [26]. Ilman anatomista rakennetta yhteys voi syntyä toiminnallisesti (functional) tai tehollisesti (effective). Tehollinen yhteys pyrkii selvittämään, *miksi ja miten* eli *kuinka* alueet ovat yhteydessä [26]. *Toiminnallista yhteyttä* etsittäessä on tarkoitus selvittää, *mitkä* aivoalueet aktivoituvat samaan aikaan ottamatta kantaa syy-seuraussuhteeseen tai yhteyden suuntaan [26]. Toiminnallisesta yhteydestä saattaa löytyä myös rakenteellinen yhteys [106].

Toiminnallisen yhteyden voi analysoida joko malliin perustuvilla (model based) tai aineistolähtöisillä (data-driven) analyysimenetelmillä. Datan ohjaamat työkalut perustuvat datan klusterointiin ja etäisyyksien määrittämiseen. Tällaisia analysointimenetelmiä ovat esimerkiksi osiin jakaminen, ristikorrelaatio (Cross Correlation Analysis (CCA)) ja koherenssi (Coherence Analysis (CA)) sekä klusterointi, mutta klusterin kokoon, määrien ja kynnyksarvojen valintaan ei ole yksiselitteistä ohjetta. Malliin perustuvat työkalut, kuten rakenneyhtälön mallintaminen (Structural Equation Modeling (SEM)), ovat aineistolähtöisiä vaihtoehtoja helpompia laskea ja toteuttaa, mutta mallien rajoittamana eivät analysoi koko päätä, vaativat paljon a-priori-tietoa ja ovat herkkiä lähdealueen (seed) valitsemiselle. [62]

Yhteysanalyysi tarvitsee pelkkien merkityksellisesti aktiivisten vokseleiden sijaan neliulotteista dataa, jonka kolmen paikkakoordinaatin lisäksi neljäs ulottuvuus on aika. MRI-signaalin suhteellinen intensiteetti mitataan ja interpoloidaan jokaisesta vokselista erikseen, jolloin saadaan vokselikohtainen *aikasarja*. [91]

Aikasarjat sisältävät valtavasti informaatiota aivojen toiminnasta. Yhden vokselin aikasarja kertoo sen alueen neuronien aktiivisuudesta, ja useat aikasarjat yhdessä kertovat vuorovaikutuksesta, jopa koko pään kattavasta yhtäaikaista neuronien aktiivisuudesta, *hermoverkoista* [12]. Informaatiota uskotaan sijaitsevan kaikissa aaltomaisen datan komponenteissa, minkä vuoksi analyysimenetelmiä on useita. Korrelaatio tutkii kahden signaalin samankaltaisuutta [12], yhteisinformaatio (mutual information) mittaa signaalien jakamaa informaatiota [43, 87], ja *koherenssi* laskee signaalien rytmistä vuorovaikutusta [35]. Hermoverkoista tutkituin on lepotilan hermoverkko.

## 2.4.2 Lepotila

*Lepotilamittauksen* aikana koehenkilön on tarkoitus istua miettimättä tarkasti mitään ja antaa ajatusten vaellella vapaasti [12]. Vaikka koehenkilö on levossa, aivot eivät ole, vaan neuronit viestittävät toisilleen jatkuvasti [104]. Koehenkilön tehtävää suorittavana aikana erityisesti aktiiviset alueet kuten neuronit näköjärjestelmässä ovat yhteydessä myös lepotilassa [12].

Yleisimmät lepotila-analysointimenetelmät ovat riippumattomien komponenttien (independent component analysis, ICA) ja lähdejohtoinen analyysi (seed based method). ICA etsii aikasarjoista mahdollisimman paljon toisistaan eroavia aikasarjoja [50]. ICA ei vaadi prioritietoa, toisin kuin lähdejohtoinen analyysi esimerkiksi [12], jossa valitaan prioritiedolla aivoista yksi alue ja lasketaan korrelaatio tästä lähteestä tulevan ja muista vokseleista mitattujen aikasarjojen välillä. ICA:n ja lähdejohtoisen analyysin lisäksi lepotiladataan voidaan soveltaa myös koherenssiin tai vaiheeseen perustuvia menetelmiä, klusterointia tai graafiteoriaa [104].

Graafiteorialla analysoidut lepotilatulokset osoittavat, että ihmisaivot ovat organisoituneet ja toimivat mahdollisimman energiataloudellisesti, mikä optimoi kognitiivisten toimintojen informaatioprosessoinnin ja -integroinnin [104]. Voi myös olla, että tehokkaimmin järjestyneet kytkennät aivoissa kuuluvat älykkäimmille ihmisille [105]. Informaatio yhdistyy monista eri alijärjestelmistä (sub system) [104], jotka muodostavat keskittimiä (hub), joiden kautta informaatio välittyy muualle aivoihin [51].

Lepotilan hermoverkosto muodostuu pienistä alijärjestelmistä, mutta siitä voidaan myös erottaa kahdeksasta [104] kahteentoista [51] kappaletta erilaisia aliverkkoja, joista tunnetuin lienee *tehtävään liittymätön verkko* (task-negative network, default mode network, DMN) [81]. Se muodostunee precuneuksen, mediaalisen otsalohkon, alemman päälaenlohkon alueiden ja mediaalisen ohimolohkon aktivoituessa levossa [104]. DMN:n on esitetty käsittelevän tunteita tai muistoja [30] tai antavan mielen vain vaellella [65]. DMN voisi myös liittää koehenkilön henkilökohtaisia kokemuksia tulevaisuuteen tai arvioida vaihtoehtoisia näkökulmia nykyiseen olotilaan tai ulkoiseen maailmaan [14].

Ihminen ei kuitenkaan aina lepää. Kognitiiviset toiminnot vaativat keskittymistä, mikä vähentää lepotilaverkostoja ja kasvattaa aivoissa *tehtävän vaativaa verkostoa* (task-positive network, TPN) [23]. Erilaiset tehtävät muodostavat erilaisia verkostoja aivoissa [47]. Olisi ehkä mielenkiintoista keskittyä tutkimaan vain aktivaatioanalyysissä aktivoituneiden aivoalueiden välisiä yhteyksiä [28], mutta tämä saattaa jättää huomioitta joitain alueita, jotka osallistuvat tehtävän suorittamiseen mutta eivät näy tilastollisissa testeissä. MEG:ssä on tutkittu koko pääalueen verkkoja tehtävien aikana laskemalla korrelaatio jokaisesta vokselista jokaiseen vokseliin [86] (all-to-all connectivity), mutta fMRI:ssä vastaavaa tutkimusta ei ole tehty. Tässä työssä tutkitaan koko aivojen kielellisen tehtävän herättämää verkostoa fMRI-datalle tehdyllä koherenssianalyysillä.

### 2.4.3 Koherenssi

*Koherenssianalyysi* laskee signaalien rytmistä vuorovaikutusta eri taajuuksilla [35]. Koherenssia on ehdotettu anatomisen yhteyden lisäksi solujen tavaksi tehokkaaseen informaation vaihtoon. Tämä vaatii, että neuroniryhmät voivat oskilloida ja että oskillointi aiheuttaa neuroneissa rytmisiä muutoksia, mikä vaikuttaa solujen aktivoitumisten (burst) todennäköisyyteen ja määrään. Vaiheen on oltava sama, jotta informaation vastaanottaminen ja lähettäminen yhtä aikaa on mahdollista. Lisäksi vastaanotettavien piikkien on oltava ennalta arvattavia; vastaanottavien neuronien virittyneessä tilassa ja ajoitusten tulee täsmätä vaihtoon. Koherenssi kuvaa siis tiedon siirtymistä eri aivoalueiden välillä eri taajuuskaistoilla. [24] Aivossa kulkevien signaalien käyttämiä taajuuskaistoja ei kuitenkaan tunneta tarkasti. On esitetty, että korkeat taajuudet viestivät informaatiota lähelle ja matalat taajuudet kauemmas koko aivojen alueelle [97].



Matemaattisesti koherenssi arvioi signaalien välistä lineaarista ja ajasta riippumatonta suhdetta, jossa merkityksellistä on amplitudi ja vaihe-ero [97]. Koherenssi kahden signaalin välillä lasketaan kaavalla (3), jossa  $x$  ja  $y$  ovat signaaleita,  $R$  näiden signaalien koherenssin kompleksinen arvo, ja  $\lambda$  taajuus. Koherenssin tulos on luku [0–1] [97]. Jos tulos on nolla, signaalien välillä ei ole lankaan lineaarista riippuvuutta eli signaalit eivät ole koherentit [35]. Jos tulos on yksi, signaalit ovat täydellisesti lineaarisesti riippuvaisia toisistaan eli signaalit ovat koherentit [35]. Luvut tältä väliltä ovat vaikeimmat tulkitta: tulos 0,5 voi kertoa joko lineaarisesta riippuvuudesta tai riippumattomuudesta.

$$Coh_{xy}(\lambda) = |R_{xy}(\lambda)|^2 = \frac{|f_{xy}(\lambda)|^2}{f_{xx}(\lambda)f_{yy}(\lambda)} \quad (3)$$

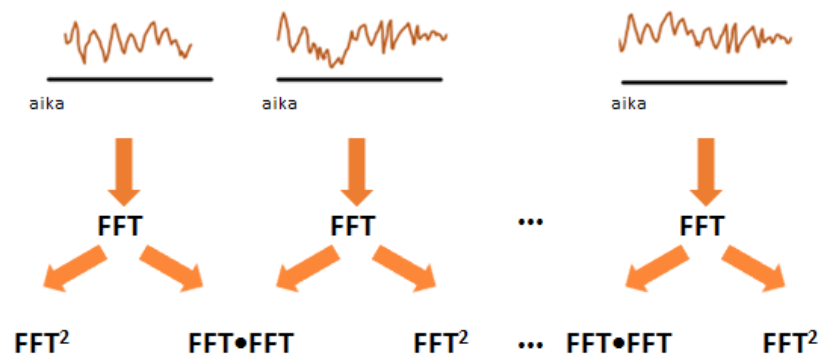
Kaavan (3) osoittaja on ristispektri, joka lasketaan kaavalla (4). Tässä kaavassa  $x$ -signaalin Fourier-muunnos  $X$  ja  $y$ -signaalin Fourier-muunnos  $Y$  kerrotaan keskenään. Lisäksi varianssia pienennetään keskiarvoistamalla aikasarjat. Aikasarjat jaetaan segmentteihin, joiden pituus on  $T$ . Lisäksi segmentit keskiarvokeskitetään (mean-centered) ja ikkunoidaan Hanning-ikkunalla, jonka pituus on  $T$ . [97]

$$f_{xy}^{(T)}(\lambda) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N X_n^{(T)}(\lambda) Y_n^{(T)}(\lambda) \quad (4)$$

Kaavan (3) nimittäjä on tehospektri, joka lasketaan kaavalla (5). Myös tässä aikasarjat segmentoidaan varianssin pienentämiseksi. [97]

$$f_{xx}^{(T)}(\lambda) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N |X_n^{(T)}(\lambda)|^2 \quad (5)$$

Koherenssin matematiikka ei ole intuitiivisesti ymmärrettävissä. Kuva 3 selittää laskentatapaa. Samalla kuva myös havainnollistaa kaavojen (2), (4) ja (5) yhteyden ja konkretisoi koherenssinlaskentaa.



**Kuva 3.** Koherenssianalyysin laskemisen periaate

Kuten kaavan (3) taajuuskomponentti  $\lambda$  kertoo, koherenssi lasketaan tietylle taajuudelle tai taajuuskaistalle. *Taajuuskaistan* onnistunut valinta on edellytys onnistuneelle koherenssiarviolle. Yleisesti hyväksyttyä tapaa arvioida taajuuksia ei ole esitetty, mutta suuntaa-antavia arvioita on [97]. Hemodynaaminen vaste toimii kaistanpäästösuodatteina, joten koherenssilaskujen tulokset voidaan laskea vain tähän sopivalla taajuudella [97]. Lisäksi on otettava huomioon vielä Nyqvistin näytteenottoteoreema [97], jolloin fMRI:ssä päädytään yleensä taajuusvälille 0–0,2 Hz tai kaistan osiin. Tästä korkeammat taajuudet tarjoavat informaatiota vain pienemmistä verkostoista [97].

Aalto-yliopiston aivotutkimus yksikössä O.V. Lounasmaan laboratoriossa lasketaan näillä kaavoilla esitettyä koherenssia. Tämä ei kuitenkaan ole ainut tapa koherenssin laskemiseksi. Koherenssi on pohjana myös osittaiskoherenssin (partial coherence) [97], suunnatun osittaiskoherenssin (partial directed coherence) [89] tai väremuunnoskoherenssin (Wavelet-Transform Coherence) [2] laskemiselle. Laboratoriossa käytetyn koherenssin matematiikka on kuitenkin hyvin tunnettu, vaikka itse menetelmä fMRI-mittauksissa on harvemmin käytetty, mikä luo luotettavan, mutta toisaalta uuden näkökulman taajuusinformaatiosisältöiseen yhteysanalyysiin. Tässä työssä menetelmää sovelletaan kieltä tutkivaan fMRI-dataan.

### 3. KIELELLISEN INFORMAATION KÄSITTELEMINEN AIVOISSA

8.8.2014 maapallolla eli noin 7 184 130 000 ihmistä [46], jotka puhuivat 7106 eri kieltä [40, 61]. Kielellinen ilmaisu on ihmisten erityinen kommunikaatiotaito [27] mutta myös keino jäsentää muita kognitiivisia taitoja [48]. Ihmiset puhuvat kieltä ja kirjoittavat sitä aakkosilla, tavuilla tai merkeillä noudattaen kieliopillisia sääntöjä [27]. Aikuisen ihmisen sanavarasto on noin 50 000 sanaa, joista aikuinen voi tuottaa noin kolme sanaa sekunnissa. [48]

Jotta kielen käyttäminen olisi näin tehokasta, kieltä käsittelevien aivorakenteiden on oltava optimaalisesti järjestyneitä [27]. *Kuultu ja kirjoitettu kieli* saapuvat eri reittejä, mutta informaation käsittely ja tulkinta tapahtunee samoilla alueilla alkuperästä riippumatta [27]. Perinteisesti kielialueiksi on nimetty Brocan ja Wernicken alueet, mutta kuvantamismenetelmillä on havaittu myös muita alueita [85], jotka aktivoituvat varsinkin kielellisiä erityispiirteitä kuten semanttista virittämistä tutkittaessa [49].

#### 3.1 Kielen ymmärtäminen

Vauva oppii erottamaan jo ennen kahdeksan kuukauden ikää oman äidinkieltensä äänneet. Kasvaessaan lapsi oppii sanoja ja kehittää jatkuvasti mielensisäistä sanakirjaa (mental lexicon), jossa sijaitsee tieto merkityksestä, lauseopista sekä yksityiskohdat sanan muodoista kuten sanan tavuista. Mielensisäisiä sanavarastoja saattaa olla joko yksi tai sekä sisäänmenolle että ulostulolle omansa. Käyttääkseen mielensisäistä sanavarastoa ihminen tarvitsee kielellisen syötteen joko kuultuna tai luettuna. [54]

##### 3.1.1 Kuultu kieli

Ihminen käsittelee äänneet pääosin ohimourteessa (temporal sulcus). Paineaallon kuljettama ääni-informaatio kulkee korvaan, josta se siirtyy kuuloväylää pitkin kuuloaivo-kuoressa Heschlin aivopoimuun (Heschl's gyri) [9]. Ääni-informaatio erottuu vierekkäisissä yläpuolisissa ohimourteissa (adjacent superior temporal sulcus), joka erottaa puhutun kielen pienimmät äänneelliset yksiköt, *foneemit*, muista äänistä. Täältä kielellinen informaatio jatkaa keskimmäiseen ohimourteeseen (middle temporal sulcus) ja alempaan ohimopoiimuun (inferior temporal gyrus), jonka epäillään erottelevan ääniopillinen (phonological) ja merkityksellinen (lexical-semantic) informaatio toisistaan. Informaatio jatkaa kulmapoiimuun (angular gyrus), joka on ohimolohkon alla aivojen

etuosissa. Näiden alueiden ajatellaan sijaitsevan oikeaa puolta enemmän vasemmalla puolella aivoja. [27]

Koska kuullun kielen ymmärtäminen on hyvin nopea ja tehokas tapahtumaketju, fMRI on liian hidaskäyttöinen menetelmä, mutta MEG havaitsee aktivoituneet alueet lähes reaaliaikaisesti. Kuuntelemisen jälkeen aivot tunnistavat puheäänteet 100 ms kuluessa ja erottavat eri äänteet 150 ms kuluessa. Merkityksen ymmärtäminen alkaa noin 250 ms äänen havaitsemisesta [108]. Noin 450 ms myöhemmin aivojen ajatellaan yhdistävän kaikkea informaatiota kuullun herätteen ymmärtämiseksi. [102]

### 3.1.2 Luettu kieli

Kirjoitettu kieli koostuu foneemien sijasta abstrakteista symboleista, jotka kielestä riippuen voivat esittää aakkosta, tavua tai sanaa. Lukiessaan kieltä aivojen on osattava tulkita näitä symboleita ja ymmärtää ne kieleksi. Ihminen näkee symbolit ensin molemmilla aivopuoliskoilla primäärisellä ja sekundaarisella näköaivokuorella. Näköaivokuorelta informaatio kulkee aivojen vasemmalle puolelle takaraivo- ja ohimolohkojen alueille, joka tunnistanee kielen pienimmät merkitykselliset yksiköt, *ortograafiset* yksiköt. Täältä tunnistettu kielellinen informaatio jatkaa ohimopoimuun (temporal gyrus), joka saattaa jo tulkita luettua tietoa. Mikäli luetun kielen prosessointi vaatii myös foneemisen informaation, tämä tapahtuu vasemmassa alemassa otsalohkon poimussa (left inferior frontal gyrus), johon kuuluu myös osa Brocan alueesta. Toisaalta on mahdollista, että informaation prosessoimiseen on useampia reittejä kuin vain yksi [44]. [27]

Abstraktien *symbolien tunnistaminen* kirjaimiksi ajatellaan tapahtuvan kolmella tasolla. Ensimmäisellä tasolla useat piirretunnistimet tunnistavat symbolien osia, kaaria ja viivoja [75]. Seuraavalla tasolla kirjaintunnistin tulkitsee oikein symbolin aktiivisimmista piirretunnistimista, ja lopulta sanatunnistin tunnistaa symbolien perusteella sanan [75]. Tämän alhaalta ylös (bottom-up) mallin nimi on Pandemonium [75]. Vaihtoehtoisessa mallissa, interaktiivisessa aktivaatiomallissa (Interactive Activation Model), luettu sana muutetaan myös äänteelliseen muotoon, mikä nopeuttaa sanan tunnistusta. Tasoja myös tässä mallissa on kolme: piirteet, symbolit ja sanat. Malli mahdollistaa useamman symbolin samanaikaisen tulkinnan ylhäältä alas -menetelmällä (top-down) [69].

MEG:llä mitataan myös kirjoitetun kielen lukemisen ajasta riippuvaa informaatiota. Ensimmäinen aktivaatio näköaivokuorella tapahtuu 100 ms lukemisen aloittamisesta, ja 150 ms:n jälkeen aivojen epäillään tulkitsevan kirjainjonoja, mikä on ensimmäinen askel kirjallisen kielen ymmärtämiseksi. Lopulta aivot ymmärtävät luetun tekstin noin 200–600 ms:n kuluttua. Sekä luetun että kuullun kielen MEG:llä havaitut aktivaatiot sopivat Wernicken–Geschwind-kielimaliin. [84]

### 3.1.3 Merkityksen ymmärtäminen

Vaikka aivot erottavat puhutun ja kirjoitetun tekstin eri reittejä pitkin, merkityksen ymmärtämisen ajatellaan kuitenkin tapahtuvan samalla tavalla [92], missä keskeisiä alueita ovat esimerkiksi häntätumake, etuotsalohko ja singulaarinen aivokuori [48]. Sanat epäillään tallennettavan tehokkaasti järjestyneeseen mielensisäiseen sanakirjaan (mental lexicon). Vaihtoehtoisesti varastoja voi olla kaksi: yksi sanojen hahmottamisella ja yksi sanojen tuottamiselle [27]. Erilaisia malleja kielen tulkinnalle aivoissa on Wernicke–Geschwind-kielimallin lisäksi ainakin Collinsin–Loftusin semanttisen verkoston malli, Marslen–Wilson-ryhmämalli sekä Hagoortin rinnakkaisuudenmalli ja MUC-teoria.

*Marslen–Wilson-ryhmämallissa* on kolme osaa: sanastollinen haku (lexical access), sanastollinen valinta (lexical selection) ja sanastollinen yhdistäminen (lexical integration). Kun aivot ovat päättelleet visuaalisesta herätteestä symbolijonon, sanastollinen haku aktivoituu ja pyrkii löytämään sanan muodon kuvauksen mielensisäisestä sanavarastosta hyödyntäen sanan merkityksen ja muodon informaatiota. Prosessi eronnee hieman tulkittaessa kuultua kieltä. Sanastollinen valinta alkaa jo ensimmäisestä merkistä, ja kuulusta herätteestä sana tunnistetaan muista sanaväleillä ja äänenpainoilla. Viimeisessä vaiheessa, sanastollisessa yhdistämisessä, aivot yrittävät tunnistaa sanan lauseyhteydestä semanttisen ja kieliopillisen tiedon perusteella käyttäen kaikkea mahdollista tietoa. [66]

Malli vaikuttaa hitaalta, mikäli aivot pyrkivät käyttämään kaiken mahdollisen informaation yhden sanan tulkintaan. *Collinsin–Loftusin semanttisen verkoston mallissa* prosessia nopeutetaan erilaisilla painotuksilla: malli esittää sanat kontekstisolmuissa, jotka ovat yhteydessä toisiinsa merkityksellisesti. Yhteyden vahvuus määrittyy yhteyden ja välimatkan perusteella: yhteys ja välimatka muodostuvat sanojen merkityksestä, kieli- asusta ja miellelyhtymistä. Aktivaatio yhdestä kontekstisolmusta leviää yhteyksiä pitkin toisiin solmuihin, ja lähempänä olevat solmut aktivoituvat enemmän kuin kauempana olevat nopeuttaen tunnistusta. Teoriaa tukee myös ilmiö semanttisesta virittymisestä. [27]

Toisaalta hollantilainen tiedemies Hagoort osoitti, että koehenkilöt yhdistävät nopeasti sekä sanojen semanttisen merkityksen että tietonsa maailmasta tulkitessaan lausetta vasemmalla puolella aivoja alemmassa etuotsalohkon aivokuoressa (left inferior prefrontal cortex). Koehenkilöt lukivat kolmenlaisia lauseita, jotka olivat heidän tietoonsa perustuen oikein, maailmanymmärrykseen perustuen väärin tai merkityksellisesti väärin, esimerkiksi ”junat ovat keltaisia/valkoisia/happamia”. Koehenkilöt käsitelivät informaation yhtä nopeasti kaikissa tapauksissa, mutta yllätyksellinen lauseen loppu aiheutti N400 vasteen, EEG-signaalissa perustasoa selvästi suuremman negatiivisen vasteen noin 400 ms sanan lukemisesta. Koe osoittanee, että aivot tulkitsevat sanoja ja niiden merkityksiä *rinnakkaisesti* (parallel). [34]

Hagoort esittää kielen käsittelystä myös oman teoriansa, joka täydentää Wernicken–Geschwind-kielimallia. *MUC-teoriassa* (memory, unification, control) Hagoort esittää kielen ymmärtämisen vaativan muistia, integraatiota ja kontrollia. Klassinen kielialue, Wernicken alue, muistaa yhtenä alueena kulmapoimun kanssa kielellisen informaation palaset ja palauttaa ne käyttöä varten. Toinen klassinen kielialue, Brockan alue, integroi informaation monisanaiseksi lausunnoksi. Klassisen kielimallin lisäksi MUC-teoriassa otsalohko ja etummainen pihtipoimu kontrolloivat yhdessä kielenkäyttöä: nämä alueet valitsevat käytettävän kielen ja ajoittavat keskustelussa oman vuoron puhua. MUC-teoria ottaa kantaa sekä kielen ymmärtämiseen että käyttämiseen, vaikka fyysisesti mekanismit ovat erilaiset. [34]

MUC-teorian mukaiset kielellisen informaation käsittelevät aivoalueet sijaitsevat vain vasemmalla puolella aivoja; oikean aivopuoliskon osallisuus on edelleen epäselvä [34]. Lukuisat tutkimukset ovat kuitenkin löytäneet kielellistä aktivaatiota nimenomaan myös tai vain oikealta puoliskolta [112]. Oikea aivopuolisko ei todennäköisesti osallistu kirjainten, sanojen tai yhden lauseen ymmärtämiseen [38], mutta tulkinnee epäsuorat kehoitukset [110] ja vitsit [13]. Luettaessa tekstiä otsikon kanssa ja ilman oikea aivopuolisko aktivoituu ilman otsikkoa olevalla tekstillä [95]. Oikean puolen alempi otsapöytä aktivoituu myös Aisopoksen moraalisisista opetuksista [72]. Oikea aivopuoli voisi siis osallistua kielellisesti laajojen kokonaisuuksien ja asiayhteyksien ymmärtämiseen sekä kielellisesti saadun informaation jäsentämiseen erityisesti silloin, kun mielessä on pidettävä useita ajatuksia.

Esitetyt mallit eivät kuitenkaan pysty selittämään kaikkia kielen piirteitä; kieltä selittäviä malleja on useita, ja ne jaetaan kolmeen luokkaan. Itsenäisissä malleissa (autonomous models) kieli tulkitaan itsenäisesti ja sanojen perusteella. Interaktiiviset mallit (interactive models) ehdottavat, että kaikki informaatio voi osallistua sanan tunnistamiseen ja lauseen ymmärtämiseen. Hybridimalli (hybrid model) yhdistää molemmat mallit ja ehdottaa kielen ymmärtämisen tarvitsevan tietoa sekä sanamuodoista että lauseyhteydestä. [27]

### **3.2 Aivojen kielellisen informaation prosessoinnin tutkiminen**

Hybridiverkot vaikuttavat intuitiivisesti luonteelta valinnalta tutkia kieltä lisää. Yksi tapa testata hybridimallia on mitata aivoista kielellisen aktivaation herättämiä aikasarjoja hermoverkostojen laskemiseksi. Lisäksi ihmisten käyttämässä kielessä on pieniä, erityisiä piirteitä, joita tutkimalla tavoitetaan mielenkiintoista tietoa aivojen toiminnasta myös yleisesti. Eräs tällainen erityispiirre on semanttinen virittyminen.

### 3.2.1 Semanttinen virittyminen

Semanttinen virittyminen on kognitiivinen ja sähköfysiologinen ilmiö, joka havaitaan sekä kuulo- että näköärsykkeiden vasteena [55]. Kun aivot havaitsevat *semanttisesti* eli merkityksellisesti toisiinsa liittyvän sanaparin, toisen sanan, *kohdesanan*, havaitseminen tapahtuu nopeammin ja pienemmällä vasteella kuin ensimmäisen sanan, *virikesanan* [31]. Ilmiö ei johdu tietoisesta ajattelusta, ja se voi vaikuttaa päätöksentekoon [31]. Myös henkilökohtainen historia ja osaamistaso vaikuttavat ilmiön nopeuteen ja vahvuuteen, ja ilmiö voidaan jakaa assosiativiseen ja ei-assosiativiseen semanttiseen virittämiseen [31].

Klassinen tapa tutkia virittämistä on sana- tai kuvaparit tai näiden yhdistelmät [49]. Tällöin virikesanaa tai kuvaa seuraa kohdesana tai kohdekuva, joka joko on tai ei ole semanttisesti virikkeeseen liittyvä. Koehenkilön tehtävä on tehdä mahdollisimman nopeasti kohteen perusteella päätös pyydettyyn tehtävään, esimerkiksi vertailemalla sen kokoa esitettyyn objektiin [49]. Vaihtoehtoisesti koehenkilön täytyy päättää, oliko kohdesana sana vai pseudosana [82]. Pseudosana on sana, joka kuulostaa tutkimuskieleltä, mutta ei kuitenkaan tarkoita mitään [82]. Semanttinen virittyminen nopeuttaa päätöksen tekoa, joissain tapauksessa myös hidastaa sitä [82]. Tässä työssä semanttista virittymistä tutkiva Priming-koe eroaa klassisista koejärjestelyistä, sillä kokeessa sana- tai kuvaparin sijasta koehenkilöille näytetään neljän sanan mittaisia minisanalistoja.

