



TIETO- JA SÄHKÖTEKNIIKAN TIEDEKUNTA

**Risto Salminen**

**TOIMINNALLISEN KYTKENNÄLLISYYDEN  
MITTARIT AIVOSÄHKÖKÄYRISTÄ  
ANESTESIAN AIKANA**

Kandidaatintyö  
Tietotekniikan tutkinto-ohjelma  
Helmikuu 2021

Salminen R. (2021) Toiminnallisen kytkennällisyyden mittarit aivosähkökäyristä anestesian aikana. Oulun yliopisto, Tietotekniikan tutkinto-ohjelma, 47 s.

## TIIVISTELMÄ

Toiminnallisen kytkennällisyyden mittaaminen perustuu aivojen eri osista mitattujen signaalien tai tapahtumien tilastolliseen riippuvuuteen toisistaan. Aivosähkökäyriä saadaan aikaan mittaamalla aivosolujen toimiessaan tuottamien sähköisten potentiaalien muutoksia ajan suhteen eri puolilta aivoja. Aivosähkökäyriä kutsutaan myös elektroencefalogrammiksi. Niitä voidaan helposti mitata aivojen ulkopuolelta ihon pinnalta. Toiminnallista kytkennällisyyttä voidaan mitata muun muassa aivosähkökäyristä. Anestesia on tila, jossa kohde ei pysty havaitsemaan tai tuntemaan mitään. Usein se saadaan aikaan jonkin aineen avulla hallitusti. Anestesia on siis hallittu tapa saada aivot johonkin muuhun tilaan kuin missä ne ovat hereilläolon aikana. Anestesiaa käytetään hyvin yleisesti potilaan saattamiseksi tiedottomaan tilaan lääketieteellisten toimenpiteiden aikana.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tutkia, minkälaisia menetelmiä tällä hetkellä käytetään toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseksi aivosähkökäyristä anestesian aikana. Anestesian avulla tapahtuva aivojen hallittu siirtäminen tilasta toiseen mahdollistaa aivojen toiminnan vertailun eri tiloissa, mikä on olennaista toiminnallisen kytkennällisyyden tutkimiseksi. Näin ollen kyseinen yhdistelmä on kiinnostava tutkimuskohde. Lähdeaineistona on käytetty varsin laajaa julkaistujen tutkimusten joukkoa työn aiheeseen liittyen. Katsauksessa esitellään ensin taustatietoa aiheen ymmärtämiseksi ja sitten syvennyttään varsin laajaan ja kirjavaan joukkoon menetelmiä.

Tutkimusten perusteella tavoitteena on ymmärtää aivojen toimintaa eri tietoisuuden tiloissa. Käytännössä tätä ymmärrystä sovelletaan ainakin anestesian syvyyden mittarien kehittämisessä lääketieteellisiin tarkoituksiin leikkauspotilaan turvallisuuden ja toimenpiteestä toipumisen varmistamiseksi. Menetelmissä ollaan siirrytty kohtalaisen yksinkertaisista signaalien tilastollisen riippuvuuden tarkasteluun perustuvista menetelmistä epälineaarisiin menetelmiin, kytkennällisyyden monimuotoisuuden tarkasteluun ja toiminnallisten verkkojen rakenteen tarkasteluun.

Avainsanat: elektroencefalogrammi, EEG, kirjallisuuskatsaus, tietoisuus, entropia, verkon uudelleenkonfiguraatio.

**Salminen R. (2021) Functional connectivity measures from the EEG during anaesthesia.** University of Oulu, Degree Programme in Computer Science and Engineering, 47 p.

## **ABSTRACT**

**Functional connectivity measures are based on the statistical dependence of signals or events measured from different parts of the brain. Electroencephalogram measures the temporal evolution of the electrical potentials, produced by the brain neurons, from different parts of the brain. Electroencephalogram can be easily measured from outside the brain, on top of the skin. Functional connectivity can be measured amongst others from that. Anaesthesia is a state in which the target is not able to observe or feel anything. Usually it is induced with some anaesthetic agent in a controlled manner. Anaesthesia is therefore a controlled way to get the brain to some other state from the state in which it is during wakefulness. Anaesthesia is commonly used to get the patient into an unconscious state during medical operations.**

**The purpose of this literature review is to research what kind of methods are currently used to measure functional connectivity from electroencephalogram data during anaesthesia. The controlled transition of the brain from a state to another with anaesthesia makes it possible to compare the functionality of the brain in different states, which is vital for researching functional connectivity. Therefore this combination is an interesting target for research. A rather large group of research publications relating to the topic of this thesis has been used as the source material. The review first introduces some background information for understanding the topic and then concentrates on a rather large variety of methods.**

**Based on the research, the purpose is to understand the workings of the brain in different states of consciousness. In practice this understanding is applied at least when developing measures of the depth of anaesthesia for medical purposes, to ensure the safety and proper recovery from the operation of a patient. The focus in the methods has been shifted from relatively simple methods based on observing the statistical dependency between signals to nonlinear methods, observing the diversity of connectivity, and observing the structure of functional networks.**

**Keywords: electroencephalogram, EEG, literature review, consciousness, entropy, network reconfiguration.**

# SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	
ABSTRACT	
SISÄLLYSLUETTELO	
ALKULAUSE	
LYHENTEIDEN JA MERKKIEN SELITYKSET	
1. JOHDANTO	7
2. TAUSTATIETOA	10
2.1. Tietoisuuden tiloja .....	10
2.2. Anesteettisia aineita .....	11
2.3. Aivojen alueita .....	13
2.4. Kohderyhmiä .....	14
2.5. Tuloksia .....	14
2.6. Työkaluja .....	15
3. MENETELMIÄ	17
3.1. Esikäsittelymenetelmiä .....	18
3.2. Graafiteoreettisia menetelmiä .....	18
3.3. Informaatioteoreettisia menetelmiä .....	21
3.4. Muita menetelmiä .....	24
4. POHDINTAA	30
4.1. Menetelmien kehittämisestä ja soveltamisesta .....	30
4.2. Mielenkiintoisia huomioita .....	32
4.3. Ajatuksia työn tekemisestä .....	33
4.4. Rajoitteita .....	36
5. YHTEENVETO	38
6. VIITTEET	39

## **ALKULAUSE**

Tämän kandidaatintyön aiheeseen tutustuminen ja työn kirjoittaminen laajahkon lähdeaineiston pohjalta oli siinä määrin kiinnostavaa ja antoisaa, että työn valmistumiseen johtanut prosessi muodostui lopulta sangen pitkälliseksi. Haluan kiittää dosentti Jukka Kortelaista mielenkiintoisen aiheen tarjoamisesta ja työni ohjaamisesta. Haluan myös kiittää remodilaisia kannustamisesta. Viimeiseksi haluan kiittää perhettäni ainaisesta ja väsymättömästä tuesta ja kannustamisesta.

Oulussa 2. helmikuuta 2021

Risto Salminen

## LYHENTEIDEN JA MERKKIEN SELITYKSET

ANOVA	varianssin analyysi
ApEn	arvioitu entropia
BIS	kaksispektrinen indeksi
BOLD	veren happipitoisuudesta riippuva
DCM	dynaaminen kausaalinen mallinnus
DOI	digitaalinen objektitunniste
DTF	suunnatut siirtofunktiot
ECoG	elektrokortikogrammi
EEG	elektroenkefalogrammi
EMA	kehittyvän kartan menetelmä
ERPCOH	tapahtumaan yhteydessä oleva vaihekoherenssi
ERR	ellipsin sädesuhde
GABA	gamma-aminobutyrynen happo
GC	Grangerin kausaaliteetti
ICA	riippumattomien komponenttien analyysi
LFP	paikallinen kenttäpotentiaali
LME	lineaarinen sekoittuneiden vaikutusten malli
LMM	lineaarinen sekoittunut malli
LORETA	matalaerottelukykyinen elektromagneettinen tomografia
MST	pienin laajeneva puu
NMDA	N-metyyli-D-aspartaatti
NREM	perusuni
NSTE	normalisoitu symbolinen siirtoentropia
PAC	vaihe-amplitudikytkäytyminen
PLE	vaihejättöentropia
PLI	vaihejättöindeksi
PLV	vaihelukkiutuvuus
PTE	vaihesiirtoentropia
PeEn	permutaatioentropia
REM	vilkeuni
SAPD	avaruudellinen analyttinen vaihe-ero
SCD	merkittävä virran tiheys
SCS	merkittävä virran hajonta
SPMI	standardoitu permutoitu yhteinen informaatio
STE	symbolinen siirtoentropia
SnPM	tilastollinen parametrivapaa sijoitus
dPLI	suunnattu vaihejättöindeksi
fMRI	toiminnallinen magneettiresonanssikuvaus
wPLI	painotettu vaihejättöindeksi

## 1. JOHDANTO

Ensimmäinen tämän työn kolmesta kulmakivestä on toiminnallinen kytkennällisyys. Toiminnallinen kytkennällisyys mittaa aivojen eri osista mitattujen signaalien tai tapahtumien tilastollista riippuvuutta toisistaan ajallisesti [1], [2], [3], [4], [5]. Yksinkertaistettuna sen avulla mitataan, kuinka aivojen eri osat ovat yhteydessä toisiinsa [6], [4], [5]. Toinen kytkennällisyyden muoto on efektiivinen kytkennällisyys, joka selittää kausaalisia suhteita mitattuja signaaleita tuottavissa, aivojen sisään mallinnetuissa, signaaleissa [2], [7], [6], [5]. Signaalien mallintamista aivojen sisälle aivojen pinnalta mitattujen signaalien perusteella kutsutaan lähteen mallintamiseksi [8], [2], [7], [9], [10], [11], [12]. Toisin sanoen efektiivisellä kytkennällisyydellä tarkoitetaan yhden neuraalisen järjestelmän vaikutusta toiseen neuraaliseen järjestelmään suorasti tai epäsuorasti [1]. Toiminnallinen kytkennällisyys on toisaalta näistä kahdesta olennaisempi, sillä efektiivinen kytkennällisyys pystytään sopivan mallin avulla johtamaan toiminnallisesta kytkennällisyydestä [1]. Tietyllä tapaa siis efektiivisen kytkennällisyyden tutkimisen voidaan tulkita olevan pohjimmiltaan toiminnallisen kytkennällisyyden tutkimista. Tässä työssä ei kuitenkaan tutkita efektiivistä kytkennällisyyttä, vaikka ainakin joissain tutkimuksissa tutkitaankin sekä toiminnallista että efektiivistä kytkennällisyyttä rinnakkain, toinen toistaan täydentäen, laajan käsityksen saamiseksi tutkittavasta asiasta. Aivojen toiminnallista kytkennällisyyttä voidaan mitata ainakin aivosähkökäyristä eli elektroenkefalogrammista, johon usein viitataan lyhenteen EEG avulla. Toinen hyvin yleinen ja ilmeisesti ainakin aiemmin varsin olennainen tapa toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen on veren happipitoisuudesta riippuvien signaalien mittaaminen toiminnallisen magneettiresonanssikuvauksen avulla [13], [14], [15], [16]. Ilmaisuuksien *veren happipitoisuudesta riippuva* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *blood oxygen level dependent*, johon usein viitataan lyhenteen BOLD avulla. Ilmaisuuksien *toiminnallinen magneettiresonanssikuvauks* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *functional magnetic resonance imaging*, johon usein viitataan lyhenteen fMRI avulla. Magneettiresonanssikuvauksen avulla tapahtuva toiminnallisen kytkennällisyyden tutkiminen vaikuttaa oikeastaan olevan käytännössä lähes yhtä yleistä kuin elektroenkefalogrammin avulla tapahtuva tutkiminen. Magneettiresonanssikuvauksen toteuttamiseen tarvittava laitteisto on kuitenkin huomattavasti monimutkaisempi kuin elektroenkefalogrammin mittaamiseen tarvittava laitteisto [15], [14], [16]. Toisaalta magneettiresonanssikuvauksen tilallinen erottelukyky on parempi kuin elektroenkefalogrammilla, sillä sen avulla saadaan kuvia koko aivojen tilavuudelta [15].

Tämän työn toisen kulmakiven muodostavat aivosähkökäyrät eli elektroenkefalogrammi. Niistä voidaan mitata aivojen toiminnallista kytkennällisyyttä, koska ne ovat aivoista mitattavia sähköisiä signaaleja, joita aivosolut tuottavat toimiessaan [17 s. 34], [18]. Yleisimmin aivosähkökäyriä mitataan pääkallon pinnalta ihon päältä yhden tai useamman sähköisen potentiaalin muutoksia havaitsevan elektrodin avulla [19 s. 122], [18], [4]. Elektrodien tuottamaa analogista tietoa voidaan joko hyödyntää sellaisenaan tai vaikkapa muuntaa digitaaliseksi tavanomaisin digitaali-analogi-muuntimen keinoin näytteistämällä signaalia. Digitaalisen signaalin hyödyntäminen onkin sitten jo helpompaa, koska sen tallentaminen tietokoneelle on mahdollista, mikä vuorostaan mahdollistaa sen käsittelyn ja tutkimisen

tietokoneohjelmien avulla [20]. Elektrokortikogrammi on nimitys aivosähkökäyrien mittaamiselle aivojen pinnalle, kallon sisäpuolelle, sijoitetulla ja usein riveiksi ja sarakkeiksi järjestetyllä joukolla elektrodeja [21], [18], [10]. Elektrokortikogrammiin viitataan usein lyhenteen ECoG avulla. Paikalliset kenttäpotentiaalit on nimitys aivosähkökäyrien mittaamiselle aivoista pintaa syvemmältä pienten elektrodien tai istutettujen implanttien avulla [18], [22], [23], [24], [25]. Ilmaisuuksena *paikallinen kenttäpotentiaali* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *local field potential*, johon usein viitataan lyhenteen LFP avulla. Molemmat menetelmät vaativat jonkinlaisen leikkauksen elektrodien asentamiseksi [21], [18], [23], [10]. Myös näin mitatuista aivosähkökäyristä voidaan mitata aivojen sekä toiminnallista että efektiivistä kytkennällisyyttä [23], [10]. Ainakin elektrokortikogrammin avulla voidaan verrata lähdemallinnettuja elektroenkefalogrammisignaaleja ja todellisia aivojen sisässä kulkevia signaaleja [10]. Toisaalta elektrokortikogrammin elektroditkin ovat vain aivojen pinnalla, mutta kuitenkin lähempänä aivoja kuin ihon pinnalla olevat elektroenkefalogrammielektrodit [21]. Näin ollen voisi ajatella, että paikallisten kenttäpotentiaalien avulla voitaisiin vielä paremmin tarkistaa lähdemallinnuksen tuloksia, mutta menetelmän vaatimien elektrodien istuttaminen on tietysti vielä paljon harvinaisempaa [18] kuin elektrokortikogrammin käyttäminen, joka sekin on elektroenkefalogrammiin verrattuna työläämpi ja siten harvinaisemmin käytetty menetelmä [10]. Tässä työssä kuitenkin keskitytään pääasiallisesti aivojen pinnalta mitattuihin aivosähkökäyriin.

