

Terveiden koehenkilöiden ja Alzheimer
potilaiden aivojen hemodynamiikan
tutkiminen soveltamalla FMRI ja
FNIRS

LuK-tutkielma
Bebelo Masena
Fysikaalisten tieteiden tutkimusyksikkö
Oulun yliopisto
Kevät 2020

Sisältö

1	Johdanto	2
2	Alzheimerin tauti	4
2.1	Taudin patologiati	4
2.2	Taudin hoito	5
3	FNIRS	7
3.1	Teoria	7
3.1.1	Kaksiatominen molekyyli	7
3.1.2	Moniatominen molekyyli	10
3.2	Toimintaperiaatteet ja tekniikka	10
3.3	Sovellutukset	11
4	FMRI	13
4.1	Teoria	14
4.2	Toimintaperiaatteet ja tekniikka	17
4.3	MREG	17
4.4	Sovellutukset	18
5	Menetelmät ja materiaalit	19
6	Tulokset	21
6.1	Potilaiden ja kontrollien korrelaatiotulokset	21
6.1.1	Oksihemoglobiini	25
6.1.2	Deoksihemoglobiini	25
6.1.3	Kokonaishemoglobiinipitoisuus	26
6.2	Randomise tulokset	27
7	Johtopäätökset	32
	Viitteet	33

1 Johdanto

Tutkimuksessa tutkitaan Alzheimer potilaiden ja terveiden koehenkilöiden aivojen hemodynamiikkaa eli verenkierron dynamiikkaa, joka perustuu oksihemoglobiinin (HBO) ja deoksihemoglobiinin (HBR) toimintaa verenkierron aikana, lepotilassa käyttämällä FNIRS-FMRI kuvantamislaitteiden yhdistelmää. Kokonaihemoglobiininpitoisuus (HBT) kuvaa aivoveren virtausta ja HBT saadaan summaamalla HBO:n ja HBR:n arvot yhteen. Alzheimer tauti on dementiatauti, joka aiheuttaa ajan myötä neuronien ja hermosolujen rappeutumista. Samalla tutkitaan korrelaatiota FNIRS:n ja FMRI:n välillä ja katsotaan, löytyykö datojen välillä tilastollisesti merkittäviä eroavaisuuksia. Tutkimukseen osallistui 31 henkilöä, joista 14 henkilöä on Alzheimerin tauti ja 17 heistä on terveitä henkilöitä.

Tutkimus alkaa siten, että tutkittaville henkilöille laitetaan FNIRS:n anturi päähän, joka sijoitetaan otsalle. Tutkittavat henkilöt kuvataan magneettikuvauslaitteella. Kuvauksen aikana koehenkilöt suorittavat vaadittuja tehtäviä. Tallennamme koehenkilön dataa kuvauksen aikana. Seuraavaksi lasemme saatujen datojen oksihemoglobiinin, deoksihemoglobiinin, sekä aivoveren tilavuuden (HBT) konsentraatiot ja muodostamme parametrien perusteella kuvia. Kuvat näyttävät aivojen toimintaa lepotilassa ja samanaikaisesti tutkimme, minkälainen korrelaatio on FNIRS:n ja FMRI:n välillä. Vertaillemme sairastuneiden ja terveiden koehenkilöiden kuvien tuloksia keskenään.

Tutkimuksen tulokset näyttivät, millä alueilla olivat suurimmat korrelaatiot Alzheimer potilailla. Tilastollisesti merkittäviä eroja datojen välillä ei löytynyt, mutta potilaiden ja terveiden koehenkilöiden deoksihemoglobiinin ja oksihemoglobiinin korrelaatio arvot vaihtelevat riippuen magneettikentän heittokulmasta (eng. Flip Angle eli FA). Tulokset osoittivat myös korkeita korrelaatio arvoja valkean aineen alueella Alzheimer potilailla, mikä voisi liittyä taudin oireisiin. Tulokset näyttivät myös default mode network (DMN) sekä Alzheimer potilailla että terveillä henkilöillä. HBT:n korrelaatio arvoilla DMN näkyy paremmin, kuin HbO:n korrelaatio arvoilla Alzheimer potilaiden kuvissa.

Minä haluan mainita, että en ole osallistunut tutkimuksen toteutukseen vaan analysoin tutkimuksen saatua dataa. Tutkimuksen teoreettisessa osuudessa käsitellään Alzheimer taudista ja tutkimuksen käytettävistä mittauslaitteistosta, jotka ovat FMRI ja FNIRS. Tutkimuksen teoreettinen osuus käsitellään kolmessa luvussa, joka alkaa toisesta luvusta ja päättyy neljanteen lukuun. Toisessa luvussa käsitelen Alzheimerin taudin perusteista, joihin kuuluvat taudin historia, kulku, oireet, patologia eli taudin aiheuttajat

sekä taudin hoitomenetelmät. FNIRS:iä käsitellään kolmannessa luvussa ja neljännessä luvussa käsittelen FMRI:tä. Kolmannessa ja neljännessä luvuissa käsittelen mittauslaitteiden historiasta, teoriasta ja toimintaperiaatteista, sekä selitän, kuinka mittauslaitteistoa hyödynnetään lääketieteessä. Tutkimuksen analyyttinen osuus on jaettu kahteen lukuun, missä viidennessä luvussa selitän tutkimuksen menetelmistä ja materiaalista ja kuudennessa luvussa kerron tutkimuksen tuloksista. Viimeisessä luvussa kerron omat johtopäätökset tutkimuksen tuloksista.

2 Alzheimerin tauti

Alzheimerin tauti on yksi monista muistisairauksista, joka aiheuttaa neuronien ja hermosolujen heikkenemistä, sekä johtaa kuolemaan. Kyseessä on yksilöllinen tauti, joten oireet vaihtelevat eri ihmisten välillä. Oireisiin vaikuttaa myös potilaan ympäristö, mikä voi joko nopeuttaa taudin kulkua tai hidastaa sitä. Tauti etenee siten, että hermosolut rappeutuvat merkittävässä määrin ja lopulta henkilö menehtyy oireiden vaikutuksesta. Taudin pahimmat oireet liittyvät muistin ja oppimisen heikkenemisen, sekä motorisen liikkeen häiriöihin, mitkä voivat olla esimerkiksi kävelemisen hankaloituminen, muistikatkoksien lisääntyminen ja puhumisen vaikeutuminen. Taudin oireet heikentävät myös henkilön kognitiivista ajattelua, sekä käyttäytymistä. [1]

Alzheimer taudin oireiden kehitystä voidaan kuvata kolmella vaiheella. Arkipäiväiset tehtävät hankaloituvat, kuten kaupassa käyminen tai siivoaminen, taudin esivaiheessa. Tällöin Alzheimer potilas tarvitsee apua, koska hänen aivotoiminnot alkavat heikentymään. Taudin keskivaiheessa, potilaissa esiintyy muistiongelmia ja motoriset liikkeet ovat vaurioituneet merkittävästi, mikä aiheuttaa vaikeuksia kommunikoinnissa. Taudin loppuvaiheessa, henkilöstä tulee vuodepotilas. Suurin osa muistoista katoaa lähes kokonaan ja henkilön kanssa kommunikointi saattaa olla hyvin haastavaa, johtuen rappeutuneista aivoista. [1]

Alzheimerin tauti on tunnistettu yli 100 vuotta sitten, mutta siitä on saatu merkittävää tietoa vasta 70 vuotta myöhemmin. Alzheimer taudin patologisten syntyä ei nykyaikanaakaan tunneta kunnolla, sen sijaan taudin kehittymisestä tiedetään enemmän. Merkittävimmät patologiat ovat $\alpha\beta$ -kiertymä aivoverenkierrossa ja tau patologia. [1]

2.1 Taudin patologiat

Taudin patologiat perustuvat teoriaan, josta ei ole merkittäviä todisteita, mutta ne antavat selityksen taudin oireista eri vaiheissa. Patologiat ovat $\alpha\beta$ -kiertymäproteiini ja tau patologia [2]. $\alpha\beta$ -kiertymäproteiinit perustuvat $\alpha\beta$ -peptideihin, joista syntyy amyloidiproteiini. Amyloidiproteiinien tuotanto tapahtuu solun ekstrasellulaaritulassa ja sitä kuvataan hajanaiseksi $\alpha\beta$ tuotannoksi [2]. Amyloidiplakkien tuotantoon vaikuttaa myös mikroglia, jotka ovat tukisoluja aivon valkeassa ja harmaassa aineessa.

Amyloidiproteiinien tuotannossa syntyy erilaisia $\alpha\beta$ -kiertymäproteiineja, jotka menevät $\alpha\beta_1$ -isoformista $\alpha\beta_{42}$ -isoformiin [1, 2, 3]. $\alpha\beta_{40-42}$ -peptidit ovat merkittävässä roolissa tuottaessaan kiertymiä verisuonissa [2]. Etenkin $\alpha\beta_{40}$ -peptidit osallistuvat amyloidiplakkien tuotantoon verisuonissa. Amy-

loidiplakkien tuotantoa esiintyy valtimossa, laskimossa ja kapillaarissa, missä $\alpha\beta_{42}$ -peptideillä on kriittinen rooli. Amyloidiplakkien tuotantoa voidaan havaita takaraivon aivokuorissa. $\alpha\beta$ -kiertymäproteiinit liittyvät myös veri-aivoesteen häiritsemiseen [2, 4].

Veri-aivoeste on mikroputkilo aivossa, jonka solukalvon sisäpinnat ovat endoolisia [5]. Veri-aivoesteen toimintaperiaate on säätää plasman komponenttien, kuten punasolujen ja leukosyyttien pääsy keskuhermostoon ja tarkistaa, ettei vaaralliset molekyylit pääse läpi aivojen verenkiertoon [4, 5]. $\alpha\beta_{1-42}$ -peptidien rooli on häiritä tiukkaliitoksien toimintaa. Tiukkaliitos on runkomainen proteiini veri-aivoesteessä ja sen tehtävään kuuluu kontrolloida proteiinien ja molekyylien välistä liikehdintää verestä keskushermostoon. Kun tiukkaliitoksien toimintaa häiritään, se mahdollistaa myrkyllisten molekyylien, sekä suurien proteiinien pääsyä verestä aivoihin [4, 5].

Tau patologia aiheuttaa hermosolujen ja neuronien tuhoutumiseen ja se perustuu tau kiertymiin, joita kutsutaan neurofibrilliseksi säikeiksi. Neurofibrillin säikeitä on havaittu Alzheimerin taudin potilailla. Säie koostuu fosforiproteinista, joka sisältää tau 3R tai tau 4R isoformit riippuen RNA:n liitoksesta. Taun säikeet näkyvät somato-dendriitissä ja aksonaalisisessa neuronin alueissa. Taun etenemistä aivossa ei tiedetä vielä tarkasti, mutta sitä voidaan kuvailla Braakin vaiheilla. Braakin vaiheet kuvaavat neurofibrillien etenemistä aivokuorissa, mikä perustuu neurofibrilliset säikeiden ja neuropiilien säikeiden jakautumiseen. Tau patologia vaikuttaa myös valkean aineen rappeutumiseen. Valkean aineen rappeutumiseen perustuu plakkien, jota kutsutaan seniiliplakiksi, lisääntymistä tukisolujen, jotka ovat mm. gliasolut, myeliinien tapit ja viejähaarakeet, lähistöllä. [2]

2.2 Taudin hoito

Taudin diagnosotiikka on hyvin yksilöllistä, joten potilaille tulee henkilökohtainen lääkäri hoidon ajaksi. Potilaille tehdään erilaisia testejä liittyen kognitiiviseen ajatteluun, käyttäytymiseen, fysikaaliseen- ja neurologiseen toimintaan [1]. Samalla tutkitaan potilaan sukupuuta ja perheenjäsenten tautihistoriaa. Alzheimer taudin diagnosointiin liittyy erilaisia kriteerejä, jotka ovat modernisoituneet teknologian kehityksen myötä. Alkuperäiset kriteerit painottuivat enemmän lääkärin päätösvaltaan, mutta uusissa kriteereissä painottuu myös alkuperäisiin kriteereihin, sekä diagnoosi Alzheimerin taudin tunnistamiseen sairauden kolmesta vaiheesta että biomarkkeritesteihin [1, 3]. Alzheimerin taudin tunnistamiseen sairauden kolmesta vaiheesta ovat esiklininen Alzheimerin tauti, lievä kognitiivinen vajaatoiminta (eng. Mild Cognitive Impairment eli MCI) Alzheimerin taudin johdosta ja dementia eli muistisaira. Biomarkkeritestien tavoite on pyrkiä tutkimaan Alzheimer taudin pa-

tologiaan liittyvien solujen rakennetta ja toimintaa aivoissa. Testien tuloksilla voidaan käyttää arvioimaan, mihin vaiheeseen potilaan tauti on edennyt. MRI:tä käytetään myös Alzheimer taudin diagnostiikassa, sillä magneettikuvista voidaan huomata hippokampuksen atrofia.

