

Ilmari Pärnänen

## **Kausaalimallit funktionaalisessa magneettikuvantamisessa**

**Perustieteiden korkeakoulu**

Kandidaatintyö

Espoo 18. huhtikuuta 2013

**Vastuopettaja:**

Prof. Harri Ehtamo

**Työn ohjaaja:**

DI Juha Lahnakoski

Työn saa tallentaa ja julkistaa Aalto-yliopiston avoimilla verkkosivuilla.  
Muilta osin kaikki oikeudet pidätetään.

Tekijä: Ilmari Pärnänen

Työn nimi: Kausaalimallit funktionaalisessa magneettikuvantamisessa

Päivämäärä: 18. huhtikuuta 2013

Kieli: Suomi

Sivumäärä:4+18

Tutkinto-ohjelma: Teknillinen fysiikka ja matematiikka

Vastuuopettaja: Prof. Harri Ehtamo

Ohjaaja: DI Juha Lahnakoski

Toiminnallinen neurotiede tutkii aivoissa tapahtuvia hermoaktivaatioiden muutoksia. Sähköiset signaalit välittyvät aivoissa monimutkaista miljardien hermosolujen verkkoa pitkin ja toiminnallinen neurotiede pyrkiikin yhtenä osa-alueenaan kartoittamaan tämän verkon rakennetta. Yleisin menetelmä aivoaktivaatioiden kuvantamiseen on funktionaalinen magneettikuvantaminen, jonka suurimpia vahvuuksia ovat menetelmän turvallisuus koehenkilölle sekä yksityiskohtaisen tarkat aivokuvat.

Kausaalimallinnusmenetelmät etsivät aivoverkon osien välisiä syy-seuraussuhteita. Dynaaminen kausaalimallinnus pyrkii sovittamaan kuvantamismittauksen aikasarjojen ja koehenkilön kokeman syötteen välille differentiaaliyhtälön, joka kuvaa aivoverkon rakennetta. Erilaisia verkkovaihtoehtoja dynaaminen kausaalimallinnus vertailee bayesiläisen mallinvalinnan keinoin. Granger-kausaalimallinnus muodostaa aivoverkon rakenteen etsimällä kuvantamismittauksen aikasarjoista pääasiassa lineaarisia korrelaatioita. Käyttäjän kokemaa syötettä Granger-kausaalimallinnus ei ota huomioon, vaan olettaa aikasarjojen muutosten johtuvan satunnaisista vaihteluista.

Dynaaminen kausaalimallinnus ja Granger-kausaalimallinnus tutkivat syy-seuraussuhteita erilaisista näkökulmista. Vaikka dynaaminen kausaalimallinnus onkin menetelmistä yksityiskohtaisempi, vaatii se toimiakseen mielekkäästi erittäin hyväresoluutioista mittausaineistoa sekä tietoa aivojen anatomisesta rakenteesta ennen analyysin aloittamista. Mikäli olosuhteiden luominen dynaamiselle kausaalimallinnukselle tuottaa suuria haasteita, saattaa Granger-kausaalimallinnus geneerisempänä menetelmänä auttaa uuden tiedon muodostumista aivoalueiden välisistä yhteyksistä.

Avainsanat: aivokuvantaminen, fMRI, BOLD-signaali, dynaaminen kausaalimallinnus, Granger-kausalisuus

# Sisältö

Tiivistelmä	ii
Sisällysluettelo	iii
Symbolit ja lyhenteet	iv
<b>1 Johdanto</b>	<b>1</b>
<b>2 Magneettikuvantaminen</b>	<b>2</b>
2.1 Laitteiston toimintaperiaate . . . . .	2
2.2 Funktionaalinen magneettikuvantaminen . . . . .	3
2.3 Rajoitteet . . . . .	5
<b>3 Menetelmät</b>	<b>7</b>
3.1 Esikäsittely . . . . .	7
3.2 Mallit . . . . .	9
3.2.1 Dynaaminen kausaalimallinnus . . . . .	9
3.2.2 Granger-kausaalimallinnus . . . . .	10
3.2.3 Bayes-verkkomenetelmät . . . . .	11
<b>4 Vertailu</b>	<b>14</b>
<b>5 Johtopäätökset</b>	<b>16</b>

## Symbolit ja lyhenteet

BF	<i>Bayes factor</i> , Bayes-tekijä
BMS	<i>bayesian model selection</i> , bayesilainen mallinvalinta
BN	<i>bayesian net methods</i> , Bayes-verkkomenetelmät
BOLD	<i>blood-oxygen-level-dependent</i> , veren happipitoisuuden tasosta riippuva
DCM	<i>dynamic causal modelling</i> , dynaaminen kausaalimallinnus
EPI	<i>echo-planar imaging</i> , eräs pulssisekvenssimenetelmä
fMRI	<i>functional magnetic resonance imaging</i> , funktionaalinen magneettikuvaus
GCM	<i>Granger causal modelling</i> , Granger-kausaalimallinnus
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> , magneettikuvantaminen
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> , ydinmagneettinen resonanssi
TE	<i>echo time</i> , kaiku aika
TR	<i>repetition time</i> , toisto aika
$T_1$	nettomagnetisaation ulkoisen kentän suuntaisen komponentin palautumisen aikavakio, pitkittäinen relaksaatio aika
$T_2$	nettomagnetisaation ulkoista kenttää vastaan kohtisuoran komponentin palautumisen aikavakio, poikittainen relaksaatio aika
$\omega$	Larmor-taajuus

# 1 Johdanto

Ihmisen hermojärjestelmää kontrolloivilla aivoilla on monimutkaisuutensa ansiosta hämmästyttävä kyky käsitellä valtavia määriä informaatiota. Kehon motoriikan hallinta, aistein havaittavan ympäröivän maailman tulkitseminen sekä elämää ylläpitävien toimintojen automatisointi tekevät jo itsessään aivoista selkeästi ihmiskehon tärkeimmän elimen. Tiedot aivojen anatomiasta ovat mahdollistaneet aivoalueiden toiminnallisten ominaisuuksien kartoitustutkimuksia, ja aivoalueiden välisten yhteyksien tutkiminen toiminnallisten tehtävien suorituksen aikana onkin levinnyt laajalle 2010-luvulle tultaessa.

Nykyajan aivotutkimusmenetelmät on onnistuttu kehittämään sekä turvallisiksi koehenkilölle että kyllin tarkoiksi perustavanlaatuisen analyysin suorittamiseen. Ihmisaivojen kuvantaminen eläinaivojen sijaan mahdollistaa yhä monimutkaisempia koejärjestelyjä sekä erityisesti ihmisille ominaisten aivotointojen havaitsemisen. Funktionaalinen magneettikuvantaminen on ollut jo kahden vuosikymmenen ajan merkittävä kuvantamismenetelmä toiminnallista aivotutkimusta tehtäessä ja nykyisin sen voidaan sanoa olevan alan vallitsevin kuvantamistapa. fMRI:n suurimpia etuja ovat ei-invasiivisuus, hyvä paikkaresoluutio sekä mahdollisuus seurata aktiivatiivintoja reaaliaikaisesti. [1]

Mittausanalyysimenetelmien kehittyminen on tehnyt mahdolliseksi, ei vain aivoalueiden toiminnallisten tehtävien selvityksen, vaan myös alueiden välisen kommunikaatioverkon mallintamisen. Kausaalimallit pyrkivät löytämään kommunikaatioverkon syy-seuraussuhteet eli informaation kulkusuunnan järjestelmässä. Kaksi johtavaa kausaalimenetelmää, dynaaminen kausaalimallinnus ja Granger-kausaalimallinnus, pyrkivät eri keinoin kartoittamaan aivojen kompleksista yhteysverkkoa. Näiden kahden lisäksi on kehitetty monia muitakin kartoitusmalleja, kuten esimerkiksi Bayes-verkkoihin perustuvat menetelmät.