Tämän työn kolmas ja viimeinen kulmakivi on anestesia, ehkäpä kansanomaisemmin ilmaistuna nukutus. Anestesian tunnettu historia alkaa vuodesta 1846, jolloin eetterillä aikaansaatuva anestesia esiteltiin [6]. Toisaalta anestesian historia käsitteenä alkaa vuodesta 1847, jolloin Oliver Wendell Holmes ensimmäisen kerran ehdotti käsitettä anestesia käytettäväksi kuvaamaan tilaa, jossa leikkauspotilaat ovat eetterin vaikutuksen alaisena [26]. Anestesian vaikutusmekanismia ei silti vieläkään tunneta kovin hyvin [27], [28], [29], [30], [31], vaikka anestesiaa onkin käytetty lääketieteellisissä yhteyksissä jo yli 170 vuotta [32], [29]. Holmes nimenomaisesti tarkoitti tätä käsitettä käytettävän kuvaamaan tilaa, jossa potilas ei pysty havaitsemaan tai tuntemaan mitään, eikä siis varsinaisesti tilaa, jossa potilas ei ole tietoinen tai tajuissaan [26]. Toisin sanoen, jo alusta alkaen on ajateltu, että tietoisena oleminen on eri asia kuin ympäristönsä havainnointi tai tuntoaistin toimivuus [26]. Usein kuitenkin anestesian vaikutuksia käsiteltäessä päädytään tutkimaan nimenomaan vaikutuksia tietoisuuteen [30], [26]. Toisin sanoen, usein siis päädytään olemaan ristiriidassa anestesian alkuperäisen määrittelyn kanssa. Anestesia aikaansaadaan jonkin anesteettisen aineen, kuten varsin yleisesti propofolin, avulla [2], [33], [29]. Sopivalla anesteettisen aineen annostelulla voidaan vaikuttaa anestesian syvyyteen [34]. Anestesiaa käytetään hyvin yleisesti erilaisten leikkausten yhteydessä. Tällöin potilas pysyy paikoillaan ja tarkoituksena on, että hänelle ei jäisi mitään muistikuvia leikkauksesta [35]. Anestesian aikana kuitenkin saattaa syntyä muistitapahtumia [36], [35]. Etenkin jos anesteettista ainetta annostellaan liian vähän, potilas voi olla leikkauksen aikana sisäisesti tietoinen [35], [37], [6], [26] ja jopa tuntea kipua [37], [27], mikä voi olla erityisen traumaattista [35], [37], [27]. Myös liian syvään anestesiaan päätyminen voi aiheuttaa hankaluuksia potilaalle [35], [3], [38], [39], [40], [41].



Toiminnallisen kytkennällisyyden tutkiminen ja mittaaminen on nykyisen tiedon valossa hyvä tapa pyrkiä ymmärtämään aivojen toimintaa. Elektroenkefalogrammi vuorostaan on helposti käytettävä ja hyödynnettävä tapa mitata jonkinlaisia signaaleja aivoista. Aivojen toiminnan ymmärtämiseksi ehkäpä toimivin tapa on tutkia aivojen toiminnan eroavaisuuksia eri tilojen välillä. Ihmiselle kaikista luontaisin hereilläolosta eroava aivojen tila on uni [42], [32], [4]. Kuitenkin unesta palautuminen tapahtuu liian nopeasti kunnollisen muutoksen tutkimisen kannalta [32], [4]. Toisaalta kuitenkin aistien herkkyyksy muuttuu eri unen tilojen välillä ja siirtymät tilasta toiseen eivät tapahdu kovin nopeasti [43], mutta tietysti on paljon helpompi saada ihminen anesteettiseen tilaan kuin uneen [43], mikä osaltaan vähentänee unen tutkimisen suosiota aivojen toiminnan ymmärtämisen tarkoituksiin. Anestesia sitä vastoin on luotettava ja hallittu tapa saada aivot selkeästi eri tilaan kuin missä ne ovat hereilläolon aikana [42], [32], [44]. Unella ja anesteettisella tilalla on sekä yhtäläisyyksiä [8], [2], [3], [43], [45], [4], [15] että eroavaisuuksia [8]. Niinpä näiden kolmen kulmakiven eli toiminnallisen kytkennällisyyden, aivosähkökäyrien ja anestesian yhdistelmä on sangen kiinnostava tutkimuskohde, sillä siinä yhdistyvät menetelmä aivojen toiminnan kvantifioimiseksi, helppo tapa mitata aivoista jonkinlaisia signaaleja ja tapa saada aivot tilasta toiseen hallitusti.

Keräsin aineiston tähän kirjallisuuskatsaukseen PubMed-tietokannasta hakusanoilla “eeg anesthesia connectivity” löytyneiden hakutulosten joukosta. Aineiston keräämisen hetkellä uusin aiheesta tehty tutkimus oli julkaistu tammikuussa 2020. Pyrin saamaan mukaan varsin kattavan valikoiman tutkimuksia, jotta voisin muodostaa selkeän kuvan aiheesta. Alustavasti mukaan valitsemistani artikkeleista tarkemman lukemisen jälkeen havaitsin osan kuitenkin olevan hieman sivussa tämän kirjallisuuskatsauksen varsinaisesta kohteesta, sillä perusteella, että jokin seuraavista kriteereistä ei täyttynyt: tutkitaan elektroenkefalogrammin avulla asioita, tutkitaan jotain anestesiaan liittyen ja tutkitaan toiminnallista kytkennällisyyttä. Osassa esimerkiksi tutkittiin toiminnallista kytkennällisyyttä anestesian aikana, mutta vain toiminnallisen magneettiresonanssikuvauksen tai paikallisten kenttäpotentiaalien avulla. Toisissa taas tutkittiin elektroenkefalogrammin avulla toiminnallista kytkennällisyyttä, mutta hereillä ollessa tai nukkuessa. Jossakin artikkelissa keskityttiin monipuolisen mittauslaitteiston toimivuuden kokeilemiseen ja varmentamiseen, mutta ei anestesian aikana eikä varsinaisesti tutkittu toiminnallista kytkennällisyyttäkään. Vaikka siis osa tutkimuksista käsitteli vain osajoukkoa kirjallisuuskatsaukseni aiheen osasista, jokaisesta tutkimuksesta oli silti jollain tavalla hyötyä tutkittavan aiheen ymmärtämisessä. Mukaan valikoituneiden artikkeleiden joukossa oli myös muutama laaja ja asiantunteva katsaus suunnilleen työni aiheeseen, vaikkakin toisaalta varsin eri näkökulmista kuin mistä tässä työssä on tarkoitus aihetta tarkastella, joten päätin jättää nämä vähemmälle huomiolle, mutta en kuitenkaan kokonaan huomiotta, jotta en saisi valmiiksi liian kattavaa kuvaa asioista, vaan saisin vapaasti muodostaa oman käsitykseni asioista ja näin ollen rakentaa tämän työn oman ymmärrykseni varaan, mikä lienee kandidaatintyön tarkoituksin.

## 2. TAUSTATIETOA

Seuraavassa käsitellään joitain olennaisimpia taustatekijöitä, joista on hyötyä toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseksi käytettyjen menetelmien ymmärtämisessä. Ensimmäiseksi esitellään tietoisuuden tiloja. Toiseksi pureudutaan hiukan eri anesteettisiin aineihin ja niiden eroihin. Kolmanneksi käsitellään eri aivojen alueita ja niiden merkitystä toiminnallisen kytkennällisyyden näkökulmasta. Neljänneksi paneudutaan erilaisiin kohderyhmiin, joita käytetään toiminnallisen kytkennällisyyden tutkimisessa. Viidenneksi vilkaistaan, minkälaisia tuloksia toiminnallista kytkennällisyyttä tutkimalla on saatu. Kuudenneksi nimetään vielä hieman erilaisia tutkimuksissa käytettyjä työkaluja.

### 2.1. Tietoisuuden tiloja

Mitattaessa aivojen toiminnallista kytkennällisyyttä anestesian aikana elektroenkefalogrammiaineistosta, tavoitteena on monesti pyrkiä tunnistamaan anestesian syvyys tietyn toiminnallista kytkennällisyyttä mittaavan menetelmän antamien tulosten perusteella. Anestesian syvyyden tosiaikaisesta ymmärtämisestä on hyötyä etenkin anestesian pääasiallisen käyttötarkoituksen eli anestesiaa vaativien lääkinnällisten operaatioiden yhteydessä, jotta potilas saadaan sopivan syvyiseen anestesiaan [46], [35], [12], [41]. Jos potilas on liian kevyessä anestesiassa, on mahdollista, että potilas onkin jollain tasolla hereillä ja sisäisesti tietoisena operaation aikana, vaikka ei välttämättä tuntuksikaan kipua ja muistaa tämän operaation jälkeen [35], [37], [6], [26]. Toisaalta potilas voi olla niinkin kevyessä anestesiassa, että on ympäristöstään tietoinen, mikä voi olla hyvin kivuliasta ja aiheuttaa traumoja [35], [37], [27]. Vielä toisaalta potilaan päätyessä liian syvään anestesiaan on mahdollista, että anestesiasta toipuminen kestää pidempään kuin olisi tarpeellista ja hyväksi potilaalle [35], [41], sekä että anestesiasta toipuminen aiheuttaa hourailua ja muita vastaavia hankaluuksia, mikä ei sekään ole hyväksi potilaalle [3], [38], [39], [40], [41]. Näin ollen onkin ymmärrettävää, että suurin osa tutkimuksista keskittyy tutkimaan anestesian vaikutuksia aivoihin joko kokonaisuutena verrattuna hereilläoloon tai tarkemmin eri syvyisiä anesteettisia tiloja verrattuna sekä toisiinsa että hereilläoloon.

On esitetty, että jos tutkimus ja koeasettelu halutaan luoda tarkasti tietynlaiseksi ja halutaan saada tuoretta aineistoa, nopein ja turvallisin keino tiedon saamiseen on vaivuttaa terve koehenkilö halutun syvyiseen anestesiaan, kuitenkin usein niin, että syvään anestesiaan vaivutetaan vain lyhyeksi aikaa, eli toisin sanoen pitkän tietoaaineiston ollessa kyseessä on sen koehenkilö yleensä ollut vain kevyessä anestesiassa [9]. Näin ollen usein tutkitaan vain yhden syvyyttä anestesiaa, mikä antaa varsin yksipuolisen kuvan aivojen toiminnasta anestesian aikana [9], [44]. Tämän vuoksi on toteutettu tutkimus, jossa paneudutaan eri syvyyisten anesteettisten tilojen vaikutuksien havainnointiin [9]. Yleensä myös keskitytään eniten anestesian aikana aivoissa tapahtuvaan toimintaan ja oletetaan anestesian kehittymisen ja anestesian jälkeisen tietoisuuden palautumisen olevan vain tiettyjä hetkiä [9], [32], [44]. Anestesian kehittymistä ja palautumista toisaalta kyllä tutkitaan jonkin verran [38]. Viime aikoina on kuitenkin huomattu tämäkin yksipuolisuus ja suunniteltu tutkimus,

jossa keskitytään anestesiasta palautumisen aikana tapahtuvaan prosessiin ja näin pyritään valottamaan tätäkin näkökulmaa [32].

Yleisesti voidaan todeta, että tutkimuksissa monesti vertaillaan aivojen toiminnallista kytkennällisyyttä kahdessa tai useammassa aivojen tilassa, jos ajatellaan eri syvyisiä anesteettisia tiloja aivojen tiloina. Lähes aina hereilläolo on yksi tutkituista tiloista, muun muassa [8], [2], [7], [47], [48], [49], [50], [51], [28], [9], [44], [32], [38], [34], [52], [53], [54], [55], [10], [11], [41], [12]. Kevyin anesteettinen tila on sedaatio, jossa olo kevenee ja reaktiot hidastuvat, mutta kohde pysyy kuitenkin tietoisena [8], [7], [47], [56], [45], [57], [10]. Anestesiaa yleisesti tai eriteltynä eri syvyisiä anestesian tiloja tutkitaan muun muassa tutkimuksissa [8], [2], [7], [47], [49], [50], [51], [28], [9], [34], [52], [53], [54], [55], [11], [12]. Joissakin tutkimuksissa huomioidaan erityisesti anestesian kehittyminen, muun muassa [47], [48], [41], [53]. Voidaan myös huomioida erityisesti anestesiasta palautuminen, muun muassa [47], [48], [3], [44], [32], [38], [41], [53]. Yksi erityinen näkökulma on tutkia aivojen kriittistä tilaa, eli tilaa järjestyksen ja epäjärjestyksen, tässä tapauksessa siis hereilläolon ja anesteettisen tilan, rajalla [54]. Aivot voivat olla myös piilotetun tietoisuuden tai vasteettoman hereilläolon tilassa, jota myös vegetatiiviseksi tilaksi [58] kutsutaan, jossa potilas on ikään kuin hereillä, mutta ei reagoi ärsykkeisiin eikä aivotoiminta vastaa tavallista hereilläolon aivotoimintaa [58], [51], [59], [4], [54]. Joissakin tutkimuksissa on vertailtu nimenomaan anestesiaa ja unta [42], [8], [28], [44]. Anestesiaan liittymättä on myös vertailtu toiminnallista kytkennällisyyttä hereilläolon ja unen aikana [43], [4]. Yhteenvetona todettakoon, että aivojen toiminnasta hyvän käsityksen saamiseksi kannattaa tarkkailla niiden toiminnan eroavaisuuksia sekä eri tiloissa että tilasta toiseen siirtymisen aikana [51], [9], [44], [32], [54].