Taudin hoitomenetelmien ideologia on hidastaa mahdollisimman tehokkaasti taudin etenemistä. Taudin hoitomenetelmät perustuvat farmakologiseen ja epäfarmakologiseen hoitoon [1, 3]. Farmakologisessa hoidossa sovelletaan erilaisia lääkkeitä, joita hyödynnetään taudin hidastamisessa. Farmakologiseen hoitoon kuuluu myös biomarkkereita, joiden rooli on parantaa lääkkeen kehitystä. Epäfarmakologisessa hoidossa ei hyödynnetä lääkkeitä, mutta siinä pyritään ylläpitämään kognitiivista ja motorista toimintakykyä. Tämä toteutetaan erilaisilla harjoituksilla, jonka tarkoitus on tuottaa ärsykeitä ylläpitämään sekä kognitiivista että motorista toimintaa [1]. Kyseiset harjoitukset ovat esim. jatkuva liikunta, kuten lenkkeily, matemaattisten laskujen ratkaiseminen tai sosiaaliset toiminnat, kuten keskustelu lääkärin tai sukulaisten tai ystävien kanssa [6].

3 FNIRS

Lähi-infrapuna spektroskopia (engl. near-infrared spectroscopy) on optinen mittaustekniikka, jota hyödynnetään aivojen hemodynamiikan tutkimisessa. Lähi-infrapuna säteilyn löytyjää pidetään William Herschel 1800-luvulla. 1980-luvun aikana kehittyi NIRS:n tekniikka, kun pystyttiin tutkimaan erilaisia hemodynamiikan parametrejä, kuten happipitoisen hemoglobiinin konsentraatio, hapettoman hemoglobiinin konsentraatio ja aivoveren tilavuuden konsentraatio. Aivoveren tilavuus on hapettoman ja happipitoisen hemoglobiinin summa. [7, 8]

FNIRS kehittyi 1992, kun alettiin soveltamaan NIRS:iä toiminnallisen aivon tutkimuksissa fMRI:n kanssa. FNIRS eroaa NIRS:stä siten, että FNIRS:n tuloksista voidaan luoda signaaleja tai aivokarttaa tietystä alueesta aivoja [7]. FNIRS luoja pidetään Frans Jöbssin, joka sovelsi mittaustekniikkaa havaitsemaan aikuisen aivokuoren hapetusta hyperventilaation aikana 1970-luvun lopussa [7, 8].

3.1 Teoria

Lähi-infrapuna spektroskopia on molekyyli-spektroskopia, joka perustuu sähkömagneettisen ja molekyylin välisen vuorovaikutuksen mittaamiseen. Lähi-infrapunaspektroskopian alueen rajat ovat (600–1200) nm. Aion selittää kaksiatomisen, sekä moniatomisen molekyylien värähdysenergiat. Molekyylienergiat voidaan selittää joko harmonisen värähtelyn mallilla tai epäharmonisen värähtelyn mallilla, missä molemmilla malleilla on omat valintasäännöt. Valintasäännöt perustuvat molekyylin sähköisen dipolien muutoksiin, joka määrittelee lähi-infrapuna säteilyn syntyä. Lähi-infrapuna säteily tuotetaan, kun molekyyli absorboi fotonia ja valenssikaistassa oleva elektroni siirtyy korkeampaan kaistaan. Reaktio muuttaa molekyylin värähdystilaa. [9]

3.1.1 Kaksiatominen molekyyli

Harmonisen värähtelyn mallissa pystytään laskemaan kaksiatomisen molekyylin värähdysenergiaa, missä kaksiatomiset molekyylit voivat olla esim. oksihemoglobiini (Hb-O_2) ja deoksihemoglobiini (Hb-B). Kaksiatomisessa molekyylissä käytetään Born–Oppenheimer approksimaatiota, missä molekyylin värähdysliikkeessä voidaan erottaa elektronin liikettä, kun elektronit ovat nopeampia kuin ytimet molekyylin värähdellessään. Born–Oppenheimer approksimaation avulla sovelletaan Hooken lakia palautuvan jousivoiman yhtälöä, joka on yhtälö (1). k , joka on jousivakio, on pieni ja lähes vakio sekä x , joka on poikkeama tasapainosta, on myös pieni. Tasapainon poikkeama

saadaan vähentämällä molekyylin tasapainotilan sidospituus (r_e) molekyylin sidospituudesta (r). [9]

$$f = -kx \quad (1)$$

$$x = r - r_e \quad (2)$$

Kun tiedetään jousivakio ja poikkeaman tasapainon arvosta, voidaan muodostaa potentiaalienergia, joka on yhtälö (3).

$$V = \frac{1}{2}kx^2 = \frac{1}{2}k(r - r_e)^2 \quad (3)$$

Seuraavaksi voidaan laskea molekyylin värähdysenergia, joka on yhtälö (4), joka saadaan Shrödingerin yhtälöstä ja Hamiltonin operaattorin avulla. Yhtälön (4) muuttujat ovat n , h , sekä v . n on värähdystaajuus, joka on yhtälö (5) ja h on Planckin vakio. Yhtälössä (5) esiintyy myös redusoitu massa, μ , joka on yhtälö (6), sekä v , joka on värähdyskvanttiluku ja se perustuu vain positiivisista kokonaisluvuista ($v \in \mathbb{Z}_+$). [9]

$$E_v = hn\left(v + \frac{1}{2}\right) \quad (4)$$

$$n = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad (5)$$

$$\mu = \frac{m_1 m_2}{(m_1 + m_2)} \quad (6)$$

Kun ollaan ratkaistu molekyylin värähdysenergia, voidaan ratkaista molekyylin värähdystermiarvot, jotka ovat värähdysenergia aaltolukuina. Värähdystermiarvot saadaan taajuuden ja aaltoluvun olevan relaation avulla $n = c\tilde{n}$. Yhtälössä (7) oleva muuttuja \tilde{n} on värähdystaajuus, mikä on lähes samanlainen kuin yhtälö (5), mutta ilman c , joka on valon nopeus.

$$G(v) = \frac{E_v}{hc} = \tilde{n}\left(v + \frac{1}{2}\right) \quad (7)$$

$$\tilde{n} = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad (8)$$

Harmonisen värähtelyn mallin siirtymät ovat sallittuja vain yhden energian tason välillä. Muut siirtymät, jotka ylittävät yhden energian tasoa, ovat kiellettyjä johtuen kvanttimekaniikan harmonisesta värähtelystä.

$$\Delta v = \pm 1 \quad (9)$$

Yhtälön (9) pääsiirtymä perustuu Boltzmannin jakaumaan, missä alimmasta värähtely tasosta siirrytään ylemmälle vireys tasolle huoneenlämpötilassa ($v = 0 \rightarrow v = 1$). Pääsiirtymät vaikuttavat suuresti infrapunaa absorptiospektriin. Seuraavat siirtymät, jotka ovat vireystilojen välille ($v \neq 0$), kutsutaan yhdensuuntaiseksi kaistoiksi. Yhdensuuntaiset kaistat (eng. corresponding bonds) ovat heikompia kuin fundamentaalit absorptiot, joita kutsutaan kuumiksi kaistoiksi. Kuumat kaistat kasvattaa virityskaistojen intensiteettiä ja kantaa, kun lämpötila kasvaa. Tällöin kuumien kaistojen väliset siirtymät saavuttaa saman taaajuuden kuin pääsiirtymät. [9]

Seuraavaksi kerron epäharmonisen värähtelyn mallista. Se eroaa harmonisesta värähtelyn mallista siten, että Hooken laki ei ole enää voimassa, kun värähdysenergiat ja jousi venymä kasvavat. Molekyyli voi hajota, mitä kutsutaan dissosiaatioksi. Molekyylin dissosiaatiota pitää huomioida lasketessa molekyylien värähdysenergiat. Epäharmonisen värähtelyn malliin vaikuttaa kaksi asiaa, mitkä ovat mekaaninen epäharmonisuus ja sähköinen epäharmonisuus. [9]

Mekaaninen epäharmonisuus perustuu Schrödingerin potentiaalienergiiaan, minkä potentiaalienergia on muodostunut monien sallittujen korkeanergeettisen tasojen potentiaalienergiasta muodostaen siitä sarjan. Tällöin uusi jousivakio (k') muuttuu verrattuna edelleeseen jousivakioon (k). [9]

$$V = \frac{1}{2}kx^2 + k'x^3 + \dots k' \ll k \quad (10)$$

Yhtälöstä (10) voidaan muodostaa värähdystermiarvo, joka tulee sisältää myös epäharmonisuuden vakiota.

$$G(v) = \tilde{n}(v + \frac{1}{2}) - x_e \tilde{n}(v + \frac{1}{2}) \quad (11)$$

Yhtälö (11) on esitetty epäharmonisuuden vakion muuttuja, joka on x_e . Yhtälöstä (11) myös voidaan todistaa, että jokaiset energiatasot ovat epätasaisesti jakautuneet verrattuna harmonisen värähtelyn malliin.

Sähköinen epäharmonisuus saadaan Morsen yhtälöstä, jonka potentiaalienergiaa perustuu molekyylin dissosiaatioenergiaan. Molekyylin dissosiaatioenergiaa huomioidaan tasojen välisessä energian siirtymässä, joka perustuu "kuumien kaistojen" siirtymiin. Tällöin energia siirtyy perustilasta viritystilaan ($\Delta v = +l, l \geq 2$). [9]

$$V = D_e(1 - e^{\beta x})^2 \quad (12)$$

$$D_e = \frac{\tilde{n}}{4x_e} \quad (13)$$

Yhtälö (12) on Morsen yhtälö, missä β toimii vakiona. Yhtälössä (13) esiintyy disosiaatioenergia, joka sovelletaan Morsen yhtälöön.