### 3.2.2 Koejärjestely

Tässä diplomityössä käytettävän datan priming-koe järjestettiin O.V. Lounasmaan Kylmälaboratorion Aivotutkimusyksikössä vuonna 2008. Johanna Vartiainen suunnitteli koejärjestelyn ja toteutti mittaukset, mutta ei kuitenkaan analysoinut dataa.

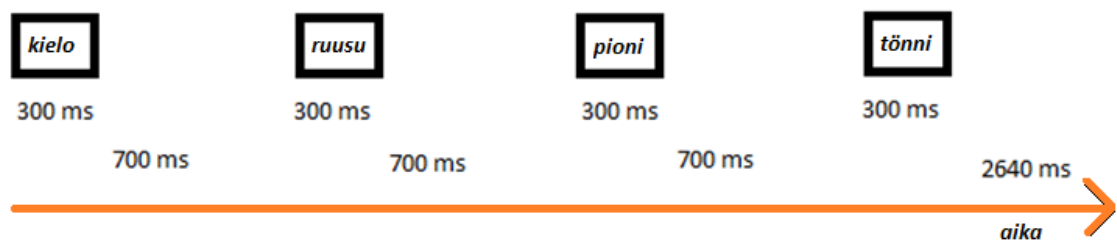
Kokeeseen osallistui 11 vapaaehtoista koehenkilöä. Heistä viisi oli naisia ja kuusi miehiä, kaikki olivat oikeakätisiä ja näkivät normaalisti tai korjatusti. Koehenkilöt olivat mittausaikaan 21–48-vuotiaita, keskiarvoisesti 26,9 vuotta. Kokeeseen osallistujat allekirjoittivat suostumuslomakkeen, ja myös Helsingin ja Uudenmaan eettinen lautakunta antoi suostumuksensa ihmisillä toteutettavaan kokeeseen.

Koehenkilöiden tehtävä oli lukea sanalistoja, joita oli kahdenlaisia. Sanalista koostui neljästä sanasta, jotka joko liittyivät tai eivät liittyneet toisiinsa semanttisesti. Semanttisesti toisiinsa liittyvä sanalista koostui esimerkiksi sanoista ”kielo, lumme, ruusu ja pionni” ja semanttisesti toisiinsa liittymätön sanalista esimerkiksi sanoista ”sauma, perhe, konna, mäntä”. Sanalistojen esitysjärjestys oli satunnainen. Kokeeseen kuului myös taukojaksoja, joiden kesto oli yhtä pitkä sanalistan keston kanssa.

Koehenkilöiden varsinainen tehtävä oli löytää sanojen joukosta pseudosanoja kuten ”tönni, sippa, hiite tai neeni”. Yksi pseudosana oli piilotettu yhteen sanaryhmään ja näkyi kerrallaan noin 300 ms. Löydettäviä pseudosanoja oli yhteensä 10 kappaletta. Mikäli koehenkilö arveli löytäneensä epäsanana, hän painoi nappia. Todellisuudessa pseudosanojen etsiminen oli vain tapa kontrolloida koehenkilöiden tarkkaavaisuutta ja toisaalta tarjota koehenkilöille tehtävä varsinaisen lukemisen yhteydessä. Tieteellisesti mielenkiintoinen data kerättiin muista sanaryhmistä semanttisen virittämisen tutkimiseksi, ja analysointivaiheessa pseudosanalistan aikaiset aikasarjat hylättiin kokonaisuudessaan.

### 3.2.3 Mittaaminen

Koehenkilöiden aivoaktivaatio mitattiin sekä fMRI:llä että MEG:llä, jonka aikana nauhoitettiin myös EEG. Taukojen, sanaryhmien ja epäsanaryhmien järjestys oli arvottu. Koehenkilö luki 70 toisiinsa semanttisesti sekä liittyvää että liittymätöntä sanalista ja 10 kappaletta epäsanaryhmää. Yksi sana oli näkyvissä 300 ms kerrallaan, jota seurasi 700 ms tauko ennen seuraavaa sanaa. Sanaryhmien välissä oli 2640 ms:n mittainen tauko. Yksi sanaryhmä tai lepovaihe kesti 5960 ms, johon lisättiin myös satunnaisesti 1–60 ms synkronointivirhettä (jitter). Koe kesti yhteensä 15 minuuttia, ja koe toistettiin yhdelle koehenkilölle kaksi kertaa. Eri kerroilla sanaryhmien järjestys oli muutettu. Tieto kunkin sanan esittämishetkestä suhteessa MRI-laitteen kuvaamaan leikkeeseen tallennettiin loki-tiedostoon. Koehenkilöistä kuvattiin myös anatominen kuva, jonka kuvaaminen kesti noin kahdeksan minuuttia. Yhteensä koehenkilö makasi MRI-skannerissa noin 40 minuuttia. Kuva 4 näyttää koejärjestelyn tarkemmin.



**Kuva 4.** Koejärjestelyssä esitettyjen stimulusien ajoitukset. Yksi laatikko havainnollistaa yhden sanan esitysaikaa, jota seuraa 700 ms pituinen tauko. Yksi sanalista koostuu neljästä sanasta, jotka joko liittyvät tai eivät liity toisiinsa semanttisesti.

Mittaustilanteessa koehenkilöiden olo tehtiin mahdollisimman mukavaksi, jotta he tekisivät tehtävän parhaalla mahdollisella tavalla. Kaikki koehenkilöt suoriutuivat mittauksista riittävän tarkasti. Vain yksi koehenkilö ei löytänyt yhtäkään epäsanana stimuluksista, ja teknisten vaikeuksien vuoksi yhden koehenkilön vastausten nauhoittaminen ei onnistunut. Koehenkilöt olivat kuitenkin lukeneet sanoja tarkkaavaisesti, ja mitatun datan todettiin olevan käyttökelpoista. Kuvien analysoimista varten kaikki olennainen informaatio saatiin kerättyä ilman näkyviä puutteita.



## 4. DATAN ANALYSOINTI

Tässä työssä haluttu tulos on koko aivojen kattava semanttisen virittymisen herättämä hermoverkko, joka kuvailee aivojen keinoja käsitellä kieltä. Analysointi jakautuu kahteen vaiheeseen: esikäsittelyyn ja koherenssin laskemiseen. Esikäsittely tarkastaa datan laadun ja parantaa datan signaali-kohinasuhdetta sekä korjaa ja minimoi häiriöitä. Koherenssin laskemisen tulokset visualisoidaan hermoverkoina. Datan esikäsittelytyökaluna käytetään Matlabin lisäosaa SPM8:aa, ja aivoalueiden väliset yhteydet lasketaan laboratoriossa kehitetyllä koherenssianalyysimenetelmäkettjulla. Tässä kappaleessa kuvaillaan vaiheet, joilla saavutetaan työn tavoite: koherenssianalyysimenetelmän tietotaidon palauttaminen ja jatkokehittäminen sekä datan analysointi.

### 4.1 Datan esikäsittely

Esikäsittelytyökalu on Matlabin [67] versiossa R2010a vuonna 2009 julkaistu lisäosa *SPM8* [94]. SPM8 (Statistical Parametric Mapping) on Wellcome Trust Centre for Neuroimaging -sivuilta vapaasti ladattava tilastollinen analyysityökalu [94]. SPM8 analysoi mitatun fMRI-datan lisäksi myös PET-, SPECT-, EEG- ja MEG-dataa.

Työkaluna SPM8 on hieman kankea, mutta toisaalta sen voi ohjelmoida esikäsittelmään dataa itsenäisesti. Käyttäjä luo ketjun (batch) yhdelle koehenkilölle ja monistaa sen muille, SPM8:n manuaali kertoo vaiheet yksityiskohtaisesti [4]. Ohjelmalla voi tehdä kaikki esikäsittelyn vaiheet: laaduntarkastamisen, liikkeenkorjaamisen, datan koordinaation yhdenmukaistamisen ja myös visualisoida aktivaatioanalyysin.

Klassiseen esikäsittelyyn aktivaatioanalyysi ei kuulu [91]. Tässä työssä aktivaatioanalyysia käytetään kuitenkin todistamaan koehenkilöiden aktiivisuus mittaustilanteen aikana. Jos koehenkilöt ovat suorittaneet aktiivisesti tehtävää mittaustilanteessa, voidaan aktivaation lisäksi olettaa löytyvän myös yhteyksiä aivoalueiden välillä.

#### 4.1.1 Spatiaalinen esikäsittely

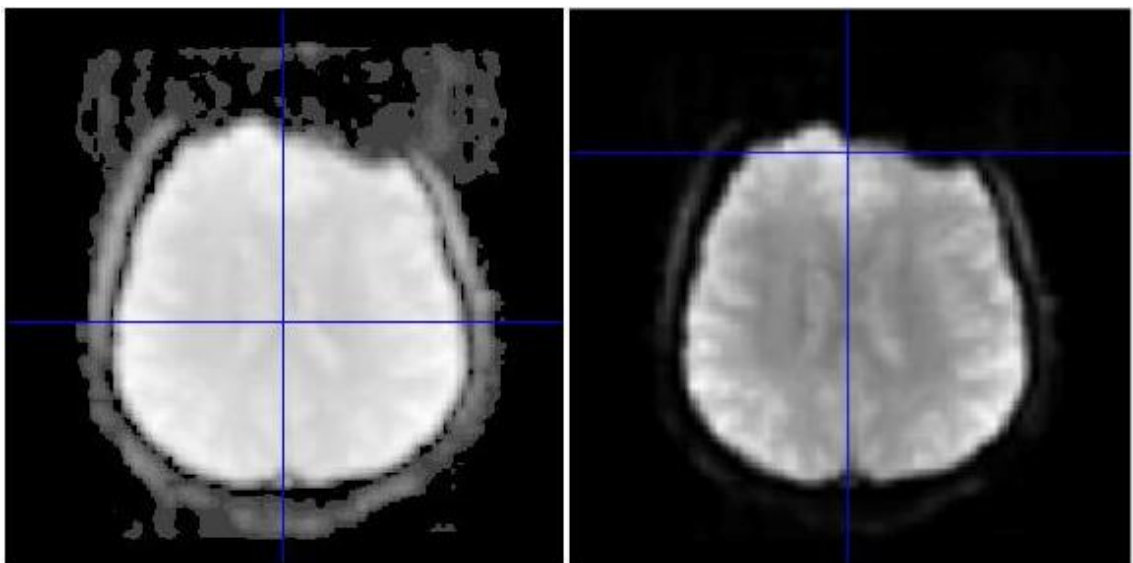
MRI-skannerilla mitattu datan muoto pitää muuntaa SPM8:n käyttämään muotoon (import). Samalla ohjelma luo koehenkiöille kansiot, joihin tallentaa esikäsittelyn välivaiheita. Herätessanojen ajoitukset luetaan loki-tiedosta, ja samalla korjataan skannerin ja tietokoneen kellojen eriaikaisuudesta johtuva aikaero 0,4 mikrosekuntia.

Laadun *visuaaliseksi tarkastamiseksi* jokaisen koehenkilön fMRI-kuvasarjasta valitaan satunnaisesti muutamia kuvia, jotka visualisoidaan yksitellen Display- ja CheckReg-

toiminnoilla. Sarjan alusta ja lopusta valituista kuvista näkyy mahdollinen suuri liike sekä mahdolliset geometriset häiriöt. Lisätty kuvan kirkkaus paljastaa mahdolliset haamukuvat. Kuvassa 5 erään koehenkilön kuvissa näkyy selkeästi sekä geometrinen vääristymä että haamukuva. Geometrinen vääristymä johtuu todennäköisesti koehenkilön nenäontelon muodosta, jossa suuri ilmatasku on hyvin lähellä aivokudosta. Haamukuva lienee syntynyt koehenkilön hengityksen tai sydämenlyönnin aiheuttamasta rytmillisestä liikkeestä, joka on liikuttanut hieman myös aivoja.

Laaduntarkastuksen läpäisseiden koehenkilöiden dataa varten rakennetaan SPM8:aan mallipohja, johon graafisella käyttöliittymällä syötetään kaikki esikäsittelyn vaiheet. Mallipohja monistetaan vastaamaan koehenkilöiden lukumäärää. Jokainen pohja yksilöidään täydentämällä koehenkilön tiedot ajoituksista ja datasta. Kaikki yksilöidyt esikäsittelyketjut yhdistetään ketjuksi, ja SPM8 esikäsittelee datan itsenäisesti.

*Mallipohja* rakentuu auttajamoduuleista ja esikäsittelyosista. Auttajamoduulien tehtävä on luoda ja nimetä kansiot esikäsitteltyille tiedostoille, esikäsittelymoduulien tehtävä on tehdä esikäsittelyn eri osat. Osien järjestys näkyy kuvassa 2. Realign-toiminto korjaa koehenkilön liikkeestä johtuvan virheen laskemalla liikeregressorit. Slice timing- toiminto korjaa kuvausmenetelmän hitaudesta aiheutuneen vääristymän. Parametreina käytetään koko pään kuvausaikana 2,4 sekuntia ja kuvattujen leikkeiden määränä 39 järjestyksessä alhaalta ylöspäin. New segment -toiminto segmentoi automaattisesti anatomisesti kuvasta kalvot, valkoisen ja harmaan aineen sekä selkäydinnesteen omiksi kuvikseen. Seuraava moduuli, Coregistration, yhdistää koehenkilön segmentoidut anatomiset kuvat toiminnallisten kuvien kanssa samaan koordinaatistoon. Nämä kuvat siirretään T1-koordinaatistoon laskemalla ensin normalisaation muunnosmatriisi Normalise: Estimate-moduulilla ja soveltamalla muunnosmatriisia Normalise: Write-toiminnalla. Viimeiseksi kuvat suodatetaan arvolla FWHM = [8 8 8]. [4]

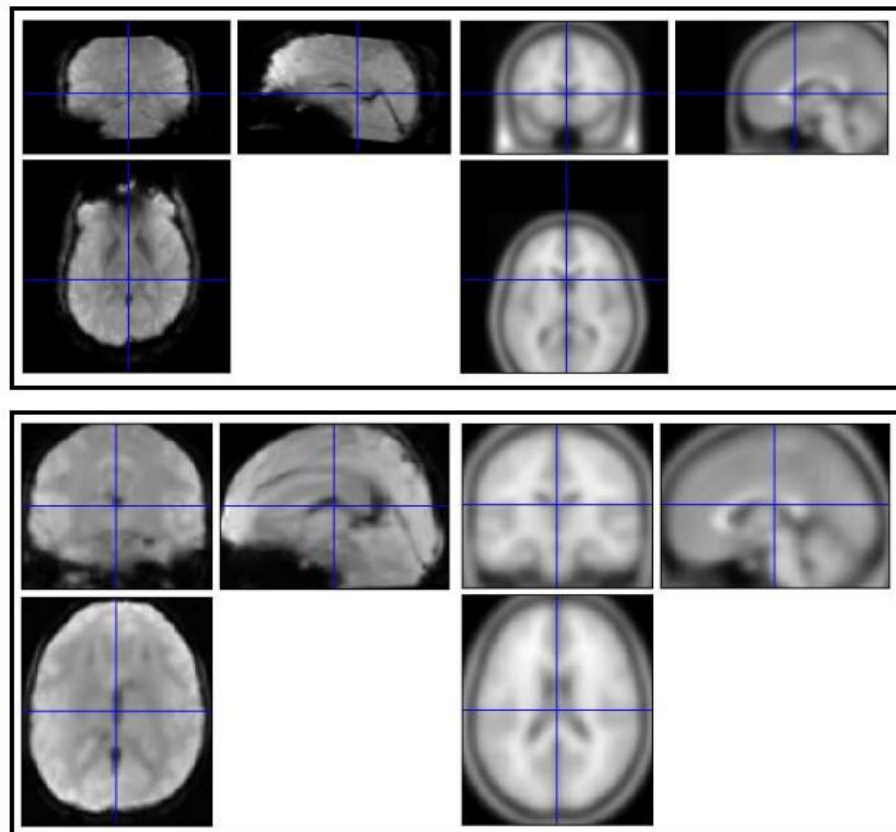


**Kuva 5.** Vasemmalla haamukuva, oikealla geometrinen vääristymä

SPM8 esikäsittelee datan sokeasti arvioimatta tulosta. Käyttäjän on helppo tarkastaa esikäsitteilyn onnistuminen visualisoimisella: CheckReg-toiminto esittää tarkastettavat kuvat samaan aikaan, ja sininen kursori osoittaa kuvien koordinaatistojen vastaavat pisteet. Mikäli kuvien koordinaatistomuunnos on onnistunut, kursorin pitäisi olla aivoissa samassa kohdassa jokaisessa kuvassa. Suodatus näkyy hieman pehmenneenä kuvana. Kuva 6 havainnollistaa esikäsitteilyn normalisoinnin onnistumista: ylemmässä kuvassa koordinaatistomuunnos ei ole onnistunut, alemmassa kuvassa normalisointi on osunut kohdalleen. Virhe on hyvin yleinen, mutta vaatii erityisiä toimenpiteitä korjaamiseksi.

#### 4.1.2 Normalisointi

Kuvassa 6 vasemmalla on koehenkilön toiminnallisesta kuvasarjasta valittu satunnainen tilavuus, ja oikealla on T1-aivosabluuna. Ylemmässä kuvassa frontaalipinnan normalisaatio näyttäisi onnistuneen, mutta sagittaalinen normalisaatio on selkeästi epäonnistunut: oikeanpuoleisen kuvan aivokurkiaisien etuosa näyttäisi osuvan vasemmanpuoleisen kuvan aivokurkiaisien takaosaan. Samoin horisontaalitason kuvat eivät ole kohdakkain. Ylemmästä kuvasta eroten alemmassa kuvassa kaikki koordinaatiston pisteet osuvat sekä vasemmanpuoleisissa että oikeanpuoleisissa kuvissa kohdakkain.

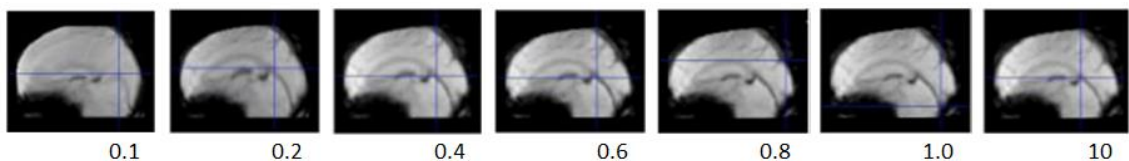


**Kuva 6.** Epäonnistunut ja onnistunut normalisaatio. Vasemmanpuoleisen kolmen kuvan muodostaman aivokuvan koordinaattien pitäisi vastata oikeanpuoleisten kolmen kuvan esittämän aivosabluunan koordinaatistoa paikan ja koon suhteen. Ylemmässä kuvassa kuvien koot tai paikat eivät vastaa toisiaan, alemmassa kuvassa kuvat vastaavat toisiaan; ylemmässä kuvassa normalisaatio on epäonnistunut, alemmassa kuvassa normalisaatio on onnistunut.

Todennäköisin syy koordinaatistomuunnoksen onnistumiseen tai epäonnistumiseen lie-  
nee normalisoitavien kuvien lähtötilanteiden sijainti koordinaatistossa. SPM8 etsii ku-  
vista lokaalit minimi, ja jos normalisoitavissa kuvissa tumma alue, minimi, sattuu si-  
jaitsemaan sopivasti vaaleiden alueiden, maksimien, välillä, ohjelma saattaa tulkita lo-  
kaalin minimin suhteessa maksimeihin väärin [4]. Vaikka ohjelma tällöin pyrki muut-  
tamaan aivojen kokoa sekä vääntämään ja kiertämään niitä, normalisaatio ei onnistu.  
Normalisaatio on erityisen herkkä, jos osa minimeistä tai maksimeista puuttuu geomet-  
risen vääristymän tai heikentyneen signaalin vuoksi. Huonon normalisaation voi korjata  
asettamalla koordinaatistot manuaalisesti mahdollisimman tarkasti kohdakkain, jolloin  
myös lokaalien minimien pitäisi olla valmiiksi kohdakkain. Tavallinen tapa on kohdis-  
taa AC:t (anterior commissure) [4].

Toinen tapa on ensin laskea vaadittavalle normalisaatiolle erikseen *muunnosmatriisi*,  
jota soveltaa koordinaatistomuutokseen [4]. Muunnosmatriisiin voi määrittellä useilla  
parametreilla, joilla rajoitetaan ohjelman vapausasteita vääntää toiminnallisia kuvia sab-  
luunaan sopivaksi. Yksi näistä on Nonlinear Frequency Cutoff -parametri, joka sallii  
ohjelman käyttää sitä enemmän sovitettavia funktioita mitä pienempi arvo on, mikä joh-  
taa suurempaan kuvien vääntämiseen [5]. Oletusarvo on 25 mm. Toinen parametri,  
Nonlinear Iteration, määrittelee iteraatioiden määrän: mitä useamman kerran ohjelma  
laskee, sitä enemmän kuvat muuttuvat [5]. Oletusarvona ohjelma laskee 16 iteraatiota  
[4]. Viimeisenä parametrina Nonlinear Regularisation sallii ohjelman pyöristävän aivo-  
ja, jolloin myös aivorakenteet syvältä aivosta muuttuvat [5]. Oletusarvo Nonlinear regu-  
larisation -parametrille on 1 [4].

Parametreja muuttamalla on tarkoitus saada onnistunut normalisaatio, mutta aivojen  
rakenteiden pitäisi kuitenkin vielä olla muuttumattomat ja tunnistettavissa luotettavan  
analyysin tekemiseksi myöhemmin. Tasapaino vapausasteiden ja vääntämisen välillä  
löytyy kokeilemalla. Kuvassa 7 tutkitaan Nonlinear Regularisation -parametrin vaiku-  
tusta aivojen rakenteeseen.



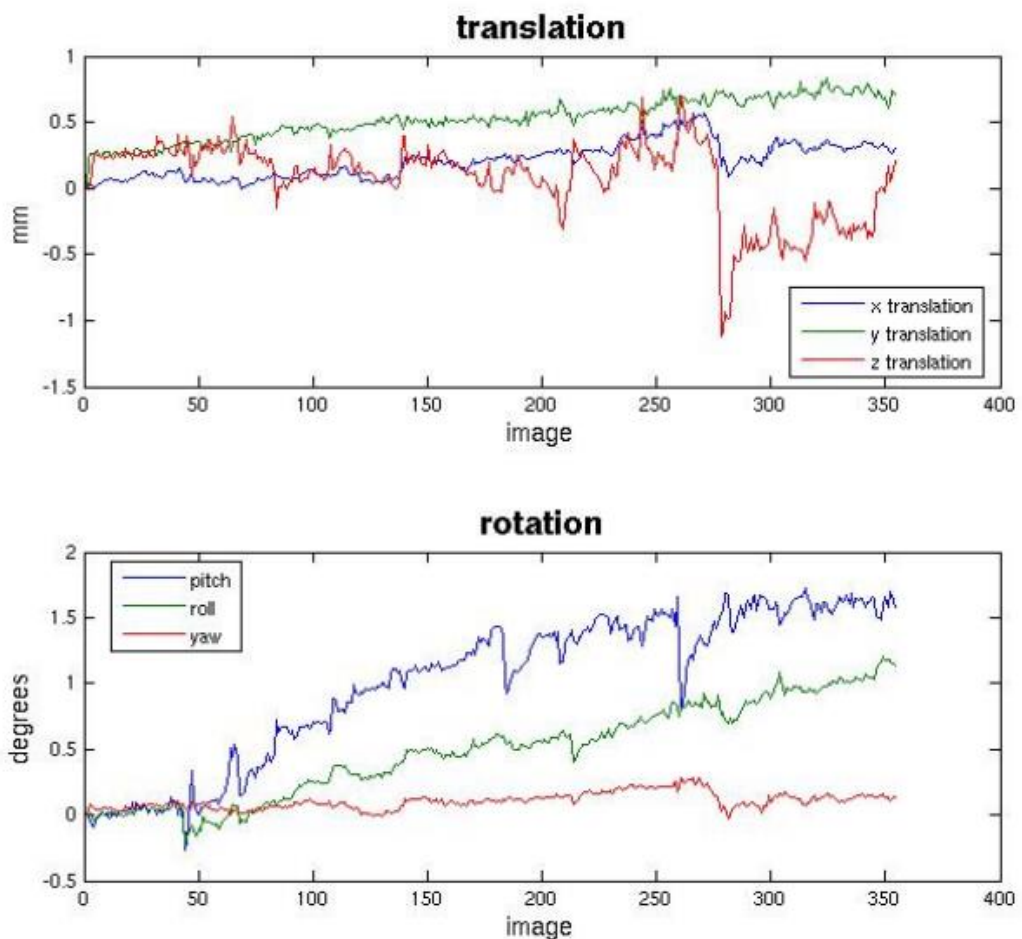
**Kuva 7.** Nonlinear Regularisation -parametrin eri arvoilla laskettuja aivoja normalisoinnin  
optimoimiseksi: arvo 0.4 sallii aivojen muokkaamisen säilyttäen kuitenkin aivojen muodon.

Kuvassa 7 toiminnallisia kuvia on muokattu parametrin arvoilla 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8;  
1,0 ja 10. Arvolla 0,1 pikkuaivot vääntyvät selvästi liikaa, mikä johtanee epäonnistune-  
eseen normalisaatioon ja mahdollisen aktivaation dislokaatioon. Arvolla 0,6 SPM8 ei  
pyöristä näköaivokuorta tarpeeksi, jotta se sopisi sabluunaan, ja oletusarvoa selkeästi  
suuremmilla arvoilla ei enää näytä olevan vaikutusta. Nonlinear Regularisation -  
parametriksi päädytään valitsemaan 0,4. Muut parametrit säilyttävät oletusarvonsa. Pa-  
rametrivalinta johtaa onnistuneeseen esikäsittelyyn.

### 4.1.3 Regressoreiden lisääminen

Onnistunut normalisaatio on merkki datan onnistuneesta esikäsittelystä, mutta yleisen lineaarisen mallin ratkaisemiseksi aktivaatiokarttaa varten ohjelma tarvitsee kaavan (1) mukaiset mallinrakentajien painotuskertoimet,  $a$ -termit, jotka määrittellään laskemalla datalle sopivat regressorit jokaiselle ajanhetkelle. Regressoitavia muuttujia datassa on kahdenlaisia: koehenkilön liikkeestä johtuvat liikkeet kuuteen suuntaa ja valkoisesta aineesta ja selkäydinnesteestä alkunsa saavat aikasarjat.

Liikkeestä johtuvat regressorit SPM8 laskee automaattisesti esikäsittelyn Realign-kohdassa. *Liikeregressoreita* muodostuu yhteensä kuusi: koehenkilön pään liikkeet kaikkien akselien suuntiin ja pyörähdykset kaikkien akselien ympäri. Kuva 8 esittää yhden koehenkilön liikehdintää mittausten aikana. Liikeregressoreista muodostuu yhteensä kuusi painotuskerrointa malliin.

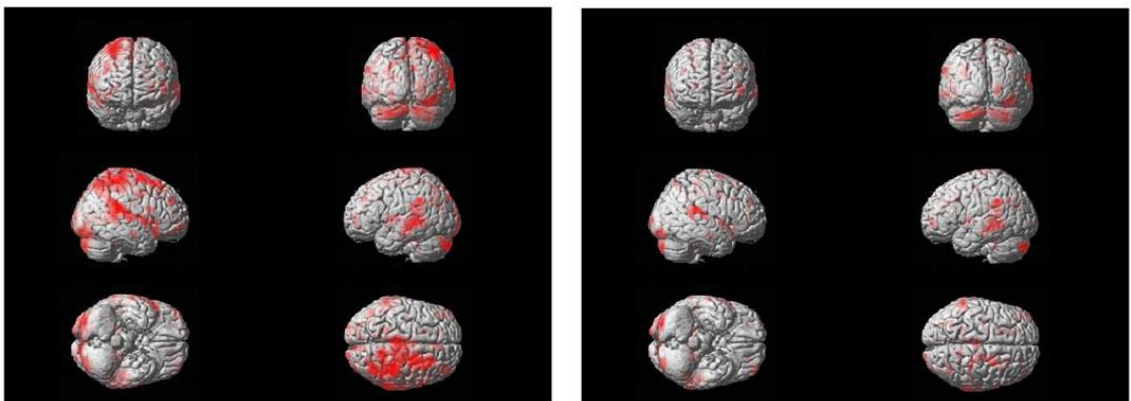


**Kuva 8.** SPM8 laskee koehenkilön liikkeet kuvien funktiona ja käyttää liikeregressoreita mallin luomisessa. Funktioista voi tarkastaa myös datan laadun: liike ei saa ylittää yhtä vokselia [91].