Tässä opinnäytetyössä esitellään aluksi magneettikuvantamisen toimintaperiaatte perehtyen samalla sen taustalla olevaan biologiaan ja fysiikkaan. Tämä jälkeen käydään läpi mittauksille ennen analyysia tehtävät prosessit ja tutustutaan kausaalimallinnusmenetelmien matemaattiseen perustaan. Lopuksi vertaillaan kausaalimallinnusmenetelmiä keskenään ja tehdään tästä vertailusta johtopäätökset.

## 2 Magneettikuvantaminen

### 2.1 Laitteiston toimintaperiaate

Magneettikuvantamisessa (magnetic resonance imaging, MRI), tai tarkemmin sanottuna rakenteellisessa magneettikuvantamisessa, tutkittava kohde asetetaan laitteeseen, jossa tutkittavaan kudokseen kohdistetaan vahva magneettikenttä. Aalto-yliopiston AMI-keskuksen MRI-mittauslaite on esitetty kuvassa 1. Ulkoinen kenttä saa atomiydinten spinit hakeutumaan matalaenergiseseen tasapainoon, jolloin spinit kääntyvät pääasiassa kentän suuntaisiksi. Ihmiskudoksen tapauksessa pääasiallisina magneettisina dipoleina toimivat vesimolekyyliden vety-ytimet.



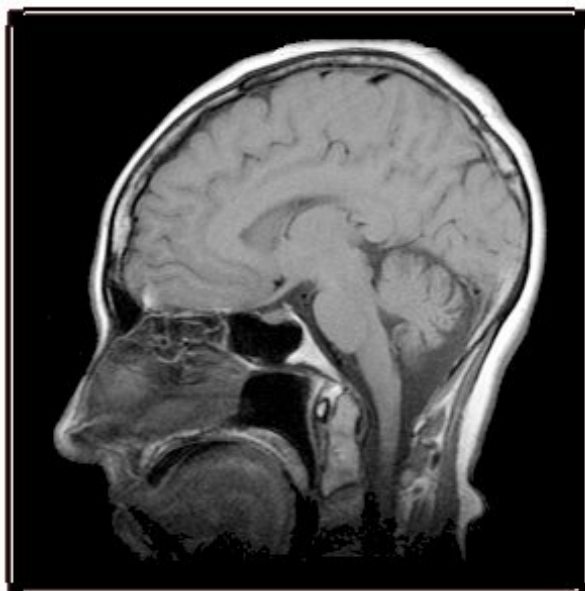
Kuva 1: Aalto-yliopiston AMI-keskuksessa sijaitseva MRI-mittauslaite. [2]

Mittauskohteeseen lähetetään, yleensä radiotaajuusalueella oleva, sähkömagneettinen säteilypulssi, jonka absorboidessaan kohteen vety-ytimien spinit virittyvät vastaanottamansa sähkömagneettisen energian takia korkeaenergisempään tilaan. Tämä ilmiö on nimeltään ydinmagneettinen resonanssi (nuclear magnetic resonance, NMR). Yksittäisten vety-ytimien spinit kääntyvät kasvaneen energian johdosta ulkoista kenttää vastaan, mikä muuttaa näin ollen mitattavan kohteen nettomagnetisaatiota. [3]

Radiopulssin vastaanottamisen jälkeen vety-ytimien spinit alkavat välittömästi relaxoitumaan eli siirtymään korkeammasta energiatilasta takaisin matalaenergiseseen tasapainoon. Relaksaatiota voidaan kuvata kahtena ulkoisen kentän aiheuttamana eksponentiaalisena palautumisprosessina aikavakioilla  $T_1$  ja  $T_2$ , missä  $T_1$  mittaa kohteen nettomagnetisaation ulkoisen kentän suuntaisen eli pitkittäisen komponentin palautumisaikaa tasapainoarvoonsa ja  $T_2$  ulkoista kenttää vastaan kohtisuoran eli poikittaisen komponentin häviämisaikaa. Poikittainen komponentti häviää todellisuudessa kuitenkin vakiota  $T_2$  nopeammin, sillä magneettikenttä ihmiskudoksessa ei ole kudoksen rakenteesta johtuen kaikkialla täysin homogeeninen. Tämä seikka huomioiden merkitään todellista nettomagnetisaation poikittaisen komponentin häviämisaikaa vakiolla  $T_2^*$ . [4]

Varsinainen MRI-kuva syntyy, kun mittauskohde lähettää relaksaation seurauksena resonanssisignaalin takaisin mittauslaitteelle. Vety-ytimien magneettiset momentit pyörivät ulkoisessa magneettikentässä tietyllä kentän voimakkuudesta riippuvalla kulmataajuudella  $\omega$ , jota kutsutaan Larmor-taajuudeksi. Tekemällä ulkoinen kenttä kontrolloidusti paikoittain epähomogeeniseksi saadaan tietyssä kohdassa

avaruutta tietyllä Larmor-taajuudella  $\omega$  pyöriviä magneettisia momenteja. Kun radiopulssi lähetetään tällä samalla taajuudella, niin vain tässä kiinnostuksen kohteena olevassa kohdassa avaruutta olevat ytimet absorboivat ja emittoivat radiopulssin samalla välittäen informaatiota kyseisen lokaation rakenteesta. Kenttää ohjaamalla ja vastaanotettujen resonanssisignaalien informaatioita yhdistelemällä saadaan muodostettua kaksi- ja kolmiulotteisia kuvia aivojen rakenteesta. Kuvassa 2 on esitetty magneettikuvaus pään poikkileikkauksesta.



Kuva 2: Magneettikuvaus pään poikkileikkauksesta. [5]

Painottamalla aikavakioiden  $T_1$  tai  $T_2$  merkitystä MRI-kuvaa muodostettaessa saadaan aikaan erilaisia kontrasteja. Painottaminen tehdään säätämällä kahta parametria: toistoaikaa (repetition time, TR) ja kaikuakaa (echo time, TE). Toistoaika on kahden peräkkäisen radiopulssin lähetysten välinen aika, eli aika joka kuluu kahden mittauksen välissä. Suuruudeltaan toistoaika on yleensä luokkaa 0.5-2 sekuntia. Kaikuaika on radiopulssin lähetysten ja resonanssipulssin vastaanottamisen välinen aika ja suuruudeltaan yleensä luokkaa 10-25 millisekuntia. [1]

## 2.2 Funktionaalinen magneettikuvantaminen

Jatkuva verenkierto on välttämätöntä aivojen toiminnan kannalta. Neuronit eivät pysty varastoimaan energialähdettään glukoosia ja korkeaenergiset sähkökemialliset reaktiot aivoissa kuluttavat paljon happea. Aivojen on siis kyettävä kohdentamaan tehokkaasti verenvirtausta hermosoluissa tapahtuvien sähköisten aktivaatioiden perusteella. [6]