## 2.2. Anesteettisia aineita

Erilaisia anesteettisia aineita on useita. Erilaisten aineiden avulla saavutettavaa anestesiaa tutkitaan, sillä aineiden vaikutuksia aivoihin ei tunneta vielä kovinkaan hyvin [7], [35], [47], [60], [27], [29], [32], [45], [23], [55], [11], [20]. Anesteettisen aineen tarkoitus on vaivuttaa kohteensa väliaikaiseen vähentyneen vasteen tilaan, jota kansanomaisesti kutsutaan nukutukseksi, jotta kohde ei tiedä, mitä tapahtuu, eikä tunne kipua [8], [35], [45], [34], [26]. Anesteettinen tila on samankaltainen unen, erityisesti perusunen, kanssa [8], [2], [3], [43], [45], [4]. Ilmaisuihin *perusuni* eli *muu kuin vilkeuni* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *non-rapid eye movement*, johon usein viitataan lyhenteen NREM avulla. Toisaalta on kuitenkin osoitettu, että ainakin propofolilla aikaansaatu anestesia eroaa olennaisesti unesta, vaikka niillä onkin yhtäläisyyksiä [8]. Mielenkiintoisena yksityiskohtana mainittakoon, että uretaanilla aikaansaatu anestesia aiheuttaa hyvin vilkeunen ja perusunen kaltaisia tiloja rotissa [15]. Ilmaisuihin *vilkeuni* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *rapid eye movement*, johon usein viitataan lyhenteen REM avulla. Yleinen anestesia voidaan aiheuttaa ja ylläpitää yhdellä ja samalla aineella, tai voidaan käyttää yhtä ainetta aiheuttamiseen ja toista ylläpitämiseen [3], [9], [32], [38], [31], [34]. Voidaan myös sekoittaa pääasialliseen aineeseen jotain muuta ainetta esimerkiksi sivuvaikutuksien vähentämiseksi [46], [49], [3], [55], [41], [60]. Todellisessa leikkaustilanteessa itse asiassa yleisesti käytetään usean eri anesteettisen aineen yhdistelmää [31].

Propofoli on yleisesti leikkauksien yhteydessä käytetty anesteettinen aine [2], [49], [9], [56], [57], [41], jonka yleinen toimintamekanismi perustuu gamma-aminobutyryrisen hapon kautta vaikuttamiseen [61], [33], [45], [31], [62], [63]. Ilmaisua *gamma-aminobutyrynen happo* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *gamma-aminobutyric acid*, johon usein viitataan lyhenteen GABA avulla. Sitä voidaan käyttää anestesian aikaansaamiseksi joko yksin [46], [8], [2], [7], [33], [47], [48], [50], [51], [28], [9], [56], [32], [45], [31], [34], [57], [52], [53], [55], [10], [12] tai yhdessä jonkin toisen aineen, kuten pankuroniumi-bromidin [49], sevofluraanin [3], ilokaasun [3] tai remifentaniilin [41] kanssa. Sitä voidaan myös käyttää anestesian ylläpitämiseksi joko yksin [8], [2], [7], [33], [47], [48], [50], [51], [28], [56], [45], [57], [52], [12] tai yhdessä jonkin toisen aineen, kuten remifentaniilin [46], [41], rokuroniumin [46], pankuroniumi-bromidin [49], [55], fenylylfriinin [55] tai fentanyylin [55] kanssa.

Toinen käytetty anesteettinen aine on sevofluraani. Se on propofolin tavoin gamma-aminobutyryrihappoon vaikuttava aine [33], [64], [63]. Sitäkin voidaan käyttää anestesian aikaansaamiseksi joko yksin [46], [33], [50], [28], [29], [20] tai yhdessä jonkin toisen aineen, kuten ilokaasun [3], [11] kanssa. Sitä voidaan myös käyttää anestesian ylläpitämiseksi joko yksin [33], [28], [29], [31], [20] tai yhdessä jonkin toisen aineen, kuten rokuroniumin, lihasten rentouttamiseksi [46], sufentaniilin [38] tai ilokaasun [11] kanssa. Sevofluraanilla aikaansaadusta anestesiasta palautuminen on verrattain nopeaa, minkä vuoksi sitä käytetään erityisesti lasten anestesiassa [11].

Kolmas käytetty aine on isofluraani. Myös sitä voidaan käyttää anestesian aikaansaamiseksi ainakin yksin [13], [65], [44], [34]. Sitä voidaan myös käyttää anestesian ylläpitämiseksi joko yksin [13], [65], [9], [44], [32], [54] tai yhdessä jonkin toisen aineen, kuten sufentaniilin [38] kanssa. Isofluraanilla aikaansaadusta anestesiasta palautuminen on hitaampaa kuin esimerkiksi sevofluraanilla aikaansaadusta, mistä johtuen sitä saatetaan suosia anestesiasta palautumisen tutkimisessa [9].

Neljäs käytetty aine on ketamiini. Se on varsin erityinen aine, sillä gamma-aminobutyryrinen happo ei ole sen pääasiallinen molekyläärinen kohde, kuten esimerkiksi propofolilla on, vaan sen vaikutus tapahtuu muiden kohteiden kautta [66]. Toisin sanoen se on N-metyyli-D-aspartaattireseptorien antagonistisi [61], [60], [67]. N-metyyli-D-aspartaattiin viitataan usein lyhenteen NMDA avulla. Sitäkin voidaan käyttää anestesian aikaansaamiseksi joko yksin [33], [66], [44], [34] tai yhdessä jonkin toisen aineen, kuten ksylatsiinin, lihasten rentouttamiseksi ja anestesian aikaansaamiseksi [68], asepromatsiinin, rauhoittamiseksi [68], sukkinyylikoliinin, lihasten rentouttamiseksi [60], sisatrakuriumin, lihasten rentouttamiseksi [60], rokuroniumin, lihasten rentouttamiseksi [60] tai ondansetronin, pahoinvoinnin estämiseksi [67], kanssa. Sitä voidaan myös käyttää anestesian ylläpitämiseksi joko yksin [33], [66], [44], [67], [34], [54] tai yhdessä jonkin toisen aineen, kuten ksylatsiinin, lihasten rentouttamiseksi ja anestesian aikaansaamiseksi [68], asepromatsiinin, rauhoittamiseksi [68], sukkinyylikoliinin, lihasten rentouttamiseksi [60], sisatrakuriumin, lihasten rentouttamiseksi [60] tai rokuroniumin, lihasten rentouttamiseksi [60], kanssa.

Viides käytetty aine on midatsolaami. Se on propofolin ja sevofluraanin tavoin gamma-aminobutyryrihapporeseptoreihin vaikuttava aine [42]. Sitä voidaan käyttää ainakin anestesian aikaansaamiseksi yksin [45] tai yhdessä sufentaniilin ja pankuroniumin [38] kanssa.

Kuudes käytetty aine on dityppioksidi eli kansanomaisemmin ilokaasu. Se on ketamiinin tavoin N-metyyli-D-aspartaattireseptoreihin vaikuttava aine [61]. Sitä kutsutaan dissosiativiseksi aineeksi, sillä sillä on todellisuudesta irroittavia ominaisuuksia [61]. Sitä voidaan käyttää ainakin anestesian aikaansaamiseksi ja ylläpitämiseksi yksinään [61].

### 2.3. Aivojen alueita

Tyypillisesti elektroenkefalogrammiaineisto mitataan 21-kanavaisella elektroenkefalogrammihattulla, jossa elektrodit ovat joka puolella päätä [19 s. 122], [69], [48], [38], [54]. Tarkempaa erottelukykyä haluttaessa voidaan käyttää esimerkiksi myös 32-kanavaista [14], [30], [32], [54], [55], 64-kanavaista [3], [45], [51], [54], 128-kanavaista [27], [9], [32], [67], [59], [34], [57], [54] tai 256-kanavaista [8], [7], [54] korkean erottelukyvyn elektroenkefalogrammia. On kuitenkin havaittu, että frontoparietaalinen toiminnallinen kytkennällisyys, niin kutsuttu eteenpäin- ja taaksepäinkytkentä, antaa parhaan ymmärryksen tietoisuuden tilasta [58], [46], [7], [47], [33], [51], [28], [56], [70], [44], [38], [10]. Niinpä esimerkiksi parasta kahden kanavan perusteella anestesian syvyyden kertovaa mittaria etsittäessä voidaan käyttää pelkästään kahta elektrodia, toista frontaalilla alueella ja toista parietaalilla alueella, koska olemassaolevan tutkimuksen perusteella voidaan ajatella, että näiden kahden alueen väliltä saadaan parhaat tulokset, ja tietysti myös mittausjärjestelmän yksinkertaistamiseksi [53], [41]. Samoin perustein, kun kerran tiedetään, että frontoparietaalinen kytkennällisyys on tärkeää anestesiassa, voidaan tallentaa seitsemältä kanavalta, 10-20-järjestelmän osajoukosta, aineistoa [70]. On mahdollista mitata myös esimerkiksi neljän [60], [63], kahdeksan [46], [33], [50], [56], 19 [10], 33 [11], 60 [52], [12], 62 [61] tai 63 [47], [29] elektrodin avulla. Vaihtoehtoisesti, erityisesti mitattaessa rottien, joista tarkemmin myöhemmin, aivosähkökäyriä, yleensä istutetaan muutama elektrodi eri puolille päätä [71], [49], [13], [65], [66], [28], [72], [44], [73], [20].

Yleisesti ottaen tutkimuksissa siis tallennetaan elektroenkefalogrammiaineisto joka puolelta päätä. Tietoa käsitellessä kuitenkin monesti yhdistetään eri elektrodien antamaa tietoa suuremmiksi alueiksi, esimerkiksi seuraavilla tavoilla. Yksi vaihtoehto on lähdemallinnuksen avulla valita kaksi aluetta, joissa gammateho kasvaa anestesian aikana verrattuna hereilläoloon, käytännössä frontaalilla ja parietaalisella alueella sijaitsevat kaksi aluetta [7]. Toinen vaihtoehto on ryhmitellä suuren määrän elektrodeja tallentama tieto vasemmaksi ja oikeaksi frontaaliksi ryhmäksi, vasemmaksi ja oikeaksi posteriooriksi ryhmäksi ja keskialueen ryhmäksi [35]. Kolmas vaihtoehto on lähdemallinnuksella mallintaa pinnalta mitatut signaalit vähemmäksi määräksi koko aivojen tilavuuden kattavia signaaleja [61]. Neljäs vaihtoehto on ryhmitellä tallennettu tieto frontaaliksi, parietaaliksi ja okkipitaaliseksi alueeksi [57]. Viides vaihtoehto on muutoin valikoida kiinnostavat ja olennaiset alueet käsiteltäväksi [30]. Kuudes vaihtoehto on mitata suurella määrällä elektrodeja eri potilasryhmistä ja valita 21 yhteistä elektrodia, tyypillisen elektroenkefalogrammihattun verran, kaikista mittauksista jatkokäsiteltäväksi [54].

## 2.4. Kohderyhmiä

Aivojen toiminnallista kytkennällisyyttä voidaan tutkia ja mitata periaatteessa kaikilta eläviltä olennoilta, joilla on aivot. Luonnollisesti kuitenkin ihmisten aivojen toimintaa tutkittaessa parhaan ymmärryksen antaa nimenomaan ihmisen aivojen tutkinta. Niinpä suurin osa tutkimuksista keskittyy ihmisiin. Ihmisten lisäksi tutkitaan kuitenkin ainakin apinoita [10], vaikkakin ilmeisen harvoin sekä rottia ja tarkemmin ottaen yleensä Sprague-Dawley-lajisia rottia [13], [65], [66], [28], [44], [20].

Ihmisten kanssa toimittaessa tutkimuksen tekeminen on tietysti helpointa aikuisille, joten näin yleensä tehdään. Yleisimmin tutkimus kohdistetaan terveisiin vapaaehtoiisiin, jolloin joko analysoidaan olemassaolevaa aineistoa, muun muassa [7], [48], [34], [57], [53] tai toteutetaan aineiston mittausta itse, muun muassa [8], [47], [29], [9], [56], [32], [67], [45], [52], [12]. Toinen mahdollisuus on joko tutkia olemassaolevaa leikkauspotilailta tallennettua elektroencefalografia-aineistoa [33], [47], [60], [38], [31], [63] tai päästä tekemään mittauksia tuoreeltaan leikkauksen yhteydessä, jolloin kohteelta tietysti kysytään suostumus tiedon käyttämiseen [33], [38], [55], [41]. Olemassaolevan aineiston käyttäminen tietysti saattaa rajoittaa tutkijoiden mahdollisuuksia jollain tavoin [63]. Lapsiakin voidaan tietysti tutkia, esimerkiksi 5–15-vuotiaita leikkauksen yhteydessä [3]. Aivan vastasyntyneiden, esimerkkinä olevassa tutkimuksessa 0–3,9 kuukauden ikäisten, aivot ovat vasta kehittymisensä alussa, joten heidän aivojaan tutkimalla saadaan kyseiseen kehitysvaiheeseen liittyvää tietoa [11]. Vanhuksia tutkitaan ilmeisesti vielä harvemmin kuin lapsia, vaikka heitäkin kannattaisi tutkia [39], [40].