Liikeregressorit poistavat datasta häiriötä, kuten kuva 9 osoittaa, ja ne ovat keino myös tarkastaa datan laatu. Kuvassa 8 esitetyn koehenkilön liike on ollut mittauksen alun ajan vähäistä; koehenkilö ei ylitä liikkeellään millään akselilla sallittua kolmen millimetrin rajaa. Kuvan 270 kohdalla näkyy kuitenkin äkkinäinen liikahtus z-akselin suuntaan. Näin äkkinäinen ja suhteellisen suuri liike näkyisi todennäköisesti virheellisenä aktivaationa toiminnallisessa kuvassa jyrkän minimin ja maksimin reunan välissä [91], eikä SPM8 pysty korjaamaan tällaista liikettä [4]. Näin ollen kyseisen koehenkilön data kuvasta 270 eteenpäin jätetään käyttämättä, jotta välttyttäisiin häiriöltä aktivaatiomallissa.

Toinen regressorityyppi muodostuu *valkoisen aineen (WM) ja selkäydinnesteen (CSF) muodostamista aikasarjoista*. Nämä aikasarjat regressoidaan pois, sillä ihmisen kognitiiviset toiminnot syntynevät harmaassa aineessa [27]. Valkoisen aineen epäillään vain tukevan ja ruokkivan harmaata ainetta, ja selkäydinnesteen tehtävä lienee suojata harmaata ainetta erilaisilta kolhuilta, joita kalloon kohdistuu [27]. Regressoreina WM:n ja CSF:n aikasarjat eivät ole liikeparametreihin verrattuna yhtä suuria, mutta niiden korjaaminen on kuitenkin merkittävää mallin kannalta.

WM:n ja CSF:n aikasarjojen erottelu ei ole standardoitu toimenpide datan regressoimiseksi. SPM8 ei tarjoa suoraan keinoa näiden regressoreiden luomiseksi, joten laboratoriossa on päädytty käyttämään kotitekoisia Matlabin koodeja, jotka ovat osa koherenssianalyysiketjua. Koska tämä esikäsittelyä täydentävä osa tehdään koherenssianalyysin koodeilla, menetelmän tarkempi kuvaus on myöhemmin koherenssianalyysiä käsittelevissä alaluvuissa 4.2.1 ja 4.2.2. Selvitystyön lopputuloksena ovat kuvan 12 mukaiset aikasarjat WM:stä ja CSF:stä. Nämä aikasarjat muodostavat liikeregressoreiden lisäksi vielä kaksi painotuskerrointa yleiseen lineaariseen malliin.



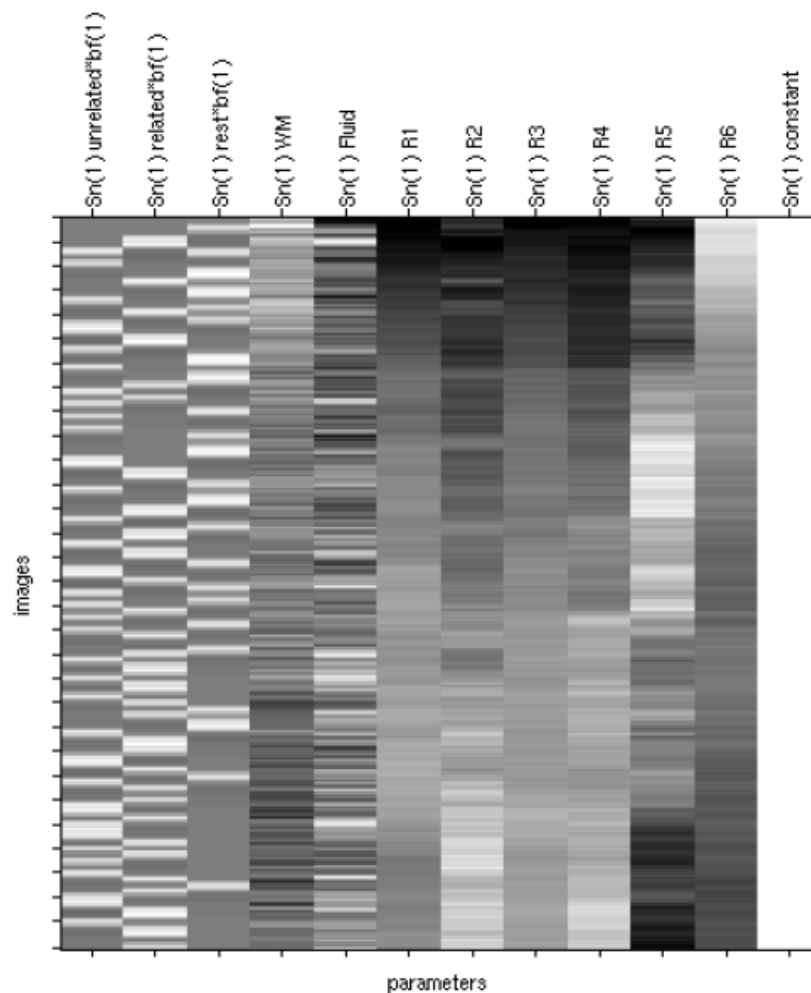
**Kuva 9.** Vasemmalla on korjaamaton aktivaatio, oikealla regressoreilla korjattu aktivaatio

Vaikka regressorit vaativat ylimääräistä manuaalista työtä, niiden merkitys analyysin lopputuloksessa on merkittävä. Kuvassa 9 on esimerkki eräästä koehenkilöstä, jonka aktivaatio on regressoitu kaikilla kahdeksalla regressorilla. Aktivaatio on häiriöttömämpi ja osuu tarkemmin kielellisille alueille.

#### 4.1.4 Aktivaatioanalyysi

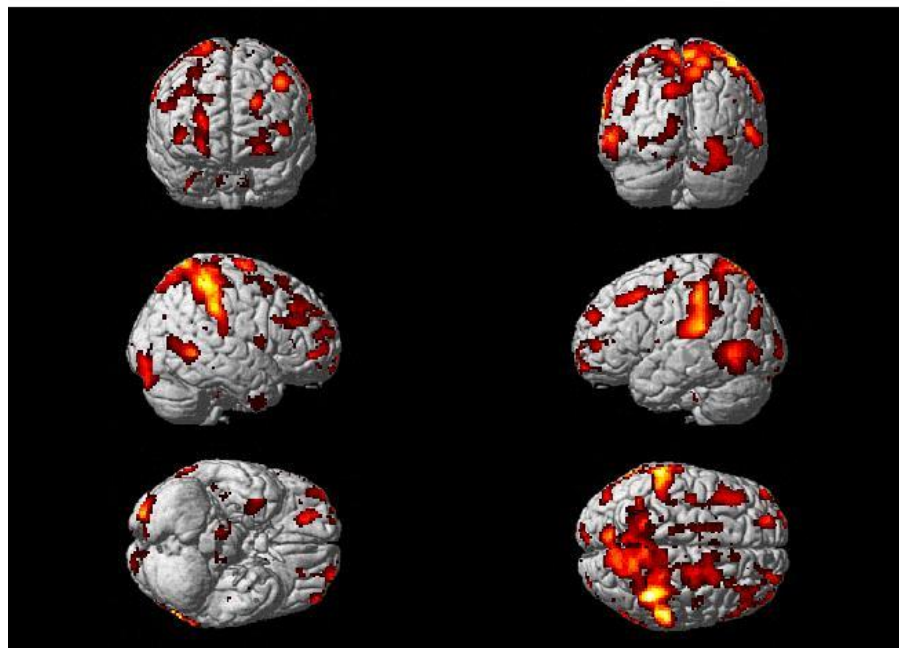
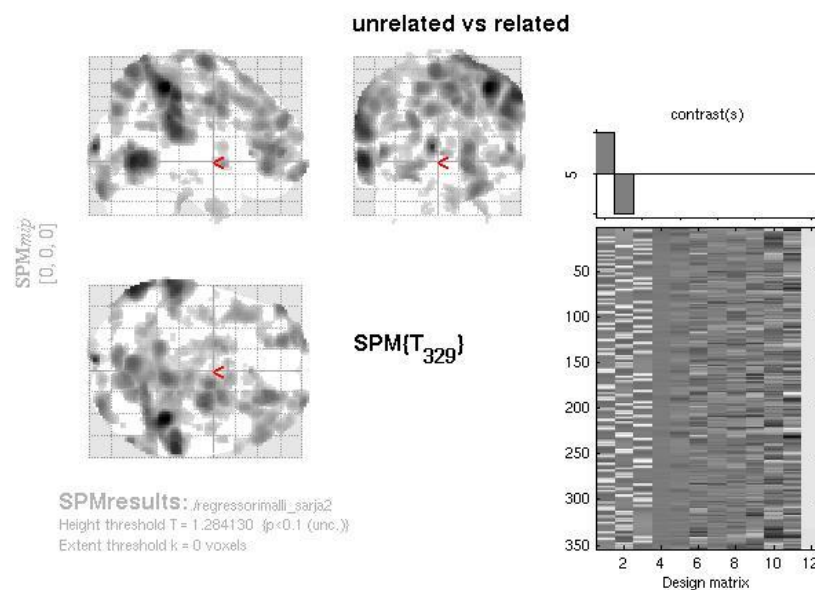
Aktivaatioanalyysi rakennetaan *yleisellä lineaarisella mallilla*, jota varten tarvitaan esikäsitellyt toiminnalliset kuvasarjat sekä regressorit. Käyttäjä suunnittelee ensin yksilötason mallin ja kerää sen jälkeen kaikkien yksilötason mallien kontrastit yhteen muodostaen ryhmätason mallin. Ryhmätason malli hylkää tilastollisesti merkityksettömät, todennäköisesti yksilöllisestä aivotoiminnasta riippuvat tulokset jättäen jäljelle vain tilastollisesti merkittävät tulokset aivojen tavasta käsitellä kielellistä informaatiota semanttisen virittymisen aikana.

Yksilötason mallia varten käyttäjä suunnittelee ja toteuttaa *suunnittelumatriisin* (design matrix), jonka pohjalta SPM8 valitsee oikeat ajoitukset ja tilanteet aivoista ja korjaa sisäänmenon ja ulostulon suhdetta kahdeksalla eri regressorilla. Esimerkki erään koehenkilön suunnittelumatriisista on kuvassa 10.



**Kuva 10.** Suunnittelumatriisi esittää fMRI-kuvat pystysarakkeissa. Ensimmäisten kolmen sarakkeen vaaleat raidat osoittavat tilanteiden ajoitukset. Seuraavat kaksi pystysaraketta kuvaavat valkoisen aineen ja selkäydinnesteen regressoreita, ja loput kuusi saraketta liike-regressoreita. Suunnittelumatriisi osoittaa myös herätteen esittämisen järjestyksen sattumanvaraisuuden.

SPM8 laskee suunnittelumatriisin pohjalta *kontrasteina aktivaatiokartat* eri tilanteisiin. Toiminnallista magneettikuvantamisdataa ei ole mahdollista esittää yksittäisenä tilanteena; aktivaatio on aina kontrastoitu kahden eri tilanteen välillä. Tässä työssä tilanteita on kaksi: semanttisesti virittynyt > semanttisesti virittymätön ja semanttisesti virittymätön > semanttisesti virittynyt. Tavallisesti aktivaatiodataa verrataan myös lepotilanteeseen, mutta tässä työssä vertailu jätetään pois, sillä kunnollista lepotiladataa ei ole käytettävissä. Kuvassa 11 on erään koehenkilön malli semanttisesti merkityksettömien sanojen kontrastista semanttisesti merkityksellisiin sanoihin. Samasta kuvasta voi tarkastaa vielä kerran datan laatua ja esikäsitteilyn onnistumista: aktivaation pitää olla olemassa ja sen pitää osua vain aivosabluunan tilavuuteen.



**Kuva 11.** Esimerkki onnistuneesti esikäsitellystä datasta ja yksilötason mallista



Lopulta yksilötason kontrastoidut mallit yhdistetään yhdeksi ryhmätason malliksi, joka esittää yhdistettynä kaikkien koehenkilöiden aktivaatiot. Tilastollisesti tarkasteltuna ryhmämallissa korostuvat alueet, jotka kaikilla koehenkilöillä ovat aktiiviset; yksilöllinen vaihtelu hukkuu tilastoihin. Tilastollisena esityksenä aktivaatiomalliin vaikuttaa hyvin paljon koejärjestelyn suunnittelu ja siinä huomioitu tilastollinen merkitsevyys [91]. Lopuksi aktivaatiokuvat tarkastetaan visuaalisesti ja myös testataan t-testillä nol-lahypoteesia vastaan.

Analysoidun datan kaltaista koejärjestelyä ei ole aikaisemmin tehty fMRI:llä, joten aktivaatioanalyysin tulokset paljastavat aktivoituneet alueet juuri tämän tyyppisen tehtävän aikana ensimmäisen kerran. Tässä työssä aktivaatioanalyysillä halutaan lisäksi myös tarkistaa, että koehenkilöiden aivot todella aktivoituvat tehtävää tehdessä. Tulosten aktivaatio osoittaa, että data on käyttökelpoista laskettaessa myös koherenssia eri aivoalueiden välillä.

## 4.2 Koherenssianalyysi

Toisin kuin fMRI-datan esikäsittelyä aivoalueiden välisten yhteyksien arvioimiseksi koherenssille ei ole valmiina Matlabin lisäosaa. Aivotutkimusyksikössä kehitetty laskumenetelmä hyödyntää kuitenkin Matlabin valmista mscohere-funktiota.

Aivotutkimusyksikön kieliryhmä haluaa saada takaisin menetetyt tietotaidon laskea toiminnallisista magneettikuvista aivoalueiden välisiä yhteyksiä. Tässä työssä selvitetään, kuinka kehitettyjä Matlab-koodeja käytetään. Samalla koodit muokataan helpommin käytettäväksi ja analyysiketjuun lisätään osia. Koodeista muodostettu valmis lohko-kaavio esitetään lopulta Tulokset-luvussa. Jotta tietotaito ei katoa uudelleen, koodit kommentoidaan yksityiskohtaisesti ja kerätään yhteen kansioon Aivotutkimusyksikön Kieli-ryhmän yhteiseen tietokantaan.

### 4.2.1 Aikasarjat

Koherenssianalyysin pohjana ovat esikäsittelystä mutta regressioimattomista fMRI-kuvista erotellut aikasarjat. Koska esikäsittely korjaa koehenkilöiden liikkeen ja poistaa valkoisesta aineesta ja aivoselkäydinnesteestä tulevat aikasarjat vasta mallinluontivaiheessa, korjaus ei siirry koherenssianalyysiin esikäsiteltyjen kuvien mukana. Regressioimista varten menetelmä tarvitsee aikasarjasarjat valkoisesta aineesta ja aivoselkäydinnesteestä. Nämä voidaan erottaa anatomisesta kuvasta segmentoiduista valkoista ainetta ja aivoselkäydinnestettä esittävistä kuvista.

Koherenssianalyysimenetelmän regressointiosuus on ensimmäinen tämän työn aikana koodeihin tehty lisäys ja optimointi. Regressoinnin lopputulos pyritään optimoimaan yrittämällä regressointia usealla eri tavalla. Paras tapa valitaan piirtämällä taajuuskaisto-

ja kuvaavat funktiot ja tarkastelemalla aktivaatiokarttaa. Lopulta häiriötä eniten poistava vaihtoehto valitaan lopulliseen analyysiketjuun.

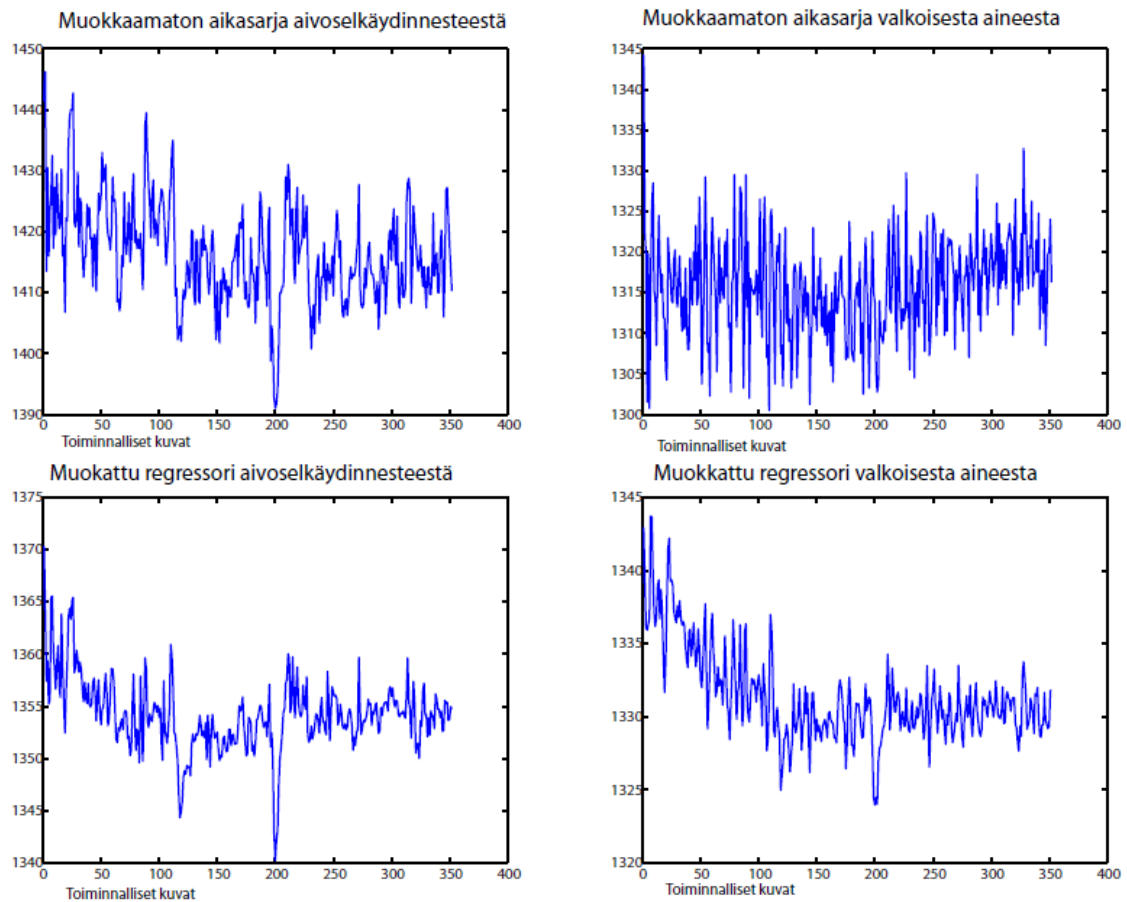
Aluksi optimaalisimman regressorin löytämiseksi tutkitaan valkoisen aineen ja aivoselkäydinnesteen tilavuuksia, josta aikasarjat on parasta erotella. Vaihtoehtoja on kaksi: molemmista tilavuuksista voi erottaa joko intensiteetiltään voimakkaimmasta kohdasta pallon tai valita lähes koko tilavuudet kattavat maskit. Aikasarjat erotetaan molemmista tapauksista, joissa pallon aikasarja esittää voimakkaimman intensiteetin aikasarjaa ja maski lähes koko tilavuuden aikasarjaa.

Regressoreiden muodostamiseksi *pallotilavuudesta* jokaisen koehenkilön segmentoiduista kuvista valitaan manuaalisesti intensiteetiltään voimakkain koordinaattipiste. Valittuihin koordinaatteihin luodaan SPM8:n lisäosalla Marsbarilla pallon muotoinen ROI (region of interest) halkaisijaltaan kaksi vokselia. Tästä tilavuudesta eroteltu aikasarja määrätään edustamaan koko WM:n tai CSF:n tilavuudesta muodostuvaa aikasarjaa. Regressoreina aikasarjat eivät kuitenkaan ole stabiileita. Aikasarjoja yritetään korjata vielä liikeregressoreilla, mutta aikasarjat eivät edelleenkään ole stabiileita. Menetelmä hylätään epästabiiliuden vuoksi.

Regressoreiden muodostamiseksi *maskitilavuudesta* segmentoiduista kuvista luodaan valkoista ainetta ja aivoselkäydinnestettä esittävät maskit valitsemalla laboratorion omalla koodilla ne alueet, joissa intensiteetti on yli 70 %. Koodien soveltamista varten kuvat muunnetaan .img-muodosta Nifti-formaattiin ja uint8-muotoon. Intensiteettirajoituksella varmistetaan maskin muodostuminen vain haluttuun tilavuuteen. Luodut maskit normalisoidaan samaan avaruuteen koehenkilön toiminnallisten kuvien kanssa. Mahdollisia vaihtoehtoja maskitilavuuksiin on neljä: regressori voidaan muodostaa joko vain valkoisen aineen maskista, vain aivoselkäydinnesteen maskista, käyttämällä molempia aikasarjoja yhtä aikaa tai muodostamalla yhdistetty maski molemmista tilavuuksista yhdeksi aikasarjaksi. Aikasarjat erotellaan jälleen käyttäen SPM8:n lisäosaa Marsbaria, mutta tällä kertaa ROI:na käytetään maskien määrittelemää aluetta. Kaikissa tapauksissa aikasarjojen ensimmäinen piste poikkeaa huomattavasti muista aikasarjojen arvoista, yli 1000 yksikköä, joten ensimmäinen datapiste jätetään käyttämättä. Maskien muodostamat regressorit regressoidaan vielä liikeregressoreilla.

Aktivaatiokarttoja ja taajuusanalyysin kuvaajia vertailemalla todetaan, että eniten häiriötä poistava ja stabiilein regressorivaihtoehto on muodostaa sekä valkoisesta aineesta että selkäydinnesteen maskeista erilliset regressorit maskien tilavuuksista. Viimeiseksi aikasarjoista korjataan myös skannerista johtuva liukuma (drift). Kuva 12 visualisoi erään koehenkilön aikasarjat suoraan ROI:sta eroteltuna ja lopullisena, muokattuna versiona. Lopullisilla regressoreilla korjataan koehenkilöiden toiminnalliset kuvat.

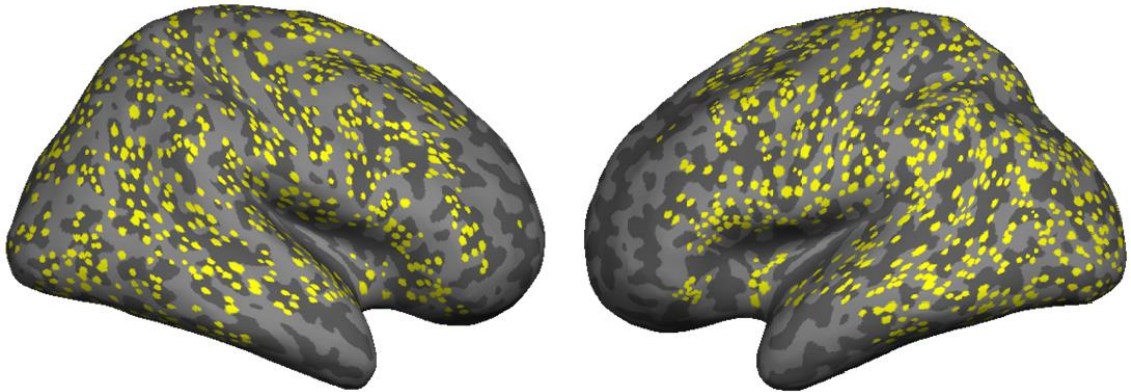
Kaavan (3) mukaan koherenssi lasketaan kahden signaalin välille. Haluttu signaali fMRI-datassa muodostuu jokaisessa regressoreilla korjatun toiminnallisen kuvan vokse-



**Kuva 12.** Ylärivissä maskeilla muodostetuista ROI:sta erotellut aikasarjat selkäydinnesteestä ja valkoisesta aineesta eräältä koehenkilöltä. Alarivissä lopulliset regressorit.

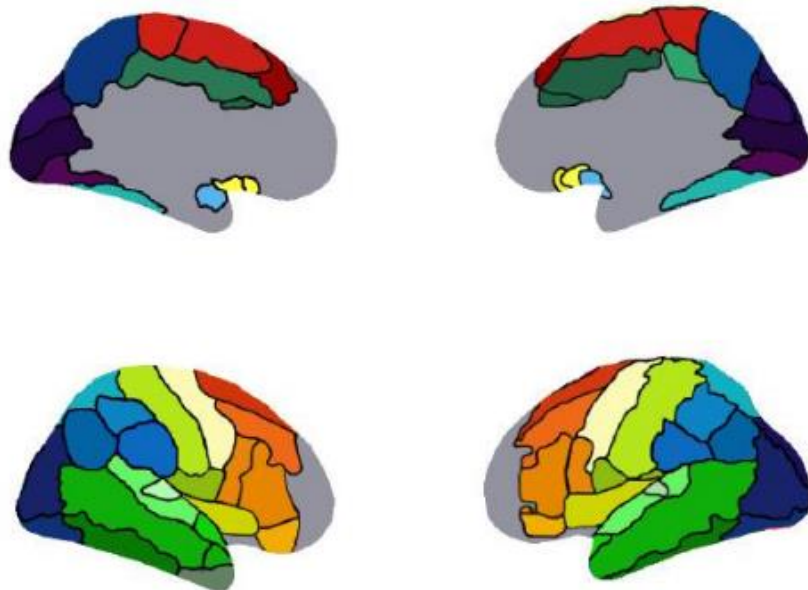
lissa BOLD-signaalina, sillä fMRI:n paikkaresoluutio on vokselin kokoluokkaa, kaksi tai kolme millimetriä [78]. Käytännössä jokaisesta vokselista erotetun signaalin analysoiminen olisi laskennallisesti hyvin raskasta, joten dataa keskiarvostetaan analyysijä varten. Alkuperäinen tapa koherenssianalyysiketjussa on muodostaa neokorteksin tilavuuteen solmupisteistä muodostuva hila, joka koostuu 1815:sta solmupisteestä. Menetelmä on edelleen laskennallisesti raskas eikä kansainvälisesti vertailtava, joten analyysiketjuun lisätään mahdollisuus keskiarvoistaa data tunnettua aivoaluejakoa noudattaen. Aluejakoa voi myös muokata, ja se on tämän työn aikana toinen analyysiketjuun tehty lisäys.

Hilan solmupisteiden välimatka määritetään euklidisesti, ja solmuja on noin 1,14 senttimetrin välein aivoissa. Yhden vokselin koko on 2x2x2 senttimetriä. Tällöin yksi solmupiste muodostuu keskimäärin 99 vokselista, joten yhteen solmupisteeseen lasketaan noin 99:n vokselin BOLD-signaalien keskiarvo. Jokainen solmupiste yksilöidään indeksoimalla, jotta ne voidaan myöhemmin luokitella oikeaan alueeseen aivoissa. Solmupisteet näkyvät renderöityneinä kuvassa 13.