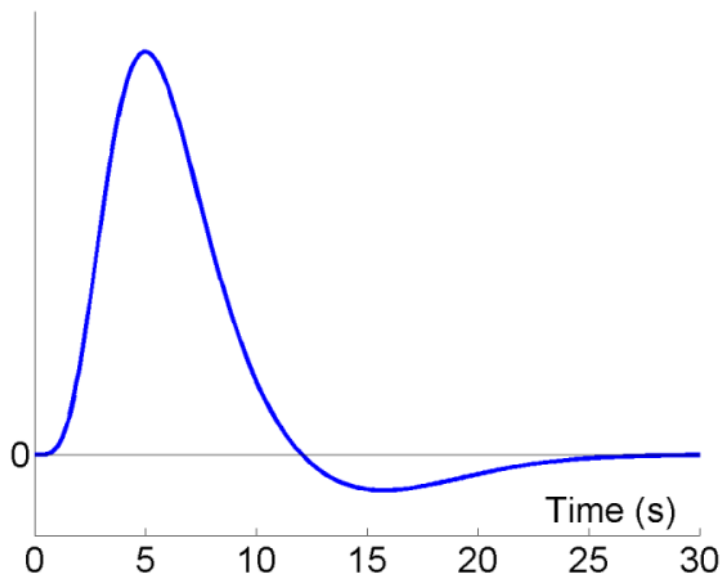
Aivoverisuonten lihassolujen sekä neuronien välistä monimutkaista vuorovaikutusta kutsutaan neurovaskulaariseksi kytkennäksi. Kytkennän ansiosta neuraalinen aktiivisuus tietyillä aivoalueilla tiettyyn aikaan voidaan havaita epäsuorasti tutkimalla verisuonissa tapahtuvaa verenvirtausta eli hemodynamiikkaa. Mielenkiintoi-

sinta hemodynamiikassa magneettikuvantamisen kannalta on happimolekyylejä kuljettavan hemoglobiinin kahden eri muodon,oksi- ja deoksihemoglobiinin, pitoisuudet verenkierrossa eri ajanhetkinä. Neuraalinen aktivaatio kasvattaa hapenkulutusta hermosoluissa, mikä johtaa happipitoisen oksihemoglobiinin suhteellisen määrän kasvuun aktivaatioalueella. [6]

Aivotutkimuksissa käytettävä funktionaalinen eli toiminnallinen magneettikuvantaminen (functional magnetic resonance imaging, fMRI) tehdään samalla MRI-laitteella kuin kappaleessa 2.1 esitetty rakenteellinen magneettikuvantaminen. Tarkan rakennekuvan sijaan funktionaalisessa magneettikuvantamisessa ollaan kiinnostuneita eri aivoalueilla tapahtuvista aktivaation muutoksista. Yleensä tavoitteena on löytää yhteys ulkoisen ärsyksen sekä sen jälkeen aiheutuvan aivoaktivaation välillä.

Neuraalinen aktiivisuus vaikuttaa merkittävästi MRI-koneella mitattavaan  $T_2^*$ -relaksaatioaikaan. Hermoimpulssitoiminnan takia aktivaatioalueelle virranneella verellä on erilainen todellinen poikittainen relaksaatioaika kuin verellä ennen aktivaatiota. Tämä johtuu veressä olevan hemoglobiinin kahden eri muodon magneettisen luonteen muutoksesta riippuen siitä onko hemoglobiiniin sitoutunut happea vai ei. Oksihemoglobiini on nimittäin diamagneettinen, kun taas deoksihemoglobiini on paramagneettinen aine [7].

fMRI-menetelmällä havaitaan siis aivoissa virtaavan veren happipitoisuuden muutokset, joiden oletetaan korreloivan neuraalisen aktivaation kanssa. Hemodynaamista vastetta eli veren happipitoisuuden tasosta riippuvaa signaalia kutsutaan BOLD-signaaliksi (blood-oxygen-level-dependent). Mittauksen seurauksena BOLD-signaalin avulla on mahdollisuus mallintaa aivojen reaaliaikaista toimintaa hyvällä paikkaresoluutiolla, sillä fMRI-mittaukset voidaan helposti kohdistaa tarkkoihin anatomisiin MRI-rakennekuviin. [8]



Kuva 3: Tyypillinen BOLD-signaalin muoto. [9]



Kuvassa 3 on esitetty tyypillisen suhteellista happipitoisuutta kuvastavan BOLD-signaalin muoto. Hetkellä nolla alkanutta aktivaatiota seuraa noin 1-2 sekunnin kuluttua happipitoisuuden alustava pudotus, koska deoksihemoglobiinin suhteellinen osuus aktivaatioalueella kasvaa hermosolujen hapentarpeesta johtuen. Noin 4-6 sekunnin kuluttua aktivaation alusta saapuu kohdealueelle neurovaskulaarisen kytkennän aiheuttamana runsashappinen verivirta ja tämä näkyy BOLD-signaalin kuvaajassa happipitoisuuden jyrkkänä nousuna. Kuvaajan lopussa näkyy vielä noin 10 sekuntia aktivaation päättymisen jälkeen tapahtuva ärsykkeen jälkeinen alitus, koska kasvaneen verivirran seurauksena laajentuneet aktivaatioalueen laskimot eivät supistu välittömästi ja alueen happipitoisuus putoaa hetkeksi lähtötason alapuolelle. [10]

Rakenteellisessa magneettikuvantamisessa saadaan yhden toistoajan (TR) jälkeen kuva yksittäisestä osasta aivoja, jolloin koko aivojen kuvaamiseen kuluu aikaa useita minuutteja. Toiminnallisessa magneettikuvantamisessa on käytettävä nopeampaa kuvantamismenetelmää koko aivojen kuvaamiseen, jotta todellisten aivoaktivaatioiden havaitseminen olisi mielekästä. Eräs näistä on nimeltään echo-planar imaging (EPI) [1], jossa aivoihin lähetetään pulssisekvenssi. Yhdellä radiopulssilla saadaan kuvattua kokonainen leike ja purkamalla vastaanotettu resonanssipulssisignaalisekvenssi komponentteihin saadaan tarvittavat tiedot kaikista aivojen osista. EPI-menetelmä mahdollistaa aivoleikkeen kuvaamisen kokonaan noin 100 millisekunnissa. Koko aivojen kuvaamiseen kuluu aikaa normaalissa EPI:ssä leikkeiden määrästä riippuen tyypillisesti 2-3 sekuntia.

## 2.3 Rajoitteet

Funktionaalinen magneettikuvantaminen on hyvin laajalti käytetty kuvantamismenetelmä aivotutkimuksessa ympäri maailmaa. Se on kuitenkin kohdannut myös runsaasti arvostelua, sillä neuvovaskulaarisen kytkennän mekanisme ei ole vielä kyetty tarkasti selittämään. Aivoaktivaation havaitseminen BOLD-signaalista nojaa vahvasti oletukseen hemodynaamisen vasteen ja neuraalisen sähkötoiminnan miltei lineaarisesta korrelaatiosta. Tämä oletus on ainakin osittain kyseenalaistettavissa. Joissakin tilanteissa toisilla menetelmillä havaittua aivoaktivaatiota ei ole onnistuttu havaitsemaan funktionaalisella magneettikuvantamisella, ja toisaalta joissain toisissa tilanteissa on havaittu happipitoisuuden muutoksia fMRI-signaalissa, vaikkei neuroniaktivaatiota olekaan tapahtunut. [11] [12]

Hyvästä paikkaresoluutiosta huolimatta fMRI-menetelmällä saadulla mittauksella on huono aikaresoluutio. Kuten kappaleessa 2.2 todettiin, neuraalisen aktiivisuuden tarvitsema veri vaikuttaa erityisesti  $T_2^*$ -relaksaatioaikaan. MRI-kuvien painotus  $T_2^*$ -kontrastiin vaatii pitkää toistoaikaa TR, yleensä noin luokkaa 2 sekuntia. Aivojen kuvaamiseen kerran kokonaan kuluu aina toistoajan TR verran aikaa, joten tätä nopeampia aktivaatioita fMRI-menetelmällä ei pystytä havaitsemaan. Toisaalta veren virtauksen aiheuttamat muutokset magnetisaatioon ovat hitaita, mikä taas on hyvä fMRI:n kannalta, sillä signaalin muuttuessa hitaasti käytännön ongelmat hitaan näytteistystaajuuden takia ovat suhteellisesti pienempiä kuin nopeiden signaalien kanssa.