## 2.5. Tuloksia

Tutkimuksissa on saatu hyvin laaja kirjo tuloksia, koska aihetta on tutkittu niin monesta erilaisesta näkökulmasta ja lähtökohdasta. Näin ollen on kovin haasteellista yleistää tutkimusten tuloksia lyhyesti ja ytimekkäästi. Toisaalta tulosten luetteloiminenkaan ei liene kovin kannattavaa. Tämän työn tarkoitus ei toisaalta olekaan keskittyä tutkimusten tuloksiin, vaan siihen, kuinka asioita tutkitaan, joten tulosten yleistämiselle ei siinä mielessä liene suurta tarvetta. Kuitenkin jonkinlainen yrittely yleistämiselle lienee paikallaan. Tuloksia yhdistävä teema vaikuttaisi olevan toiminnallisen kytkennällisyyden väheneminen anestesian syvetessä [13], [47], [61], [48], [50], [66], [60], [29], [9], [70], [11] ja siihen liittyen nimenomaan takaisinkytkennän, eli aivojen etuosasta takaosaan suuntautuvan tiedonsiirron, väheneminen anestesian syvetessä [46], [47], [60], [29]. Joissakin tutkimuksissa myös vahvistetaan yleisestikin tunnettu [34] seikka, että syvässä anestesiassa esiintyy niin kutsuttu purskeettomuustila, englanniksi *burst suppression* [36], [35], [49], [13], [60], [34]. Lisäksi muutama mielenkiintoinen yksittäinen tulos on erikseen mainitsemisen arvoinen.

Yksi sängen mielenkiintoinen tulos on saatu tavallisesta varsin poikkeavan tutkimuksen tuloksena. Onnettomuuteen joutuneen potilaan aivot olivat piilotetun tietoisuuden tai vasteettoman hereilläolon tilassa [51]. Potilas anestasioitiin ja analysoidiin saatu elektroencefalogrammiaineisto toiminnallisen kytkennällisyyden menetelmin [51]. Potilaan ollessa hereillä toiminnallinen kytkennällisyys ei vastannut

tavanomaista, mutta anestesioidussa tilassa se oli hyvin tyypillisen oloista [51]. Jonkin ajan kuluttua tästä kokeesta potilas oli jo vähimmäisen tietoisuuden tilassa, joten aivojen saattaminen anestasioituun tilaan saattoi auttaa aivoja uudelleenjärjestämään itsensä oikealla tavalla [51].

Toinen sangen mielenkiintoinen tulos on, että elektroenkefalogrammiaineistosta voidaan havaita jo hereilläolon aikana tiettyjä ominaisuuksia jotka ennustavat, että menettääkö anestesian kohde tietoisuuden kevyehkössä anestesiassa [27]. Kolmas mielenkiintoinen tulos on, että elektroenkefalogrammisignaalien monimutkaisuus epälineaaristen dynamiikkojen avulla mitattuna on hyvä anestesian syvyyden mittari [63]. Näiden lisäksi tutkimuksissa kuitenkin saatiin muunkinlaisia tuloksia.

## 2.6. Työkaluja

Elektroenkefalogrammilla mitatun tietoaineiston käsittelemiseen tarvitaan monenlaisia työkaluja eli sekä ohjelmistoja että tilastollisia menetelmiä. Ohjelmistoja käytetään ainakin aineiston esikäsittelyyn, varsinaisen toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen käytetyn menetelmän ajamiseen aineistolle sekä tulosten tilastollisen merkittävyyden ja luotettavuuden arviointiin tilastollisia menetelmiä käyttäen. Tilastolliset menetelmät ovat siis työkaluja enemmänkin abstraktissa kuin sanan varsinaisessa merkityksessä, toisin kuin ohjelmistot.

Merkittävin aineiston käsittelemiseen käytetty ohjelmisto on Matlab, jota monessa tutkimuksessa mainitaan käytettävän [13], [48], [3], [27], [56], [44], [38], [67], [45], [34], [57], [63], [55], [11], [20]. On toki mahdollista, että muissakin tutkimuksissa on Matlabia käytetty, mutta sitä ei vain ole erikseen mainittu siitä kirjoitetussa artikkelissa. Matlabille on olemassa monenlaisia niin kutsuttuja työkalupakkeja. Näistä käytetään ainakin EEGLABia [3], [27], [34], [57], [11], Chronuxia [13], [60], [32], [67], [63], [20], Granger Causal Connectivity Analysis -työkalupakkia [2], [57], FieldTrip-työkalupakkia [11] ja Brain Connectivity Toolbox -työkalupakkia [11].

Varsin hyödyllinen ohjelmisto on LORETA [74], joka on elektroenkefalogrammiaineiston lähdemallinnukseen tai -paikannukseen tarkoitettu ohjelmisto [10], [12]. Lyhenne LORETA on muodostettu englanninkielisestä ilmaisusta *low resolution electromagnetic tomography* ja voidaan suomentaa jotakuinkin ilmaisuksi *matalaerottelukykyinen elektromagneettinen tomografia*. Lähdemallinnus tosin on enemmänkin efektiivisen kuin toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamisen kannalta olennainen asia. Muita käytettyjä ohjelmistoja ovat GeoSource [2], BrainStorm [9] ja OpenMEEG [9], joita käytetään lähteen mallinnuksen tarkoituksiin sekä SPSS [38], [67], [41] ja R [20], [13], joita käytettäneen pitkälti tilastollisten menetelmien suorittamiseen.

Tilastollisia menetelmiä on paljon erilaisia moniin eri tarkoituksiin. Tutkimuksissa käytetään ainakin ANOVAa eli varianssin analyysiä [36], [46], [7], [35], [47], [61], [48], [33], [3], [66], [27], [28], [29], [9], [38], [53], [12], Durbin-Watsonin testiä [2], [56], Fisherin testiä [38], Friedmanin testiä [48], [56], khii-neliö-testiä [38], Kolmogorov-Smirnovin testiä [69], [71], [11], Kruskal-Wallis testia [50], [3], [70], [38], [31], Kwiatkowski-Phillips-Schmidt-Shin-testiä [71], lineaarista regressiota [56], [53], lineaarista sekoittuneiden vaikutusten mallia tai lineaarista sekoittunutta mallia [44], [67], [34], [20], Mann-Whitney testia [38], Pearsonin korrelaatiota [69],

[33], [13], [53], [63], Scheffén testiä [69], Shapiro-Wilkin testiä [38], Spearmanin testiä [36], [34], [63], [54], Studentin t-testiä [36], [68], [8], [7], [71], [50], [66], [28], [29], [30], [38], [75], [52], [11], [41], [12], suurimman uskottavuuden arviointia [69], [44], tilastollista parametrivapaata sijoitusta [8], [7], Tukeyn monivertailutestiä [46], [33], [48], [66], [27], [28], Tukey-Kramerin monivertailutestiä [56], [70] ja Wilcoxonin testiä [2], [48], [66], [22], [63], [54], [10], [11], [12]. Ilmaisusta *lineaarinen sekoittuneiden vaikutusten malli* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *linear mixed effect model*, johon usein viitataan lyhenteen LME avulla. Ilmaisusta *lineaarinen sekoittunut malli* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *linear mixed model*, johon usein viitataan lyhenteen LMM avulla. Ilmaisusta *tilastollinen parametrivapaa sijoitus* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *statistical nonparametric mapping*, johon usein viitataan lyhenteen SnPM avulla.



### 3. MENETELMIÄ

Toiminnallinen kytkennällisyys yhdistyy tutkimuksiin karkeasti ottaen ainakin kolmella tavalla. Ensimmäinen ja havaintojeni perusteella yleisin tapa on tutkia aivojen toimintaa jostain tietystä näkökulmasta käyttäen jotain menetelmää toiminnallisen kytkennällisyyden kvantifioimiseksi [42], [69], [68], [46], [8], [7], [71], [47], [61], [48], [33], [13], [3], [65], [43], [66], [60], [51], [27], [28], [29], [9], [56], [44], [32], [38], [67], [45], [59], [31], [52], [54], [10], [11], [12], [20]. Toisin sanoen menetelmä, jolla toiminnallista kytkennällisyyttä mitataan, ei ole pääasiallinen tutkimuksen kohde, vaikka tietysti usein on valittu käyttöön jokin haluttuja ominaisuuksia omaava menetelmä. Usein pyritään ymmärtämään jostain näkökulmasta tai jonkin tietyn anesteettisen aineen kannalta toiminnallista kytkennällisyyttä aivoissa. Massasta hieman poikkeavia tutkimuksia ovat toisaalta vaikkapa luonnollisen unen ja anesteettisen tilan vertailu aivojen kytkennällisyyden kannalta [8], [43], [4] tai keskittyminen siihen prosessiin, joka aivoissa tapahtuu anestesiasta palaututtaessa [9], [32]. Nämä tutkimukset ovat tämän kolmiportaisen asteikon teoreettisimmassa päässä.

Toinen tapa on osaksi samankaltainen ensimmäisen tavan kanssa. Näissä tutkimuksissa pyritään tutkimaan aivojen toimintaa käyttäen jotain nimenomaan tiettyä menetelmää toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseksi uusien näkökulmien saamiseksi aiheesta. Voidaan soveltaa menetelmää, jota ei ole ennen käytetty toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen [53], kehittää menettelytapa olemassaolevan menetelmän käyttämiseksi [2], [34], [5] tai kehittää uusi menetelmä, mahdollisesti johonkin toiseen menetelmään pohjautuen [69], [50], [70], [63], [55]. Menetelmän toimivuutta sitten kokeillaan ja varmennetaan. Käytettynä menetelmän antamia tuloksia usein verrataan yleisesti tiedettyihin seikkoihin tai suoraan muiden menetelmien antamiin tuloksiin. Menetelmien vertaileminen tuo hieman käytäntöä mukaan, sillä yritetään löytää mahdollisimman hyvä menetelmä toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseksi. Niinpä nämä tutkimukset sijoittuvat tämän kolmiportaisen asteikon keskivaiheille, teorian ja käytännön väliin.

Kolmas tapa on osaksi samankaltainen toisen tavan kanssa, mutta jo aika kaukana ensimmäisestä tavasta. Näissä tutkimuksissa tavoitteena vaikuttaa useasti olevan kahden tai useamman toiminnallista kytkennällisyyttä mittaavan menetelmän tarkkuuden vertaileminen yhden tai useamman luokittelumenetelmän avulla anestesian syvyyden tunnistamistehtävässä [35], [57], [41]. Monesti pyritään siis löytämään mahdollisimman hyvä menetelmä anestesian syvyyden mittaamiseen. Tämä onnistuu usein parhaiten toiminnallista kytkennällisyyttä mittaamalla [57], [41]. Toisaalta myös efektiivisen kytkennällisyyden mittaaminen antaa hyviä tuloksia [35]. Tällaista menetelmää voitaisiin sitten käyttää lääketieteellisten operaatioiden yhteydessä käytettävässä anestesian syvyyden monitorissa, jotta potilas on koko leikkauksen ajan juuri sopivan syvyisessä anestesiassa [35], [41]. Näiden tutkimusten tavoitteena on helpottaa ja parantaa sekä lääketieteellisiin operaatioihin osallistuvan henkilökunnan että potilaiden toimintaa ja elämänlaatua [35], [37], [41]. Niinpä nämä tutkimukset ovat tämän kolmiportaisen asteikon käytännöllisimmässä päässä.

Toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen käytetyt menetelmät voidaan jakaa tutkimusten perusteella karkeasti ottaen kolmeen luokkaan. Aivan ensimmäisenä kuitenkin esitellään lyhyesti esikäsittelymenetelmiä, joista suurta osaa käytetään hyvin yleisesti elektroenkefalogrammin avulla mitatun aineiston esikäsittelyyn. Niiden

tavoitteena on poistaa mitatusta signaalista häiriöitä, jotta varsinaiset menetelmät toimisivat mahdollisimman hyvin. Ensimmäisen varsinaisen menetelmäluokan muodostavat graafiteoreettiset menetelmät, jotka enemmän tai vähemmän perustuvat graafiteoriaan. Ne pyrkivät muodostamaan tai havainnollistamaan elektroenkefalogrammikanavien perusteella aivojen sähköisten verkkojen rakennetta. Toisen luokan muodostavat informaatioteoreettiset menetelmät, jotka nimensä mukaisesti perustuvat informaatioteoriaan. Ne pyrkivät useimmiten mittaamaan eri elektroenkefalogrammikanavien välistä entropiaa ja sen perusteella päättämään, kuinka aivojen eri osat ovat yhteydessä toisiinsa. Kolmannen ja viimeisen luokan muodostaa joukko erilaisia menetelmiä, joilla ei ole mitään yhteistä teoreettista perustaa, toisin kuin kahden ensimmäisen luokan menetelmillä. Ne pyrkivät esimerkiksi mittaamaan eri aivojen osien korrelaatiota toisiinsa tehon tai vaihe-erojen perusteella. Toisaalta tähän luokkaan sijoittuvat myös Grangerin kausaliteetti ja eräs varsin uusi menetelmä nimeltään ellipsin sädesuhde.