*Kuva 13. Solmupisteet renderöitynä MNI-stardardikoordinaatistoon*

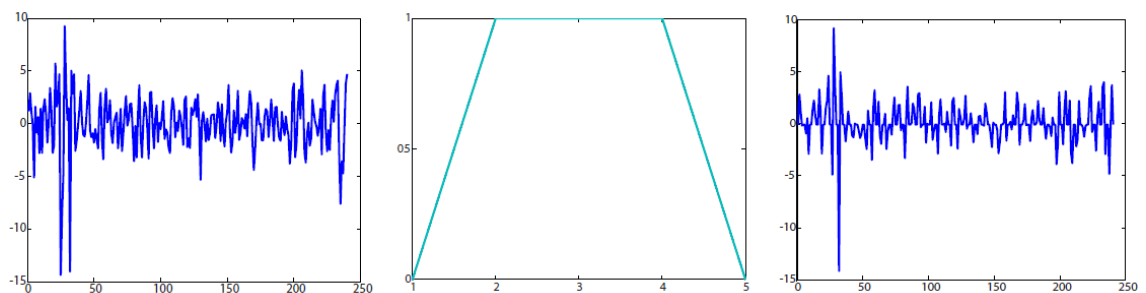
Alueellisen jaon laskemiseksi valitaan Automated Anatomical Labelling [100] aivoaluejaottelu, AAL-parsellaatio, jota sovelletaan tähän työhön jättämällä syviä alueita pois, sillä mielenkiintoisen kognitiivisen informaation ajatellaan syntyvän neokorteksilla [27]. AAL-parsellaatio on myös kansainvälisesti hyvin tunnettu jaottelu, joka näkyy kuvassa 14. Tätä alueittaista koherenssilaskemista varten solmupisteet luokitellaan kuuluvaksi indeksinsä perusteella aivoalueisiin. Alueita muodostuu yhteensä 77. Alueen sisällä olevien vokseleiden aikasarjat keskiarvoistetaan ensin solmupisteisiin, joiden aikasarjat keskiarvoistetaan jokaisen alueen sisällä.



*Kuva 14. Aivojen jaottelu 77 aivoalueeseen*

Jokaisesta solmupisteestä erotetun signaalin informaatio sisältää koko mittauksen datan. Analyysiä varten *data pilkotaan tilanteittain ja luokitellaan* kuuluvaksi toiseen kontrasteista. Pilkotut palat yhdistetään yhdeksi jatkuvaksi signaaliksi. Ajoitukset ovat samat kuin suunnittelumatriisisissa, mutta koska hemodynaaminen vaste on hidaskäynnin päässä herätteestä kuten kuvassa 1 näkyy, ajoituksia myöhäistetään. Tässä työssä seuraava stimulus esitetään koehenkilölle jo ennen kuin edellisen herätteen BOLD-signaali ehtii maksimiinsa, joten koko BOLD-signaalia ei herätteestä pystytä tallentamaan. Toisaalta jos signaalista valittaisiin koko BOLD-signaalin kokoinen osa, sama kohta datasta tulisi käytettyä useita kertoja (datan overlap). Kompromissina solmupisteen signaalista poimitaan jokaisesta herätteestä kahden sekunnin kohdalta viisi näytettä eteenpäin. Näin jokaisesta solmupisteestä muodostuu kaksi eri aikasarjaa, joissa toisessa on tieto semanttisesti toisiinsa liittyvistä sanoista ja toisessa tieto semanttisesti liittymättömistä sanoista.

Pilkottujen signaalien ensimmäinen ja viimeinen arvo saattaa poiketa nolasta. Mikäli edellisen signaalin viimeinen näyte on positiivinen ja seuraavan signaalin ensimmäinen näyte on negatiivinen, yhdistettyyn signaaliin tulee hyppäys arvojen väliin, mikä aiheuttaa korkeataajuisia häiriötä aikasarjaan. Jotta häiriötä ei tulisi, kaikki pilkotut signaalit suodatetaan ennen yhdistämistä aikasarjaksi. Esimerkki suodattamattomasta signaalista, suodattimen amplitudivasteesta ja suodatetusta signaalista näkyy kuvassa 15.



**Kuva 15.** Vasemmalla suodattamaton aikasarja, keskellä suodattimen amplitudivaste ja oikealla suodatettu aikasarja

Suodattimena käytetään Tukey-ikkunaa (cosine-tapered window), sillä sen amplitudivasteen reunat ovat hyvin jyrkät [37]. Tällä tavalla kunkin pilkotun signaalin ensimmäisen ja viimeisen näytteen arvot ovat nollat, mutta suodatuksella ei ole vaikutusta muihin näytteisiin.

## 4.2.2 Taajuuskaistat

Signaalien lisäksi koherenssin laskemiseen tarvitaan kaavan (3) mukaan taajuus tai taajuuskaista. *Taajuuskaista* arvioidaan risti- ja tehospektrin keskiarvotetusta estimaatista piirtämällä kuvaaja ja valitsemalla pienimmän varianssin alueet. Informatiivisimpia taajuuskaistoja etsitään laskemalla koherenssi usealla eri kaistalla ja vertaamalla tulok-

sia. Tämän vuoksi taajuuskaistojen nopea laskeminen on tarpeellista, mitä alkuperäinen menetelmä ei mahdollista.

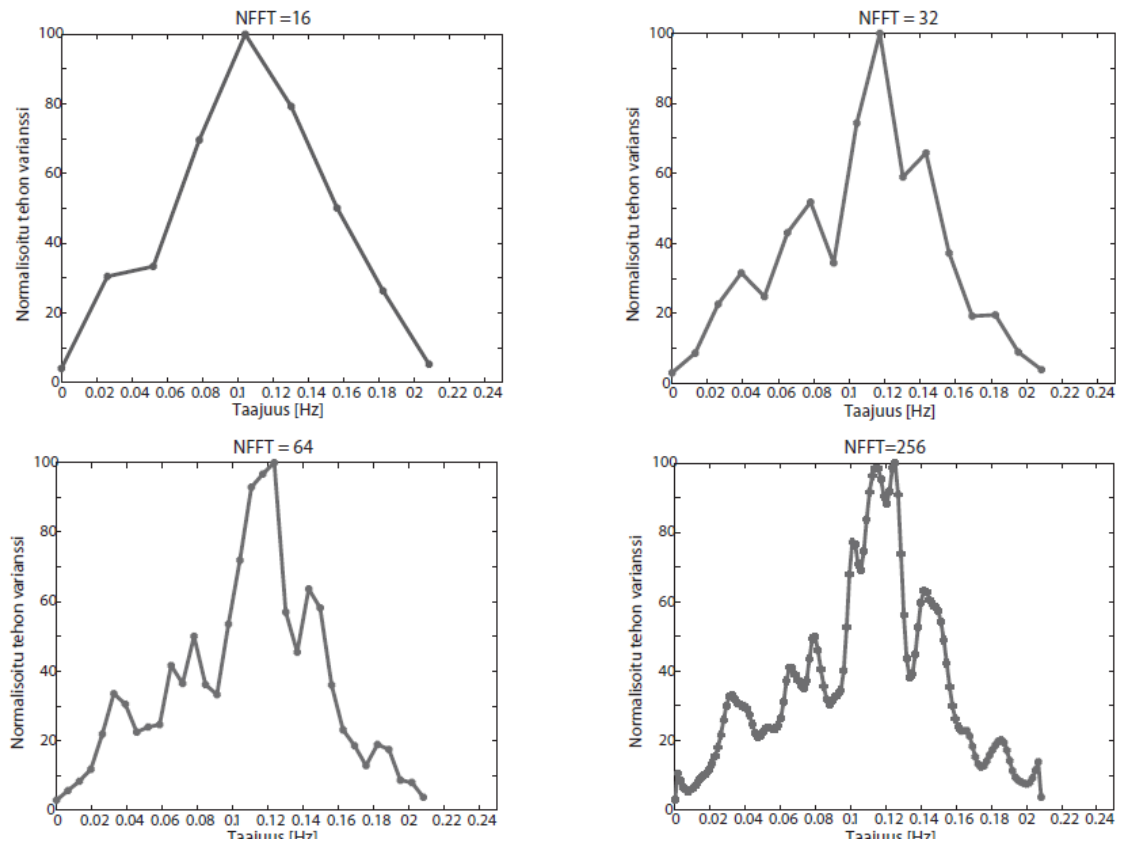
Käytännössä taajuuskaista lasketaan kahdella eri Matlabin valmiilla funktiolla: *mscohere*-funktio laskee molemmat sekä koherenssispektrin että koherenssin, *pwelch*-funktio arvioi vain tehosppektrin tiheyttä. Molemmat perustuvat Welchin spektriseen estimaattiin [67]. Koherenssianalyysimenetelmän taajuuskaistan määrittäminen *pwelch*-fuktiolla ja optimoidulla *mscohere*-fuktiolla on kolmas tämän työn aikana koodeihin tehty lisäys ja optimointi.

Alkuperäinen analyysimenetelmän tapa määrittää taajuuskaistat on soveltaa *mscohere*-funktioita. Aikasarjat skaalataan yhtä pitkiksi, jolloin tilanteet ja taajuudet vastaavat toisiaan korostamatta alempia taajuuksia. Skaalatuista aikasarjoista lasketaan neliöllinen tehosppektri tekemällä Fourier-muunnos, jonka itseisarvo kerrotaan kompleksikonjugaatilla ja jaetaan kaikista solmuista keskiarvoistetulla datan pituudella. Funktio laskee koherenssin kaikille taajuuksille ja palauttaa sekä taajuudet ja koherenssit taajuuden funktiona [67]. Koherenssi lasketaan jokaisen solmupisteen kesken vertaamalla yhden henkilön yhden tilanteen yhden solmupisteen segmentoitua aikasarjaa kaikista solmupisteistä keskiarvostettuun aikasarjaan.

Koska *mscohere*-funktio laskee jo tässä vaiheessa koherenssin vain taajuuskaistojen määrittämistä varten, menetelmä on suhteellisen hidask. Analyysiketjuun lisätty *pwelch*-funktio palauttaa taajuuskaistojen arviointia varten suoraan tehosppektrin tiheysfunktion [67]. *Pwelch*-funktio segmentoi signaalin kahteen yhtä pitkään osaan 50 % päällekkäisillä osuuksilla. Ylimenevät osat signaalista jäävät käyttämättä. Segmentoidut signaalit ikkunoidaan Hamming-ikkunalla. Funktio on *mscohere*-funktioita huomattavasti nopeampi laskea. Kun taajuuskaistat tiedetään, koherenssin voi laskea myöhemmin jo optimoiduille taajuuksille soveltaen *mscohere*-funktioita.

Toinen vaihtoehto nopeuttaa laskemista ja taajuuskaistojen määrittämistä on muokata alkuperäistä *mscohere*-funktioita soveltavaa koodia. Jos haluttu taajuusresoluutio on pieni, alle 200 a.u., voidaan koherenssi laskea vain kerran, jolloin tuloksena on kokonaiskoherenssi. Resoluutiota rajoittaa Matlabin työmuistin koko. Kokonaiskoherenssista voi tämän jälkeen erotella koherenssin halutulle taajuuskaistalle, mikä on huomattavasti nopeampaa kuin koherenssin laskeminen uudestaan jokaiselle taajuuskaistalle.

Taajuusresoluutio neliöllisessä tehosppektrissä ja tehosppektrin tiheysfunktiossa riippuu *mscoherence*- ja *pwelch*-funktioiden parametrissa *nfft*, joka määrää Fourier-muunnosten määrän [67]. Liian pieni *nfft*:n arvo johtaa taajuusvaruudessa epätarkkaan jaotteluun, liian suuri *nfft* arvo lisää dataan liikaa nollia ja johtaa kohinaiseen ja mahdollisesti vääristyneeseen spektriin. Parametrin *nfft* arvo riippuu datasta, joten sopivan taajuusresoluution määrittämiseksi taajuuskaistoja etsitään *nfft*:n arvoilla 16, 32, 64 ja 256. Tässä työssä taajuusresoluution arvoksi optimoidaan 64. Funktiot näkyvät kuvassa 16.

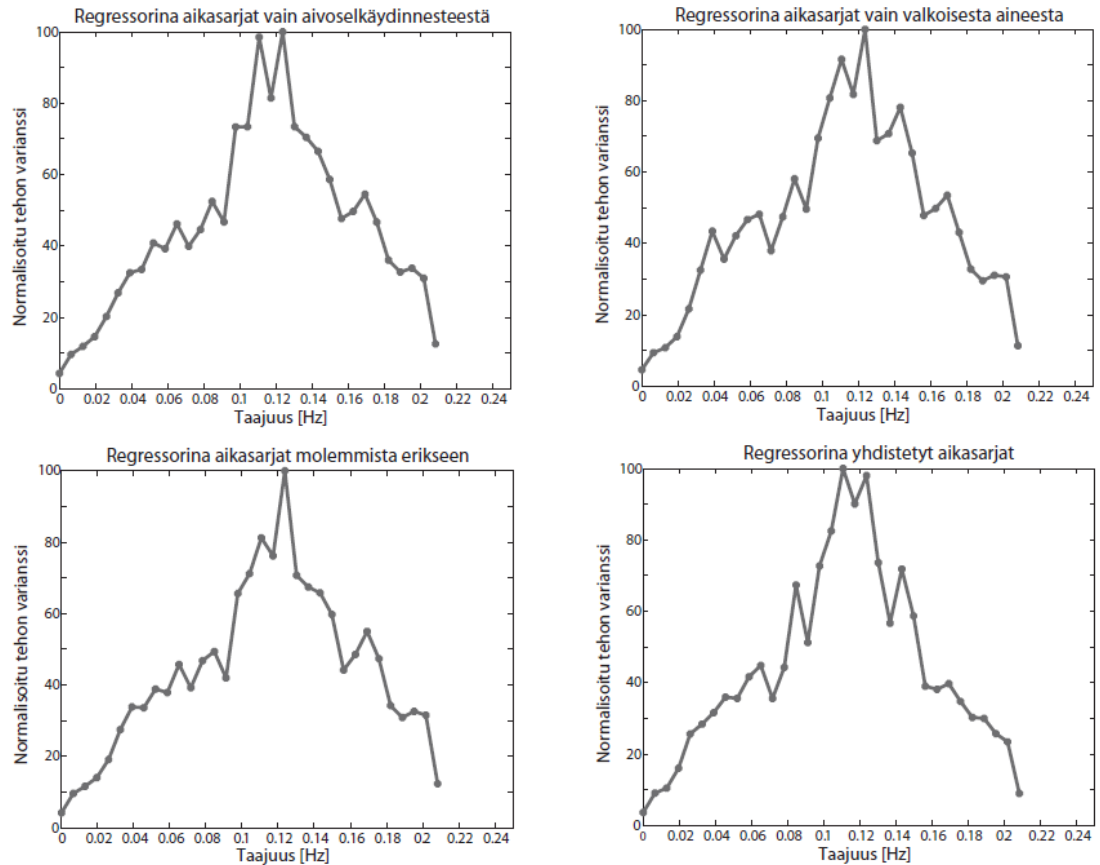


**Kuva 16.** Maksimivarianssilla normalisoitu tilanteiden välinen erotus eri NFFT-arvoilla

Kuvan 16 neliölliset tehospektrit ja tehospektrien tiheysfunktiot keskiarvoistetaan tilanteittain koehenkilön eri mittausarjojen kesken ja myös kaikkien koehenkilöiden välillä. Keskiarvoista lasketaan varianssi ja maksimivarianssi. Lopulta tilanteiden keskiarvojen erotukset skaalataan maksimivarianssilla, ja tulos piirretään taajuuksien funktiona.

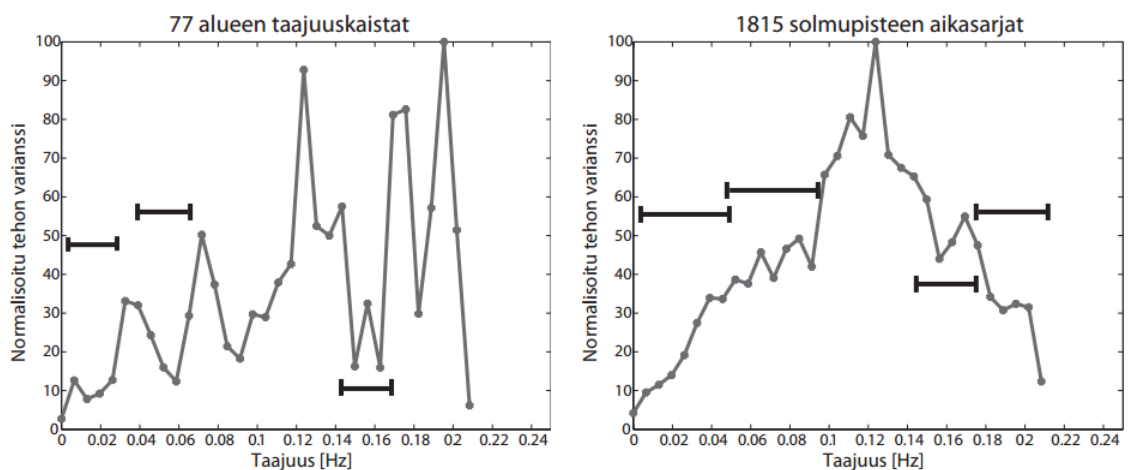
Funktioiden perusteella määritellään käytettävät taajuuskaistat. Jotta yhteysanalyysissä ei lasketa vain tehosta johtuvaa eroa, valitaan taajuuskaistoiksi taajuudet, joissa varianssi on pieni. Alkuperäisesti varianssi rajoitetaan alle 10 %:in. Raja-arvovalinta lienee kuitenkin tapauskohtaista datan häiriöiden määrästä riippuen. Tässä työssä varianssi rajoitetaan alle 30 %:in.

Taajuuskaistoja käytetään myös työn aikaisemmassa vaiheessa tulosten tarkastelussa regressoreiden luomiseksi. Optimaalisimmalla nfft:n arvolla lasketaan taajuusfunktiot kaikkia eri regressointivaihtoehtoja käyttäen. Kuva 17 esittelee taajuuskaistakuvaajat, kun data on regressoitu vain valkoisen aineen regressorilla, vain aivoselkäydinnesteestä lasketulla regressorilla, WM:n ja CSF:n yhdistetyllä regressorilla, ja kun data on regressoitu käyttäen WM- ja CSF-regressoreita yhtä aikaa kahtena eri regressorina.



**Kuva 17.** Taajuusfunktiot eri regressoreilla laskettuna

Funktioiden muoto muuttuu selvästi regressoimattomista kuvaajista. Taajuusfunktioita tarkastelemalla voidaan todeta WM- ja CSF-regressoreiden tuottavan parhaimmat tulokset sovellettuna kahtena erillisenä regressorina yhtä aikaa. Lopulliset taajuuskaistat on merkitty kuvaan 18.



**Kuva 18.** Lopulliset taajuuskaistat merkittynä mustilla janoilla. 77 alueen taajuuskaistat ovat: 0,005–0,05 Hz, 0,05–0,95 Hz, 0,15–0,18 Hz ja 0,18–0,21 Hz. Solmupisteiden taajuuskaistat ovat: 0,005–0,03 Hz, 0,04–0,07 Hz ja 0,145–0,165 Hz.



Kuvassa 18, jonka perusteella valitaan juuri tälle datalle informaatioisältöisimmät taajuuskaistat. Taajuuskaistat valitaan sekä 77 alueen väliselle että 1815 solmupisteen väliselle kontrastille. Kaistat merkitään kuviin mustilla janoilla. Solmupisteiden väliselle kontrastille valitaan neljä taajuuskaistaa: 0,005–0,05 Hz, 0,05–0,95 Hz, 0,15–0,18 Hz ja 0,18–0,21 Hz. Alueittaiselle koherenssille valitaan kolme kaistaa: 0,005–0,03 Hz, 0,04–0,07 Hz ja 0,145–0,165 Hz.

### 4.2.3 Koherenssi

Valituista aikasarjoista ja regressoiduista aikasarjoista lasketaan koherenssi kaavalla (3). Matlabin funktio `mcohere` perustuu tähän matematiikkaan. Funktio laskee koherenssin alkuperäisesti kaikkien solmupisteiden välille ja toisen lisäyksen mukaisesti myös AAL-parsellaatiota mukailevien alueiden välille. Lopputuloksena on yhteysinformaatio kaikkialta aivoista kaikkialle aivoihin (all-to-all connectivity). Visualisoimista varten solmupisteittäinen informaatio keskiarvoistetaan lopuksi samaan aluejakoon alueittaisen koherenssin kanssa.

Sovellettava Matlabin funktio on sama kuin taajuuskaistoja määritettäessä – alkuperäisessä laskentatavassa analyysiketjun hitain ja raskain laskenta tehdään näin ollen kerran taajuuskaistojen määrittämistä varten ja kerran jokaisen taajuuskaistan sisällä laskettavaa koherenssia varten. `mcohere`-funktio on kuitenkin Matlabin ainut vaihtoehto juuri halutun koherenssin laskemiseksi. Analyysiketjun optimoimiseksi tässä työssä koherenssianalyysimenetelmään tehdään neljäs lisäys: jos alle 200 a.u:n taajuusresoluutio on hyväksyttävä, koherenssin laskeminen `mcohere`-funktioilla tehdään vain kerran. Tällöin lasketaan kokonaiskoherenssi, josta myöhemmin on mahdollista suodattaa haluttua taajuuskaistaa vastaava koherenssi. Muokkaus vähentää laskenta-aikaa taajuuskaistojen määrän verran. Jos taajuusresoluution on oltava yli 200 a.u, Matlabin muisti ei riitä kokonaiskoherenssin laskemiseksi, ja koherenssi on laskettava alkuperäisellä tavalla.

Koherenssilaskentafunktio laskee *koherenssin* jokaisesta solmupisteestä tai AAL-palstasta tulevan aikasarjan välille koehenkilön molemmissa eri mittausarjoissa jokaiselle ajanhetkelle. Koherenssiarvoista lasketaan keskiarvo. Tämä keskiarvo on kahden pisteen välinen koherenssi. Jos arvo lähellä nollaa, voidaan olettaa, että solmupisteiden tai alueiden välillä ei ole yhteyttä [97]. Jos arvo on lähellä arvoa yksi, solmupisteiden tai alueiden välillä lienee yhteys [97]. Arvot tallennetaan koherenssivektoriin. Vektorista muodostetaan lähipistematriisi, joka on symmetrinen diagonaalinsa suhteen, mikä mahdollistaa koherenssin tulkinnan molempiin suuntiin.

Lähipistematriisi sisältää tiedon vain yhden tilanteen koherenssista. Tieto yksinään on hyödytöntä, sillä fMRI-dataa on katsottava aina kontrastia varten. Koherenssilaskuissa kontrasti lasketaan yksinkertaisesti vähentämällä kahden eri tilanteen matriisit toisistaan. Lähipistematriisin informaatio viimeistellään testaamalla erotus t-testillä ja valitsemalla arvoista vain ne, jotka ovat tilastollisesti merkittäviä.

Tilastollisesti merkittävä arvo kontrastoiduissa lähipistematriiseissa sisältää informaation jokaisen solmupisteen tai alueen väliltä. Tässä työssä halutaan keskittyä tarkastelemaan koko aivojen kattavaa informaatioverkostoa, sillä kielellinen informaatio sijainnee useassa eri paikassa aivoja, joten menetelmällä halutaan keskittyä tarkastelemaan vain kauaskantoisia yhteyksiä ja löytää selvät ja vahvat yhteydet.

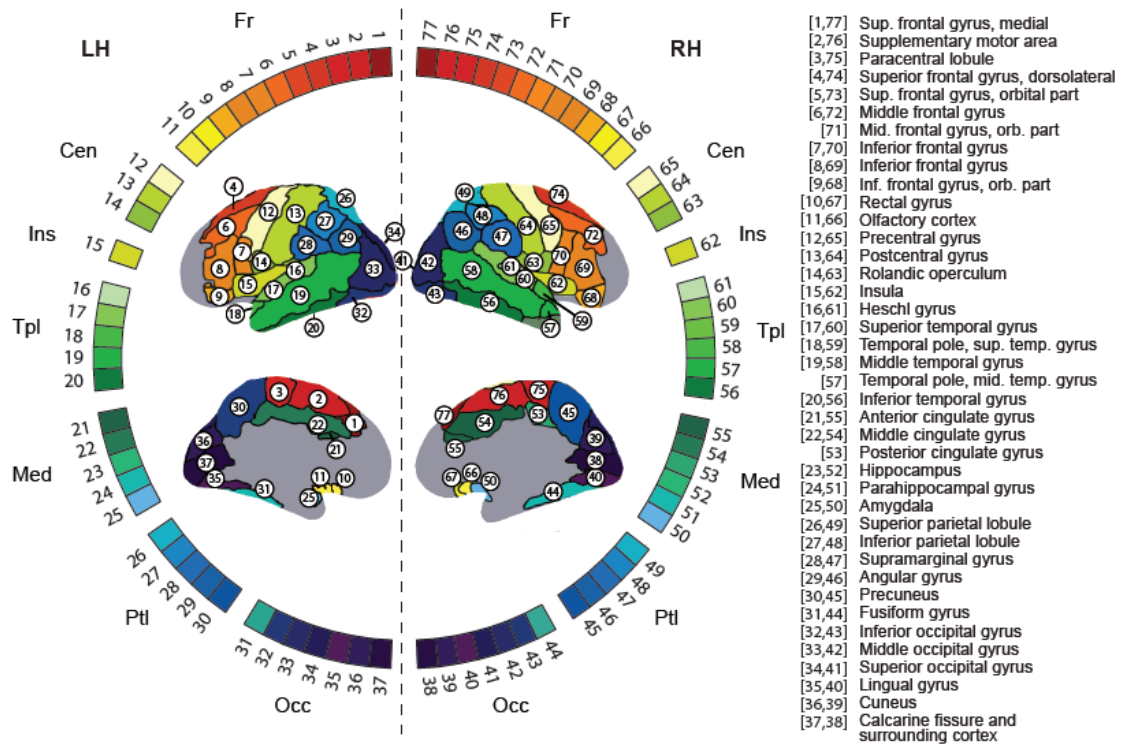
Solmupisteiden ja alueiden väliset selvät ja vahvat yhteydet määritetään eri tavoin. Solmupisteiden väliset yhteydet klusteroidaan ja määritetään parametreilla, jotka määrittelevät yhteyden pituuden ja etäisyyden. Oletusarvoina yhteyksiä on oltava vähintään kolme, yhteyksien päiden on oltava vähintään neljän senttimetrin päässä toisistaan ja klusterin yhteyksien päiden on oltava alle kahden senttimetrin päässä toisistaan. Klusteroinnista selvinneet yhteydet lajitellaan kuuluviksi AAL-parsellaatioon. Tällöin lähipistematriisin kooksi tulee  $77 \times 77$  aluetta. Alueiden välisiä yhteyksiä ei tarvitse klusteroida, sillä se joko on tai ei ole.

#### 4.2.4 Yhteysympyrä

Lähipistematriisi on yleisesti käytetty tapa esittää yhteyksiä aivoalueiden välillä. Lähipistematriisi on kuitenkin hankala tulkita ja lukea, sillä huolimatta tarkasta visualisoinnista, yhteydet eivät välttämättä erotu kunnolla. Lisäksi lukijan on osattava nimetä aivojen anatomia voidakseen tulkita lähipistematriisin informaatio aivoalueiden väliin.

Selkeämpi tapa visualisoida koherenssi aivoalueiden välillä on piirtää yhteyksistä yhteysympyrä [93]. Yhteysympyrän piirillä on lähipistematriisin aluejakoa vastaavat alueet. Koherenssi eri alueiden välillä piirretään eripaksuisina viivoina, jotka kuvaavat alueiden välistä yhteyttä: mitä paksumpi viiva sitä vahvempi yhteys. Yhteysympyrä ei kuitenkaan ole standardoitu tapa esittää yhteyksiä; visualisointi aivoalueiden välille on myös hyvin selkeä tapa [77].

Aivotutkimusyksikössä on käytössä kuvan 19 mukainen *yhteysympyrä*. Jaottelu noudattaa AAL-parsellaation mukaista jaottelua, josta kuitenkin poistetaan muutamia syviä ja otsalohkon mukaisia alueita MEG-yhteensopivuudeksi. Ympyrän kehällä olevat alueet levitetään aivoista mahdollisimman tasaisesti, jolloin visualisoitu ympyrä on mahdollisimman intuitiivinen. Vasemmalla puolella kuvaa ovat vasemman aivopuoliskon alueet, oikealla puolella oikean aivopuoliskon alueet. Kehän aivoalueet on numeroitu, ja vastaavat aivoalueet on nimetty kuvan oikeaan laitaan. Numeroiden lisäksi aivopalstoja yksilöivät myös värit, jotka havainnollistavat jokaisen palstan todellisen paikan aivoissa. Yhteysympyrää on mahdollista muokata vastaamaan haluttua alueellista jakoa; AAL-parsellaatio ei ole ainut jaottelu yhteysympyrässä. Alueittaisen jaon on kuitenkin vastattava lähipistematriisin jakoa.