3.1.2 Moniatominen molekyyli

Moniatomisen molekyylin värähdysenergian laskemisesta pitää huomioida eri värähdysmuotojen lukumäärät, mitkä kertovat, onko molekyyli lineaarinen vai epälineaarinen. Lineaarisen molekyylin värähdysmuotojen lukumäärä ovat $3N - 5$ ja epälineaarisen molekyylin värähdysmuotojen lukumäärät ovat $3N - 6$, missä N on atomien lukumäärä. Moniatomisen molekyylin ratkaisemisessa voidaan soveltaa myös harmonisen ja epäharmonisen värähtelyn malleja. [9]

Harmonisessa värähtelyn mallissa ei löydy eroa moniatomisen ja kaksiatomisen molekyylin välillä, kun hyödynnetään harmonisen värähtelyn approksimaatiota. Värähdysenergian tasojen määrä kasvaa johtuen molekyylien sidoksien määrästä. Moniatomisen molekyylin valintasäännöt ovat samat kuin kaksiatomisen molekyylin valintasäännöt harmonisessa värähtelyssä johtuen harmonisesta approksimaatiosta, silloin energiatilojen pääsiirtymät ovat sallittuja. [9]

Moniatomisen molekyylin epäharmonisen värähtelyn malli on monimutkaisempi kuin kaksiatomisen molekyylin epäharmonisen värähtelyn malli, kun lasketaan eri tasojen energiat. Tasojen energian vaihtelevuus johtuu siitä, että pitää huomioida kaikki mahdolliset molekyylien värähdysenergian tilat. Epäharmonisen vakion määrää nousee, kun molekyylien värähdysenergian tilat kasvavat. Värähdysenergian tilat voivat olla degeneroituja ja epädegeneroituja värähtelyjä, jossa kaikki molekyylin värähdykset ovat eri taajuuksilla. Värähdysmuodot voivat myös vaikuttaa epäharmonisen värähtelyn valintasääntöjä, jotka ovat riippuvaisia kuumien kaistojen ja kombinaatiokaistojen lukumääristä. Värähdysenergian tasot heikkenevät myös, kun kuumien kaistojen ja kombinaatiokaistojen lukumäärät kasvavat epäharmonisessa värähtelyssä. [9]

3.2 Toimintaperiaatteet ja tekniikka

FNIRS:n laite perustuu valolähteestä, kuten laser diodi tai valo emittoiva diodi, ja detektorista, kuten lyijysulfidi detektori, charge-coupled detectors (CCD), ja pii valodiodi, kuten germanium(Ge), indium arseeni(InAs) ja indium antimoni(InSb). FNIRS:n toiminta perustuu siihen että, valo, joka saadaan valolähteestä, lähetetään kohti aivoa valoputkea pitkin. Valolähteitä tarvitaan vähintään kaksi eri valon aallonpituutta, sillä hapettomassa hemoglobiinilla ja happipitoisessa hemoglobiinilla on omat vaimennuskertoimet ja

tasapainopiste, jossa molempien absorptiokerroin on sama. Jos hapettoman ja happipitoisen hemoglobiinilla on sama absorptiokerroin tietystä valon aallonpituudessa, silloin ei pystytä erottamaan hapettoman ja happipitoisen hemoglobiinin vaimennettua valoa keskenään. Tällöin pitää valita oikeat valon aallonpituudet, missä hapettomalla ja happipitoisella hemoglobiinilla on hyvä absorptiokerroin. Valo absorboituu hapettomaan hemoglobiiniin ja happipitoiseen hemoglobiiniin aivoverenkierrossa, mikä vaimentaa alkuperäistä valoa infrapuna valoksi. Vaimennettu valo vastaanotetaan detektoriin, missä jokaisella valolähteellä on oma detektori. Detektorista lähetetään dataa tietokoneelle, josta lasketaan hemodynamiikan parametrit käyttämällä Beer-Lambertin lakia. Beer-Lambertin lain avulla voidaan ratkaista happipitoisen ja hapettoman hemoglobiinin muutos konsentraatiota. [9]

FNIRS:llä on myös erilaisia valotusmenetelmiä. FNIRS:n valotusmenetelmät perustuvat jatkuva aaltoon (continuous wave), taajuusriippuvuteen (frequency-domain) tai aikariippuvuteen (time-domain) [7, 10]. Jatkuvassa aallossa lähetetään valoa kudokseen vakio taajuudella ja amplitudilla ja tämä menetelmä on yleisessä käytössä FNIRS:ssä. Taajuusriippuvaisessa menetelmässä hyödynnetään laserlähdettä, joka on sinimuotoista taajuutta, joka on lähes 100 MHz. Sinimuotoinen taajuus tuottaa kudokseen absorptiota ja sironnana, mistä saadaan tietoa kudoksen absoluuttisesta absorptiosta ja sironnan kertoimesta. Kudoksen absoluuttiset kertoimet ovat hemodynaamisen muutoksen konsentraation parametrit [11]. Aikariippuvaisessa tekniikassa sovelletaan lyhyitä pulsseja, jossa sovelletaan TOF (time-of-flight) eli lentoaika-tekniikkaa. Tällöin takaisinsironnan signaalin vaimennuksen, rappeutumisen, sekä aikaprofilin avulla saadaan tietoa hemodynaamikan muutoksesta [11].

FNIRS:n valotusmenetelmillä on hyvät ja huonot puolensa, joita voidaan vertailla keskenään [7, 11]. Jatkuvan aallon menetelmässä on heikompi näytteenottotaajuus, kuin taajuus- ja aikariippuvassa menetelmässä. Taajuus- ja aikariippuvat menetelmät antavat absoluuttisia hemodynaamikan mittauksen parametrejä. Jatkuvan aallon menetelmässä saadaan ajasta riippuvaisia hemodynaamikan mittauksen parametrejä [7, 11, 10]. Taajuus- ja aikariippuvassa menetelmässä voidaan myös mitata sironnana, oksihemoglobiinin saturointia, absorptiosta polun pituutta ja kerrointa. Kyseisiä arvoja ei pystytä mittaamaan jatkuvan aallon tekniikassa [11, 8]. Taajuus- ja aikariippuvaan menetelmään perustuva FNIRS ovat kalliimpia kuin jatkuvaan aalloon perustuva FNIRS [7].

3.3 Sovellutukset

FNIRS:iä pyritään hyödyntämään lääketieteessä enemmässä määrin. Lähimpänä kliinistä työkalua, se on tehohoidossa ja aivoverisuonisairauksien, kuten

aivohalvauksen tutkimisessa. NIRS:ä ei vielä hirveästi käytetä kliinisenä työkaluna, vaikka siinä potentiaalia kovasti onkin. FNIRS:iä hyödynnetään myös neurologisten tautien tutkimisessa. Neurologiset taudit ovat mm. Alzheimerin tauti, epilepsia ja päänsärkyä, kuten migreeni. Epilepsian tutkimisessa käytetään FNIRS:iä paikantamaan kohtauksen syntyperää aivoissa, sekä tutkimaan aivokuoren hapetuksen liittyviä ongelmia kohtauksen aikana. Migreenin tutkimisessa hyödynnetään FNIRS:iä siten, että tutkitaan muuttuneiden verisuonten laajentumista reaktiivisuuden häiriöstä, sekä verisuonten reaktiota aivokuoren laajenevan vaimennuksen vaikutuksesta. [12]

FNIRS:ltä löytyy myös rajoituksia, jotka vaikuttavat tuloksiin. FNIRS tarvitsee toisen mittauslaitteen, jos haluaa tietoa ihmisen anatomiasta, esim. MRI tai topografi. FNIRS:stä tuotettu valo pääsee vain aivokuoreen eikä syvimpiin aivon rakenteisiin esim. Alzheimerin taudin merkittävät muutokset tapahtuvat hippokampuksen ja para-hippokampuksen alueilla, jotka sijaitsevat aivojen syvissä rakenteissa. [13]

4 FMRI

Functional magnetic resonance imaging (FMRI) on mittauslaite, joka hyödyntää magneettikenttää muodostaen toiminnallisia kuvia ihmisen aivosta. Anatomisia kuvia saadaan, kun käytetään tavallisia MRI-sekvenssejä (T1, T2). FMRI:llä pyritään näkemään aivojen toiminnallisia muutoksia ennen kuin syntyy rakenteellisia muutoksia aivoihin. FMRI on yksi monista NMR-spektroskopian sovellutuksista. Magneettinen ydinresonanssi (eng. nuclear magnetic resonance) selittää, kuinka ulkoinen magneettikenttä ja atomien magneettiset ytimet vuorovaikuttavat keskenään. NMR-spektroskopia voi selittää monta asiaa, kuten atomin kemiallista sekä dynaamista tietoa. NMR-signaalit tapahtuvat radiotaajuudessa, joka on n. 100 MHz luokkaa. [14]

NMR-spektroskopian vaikuttajia olivat Felix Bloch ja Edward M. Purcell tutkimusryhmä, jotka havaitsivat ensimmäisen kerran NMR-signaalin vuonna 1945. Havainnon ansiosta fyysikot saivat fysiikasta Nobel-palkinnon vuonna 1952. 1950-luvun aikana tulivat myös esiin Erwin Hahn ja Herman Carr, jotka vaikuttivat NMR-spektroskopiaan. Erwin Hahn on amerikkalainen fyysikko, joka havaitsi ensimmäisen spin-kaiun vuonna 1950. Herman Carr on myös amerikkalainen fyysikko, joka tuotti yksiulotteisen NMR-spektri vuonna 1951. Richard E. Ernst kehitti NMR-menetelmiä, joita ovat kaksiulotteinen NMR ja Fourier-muunnos NMR. Hän sai tuloksista kemian Nobel-palkinnon vuonna 1991. Kurt Wüthrich paransi NMR-menetelmiä siten, että aineesta voidaan luoda määritelmä liuostilassa olevien biologisten makromolekyyliden kolmiulotteista rakenetta. [14]

MRI:n luoja pidettiin Paul C. Lauterburia jo 1970-luvun alussa, mutta hän ja Peter Mansfield saivat lääketieteen Nobel-palkinnon vasta vuonna 2003. 1950- ja 1970-luvun välissä tapahtui erilaisia kokeilua lääketieteessä hyödyntämällä NMR-spektroskopiaa, mitkä myös vaikutti magneetikuvauksen kehitykseen. Siihen aikaan merkittävässä roolissa olivat Jay Singer, Alexander Ganssen, Raymond Damadian ja John Mallard. Jay Singer käytti veren NMR-relaksaatio aikaa hyväksi tutkiakseen ihmisen verenkiertoa, mutta kyseistä menetelmää sovellettiin lääketieteessä vasta 1980-luvulla. Alexander Ganssen tutki myös ihmisen verenkiertoa käyttämällä koko kehon NMR-konetta ja julkaisi tulokset 1967, mitkä eivät eronneet merkittävästi Jay Singer:n menetelmästä. Raymond Damadian on amerikkalainen fyysikko sekä lääkäri, joka loi ensimmäisenä koko kehon magneettikuvauslaitetta ja kuului ensimmäisten joukkoon tuottaen ensimmäisiä MRI kuvia ihmisestä 1970-luvun lopussa. Paul C. Lauterbur kehitti sekä kaksiulotteisen että kolmiulotteisen MRI kuvia soveltamalla kehitettyä versiota Carr:n tekniikasta käyttämällä gradienttia. Peter Mansfield on englantilainen fyysikko, joka loi

EPI (eng. echo planer imaging) kuvantamismenetelmä, jonka skannaukseen kului merkittävän vähän aikaa ja kuvan laatu oli parempi kuin Lauterbur kuvantamismenetelmän tuottaman kuvan laatu. John Mallard loi ensimmäisen koko vartalo MRI skanneri, joka otti ensimmäisiä kliinisiä kuvia potilaista vuonna 1980. [15]

FMRI luojana pidetään Dr. John Belliveau, joka hyödynsi FMRI:tä ensimmäistä kertaa vuonna 1991. John Belliveau tuotti aivokartta kuvia aivoverenkierron tilavuudesta soveltamalla EPI kuvantamismenetelmää. FMRI:n signaalit perustuvat BOLD:n vaikutukseen, jonka tekniikan kehittäjänä on Seiji Ogawa. BOLD signaalin tuottamisessa piti ymmärtää, kuinka magneettikenttä vaikutti hemoglobiiniin. Vastaus saatiin Linus Paulingilta, joka selitti oksihemoglobiinin magneettista susceptibiliteetista. [15]

4.1 Teoria

Tässä kappaleessa kerron, kuinka syntyy NMR-signaali. NMR-signaalia voi syntyä kahdella eri tavalla. Ensimmäinen tapa perustuu klassiseen fysiikkaan ja toinen tapa perustuu kvanttimekaniikkaan. NMR-signaalien tuottaminen perustuu siihen, kuinka hyvin atomin ydin prekessoituu takaisin tasapainotilaan, kun siihen vaikuttaa ulkoinen magneettikenttä. NMR-signaalit syntyvät perustuu myös ytimen magneettisten dipolien muutoksesta, joka perustuu ytimen magneettisen spinin muutoksiin. [16]

Ytimen magneettisesta spinistä saadaan informaatiota ytimen magneettisesta dipolimomentista, minkä avulla voidaan määrittellä ytimen potentiaalienergia.

$$E_m = \pm \mu B_z \quad (14)$$

Yhtälössä (14) on ytimen potentiaalienergia, missä B_z on ulkoinen magneettikenttä.