### 3.1. Esikäsitteilymenetelmiä

Esikäsitteilyssä voidaan sulkea ulos mahdollisten häiriölähteiden lähellä olevien elektrodien tallentama tieto jatkokesittelystä [8], [3], [51], [27], [9], [38], [67], [59], [34], [57], [11]. Kanavien arvot voidaan korjata kaikkien kanavien keskiarvon ympärille [51], [27], [9], [67], [59], [34], [12]. Voidaan myös käyttää Laplacen menetelmää kanavan arvon keskiarvoistamiseksi ympäröivien kanavien avulla [61], [11]. Usein elektroenkefalogrammin avulla mitattu aineisto jaetaan lyhyisiin tai pitkiin ajanjaksoihin, niinkutsuttuihin epookkeihin [69], [46], [8], [2], [7], [71], [35], [47], [61], [48], [50], [13], [65], [43], [51], [27], [9], [38], [67], [70], [59], [34], [57], [63], [54], [55], [11], [41], [12], [20]. Näin häiriöiset ajanjaksot voidaan sulkea ulos käsiteltävästä aineistosta [46], [8], [2], [7], [35], [47], [61], [48], [51], [27], [9], [38], [67], [70], [59], [34], [57], [53], [54], [41], [12]. Ajanjakson sisällä aineiston keskiarvo voidaan korjata kyseisen aikavälin keskiarvoon [59], [41]. Riippumattomien komponenttien analyysillä voidaan ohjelmallisesti pyrkiä poistamaan häiriöitä [47], [61], [3], [67], [59], [57], [54]. Ilmaisua *riippumattomien komponenttien analyysi* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *independent component analysis*, johon usein viitataan lyhenteen ICA avulla. Voidaan kaistanpäästösuodattaa vain haluttu taajuusalue jäljelle [46], [8], [7], [71], [61], [48], [50], [33], [13], [3], [43], [51], [27], [9], [67], [70], [57], [52], [53], [63], [54], [55], [12], [20]. Toisaalta voidaan myös vain suodattaa yksittäisiä taajuuksia tai taajuusalueita pois signaalista [2], [13], [66], [28], [56], [31], [53], [55], [11]. Voidaan yhdistää useita elektroenkefalogrammikanavia suuremmiksi alueiksi [35]. Lopuksi voidaan vielä interpoloida jäljelle jääneiden kanavien avulla tietoaineisto takaisin poistettujen kanavien paikoille [27], [67], [59].

### 3.2. Graafiteoreettisia menetelmiä

Ehkäpä tärkein varsinainen menetelmä, useiden erilaisten verkon rakennetta kuvaavien mittarien ja muiden graafiteoreettisten mallien ohella, on pienimmän laajenevan puun menetelmä. Ilmaisua *pienin laajeneva puu* on johdettu englanninkielisestä

ilmaisusta *minimum spanning tree*, johon usein viitataan lyhenteen MST avulla. Pienimmän laajenevan puun menetelmä tuottaa yhdistetyn silmukattoman aligraafin, jonka solmujen välisten yhteyksien painoarvot ovat mahdollisimman pienet [69]. Elektroenkefalogrammin avulla saatuun aineistoon sovellettuna pienimmän laajenevan puun menetelmä yhdistää jokaisen kanavan sen kanssa jossain mielessä lähimpänä olevaan kanavaan, kuitenkin niin, ettei verkkoon muodostu silmukoita [69]. Pienimmän laajenevan puun menetelmän tuottama verkko säilyttää olennaisimpien topologisten eli rakenteellisten mittarien arvot alkuperäiseen täyteen verkkoon verrattuna [69]. Tunnetuin algoritmi pienimpien laajenevien puiden tuottamiseen on Kruskalin algoritmi [38]. Pienimpien laajenevien puiden tuottamisen kannalta on tietysti olennaista, että on ensin laskettu jollain menetelmällä jonkinlainen arvo solmujen välistä läheisyyttä kuvaamaan. Mahdollisia menetelmiä näiden arvojen laskemiseksi käsitellään tässä työssä tarkemmin hieman myöhemmin. Oikeastaan melko monen menetelmän tuottamia arvoja on mahdollista käyttää tähän tarkoitukseen. Tämän työn aineistoon valikoituneissa artikkeleissa käytettiin lähinnä korrelaatiota [69] ja vaihejättöindeksiä [38] pienimpien laajenevien puiden muodostamisen perustoina. Yksinkertaisesti siis elektroenkefalogrammikanava, eli verkon solmu, yhdistetään sellaiseen kanavaan eli solmuun, joka korreloi parhaiten kyseisen kanavan signaalin kanssa [69]. Vaihe-eroindeksillä taas lasketaan kanavien välisten hetkellisten vaiheiden erot, minkä avulla muodostetaan jonkinlainen arvo [38]. Tätä arvoa voitaisiin käyttää suoraankin [12], mutta ainakin Numan ja kollegat ovat valinneet käyttää symbolista versiota tästä, eli parhaan vaihejättöindeksin antaman arvon omaava väli saa korkeimman järjestysluvun eli on paras yhteys pienimmän laajenevan puun kannalta [38]. Näin laskeminen yksinkertaistuu ja saavutetaan parempi häiriönsietokyky [38].

Yleensä kaikkia arvoja käsitellään matriisimuodossa, eli muodostetaan kytkennällisyysmatriisi [69], [27], [38], jota kutsutaan myös viereisyysmatriisiksi [9], [32], [12], johon arvoja lasketaan. Nämä arvot voivat olla suoraan vaihejättöindeksin [12], korrelaation [69] tai tietysti jonkin muunkin eri signaalien välistä yhteyttä tai riippuvuutta kuvaavan menetelmän, antamia arvoja, edellämainittuun tapaan arvojen järjestyslukuja [38], raja-arvoistettuja arvoja, eli vain esimerkiksi arvoista suurimman kymmenen prosentin joukossa olevia arvoja [12], tai vielä pidemmälle yksinkertaistettuna näiden raja-arvoistettujen arvojen perusteella saatuja binääriarvoja [9], [32]. Raja-arvoistusta käytetään, jotta saadaan rajattua tarkasteltavaksi vain vahvimmat yhteydet, jotka todennäköisimmin kuvaavat verkon todellista rakennetta [59], [12]. Tämä on tavallaan yksinkertaisempi vaihtoehto kunnollisen menetelmän, kuten pienimmän laajenevan puun menetelmän, käyttämiselle. Raja-arvoistuksesta päästään binääriarvoihin, kun tulkitaan kaikki mukaan rajatut, esimerkiksi korkeimmat kymmenen prosenttia arvoista, arvot arvoksi yksi ja kaikki muut arvoksi nolla [9], [59]. Toisin sanoen, vain riittävän vahvat yhteydet tulkitaan yhteyksiksi ja heikommat yhteyksien puutteeksi. Joka tapauksessa, kytkennällisyys- tai viereisyysmatriiseja käytetään tietoaineiston esittämiseen käytännössä aina, kun halutaan jollain tapaa käsitellä tai esittää graafeja ja niiden ominaisuuksia.

Erilaisia graafiteoreettisia mittareita käytetään kuvaamaan graafien olennaisia ominaisuuksia. Modulaarisuus kuvaa, että koostuuko graafi useista pienistä, sisäisesti vahvasti yhdistetyistä ja toisiinsa vähemmän vahvasti yhdistetyistä alueista, vai ovatko

graafin eri solmut enemmän tai vähemmän yhteydessä moneen eri solmuun ympäri graafia, muodostamatta selkeitä vahvoja pieniä alueita [48], [9], [32], [59], [34], [11].

Kompleksisuus kuvaa, kuinka hyvin aivot pystyvät yhdistelemään eri aivojen erikoistuneista osista saatavaa tietoa yhdeksi kokemukseksi [11]. Laskennallisesti sitä mitataan solmujen yhteyksien jakauman verkossa entropiana [11]. Lempel-Ziv-algoritmi kompleksisuuden mittaamiseen etsii syötteestään peräkkäisten merkkien muodostamia kokonaisuuksia, sanoja, ja laskee kerrat, jolloin syötteestä löytyy uusi sana [20].

Graafia, joka on siis tallennettu matriisimuodossa, voidaan tietysti myös havainnollistaa varsinaisessa graafisessa muodossa, jolloin voidaan esimerkiksi havainnoida sen topologiaa piirteitä, eli sitä, mitkä alueet yhdistyvät toisiinsa ja kuinka voimakkaasti [48], [67], [54].

Aivojenlaajuinen tehokkuus kuvaa verkon tiedonvälityksen tehokkuutta [61]. Laskennallisesti se perustuu sellaisten solmujen välisten yhteyksien keskimääräiseen painoarvoon, joiden lävitse täytyy kulkea, jotta päästään solmusta toiseen [61]. Toisin sanottuna, aivojenlaajuinen tehokkuus on kaikkien solmuparien välillä lasketun keskimääräisen lyhimmän polun pituuden käänteisluku, eli nimenomaan keskimääräisen polun pituuden käänteisluku [9], [32].

Aivojenlaajuinen koherenssi kuvaa kuinka koherentteja eli samassa tahdissa eri aivojen alueilta mitatut signaalit ovat tietyllä taajuudella [61]. Sen arvot lasketaan kompleksisesta ristikorrelaatiomatriisista ja sen ominaisarvoista jokaiselle taajuudelle erikseen [61], [3]. Tarkalleen ottaen koherenssin arvo tietyllä taajuudella on suurimman ominaisarvon suhde kaikkien ominaisarvojen summaan kyseisellä taajuudella [61], [3].

Dynaamisten verkon taustaluiden menetelmä on Shinin ja kumppaneiden kehittämä uusi menetelmä, jolla voidaan mitata aivojen toiminnallisten verkkojen ajallista kehittymistä [50]. Ilmaisua *dynaamiset verkon taustaluut* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *dynamic network backbones*. Dynaaminen verkon taustaluut antaa mahdollisuuden mitata verkon aligraafien tilastollista merkittävyyttä [50]. Se on määritelty verkon motiivin käsitettä laajentamalla [50]. Verkon motiivi on aliverkkokuvio, joka esiintyy verkossa suuremmalla todennäköisyydellä kuin satunnaisessa verkossa [50]. Taustaluut on aliverkko, jonka esiintyminen aikasarjassa on tilastollisesti merkittävää [50]. Menetelmän avulla voidaan tutkia aivojen verkkojen rakennetta ja sen muuttumista ajan muuttuessa [50]. Tässä tapauksessa verkkoa edustaa viereisyysmatriisi, johon on laskettu arvot eri kanavien vaihesynkronisuuden perusteella [50]. Taustaluut lasketaan tästä matriisista tietyllä todennäköisyyksiin perustuvalla algoritmilla [50]. Taustaluiden muodostamien konfiguraatioiden perusteella voidaan vertailla aivojen toimintaa eri tiloissa [50]. Vertailu voi tapahtua kosinisamanlaisuuden avulla [50].

Rikasklubiefekti kuvaa verkon solmujen taipumusta päätyä joko voimakkaampiin tai heikompiin toiminnallisiin kytkennällisyyksiin toistensa kanssa kuin mihin ne sattumanvaraisesti voisivat päätyä [65]. Ilmaisua *rikasklubiefekti* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *rich-club effect*. Tarkalleen ottaen kyse on painotetusta rikasklubiefektistä [65]. Klubi on joukko solmuja, joiden voimakkuudet ovat suurempia kuin jokin tietty arvo [65]. Voimakkuus voidaan määritellä niiden toiminnallisten kytkennällisyyksien summana, jotka liittyvät tietystä solmusta lähteviin yhteyksiin [65]. Toisin ilmaistuna, positiivinen rikasklubiefekti tarkoittaa,

että tietyssä klubissa olevat solmut keskittävät suurimman osan yhteyksistään toisiin saman klubin solmuihin suhteessa satunnaisiin verkkoihin [65].

Keskimääräinen polun pituus on keskiarvo kaikkien verkon eri solmujen välisistä lyhimmistä etäisyyksistä [48], [9], [32]. Ilmaisusta *keskimääräinen polun pituus* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *average path length*. Sen käänteislukua nimitetään jo aiemmin mainitun mukaisesti aivojenlaajuiseksi tehokkuudeksi [27], [9], [32]. Ominainen polun pituus on toinen nimitys keskimääräiselle polun pituudelle [27]. Ilmaisusta *ominainen polun pituus* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *characteristic path length*.

Klusterointikerroin esittää, kuinka verkon solmut klusteroituvat yhteen [48], [9], [32]. Ilmaisusta *klusterointikerroin* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *clustering coefficient*. Korkea klusterointikerroin kertoo, että verkon rakenne on hyvin klusteroitunut tai säännöllinen [48], [9], [32]. Verkolle klusterointikerroin lasketaan ottamalla keskiarvo verkon solmujen klusterointikertoimista [48], [9], [32]. Klusterointikerroin vertautuu aivojenlaajuiseen tehokkuuteen niin, että se mittaa paikallista tehokkuutta [59].

Pienimaaailmaisuus on paikallisen ja aivojenlaajuisten tehokkuuden yhdistelmänä muodostettu mittari [27]. Ilmaisusta *pienimaaailmaisuus* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *small-worldness*. Laskennallisesti se on klusterointikertoimen suhde polun pituuteen [27].

Osallisuuskerroin on verkon solmun moduuliväläinen mittari sen keskeisyydestä [59]. Ilmaisusta *osallisuuskerroin* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *participation coefficient*.

Modulaarinen levittäytymä on keskimääräinen painotettu topografinen etäisyys johon verkkoon paikallistettu moduuli levittäytyy [59]. Ilmaisusta *modulaarinen levittäytymä* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *modular span*.

### 3.3. Informaatioteoreettisia menetelmiä

Arvioitu entropia mittaa aikasarjan tulevien arvojen ennustettavuutta saman etäisyyden päässä takanapäin olevien arvojen tietämyksen perusteella [70]. Ilmaisusta *arvioitu entropia* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *approximate entropy*, johon usein viitataan lyhenteen ApEn avulla. Korkea arvioidun entropian arvo kertoo satunnaisesta tai vaikeasti ennustettavista olevasta dynamiikasta [70]. Matala arvioidun entropian vastaavasti kertoo dynamiikan olevan säännöllinen tai deterministinen [70].

Permutaatioentropia on parametrivapaa aikatazon mittari [47], [29]. Ilmaisusta *permutaatioentropia* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *permutation entropy*, johon usein viitataan lyhenteen PeEn avulla. Se mittaa eri signaalien arvojen järjestyksien säännöllisyysrakennetta [47], [29]. Mittaamalla nimenomaan arvojen järjestyksiä varsinaisten arvojen sijasta se on parametrisiä menetelmiä nopeampi laskea ja sietää häiriöitä paremmin [47]. Tarkoituksena on tunnistaa varsinaisen tiedonkäsittelyn tilannetta signaalien tietosisällöstä [29]. Permutaatioentropia on varsin sietokykyinen erilaisia häiriöitä, signaalien vääristymiä ja taustadynamiikan heikosti tunnettuja ominaisuuksia vastaan [47], [29]. Permutaatioentropia lasketaan yhden signaalien, eli elektroenkefalogrammin tapauksessa yhden kanavan, perusteella [47], [70]. Sen laskenta perustuu Shannonin entropiaan [70]. Ominaisuuksiensa

ansioista permutaatioentropiaa on luonnehdittu yhdeksi parhaista anestesian syvyyden mittareista [70].