**Kuva 19.** AAL-parsellaatiota vastaavat aivopalstojen paikat on merkattu kehälle, jossa vasemmalla on vasen aivopuolisko ja oikealla oikea aivopuolisko, keskellä näkyvät väreinä vastaavat aivopalstojen paikat, ja oikean reunan teksti tulkitsee kehän ja palstojen numerot nimiksi.

Viimeiseksi analyysiketjulla on mahdollista muokata piirrettyjä yhteyksiä. Yhteysympyrän piirtävät koodit määräävät tuloskuvien viivan kaarevuutta ja paksuutta sekä tekstin fonttia, väriä ja sijaintia. Aivan viimeistelyä lopputulosta koodit eivät tee. Viimeinen vaihe tulosten visualisoinnissa on manuaalista työtä kuvankäsittelyohjelmassa. Muotti on valmis, mutta tulokset on siirrettävä siihen. Tämä on selkeä kehityskohde analyysiketjun jatkokehityksessä.

## 5. TULOKSET

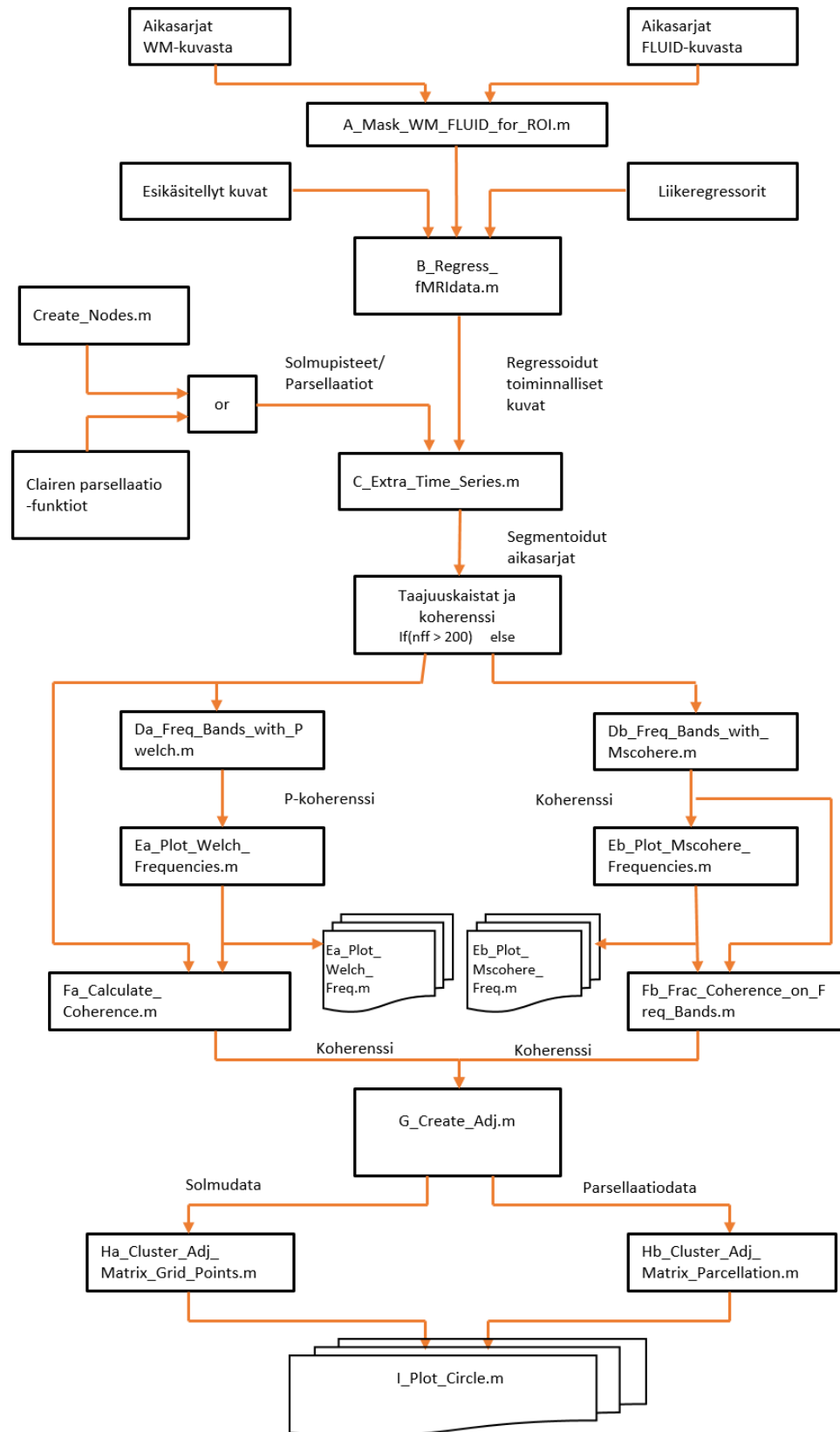
Tämän työn tavoitteena on selvittää, kuinka Aivotutkimusyksikössä aikaisemmin kehitettyä analyysimenetelmää käytetään aivoalueiden välisen koherenssin laskemiseksi ja jatkaa menetelmän kehittämistä. Menetelmää sovelletaan samalla tutkimusyksikössä jo aikaisemmin mitattuun dataan semanttisen virittämisen tutkimiseksi. Tässä luvussa esitetään koottu analyysiketju, siihen lisätyt ja muokatut osat ja menetelmällä saavutetut yhteystulokset koherenssilla laskien sekä solmupisteiden välisessä että AAL-parsellaation mukaisessa koko pään analyysissa. Lisäksi luvussa esitellään datan aktiivaatiotulokset, jotka osoittavat datan soveltuvuuden koherenssianalyysiä varten.

### 5.1 Analyysiketju

Tarkoitusta vastaavasti työn tuloksena on selkeä, ehyt ja kommentoitu analyysiketju, joka alkaa datan lataamisesta ja päättyy yhteysympyrän piirtämiseen. Ehyttä analyysiketjua sovellettaessa läpilaskuaika vähenee merkittävästi – pelkästään regressorien laskuaika muuttuu kolmesta päivästä 13:sta minuuttiin. Lisäksi neljällä tehdyllä lisäyksellä ja optimoidulla analyysiketjulla lasketut tulokset ovat alkuperäistä menetelmää tarkemmat. Muokkaukset ovat (1) mahdollisuus käyttää solmupisteiden lisäksi aivoaluejaottelua, (2) vaihtoehtoinen tapa määrittää taajuuskaistat, (3) yksittäisten koherenssilaskujen korvaaminen kokonaiskoherenssilla ja (4) optimoidut regressorit.

Analyysiketju jaetaan koko ryhmän käyttöön selkeänä kokonaisuutena. Analyysiketjun pääfunktiot erotetaan alifunktioista aakkosellisella järjestyksellä, joiden käyttöä havainnollistaa kuvan 20 lohkokaavio. Analyysiketjun ensimmäinen funktio on `A_Mask_WM_FLUID_for_ROI.m`, ja ketju päättyy funktioon `I_Plot_Circle.m`. Vaihtoehtoiset laskentatavat on merkattu ketjuun pienellä kirjaimella ison kirjaimen perään. Alifunktiot erottuvat puuttuvan aakkosen perusteella.

Koodit kirjoitetaan helpommin luettavaan muotoon ja kommentoidaan kattavasti. Jokainen pääfunktio alkaa laatikolla, joka kertoo funktion sisäänmenon, ulostulon ja mahdolliset huomiot funktion käytöstä. Alifunktioihin lisätään tieto kutsuvasta pääfunktioista. Hyvän koodaustavan mukaisesti jokaisen funktion käyttämät parametrit kerätään funktion alkuun, josta ne on helppo löytää ja muuttaa. Tutkijan vastuulle jää muokata funktion käyttämät polut oikeaan muotoon.



*Kuva 20. Kaavio kuvaa analyysiketjussa käytettävät funktiot, niiden järjestyksen, vaihdannaisuuden sekä informaation muodon vaiheittain*

Ensimmäinen (1) lisäys analyysiketjuun sallii tutkijan laskea koherenssin MEG-yhteensopivien pisteiden sijasta myös valitsemiensa aivoalueiden välille. Muokkauksen myötä tutkija voi lisätä koodeihin juuri haluansa jaottelun. Mikäli maailmanlaajuisesti käytettäisiin vain yhtä standardoitua aivoaluejaottelua, muokkaus mahdollistaisi myös tämän jaottelun käyttämisen. Lisäksi muokkaus lisää mahdollisuuden tarkastaa eri aivoalueisen välisen yhteyden olemassaolon, mikä poistaa ongelman klusterin koon määrittämisestä solmupisteiden välistä koherenssia laskettaessa.

Toinen (2) analyysiketjun lisäys, regressorit, vähentää datasta virhettä, joten analyysien lopputulokset ovat alkuperäisen menetelmän tuloksia tarkemmat. Optimoitu regressorilisäys on erityisen tarpeellinen, sillä esikäsitely laskee liikkeestä, valkoisesta aineesta ja selkäydinnesteestä syntyvät häiriöt vain aktivaatioanalyysiä varten; lisäys poistaa häiriöt myös koherenssianalyysillä käsiteltävästä datasta.

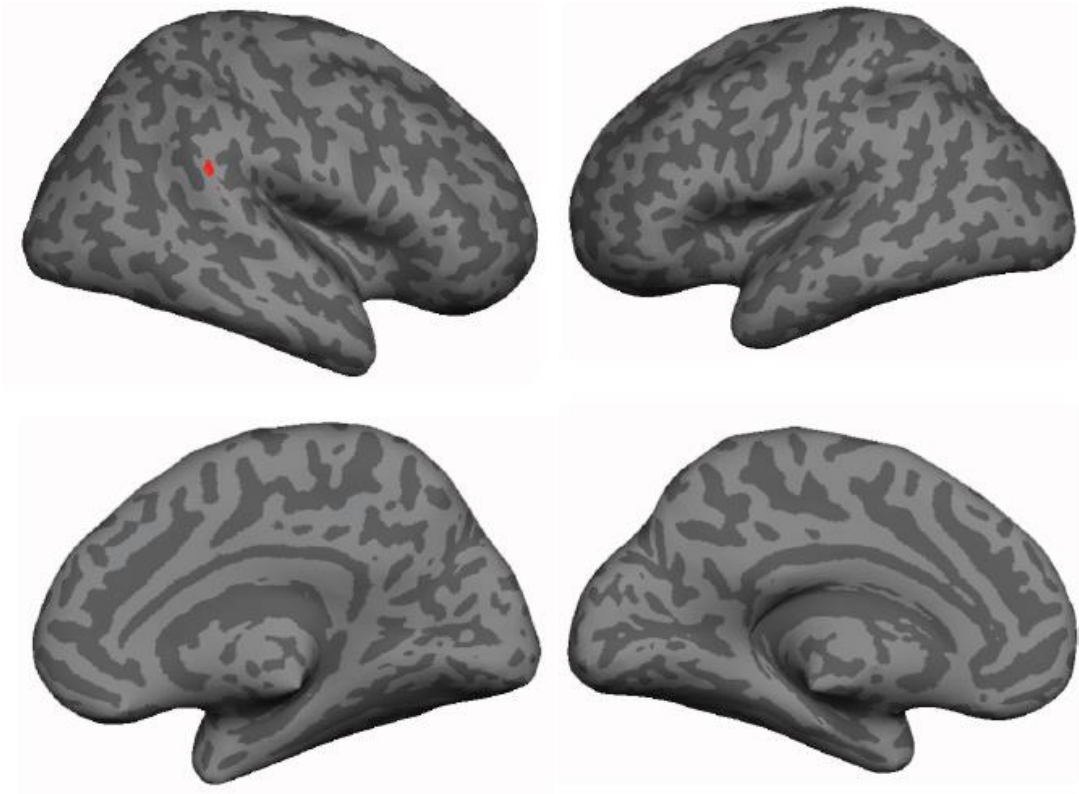
Kolmas (3) lisäys nopeuttaa taajuuskaistojen määrittämistä merkittävästi. Lisäyksen myötä taajuuskaistat määritetään ennen koherenssin laskemista, joka on ketjun laskennallisesti hitain osa. Taajuuskaistoja voi näin ollen tutkia ilman raskasta koherenssilaskentaa – tässä työssä käytetyn datan laskuaika lyheni 24 tunnista noin 45 minuuttiin. Keino on erityisen kätevä, kun datalle etsitään ja määritetään sopivia parametreja.

Myös neljäs (4) analysointiketjun lisäys, kokonaiskoherenssin laskeminen, nopeuttaa laskuaikaa huomattavasti. Alkuperäisesti koherenssi lasketaan jokaiselle taajuuskaistalle erikseen. Muokkauksen jälkeen koherenssi lasketaan vain kerran, ja tulos suodatetaan jokaisella taajuuskaistalle erikseen. Suodattaminen on koherenssilaskua huomattavasti nopeampaa. Tämän työn datan tapauksessa laskuaika väheni noin seitsemäsosaan.

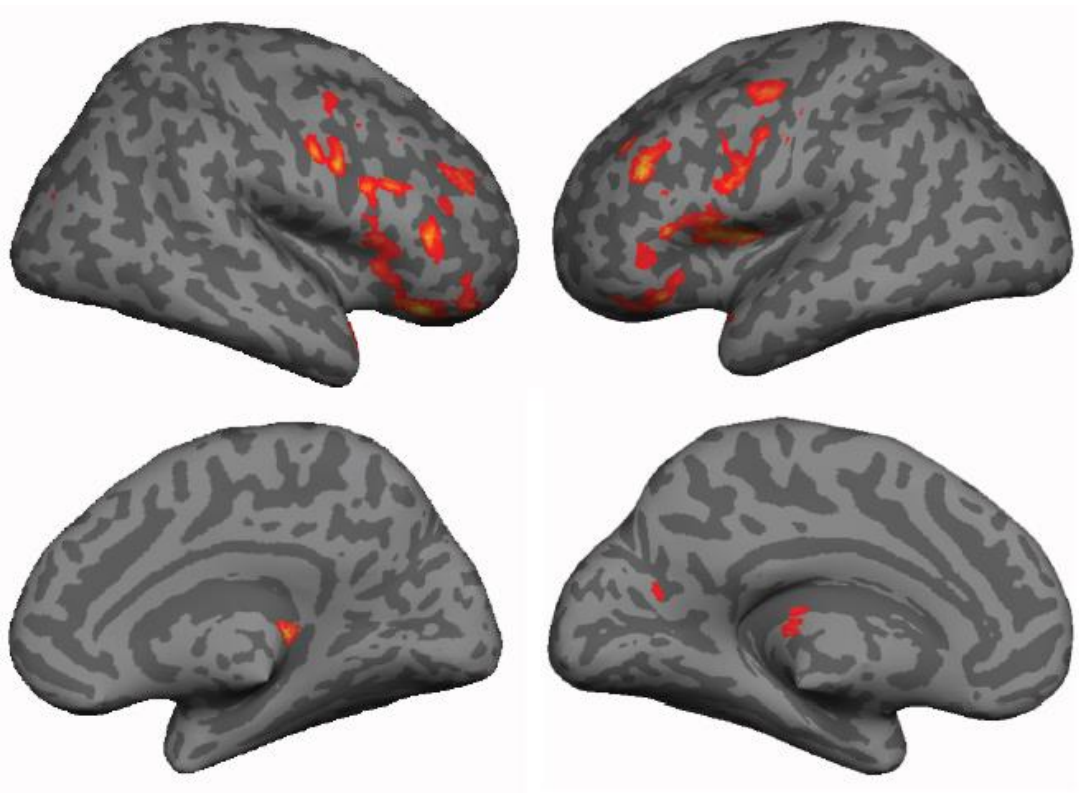
Vaikka koodit ovat tämän työn jälkeen selkeä, kommentoitu ja optimoitu kokonaisuus, vaarana on tietotaidon katoaminen laboratorion uudelleen. Tämä diplomityö sisältää yksityiskohtaista tietoa koherenssianalyysimenetelmästä ja analyysiketjun kehittämisestä, mikä dokumentoi tietotaidon myöhemmin käytettäväksi.

## 5.2 Aktivaatioanalyysi

Semanttista virittämistä tutkivan datan aktivaatioanalyysin tuloksena on kaksi erilaista aktivaatiokarttaa, joka kuvaavat datan kahta erilaista kontrastitilannetta. Toinen kontrasti kuvaa aktivaatiota, kun toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat, ja toinen kontrasti näyttää aktivaation tilanteessa, jossa toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat. Molempien kontrastien aktivaatiot on projisoitu aivosabluunoihin kuvissa 21 ja 22. Keltainen aktivaatio kuvaa punaista aluetta voimakkaammin aktivoitunutta aluetta. Aktivaatiokuvat on piirretty erillisellä ohjelmalla. Jotta ”anatominen tarkkuus olisi mitä parhain, ryhmäkontrastit visualisoidaan tasopohjaisen MNI-kanonisen aivon päälle käyttäen SPM5-yhteensopivaa Surfend-lisäosaa, jonka on kehittänyt I. Kahn” [45]. Pinnat piirretään käyttämällä ohjelmaa FreeSurfer [19, 22].



*Kuva 21. Aktivaatiotulokset kontrastissa toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat*



*Kuva 22. Aktivaatiotulokset kontrastissa toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat*

Vaikka aktivaatiot ovat hyvin selkeät, tilastollisesti merkittäviä tulokset eivät kuitenkaan ole. P-arvoksi valitaan 0,05, sillä suurimmat aktivaatiot jäävät tällöin selkeimmin esille. Nämä visualisoituvat erityisesti toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat -kontrastissa, jossa aktivaatio on huomattavasti suurempaa kuin toisessa kontrastissa. Tilastollisen testaamisen lisäksi tuloksia ei voi myöskään klusteroida, sillä toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat -kontrastin aktivaatio on heikko.

*Toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat -kontrastin* voimakkain aktivaatio sijaitsee oikealla aivopuoliskolla kulmapoimussa koordinaatissa (62, -50, 30), ja toiseksi voimakkain aktivaatio vastaavalla paikalla vasemmalla aivopuoliskossa koordinaatissa (-60, -66, 28). Koordinaatti kuvaa aktivaation lokaalia maksimia. Klusterina molemmat aktivaatiot ovat heikkoja: oikean aivopuoliskon aktivaatio on vain 77 vokselia, vasemman aivopuoliskon klusteri on viisi vokselia. Aktivaatiot näkyvät aivosablunaan projisoituina kuvassa 21. Todellisuudessa kaikki aktivoituneet vokselit eivät kuitenkaan sijaitse juuri mainitun aivoalueen kohdalla, vaan aktivaatio leviää myös laajemmin; tarkempi aktivaatioiden paikkainformaatio esitetään taulukossa 1. Taulukko 2 kertoo lokaalien maksimien tarkan paikan ja etäisyyden lähimpään nimettyyn aivoalueeseen.

*Toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat -kontrastin* viisi voimakkainta aktivaatiota sijoittuvat molemmin puolin päätä. Voimakkain aktivaatio muodostuu oikealle aivopuoliskolla alemmaan otsalohkon poimuun koordinaatissa (40, 28, -18), joka tunnetaan myös klassisena kielialueena, Brockan alueena. Toiseksi suurin aktivaatio esiintyy vastaavassa kohdassa vasemmalla aivopuoliskolla koordinaatissa (-40, 34, 38). Kolme muuta voimakasta aktivaatiota sijaitsevat kaikki vasemmalla aivopuoliskolla: etukeskipoimussa koordinaatissa (52, 8, 28), alemmassa otsapöimussa koordinaatissa (-42, 20, -14) ja keskimmaisessä otsapöimussa koordinaatissa (-40, 34, 28). Vastaavat klusterien koot ovat 924, 762, 265, 242 ja 231 vokselia. Projisoidut aktivaatiot näkyvät kuvassa 22 ja tilastollinen informaatio kootusti taulukoissa 2 ja 3.

**Taulukko 1.** *Semanttisesti toisiinsa liittymättömät > liittyvät sanat -kontrastista muodostuneet klusterien maksimien koodinaatit ja prosentiosuuksina klusterin leviäminen viereisille aivoalueille. Lisäksi taulukossa näkyvät aktivaation vokselien määrät, koko nimetyin parsellin vokselien määrät ja aktivaation prosentuaaliset osuudet.*

Semanttisesti toisiinsa liittymättömät > liittyvät sanat						
x,y,z mm	Label	% Cluster	Nb Vx Cluster	% Label	Nb Vx Label	
62 -50 30	Supramarginal_R	68.83	77	2.68	1974	
	Angular_R	23.38	77	1.03	1752	
	Temporal_Sup_R	3.90	77	0.10	3141	



**Taulukko 2.** Taulukko listaa molempien kontrastien aktivaatioiden lokaalien maksimien koordinaatit sekä etäisyydet kahteen lähimpään nimettyyn aivoalueeseen. Ylempi taulukko luetteloii semanttisesti toisiinsa liittyvät > liittymättömät > liittyvät sanat -kontrastin ja alempi semanttisesti toisiinsa liittyvät > liittymättömät sanat -kontrastin aktivaatiot.

### Semanttisesti toisiinsa liittymättömät > liittyvät sanat

x,y,z mm	label	dist mm			
<b>62 -50 30</b>	<b>Angular_R</b>	<b>0.00</b>	<b>SupraMarginal_R</b>	<b>2.00</b>	
68 -42 24	SupraMarginal_R	0.00	Temporal_Sup_R	2.00	
<b>-60 -66 28</b>	<b>Angular_L</b>	<b>4.00</b>	<b>Temporal_Mid_L</b>	<b>7.21</b>	
<b>-58 -68 32</b>	<b>Angular_L</b>	<b>3.46</b>	<b>Temporal_Mid_L</b>	<b>10.39</b>	
<b>-56 -68 36</b>	<b>Angular_L</b>	<b>2.83</b>	<b>Parietal_Inf_L</b>	<b>8.25</b>	

### Semanttisesti toisiinsa liittyvät > liittymättömät sanat

x,y,z mm	label	dist mm			
<b>40 28 -18</b>	<b>Frontal_Inf_Orb_R</b>	<b>0.00</b>	<b>Temporal_Pole_Sup_R</b>	<b>4.90</b>	
34 48 -16	Frontal_Mid_Orb_R	0.00	Frontal_Inf_Orb_R	4.47	
44 22 -22	Temporal_Pole_Sup_R	0.00	Frontal_Inf_Orb_R	4.00	
<b>-40 34 28</b>	<b>Frontal_Mid_L</b>	<b>0.00</b>	<b>Frontal_Inf_Tri_L</b>	<b>2.00</b>	
<b>26 -32 12</b>	<b>Hippocampus_R</b>	<b>4.47</b>	<b>Thalamus_R</b>	<b>5.66</b>	
<b>-36 0 16</b>	<b>Insula_L</b>	<b>0.00</b>	<b>Rolandic_Oper_L</b>	<b>2.00</b>	
-52 18 2	Frontal_Inf_Tri_L	0.00	Frontal_Inf_Oper_L	4.00	
-38 10 14	Frontal_Inf_Oper_L	0.00	Insula_L	2.00	
<b>52 8 28</b>	<b>Frontal_Inf_Oper_R</b>	<b>0.00</b>	<b>Precentral_R</b>	<b>2.00</b>	
50 18 28	Frontal_Inf_Oper_R	0.00	Frontal_Inf_Tri_R	2.83	
<b>-42 20 -14</b>	<b>Frontal_Inf_Orb_L</b>	<b>0.00</b>	<b>Temporal_Pole_Sup_L</b>	<b>2.00</b>	
-32 34 -12	Frontal_Inf_Orb_L	0.00	Frontal_Mid_Orb_L	2.00	
-50 36 0	Frontal_Inf_Tri_L	0.00	Frontal_Inf_Orb_L	4.00	
<b>52 38 10</b>	<b>Frontal_Inf_Tri_R</b>	<b>0.00</b>	<b>Frontal_Mid_R</b>	<b>4.47</b>	
<b>32 48 28</b>	<b>Frontal_Mid_R</b>	<b>0.00</b>	<b>Frontal_Sup_R</b>	<b>7.48</b>	
38 42 28	Frontal_Mid_R	0.00	Frontal_Inf_Tri_R	7.48	
<b>-44 -4 52</b>	<b>Precentral_L</b>	<b>0.00</b>	<b>Postcentral_L</b>	<b>4.90</b>	
<b>20 -54 -36</b>	<b>Cerebellum_8_R</b>	<b>4.90</b>	<b>Cerebellum_6_R</b>	<b>5.66</b>	
12 -62 -36	Cerebellum_8_R	0.00	Vermis_9	4.90	
<b>-12 -54 -28</b>	<b>Cerebellum_6_L</b>	<b>3.46</b>	<b>Cerebellum_4_5_L</b>	<b>4.00</b>	
<b>-12 -30 10</b>	<b>Thalamus_L</b>	<b>0.00</b>	<b>Hippocampus_L</b>	<b>4.00</b>	
-20 -24 18	Caudate_L	2.00	Thalamus_L	4.00	
<b>12 20 56</b>	<b>Supp_Motor_Area_R</b>	<b>0.00</b>	<b>Frontal_Sup_R</b>	<b>2.83</b>	
8 -72 -10	Lingual_R	0.00	Vermis_6	2.00	
<b>-18 -76 -38</b>	<b>Cerebellum_Crus2_L</b>	<b>0.00</b>	<b>Cerebellum_7b_L</b>	<b>3.46</b>	
<b>12 -76 -38</b>	<b>Cerebellum_Crus2_R</b>	<b>0.00</b>	<b>Cerebellum_7b_R</b>	<b>2.83</b>	
-6 -76 -38	Cerebellum_Crus2_L	0.00	Cerebellum_7b_L	2.00	
<b>-16 -64 16</b>	<b>Calcarine_L</b>	<b>0.00</b>	<b>Cuneus_L</b>	<b>3.46</b>	
<b>48 2 54</b>	<b>Frontal_Mid_R</b>	<b>0.00</b>	<b>Precentral_R</b>	<b>4.00</b>	
40 -4 60	Frontal_Mid_R	0.00	Frontal_Sup_R	2.83	
<b>22 -10 -20</b>	<b>Hippocampus_R</b>	<b>0.00</b>	<b>ParaHippocampal_R</b>	<b>2.00</b>	
<b>32 -86 26</b>	<b>Occipital_Mid_R</b>	<b>0.00</b>	<b>Occipital_Sup_R</b>	<b>2.00</b>	
<b>-30 28 12</b>	<b>Insula_L</b>	<b>0.00</b>	<b>Frontal_Inf_Tri_L</b>	<b>2.00</b>	
24 -4 8	Putamen_R	0.00	Pallidum_R	2.00	
<b>-32 30 10</b>	<b>Frontal_Inf_Tri_L</b>	<b>0.00</b>	<b>Insula_L</b>	<b>2.00</b>	

**Taulukko 3.** Taulukko esittää kontrastissa semanttisesti toisiinsa liittyvät > liittymättömät sanat muodostuneet klusterien maksimien koodinaatit ja prosenttiosuuksina klusterin leviäminen viereisille aivoalueille. Lisäksi taulukossa näkyvät vokselien määrät, koko nimetyn parsellin vokselien määrät ja aktivaation prosentuaaliset osuudet.