$$\mu = \gamma \hbar I \sqrt{I + 1} \quad (15)$$

Yhtälö (15) on magneettinen dipolimomentti, missä γ on gyromagneettinen suhde, \hbar on redusoitu Planckin vakio ja I on spinquanttiluku. Kun lasketaan z-akselin magneettista dipolimomenttia, saadaan $\mu_z = \gamma \hbar m$ yhtälö, missä m on z-akselin spinquanttiluvun ominaisarvo. [16]

Seuraavaksi voidaan ratkaista energian muutos, jota voidaan mitata myöhemmässä vaiheessa.

$$\Delta E = E_{m-1} - E_m = \gamma \hbar B \quad (16)$$

Yhtälöstä (16) voidaan ratkaista ytimen prekessiotajuus, mitä kutsutaan Larmorin prekessiotajuudeksi. Larmorin prekessiotajuus on sama kuin yti-

men resonanssitaajuus. Larmorin prekessiotaaajuus syntyy, kun epätasapainotettu ydin palaa tasapainotilaan pyörien omassa akselissa ja ytimen pyörimisakselin sekä magneettikentän välinen kulma pysyy vakiona prosessin aikana. Larmorin prekessiotaaajuus saadaan $\Delta E = h\nu$ yhtälöstä, missä $h = \frac{\hbar}{2\pi}$ on Planckin vakio. [16]

$$\nu = \frac{\Delta E}{h} = \frac{\gamma\hbar}{h}B = \frac{\gamma}{2\pi}B \quad (17)$$

Seuraavaksi voidaan ratkaista makroskooppisen ydin magnetoituma, jossa huomoidaan esim. protonien määrä ytimestä. Kaikki protonit eivät prekessoi ulkoisen magneettikentän suuntaisesti. Makroskooppisen ydin magnetoituman ratkaisemisessa sovelletaan Boltzmannin jakaumaa, jossa otetaan huomioon lämpöenergiaa. Ydin magnetoituma ratkaisussa hyödynnetään yhtälöä (17).

$$M_0 = \frac{N\gamma^2\hbar^2 I\sqrt{I+1}B_0}{3kT} \quad (18)$$

Ydin magnetoituma makroskooppisen tila on yhtälö (18), jossa N on ytimien spinien lukumäärä, T on lämpötila ja k on Boltzmannin vakio. [16]

Blochin yhtälöistä saadaan selvää kahdenlaisesta magnetoitumasta aikaderivaatassa. Arvot perustuvat joko klassisen fysiikan tapaan tai kvanttimekaaniseen tapaan. Klasisessa fysiikassa sovelletaan makroskooppista magnetoitumaa, missä ytimien spinit ovat sattumanvaraisia ulkoisen magneettikentän kanssa. Makroskooppisessa magnetoitumassa otetaan huomioon myös termien energia. Kvanttimekaniikassa ovat ytimien spinit diskreettejä. Jokaisella ytimen spinillä on tietty kulma, mikä on vuorovakutuksessa ulkoisen magneettikentän kanssa.

$$\frac{M_z}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_z + \frac{M_0 + M_z}{T_1} \quad (19)$$

$$\frac{M_{x,y}}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_{x,y} + \frac{M_{x,y}}{T_2} \quad (20)$$

Yhtälöstä (19) saadaan T_1 , joka kuvaa pitkittäistä relaksaatioaika. Pitkittäinen relaksaatioaika selittää ytimen spinien magnetoinnin z-suunnan palautumisaikaa ja T_1 perustuu spin-ympäristö relaksaatioon. Yhtälöstä (20) saadaan T_2 , joka kuvaa poikittaista relaksaatioaika. Poikittainen relaksaatioaika kertoo ytimen spinien magnetoinnin xy-suunnan palautumisaikaa ja T_2 perustuu spin-spin relaksaatioon. [16]

Seuraavaksi määrittelemme T_1 ja T_2 relaksaatioajat pulsitetulle menetelmälle. T_2 relaksaatioajan määrittämisessä pitää ratkaista ytimen magnetoituminen ajan funktiona Blochin yhtälön poikittaisesta relaksaatiosta.

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-i\gamma B_z t - \frac{t}{T_2}} \quad (21)$$

Tästä yhtälöstä (21) pitää huomoida myös statistinen magneettikenttä, joka on $\alpha = -i\gamma B_z t$. Pulsitetussa menetelmässä häiritään statistista magneettikenttää pulsittamalla radio-aalto (eng. radio frequency eli RF) pulssia. Poikittaisessa magnetisoinnissa tuotetaan kahdenlaista signaalia, mitkä ovat absorptiosignaalia ja dispersiosignaalia. Absorptiosignaali perustuu x-akselin komponenttien magnetisaatiovektorin taajuuteen, mistä saadaan aikasignaalin reaaliosa käyttämällä Fourier-muunnosta. Dispersiosignaali perustuu y-akselin komponenttien magnetisaatiovektorin taajuuteen, mistä saadaan aikasignaalin imaginääriosa käyttämällä Fourier-muunnosta. [16]

T_2 relaksaatioajan määrittämisessä sovelletaan Carr-Purcell menetelmää. Carr-Purcell menetelmästä muodostetaan free induction decay (FID) signaal, missä käytetään 90° ja 180° RF pulssia. Ensimmäiseksi häiritetään ytimiä 90° RF pulssilla, mikä aiheuttaa ytimien vaihesiirtymistä (dephasing). Ytimien uudelleen fokusoimeksi (rephasing) pulsitetaan ydintä 180° RF pulssilla, minkä jälkeen syntyy ydinten kaiku, mistä saadaan kaikuaajan. Menetelmää toistetaan monta kertaa, kunnes saadaan tarpeeksi tietoa kaikuajasta ja molekyylin nesteen diffuusiovakiosta. Carr-Purcell menetelmällä saaduilla parametreilla voidaan määrittellä T_2 relakstaatioaikaa. [16]

T_1 relaksaatioajan määrittämiseen on erilaisia menetelmiä, jossa käytetään sekä 90° RF pulssia että 180° RF pulssia tai pelkästään 90° RF pulssia. Menetelmä, jossa käytetään 180° ja 90° RF pulssia, kutsutaan käänteiseksi palautusjaksoksi. Käänteisessä palautusjaksossa aloitetaan poikkeuttamalla ytimiä 180° RF pulssilla, mistä saadaan aika, joka määrittelee pitkittäisen magnetoitumisen kestoa. Kun ytimet ovat magnetoitunut ulkoisen magneettikenttään, ytimiä pulsitetaan 90° RF pulssilla, tällöin eliminoimme ytimien vaihesiirtymän vaikutusta. Menetelmää toistetaan monta kertaa, kunnes saadaan T_1 relaksaatioaika. Menetelmät, jossa käytetään vain 90° RF pulssia, ovat kolmen 90° pulssin jaksoa ja saturaation palautusjaksoa. Kolmen 90° RF pulssissa hyödynnetään kaikuaikaa, joka saadaan toisen ja kolmannen RF pulssituksen aikana. Ensimmäisessä RF pulssituksessa luodaan spin kaikua. Seuraavaksi tulee toinen RF pulssi, josta saadaan primäärikaiku, joka perustuu ytimien poikittaiseen magnetoitumiseen. Kolmantena RF pulssista tuotetaan sekundäärikaiku, josta määritellään T_1 relaksaatioaika, kun kyseessä on ytimen pitkittäisestä magnetoitumisesta. Saturoidun palautusjaksossa tuotetaan monta FID signaalia, mistä saadaan toistoaikaa, joka perustuu FID signaalien välisestä amplitudien etäisyydestä. Kun ytimen spinin systeemiä on pulsitettu tarpeeksi monta kertaa, ytimen spin systeemi saturoituu. Saturaatio palautuksen ajasta saadaan selville T_1 relaksaatioaika. [16]

4.2 Toimintaperiaatteet ja tekniikka

MRI:n järjestelmästä löytyy samanlaisia piirteitä, kuin Fourier NMR-spektrometrissä. MRI:n järjestelmän komponentit ovat magneettikryosäilö magneettikryogeenisellä suojauksella, sileä kelajärjestelmä, gradientti kelajärjestelmä, RF resonaattori, kuvauspöytä, lähetin-vastaanotin kytkin, esivahvistin, kvadratuuri demodulaattori kahdella matalalla taaajuudella alipäästösuodatuksella, sekä ADC:lla (analog-to-digital convert), SSB modulaattori kahdella DAC:lla (digital-to-analog convert) ja RF-suojattu läpivienti. MRI:n kuvantaminen alkaa magneettisesta järjestelmästä, mikä tuottaa ulkoisen magneettikentän poikkeuttakseen potilaan vedyn ytimet tiettyssä kohtaa kehoa, kuten aivoissa. Spatiaalisen homogenettisyyden tilan saavuttamiseksi ulkoisessa magneettikentässä hyödynnetään sileää kelaa ja lieriömäistä gradientti kelaa, jotka tuottavat kolme lineaarista gradientti tasoa, jotka ovat karteesisen koordinaatiston suunnissa. Gradienttin kelan sisältä löytyy joko RF kela tai RF resonaattori, jonka tarkoitus on luoda RF pulsseja. Gradienttien kelojen avulla tallentaa MRI signaali k-avaruudessa, minkä jälkeen muunnetaan data digitaalisesti käyttämällä DAC. [16]

Saatu MRI signaalia käsitellään aikariippuvaisella syntetisaattorilla ja pulssijakso ohjaimella. Seuraavaksi tuotetaan konvertoitu pulssi ohjainsuorittimen avulla ADC:lle, mikä muuttaa MRI signaalin digitaalisiksi numeroiksi tietokoneelle. Tietokoneella voidaan rekonstruoida kuvia saadusta mittausdatasta käyttämällä Fourier muunnosta. [16]

FMRI:n kuvantamismenetelmä on nopeampi kuin MRI:n kuvantamismenetelmä, koska FMRI:n mittausaika on lyhyempi kuin MRI:n mittausaika. FMRI:n signaalin tuottaminen perustuu spin-spin relaksaatio menetelmään. FMRI:n kuvantamismenetelmiä on kahdenlaista tapaa, missä ensimmäisellä tavalla pyritään vähentämään toistoaikaa ja toisella tavalla otetaan mahdollisimman monta mittauspistettä toistoajan intervallista. Ensimmäisessä menetelmästä löytyy erilaisia aikajaksoja, mitkä ovat FLASH (Fast Low Angle SHot), SSFP (Steady State Free Precession) ja FISP (Fast Imaging Steady Precession). Aikajaksojen määrittämisessä hyödynnetään Ernst ja Andersonin yhtälöä. Toisessa menetelmässä hyödynnetään toistoajan intervallia, mikä alkaa 90° RF pulssin osuessaan ulkoiseen magneettikenttään ja menetelmää kutsutaan kaikutasoisen menetelmäksi, jota voidaan kutsua EPI:ksi (echo planar imaging). [16]

4.3 MREG

MREG (eng. magnetic resonance encephalography) on ultranopea kuvaussekvenssi. MREG perustuu yksittäiseen otokseen koko aivon kuvauksesta, jossa

hyödynnetään spiraalimaisen yksittäisen otospinon tekniikkaa. Kyseissä tekniikassa suunnitellaan liikeratoja k-avaruuteen, joka perustuu yhdestä Cartesian k-avaruuden koordinaattiakselista. K-avaruuden liikerata määrittellään suuntaan, josta otetaan näytteitä ja kerätään tietoa muuttuvan spiraalin tiheydestä. Tällöin vähennetään artefaktojen lisääntymistä muista suunnista. [17]

MREG sekvenssi eroa tavallisesta EPI tekniikasta siten, että MREG perustuu spiraalikuvantamiseen ja EPI perustuu leikekuvantamiseen. MREG:ssä käytetään enemmän datapisteitä kuin EPI:ssä, minkä avulla saadaan tietoa aivoista, kuten hemodynaamisesta vastefunktiosta samassa ajanjaksossa. MREG:n näytteistysnopeus on 20-25 kertaa nopeampi kuin EPI:n näytteistysnopeus, minkä takia koko aivo voidaan kuvata MREG:llä kymmenen kertaa sekunnissa, kun taas EPI:llä pystyy vain kaksi kertaa sekunnissa. Signaali-kohinasuhde on korkeampi MREG:llä verrattuna EPI:iin. [17, 18]

4.4 Sovellutukset

Lääketieteessä voidaan soveltaa FMRI:tä monella eri tavalla. FMRI:tä käytetään myös kognitiivisessa tutkimuksessa, kuten autismin, Alzheimerin taudin, epilepsian, skitsofrenian, sekä tapaturmaisen aivovamman tutkimisessa [19]. Esimerkiksi Alzheimerin taudin hoidossa sovelletaan FMRI:tä siten, että laitetta hyödynnetään aivokuoren rakenteen tutkimisessa [3, 19]. FMRI:tä sovelletaan myös syöpähoidon tutkimisessa, esim. syöpäkasvaimen paikantamisessa ja kuvantamisessa.