Symbolinen siirtoentropia perustuu permutaatioentropiaan, eli toimii signaalien arvojen välisten järjestyksien perusteella [46], [47], [33], [44]. Ilmaisusta *symbolinen siirtoentropia* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *symbolic transfer entropy*, johon usein viitataan lyhenteen STE avulla. Toisin sanoen varsinaiset arvot yksinkertaistetaan symbolisiksi arvoiksi niiden järjestyksen perusteella [46], [47], [33], [44]. Symbolinen siirtoentropia kuitenkin laajentaa permutaatioentropiaa niin, että tutkitaankin useiden eri kanavien välisiä suhteita vain yhden kanavan sijasta [47]. Symbolinen siirtoentropia on permutaatioentropian tavoin nopeampi laskea kuin vastaava parametrinen, eli sellainen, jossa käsitellään varsinaisia arvoja, menetelmä [46], [47], [44]. Symbolinen siirtoentropia lasketaan monen muunkin entropisen menetelmän tavoin Shannonin informaatioteoreettisen entropian määritelmän mukaisesti [47]. Symbolinen siirtoentropia siis ennustaa yhden signaalien tietosisältöä toisen signaalien tietosisällön perusteella [47], [33]. Ensimmäisen signaalien niinsanotusti ajaessa toista signaalia symbolisen siirtoentropian arvot ovat positiivisia ja toisen signaalien ajaessa ensimmäistä signaalia menetelmä antaa negatiivisia arvoja [47], [29]. Jos signaalit ovat yhteydessä toisiinsa molempiin suuntiin, menetelmä antaa arvoksi nollan [47], [29].

Normalisoitu symbolinen siirtoentropia on symbolisesta siirtoentropiasta jatkokehitetty versio, jossa ensimmäinen lähdesignaali sekoitetaan, jotta kausaalinen suhde toiseen signaaliin häviää, mutta signaalien ominaisuudet säilyvät muuten samana [33], [28], [44], [20]. Normalisoituun siirtoentropiaan viitataan usein lyhenteen NSTE avulla. Menetelmän antama arvo lasketaan niin, että symbolisen siirtoentropian aiheuttama vinoutuma eli *bias*, eli symbolisen siirtoentropian antama arvo sekoitetulle signaalille, vähennetään menetelmän alkuperäiselle signaalille antamasta arvosta ja sitten jaetaan kohdesignaalin entropialla [33], [28], [44]. Siirtoentropian tavoin normalisoitu siirtoentropia kuvaa sitä osaa tietosisällöstä toisessa eli kohdesignaaliissa, joka ei selity kyseisen signaalien menneisyydellä, mutta selittyy ensimmäisen eli lähdesignaalin menneisyydellä [33], [44]. Tästä voidaan vielä laskea signaalien epäsymmetriaa kuvaava arvo kahden eri suuntaisen menetelmän antaman arvon perusteella niin, että vähennetään yhden suunnan arvo toisen suunnan arvosta ja jaetaan tulos näiden kahden summalla [33]. Epäsymmetriaa kuvaavan arvo ollessa positiivinen kytkennällisyys ensimmäisestä signaalista toiseen signaaliin on vahvempi ja negatiivisella arvolla toisinpäin [33].

Vaihejättöentropia mittaa erilaisten lyhytaikaisten vaihejättökuvioiden esiintymistä kahden eri signaalien välillä [70], [54], [41]. Ilmaisusta *vaihejättöentropia* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *phase lag entropy*, johon usein viitataan lyhenteen PLE avulla. Se lasketaan niin, että aluksi binäärisymbolisoidaan vaihe-erot hiukan samaan tapaan kuin vaihejättöindeksissäkin, eli annetaan arvoksi yksi, jos ensimmäisen signaalien vaihe on toisen signaalien vaihetta edellä ja nolla, jos ensimmäisen signaalien vaihe on toisen signaalien vaihetta jäljessä [70], [54]. Sitten muodostetaan näiden hetkittäisten arvojen perusteella kuvioita halutun kuvion pituuden mukaisesti, eli saadaan aikaan halutun pituisia nollista ja ykkösistä koostuvia merkkijonoja [70], [54]. Mahdollisia kuvioita ovat siis kaikki mahdolliset tietyn pituiset nollan ja ykkösen avulla muodostetut merkkijonot [70], [54]. Viimein varsinainen vaihejättöentropia lasketaan vaihekuvioiden jakaumasta Shannonin entropian kaavaa käyttäen [70],

[54]. Vaihejättöentropian arvo on lähellä nollaa, jos signaalissa esiintyy vain muutamaa kuviota kaikkien mahdollisten kuvioiden joukosta ja lähellä yhtä, jos kaikki mahdolliset kuviot ovat yhtä todennäköisiä signaalissa [70], [54]. Olennaisin ero vaihejättöentropian ja -indeksin välillä on, että vaihejättöentropia mittaa signaalien, eli elektroenkefalogrammiaineistoon käytettynä eri aivojen alueiden, välisten kytkentöjen monimuotoisuutta, kun taas vaihejättöindeksi mittaa kytkennällisyyden vahvuutta [70]. Kytkennällisyyden vähäinen monimuotoisuus eli matala vaihejättöentropian arvo voi kuvastaa kohtalaisen stereotyypistä ja yksipuolista kytkennällisyyttä [70]. Korkea monimuotoisuus eli vaihejättöentropian arvo taas kuvastaa aivojen monimutkaista ja monisuuntaista viestintää [70]. Vaihejättöentropian keskeinen ajatus on siis, että kytkennällisyyskuvioiden monimuotoisuus on parempi anestesian syvyyden mittari kuin kytkennällisyyden vahvuus [70].

Vaihesiirtoentropia arvioi kahden signaalin välillä olevan kausaalisuuden voimakkuutta Hilbertin muunnoksen avulla laskettujen hetkellisten vaihe-erojen perusteella [38]. Ilmaisua *vaihesiirtoentropia* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *phase transfer entropy*, johon usein viitataan lyhenteen PTE avulla. Se on suhteellisen sietokykyinen kohinaa ja toisista signaaleista aiheutuvaa lineaarista häiriötä vastaan [38]. Siitä voidaan johtaa myös suunnattu versio, joka siis kertoo, kumpaan suuntaan tieto pääosin kulkee signaalien välillä ja joka samalla normalisoi menetelmän arvot nollan ja yhden välille [38]. Vaihesiirtoentropia on tietysti menetelmänä samankaltainen kuin varsinainen siirtoentropia sekä tässäkin työssä mainittu symbolinen siirtoentropia, mutta näiden menetelmien perustuesssa sekä signaalin vaiheeseen että amplitudiin, perustuu vaihesiirtoentropia nimensä mukaisesti vain signaalien hetkellisiin vaiheisiin.

Yhteysentropia on menetelmä, joka perustuu Shannonin entropian määritelmään [69]. Sitä käytetään yhteysmatriisin, esimerkiksi pienimmän laajenevan puun menetelmän avulla aikaansaadun, monimutkaisuuden mittaamiseen [69].

Keskimääräisen integroidun informaation arviointi nimensä mukaisesti mahdollistaa hyvin työläästi laskettavissa olevan integroidun informaation arvioimisen laskemalla sen suhteellista muutosta [34]. Integroitu informaatio määritellään järjestelmän pienimmän informaatio-osion efektiivisenä informaationa [34]. Pienimmän informaatio-osion tunnistaminen vaatii kaikkien mahdollisten osioiden etsimisen ja niiden efektiivisen informaation vertailun [34]. Tämä on hyvin aikaavievää, sillä esimerkiksi 128-kanavaisen korkean erottelukyvyn elektroenkefalogrammin avulla mitatusta aineistosta sen etsiminen vaatisi noin  $1,8 \times 10^{38}$  osioparin muodostamista [34]. Arviointi onnistuu ottamalla pieni määrä satunnaisesti valittuja elektroenkefalogrammikanavia ja tutkimalla sen joukon keskimääräisiä ominaisuuksia [34]. Anesteettisen tilan tunnistaminen onnistuu tämän menetelmän avulla muodostamalla monimuuttujaisen parametriavaruuden varsin hyvin [34].

Standardoitu permutoitu yhteinen informaatio on varsin uusi epälineaarinen menetelmä, jota on hiljattain kokeiltu soveltaa toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen [53]. Ilmaisua *standardoitu permutoitu yhteinen informaatio* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *standardized permutation mutual information*, johon usein viitataan lyhenteen SPMI avulla. Se perustuu permutoituun yhteisen informaation menetelmään, joka perustuu järjestyskuvioiden todennäköisyysjakaumaan [53]. Yhteisen informaation menetelmän tarkoituksena vuorostaan on Shannonin informaatioteorian avulla mitata kahden aikasarjan

riippuvuutta toisistaan [53]. Permutoidun yhteisen informaation arvo lasketaan kahden signaalin permutaatioentropioiden summana, josta vähennetään näiden signaalien yhteinen permutaatioentropia [53]. Standardoitu permutoitu yhteinen entropia saadaan, kun standardoidaan eli jaetaan permutoidun yhteisen entropian arvo kyseisten kahden signaalien yhteisellä permutaatioentropialla [53]. Tällöin menetelmä antaa arvoja nollan ja yhden väliltä, missä nolla tarkoittaa, että signaalit ovat toisistaan riippumattomia ja yksi tarkoittaa, että signaalit korreloivat täysin keskenään [53]. Anestesian ja elektroenkefalogrammin tapauksessa yhteisen informaation menetelmä mittaa kahden satunnaismuuttujan eli kahdelta eri aivojen alueelta mitatun elektroenkefalogrammikanavan yhteyden vahvuutta toisiinsa eli kanavien välistä riippuvuutta [53]. Permutointi tarkoittaa, että käytetään symbolisia versioita eli järjestyslukuja raakojen elektroenkefalogrammin avulla mitattujen lukuarvojen sijasta [53]. Standardointi skaalaa menetelmän antamat arvot tunnetulle lukuvälille [53]. Menetelmä on kaksispektriseen indeksiin, joka on kaupallinen anestesian syvyyden mittari, verrattuna varsin hyvä ja tarkka anestesian syvyyden arviointiin ja seurantaan [53]. Ilmaisu *kaksispektrinen indeksi* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *bispectral index*, johon usein viitataan lyhenteen BIS avulla.

### 3.4. Muita menetelmiä

Vaihejätöindeksi mittaa kahden signaalin vaiheita ja kertoo, onko yhden signaalin vaihe koko ajan toisen signaalin vaihetta edellä tai jäljessä, vai muuttuuko signaalien vaiheiden suhde [48], [70], [38], [54], [4]. Ilmaisu *vaihejätöindeksi* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *phase lag index*, johon usein viitataan lyhenteen PLI avulla. Se määrittellään kahden signaalin hetkellisten vaihe-erojen merkkien keskiarvon itseisarvona [48], [70], [9], [56], [38], [54], [4]. Signaalien hetkelliset vaiheet saadaan selville Hilbertin muunnoksen avulla [48], [70], [9], [56], [38], [4]. Hetkellisistä vaiheista saadaan signaalien väliset hetkelliset vaihe-erot [48], [9], [56], [38], [4]. Vaihe-eron merkki saadaan merkkifunktion (sign) avulla niin, että jos vaihe-ero on yli nolla, merkki on yksi, jos nolla, niin merkki on nolla ja jos alle nolla, niin merkki on miinus yksi [48], [9], [38]. Keskiarvon ja itseisarvon jälkeen saadaan luku yhden ja nollan väliltä, missä yksi tarkoittaa täydellistä vaihelukitusta ja nolla täydellistä lukituksen puutetta [48], [70], [9], [38], [54]. Vaihejätöindeksi on lisäksi vastustuskykyinen tilavuusjohtoilmiötä vastaan, sillä voidaan olettaa, että jatkuva nollasta poikkeava vaihe-ero signaalien välillä ei voi johtua kyseisestä ilmiöstä, vaan kertoo signaalien välisestä todellisesta riippuvuussuhteesta [70], [9], [32], [54], [4].

Yksi vaihejätöindeksin muunnelma on suunnattu vaihejätöindeksi, joka määrittellään ilman merkin itseisarvoistusta [48], [67]. Siihen viitataan usein lyhenteen dPLI avulla. Se on hiukan täsmällisempi kuin vaihejätöindeksi kertomalla lisäksi, että kummin päin signaalien vaiheiden suhde on, eli onko ensimmäinen signaali toisen vaihetta jäljessä vai edellä [48], [67]. Sen määrittelyssä voidaan käyttää Heavisiden askelfunktiota, jotta saadaan menetelmä antamaan arvoja nollan ja yhden väliltä, niin, että jos ensimmäisen signaalin hetkelliset vaiheet ovat toisen signaalin vaiheiden edellä, niin arvo on puolen ja yhden välillä, jos vaiheet ovat samat, niin arvo on puoli ja jos ensimmäisen signaalin vaiheet ovat toisen signaalin vaiheita



jäljessä, niin arvo on nollan ja puolen välillä [48]. Se voidaan myös määritellä suoraan vaihejättöindeksin kaavan avulla vain jättämällä itseisarvoistus pois, jolloin saadaan arvoja samalla tavalla kuin edellä, mutta arvot jakautuvat yhden ja miinus yhden välille [67]. Luonnollisesti vaihejättöindeksin tavoin myös sen suunnattu versio on vastustuskykyinen tilavuusjohtoilmiötä vastaan [67].

Toinen vaihejättöindeksin muunnos on painotettu vaihejättöindeksi, joka saadaan jakamalla vaiheiden merkkien itseisarvot kyseisten vaiheiden merkeillä, ottamalla kaikista näistä keskiarvo, ja siitä vielä itseisarvo [9], [34], [12], [4]. Siihen viitataan usein lyhenteen wPLI avulla. Painotettu versio lasketaan ja toimii samalla tavoin kuin painottoman versionsakin sekä omaa samanlaiset ominaisuudet, mutta painotus parantaa sen kykyä vastustaa tilavuusjohtoilmiötä ja muuta kohinaa entisestään [67], [34], [4].