Semanttisesti toisiinsa liittyvät > liittymättömät sanat

x,y,z mm	Label	% Cluster	Nb Vx Cluster	% Label	Nb Vx Label
40 28 -18	Frontal_Inf_Orb_R	39.83	924	21.56	1707
	OUTSIDE	16.13	924	0.00	0
	Frontal_Mid_Orb_R	12.88	924	11.72	1015
	Insula_R	11.80	924	6.16	1770
	Frontal_Inf_Tri_R	7.68	924	3.30	2151
	Temporal_Pole_Sup_R	6.28	924	4.33	1338
	Frontal_Inf_Oper_R	4.33	924	2.86	1399
	Temporal_Pole_Mid_R	1.08	924	0.84	1187
-40 34 28	Frontal_Mid_L	58.87	231	2.80	4863
	Frontal_Inf_Tri_L	41.13	231	3.76	2529
26 -32 12	OUTSIDE	82.89	76	0.00	0
	Hippocampus_R	10.53	76	0.85	946
	Thalamus_R	6.58	76	0.47	1057
-36 0 16	Frontal_Inf_Oper_L	31.89	762	23.41	1038
	Precentral_L	24.80	762	5.36	3526
	Insula_L	14.17	762	5.81	1858
	Frontal_Inf_Tri_L	11.55	762	3.48	2529
	Rolandic_Oper_L	9.19	762	7.07	990
	OUTSIDE	4.99	762	0.00	0
	Postcentral_L	3.41	762	0.67	3892
52 8 28	Precentral_R	49.68	465	6.83	3381
	Frontal_Inf_Oper_R	34.41	465	11.44	1399
	Frontal_Inf_Tri_R	12.26	465	2.65	2151
	Frontal_Mid_R	3.01	465	0.27	5104
	Postcentral_R	0.65	465	0.08	3823
-42 20 -14	Frontal_Inf_Orb_L	65.89	343	13.37	1690
	Frontal_Inf_Tri_L	16.62	343	2.25	2529
	Temporal_Pole_Sup_L	14.87	343	3.97	1285
	Frontal_Mid_Orb_L	1.75	343	0.68	888
	OUTSIDE	0.58	343	0.00	0
	Insula_L	0.29	343	0.05	1858
52 38 10	Frontal_Inf_Tri_R	91.95	174	7.44	2151
	Frontal_Mid_R	8.05	174	0.27	5104
32 48 28	Frontal_Mid_R	99.30	143	2.78	5104
	Frontal_Inf_Tri_R	0.70	143	0.05	2151
-44 -4 52	Precentral_L	76.64	214	4.65	3526
	Postcentral_L	17.29	214	0.95	3892
	OUTSIDE	6.07	214	0.00	0
20 -54 -36	OUTSIDE	83.67	49	0.00	0
	Cerebellum_8_R	16.33	49	0.35	2308
-12 -54 -28	OUTSIDE	82.05	117	0.00	0
	Cerebellum_6_L	10.26	117	0.71	1694
	Cerebellum_4_5_L	7.69	117	0.80	1125
-12 -30 10	Thalamus_L	74.19	62	4.18	1100
	OUTSIDE	25.81	62	0.00	0
12 20 56	Supp_Motor_Area_R	86.96	23	0.84	2371
	Frontal_Sup_R	13.04	23	0.07	4056
8 -72 -10	Lingual_R	66.67	15	0.43	2300
	Vermis_6	20.00	15	0.81	371
	Cerebellum_6_R	13.33	15	0.11	1795
-18 -76 -38	Cerebellum_Crus2_L	100.00	11	0.58	1894
12 -76 -38	Cerebellum_Crus2_R	51.72	29	0.71	2117
	Cerebellum_Crus2_L	37.93	29	0.58	1894
	Vermis_8	6.90	29	0.82	243
	OUTSIDE	3.45	29	0.00	0
-16 -64 16	Calcarine_L	100.00	6	0.27	2258
48 2 54	Frontal_Mid_R	85.48	62	1.04	5104
	Precentral_R	12.90	62	0.24	3381
	OUTSIDE	1.61	62	0.00	0
22 -10 -20	Hippocampus_R	100.00	3	0.32	946
32 -86 26	Occipital_Mid_R	100.00	4	0.19	2098
-30 28 12	Insula_L	100.00	1	0.05	1858
24 -4 8	Putamen_R	100.00	2	0.19	1064
-32 30 10	Frontal_Inf_Tri_L	100.00	1	0.04	2529

Kaikki muodostunut aktivaatio ei visualisoidu tuloskuviissa, sillä aktivaatio on kolmiulotteista ja piirrokset kaksiulotteisia. SPM8:n lisäosa AAL luetteloi kaikki syntyneet aktivaatiot ja niiden klusterikoot. Aktivaatiotaulukko luettelee lokaalien maksimien koordinaatit ja etäisyyden lähimpään AAL-parsellaation nimeämään aivolohkoon. Lisäksi aktivaatiotaulukon toisessa sarakkeessa näkyy etäisyys seuraavaksi lähimpään aivolohkoon millimetreinä. Klusteritaulukot näyttävät aktivaation koon ja leviämisen aivoalueille. Aktivoituneen klusterin koko ilmoitetaan prosentuaalisena määränä koko aivoaluetta kuvaavan klusterin koosta. Prosentteina ilmoitetaan myös alueet, joille aktivaatio leviää. Koordinaatti on sama kuin lokaalin maksimin koordinaatti. Samalla taulukot osoittavat aktivoituneiden ja aivoalueeseen kuuluvien vokseleiden määrän.

### 5.3 Koherenssi

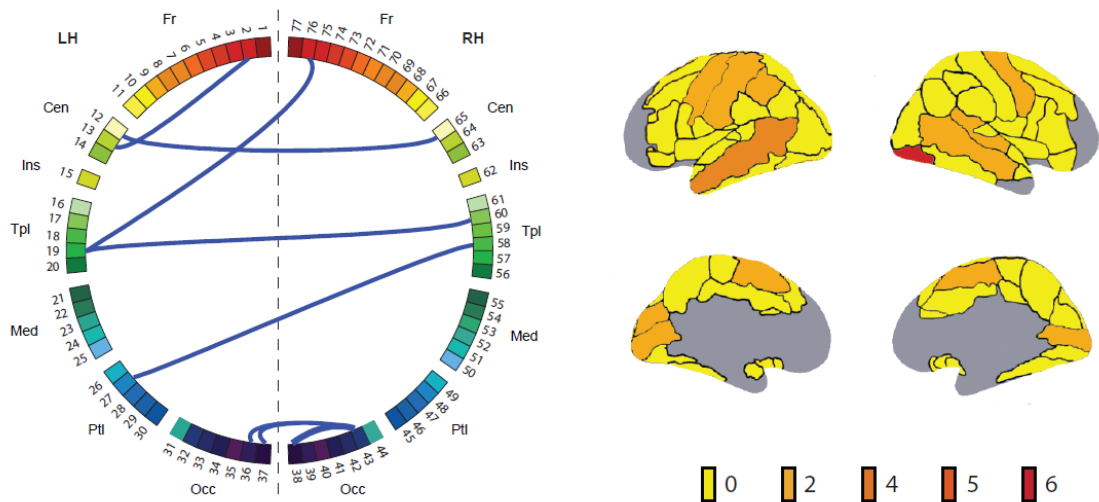
Tässä työssä koherenssi lasketaan kahdella tavalla. Toinen tapa tutkii koko aivojen alueella yhteyksiä jokaisesta 1815 solmupisteestä jokaiseen 1815:sta solmupisteeseen, ja toinen tapa tutkii yhteyksien muodostumista AAL-parsellaatiota mukailleen 77 alueen välillä. Aktivaatioanalyysin tavoin yhteysympyrät näytetään kahdesta eri kontrastista: toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat ja toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat.

*Solmupisteiden välinen koherenssi* lasketaan kahdessa eri kontrastissa neljällä eri taajuuskaistalla, joissa varianssi on pieni: 0,005–0,05 Hz, 0,05–0,95 Hz, 0,15–0,18 Hz ja 0,18–0,21 Hz. Näin varmistetaan, että koherenssi ei aiheudu vain kahden eri tapahtuman välisten signaalien kohinaeroista. Yhteydet yhden kontrastin eri taajuuskaistoilta summataan samaan kuvaan. Tuloksena on kaksi yhteysympyrää, jotka näyttävät yhteydet kahdessa eri kontrastissa: kuvassa 23 on toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat ja kuvassa 24 toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat.

Yhteysympyröissä visualisoitujen yhteyksien klusterikoon määrätään olevan neljä; yhteyksiä vaaditaan löytyvän lähekkäin neljä, kun p-arvo on 0,0005. Mitä enemmän yhteyksiä on, sitä paksumpana yhteysympyrän viiva piiryy kuvaamaan alueiden välistä yhteyttä. Alueet on nimetty kuvassa 19.

Yhteysympyröiden viereinen kuva aivoista esittää yhteyksien lähtö- ja tuloalueita. Mitä punaisempi alue sitä enemmän alue osallistuu semanttiseen virittämiseen aivojen käsitellessä semanttista informaatiota. Punaisista alueista muodostuu yhteyksien keskittimiä (hub), ja alapuolinen palkki kertoo kustakin aivoalueesta lähtevien tai sinne saapuvien yhteyksien määrän. Informaation siirtymissuuntaan menetelmä ei kuitenkaan ota kantaa.

Kuva 23 esittää yhteydet kontrastista toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat. Suurin keskitin vaikuttaa sijaitsevan vasemmalla aivopuoliskolla takaraivo-poimussa. Toinen tässä kontrastissa keskeisesti osallistuva alue lienee keskimmäisen ohimolohkon poimu.

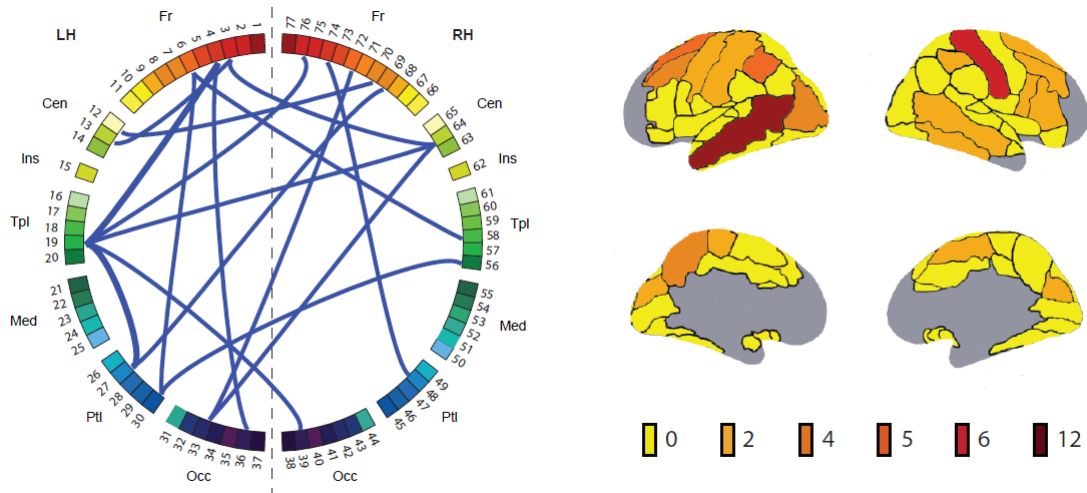


**Kuva 23.** Solmupisteiden väliset yhteydet koherenssilla laskettuna kontrastilla toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat. Yhteyssympyrä näyttää yhteydet aivoalueiden välillä, ja oikealla aivot havainnollistavat fysiologisen sijainnin keskittimille, joista lähtevien ja tulevien yhteyksien määrä tarkentuu aivokuvien alapuolisissa palkeissa.

Yhteydet toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat -kontrastissa ovat lähes kaikki aivopuoliskojen välisiä. Yhteydet kontrastissa muodostuvat sekä vasemman että oikean ohimolohkon välille että vasemman ohimolohkon että oikean otsalohkon välille. Lisäksi molempien puolien päälakilohkojen anterioristen osien välillä ja molempien puolien takaraivolohkojen välillä näkyy yhteys. Myös vasemman puolen päälakilohkon posteriorisen alueen ja oikean puolen ohimolohkon välille piirtyy yhteys.

Kuvan 24 toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat -kontrastissa yksi suurimmista keskittimistä muodostuneessa keskimmaisessa ohimolohkon poimussa. Tästä alueesta näyttäisi lähtevän kaksinkertainen määrä yhteyksiä verrattuna seuraavaksi suurimpaan keskittimeen, takakeskipoimuun. Myös alempi ohimopoimu ja ylempi otsapoimu vaikuttaisivat osallistuvan aktiivisesti toisiinsa liittyvien sanojen käsittelemiseen suhteessa liittymättömiin sanoihin.

Tässä kontrastissa yhteyksiä näyttää muodostuvan huomattavasti enemmän kuin edellisessä kontrastissa. Yhteyksiä aivopuoliskojen välille vaikuttaa muodostuvan ainakin vasemman päälakilohkon anterioristen osien ja oikean otsalohkon, vasemman otsalohkon ja oikean ohimolohkon sekä oikean ohimolohkon ja vasemman päälakilohkon posterioraalisten alueiden välille. Suurimmasta keskittimestä keskimmaisen vasemman ohimolohkon poimussa yhteydet näyttävät lähtevän tai tulevan vasempaan otsalohkoon, oikeaan otsalohkoon, oikeaan päälakilohkon anteriorisiin osiin, oikeaan takaraivolohkoon ja vasemman päälakilohkon posteriorisiin osiin. Näistä yhteyksistä juuri päälakilohkon anterioriseen osaan muodostuva yhteys syntyy toisen suurimman keskittimen, takakeskipoimuun, kanssa. Muut tämän keskittimen kanssa yhteyksissä olevat alueet näyttävät olevan vasen otsalohko ja vasen takaraivolohko.



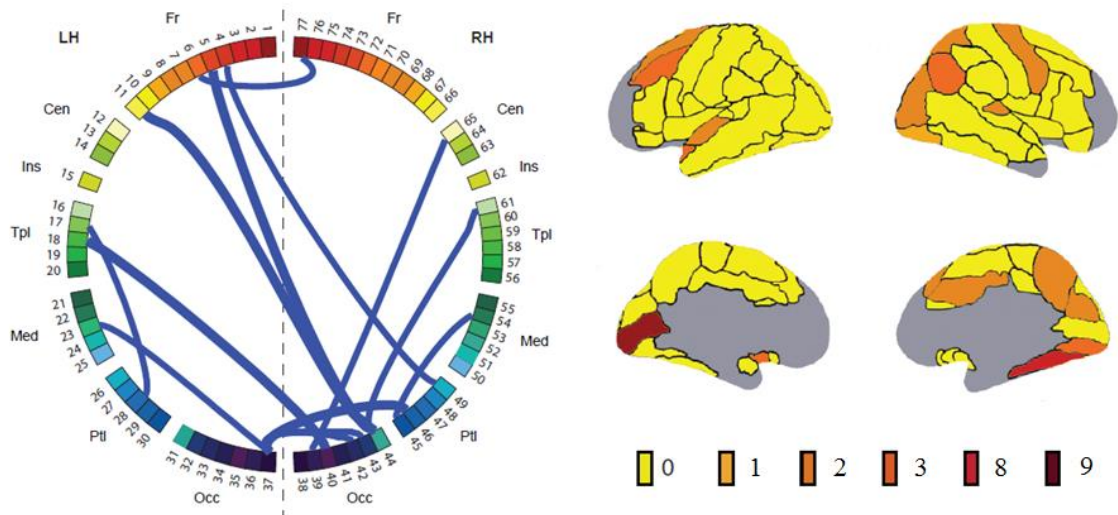
**Kuva 24.** Solmupisteiden väliset yhteydet koherenssilla laskettuna kontrastilla toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat. Yhteysympyrä näyttää yhteydet aivoalueiden välillä, ja oikealla aivot havainnollistavat fysiologisen sijainnin keskittimille, joista lähteiden ja tulevien yhteyksien määrä tarkentuu aivokuvien alapuolisissa palkeissa.

77 alueen välinen koherenssi summataan kolmesta kaistasta: 0,005–0,03 Hz, 0,04–0,07 Hz ja 0,145–0,165 Hz. Koska alueiden välisessä kontrastissa yhteys joko on tai ei ole, yhteyksiä ei klusteroida. P-arvoksi valitaan 0,005.

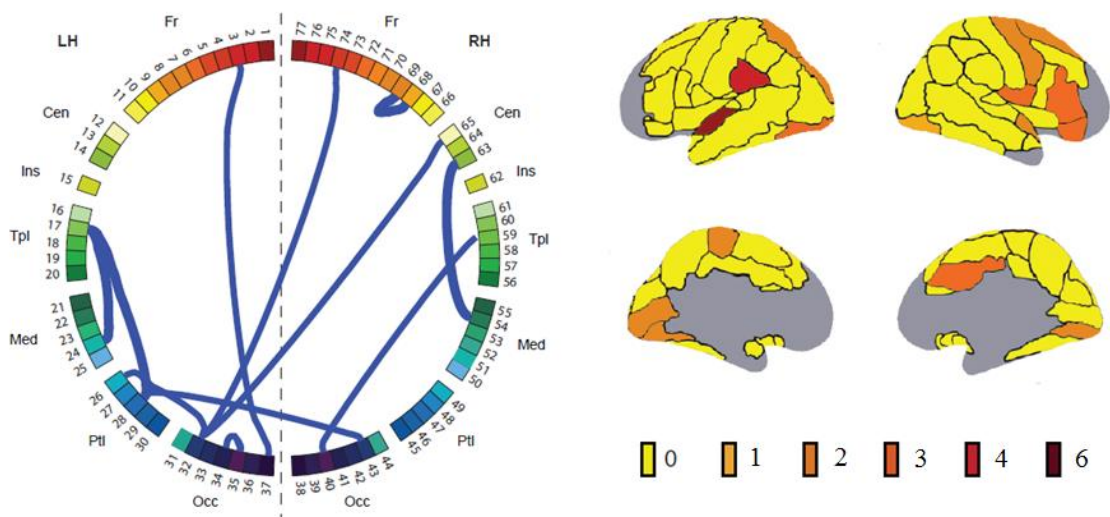
Alueittaisten koherenssien suurimmat keskittimet vaikuttavat osuvan eri alueille kuin solmupisteiden välisen koherenssin keskittimet. 77 alueen toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat -kontrastin koherenssin suurin keskitin muodostuu Calcarine-uurteeseen ja sitä ympäröivään korteksiin. Hieman pienempi määrä yhteyksiä tulee tai lähtee fusiformaalisesta poimusta. Yhteydet näkyvät kuvassa 25.

Suurimmasta keskittimestä Calcarine-uurteessa yhteydet muodostunevat vasemmalle mediaalipinnalle ja oikealle puolelle päälakilohkon posterioraalisin alueisiin sekä kaksin kappalein takaraivolohkoon. Toiseksi suurin keskitin oikealla fusiformaalisessa poimussa muodostanee kaksi yhteyttä vasemmalle frontaalilohkoon. Muuten yhteyksiä näyttää syntyvän vasemman aivopuoliskon sisällä temporaalilohkon ja päälakilohkon posterioristen osien välille sekä aivopuoliskojen välille vasemman ja oikean otsalohkon sekä vasemman temporaalilohkon ja oikean takaraivolohkon välille. Lisäksi yhteyksiä syntyy oikean aivopuoliskon välillä takaraivolohkon ja päälakilohkon anterioristen ja posterioristen osien sekä ohimolohkon välille.

Kuva 26 esittelee toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat -kontrastin yhteydet. Suurin keskitin vaikuttaa olevan ylemmässä ohimolohkon poimussa ja seuraavaksi suurin päälakilohkon poimussa. Myös keskimäinen takaraivolohkon poimu muodostanee useita yhteyksiä.



**Kuva 25.** Alueittaiset yhteydet koherenssilla laskettuna kontrastilla toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat. Yhteysympyrä näyttää yhteydet aivoalueiden välillä, ja oikealla aivot havainnollistavat fysiologisen sijainnin keskittimille, joista lähtevien ja tulevien yhteyksien määrä tarkentuu aivokuvien alapuolisissa palkeissa.



**Kuva 26.** Alueittaiset yhteydet koherenssilla laskettuna kontrastilla toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat. Yhteysympyrä näyttää yhteydet aivoalueiden välillä, ja oikealla aivot havainnollistavat fysiologisen sijainnin keskittimille, joista lähtevien ja tulevien yhteyksien määrä tarkentuu aivokuvien alapuolisissa palkeissa.

Ylempi ohimolohkon poimu suurimpana keskittimenä näyttää muodostavan hyvin vahvoja yhteyksiä päälakilohkon posteroraalisten alueiden ja mediaalipinnan kanssa. Vasemmalla päälakilohkon poimussa sijaitseva keskitin on yhteydessä päälakilohkon posteriorisiin osiin, oikeaan otsalohkoon sekä oikean päälakilohkon anteriorisiin osiin. Muuten yhteyksiä muodostunee vain saman aivopuoliskon sisällä. Vasen takaraivolohko muodostanee yhteyden vasemman otsalohkon kanssa. Oikealla puolella takaraivolohko näyttää muodostavan yhteyden ohimolohkon kanssa ja mediaalipinta yhdistyneenä päälakilohkon anterioristen osien kanssa.

## 6. POHDINTA

Aktivaatio- ja koherenssianalyysien esiteltyt värikartat projisoituna aivosabluunoiden päälle kuvaavat tehtävään osallistuneet alueet. Laskettujen tulosten merkitystä pohditaan tässä luvussa. Lisäksi luvussa tarkastellaan kehitettyyn analyysimenetelmään jääneitä ja siitä mahdollisesti generoituvia virhelähteitä. Toisaalta luvussa otetaan kantaa myös koherenssianalyysimenetelmän rajoituksiin ja jatkokehitykseen.

### 6.1 Analyysiketjun rajoitukset ja jatkokehitys

Tässä työssä koottu ja muokattu yhteysanalyysimenetelmä on toimiva ja työn jälkeen helppokäyttöinen työkalu yhteyksien analysoimiseksi. Vaikka yhteysanalyysiketju on optimoitu ja viimeistely, se ei kuitenkaan ole täydellinen ja valmis. Kehityskohteita voisivat olla esimerkiksi taajuuskaistat, regressorit ja aivopalstojen jako.

Koherenssianalyysimenetelmän tulokset ovat erityisen herkkiä taajuuskaistojen valinnalle. Taajuuskaistojen valinta perustuu kahden eri tilanteen signaalin varianssin minimointiin, mutta tämä ei välttämättä kuitenkaan kerro informaation todellista sijaintia. Vaikka taajuuskaistalisäyksellä on nopeaa määrittää taajuuskaistoja ja optimoida parametreja, menetelmän tulokset saattaisivat olla stabiilimpia valitsemalla taajuuskaistat informaation sijainnin perusteella [21], tutkimalla muita menetelmiä taajuuskaistojen määrittämiseksi [7] tai lähestymällä ongelmaa aivojen energiakulutuksen kannalta.

Toinen analyysimenetelmän jatkokehityskohde on regressorit. Vaikka valkoisen aineen ja aivoselkäydinnesteen regressorit lasketaan erikseen, regressoitu tulos muistuttaa huomattavasti enemmän vain valkoisen aineen regressorilla käsiteltyä tulosta kuin kombinaatiota. Syy lienee laskentatavassa, joka regressorin intensiteetin tarkistamisen vuoksi heikentää aivoselkäydinnesteregressorin vaikutusta huomattavasti. Regressointiprosessin lopputulos saattaisi olla tarkempi vahvistetulla aivoselkäydinnesteregressorilla.

Kolmas kehityskohde analyysimenetelmässä kohdistuu aivojen jaottelemiseksi parselleihin. Nyt käytetty AAL-parsellaatio mahdollistaa alueiden välisen yhteyden olemassaolon tarkastamisen kevyellä laskentateholla, mutta parsellit ovat neuronien kokoon verrattuna valtavan kokoisia. Tarkemmin funktionaalista jakoa mukaileva parsellaatio tarjoaisi tarkemman paikkainformaation, myöhemmin ehkä myös mahdollisuuden lyhyiden yhteyksien tarkasteluun pitkän matkan yhteyksien lisäksi, aikanaan ehkä jopa keinoon yksittäisten neuronien verkostoitumisen tutkimiseen. Näin mittava projekti kuitenkin vaatii kansainvälisen tiedeyhteisön yhteistyötä. Paras parsellaatio lienee standardoitu jaottelu, joka olisi yhteensopiva EEG-, MEG- ja fMRI-datan kanssa. Olennaista



on, että parsellien koko olisi pieni tarkan paikkaresoluution saavuttamiseksi, mikä puolestaan vaatii enemmän laskentatehoa ja tarkempaa normalisaatiota.

Kehityskohteiden asettamien rajoitteiden lisäksi myös inhimilliset tekijät rajoittavat analysointia; inhimillisen virheen mahdollisuutta ei voi sulkea kokonaan pois. Lisäksi analysoinnin automatisointi heikentää tutkijan ymmärrystä menetelmästä, mikä vähentää tutkijan valmiuksia voida tulkita tuloksia virhemahdollisuudet huomioiden. Automaattinen analysointi korostaa dokumentoinnin merkitystä tiedonsiirtäjänä kehittäjien ja käyttäjien välillä.

Analysointimenetelmä tuskin koskaan on valmis. Sitä pitää päivittää lisääntyvän informaation mukaan vastaamaan kulloinkin vallalla olevaa ymmärrystä aivojen tavasta käsitellä informaatiota. Myös tietokoneiden laskentateho vaatii päivittämään analyysimenetelmää. Suurempi prosessoriteho mahdollistaa suuremman datamäärän käsittelyn ja sen myötä yksityiskohtaisemman tutkimuksen. Analyysimenetelmä ei siis ole ainut kehityskohde aivotutkimuksessa.

## 6.2 Esikäsittelyn ja analyysimenetelmän virhelähteet

Toiminnallinen magneettikuvantaminen on kuvantamismenetelmistä paikkaresoluutioltaan tarkin [91], mutta menetelmänä fMRI:ssä on edelleen tutkittavaa ja tarkennettavaa, sillä menetelmän signaalin syntymekanismia ei kuitenkaan ymmärretä täysin [78]. Toisaalta hemodynaamisen vasteen muoto on hyvin tunnettu, ja sitä käytetään yksinkertaistettuna mallintamisen ja simuloinnin perustana. HDR:n muodon lisäksi fMRI:n analyysissä joudutaan tekemään kompromisseja pään asemoinnin, parametrien optimoinnin sekä koehenkilöiden kestokyvyn vuoksi. Lisäksi koeasetelman suunnittelijan ja datan analysoijan ammattitaito saattavat vaikuttaa lopputulokseen.

Vaikka fMRI:n *paikkaresoluutio* on markkinoiden tarkin, neurotieteilijälle menetelmä tarjoaa keinon tutkia vain suuria efektejä aivoissa eri kontrastien välillä. Kliinisesti resoluutio on yksi kuutiomillimetri, joka sisältäneen noin 10 000 neuronin [90]. 11,75 Teslan MRI-skannerilla resoluutio tarkentuu 0,1 kuutiomillimetriin, joka sisältäneen noin 1000 neuronin [90]. Yksittäisen neuronin tutkimiseen resoluutio on kuitenkin edelleen liian robusti. Samoin resoluutio on liian epätarkka tutkimaan neuronien jakautumista aivoalueiden välillä [39] tai tarkastelemaan toiminnallisia eroja neuronisesti tiheämmän vasemman [53] ja harvemman oikean aivopuoliskon välillä. Lisäksi tarkasta resoluutiosta huolimatta kuva on kuitenkin aina vain optimoitu kompromissi eri kuvaus- ja analysointiparametrien välillä [71]. Vaikka fMRI:llä pystyttäisiin kuvaamaan aivan yksittäisiä soluja, dataa on silti tarkasteltava kontrasteittain, jolloin absoluuttinen informaatio katoaa. Puutteistaan huolimatta fMRI on kuitenkin markkinoiden tarkin kuvausmenetelmä ja tutkimusmenetelmänä laajasti käytetty.

Vaikka menetelmä on laajasti käytetty, sen signaalin syntymekanismia ei ymmärretä täysin. Hemodynaaminen vaste syntyy verisuonissa [91], mikä kyseenalaistaa koko kuvantamismenetelmän aivotutkimusmenetelmänä: tutkitaanko suonia vai hermoja. Lisäksi HDR voi syntyä joko paikallisesti tai hyvin laajalta alueelta [91], mikä osaltaan vaikuttaa resoluutioon: aktivaatio hermosoluissa saattaa aiheuttaa BOLD-signaalin mittaamisen usean millimetrin alueelta, jolloin aktivaatio tulkitaan väärään vokseliin [78]. Lisäksi dopamiini [91] tai adrenaliini [10] saattavat aiheuttaa verisuonissa BOLD-signaalin kaltaisia ominaisuuksia. Vaikka HDR:n syntymekanismi on epävarma, kaikki tähänastiset tutkimukset fMRI:llä ovat kuitenkin keskenään vertailukelpoisia, sillä niissä kaikissa on käytetty samaa mittausmenetelmää.