Vaikka fMRI mahdollistaa aktivaation havaitsemisen vokseleiksi kutsuttavien pienten tilavuusalkioiden tarkkuudella, pitää signaalimuutos havaittaessa ottaa myös huomioon samalla ajanhetkellä läheisissä tilavuuselementeissä tapahtuvat signaalimuutokset. Hermoimpulssista aiheutuva happirunas verivirta ohjautuu osittain myös aktivoituneita hermosoluja ympäröiviin verikanaviin. Tämän takia BOLD-signaalissa ärsyke näyttää aktivoivan suuremman aivoalueen kuin mitä todellisuudessa aktivoitui. [13]

Aivojen hemodynaamiikkaan ja mittaustuloksiin vaikuttavat todellisuudessa myös monet muut tekijät kuin neuraalinen aktiivisuus. Suurimmat virheet mittauksissa johtuvat yleensä pään pienestä liikkeestä mittauksen aikana, mitä kyllä pyritään minimoimaan mahdollisimman hyvillä mittaustulostuilla. Tämän lisäksi fMRI-skannerin magneettikentän suuruus ei pysy täysin vakiona. Ensinnäkin magneettikentän voimakkuus muuttuu ajan suhteen hitaasti ja toiseksi vastaanotetussa resonanssisignaalin kohinaa. Pieniä muutoksia BOLD-signaalissa aiheuttavat myös muun muassa hengitys sekä sydämenlyönnit, sillä ne vaikuttavat veren virtaukseen sekä happipitoisuuteen. Signaalin muutokset ovat melko heikkoja suhteessa kohinaan ja siksi useiden toistojen tekeminen sekä mittaustulosten keskiarvoistus ovat fMRI-mittauksissa lähes välttämättömiä. [14]

On tärkeää huomata, että fMRI-mittaustuloksiin vaikuttavat koehenkilöiden erilaiset ominaisuudet. Samaa tehtävää toimittavat hermoalueet sijaitsevat koehenkilöiden aivoissa hieman eri paikoissa. Myös hemodynaamisen vastefunktion tarkka muoto vaihtelee riippuen henkilöstä sekä myös samalla henkilöllä riippuen aivoalueesta. Kaikki edellä mainittu huomioon ottaen on fMRI-mittauksessa kiinnitettävä huomiota nimenomaan BOLD-signaalin suhteellisiin muutoksiin. Signaalin absoluuttiseen arvoon vaikuttavat niin monet tekijät, etteivät arvot sinänsä ole vertailukelpoisia eri koehenkilöiden välillä eivätkä edes saman koehenkilön kohdalla eri mittauskertojen välillä.

## 3 Menetelmät

### 3.1 Esikäsittely

Funktionaalissa magneettikuvantamisella saadut mittaukset esikäsitellään ennen tulosten tilastollista analyysiä. Esikäsitelyn tarkoituksena on vähentää muiden kuin kiinnostuksen kohteena olevien tekijöiden vaikutusta mittauksiin. Kausaalimallinnusta varten tehtävän esikäsitelyn vaiheet on esitetty kuvassa 4.

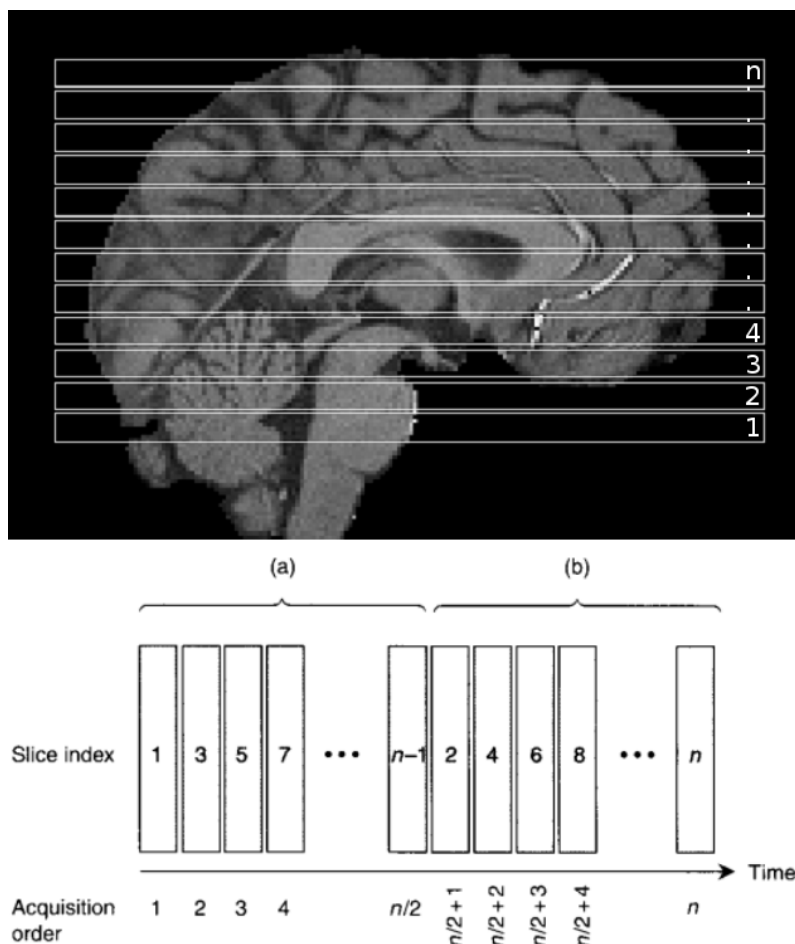


Kuva 4: Kausaalimallinnusta varten fMRI-mittauksille tehtävän esikäsitelyn perusvaiheet.

Kappaleessa 2.2 todettiin, että funktionaalissa magneettikuvantamisessa aivot saadaan kuvattua nopeasti lähettämällä MRI-laitteella sopiva pulssisekvenssi mittauskohteeseen. Yhden toistoajan TR aikana aivot kuvataan poikkileikkaus kerrallaan. Useimmat pulssisekvenssit käyttävät niin sanottua lomitettua kuvausta (interleaved slice acquisition). Lomitus tehdään, koska yksittäistä leikettä kuvatessa radiopulssi virittää jonkin verran myös vierekkäisten leikkeiden aluetta. Jotta tätä vaikutusta saataisiin vähennettyä, MRI-laite kuvaa ensin parittomien indeksien leikkeet ja sen jälkeen parillisten. Lomitettua kuvausta on havainnollistettu kuvassa 5.

Lomitetun kuvauksen takia vierekkäisten leikkeiden aikaero on  $TR/2$ , joka on melko pitkä suhteessa aivojen osien aktivaatiotapahtumiin. Lisäksi kausaalikytkentöjä voi olla etäistenkin alueiden välillä, jolloin pahimmassa tapauksessa aikaero voi olla melkein luokkaa TR. Otantaviiveen korjaamiseksi aivoleikkeiden aikasarjoille tehdään niin sanottu leikeaikakorjaus (slice acquisition time correction), jossa yksittäisen leikkeen aikasarjan kulkua interpoloidaan mittauspisteiden välissä käyttäen hyväksi tilassa vierekkäisten leikkeiden aikasarjoja. [1]

Seuraava vaihe esikäsitelyssä on kappaleessa 2.3 mainitun pään pienen liikehinnan korjaaminen. Mittausvalmisteluilla ei pystytä täysin välttämään pään millimetritasoisista liikettä ja siitä aiheutuukin todennäköisesti suurin häiriö mittauksiin. Liikekorjaus aloitetaan valitsemalla referenssikuvaksi yksi mittauksen aivokuvista. Referenssikuvaksi halutaan mahdollisimman keskimääräinen mittauskuva ja siksi se valitaan usein noin keskeltä aikasarjaa. Toisessa vaiheessa ensimmäiset mittauskuvat poistetaan analyysistä, sillä ensimmäisissä kuvissa signaalin voimakkuus on huomattavasti korkeampi kuin lopuissa kuvissa. Loput kuvat kohdennetaan referenssikuvan perusteella niin, että lopputuloksessa aivot näyttäisivät olevan kaikkina ajanhetkinä samassa asennossa.