Grangerin kausaliteetti kahden signaalin avulla määriteltynä mittaa kuinka paljon toisen signaalin menneisyys auttaa ennustamaan ensimmäisen signaalin tulevaisuutta, sen lisäksi kuinka ensimmäisen signaalin menneisyys auttaa ennustamaan kyseisen ensimmäisen signaalin tulevaisuutta [2], [35], [56]. Ilmaisua *Grangerin kausaliteetti* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *Granger causality*, johon usein viitataan lyhenteen GC avulla. Menetelmän kehittivät Norbert Wiener ja Clive Granger 1960-luvulla [2]. Grangerin kausaliteetti määritellään yleensä lineaarisen regression avulla niin, että vertaillaan rajoittamatonta ja rajoitettua mallia keskenään [2], [35]. Tarkalleen ottaen siis menetelmän arvot saadaan rajoitetun regression residuaalin varianssin luonnonlogaritmisena suhteena rajoittamattoman regression residuaalin varianssiin [2], [35]. Se on siis tilastollisen pohjan omaava menetelmä [35]. Grangerin kausaliteetin arvo toisen signaalin vaikutuksesta ensimmäiseen signaaliin on siis tietysti nolla, jos signaalit ovat toisistaan riippumattomia ja yli nolla muutoin [35], [71]. Tärkeänä ominaisuutena Grangerin kausaliteetilla on taajuudellinen hajotelma, jonka avulla voidaan rajoittaa kausaalisuuden tarkastelu tietyille taajuuskaistalle [2], [56]. Grangerin kausaliteettia voidaan käyttää aivojen suunnatun toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen esimerkiksi propofolilla aikaansaadun anestesian aikana elektroenkefalogrammiaineistosta [2], [56], eli juuri tämän työn ydinaihetta tutkittaessa. Vaikuttaa kuitenkin, että sitä ei kovin laajalti käytetä varsinaisesti toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen, vaan enemmänkin efektiivisen kytkennällisyyden mittaamiseen [35]. Eräs Grangerin kausaliteetin muunnos on osittainen Grangerin kausaliteetti, jonka tarkoituksena on mitata kytkennällisyyttä kahden signaalin välillä ehdollistettuna kolmannella signaalilla [57]. Menetelmän arvot lasketaan yksinkertaistetun mallin ennustusvirheen osittaisen varianssin ja kokonaisen mallin ennustusvirheen osittaisen varianssin luonnonlogaritmisena suhteena [57]. Osittaista Grangerin kausaliteettia voidaan käyttää esimerkiksi, kun vertaillaan eri luokittelumenetelmien toimivuutta propofolilla aikaansaatuun anestesian tilojen toisistaan erottamiseen [57]. Barrett ja kollegat ovat esittäneet selkeän suunnitelman toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseksi elektroenkefalogrammiaineistosta Grangerin kausaliteetin avulla [2].

Suunnatut siirtofunktiot on menetelmä, joka sovittaa monimuuttujaisen autoregressiivisen mallin yhtäaikaaisesti tallennettuihin aikasarjoihin [68], [10]. Ilmaisua *suunnatut siirtofunktiot* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *directed transfer functions*, johon usein viitataan lyhenteen DTF avulla. Menetelmä tuottaa neliömatriisin, jossa on yhtä monta riviä, eli myös saraketta, kuin menetelmälle

annetaan syötteeksi muuttujia [68]. Matriisin jokainen komponentti on taajuuden funktio [68], [10]. Matriisin komponenttien avulla voidaan mitata signaalien vaikutuksia toisiin signaaleihin komponenttien arvojen perusteella ainakin niin, että aiheuttaako jokin signaali jonkin toisen signaalin [68], [10]. Voidaan siis myös mitata vaikutusten suuntaa [68], [10]. Menetelmä on kaksimuuttujaisen Grangerin kausaaliteetin yleistetty versio [68], [10].

Dynaaminen kausaalinen mallinnus on menetelmä, jonka avulla mallinnetaan biologisesti todenmukaisten neuronijoukkojen vaikutuksia toisiinsa [52], [10]. Ilmaisuihin *dynaaminen kausaalinen mallinnus* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *dynamic causal modelling*, johon usein viitataan lyhenteen DCM avulla. Indusoitujen vasteiden dynaaminen kausaalinen mallinnus pyrkii mallintamaan lähteen hetkellisen tehon ajallista muutosta kaikkien lähteiden tehon funktiona [52]. Aiheutettujen vastepotentiaalien dynaaminen kausaalinen mallinnus taas toimii aikatasossa ja pyrkii löytämään sellaisia eroavaisuuksia aivojen sisälle mallinnetussa kytkennällisyydessä, jotka parhaiten selittävät dynaamisia eroja aivojen pinnalta mitatuissa aiheutetuissa vastepotentiaaleissa [52], [10]. Mallinnus käyttää bayesilaista mallin valintaa etsiessään eroja parhaiten selittävää mallia [52], [10]. Dynaamisen kausaalisen mallinnuksen avulla ei voida kuitenkaan varsinaisesti etsiä parasta mallia tyhjästä, vaan sen avulla koetellaan eri hypoteeseja [52], [10].

Merkittävä virran tiheys on menetelmä, jonka arvoja lasketaan summaamalla yhteen avaruudellisessa tasossa tietyn menetelmän avulla aiheutetut tilastollisesti merkittävät kortikaaliset virrat [42]. Ilmaisuihin *merkittävä virran tiheys* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *significant current density*, johon usein viitataan lyhenteen SCD avulla. Menetelmä liittyy ilmeisesti pitkälti transkraniaaliseen magneettistimulointiin ja sen vaikutusten ymmärtämiseen [42].

Merkittävä virran hajonta on menetelmä, jonka arvoja lasketaan mittaamalla minkä tahansa merkittävän virtalähteen ja stimulaation geodeesinen etäisyys [42]. Ilmaisuihin *merkittävä virran hajonta* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *significant current scattering*, johon usein viitataan lyhenteen SCS avulla. Tämäkin menetelmä liittyy ilmeisesti pitkälti transkraniaaliseen magneettistimulointiin ja sen vaikutusten ymmärtämiseen [42]. Nämä kaksi menetelmää, merkittävä virran tiheys ja merkittävä virran hajonta, kuitenkin mittaavat nimenomaan aivojen kytkennällisyyttä [42].

Kehittyvän kartan menetelmä mittaa jotenkin toisiinsa kytköksissä olevien epälineaaristen oskillaattorien ristiriippuvuutta kyseisten oskillaattorien vaihedynamiikkaan perustuen [46]. Ilmaisuihin *kehittyvän kartan menetelmä* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *evolutional map approach*, johon usein viitataan lyhenteen EMA avulla. Hetkelliset vaiheet saadaan Hilbertin muunnoksen avulla [46]. Vaihelisäykset esitetään kahden signaalin hetkellisten vaiheiden funktiona äärellisten Fourierin sarjojen avulla [46]. Signaalien ristiriippuvuus lasketaan integraalina tästä funktiosta kyseisten kahden hetkellisen vaiheen suhteen [46]. Suunnattu toiminnallinen kytkennällisyys saadaan alueelta toiselle suunnattujen ristiriippuvuuksien keskiarvona [46]. Keskimääräinen suuntaavuusindeksi on normalisoitu versio ristiriippuvuuksista ja sen arvo vaihtelee miinus yhdestä yhteen signaalien välisen riippuvuuden suunnan mukaisesti [46].

Signaalin tehon tutkimiseen ja havainnointiin on muutamia varsin yleisesti käytettyjä menetelmiä. Näiden avulla ei tosin varsinaisesti mitata aivojen kytkennällisyyttä, mutta niitä käytetään muuten mitatun signaalin yleisten

ominaisuuksien tarkasteluun. Tehospektri havainnollistaa signaalin tehon vaihtelua taajuuden funktiona [13], [60], [27], [67], [34], [20]. Sitä voidaan käyttää esimerkiksi apuna häiriöiden tunnistamiseen elektroenkefalogrammin avulla mitatusta signaalista [34]. Tehospektrin tiheys eli spektrogrammi havainnollistaa signaalin tehon jakautumista eri taajuuksille ajan funktiona [66], [60], [9], [38], [67], [34], [20].

Korrelaatio tai ristikorrelaatio mittaa kahden signaalin välistä samanlaisuutta tai sen puutetta, toisin sanoen riippuvuutta, aikatasossa [13], [47], [53]. Sitä voidaan käyttää yksinkertaisena kytkennällisyyden mittarina [13], [53]. Toisaalta sen avulla voidaan myös vertailla toiminnallista kytkennällisyyttä mittaavien menetelmien tuloksia [47].

Koherenssi mittaa kahden signaalin välistä riippuvuutta taajuustasossa [68], [66], [28], [44], [53], [55], [20]. Sen arvo tietyllä taajuudella lasketaan Fouriermuunnoksen perusteella, kahden signaalin välisen ristitehotiheyden itseisarvon neliön ja kummankin signaalin tehotiheyksien tulon suhteena [68], [53]. Myös koherenssia voidaan käyttää yksinkertaisena kytkennällisyyden mittarina [44], [53], [55], [20].

Tapahumaan yhteydessä oleva vaihekoherenssi määritellään hyvin samankaltaisesti kuin koherenssi, mutta sen laskennassa on taajuuden lisäksi mukana vaiheviive [45]. Ilmaisua *tapahumaan yhteydessä oleva vaihekoherenssi* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *event-related phase coherence*, johon usein viitataan lyhenteen ERPCOH avulla. Myös tätä menetelmää voidaan, koherenssin tavoin, käyttää toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen [45].

Vaihe-amplitudikytkentyminen kuvaa matalataajuisen oskillaation vaiheen ja korkeampitaajuisen oskillaation amplitudin keskinäistä tilastollista riippuvuutta [76], [27], [23]. Ilmaisua *vaihe-amplitudikytkentyminen* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *phase-amplitude coupling*, johon usein viitataan lyhenteen PAC avulla. Menetelmä perustuu uskottavasti fysiologisiin mekanismeihin [76], joten sitä voidaan käyttää jollain tavalla myös toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen [27], [23]. Menetelmää ja sen taustoja käsitellään varsin syvällisesti artikkelissa [76].

Vaihelukkiutuvuus mittaa kahden signaalin välisiä suhteellisia vaihe-eroja aikatasossa [50], [53]. Ilmaisua *vaihelukkiutuvuus* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *phase locking value*, johon usein viitataan lyhenteen PLV avulla. Signaalin vaiheet lasketaan Hilbertin muunnoksen avulla [50]. Näiden perusteella lasketaan vaihe-erot [50].

Avaruudellinen analyttinen vaihe-ero on menetelmä vaihelukkiutuvuuden tai vaiheiden synkronisuuden laskemiseksi [8], [2]. Ilmaisua *avaruudellinen analyttinen vaihe-ero* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *spatial analytic phase difference*, johon usein viitataan lyhenteen SAPD avulla. Se mittaa suuntaamatonta toiminnallista kytkennällisyyttä [2]. Ensiksi aikasarjat jokaisesta aineiston lyhyestä ajanjaksosta suodatetaan kaksisuuntaisella päättyvän impulssivasteen suodattimella, joka päästää lävitseen vain halutun taajuusalueen [8], [2]. Toiseksi lasketaan jokaisen aineiston pisteen hetkellinen vaihe Hilbertin muunnoksen avulla [8], [2]. Kolmanneksi avataan vaiheet, jotta voidaan laskea hetkelliset vaihe-erot eri aivojen alueiden välillä [8], [2]. Neljänneksi hetkelliset vaihe-erot sijoitetaan takaisin nollan ja piin radiaanin välille, mikä siis on menetelmän antama tulos [8], [2]. Tämän jälkeen vielä voidaan binarisoida tulokset, antamalla arvo nolla tiettyä raja-arvoa pienemmille arvoille ja arvo yksi tätä raja-arvoa suuremmille arvoille [8], [2].

Aikaviivästetty sovittaminen on epälineaarinen menetelmä, joka perustuu vaiheavaruuden ominaisuuksien keräämiseen aikasarjasta [36], [63].

Ilmaisu *sovittaminen* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *embedding*. Korrelaatioulottuvuus D2 on 20-ulotteinen vaiheavaruus, joka arvioi järjestelmän vapausastetta ja näin ollen järjestelmän monimutkaisuutta [36]. Lyapunov-eksponentti L1 on 10-ulotteinen vaiheavaruus, joka mittaa, kuinka herkästi järjestelmä riippuu alkuolosuhteistaan ja näin ollen kuvaa järjestelmän kaoottisuutta [36]. Lyapunov-eksponentti L1 [36] ja epälineaariset menetelmät yleensäkin [63] ovat varsin hyviä anestesian syvyyden mittareita [36], [63].

Ellipsin sädesuhde perustuu ellipsin sovittamiseen kolmiulotteiseen aikaviivästettyyn sovitukseen eli attraktoriin, mistä laskettu lyhimmän ja pisimmän symmetria-akselin pituuksien suhde on menetelmän antama arvo [63]. Ilmaisu *ellipsin sädesuhde* on johdettu englanninkielisestä ilmaisusta *ellipse radius ratio*, johon usein viitataan lyhenteen ERR avulla. Menetelmä on kehitetty tutkimuksessa [63]. Kyseisessä tutkimuksessa toisena monimutkaisuuden mittarina on käytetty samasta kolmiulotteisesta sovituksesta laskettua fraktaalista korrelaatioulottuvuutta, joka on laskettu eräällä varsin klassisella algoritmilla [63].