5 Menetelmät ja materiaalit

Tutkimukseen osallistui 17 tervettä koehenkilöä (kontrollit) ja 15 Alzheimerin tautia sairastavaa potilasta. Kontrollit ja potilaat tutkittiin magneettikuvauslaitteella, jossa tehtiin kokeita. Kuvattavat henkilöt asetettiin makaamaan magneettilaitteen kuvauspöydälle ja pyydettiin katsomaan peilin kautta näytöllä näkyvää rastia. Kokeessa sovelletaan MREG:n lepotilan tutkimusmenetelmää [20, 18].

FMRI-FNIRS yhdistelmässä pyritään vahvistamaan molempien mittauslaitteiden heikkouksia. FMRI:n heikkous on alhainen temporaalinen resoluutio, mikä huomioidaan FNIRS:ssä, jolla on korkea temporaalinen resoluutio [21]. FNIRS:n heikkous on alhainen spatiaalinen resoluutio, mikä huomioidaan FMRI:ssä, jolla on korkea spatiaalinen resoluutio [21]. FMRI-FNIRS yhdistelmää käytetään aivoverenkierron tutkimisessa, missä hyödynnetään FMRI:n BOLD menetelmää. BOLD (eng. blood oxygen level dependent), joka on veren happipitoisuuden riippuvuus suomennettuna, on reaktio, missä aivon aktivaatio aiheuttaa aivoverenkierrolle muutosta [21, 19, 22]. Muutos vaikuttaa oksihemoglobiinin ja deoksihemoglobiinin määrään aivoverenkierrossa. Sillä oksihemoglobiini on diamagneettinen, joka vastustaa ulkopuolista magneettikenttää, ja deoksihemoglobiini on paramagneettinen, joka vahvistaa ulkopuolista magneettikenttää. Aivojen aktivaation aikana tulee lisää verta sydämmestä aivoverenkiertoon, minkä takia oksihemoglobiinin määrä nousee aivoverenkierrossa ja deoksihemoglobiinin määrä laskee aivoverenkierrossa [21, 19, 22]. BOLD-ilmiötä voidaan myös mitata FNIRS:llä [21, 19, 22].

OFNI (Oulun Functional NeuroImaging) ja OEM (Optoelectronics and measurement techniques) välinen yhteistyö on luonut NIRS:n ja kehittänyt sitä 2008 lähtien [18]. NIRS:n valoitustekniikka perustuu jatkuvan aallon valotusmenetelmään. Käyttämämme NIRS-laitteen suurena etuna on se, että käytettävät aallonpituudet voidaan valita vapaasti ja niitä voidaan tarvittaessa muuttaa. Tällä hetkellä käytössä on neljä aallonpituutta: 660 nm, 740 nm, 830 nm ja 980 nm. Tässä työssä analysoitiin aallonpituusparia 660 nm ja 830 nm, koska ne sijaitsevat HbO:n ja HbR:n absorptiospektrikäyrien leikkauspisteen (800 nm) molemmilla puolilla, jotta niiden pitoisuuden voidaan laskea. Lisäksi on osoitettu, että niillä saadaan paras signaali-kohinasuhde [18]. Eräs mittakanava mittaa ventromediaalisen default mode network (DMFvmpf). NIRS:n näytteenotto on 10kHz taajuudella, mutta sitä alinäytteistetään 10Hz vastaamaan FMRI:n näytteistystä [18]. NIRS:n laskut tehdään MATLAB:llä, jossa lasketaan HbO:n, HbR:n, sekä HbT:n konsentraation muutoksia verenkierrossa soveltamalla modifioitua Beer-Lambert lakia [23].

Käytössämme on Siemens 3T SKYRA magneettikuvauslaite ja 32-kanavainen pään kuvauskela. Siinä hyödynnämme uutta, ultra-nopeaa MREG kuvaussekvenssiä, jonka olemme saaneet Jürgen Hennigin tutkimusryhmältä Freiburgin yliopistosta. MREG on 3D-spiraalisekvenssi, joka mahdollistaa koko aivojen kuvaamisen 10Hz taaajuudelle eli 10 kertaa sekunnissa. Kun MREG data on valmiina rekisteröitäväksi kuvaksi, siinä käytetään 3D MPRAGE ja FSL-glm ennen ICA (eng. Independent Component Analysis) puhdistusta ja kuvat siirretään MNI-avaruuteen käyttämällä MELODIC. MREG datan analysointi alkaa esiprosessoinilla FSL kanavassa ja FSL 5.01 MCFLIRT käytetään päänliikkeen korjaamisessa. [18]

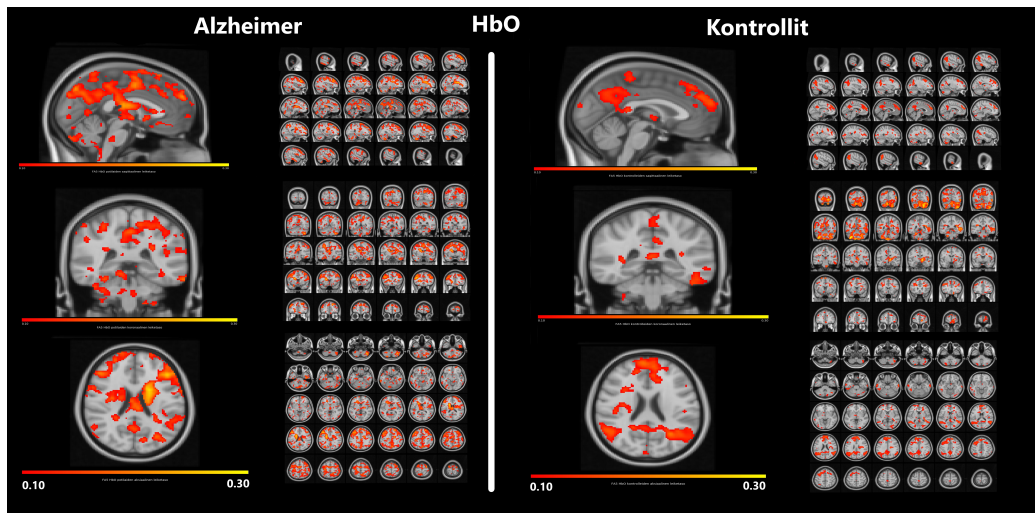
6 Tulokset

FNIRS (HBO, HBR, HBT) signaaleita verrataan jokaiseen MREG:n aivovokselin signaaliin ja niistä lasketaan korrelaatio. Saaduista korrelaatioista muodostetaan korrelaatiokartat, joita verrataan terveiden kontrollien ja Alzheimer potilaiden välillä. Terveiden kontrollien ja potilaiden eroavaisuudet ovat huomattavissa muutamien kuvien perusteella, mutta syyt niiden eroihin johtuu monesta asiasta, kuten Alzheimerin taudin patologiasta ja MREG:n heittokulmasta (eng. Flip Angle eli FA). Heittokulmat määrittelevät, millä kulmalla ovat atomien ytimet poikkeutettu ulkoisessa magneetikentässä. Heittokulmat ovat FA5 ja FA25. FA5 kuvat keskittyvät neurologisiin taustoihin, kuten hermoston toimintaa, ja FA25 kuvat keskittyvät fysiologisiin taustoihin, kuten hengitykseen ja sykkeeseen. Kontrollien ja potilaiden aivokartat ovat samassa MNI-avaruudessa. Seuraavassa osiossa tarkastelemme terveiden kontrollien ja potilaiden randomise kuvia, joista kerron lisää myöhemmässä osiossa.

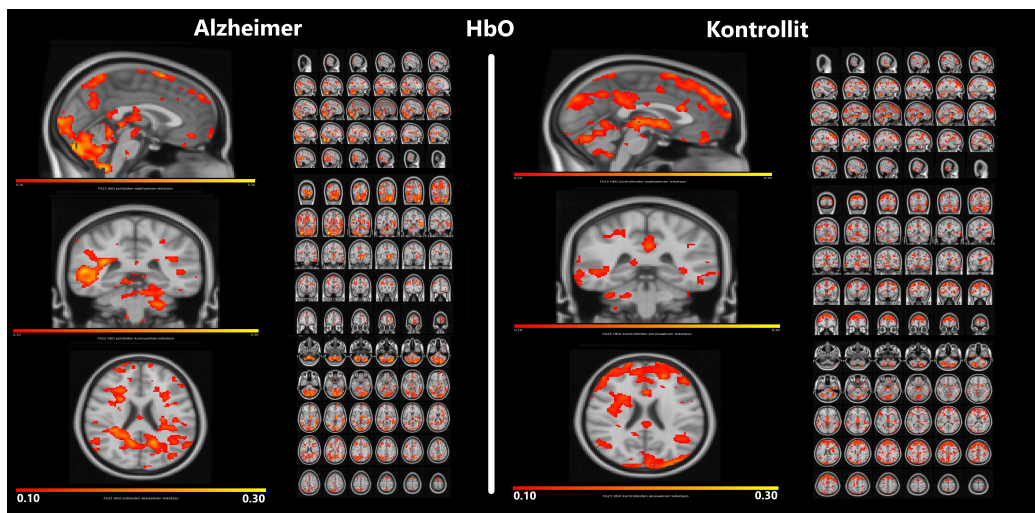
Kuvien asetelma perustuu kolmeen leiketason, joiden järjestys on sagittaalinen, koronaalinen ja aksiaalinen ylhäältä alaspäin. Ortogonaalinen kuvalaatikko kuvaa koko aivoa tietyistä leiketasoista ja se sijaitsee leiketasojen vasemmalla puolella kuvassa. Leiketasojen koordinaattipisteet ovat (0.00, -38.00, 22.00).

6.1 Potilaiden ja kontrollien korrelaatiotulokset

Kuvien värit perustuvat punaisen, oranssin ja keltaisen yhdistelmään, mikä kuvaa HBO:n korrelaatioalueita. HBR:n korrelaatioalueita kuvataan sinisellä värillä ja vihreällä värillä kuvataan HBT:n korrelaatioalueita. Kuvien raja-arvot ovat 0.10-0.30. Potilaiden (Alzheimer) tulokset näkyvät kuvan vasemmalla puolella ja Kontrollien tulokset näkyvät kuvien oikealla puolella.