Kuva 5: Lomitetun kuvauksen periaate. Vaiheessa (a) kuvataan parittomien indeksien leikkeet ja vaiheessa (b) parillisten. [15] [16]

Kahden ensimmäisen perusvaiheen jälkeen mittausten vokselit on kohdennettu keskenään eri ajanhetkille. Funktionaaliset mittaukset sisältävät kuitenkin hyvin vähän anatomista tietoa, koska mittaustaite on säädetty havaitsemaan aktivaatioiden muutoksia. Tämän takia toiminnallisen mittauksen kuvat on kohdennettava samasta koehenkilöstä otetun korkean resoluution anatomisen MRI-kuvan kanssa. Aivojen tarkka rakenne vaihtelee koehenkilöstä riippuen, joten ensimmäisen kohdennuksen jälkeen mittaukset on vielä kohdennettava johonkin standardiavaruuteen. Kohdennuksen jälkeen mittausten aivokuvilla on sama koko sekä muoto.

Esikäsittelyn viimeisenä vaiheena tehdään suodatus mittausten tiettyjen taajuuskomponenttien poistamiseksi. Suodatuksessa MRI-laitteesta aiheutuvan kohinan lisäksi poistetaan yleensä myös signaalin matalimmat ja korkeimmat taajuuskomponentit. Matalien taajuuskomponenttien suodattamisen syynä on se, että MRI-laitteesta aiheutuu hidasta signaalin vaellusta (scanner drift) eli signaalin pohjataso muuttuu mittauksen aikana aiheuttaen kohinaa varsinkin matalilla taajuuksilla. Lisäksi kiinnostavat aktivaatiomuutokset eivät näy matalilla taajuuksilla, joten ne voidaan turvallisesti poistaa tarkastelusta. Korkeiden taajuuksien poistamisen syynä

on hengittämisestä ja sydämenlyönnistä aiheutuva jaksollinen häiriö, joka ilmenee korkeilla taajuuksilla. [1]

## 3.2 Mallit

Aivoalueiden välisen kommunikaation syy-seuraussuhteita pyritään selvittämään kausaalimallinnuksen avulla. Seuraavaksi esitellään kolme funktionaalissa magneettikuvantamisessa käytettyä mallinnusmenetelmää: dynaaminen kausaalimallinnus, Granger-kausaalimallinnus sekä Bayes-verkkomenetelmät. Näistä viimeisin on vielä melko uusi menetelmä, joten sen käsittely jätetään esittelyn tasolle eikä sitä sisällytetä kappaleen 4 vertailuun.

### 3.2.1 Dynaaminen kausaalimallinnus

Dynaaminen kausaalimallinnus (dynamic causal modelling, DCM) on menetelmä, jossa pyritään löytämään systeemin dynamiikkaa mahdollisimman hyvin kuvaavan differentiaaliyhtälön parametrit bayesilaisen vertailun avulla. Aivoja pidetään epälineaarisenä systeeminä, joka toimii deterministisesti siihen kohdistettujen ärsykkeiden mukaan. Ärsyke saattaa joko vaikuttaa aivoalueeseen suoraan, tai se voi moduloida aivoalueiden välistä yhteyttä. [17]

Olkoon aivoalueista koostuvalla systeemillä  $m$  kappaletta syötteenä toimivia ärsykeitä. Dynaamisen kausaalimallin mukainen bilineaarinen differentiaaliyhtälö aivoalueiden aktivaatiomuutoksille on muotoa

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t), \theta) = Ax(t) + \sum_{j=1}^m u_j(t)B^{(j)}x(t) + Cu(t). \quad (1)$$

Yhtälössä (1) parametrit on jaettu kolmeen luokkaan,  $\theta \supset \{A, B, C\}$ . Matriisi  $A$  kuvaa aivoalueiden välisten pysyvien yhteyksien voimakkuutta, joka havaitaan kun syöte  $u(t)$  ei vaikuta systeemiin. Modulointimatriisit  $B$  kytkevät  $j$ :n syötteen vaikutukset aivoalueiden aktivaatioyhteyksien voimakkuuksiin eli kertovat miten syöte moduloi yhteyksiä. Viimeinen parametrimatriisi eli matriisi  $C$  edustaa syötteen suoraa vaikutusta aivoalueisiin.

Pohjimmiltaan DCM yrittää selittää miten aistein havaittava ärsyke aiheuttaa aivoissa hermoaktivaatioita, joita sitten pystytään mittaamaan funktionaalisen magneettikuvantamisen avulla. Todellisuudessa aktivaatiotiloja  $x(t)$  ei pystytä suoraan mittaamaan vaan MRI-laitteen avulla havaitaan verenvirtauksesta ja deoksihemoglobiinipitoisuudesta riippuva BOLD-signaali  $y(t)$ . Nämä kaksi liittyvät yhteen monimutkaisen neurovaskulaarisen kytkennän kautta, joten voidaan kirjoittaa

$$y(t) = g(x(t)) + X\beta + \epsilon, \quad (2)$$

missä  $g$  on funktio aktivaatioiden yhteydestä BOLD-signaalin,  $X$  kuvaa BOLD-signaalissa muista kuin aivoaktivaatiosta aiheutuvia vaikutuksia ja  $\epsilon$  on gaussinen kohinatermi. Kaikki dynaamista kausaalimallia varten estimoitavat parametrit koostuvat siis joukosta  $\vartheta \supseteq \{A, B, C, \beta\}$ . [18]

Parhaimman dynaamisen kausaalimallin löytämiseksi käytetään bayesilaista mallinvalintaa (bayesian model selection, BMS). Ensimmäisessä vaiheessa estimoidaan mallin tarvitsemat parametrit marginalisoimalla. Tehdään hypoteesi aivoalueiden välisistä aktivaatioyhteyksistä ja merkitään sitä kirjaimella  $m$ . Todennäköisyys, että tällä oletuksella havaitaan tehty mittaus  $y(t)$ , on

$$p(y(t)|m) = \int p(y(t)|\vartheta, m)p(\vartheta|m)d\vartheta. \quad (3)$$

Sijoitetaan yhtälön (3) marginaalijakauma Bayesin kaavaan, jolloin posteriorijakaumaksi saadaan

$$p(\vartheta|y(t), m) = \frac{p(y(t)|\vartheta, m)p(\vartheta|m)}{p(y(t)|m)}. \quad (4)$$

Toisessa vaiheessa malleja vertaillaan keskenään laskemalla yhtälön (3) avulla marginaalijakaumista kahden mallin välinen Bayes-tekijä (Bayes factor) [19]

$$BF_{i,j} = \frac{p(y(t)|m_i)}{p(y(t)|m_j)}, \quad (5)$$

joka kuvaa kuinka paljon mallin  $m_i$  todennäköisyys kasvaa enemmän kuin mallin  $m_j$ , kun havaitaan mittaus  $y(t)$ . Mikäli  $B_{ij} > 1$ , on datan  $y(t)$  perusteella malli  $i$  parempi kuin malli  $j$ , ja jos  $B_{ij} < 1$ , on malli  $j$  parempi. Bayes-tekijä kertoo, mikä malleista on paras, muttei ota kantaa löydetyn mallin uskottavuuteen. Tätä varten tarvitaan prioritietoa verkon rakenteesta.