Vaikka BOLD-signaalin syntymekanismista ei ole varmuutta, sen muoto tunnetaan yksityiskohtaisesti. Tiedetään myös, että BOLD-signaalin muoto vaihtelee sekä eri koehenkilöiden että eri aivo-osien välillä [91]. Tästä huolimatta mallinnusohjelmat olettavat vasteen olevan sama kaikkialla [4], mikä aiheuttaa epätarkkuutta tuloksiin, vaikka mallilla on toki tarkoitus kuvata vain järjestelmän osaa [7]. Myös mallinnusparametrit vaikuttavat tuloksiin [101]. Lopputuloksena on lopulta vain varovainen arvio aivojen todellisesta aktivaatiosta tehtävän aikana.

Vaikka lopputulokset arvioidaan tietokoneella, ne ovat kuitenkin vain yhtä hyviä kuin käyttäjä niistä tekee. Inhimillisiä virheitä datan esikäsittelyssä ja analyysissä huolellisesta työskentelystä riippumatta tuskin koskaan voi sulkea täysin pois. Esikäsittelyssä erilaisten parametrien valinta vaikuttaa lopputulokseen [5], ja sopivimman parametrien valinta riippuu esikäsittelijän ammattitaidosta. Parametrien valinta on erityisen herkkää normalisoinnissa, jonka on onnistuttava täydellisesti aktivaation todellisen paikan säilyttämiseksi. Esikäsittely on pitkälle yhdenmukaistettua, mutta analyysien toteuttaminen aktivaatioanalyysia lukuun ottamatta on vielä kehitysasteella. Parametrien kompromissiratkaisuiltakaan tuskin välttyään kehitystyön edetessä.

Inhimilliset virheet näkyvät myös koeasetelman suunnittelussa ja toteuttamisessa. Tässä työssä käytetyn *datan heikko laatu* johtunee pääasiassa neljästä syystä: fMRI-leikkeiden asemoimisesta koehenkilön aivojen tilavuuteen nähden, koehenkilöiden fyysisistä ominaisuuksista, koehenkilöiden määrästä ja mittausasetelmasta. Mittaustilanteessa halutaan varmistaa, että klassiset kielelliset alueet tulevat varmasti mitatuiksi keskittämällä kielialueet leikkeiden keskelle. Tällöin koehenkilöiden niskan- ja kurkunalueet mitataan epätoivotusti ja osa pääläen alueista aivoista jää kokonaan mittaamatta. Näin ollen osa aivojen lähettämästä informaatiosta jää taltioimatta, ja lisäksi myös neljän koehenkilön fyysiset ominaisuudet hävittävät osan datasta: koehenkilöiden suuret nenäontelot aiheuttavat dataan geometristä vääristymää. Lisäksi kolmen koehenkilön hengitys tai sydämensyke aiheuttaa haamukuvia. Yhdestätoista koehenkilöstä yhden mittausdata on täysin hylättävä heikon laadun vuoksi, kymmenestä jäljellejääneestä vain viiden koehenkilön data on laadultaan häiriötöntä. Koska viiden koehenkilön datamäärä ei riitä tilastollisesti merkittäviin tuloksiin, analysoidessa käytetään kuitenkin kaikkien kymmenen

koehenkilön dataa. Valitettavasti tämäkään ei vielä johda tilastollisesti merkittäviin tuloksiin.

Päätös keskittää kielialueet mitattavan alueen keskelle johtaa osan datan mittaamattomuuteen ja hävittää samalla osan aivojen todellisesta tilavuudesta. Vaikka puuttuvan alueen tiedetään osallistuvan motorisiin toimintoihin kielellisten alueiden sijasta [27], tilavuuden puuttuminen vaikeuttaa huomattavasti datan normalisointia: mallipohjaisen työkalun on venytettävä olemassa oleva data malliaivon päälle täyttäen tällä tavoin puuttuva alue päälakea. Tämä samalla venyttäneekin vokseleiden informaatiota ja muokkaa tuloksia korkeussuunnassa hieman pitkittäisemmiksi ja nostanee kaikkea aktiivisuutta kohti päälakea. Tämä saattaa myös selittää, miksi tulostaulukoissa näkyy aktiivisia alueita myös aivojen ulkopuolella.

Koejärjestelyn aineistokaan ei ole tämän työn datan laadun kannalta optimaalisin. Sanalistat herätteinä esitetään koehenkilöille liian nopeasti, sillä sanalistan herättämä BOLD-signaali ei ehdi muodostua täyteen mittaansa ennen seuraava sanalistan alkamista. Sanalistojen välissä pitäisi olla vähintään 20 sekuntia taukoa, jolloin yhden listan herättämä BOLD-signaali muodostuu ja laantuu kokonaisuudessaan. Sanojen väli sanalistoissa on kuitenkin optimaalinen. Koska sanalistojen vasteet summautuvat toistensa päälle, samaa dataa on pakko käyttää analyyseissä useaan kertaan.

*Koejärjestely* on ongelmallinen myös lepodatan mittaamiseksi: edellisen sanalistan vaste summautuu suunnitellun lepohetken päälle, jolloin todellinen lepodata koejärjestelystä jää mittaamatta. Lepodata pitäisi mitata joko selkeästi sanalistojen välissä, ennen aktiivista tehtävää tai tehtävän jälkeen omana osionaan. Sanalistojen välissä mitattava data muuttuu lepodataksi BOLD-signaalin laannuttua noin 20 sekuntia herätteestä, mikä jälkeen data pitää vielä mitata. Vaarana tällöin on, että koehenkilön keskittyminen tehtävään herpaantuu pitkien taukojen vuoksi. Ongelma on päinvastainen ennen aktiivista tehtävää mitattavassa lepodatassa. Koehenkilö mahdollisesti jännittää tulevaa koetta, jolloin lepodatasta saattaa muodostua liian keskittynyttä. Paras vaihtoehto lienee mitata lepodata aktiivisen tehtävän jälkeen: koehenkilö voi tällöin suorituksensa jälkeen vain rentoutua viiden minuutin ajan ja antaa ajatusten vaellella. Puuttuvan lepodatan vuoksi kontrasteja ei voi tarkastella lepodataa vasten; dataa on tarkasteltava vain kahden kontrastin välillä. Lepodatan puuttuminen pakottaa jättämään väliin myös yhden laaduntarkastusastelehen.

Koska virhelähteitä on lukuisia, tuloksia pitänee tulkita enemmän kuvasta silmämääräisesti kuin kirjaimellisesti suoraan lokaalien maksimien osoittamista koordinaateista. Useista virhelähteistä huolimatta esikäsittelyn ja analyysimenetelmän virhelähteet ovat tunnettuja, ja epävarmuustekijät lienevät hyväksyttäviä. Saadut tulokset ovat informatiivisia ja mielenkiintoisia.

### 6.3 Analyysitulokset

Tuloksina aktivaatioanalyysikartat näyttävät kaksi eri kontrastia: toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat sekä toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat. Tulkittaessa aktivaatiot osuvat hyvin lähelle klassisia semanttisen virittämisen alueita ja muistuttavat huomattavan paljon myös MUC-kieliteoriaa. Kovin tarkkaa tulkintaa on kuitenkin mahdoton tehdä datan laadusta johtuen.

Mikäli datan laadun aiheuttamat epävarmuustekijät ovat hyväksyttävissä, aktivaatiokartoissa näkyy mielenkiintoisia ja myös kirjallisuuteen [58, 82] perustuvia aktivaatioita. Toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat -kontrasti on huomattavasti vahvempi kuin toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat -kontrasti. Syitä voimakkaampaan aktivaatioon on useita.

Klassisesti semanttisen virittämisen ajatellaan levittävän aktivaatiota, kuten *toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat -kontrastissa* lienee käynyt. Tällöin virittävän sanan kategoria on jo valmiiksi aktiivinen, ja uuden sanan tunnistaminen on nopeampaa [59]. Aivojen aktiivisuustason on oltava siis korkeampi informaation nopeaa löytämistä varten. Tämä vaatinee aivoilta enemmän, mutta ihminen kokee tehtävän helpompänä. Vastaava ajatus on myös Collins–Loftusin semanttisen verkoston mallissa. Hyvin vastaavista kokeista on myös saatu hyvin vastaavia tuloksia [58, 59].

Aktiivisuustasoa ja tehtävän vaikeutta on tutkittu myös omana ilmiönään, tehtävän vaikeutena (task difficulty, TD). Mitä vaikeampi tehtävä aivoille on, sitä enemmän aktivaatiota se vaatii [29]. Aivoille on haastavampaa käsitellä monen sanan listoja yksittäisten sanojen sijasta, sillä tämä vaatii pitämään mielessä usean sanan yhden sijasta. Lisäksi jokainen listan sana pitää kategorisoida ja verrata muihin sanoihin.

Kontrastin molemmat aktivaatiot vasemmalla alemmassa otsapöimussa aktivoituvat klassisen kielialueen Brockan alueella. Kyseinen kohta on myös MUC-kieliteorian yhdistelmäosa (unification) [34]. Yhdistelmäalueen aktivaatio on hyvin loogista – onhan koehenkilön pystyttävä löytämään yhteys kaikkien neljän sanan välille. Yhteyden löytämisessä tarvitaan ymmärrystä maailmasta ja yleistä tietoa asioiden luokittelusta. Toisessa kontrastissa riittää todeta sanojen yhteyden puuttuminen, joten yhdistelmäosan aktivaatio jää luonnollisesti heikommaksi.

Etukeskipoimuun sijoittuva aktivaatio osuu alueelle, jonka klassisesti on selitetty kontrolloivan yläraajan liikkeitä [27]. Kieltä tutkittaessa tämä on erikoista. Kuitenkin vain huippu ja 49,68 % aktivaatiosta sijoittuvat etukeskipoimuun ja 46,67 % alempaan otsapöimukseen. Todennäköisesti aktivaatio on liikkunut hieman ylöspäin otsapöimusta etukeskipoimuun normalisaation kompensoidessa puuttuvaa dataa. Virhelähteen huomioiden myös etukeskipoimuun aktivaatio todellisuudessa osunee edellisten aktivaatioiden tavoin MUC-kieliteorian yhdistelmäalueeseen.

Vasemman keskimmäisen otsapoinun aktivaatio osuu lähes MUC-kieliteorian kontrollikohtaan. Aktivaatio on kuitenkin hieman ylempänä kuin Hagoortin esittämän kontrollikohta [34], mikä johtunee etukeskipoimuaktivaation tavoin todennäköisesti puuttuvaa motorista dataa kompensoivasta normalisaatiosta. Kontrollia neljän sanan sanalistan käsittelyssä tarvitaan todennäköisesti valmistamaan sanat hyvin käyttöä varten eli pitämään kaikki neljä sanaa mielessä vertailua varten.

Koska kaksi MUC-kieliteorian aluetta näkyy hyvin selvästi tässä kontrastissa, olisi mielenkiintoista voida tarkastella mitattua dataa myös lepodataa vasten, jolloin myös loput MUC-kieliteorian alueista, muistialueet, saattaisivat näkyä aktiivisina. Nyt kummassakaan kontrastissa muistialueet eivät aktivoitu, sillä molemmissa tehtävissä koehenkilö joutunee etsimään sanan sana-asun ja merkityksen muististaan.

Myös *toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat -kontrasti* vastaa jo aikaisemmin löydettyjä tutkimustuloksia aktivoituneesta oikean aivopuoliskon kulmapoinmista [82] vaikka herätteet eroavat kieleltään ja määrältään. Vaikka sanalistojen välinen aika on ollut riittämätön puhtaaseen dataan, virittävän ja kohdesanan esitysten erotusaika (Stimulus-Onset Asynchrony, SOA) on kuitenkin ollut optimaalinen. Semanttisen virittämisen ilmiö lienee vahvimmillaan, kun SOA on pitkä, yli 700 millisekuntia [82]. Koejärjestelyssä käytetty 850 millisekuntia on hyvin lähellä tätä.

Toisaalta kulmapoinmun juuri oikealla puolella aivoja on havaittu osallistuvan suoraan semanttiseen virittämiseen. Mikäli aivojen oikealle puolelle, vasemman puolen kielialueita vastaaville alueille, muodostuu kasvain tai syntyy vamma, henkilö pystyy virittämään samalta kuulostavat sanat mutta ei kategorisesti toisiinsa liittyviä sanoja [33].

Molemmissa kontrasteissa näkyy myös *aivojen oikealla puolella* aktivaatiota, toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat -kontrastissa suurin aktivaatio osuu juuri oikealle puolelle alempaan otsapoinmuun. Oikean aivopuoliskon aktivaatio saattaa johtua koehenkilön pyrkimyksestä käsittää semanttisesti toisiinsa liittyvien sanojen yhteyttä abstraktilla tasolla; vasemmalla vastaava kohta pyrkii hahmottamaan semanttisen yhteyden konkreettisesti. Oikean aivopuolen alemman otsapoinmun on osoitettu aktivoituvan luettaessa tekstiä, jolla ei ole otsikkoa [95] ja Aisopoksen eläinsatujen moraalista opetusta hahmotettaessa [72]. Vastaavalla tavalla koehenkilö on saattanut hahmottaa toisiinsa liittyvien sanojen yhteyttä, mikä toisessa kontrastissa on tarpeetonta.

On mielenkiintoista todeta tässä työssä analysoidun datan tuottavan vastaavia tuloksia kuin kirjallisuudessa on jo esitetty. Tavallaan kieltä tutkiva aivotutkimus ei välttämättä ole kuitenkaan kansainvälisesti vertailtavaa. MUC-malli perustuu erityisesti oletukseen, että ihmiset tunnistavat ja käsittelevät asioita samalla tavalla. Tietyt faktat, kuten aurinko paistaa päivällä, ja vesi on märkää, ovat samat kulttuurista riippumatta. Vastavuoroisesti toiset faktat eroavat eri kulttuureissa: länsimaalaiselle aurinko on keltainen, aasialaiselle punainen. Väri saa siis jo uuden merkityksen, se luokitellaan eri tavalla ja sillä

on erilaisia käyttötarkoituksia, vaikka väri itsessään on sama väri. Tällä saattaa olla vaikutus myös aivojen verkostoihin ja tapaan käsitellä kieltä.

Aktivaatioanalyysit ovat mielenkiintoisia, mutta jättävät osan informaatiosta käsittelemättä. Verkostot ja koherenssianalyysi käsittelevät informaation paikkasidonaisuutta laajemmin. Toisiinsa liittymättömät sanat > toisiinsa liittyvät sanat -kontrastissa aktivoitunut paikka on myös mielen teorian verkon keskittimen paikka: paikka aktivoituu, kun koehenkilöille esitetään epäsuora vihjaus avata ikkuna [103]. Olisivatko koehenkilöt yrittäneet kuitenkin etsiä toisiinsa liittymättömistä sanoista yhteyttä? Intuitiivisesti tämä olisi luontevaa, sillä koehenkilöillä todennäköisesti on ollut mielessä ajatus toisiinsa liittyvistä sanoista myös liittymättömiä sanoja lukiessaan.

Aktivaatioanalyysitulokset eivät kuitenkaan ole merkittävin saavutus tässä työssä, jonka tarkoituksena on analysoida dataa koherenssiin perustuen. Aktivaatioanalyysitulokset osoittavat datan esikäsittelyn laadun ja arvioivat datan kelpoisuuden koherenssianalyysija varten sekä antavat suunnan tulkita myös koherenssianalyysillä saavutetut tulokset.

## 6.4 Koherenssitulokset

Vaikka aktivaatioanalyysi osoittaa datan laadun olevan heikohkoa, koherenssianalyysin tulokset, yhteysympyrät, kertovat paljon mielenkiintoista informaatiota aivojen tavasta käsitellä kielellistä informaatiota. Kuten aktivaatioanalyysissä, semanttisesti toisiinsa liittymättömien sanojen > liittyvien sanojen -kontrastissa muodostuu vähemmän yhteyksiä, ja semanttisesti liittyvien sanojen > liittymättömien sanojen -kontrastissa yhteyksiä on paljon. Aktivaatioanalyysin tavoin yhteydet eivät rajoitu vain perinteisille kielialueille: myös oikea aivopuolisko osallistuu molemmissa kontrasteissa tehtävän tekemiseen. Erilaiset tulokset kontrastien välillä kertovat erilaisesta hermotoiminnasta, mutta kytkeytyminen (coupling) voi silti olla sama, mikä saattaa johtua kolmannen alueen osallisuudesta tai amplitudin muutoksesta [26].

Toisiinsa *liittymättömät sanat* > *toisiinsa liittyvät sanat* -kontrastissa aktivaatioanalyysin tavoin oikea aivopuolisko näyttää osallistuvan vahvasti sanojen käsittelyyn. Aktivaatioanalyysissä aktiivisuutta indikoiva kulmapoimu osallistunee myös alueittaisessa koherenssissa kontrastin tietojen käsittelyyn. Alueittaisessa kontrastissa myös kulmapoimua ympäröivät alueet mahdollisesti osallistuvat informaation välittämiseen tai vastaanottamiseen. Solmupisteiden välisessä kontrastissa yhteys kuitenkin puuttuu, mikä saattaa johtua tilastollisesta keskiarvoistamisesta. Molemmissa tapauksissa yhteys molempien aivopuoliskojen välillä on kuitenkin hyvin selvä.

Myös *toisiinsa liittyvät sanat* > *toisiinsa liittymättömät sanat* -kontrastissa yhteyksiä näyttää muodostuvan runsaasti molempien aivopuoliskojen välille. Mielenkiintoista on, että sekä oikealla että vasemmalla puolella aivoja Brockan alueelle muodostunee yhteyksiä, mikä korostaa klassisten kielialueiden merkitystä. Myös alueittaisessa kohe-

renssissa yksi keskitin muodostuu alemmassa otsapöimussa Brockan alueeseen. Muutenkin aktiivaatiotulokset vastaavat hyvin koherenssituloksia etukeskipöimussa ja keskimmäisessä otsapöimussa. Kun datan laatu ja normalisoinnista johtuvan aktiivaation siirtyminen huomioidaan, kaikkiin aktiivaatioanalyysissä merkittäviin aktiivaatioihin joko tulee tai niistä lähtee yhteyksiä. Erityisesti oikealla puolella aivoja etukeskipöimun merkitys korostuu suurena keskittimenä semanttista virittymistä tutkivassa datassa.

Määrällisesti toisiinsa liittyvät sanat > toisiinsa liittymättömät sanat -kontrastissa on huomattavasti enemmän yhteyksiä verrattuna toisiinsa liittymättömät > toisiinsa liittyvät sanat -kontrastiin, mikä osoittanee semanttisen virittämisen johtuvan optimoidummasta, aktiivisemmasta ja tiheämmästä hermoverkosta. Tällöin myös informaation käsittelemisen lienee tehokkaampaa ja nopeampaa. Vaihtoehtoisesti ero saattaa johtua yhden taajuuskaistan määrällisestä erosta. Olisi mielenkiintoista tietää myös informaation suunta, mutta siihen menetelmä ei ota kantaa. Tulokset myös vahvistavat käsityksen, että neuronit kommunikoivat optimoidulla vuorovaikutuksella [28].

*Solmupisteillä ja alueilla laskettujen koherenssitulosten erot johtunevat sekä erilaisista laskentatavoista että piirtämisestä ja myös taajuuskaistojen valinnasta. Solmupisteiden tapa laskea keskiarvo joistakin vokseleista solmupisteen ympärillä tarjoaa ehkä alueellista laskentatapaa tarkemman keinon informaation paikka-arvioksi. Toisaalta esikäsitteilyn on onnistuttava täydellisemmin. Työssä käytetyt alueet ovat suhteessa niin suuria, että suurikin yhteys alueessa saattaa hukkuu tilastollisesti alueen muun passiivisuuden vuoksi. Alueet eivät myöskään ole yhtä suuria, mikä kyseenalaistaa alueiden yhteyksien keskinäisen vertailun. Solmupisteet tasoittavat aluejako-ongelmaa.*

Taajuuskaistojen valinta lienee yksi menetelmän ongelmakohta: pienikin muutos taajuuskaistojen valinnassa muuttaa tuloksia. Kohinasta tai herätteiden aiheuttamasta rytmikasta taajuus ei muodostu. Taajuusalueen tiedetään olevan pitkän matkan yhteyksissä matala [24], mutta täsmällisistä taajuuksista ei ole tietoa. Lisäksi taajuuskaistat voivat vaihdella yksioittain ja vireystiloittain. Ehkä yksi vaihtoehto olisi laskea yhteydet monille hyvin pienille kaistoille [88] ja päätellä näistä sopivimmat taajuudet. Vaihtoehtoisesti taajuuden valinta voitaisiin unohtaa kokonaan ja tutkia vain koherenssin ja taajuuksien suhdetta ikään kuin jatkuvana taajuutena [89]. Myös syvempi Fouriermatematiikan soveltaminen saattaisi ratkaista taajuuskaistojen valintaongelman [7].

Tässä työssä lasketut koherenssitulokset ovat ainutlaatuisia. Koska koko aivojen laajuisen verkoston laskeminen vaatii tietokoneelta paljon tehoa ja muistia, eikä vastaavien analyysien tekeminen ole ollut pitkään edes mahdollista. Tavallisempi tapa on tutkia yhteyksiä kirjallisuuden perusteella mielenkiintoisiksi oletettavien aivoalueiden välille [28, 56]. Työn tulokset osoittavat selvästi, että molempia aivopuoliskoja ja koko aivoja tarvitaan sanojen käsittelemiseen. Ehkä oikea aivopuolisko osallistuu enemmän merkityksen ymmärtämiseen ja semanttisesti toisiinsa liittyvien sanojen yhteyksien löytämiseen [111] kuin varsinaiseen fonologiseen [112] käsittelyyn.

## 7. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän diplomityön tarkoituksena oli palvella kolmea tarkoitusta Aalto-yliopiston Aivo-tutkimusyksikössä. Ensimmäisenä osana diplomityötä etsin ja keräsin laboratoriossa kehitetyn Matlab-koodipohjaisen koherenssianalyysin tietotaidon, jonka laboratorio oli menettänyt analyysimenetelmän kehittäjän lähdettyä laboratoriosta toisiin tehtäviin. Toisena osana dokumentoin tietotaidon sekä optimoin, kommentoin ja lisäsin ominaisuuksia kerättyihin Matlab-koodeihin. Työtä varten sain laboratoriosta käyttööni jo aikaisemmin mitatun semanttista virittämistä tutkivan datan, jolla saatoin testata koherenssianalyysimenetelmää. Datan analysointi oli samalla työn kolmas osa: dataa vastavaa tutkimusta ei ole aikaisemmin tehty eikä analysoitu koko pään kattavasti koherenssianalyysillä, joten laboratorio toivoi huolellisesti analysoimani datan tuloksien olevan julkaisukelpoisia.

*Koherenssianalyysimenetelmän* pääkehittäjä sovelsi menetelmäänsä mitattuihin fMRI- ja MEG-datoihin ja sai varsin lupaavia tuloksia, mutta menetelmän dokumentointi jäi vaillinaiseksi. Minun tehtävänäni oli etsiä alkuperäisen kehittäjän ohjelmoimat Matlab-funktiot hänen tietokoneeltaan. Apunani oli suppea, puutteellinen ja osittain päivittämätön dokumentaatio analyysiketjusta. Suodatin lukuisten koodien joukosta analyysiketjun koodit ja varmistin koodien oikeellisuuden vertaamalla omia analyysituloksiani alkuperäisen kehittäjän saamiin tuloksiin.

Kun ehjään analysointiketjuun tarvittavat funktiot ja niiden järjestys alkoivat hahmottua, aloin kehittää ja optimoida alkuperäisen kehittäjän koodeja. Lisäsin analyysiketjuun kaksi ominaisuutta: (1) regressoivat koodit ja (2) mahdollisuuden käyttää mitä tahansa aivojaottelua. Alkuperäinen kehittäjä oli hahmotellut molempien lisäysten koodeja, mutta niissä oli epätarkkuuksia, jotka korjasin, ja samalla myös muokkasin nämä koodit analyysiketjun kanssa yhteensopiviksi. Tämän jälkeen jatkoin analyysiketjun kehittämistä kahdella tavalla: nopeutin ketjun läpilaskuaikaa (3) laskemalla kokonaiskoherenssin yksittäisten koherenssien sijasta ja (4) kehitin laskennallisesti kevyen ja nopean tavan määrittää taajuuskaistat. Lopuksi optimoin (5) alkuperäisen kehittäjän kirjoittamia koodeja.

Regressoivien koodien lisääminen analyysiketjuun (1) vähensi merkittävästi artefaktosten määrää datassa, mikä korosti tilastollisesti merkittäviä alueita ja vähensi epätoivottuja aktivaatioita sekä virheellisiä yhteyksiä aivoalueiden välillä. Aivoaluejaottelun lisääminen (2) ei parantanut datan laatua, mutta laajensi analyysiketjun sovelluskohteiden määrää. Tehdystä lisäyksestä tulee erityisen arvokas, jos jokin aivojaottelu standardoidaan, sillä tämä jaottelu on tulevaisuudessa helppo lisätä analyysiketjuun.



Kehitystyö puuttui koherenssianalyysiketjun heikoimpiin kohtiin: koska koherenssilaskut ovat koko ketjun hitaimmat osat, (3) kokonaiskoherenssilaskennan lisääminen vähensi ketjun läpilaskuaikaa kaksi kertaa taajuuskaistojen laskenta-ajan verran. Tässä työssä tietokoneelta kesti yhden taajuuskaistan yhden kontrastin koherenssin laskeminen neljä tuntia. Taajuuskaistoja oli neljä, kontrasteja kaksi, koherenssilaskuja piti tehdä kahdeksan, mikä vastasi 32 tuntia. Kokonaiskoherenssi vähensi tässä työssä laskuajan neljäsosaan, kahdeksaan tuntiin, sillä kehityksen myötä työssä riitti laskea koherenssi kerran molemmille kontrasteille ja suodattaa tämän jälkeen taajuuskaistan informaatio.

Vastaavasti kehittämäni tapa (4) määrittää taajuuskaistoja pienensi alkuperäisen laskuajan neljästä tunnista 30 minuuttiin. Tapa vaati koneelta myös vähemmän muistia. Lisäksi kehittämäni taajuuskaistojen kevyt laskutapa mahdollisti analyysiketjun muidenkin parametrien määrittämisen huomattavasti pienemmällä työllä. Myös alkuperäisen käyttäjän kirjoittamien koodien optimoiminen (5) vähensi analyysiketjun läpilaskuaikaa merkittävästi, mikä samalla säästää tulevaisuudessa useita työtunteja laboratoriossa: esimerkiksi regressorikoodien optimointi vähensi laskuajan kolmesta päivästä 20 minuuttiin. Kokonaisuudessaan koko ketjun läpilaskuaika pieneni noin 80 %.

Viimeiseksi paketoin koherenssianalyysiketjun koodit selkeäksi kokonaisuudeksi. Nimesin ketjun koodit uudelleen: merkitsin koodien alkuun aakkosilla koodien soveltamisjärjestyksen ja hahmottelin koodien järjestyksen vuokaavioksi, joka on kuvassa 20. Samalla loin jokaisen funktion alkuun laatikon, joka kertoo pääfunktion vaatimat sisäänmenot, sen luomat ulostulot ja pääfunktion kutsumat alifunktiot. Vastaavasti alifunktioihin merkitsin niitä kutsuvan pääfunktion. Hyvää koodaustapaa mukaillessi keräsin kaikki funktioiden käyttämät parametrit funktion alkuun, kommentoin koodit, siivosin funktioita selkeämmäksi seurata ja optimoin funktion sisäiset suoritukset. Lopuksi kirjoitin tämän diplomityön niin yksityiskohtaisesti, että koherenssianalyysin tietotaito dokumentoituu tähän työhön eikä voi kadota laboratorion enää uudelleen.