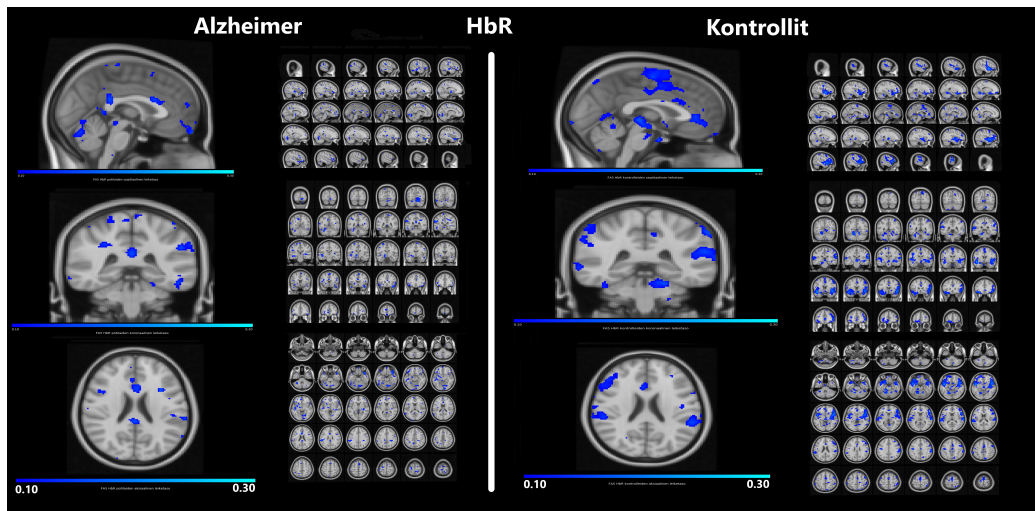


FA5 kuva

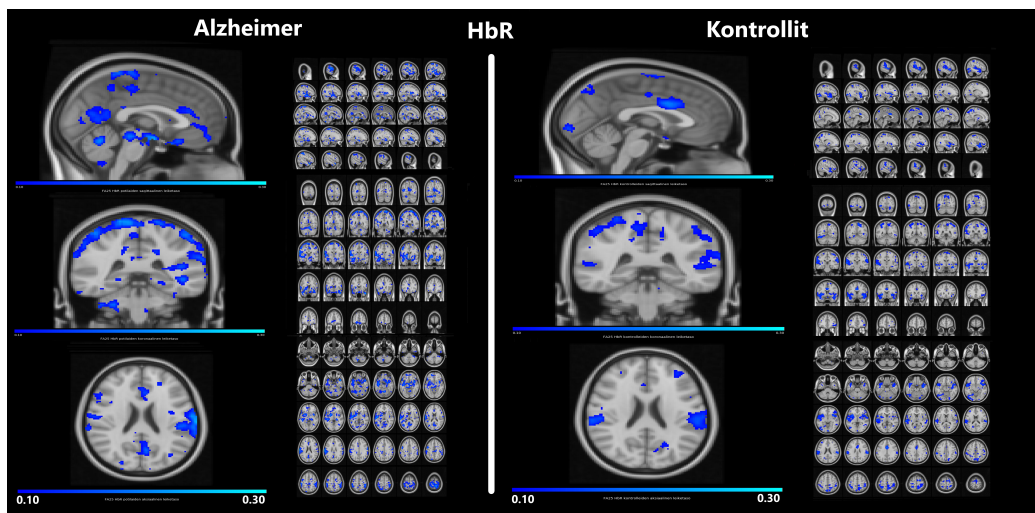


FA25 kuva

Kuva 1: Potilaiden ja kontrollien HBO:n korrelaatiokuvat

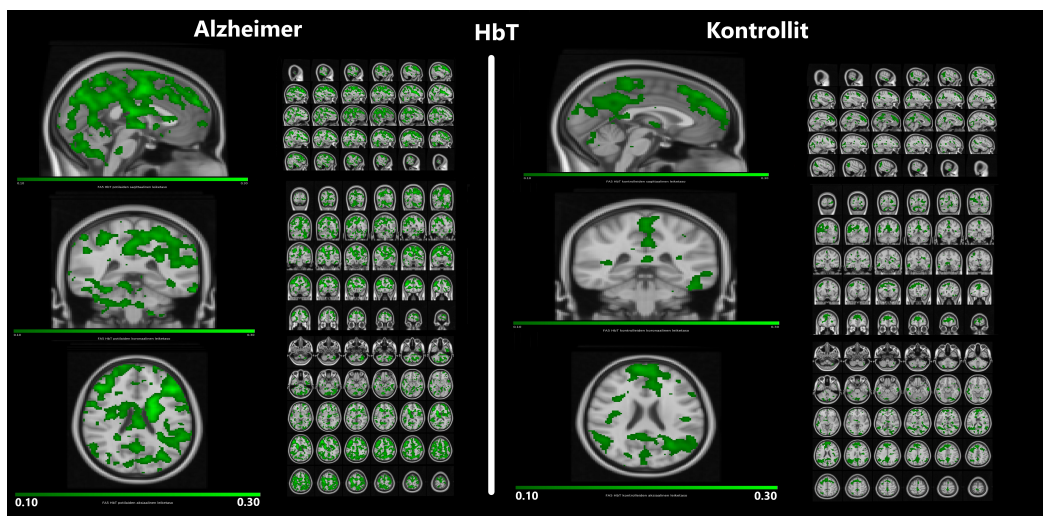


FA5 kuva

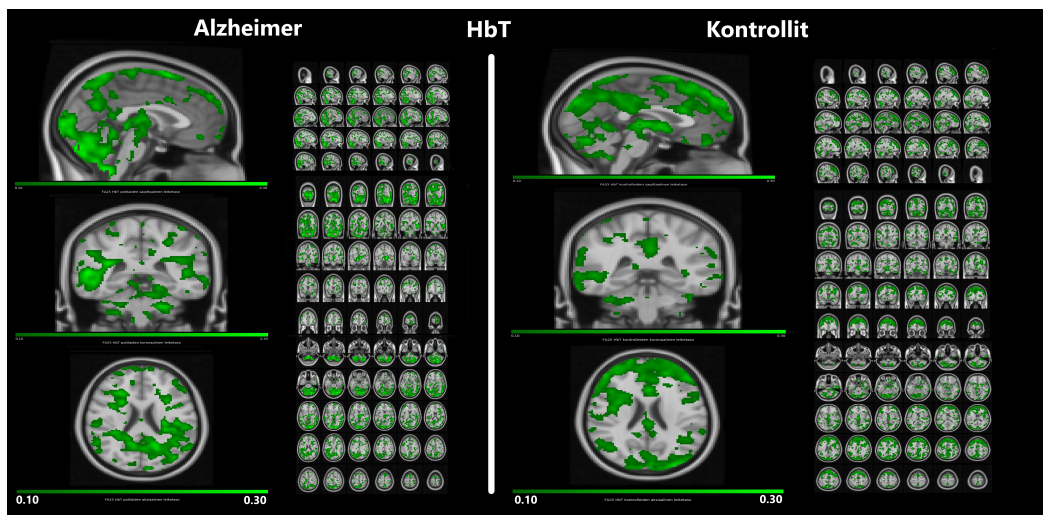


FA25 kuva

Kuva 2: Potilaiden ja kontrollien HbR:n korrelaatiokuvat



FA5 kuva



FA25 kuva

Kuva 3: Potilaiden ja kontrollien HbT:n korrelaatiokuvat

6.1.1 Oksihemoglobiini

FA5 kuvan korrelaatioalueet painottuvat enemmän otsalohkon ja päälaenlohkon alueilla potilaiden kohdalla [20]. Merkittävimmät korrelaatioalueet sijaitsevat pihtipoimussa, vasemman aivokammion valkeassa aineessa ja talamuksen alaosassa. Merkittävimmät potilaiden korrelaatioarvot sijaitsevat vasemmalla aivopuoliskossa häntätumakkeessa (eng. Caudate) ja sen lähiympäristön valkeassa aineessa. kysyiset arvot ovat 0.23-0.29. Kontrollien FA5 kuva näyttää heikosti korrelaatioalueita, joiden raja-arvo on 0.12-0.19. Kontrollien FA5 kuvasta näkyy tosi selvästi default mode network, mikä on mielenkiintoista.

Potilaiden FA5 ja FA25 kuvat kertovat, kuinka NIRS:n ja MREG:n välinen korrelaatioarvo vaihtelee riippuen MREG:n heittokulmasta. FA5 korrelaatioalueet sijaitsevat päälaen ja otsalohkon puolella [20]. FA25 korrelaatioalueet sijaitsevat takaraivon, ohimolohkon ja pikkuaivojen alueella. Korkeimmat FA25 korrelaatioarvot sijaitsevat pikkuaivon alueessa, jonka arvot ovat 0.15-0.24. FA5 kuvassa näkyy paremmin DMN (Default Mode Network) verrattuna FA25 kuvassa. DMN on laajamittainen yhteys aivojen eri osaluokkia saman aikaisesti [3, 24]. DMN aktivoituu pääasiassa levon aikana, mutta myös jossain kognitiivisissa tehtävissä, kuten pohdiskelun, ja haaveilun aikana [24]. Oikean aivopuoliskon korrelaatioalueet näkyvät paremmin FA25 kuvassa, mutta vasemman aivopuoliskon korrelaatioalueet näkyvät paremmin FA5 kuvassa.

Kun vertaillaan potilaiden ja kontrollien kuvia keskenään ovat eroavaisuudet selkeästi havaittavissa. Potilaiden FA25 ja FA5 kuvat näyttävät suurempia korrelaatioalueita kuin kontrollien FA5 ja FA25 kuvassa. Kontrollien FA5 kuvissa näkyy paremmin DMN kuin potilaiden. Syyksi voidaan ajatella, että DMN on heikko potilaiden kohdalla johtuen taudin patologiasta, mutta ei kontrollien kohdalla [24]. Potilaiden FA25 kuva näyttää suurempia korrelaatioalueita kuin kontrollien FA25 kuva. Kontrollien suurimmat FA25 korrelaatioalueet sijaitsevat otsa- ja takaraivolohkossa, minkä korrelaatioarvot ovat 0.12-0.20. Molemmissa heittokulmissa näkyvät valkean aineen korrelaatioalueet paremmin potilaiden kuvissa kuin kontrollien kuvissa. Syynä siihen voisi olla Alzheimerin taudin patologia [3].

6.1.2 Deoksihemoglobiini

Potilaiden FA5 kuvasta löytyy pieniä korrelaatioalueita ympäri aivoja. Merkittävimmät FA5 kuvan korrelaatioalueet sijaitsevat parietaalisessa aivokammissa (eng. Parietal operculum lobe), joka on osa aivojen otsalohkoa ja reunapäälyspoilun (eng. Supramarginal gyrus) ja aivopoilun välillä. HBR nä-

kyä heikommin kuin HBO, mikä ainakin osittain johtuu BOLD-efektistä eli HBR:n määrän laskusta. FA25 potilaiden kuvan kohdalla näkyy enemmän korrelaatioalueita, joista suurin osa alueista sijaitsee taka- ja ohimolohkossa. Korkeimmat FA25 korrelaatioalueet sijaitsee aivopuolimussa ja pikkuaivossa, minkä korrelaatioarvot ovat 0.15-0.21. FA25 kuva näyttää paremmin korrelaatioalueita potilaiden kohdalla kuin FA5 kuva.

Kontrollien FA5 kuva näyttää merkittäviä korrelaatioalueita, mutta niitä on vähän. Merkittävimmät alueet sijaitsevat taka- ja ohimolohkossa, mutta suurin korrelaatioalue sijaitsee vasemman aivopuoliskon viereisessä aivokuori-luokassa (eng. Juxtapositional Lobule Cortex), minkä korrelaatioarvot ovat 0.10-0.14. Kontrollien FA25 kuva näyttää enemmän korrelaatioalueita, mutta alueet ovat pieniä. Vasemman keskiaivokuoren pihtipoimun alueessa löytyy korkeita korrelaatioarvoja FA25 kuvassa, minkä arvot ovat 0.15-0.20. FA25 kuvan alueita sijaitsee lähes samoissa paikoissa kuin FA5 kuvassa. Kontrollien korrelaatioalueet näkyvät paremmin FA5 kuvassa kuin FA25 kuvassa.

Potilaiden korrelaatioalueet näkyvät huonommin FA5 kuvassa verrattuna kontrollien FA5 kuvaan. Kun tarkastellaan kontrollien ja potilaiden FA5 kuvia, nähdään, kuinka heikosti potilaiden korrelaatioalueet näkyvät verrattuna kontrollien korrelaatioalueisiin. Merkittävin ero näkyy FA5 ja FA25 kuvissa, joissa potilaiden FA25 kuvan korrelaatioalueet ovat suurempia kuin potilaiden FA5 kuvan korrelaatioalueet. FA5 ja FA25 kuvan välinen eroavaisuus nähdään etenkin takaraivolohkon alueissa.