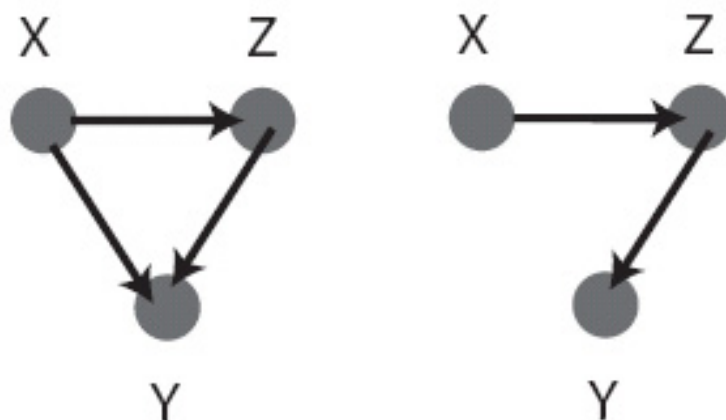
### 3.2.2 Granger-kausaalimallinnus

Nobel-palkittu taloustieteilijä Clive Granger esitti vuonna 1969 aikasarjojen kausaalisuuden testaamiseksi seuraavaa menetelmää. Olkoon lineaarisessa regressiomallissa kaksi satunnaismuuttujaa  $X_1$  ja  $X_2$ . Nyt

$$\begin{aligned} X_1(t) &= \sum_{j=1}^p A_{11,j}X_1(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{12,j}X_2(t-j) + \epsilon_1(t) \\ X_2(t) &= \sum_{j=1}^p A_{21,j}X_1(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{22,j}X_2(t-j) + \epsilon_2(t), \end{aligned} \quad (6)$$

missä  $p$  on autoregressiivisen prosessin aste, matriisi  $A$  koostuu mallin parametreista ja  $\epsilon_i(t)$ :t ovat aikasarjojen residuaaleja. Grangerin mukaan  $X_1$ :n aikasarja aiheuttaa  $X_2$ :n aikasarjan, jos  $X_1$ :n aikasarjan menneet arvot huomioon ottamalla voidaan vähentää  $X_2$ :n aikasarjan ennustevirhettä eli pienentää residuaalia  $\epsilon_2(t)$ . Toisin sanoen parametririvillä  $A_{21,j}$  on oltava oleellisesti nollasta eroavia lukuja. Tämän tyyppistä kausaalisuutta kutsutaan keksijänsä mukaan Granger-kausalisuudeksi (Granger causality), ja menetelmää on käytetty sen jälkeen runsaasti taloustieteellisissä tutkimuksissa. [20]

Granger-kausaalisuus voidaan yleistää koskemaan useampaakin kuin kahta muuttujaa. Olkoon lineaarisessa regressiomallissa satunnaismuuttujat  $X_1 \dots X_n$ , missä  $n > 2$ . Nyt  $X_1$ :n aikasarja aiheuttaa  $X_2$ :n aikasarjan, jos  $X_1$ :n aikasarjan menneet arvot huomioon ottamalla voidaan vähentää  $X_2$ :n aikasarjan ennustevirhettä kun myös satunnaismuuttujien  $X_3 \dots X_n$  aikasarjojen menneet arvot on otettu huomioon. Tämä yleistys on aivoaktivaatioiden kausaalisuustutkimisen kannalta välttämätöntä. Esimerkiksi Granger-kausaalisuuden tutkiminen vain pareittain ei paljastaisi kuvassa 6 esitetyn kahden systeemin olevan erilaisia, vaikka juuri tämänkaltaiset erot ovat hyvin kiinnostavia tehtäessä fMRI-mittauksille Granger-kausaalimallinnusta (Granger causal modelling, GCM).



Kuva 6: Kaksi systeemiä, joiden kytkentöjen välistä eroa ei voi havaita parikohtaisilla Granger-kausaalisuusanalyysillä. [21]

Sovellettaessa Granger-kausaalisuutta aikasarja-analyysissä on tehtävä kaksi vahvaa oletusta: tutkittavien aikasarjojen on oltava kovarianssi-stationaarisia ja selittävän regressiomallin on oltava lineaarinen. Näiden oletusten aiheuttamien rajoitteiden lieventämiseksi on nykyisin olemassa myös laajennettuja malleja. Eräs ratkaisu rajoiteongelmiin on pitää epälineaarista tai -kovarianssistationaarista aikasarjaa paikallisesti lineaarisena tai stationaarisenä. Jonkinlaisia laajennuksia on tehtävä aivoaktivaation kausaalianalysoinnin kohdalla, sillä, kuten aiemminkin on jo todettu, aivojen hermovälitysjärjestelmä on hyvin monimutkainen.

### 3.2.3 Bayes-verkkomenetelmät

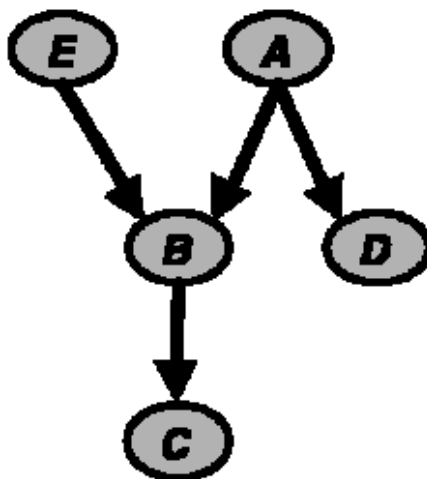
Bayes-verkkomenetelmät (bayesian net methods, BN) kuvaavat satunnaismuuttujajoukon  $X_1 \dots X_n$  yhteistodennäköisyysjakaumaa suunnatun syklittömän verkon (directed acyclic graph, DAG) avulla. Satunnaismuuttujat muodostavat verkon solmut, ja niiden välisiä riippuvuuksia kuvaaviin kaariin liitetään ehdolliset todennäköisyysjakaumat, jotka kuvaavat riippuvuuksien voimakkuuksia. Tarkasti ilmaistuna:

**Määritelmä 1. (Bayes-verkkomalli)** *Bayes-verkkomalli on pari  $(M, \theta)$ , missä  $M$  on syklitön suunnattu verkko, jonka solmut vastaavat ongelmakentän muuttujia, ja jonka topologia täyttää seuraavan ehdon: kukin muuttuja on ehdollisesti riippumaton kaikista muuttujista, jotka eivät ole muuttujan jälkeläisiä verkossa, annettuna muuttujan edeltäjät, ja muuttujan edeltäjien muodostama joukko on suppein muuttujajoukko, joka täyttää tämän ehdon. Parametrijoukon  $\theta$  muodostavat muotoa  $P(X|F(X))$  olevat ehdolliset todennäköisyydet, missä  $F(X)$  on muuttujan  $X$  edeltäjien joukko verkossa  $M$ . [22]*

Kun yhteistodennäköisyysjakaumaan sovelletaan ketjusääntöä ja otetaan huomioon määritelmä 1, saadaan

$$P(X_1 \dots X_n) = \prod_{i=1}^n P(X_i | X_{pa(i)}), \quad (7)$$

missä  $pa(i)$  on satunnaismuuttujan  $X_i$  edeltäjien indeksijoukko. Esimerkki Bayes-verkosta on esitetty kuvassa 7. Sovelletuna fMRI-mittausten tutkimiseen ehdolliset todennäköisyydet kuvaavat nyt aivoalueiden välisiä yhteyksiä, joten esimerkiksi aivoalueesta  $a_1$  aivoalueeseen  $a_2$  kulkevaa yhteyttä kuvaisi ehdollinen todennäköisyys  $P(a_2|a_1)$ .