Vaikka onnistuin vähentämään koherenssianalyysiketjun läpilaskuaikaa noin 80 %:lla, täydelliseksi ja valmiiksi menetelmä ei kuitenkaan tullut. Koherenssianalyysimenetelmän yhteystulokset olivat hyvin herkkiä taajuuskaistojen valinnalle, ja menetelmän tämän hetkellä taajuuskaistojen valintatavalla tulokset eivät olleet stabiileja – ehkä *tulevaisuudessa* taajuuskaistojen määrittämistä saatettaisiin lähestyä energian kulutuksen näkökulmasta. Toiseksi analyysiketjun mahdolliseksi kehityskohteeksi jäi koherenssin laskeminen – ehkä koherenssituloksia voisi verrata myös suunnatulla osittaiskoherenssilla tai väremuunnoskoherenssilla laskettuihin tuloksiin. Analyysiketjuun jäi myös vielä optimoitavaksi aivojen sopiva jaottelu parselleihin ja automatisoitavaksi tulosten visualisointi.

Kehitystyötä ja toisaalta myös tuloksia varten laboratorio tarjosi käyttööni jo aikaisemmin laboratoriossa mitatun *fMRI-datan*, jonka suunnittelija oli lähtenyt laboratorion analysoimatta dataa. Klassisesti semanttista virittymistä on tutkittu sana- ja kuvapareil-

la, mutta tässä tapauksessa koehenkilöt lukivat neljän sanan mittaisia sanalistoja, joissa sanat joko liittyivät tai eivät liittyneet toisiinsa semanttisesti. Vastaavaa koejärjestelyä ei ole aikaisemmin tehty, eikä fMRI-datasta ole tehty koko aivojen harmaata aluetta kattavaa yhteysanalyysiä.

Esikäsittelin semanttista virittämistä tutkivan datan Matlabin valmiilla SPM8-lisäosalla. Koska Kieli-ryhmässä ei ollut tietotaitoa ohjelman käyttämiseen, kirjoitin samalla selvän ohjeistuksen datan esikäsittelyvaiheeseen, ja sain tulokseksi aktivaatiokartat. Datan koko aivojen kattavan yhteysanalyysin laskin kokoamalla ja kehittämälläni koherenssianalyysillä, ja tuloksesi sain hermoverkkoja tehtävän aikana kuvaavat yhteysympyrät kahdella eri koherenssilla. Lepodataa ei valitettavasti ollut käytettävissä.

Analysoimani aktivaatiotulokset olivat mielenkiintoisia erityisesti oikean aivopuoliskon aktivaation vuoksi. Klassisen kielimallin mukaan kielellisen informaation käsittely tapahtuu vain vasemmalla aivopuoliskolla, eikä oikean aivopuoliskon tehtävää tunneta. Saamani tulokset osoittivat kuitenkin molempien aivopuoliskojen tarpeellisuuden. Koska aktivaatio semanttisesti toisiinsa liittyvät sanat > liittymättömät sanat -kontrastissa oli huomattavasti toista kontrasti suurempaa, oikea aivopuolisko saattoi hyvin osallistua sanojen merkitysten ja sisällön sekä laajojen kokonaisuuksien käsittelyyn. Myös koherenssianalyysin tulokset tukivat tätä havaintoa: yhteyksiä oli molemmissa ja erityisesti toisiinsa liittyvät > liittymättömät sanat -kontrastissa aivopuoliskojen välillä. Keskitimet muodostuivat kuitenkin klassisille kielialueille. Valitettavasti tulokset eivät olleet tilastollisesti merkittäviä.

*Aivot* ovat äärimmäisen monimutkainen ja äärimmäisen mielenkiintoinen tutkimuskohde. Ne ovat hyvin lähellä, mutta silti lähes saavuttamattomissa. Tieteellisillä kokeilla voi saavuttaa tiedonmurusia, esimerkiksi semanttinen virittäminen, mutta tiedonmurusten yhdistäminen koko aivojen toiminnan kattavaksi teoriaksi lienee vielä tulevaisuuden toiveita. Toisaalta aivojen monimuotoisuus organismina on myös äärimmäisen positiivista. Kuten englantilainen patologi Ken Hill on asian todennut: ”If the brain were simple enough for us to understand it, we would be too simple to understand it”.

## LÄHTEET

- [1] N. J. Abbott, A. K. Patabendige, D. E. M. Dolman, S. R. Yusof ja D. J. Begley, “Structure and function of the blood–brain barrier,” *Neurobiological Disorders*, vol. 37, no. 1, s. 13–25, 2010.
- [2] M. Almeida, L. F. Botelho, A. Martins, M. Brett, J. Poline, J. Anton ja A. Andrade, “Time-frequency analysis of brain connectivity with fMRI: A new method based on Wavelet Transform Coherence,” 2006. Juliste.
- [3] H. J. Aronen, N. Lundbom, S. Haapamäki, J. Huttunen, A. Korvenoja, J. Mäkelä, M. Kaste ja J. Jääskeläinen, “Aivokasvainten toiminnallinen magneettikuvaus,” *Duodecim*, no. 116, s. 431–442, 2000.
- [4] J. Ashburner, G. Barnes, C. Chen, J. Daunizeau, K. Friston, S. Kiebel, J. Kilner, V. Litvak, R. Moran, R. Henson, W. Penny, M. Rosa, K. Stephan, D. Gitelman, R. Henson, C. Hutton, V. Glauche, J. Mattout ja C. Phillips, *SPM8 Manual The FIL Methods Group ( and honorary members )*. London, UK, 2013.
- [5] J. Ashburner and K. J. Friston, “Unified segmentation,” *Neuroimage*, vol. 26, no. 3, s. 839–851, 2005.
- [6] D. Attwell and S. B. Laughlin, “An energy budget for signaling in the grey matter of the brain,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 21, no. 10, s. 1133–1145, 2001.
- [7] O. Aumala, H. Ihalainen, H. Jokinen ja J. Kortelainen, *Mittaussignaalien käsittely*. Tampere, Suomi: Klingendahl Paino Oy, 1998.
- [8] S. S. Bassett, D. M. Yousem, C. Cristinzio, I. Kusevic, M. a. Yassa, B. S. Caffo ja S. L. Zeger, “Familial risk for Alzheimer’s disease alters fMRI activation patterns,” *Brain*, vol. 129, no. 5, s. 1229–1239, 2006.
- [9] M. F. Bear, B. W. Connors ja M. A. Paradiso, *Neuroscience: Exploring the brain (3rd ed.)*. USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2007.
- [10] G. Bergers and S. Song, “The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance,” *Neuro-oncology*, vol. 7, no. 4, s. 452–464, 2005.
- [11] M. G. Berman, J. Jonides ja D. E. Nee, “Studying mind and brain with fMRI,” *Social cognitive and affective neuroscience*, vol. 1, no. 2, s. 158–161, 2006.
- [12] B. Biswal, F. Z. Yetkin, V. M. Haughton ja J. S. Hyde, “Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI,” *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 34, no. 4, s. 537–541, 1995.

- [13] H. H. Brownell, D. Michel, J. Powelson ja H. Gardner, "Surprise but not coherence: sensitivity to verbal humor in right-hemisphere patients," *Brain Language*, vol. 18, no. 1, s. 20–27, 1983.
- [14] R. L. Buckner, J. R. Andrews-Hanna ja D. L. Schacter, "The brain's default network: Anatomy, function ja relevance to disease," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1124, s. 1–38, 2008.
- [15] R. B. Buxton, K. Uludağ, D. J. Dubowitz ja T. T. Liu, "Modeling the hemodynamic response to brain activation," *Neuroimage*, vol. 23, s. 220–233, 2004.
- [16] C. Büchel and K. J. Friston, "Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI," *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, vol. 7, no. 8, s. 768–778, 1997.
- [17] T. Canli, H. Sivers, S. L. Whitfield, I. H. Gotlib ja J. D. E. Gabrieli, "Amygdala response to happy faces as a function of extraversion," *Science*, vol. 296, no. 5576, p. 2191, 2002.
- [18] D. Cohen, "Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents," *Science*, vol. 161, no. 3843, s. 784–786, 1968.
- [19] A. M. Dale, B. Fischl ja M. I. Sereno, "Cortical Surface-Based Analysis I. Segmentation and Surface Reconstruction," *Neuroimage*, vol. 9, s. 179–194, 1999.
- [20] T. Q. Duong, E. Yacoub, G. Adriany, X. Hu, K. Uğurbil ja S. G. Kim, "Microvascular BOLD contribution at 4 and 7 T in the human brain: Gradient-echo and spin-echo fMRI with suppression of blood effects," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 49, no. 6, s. 1019–1027, 2003.
- [21] C. D. Fiorillo, "Beyond bayes: On the need for a unified and Jaynesian definition of probability and information within neuroscience," *Information (Switzerland)*, vol. 3, no. 2, s. 175–203, 2012.
- [22] B. Fischl, M. I. Sereno ja A. M. Dale, "Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system," *Neuroimage*, vol. 9, no. 2, s. 195–207, 1999.
- [23] M. D. Fox, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, M. Corbetta, D. C. Van Essen ja M. E. Raichle, "The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 102, no. 27, s. 9673–9678, 2005.
- [24] P. Fries, "A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence," *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 9, no. 10, s. 474–480, 2005.
- [25] K. J. Friston, P. Jezzard ja R. Turner, "Analysis of functional MRI time-series," *Human Brain Mapping*, vol. 1, no. 2, s. 153–171, 1994.

- [26] K. Friston, "Functional and effective connectivity: a review," *Brain Connectivity*, vol. 1, no. 1, s. 13–36, 2011.
- [27] M. S. Gazzaniga, R. B. Ivry ja G. R. Mangun, *Cognitive Control*. New York, the USA: W. W. Norton, 2009.
- [28] A. S. Ghuman, M. Bar, I. G. Dobbins ja D. M. Schnyer, "The effects of priming on frontal-temporal communication," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 105, no. 24, s. 8405–8409, 2008.
- [29] R. L. Gould, R. G. Brown, a. M. Owen, D. H. Fytche ja R. J. Howard, "fMRI BOLD response to increasing task difficulty during successful paired associates learning," *NeuroImage*, vol. 20, s. 1006–1019, 2003.
- [30] M. D. Greicius, B. Krasnow, A. L. Reiss ja V. Menon, "Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 100, no. 1, s. 253–258, 2003.
- [31] T. Gulan and P. Valerjev, "Semantic and related types of priming as a context in word recognition," *Review of Psychology*, vol. 17, no. 1, s. 53–58, 2010.
- [32] M. Göttlich, T. F. Münte, M. Heldmann, M. Kasten, J. Hagenah ja U. M. Krämer, "Altered Resting State Brain Networks in Parkinson's Disease," *PLoS One*, vol. 8, no. 10, s. 1–13, 2013.
- [33] P. Hagoort, C. M. Brown ja T. Y. Swaab, "Lexical-semantic event-related potential effects in patients with left hemisphere lesions and aphasia, and patients with right hemisphere lesions without aphasia," *Brain*, vol. 119, s. 627–649, 1996.
- [34] P. Hagoort, "On Broca, brain, and binding: A new framework," *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 9, no. 9, s. 416–423, 2005.
- [35] D. M. Halliday, J. R. Rosenberg, A. M. Amjad, P. Breeze ja D. R. Brillinger, "The Fourier Approach to the Identification of Functional Coupling between Neuronal Spike Trains," *Biophys. molec. Biol*, vol. 53, s. 1–31, 1989.
- [36] M. Hammarlund-Udenaes, E. C. M. de Lange ja R. G. Thorne, *Drug delivery to the brain: physiological concepts, methodologies and approaches*, vol. 10. Lontoo, UK: Springer New York Heidelberg Dordrecht, 2014.
- [37] F. J. Harris, "On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier transform," *Proceedings of the IEEE*, vol. 66, no. 1, s. 51–83, 1978.
- [38] P. Helenius, R. Salmelin, E. Service ja J. F. Connolly, "Distinct time courses of word and context comprehension in the left temporal cortex," *Brain*, vol. 121, no. 6, s. 1133–1142, 1998.

- [39] S. Herculano-Houzel, “The glia/neuron ratio: How it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution,” *Glia*, vol. 62, no. 9, s. 1377–1391, 2014.
- [40] P. Hagoort, L. Hald, M. Bastiaanse ja K. M. Petersson, “Integration of Word Meaning and World Knowledge in Language Comprehension,” *Science*, vol. 304, s. 438–442, 2004.
- [41] A. Irimia, M. C. Chambers, C. M. Torgerson, M. Filippou, D. a. Hovda, J. R. Alger, G. Gerig, A. W. Toga, P. M. Vespa, R. Kikinis ja J. D. Van Horn, “Patient-tailored connectomics visualization for the assessment of white matter atrophy in traumatic brain injury,” *Frontiers in Neurology*, vol. 3, no. February, s. 1–21, 2012.
- [42] “ISO 12052:2006, Health informatics, Digital imaging and communication in medicine (DICOM) including workflow and data management.” Suomen standardointiliitto, Helsinki, s. 1–15, 2011.
- [43] J. Jeong, J. C. Gore ja B. S. Peterson, “Mutual information analysis of the EEG in patients with Alzheimer’s disease,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 112, no. 5, s. 827–835, 2001.
- [44] G. Jobard, F. Crivello ja N. Tzourio-Mazoyer, “Evaluation of the dual route theory of reading: a metaanalysis of 35 neuroimaging studies,” *Neuroimage*, vol. 20, no. 2, s. 693–712, Oct. 2003.
- [45] I. Kahn, “SPM SurfRend Toolbox,” 2006. [WWW]. Saatavissa: <http://spmsurfrend.sourceforge.net/index.html>. [Viitattu: 4.11.2014].
- [46] K. Keyfitz and W. Flieger, “Population Clock,” *World population: an analysis of vital data*. [WWW]. Saatavissa: <http://www.cabdirect.org/abstracts/19702701244.html>. [Viitattu: 8.8.2014].
- [47] H. Kim, S. M. Daselaar ja R. Cabeza, “Overlapping brain activity between episodic memory encoding and retrieval: Roles of the task-positive and task-negative networks,” *Neuroimage*, vol. 49, no. 1, s. 1045–1054, 2010.
- [48] T. Kinnarinen, “Kaksi kieltä trimmaa aivot,” *Tiede*, 2011.
- [49] T. Kircher, K. Sass, O. Sachs ja S. Krach, “Priming words with pictures: Neural correlates of semantic associations in a cross-modal priming task using fMRI,” *Human Brain Mapping*, vol. 30, no. 12, s. 4116–4128, Dec. 2009.
- [50] V. Kiviniemi, J. H. Kantola, J. Jauhiainen, A. Hyvärinen ja O. Tervonen, “Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources,” *Neuroimage*, vol. 19, no. 2, s. 253–260, 2003.

- [51] V. Kiviniemi, T. Starck, J. Remes, X. Long, J. Nikkinen, M. Haapea, J. Veijola, I. Moilanen, M. Isohanni, Y. F. Zang ja O. Tervonen, “Functional segmentation of the brain cortex using high model order group PICA,” *Human Brain Mapping*, vol. 30, no. 12, s. 3865–3886, 2009.
- [52] R. C. Koehler, D. Gebremedhin ja D. R. Harder, “Role of astrocytes in cerebrovascular regulation,” *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, vol. 100, no. 1, s. 307–317, 2006.
- [53] K. Koelkebeck, J. Miyata, M. Kubota, W. Kohl, S. Son, H. Fukuyama, N. Sawamoto, H. Takahashi ja T. Murai, “The contribution of cortical thickness and surface area to gray matter asymmetries in the healthy human brain,” *Human Brain Mapping*, vol. 35, s. 6011–6022, 2014.
- [54] P. Korpilahti, O. Aaltonen ja M. Laine, *Kieli ja Aivot*. Helsinki, Suomi: Art-Print Oy, 2010.
- [55] S. Kotz, S. Cappa, D. Y. von Cramon ja A. D. Friederici, “Modulation of the Lexical–Semantic Network by Auditory Semantic Priming: An Event-Related Functional MRI Study,” *Neuroimage*, vol. 17, no. 4, s. 1761–1772, Dec. 2002.
- [56] J. Kujala, J. Vartiainen, H. Laaksonen ja R. Salmelin, “Neural interactions at the core of phonological and semantic priming of written words,” *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, vol. 22, no. 10, s. 2305–2312, Oct. 2012.
- [57] K. Kwong, J. Belliveau, D. Chesler, I. Goldberg, R. Weisskoff, B. Poncelet, D. Kennedy, B. Hoppel, M. Cohen, R. Turner, H. Cheng, T. Brady ja B. Rosen, “Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation,” *Neurobiology*, vol. 89, no. 12, s. 5675–5679, 1992.
- [58] E. F. Lau, A. Gramfort, M. S. Hämäläinen ja G. R. Kuperberg, “Automatic Semantic Facilitation in Anterior Temporal Cortex Revealed through Multimodal Neuroimaging,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 33, no. 43, s. 17174–17181, 2013.
- [59] H. C. Lau and R. E. Passingham, “Unconscious activation of the cognitive control system in the human prefrontal cortex,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 27, no. 21, s. 5805–5811, 2007.
- [60] M. Lauritzen, C. Mathiesen, K. Schaefer ja K. J. Thomsen, “Neuronal inhibition and excitation, and the dichotomic control of brain hemodynamic and oxygen responses,” *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, s. 1040–1050, 2012.
- [61] M. Lewis, G. Paul, F. Simons ja C. D. Fennig, “World Ethnologue,” *Ethnologue: Languages of the World, Eighteenth edition*. Dallas, Texas: SIL International, 2015. [WWW]. Saatavissa: <http://www.ethnologue.com>. [Viitattu: 8.8.2014].
- [62] T. Li, Kaiming; Guo, Lei; Nie, Jingxin; Gang, Li; Liu, “Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI,” *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 33, no. 2, s. 131–139, 2009.

- [63] N. K. Logothetis, “What we can do and what we cannot do with fMRI,” *Nature*, vol. 453, no. 7197, s. 869–878, 2008.
- [64] C. Luo, D. An, D. Yao ja J. Gotman, “Patient-specific connectivity pattern of epileptic network in frontal lobe epilepsy,” *Neuroimage*, vol. 4, s. 668–675, 2014.
- [65] M. Manson, M. Norton, J. Van Horn, D. Wegner, S. Grafton ja N. Macrae, “Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-Independent Thought,” *Science*, vol. 315, no. 5810, s. 393–395, 2007.
- [66] W. D. Marslen-Wilson, “Functional parallelism in spoken word-recognition,” *Cognition*, vol. 25, s. 71–102, 1987.
- [67] MathWorks Inc, “MathWorks – MATLAB and Simulink for Technical Computing,” *MathWorks*. USA, 2011.
- [68] P. M. Matthews, G. D. Honey ja E. T. Bullmore, “Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice,” *Nature*, vol. 7, s. 732–744, 2006.
- [69] J. L. McClelland and D. E. Rumelhart, “An interactive activation model of context effects in letter perception: Part 1. An Account of Basic Findings,” *Psychological Review*, vol. 88, no. 5, s. 375–407, 1981.
- [70] D. S. Modha and R. Singh, “Network architecture of the long-distance pathways in the macaque brain,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 107, no. 30, s. 13485–13490, 2010.
- [71] E. K. Molloy, M. E. Meyerand ja R. M. Birn, “The influence of spatial resolution and smoothing on the detectability of resting-state and task fMRI,” *Neuroimage*, vol. 86, s. 221–230, 2014.
- [72] P. Nichelli, J. Grafman, P. Pietrini, K. Clark, K. Lee ja R. Miletich, “Where the brain appreciates the moral of a story,” *Neuroreport*, vol. 6, no. 17, s. 2309–2313, 1995.
- [73] D. G. Norris, “Spin-echo fMRI: The poor relation?,” *Neuroimage*, vol. 62, s. 1109–1115, 2012.
- [74] S. Ogawa, D. W. Tank, R. Menon, J. M. Ellermann, S. G. Kim, H. Merkle ja K. Ugurbil, “Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 89, s. 5951–5955, 1992.
- [75] O. Selfridge, “Mechanisation of Thought Processes: Pandemonium, a paradigm for learning,” in *National Physical Laboratory, Symposium no 10*, 1958, s. 510–531.



- [76] B. Pakkenberg and H. J. G. Gundersen, "Neocortical neuron number in humans: Effect of sex and age," *Journal of Comparative Neurology*, vol. 384, s. 312–320, 1997.
- [77] S. Palva and J. M. Palva, "Discovering oscillatory interaction networks with M/EEG: Challenges and breakthroughs," *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 16, no. 4, s. 219–229, 2012.
- [78] R. A. Poldrack, J. A. Mumford ja T. E. Nichols, *Handbook of functional MRI data analysis*. Kiina, Cambridge University Press, 2011.
- [79] "PubMed - NCBI," *US National Library of Medicine National Institutes of Health*, 2004. [WWW]. Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. [Viitattu: 31.5.2015].
- [80] R. Q. Quiroga, L. Reddy, G. Kreiman, C. Koch ja I. Fried, "Invariant visual representation by single neurons in the human brain," *Nature*, vol. 435, no. 23, s. 1102–1107, 2005.
- [81] M. E. Raichle, A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard ja G. L. Shulman, "A default mode of brain function," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 98, no. 2, s. 676–682, 2001.
- [82] S. L. Rossell, C. J. Price ja C. A. Nobre, "The anatomy and time course of semantic priming investigated by fMRI and ERPs," *Neuropsychologia*, vol. 41, no. 5, s. 550–564, 2003.
- [83] C. S. Roy and C. S. Sherrington, "On the Regulation of the Blood-supply of the Brain," *The Journal of physiology*, vol. 11, s. 86–119, 1890.
- [84] R. Salmelin, "Clinical neurophysiology of language: The MEG approach," *Clinical Neurophysiology*, vol. 118, s. 237–254, 2007.
- [85] R. Salmelin, "Aivot ja kielen ymmärtäminen," *Tieteessä tapahtuu*, vol. 1, s. 6–9, 2008.
- [86] R. Salmelin and J. Kujala, "Neural representation of language: Activation versus long-range connectivity," *Trends in cognitive sciences*, vol. 10, no. 11, s. 519–525, Nov. 2006.
- [87] R. Salvador, J. Suckling, C. Schwarzbauer ja E. Bullmore, "Undirected graphs of frequency-dependent functional connectivity in whole brain networks," *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, vol. 360, s. 937–946, 2005.
- [88] S. Sasai, F. Homae, H. Watanabe ja G. Taga, "Frequency-specific functional connectivity in the brain during resting state revealed by NIRS," *Neuroimage*, vol. 56, s. 252–257, 2011.

- [89] J. R. Sato, D. Y. Takahashi, S. M. Arcuri, K. Sameshima, P. a. Morettin ja L. a. Baccalá, “Frequency domain connectivity identification: An application of partial directed coherence in fMRI,” *Human Brain Mapping*, vol. 30, s. 452–461, 2009.
- [90] N. Savage, “The world’s most powerful MRI takes shape,” *IEEE Spectrum*, vol. 50, no. 11, s. 11–12, 2013.
- [91] Scott A. Huettel; Allen W. Song; Gregory McCarthy, A. Huettel, Scott; Song, C. F. Beckmann, S. M. Smith, S. a. Huettel, A. W. Song ja G. McCarthy, *Functional Magnetic Resonance Imaging*. U.S.A, 2004.
- [92] K. Segaert, G. Kempen, K. M. Petersson ja P. Hagoort, “Syntactic priming and the lexical boost effect during sentence production and sentence comprehension: An fMRI study,” *Brain and Language*, vol. 124, s. 174–183, 2013.
- [93] R. Sitaram, A. Caria, R. Veit, T. Gaber, G. Rota, A. Kuebler ja N. Birbaumer, “fMRI brain-computer interface: A tool for neuroscientific research and treatment,” *Computational Intelligence and Neuroscience*, s. 1–10, 2007.
- [94] SPM, “Statistical Parametric Mapping.” The FIL Methods group, Iso-Britannia, 2011.
- [95] M. St George, M. Kutas, a. Martinez ja M. I. Sereno, “Semantic integration in reading: Engagement of the right hemisphere during discourse processing,” *Brain*, vol. 122, no. 7, s. 1317–1325, 1999.
- [96] C. Stevenson, M. Liljeström ja R. Salmelin, “Task related connectivity in fMRI and MEG data: Exploring structural similarity during action and object naming,” Espoo, julkaisematon artikkeli, 2014.
- [97] F. T. Sun, L. M. Miller ja M. D’Esposito, “Measuring interregional functional connectivity using coherence and partial coherence analyses of fMRI data,” *Neuroimage*, vol. 21, s. 647–658, 2004.
- [98] J. Talairach and G. Szikla, *Atlas of Stereotaxic Anatomy of the Telencephalon: Anatomy-Radiological Studies*. Masson, 1967.
- [99] Y. Tang, J. R. Nyengaard, D. M. G. De Groot ja H. J. G. Gundersen, “Total regional and global number of synapses in the human brain neocortex,” *Synapse*, vol. 41, s. 258–273, 2001.
- [100] N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer ja M. Joliot, “Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain,” *Neuroimage*, vol. 15, s. 273–289, 2002.
- [101] K. Uğurbil, G. Adriany, P. Andersen, W. Chen, M. Garwood, R. Gruetter, P. G. Henry, S. G. Kim, H. Lieu, I. Tkac, T. Vaughan, P. F. Van De Moortele, E. Yacoub ja X. H. Zhu, “Ultrahigh field magnetic resonance imaging and spectroscopy,” *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 21, s. 1263–1281, 2003.

- [102] J. Uusvuori, T. Parviainen, M. Inkinen ja R. Salmelin, “Spatiotemporal interaction between sound form and meaning during spoken word perception,” *Cerebral Cortex*, vol. 18, s. 456–466, 2008.
- [103] M. Van Ackeren, D. Casasanto, H. Bekkering, P. Hagoort, and S.-A. Rueschemeyer, “Pragmatics in Action: Indirect Request Engage Theory of Mind Areas and the Cortical Motor Network,” *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 24, s. 2237–2247, 2012.
- [104] M. P. van den Heuvel and H. E. Hulshoff Pol, “Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity,” *European Neuropsychopharmacology*, vol. 20, s. 519–534, 2010.
- [105] M. P. van den Heuvel, C. J. Stam, R. S. Kahn ja H. E. Hulshoff Pol, “Efficiency of functional brain networks and intellectual performance,” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, vol. 29, no. 23, s. 7619–7624, 2009.
- [106] M. van den Heuvel, R. Mandl, J. Luigjes ja H. Hulshoff Pol, “Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity,” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, vol. 28, no. 43, s. 10844–10851, 2008.
- [107] J. D. van Horn, A. Irimia, C. M. Torgerson, M. C. Chambers, R. Kikinis ja A. W. Toga, “Mapping connectivity damage in the case of pineas gage,” *PLoS One*, vol. 7, no. 5, s. 1–24, 2012.
- [108] J. Vartiainen, T. Parviainen ja R. Salmelin, “Spatiotemporal convergence of semantic processing in reading and speech perception,” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, vol. 29, no. 29, s. 9271–9280, Jul. 2009.
- [109] N. Weiskopf, R. Sitaram, O. Josephs, R. Veit, F. Scharnowski, R. Goebel, N. Birbaumer, R. Deichmann ja K. Mathiak, “Real-time functional magnetic resonance imaging: methods and applications,” *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 25, no. 6, s. 989–1003, 2007.
- [110] S. T. Weylman, H. H. Brownell, M. Roman ja H. Gardner, “Appreciation of indirect requests by left- and right-brain-damaged patients: the effects of verbal context and conventional words,” *Brain and language*, vol. 36, s. 580–591, 1989.
- [111] M. Vigneau, V. Beaucousin, P. Y. Hervé, H. Duffau, F. Crivello, O. Houdé, B. Mazoyer ja N. Tzourio-Mazoyer, “Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing,” *Neuroimage*, vol. 30, s. 1414–1432, 2006.
- [112] M. Vigneau, V. Beaucousin, P. Y. Hervé, G. Jobard, L. Petit, F. Crivello, E. Mellet, L. Zago, B. Mazoyer ja N. Tzourio-Mazoyer, “What is right-hemisphere contribution to phonological, lexico-semantic, and sentence processing? Insights from a meta-analysis,” *Neuroimage*, vol. 54, s. 577–593, 2011.