Kun tarkistellaan kontrollien ja potilaiden FA25 kuvia, potilaiden korrelaatioalueet näkyvät paremmin verrattuna kontrollien korrelaatioalueisiin. Potilaiden FA25 kuvassa näkyy pienempiä korrelaatioalueita ympäri aivoa ja kontrollien kuvissa on näkyvillä pienempiä korrelaatioalueita, jotka sijoittuvat esim. oikean aivopuoliskon parietaaliseen aivokanteen ja vasemman aivopuoliskon reunapäällyspoimuun. Suurin eroavaisuus potilaiden ja kontrollien kuvissa huomataan FA25 kuvassa. Potilaiden korrelaatioalueet näkyvät paremmin ohimolohkon alueella.

6.1.3 Kokonaihemoglobiinipitoisuus

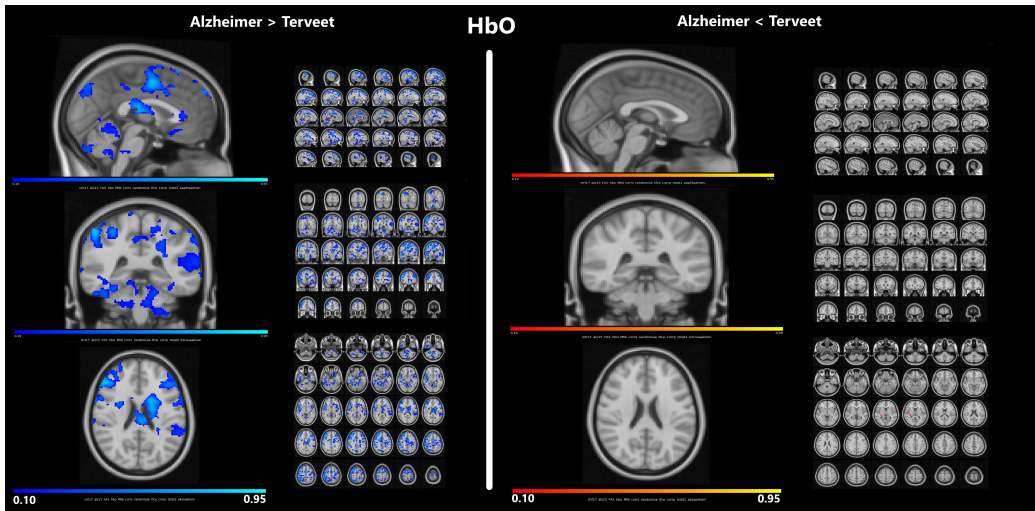
Kontrollien ja potilaiden FA5 HBT:n kuvat perustuvat samoihin perusteluihin kuin potilaiden ja kontrollien FA5 HBO:n kuvat. Potilaiden korrelaatioarvo ovat 0.17-0.26 vasemmalla aivopuoliskossa caudetessa ja sen lähiympäristön valkeassa aineessa. Kontrollin FA5 kuva näyttävät korostuneemmalta, kuin kontrollin FA5 HBO kuvaa. Kuvien korostuneisuus näkyy otsa- ja takaraivolohkon alueella.

Kontrollien ja potilaiden FA25 kuvien tutkiminen perustuu samaan vertailuun kuin kontrollien ja potilaiden FA25 HBO:n kuvien vertailu. Potilaiden

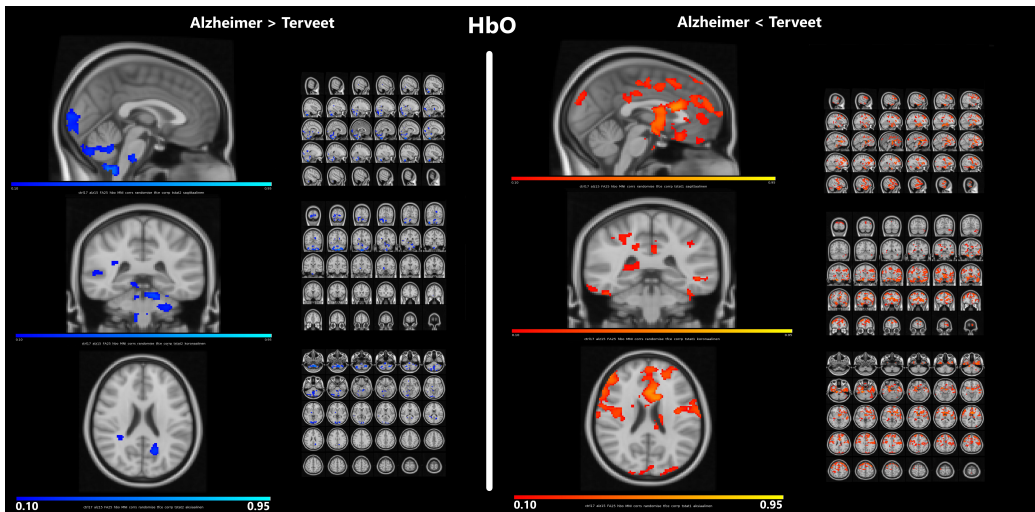
FA25 kuvat painottuvat enemmän aivon valkeaan alueeseen kuin kontrollien FA25 kuvat, jotka painottuvat enemmän otsalohkon puolelle, minkä korrelaatioarvot ovat 0.15-0.21. Samat korrelaatioarvot kuin kontrollien FA25 kuvien otsalohkosta löytyy myös kontrollien FA25 aivopoimun ja talamuksen alueelta. Potilaiden FA25 kuvissa näkyvät suuremmat korrelaatioalueet painottuen vasempaan takaraivolohkon ja pikkuaivon alueelle, missä korrelaatioarvot ovat 0.15-0.27.

6.2 Randomise tulokset

Randomise on permutaatio menetelmä, jossa nolla hypoteesia ei tunneta. Randomise:n tuloskuvat kertovat siitä, että löytyykö tilastollisia eroja ryhmien välillä (Alzheimer vs. terveet) vertaillen fMRI-NIRS (HBO, HBR, HBT) korrelaatiokarttoja keskenään [25, 26]. Jos leiketasoissa löytyy vokseleita, joiden todennäköisyys ylittää 95 %, kyseisessä vokselissa löytyy tilastollisesti merkittävä ero ryhmien välillä. Tässä tapauksessa, kontrollien ja potilaiden tulokset ovat tilastollisesti merkityksettömiä. Tällöin kuvien vokseleissa eivät sisällä merkittäviä eroavaisuuksia ryhmien välillä. Randomise:n tuloksia on hyvä tutkia ja katsoa, missä kohtaan kuvissa löytyy vokselialueita, mitkä lähestyvät 95 % arvoa. Kuvien sisältö perustuu kahteen erilliseen alueeseen. Alueet, joista löytyy vokseleita, joissa kontrollilla on suurempi todennäköisyys kuin potilailla (Alzheimer < Terveet), kuvataan punaisen, oranssin ja keltaisen väriyhdistelmällä ja alueen tulokset sijaitsevat kuvan oikealla puolella. Alueet, joista löytyy vokseleita, joissa potilailla on suurempi todennäköisyys kuin kontrolleilla (Alzheimer > Terveet), kuvataan sinisellä värisävyllä ja alueen tulokset sijaitsevat kuvan vasemmalla puolella. Kuvien raja-arvot ovat 0.10-0.95.