Kuva 7: Esimerkki Bayes-verkosta. Soveltamalla yhä (7) saadaan  $P(A,B,C,D,E)=P(A)P(B|A,E)P(C|B)P(D|A)P(E)$ . [23]

Bayes-verkkomenetelmät eroavat toisistaan lähinnä tavalla millä verkon solmujen riippumattomuus määritetään toisistaan. Menetelmät voidaan jakaa kahteen pääluokkaan: muuttujien ehdollista riippumattomuutta testaaviin menetelmiin sekä pisteytysperusteisiin menetelmiin. Ehdollista riippumattomuutta testaavissa menetelmissä muuttujat käyvät läpi riippumattomuustestejä, jonka jälkeen muodostetaan verkko kuvaamaan mahdollisimman hyvin näiden testien tuloksia. Pisteytysperusteisissä menetelmissä ensin erityinen pistefunktio arvottaa verkkoja sen perusteella miten



hyvin ne kuvaavat saatuja mittaustuloksia ja sitten algoritmi etsii verkon jolla on paras pistefunktion arvo. [24]

Aiemmin esitelty dynaaminen kausaalimallinnus on luonteeltaan varmistava menetelmä. Ennen analyysiä on oltava jokin priorimalli verkon rakenteesta, minkä jälkeen voidaan vasta tutkia yhteyksien voimakkuutta. Monet priorimallit onkin jouduttu selvittämään apinoille tehdyistä kokeista, minkä takia mallit eivät ole suoraan käyttökelpoisia. Bayes-verkkomenetelmät eivät vaadi toimiakseen priorimallia, sillä ne etsivät verkon rakennetta suoraan mittaustuloksista Granger-kausaalimallinnuksen tapaan. [25]

## 4 Vertailu

Dynaaminen kausaalimallinnus yrittää mallintaa miten aktivaatioon jollakin aivoalueella vaikuttaa aktivaatio jollakin toisella alueella. Tämän tyyppistä alueiden välistä yhteyttä kutsutaan efektiiviseksi yhteyslinkiksi (effective connectivity), jossa informaatio virtaa systeemissä siihen syötteen muodossa tulleen häiriön seurauksena ja muuten systeemi pysyy tasapainotilassa. Granger-kausaalimallinnus taas testaa aivoalueiden aktiivisuuden aikasarjoja ja pyrkii niiden välisiä korrelaatioita tutkimalla löytämään kausaalikytkentöjä. Yhteydet ovat tällöin tyypiltään toiminnallisia yhteyslinkkejä (functional connectivity) ja niiden luonne on puhtaasti tilastollinen, sillä alueiden väliset yhteydetsaattavat hyvinkin olla epäsuoria.

Esitettyjen kahden kausaalimallin olennaisin ero on niiden keskenään erilainen suhtautuminen aivoaktivaation lähteeseen. DCM-verkko kytkee koehenkilön havainnoiman ärsyksen muutokseen BOLD-signaalissa siinä kohdassa aivoja, jossa ärsyksen informaation prosessointi aloitetaan. Tämän jälkeen informaatio virtaa aivoalueesta toiseen jatkoprosessoinnin seurauksena. GCM-verkkossa sen sijaan ei ole millään tavalla määritelty ulkoista häiriönaiheuttajaa. fMRI-signaali oletetaan stationaariseksi ja sen muutokset seuraavat satunnaisista vaihteluista. DCM on siis menetelmänä hyvin mallipohjainen ja monimutkainen, kun taas GCM pyrkii olemaan yleisluontoinen ja yksinkertainen.

Kausaalimenetelmien monimutkaisuuseroa kuvaa hyvin myös niiden matemaattinen muoto. DCM pyrkii sovittamaan differentiaaliyhtälön kuvaamaan aivoverkkoa, kun taas GCM olettaa yleisesti verkon solmujen tilastollisen riippuvuuden olevan lineaarista. Monimutkaisuus ei kuitenkaan välttämättä tee DCM-verkosta todemmukaisempaa kuin GCM-verkosta. Monimutkaisen syötteen aiheuttamia aktivaatiomuutoksia ei pystytä havaitsemaan tarkasti johtuen fMRI-kuvantamisen huonosta aikaresoluutiosta, joten DCM-tuloksista ei voida olla varmoja vaikka malli sisältääkin hemodynaamiikan ja mittauksen mallintamisen. Esimerkiksi ilmeiden kautta välitetyn informaation prosessointiverkkoa aivoissa on onnistuttu kartoittamaan menestyksekkäästi käyttäen menetelmänä nimenomaan kaksien aivojen välistä Granger-kausalisuusmallinnusta [26].

Malliriippuvuusero menetelmien välillä sisältää molemmille sekä hyviä että huonoja puolia. Mallipohjainen DCM vertailee eri mallien paremmuuksia tehdyn mittauksen näkökulmasta, jolloin parhaimman mallin parametreille voidaan antaa biologista tulkintaa. GCM taas vertailee eri malleja riippuen siitä onko joidenkin verkon solmujen välillä tilastollista riippuvuutta vai ei. Mallin regressiokertoimille ei kuitenkaan voi antaa biologista tulkintaa esimerkiksi kytkentöjen voimakkuuksista. Toisaalta, kuten Bayes-verkkomenetelmien esittelyn yhteydessä todettiin, DCM tarvitsee rakennemallin prioritietona etukäteen. Tämän takia varsinaiset DCM-sovellukset ovat jääneet melko harvinaisiksi ja niillä on enemmänkin varmennettu aiemmin havaittua tietoa kuin löydetty uutta. Suurten malliavaruuksien vertailu asettaa paljon haasteita, vaikkakin uusimmat laajennukset DCM-menetelmässä ovat tehostaneet tätä vertailua. [27]

Taulukkoon 1 on koottu kausaalimallinnusmenetelmien merkittävimmät yhtäläisyydet ja erot. DCM on kaiken kaikkiaan todella tarkasti kartoittava menetelmä,

mikäli meillä on hyvät tiedot anatomisesta rakenteesta ja mittauksen aikaresoluution sekä syötteen monimutkaisuuden välinen suhde on riittävän hyvä. Jos taas näitä edellytyksiä ei pystytä riittävässä määrin täyttämään, saattaa GCM kuitenkin kyetä kartoittamaan aivoalueiden yhteyksiä. Tällöin on kuitenkin muistettava tarkistaa, että saatu GCM-verkko on yksinkertaisuudessaan mielekäs suhteessa tutkittavan asian monimutkaisuuteen.

Taulukko 1: Kausaalimallinnusmenetelmien yhtäläisyyksien ja erojen vertailu. [28]

	DCM	GCM
<b>Yhtäläisyydet</b>		
Aikasarja-analyysin monimuuttujamenetelmä	Kyllä	Kyllä
Mallintaa suunnattua kytkentää	Kyllä	Kyllä
Malleilla on biologinen tulkinta	Kyllä	Kyllä
<b>Erot</b>		
Kausaalisuuspäätelmät satunnaisten vaihteluitten perusteella	Ei	Kyllä
Kausaalisuuspäätelmät säätöteorian perusteella	Kyllä	Ei
Vaatii tunnetun syötteen	Kyllä	Ei
Vaatii yleisesti tilastollisten riippuvuuksien olevan lineaarisia	Ei	Kyllä
Vaatii aikasarjan stationaarisuutta	Ei	Kyllä
Vaatii tunnetun priorimallin anatomisesta rakenteesta	Kyllä	Ei
Mallintaa systeemin tasapainotilan	Kyllä	Ei
Mallintaa epälineaarisia kytkentöjä	Kyllä	Ei, paitsi laajennettuna
Mallin parametreilla on biologinen tulkinta	Kyllä	Ei

## 5 Johtopäätökset

Nykypäivän kuvantamismenetelmät kuten fMRI ovat lisänneet tietoutta ihmisaivojen rakenteesta runsaasti. Mittaustavat perustuvat aivoaktivaatioiden epäsuoriin havaitsemistapoihin nojaaviin innovaatioihin. Funktionaalisen magneettikuvantamisen tapauksessa merkittävin ilmiö on veren hemoglobiinin magneettisen susceptiivisuuden vaihtelut. Magneettikentillä mitattava BOLD-signaali ja sen yhteys aivoaktivaatioihin neurovaskulaarisen kytkennän kautta on ollut mullistava keksintö ennen kaikkea tehden tarkoista mittauksista eettisesti mahdollisia. Paikkaresoluutiollisesti yhtä tarkkojen mittausten tekeminen on muilla menetelmillä hyvin paljon vaikeampaa, ellei jopa mahdotonta. Nopeat toiminnot aivoissa pystytään havaitsemaan toiminnallisessa magneettikuvanvamisessa käyttäen hyväksi esimerkiksi EPI-pulssisekvenssejä.