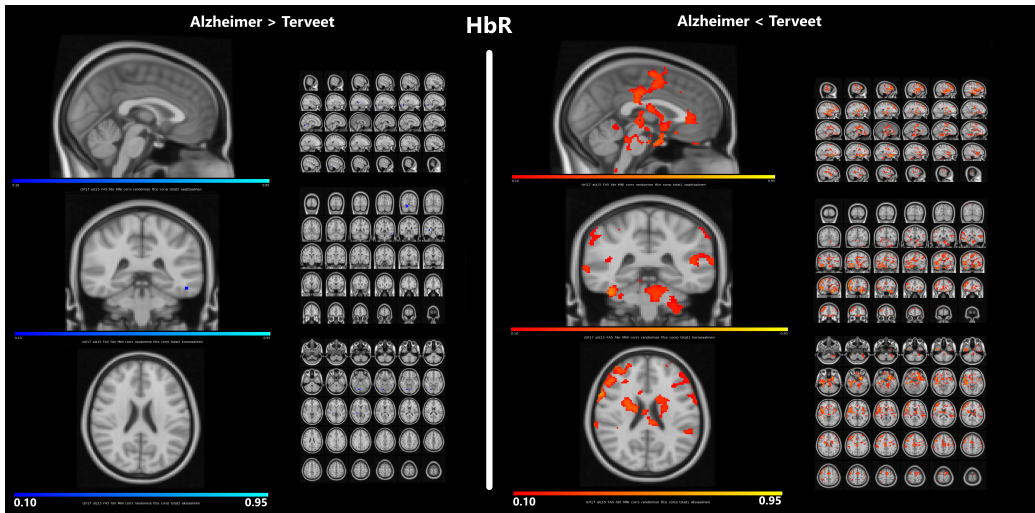


FA5 kuva

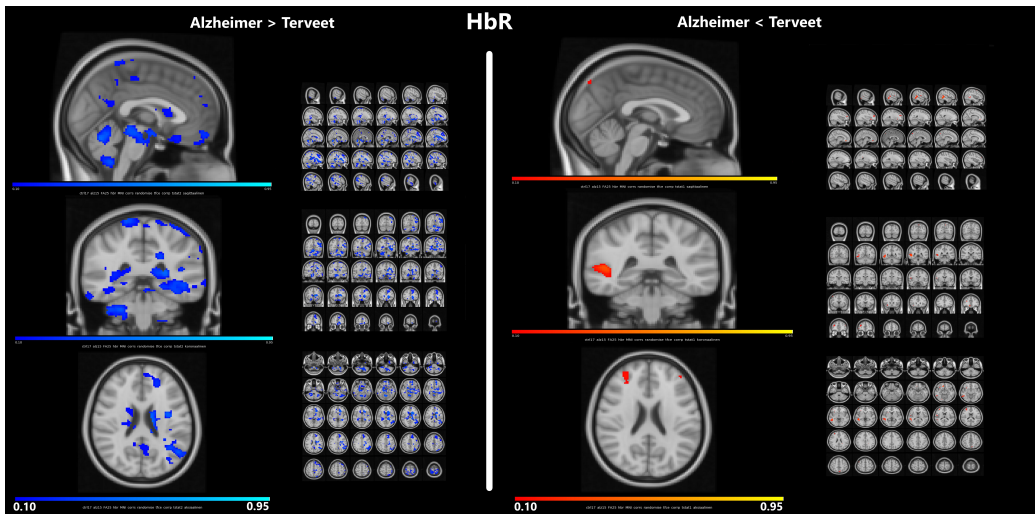


FA25 kuva

Kuva 4: HBO:n randomise kuvat

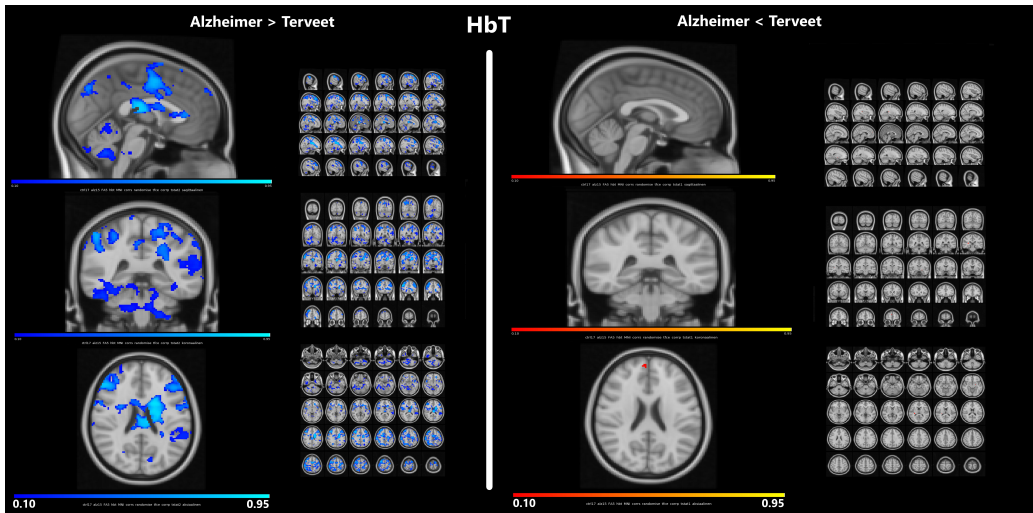


FA5 kuva

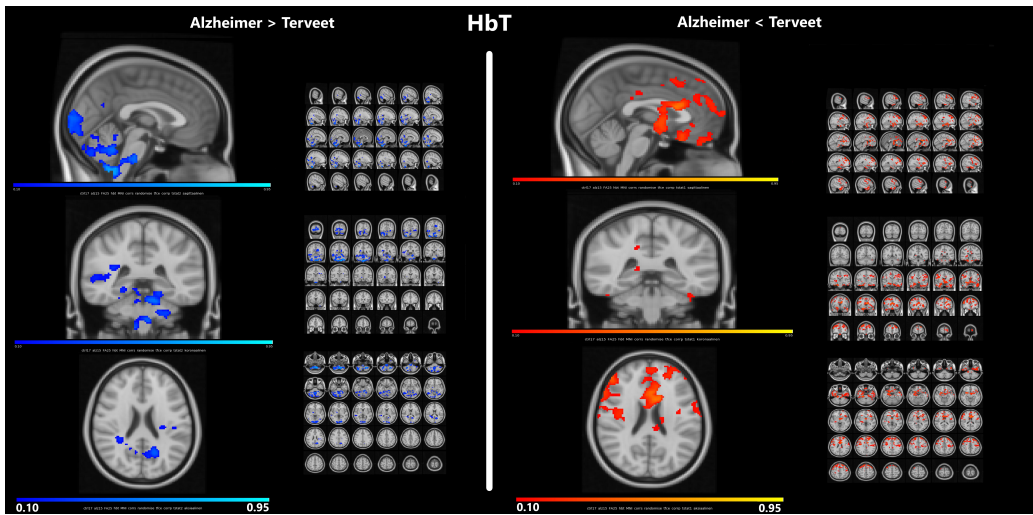


FA25 kuva

Kuva 5: HBR:n randomise kuvat



FA5 kuva



FA25 kuva

Kuva 6: HBT:n randomise kuvat

Tutkitaan FA5 kuvia, HBO:n randomise kuvassa huomataan, että (Alzheimer > Terveet) suuremmat alueet sijaitsevat lähes samoissa alueissa kuin potilaiden HBO korrelaatiokuvissa. (Alzheimer > Terveet) alueet sijaitsevat otsa- ja pääläen lohkon alueissa. Oikealla aivokuoren keskimmäisen etuosan poimu (eng. Middle Frontal Gyrus) olevassa (Alzheimer > Terveet) alueessa on suurimmat todennäköisyys raja-arvot, jotka ovat 0.70-0.75. FA5 HBO:n kuvissa ei löydy merkittäviä (Alzheimer < Terveet) alueita. FA5 HBR:n randomise kuvassa on tilanne päinvastoin. (Alzheimer < Terveet) alueita näkyy lähes samoilta alueilta kuin (Alzheimer > Terveet) alueet FA5 HBO:n randomise kuvassa. (Alzheimer < Terveet) alueen FA5 HBR:n randomise kuvassa ovat lähes samanlaisia kuin FA5 HBR:n kontrollien korrelaatioalueessa. FA5 HBT:n randomise kuva on lähes samanlainen kuin FA5 HBO:n randomise kuva. Tällöin FA5 HBT:n randomise kuvasta löytyy (Alzheimer > Terveet) alue, jonka todennäköisyys arvon raja-arvot ovat samat kuin FA5 HBO:n randomise kuvan (Alzheimer > Terveet) alueen arvot. Vasemmalla häntätumakkeen (eng. Caudate) ja ventrikkeliin ja niiden lähi ympäristön valkean aineen (Alzheimer > Terveet) alueen todennäköisyyden raja-arvot ovat 0.75-0.85.

Tutkitaan FA25 HbO:n randomise kuvia. Suurimmat (Alzheimer < Terveet) alueet sijaitsevat otsa-, pääläen-, ja ohimolohkon alueissa. (Alzheimer < Terveet) alueet näyttävät lähes samanlaisilta kuin kontrollien FA25 HBO:n korrelaatio-alueet. (Alzheimer > Terveet) alueet näkyvät takaraivolohkon, pikkuaivon ja aivorungon alueilla. FA25 HBR:n randomise kuvassa (Alzheimer > Terveet) alueet painottuvat pikkuaivoon ja vasemmaan aivopuoliskon takaraivo- ja ohimolohkoon. FA25 HBT:n randomise kuva on lähes samanlainen kuin FA25 HBO:n randomise kuva, mutta (Alzheimer < Terveet) alueet ovat vähentyneet ja suurimmat (Alzheimer > Terveet) alueet painottuvat enemmän pikkuaivon, takaraivolohkon, sekä aivorungon alueelle FA25 HBT:n randomise kuvassa. (Alzheimer > Terveet) alueet ovat samanlaisia kuin FA25 HBT:n potilaiden korrelaatioalueet, jos huomio vain aivon takaraivolohkoa ja pikkuaivon alueita.

7 Johtopäätökset

Tuloksien perusteella pitäisi keskittyä enemmän ymmärtämään FA5 ja FA25 merkitystä. Heittokulmilla on pieni merkitys tässä tutkimuksessa, koska FNIRS-FMRI korrelaatioarvot ovat matalia, vaikka FA5 ja FA25 korrelaatiokartat ovat erilaisia toisistaan. FNIRS:n anturien määrä ja tutkittavien henkilöiden määrä vaikuttaa korrelaatioarvoihin. Sen lisäksi tutkimme vain matalia taajuuksia eikä muita taajuuksia, kuten syke- ja hengitystaajuuksia.

Heittokulmat vaikuttavat myös potilaiden ja kontrollien tuloksiin, joka näkyy vertaillessa potilaiden ja kontrollien FA25 ja FA5 korrelaatiokuvia keskenään. Tulokset näyttivät hyvältä aivokuoren alueella, mutta potilaiden kohdalla ei pystytä tarkasti ymmärtämään taudin etenemistä. Taudin etenemistä ei voida selvittää pelkillä korrelaatiokuvilla, mutta potilaiden korrelaatiokuvien tulokset kertovat, kuinka korkea korrelaatio on FNIRS:n ja FMRI:n välillä. Kontrollien tulokset näyttivät myös DMN, joita ei näkynyt potilaiden tuloksissa [24].

FMRI-FNIRS yhdistelmä osoittaa olevan tärkeä mittauslaitteisto tulevaisuuden tutkimuksissa. FMRI-FNIRS pystyy hankkimaan tietoa aivokuorelta turvallisesti, mutta informaatiota saadaan myös aivojen syvistä alueista FMRI:llä, mutta ei FNIRS:llä. Sillä valo ei läpäise tarpeeksi syväälle FNIRS:n kohdalla. Vaikka saamme tietoa aivon syvimmistä osista, emme ymmärrä kunnolla, minkälaisesta tiedosta on kyse, kun tutkitaan Alzheimer potilaita. FNIRS:n ongelma vaikeuttaa Alzheimerin taudin tunnistamista aikaisessa vaiheessa. Tulevaisuudessa uskon, että FMRI-FNIRS:n BOLD-signaaleja voidaan parantaa, kun opimme ymmärtämään enemmän valon läpäisevyyttä aivoissa. Uskon myös, että FMRI-FNIRS kehitys mullistaa lääketiedettä, helpottaa vaikeimpien dementiautien tutkimisessa ja tunnistamisessa aikaisessa vaiheessa.

Viitteet

- [1] 2018 alzheimer's disease facts and figures, 2018. ID: 273447.
- [2] C. Duyckaerts, B. Delatour, and M. C Potier. Classification and basic pathology of alzheimer disease. *Acta Neuropathologica*, 118(1):5–36, 2009. Cited By :431.
- [3] H.Hampel and M.C.Carrillo. *Alzheimer's Disease - Modernizing Concept, Biological Diagnosis and Therapy*. Karger, CH, Apr 23, 2012.
- [4] RAJ N. KALARIA. The blood-brain barrier and cerebrovascular pathology in alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 893(1):113–125, Nov 1999.
- [5] N. Joan Abbott, Adjanie A. K. Patabendige, Diana E. M. Dolman, Siti R. Yusof, and David J. Begley. Structure and function of the blood–brain barrier, 2010. ID: 272509.
- [6] Terezia Fertalova and Iveta Ondrioiva. *Non-pharmacological Treatment of Alzheimer's*. February 25th 2019.
- [7] Marco Ferrari and Valentina Quaresima. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fnirs) development and fields of application, 2012. ID: 272508.
- [8] Felix Scholkmann, Stefan Kleiser, Andreas Jaakko Metz, Raphael Zimmermann, Juan Mata Pavia, Ursula Wolf, and Martin Wolf. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology, 2014. ID: 272508.
- [9] Heinz W. Siesler. *Near infrared spectroscopy*. Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [10] Yoko Hoshi. Functional near-infrared optical imaging: Utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology*, 40(4):511–520, July 2003.
- [11] Functional near infrared spectroscopy, wikipedia.
- [12] Hellmuth Obrig. Nirs in clinical neurology — a ‘promising’ tool? *NeuroImage*, 85:535–546, Jan 15, 2014.

- [13] P. H Chou and T. H Lan. The role of near-infrared spectroscopy in alzheimer’s disease. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, 4(2):33–36, 2013. Cited By :6.
- [14] Prof. Ville-Veikko Telkki and 2018 kevät. Nmr-spektroskopia.
- [15] Magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance imaging*, 1982.
- [16] Erich Krestel. *Imaging systems for medical diagnostics*. Siemens Aktienges, Berlin ; München, 1990.
- [17] Jakob Assländer, Benjamin Zahneisen, Thimo Hugger, Marco Reisert, Hsu-Lei Lee, Pierre LeVan, and Jürgen Hennig. Single shot whole brain imaging using spherical stack of spirals trajectories. *NeuroImage*, 73:59–70, Jun 2013.
- [18] Vesa Korhonen, Tuija Hiltunen, Teemu Myllylä, Xindi Wang, Jussi Kantola, Juha Nikkinen, Yu-Feng Zang, Pierre LeVan, and Vesa Kiviniemi. Synchronous multiscale neuroimaging environment for critically sampled physiological analysis of brain function: Hepta-scan concept. *Brain Connectivity*, 4(9):677–689, Nov 1, 2014.
- [19] Frank G. Hillary. *Functional neuroimaging in clinical populations*. Guilford Press, New York [u.a.], 2007.
- [20] Shuntaro Sasai, Fumitaka Homae, Hama Watanabe, Akihiro T. Sasaki, Hiroki C. Tanabe, Norihiro Sadato, and Gentaro Taga. A nirs–fmri study of resting state network, 2012. ID: 272508.
- [21] Vanessa Scarapicchia, Cassandra Brown, Chantel Mayo, and Jodie R. Gawryluk. Functional magnetic resonance imaging and functional near-infrared spectroscopy: Insights from combined recording studies. *Frontiers in human neuroscience*, 11:419, 2017.
- [22] Jens Steinbrink, Arno Villringer, Florian Kempf, Daniel Haux, Stefanie Boden, and Hellmuth Obrig. Illuminating the bold signal: combined fmri–fnirs studies, 2006. ID: 271222.
- [23] Wesley B. Baker, Ashwin B. Parthasarathy, David R. Busch, Rickson C. Mesquita, Joel H. Greenberg, and A. G. Yodh. Modified beer-lambert law for blood flow. *Biomedical optics express*, 5(11):4053, Nov 1, 2014.
- [24] R. L. Buckner, J. R. Andrews-Hanna, and D. L. Schacter. *The brain’s default network: Anatomy, function, and relevance to disease*, volume

1124 of *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008. Cited By :4291.

- [25] Anderson M. Winkler, Gerard R. Ridgway, Matthew A. Webster, Stephen M. Smith, and Thomas E. Nichols. Permutation inference for the general linear model, 2014. ID: 272508.
- [26] Marti J. Anderson and John Robinson. Permutation tests for linear models. *Australian & New Zealand Journal of Statistics*, 43(1):75–88, 2001. doi: 10.1111/1467-842X.00156; 11.