Laitteiston kehityksen lisäksi myös tutkimushaasteet ovat oleellisesti kasvaneet, kun yritetään mallintaa aina vain tarkemmin luonnollisen toiminnan mekanismeja. Liikkuminen aistien varassa, työtehon kasvattaminen keskittymällä tai mielikuvien avulla ongelmien ratkaisu ovat vain esimerkkejä yksinkertaisilta kuulostavista jokapäiväisistä toimista, joiden taustalla on kuitenkin hyvin monimutkaisia prosesseja aivoissa. Yleispätevää kartoitusta vaikeuttaa osaltaan myös ihmisten erilaisista ominaisuuksista johtuvat anatomiset rakenteet. Tiettyjä asioita käsittelevät aivo-osiot saattavat olla ihmisillä keskenään hieman eri paikoissa, ja lisäksi aivot ovat kooltaan myös luonnollisesti keskenään erikokoisia. Aivojen muoto ja koko eri koehenkilöiden välillä tuottaa kartoitukseen suuret haasteet. Lisäksi ihmiset voivat tehdä tai ajatella asiat eri tavalla, jolloin sama ärsyke saattaa koehenkilöstä riippuen johtaa erilaisten aivoverkoston käytön.

Dynaaminen kausaalimallinnus sekä Granger-kausaalimallinnus ovat osoittautuneet lupaaviksi työkaluiksi edesauttamaan ihmisaiverkon kartoitusprosessia. Yleisesti ottaen molemmilla malleilla on etunsa ja haasteensa. Tosielämän tapahtumien, kuten vaikkapa elokuvan katselemisen, aivoissa aiheuttamien prosessien tutkiminen vaatii monimutkaisia koejärjestelyjä. Monimutkaisuus tekee tutkimuksesta hyvin riippuvaista koehenkilön kokemasta syötteestä, mutta toisaalta fMRI-laitteella mitaaminen asettaa myös rajoituksia monimutkaisten mallien muodostamiselle. DCM sekä GCM ovat kuitenkin osoittautuneet joissakin tutkimuksissa hyvin toimiviksi menetelmiksi. Molemmille on kehitetty myös laajennuksia, joilla on pyritty ratkaisuun menetelmien rajoitteista aiheutuvia ongelmia. Myös uudemmilla menetelmillä, kuten Bayes-verkoilla, saaduilla tuloksilla voidaan edesauttaa DCM- ja GCM-analyysillä saatujen tulosten oikeellisuuden varmentamista.

Selvää on, ettei aivojen kartoitustutkimus ole saapunut vielä tiensä päähän. Tässä työssä kuvatut kausaalimallit on otettu käyttöön aivotutkimuksessa vasta 2000-luvun alkupuolella. Sekä kuvantamismenetelmien että analyysityökalujen kehittyminen avaa jatkuvasti uusia ovia neurotieteiden alalla. Rationaalisten toimintojen selvittämisen jälkeen haasteita tuovat varmasti vieläkin monimutkaisempien asioiden kuten esimerkiksi se, miten tietoisuuden aivomekanismit toimivat.

## Viitteet

- [1] Scott A Huettel, Allen W Song, and Gregory McCarthy. Functional magnetic resonance imaging. 2004.
- [2] Aalto-yliopiston Advanced Magnetic Imaging -keskuksen (AMI) kotisivut. <http://ami.aalto.fi/fi/>, maaliskuu 2013.
- [3] Joseph B Mandeville and Bruce R Rosen. Functional MRI. *Brain Mapping: The Methods, 2nd edition*, pages 315–349.
- [4] Nikos K Logothetis and Brian A Wandell. Interpreting the BOLD signal. *Annu. Rev. Physiol.*, 66:735–769, 2004.
- [5] Rochester Institute of Technology (RIT) Chester F. Carlson Center for Imaging Science (CIS) kotisivut. <http://www.rit.edu/>, maaliskuu 2013.
- [6] Costantino Iadecola. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer’s disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(5):347–360, 2004.
- [7] Linus Pauling and Charles D Coryell. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 22(4):210, 1936.
- [8] Seiji Ogawa, Tso-Ming Lee, Asha S Nayak, and Paul Glynn. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic resonance in medicine*, 14(1):68–78, 1990.
- [9] UK Medical Research Council (MRC) Cognition and Brain Sciences Unit (CBU) methods wiki. <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/>, maaliskuu 2013.
- [10] Richard B Buxton, Kāmil Uludag, David J Dubowitz, and Thomas T Liu. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*, 23(Suppl 1):S220–S233, 2004.
- [11] Yevgeniy B Sirotnin and Aniruddha Das. Anticipatory haemodynamic signals in sensory cortex not predicted by local neuronal activity. *Nature*, 457(7228):475–479, 2009.
- [12] Nikos K Logothetis. The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *The Journal of Neuroscience*, 23(10):3963–3971, 2003.
- [13] David Attwell and Costantino Iadecola. The neural basis of functional brain imaging signals. *TRENDS in Neurosciences*, 25(12):621–625, 2002.
- [14] T Krings, MHT Reinges, S Erberich, S Kemeny, V Rohde, U Spetzger, M Korinth, K Willmes, JM Gilsbach, and A Thron. Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(6):749–760, 2001.

- [15] Neurometrika kotisivut. <http://neurometrika.org/>, maaliskuu 2013.
- [16] Matt A Bernstein, Kevin F King, and Xiaohong Joe Zhou. *Handbook of MRI pulse sequences*. Academic Press, 2004.
- [17] Karl J Friston, Lee Harrison, Will Penny, et al. Dynamic causal modelling. *Neuroimage*, 19(4):1273–1302, 2003.
- [18] Will D Penny, KE Stephan, A Mechelli, KJ Friston, et al. Comparing dynamic causal models. *NeuroImage*, 22(3):1157–1172, 2004.
- [19] Robert E Kass and Adrian E Raftery. Bayes factors. *Journal of the american statistical association*, 90(430):773–795, 1995.
- [20] Clive WJ Granger. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica: Journal of the Econometric Society*, pages 424–438, 1969.
- [21] Mingzhou Ding, Yonghong Chen, and Steven L Bressler. Granger Causality: Basic Theory and Application to Neuroscience. *Handbook of time series analysis*, page 437, 2006.
- [22] Petri Myllymäki and Henry Tirri. *Bayes-verkkojen mahdollisuudet*. Tekes, 1998.
- [23] Nir Friedman, Michal Linial, Iftach Nachman, and Dana Pe’er. Using Bayesian networks to analyze expression data. *Journal of computational biology*, 7(3-4):601–620, 2000.
- [24] Fadhl M Al-Akwaa and Mohammed M Alkhawlan. Comparison of the Bayesian Network Structure Learning Algorithms. *International Journal of Advanced Research in Computer Science and Software Engineering*, 2(3):404–408, 2012.
- [25] Xuebin Zheng and Jagath C Raandpakse. Learning functional structure from fMR images. *Neuroimage*, 31(4):1601–1613, 2006.
- [26] Marleen B Schippers, Alard Roebroek, Remco Renken, Luca Nanetti, and Christian Keysers. Mapping the information flow from one brain to another during gestural communication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(20):9388–9393, 2010.
- [27] Karl J Friston, Baojuan Li, Jean Daunizeau, and Klaas E Stephan. Network discovery with DCM. *Neuroimage*, 56(3):1202–1221, 2011.
- [28] Karl Friston. Causal modelling and brain connectivity in functional magnetic resonance imaging. *PLoS biology*, 7(2):220–225, 2009.