Hieman varsinaisen aiheen sivusta mainittakoon efektiivisen kytkennällisyyden mittaamisessa käytetty Kalmanin suodatus [5]. Sen avulla yritetään sovittaa malli aivojen moniin aliverkkoihin niiden parametrien ja tulojen ymmärtämiseksi, jotta ymmärrettäisiin aivojen toimintaa sen aliverkkojen ymmärtämisen kautta [5]. Menetelmä omaa vahvan tilastollisen pohjan [77 s. 419–477].

Lähteen mallinnuksella pyritään mallintamaan niitä aivojen sisällä kulkevia signaaleja, jotka tuottavat aivojen pinnalta havaittavissa olevia signaaleja [8], [10], [11], [12]. Menetelmä tosin liittyy enemmänkin efektiivisen kytkennällisyyden mittaamiseen [2], [10]. Toisaalta, koska efektiivinen kytkennällisyyskin on tavallaan toiminnallista kytkennällisyyttä, niin sitä voidaan käyttää toiminnallista kytkennällisyyttäkin mitattaessa [8], [11], [12]. Tähän tarkoitukseen on kehitetty matalaerottelukykyinen elektromagneettinen tomografia, joka on toteutettu jo edellämainitulla, menetelmän mukaan nimetyllä, LORETA-ohjelmistolla [74], [10], [12]. Muita tähän tarkoitukseen soveltuva ohjelmisto ovat myös jo aiemminkin mainitut GeoSource [8], BrainStorm [9] ja OpenMEEG [9], [12]. Dynaamisen kausaalisen mallinnuksen avulla voidaan myös tutkia lähteen mallinnusta [7], [10].

Lähteen mallinnukseen ja siihen tosiasiaan, että pää on kolmiulotteinen tilavuuskappale, liittyy tilavuusjohtavuus [78], [10]. Koska signaalit etenevät pään sisässä, erilaisissa kudoksissa eri nopeuksilla, useampi elektrodi voi mitata samaa signaalia eri viiveillä, jolloin syntyy tavallaan vääriä kausaalisuutta [46], [35], [78], [67], [4], [10]. Myös esimerkiksi erot taajuusspektrissä voivat aiheuttaa vääriä kausaalisuutta ja vinoumaa [33], [48]. Näistä aiheutuvia vaikutuksia pystytään kuitenkin välttämään niin sanotun surrokaattitiedon käyttämisen ja vinouman poistamisen avulla [46], [35], [33], [48], [67], [34]. Vinouman poistaminen onnistuu esimerkiksi sekoittamalla elektroenkefalogrammiaineiston aikapisteiden vaihetiedot keskenään, jolloin signaali on käytännössä satunnaista, eli sen ei pitäisi sisältää mitään todellisia yhteyksiä, minkä jälkeen normalisoidaan eli jaetaan käytettävän menetelmän todelliselle aineistolle antama arvo kyseisen menetelmän tälle sekoitetulle signaalille antamalla arvolla [46], [35], [33], [48], [28], [9], [67], [23], [34]. Toisaalta jotkin menetelmät, kuten vaihejättöindeksi [70], [9], [32], [67], [54], [4], [34], ovat suhteellisen vastustuskykyisiä tilavuusjohtavuutta vastaan jo lähtökohtaisesti. Tilavuusjohtavuuden vaikutusten vähentämisen lisäksi vinouman poistamista voidaan

yleisestikin ottaen käyttää jonkin menetelmän antamien arvojen normalisoimiseksi [2], [9], [23].

## 4. POHDINTAA

### 4.1. Menetelmien kehittymisestä ja soveltamisesta

Toiminnallista kytkennällisyyttä aivosähkökäyristä anestesian aikana mitattaessa on yleisesti ottaen havaittu, että frontoparietaalinen, eli suunnilleen aivojen etu- ja taka- tai sivuosien välinen, kytkennällisyys vähenee anestesian syvetessä [46], [35], [47], [61], [48], [60], [51], [28], [29], [9], [56], [70], [44], [38], [10], [11]. Kytkennällisyyden väheneminen ilmeisesti johtuu pitkälti siitä, että neuronit kaikilla puolilla aivoja, eli aivojen eri alueet, siirtyvät tavallaan olemaan enemmän synkronoituja toisiinsa [1], [47], [13], [65], [72], [75], [31]. Toisin sanoen, tietyt alueet eivät anestesian syvetessä ole enää niin voimakkaasti yhteydessä toisiinsa, vaan yhteydet hajautuvat ympäri aivoja [47], [13], [65], [72], [75], [31]. Tämä tekee tiedon käsittelystä ja etenkin yhdistämisestä muuhun tietoon vaikeampaa ja käytännössä mahdotonta, jolloin aivot ja sitä mukaa koko kohde siirtyy tiedottomaan tai ainakin ympäristöönsä havainnoimaan kykenemättömään tilaan [47], [34]. Tiedon käsittelyä ja etenkin eri lähteissä tuotetun tiedon yhdistämistä kutsutaan integraatioksi [47], [34]. Kun siis aivot eivät voi integroida eri aivojen alueiden tuottamaa tietoa yhteen, tietoisuus katoaa [47], [34].

Aikaisemmin toiminnallista kytkennällisyyttä mitattiin kohtalaisen yksinkertaisten menetelmien, kuten kahden signaalin samankaltaisuutta ja tilastollista riippuvuutta joko aikatasossa mittaavan korrelaation [13], [47], [53] tai taajuustasossa mittaavan koherenssin [68], [66], [28], [44], [53], [55], [20] avulla. Näin ollen niiden avulla on mahdollista mitata signaalien, eli käytännössä useimmiten elektroenkefalogrammikanavien, kytkennällisyyttä toisiinsa [68], [13], [47], [66], [28], [44], [53], [55], [20]. Ajan myötä on kuitenkin havaittu, että esimerkiksi kausaliteetin mittaaminen, muun muassa Grangerin kausaliteetin avulla, eli sen mittaaminen, kuinka yhden signaalin historia auttaa ennustamaan toista signaalia, voisi olla yksinkertaista riippuvuutta parempi menetelmä toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen [2], [35], [56]. Toisaalta myös tarkastelun rajoittaminen signaalien vaihe-eroihin eli esimerkiksi vaihejättöindeksin käyttäminen kytkennällisyyden mittaamiseen on osoittautunut toimivaksi menetelmäksi [48], [70], [9], [56], [38], [4], [54]. Informaatioteoria, eli pitkälti signaalin entropian tarkastelu, on jo kauan aikaa sitten kehitetty teoria. Informaatioteoreettisten menetelmien, eli muun muassa symbolisen siirtoentropian [46], [47], [33], [44], vaihejättöentropian [70], [54], [41] ja vaihesiirtoentropian [38] soveltuvuus toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen on huomattu kohtalaisen vasta. Myös aivojen toiminnallisten verkkojen rakenteen mittaamisen avulla saadaan käsitystä toiminnallisesta kytkennällisyydestä [69], [48], [65], [38], [34]. Yksi tuoreimmista uusista menetelmistä toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen ovatkin verkkojen rakenteen ja niiden muutoksen mittaamiseen perustuva dynaamisten verkon taustaluiden menetelmä [50]. Kaikista tuorein uusi menetelmä toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen on ellipsin sädesuhteen menetelmä, joka perustuu vaiheavaruudessa tapahtuvaan aikajättöiseen sovittamiseen [36], [63], tässä tapauksessa kolmiulotteiseen sellaiseen, ja muodostuvaan kuvioon ellipsin sovittamiseen [63]. Tämän ellipsin sädesuhteen mittaaminen kvantifioi toiminnallista kytkennällisyyttä [63]. Toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen on toki myös kirjava joukko muitakin menetelmiä, mutta edellä esitetty kehityskaari

antaneen varsin hyvän yleiskäsityksen menetelmien kehityksestä. Yhteenvetona menetelmistä voikin todeta, että toiminnallista kytkennällisyyttä aivosähkökäyristä mitattaessa ollaan siirrytty kohtalaisen yksinkertaisten signaalien riippuvuussuhteita mittaavien menetelmien käyttämisestä, eli toiminnallisen kytkennällisyyden varsin suorasta mittaamisesta, kytkennällisyyden monimuotoisuutta ja verkon rakenteen muutoksia mittaavien sekä tiettyjen epälineaaristen menetelmien käyttämiseen, jotka enemmänkin soveltavat toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamista korkeamman tason tulosten perustana. Vanhemmat ja yksinkertaisemmatkin menetelmät ovat kuitenkin yhä toimivia toiminnallisen kytkennällisyyden mittareita. Monia niistä, kuten esimerkiksi vaihejättöindeksiä, käytetään yhä korkeamman tason menetelmien, kuten verkon rakenteen mittaamiseen perustuvien menetelmien pohjana verkon muodostamiseksi.

Tälle kehitykskululle perusteen antaa se seikka, jonka tutkimiseen toiminnallista kytkennällisyyttä varsin yleisesti käytetään, nimittäin anestesian syvyyden tunnistamiseen. Yksi huomionarvoinen seikka on, että kuten jo aiemmin on hieman sivuttu, eri anesteettiset aineet kuitenkin vaikuttavat eri tavoin aivoihin ja aivosoluihin [33]. Tämän vuoksi osana tutkimuksia pyritään selvittämään, olisiko eri aineilla jotain yhteisiä ominaisuuksia, joiden perusteella yksi menetelmä voisi tunnistaa monella eri aineella aiheutetun anestesian syvyyttä [33]. Niinpä tätäkin on tutkittu ja päädytty nimenomaan tulokseen, että moni eri aine häiritsee frontoparietaalista toiminnallista kytkennällisyyttä [33]. Tämä tulos siis ikään kuin varmentaa aiempaa tietoa. Kuitenkin eri aineilla on erilaisia muita vaikutuksia [33], joita olisi syytä ottaa huomioon etenkin pyrittäessä mittaamaan anestesian syvyyttä toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamisen avulla. Kuten on jo mainittu, on havaittu, että eri aivojen alueiden välinen kytkennällisyys tietyllä tapaa vähenee ja häiriintyy anestesian syventyessä. Niinpä muun muassa entropian mittaamiseen perustuvien menetelmien avulla on huomattu, että tietoisuuden vähentyessä esimerkiksi anestesian syventyessä aivojen kytkennällisyyskuvioiden monimuotoisuus vähenee [50], [54]. Kytkennällisyyskuvioiden monimuotoisuutta voidaan mitata ohjelmallisesti, jolloin menetelmän antamia arvoja voidaan hyödyntää anestesian syvyyden mittaamisessa. Myös aivojen kytkennällisyysverkkojen rakenne muuttuu ja monimuotoisuus vähenee anestesian syventyessä [69], [48], [65], [38]. Vaiheavaruuden aikasovitus perusteella niihin sovitettujen ellipsien muoto on pyöreäköjään kohteen ollessa tietoisena ja kapenevat eli muuttuvat ellipsimäisemmiksi tietoisuuden kadotessa esimerkiksi anestesian aikana [63].

Anestesian syvyyden tutkimiseen liittyy myös viimeaikainen huomio, että kokeellisesti terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden avulla anestesiaa tutkittaessa olisi syytä vaivuttaa koehenkilöt riittävän syvään anestesiaan ja riittävän pitkäksi aikaa, jotta koetilanne olisi mahdollisimman samankaltainen todellisen anestesiankäyttötilanteen eli useimmiten leikkauksen, mistä tarkemmin seuraavaksi, kanssa [9], [32]. Toinen viimeaikainen huomio on, että kannattaisi pyrkiä tutkimaan tarkemmin myös anestesiasta palautumista, sillä aiemmin on usein oletettu anestesiaan vaipumisen ja siitä palautumisen olevan tiettyjä hetkiä, mutta todellisuus ei välttämättä ole niin yksinkertainen [9], [32]. Kolmas varsin tuore ajatus on pyrkiä etsimään jonkinlaisia merkkejä elektroencefalogrammin avulla mitatusta aineistosta, jotka voisivat jopa ennustaa anestesian onnistumista ja syvyyttä [27]. Neljäs hyvin tuore ajatus on tutkia aivojen kriittistä tilaa eli tilaa tietoisuuden ja tietoisuuden

menettämisen rajalla [54]. Ajatuksena on pyrkiä löytämään jokin merkki, joka muuttuu tietoisuudesta tiedottomuuteen siirryttäessä [54]. Näille kaikille ajatuksille on yhteistä pyrkimys uusien näkökulmien löytämiseen toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen ja sitä myötä myös anestesian syvyyden tunnistamiseen.

Syy pyrkimykselle tunnistaa ohjelmallisesti anestesian syvyys aivosähkökäyristä on useimmiten halu ja tarve saada tosiaikaista tietoa potilaan anestesian syvyydestä leikkauksen aikana [35], [37]. Tarkka monitorointi ja näin ollen potilaan pitäminen sopivan syvyydessä anestesiassa helpottaa leikkaukseen osallistuvan henkilökunnan työtä ja parantaa potilaan elämänlaatua muun muassa vähentämällä potilaan mahdollisuutta olla tietoisena leikkauksen aikana liian kevyen anestesian johdosta [35], [37], [27], [6], [26] ja toisaalta nopeuttamalla palautumista, kun anestesia ei ole ollut liian syvä [35], [3], [38], [39], [40], [41]. Kuitenkin Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että anestesian syvyyden monitoreiden käyttöasteessa on parantamisen varaa [37]. Jo jonkin aikaa sitten on todettu, että on vain kohtalaisesti todistusaineistoa, että anestesian syvyyden monitorit vähentäisivät anesteettisen aineen kulutusta ja lyhentäisivät palautumisaikoja [37]. On myös todettu, että kaksispektrisen indeksin, joka on jo aiemmin esitelty ja on kaupallinen mittari, käyttäminen anestesian syvyyden mittaamiseen ei ollut kytköksissä tilastollisesti merkittävään vähenemiseen leikkauksen aikaisessa tietoisuudessa [37]. Toisaalta varsin tuoreissa tutkimuksissa on todettu, että sekä jo pitkään käytössä ollut kaksispektrinen indeksi että varsin uusi vaihejättöindeksi tunnistavat anestesian syvyyden kohtalaisen hyvin, vaihejättöindeksi ehkäpä hiukan tarkemmin [53], [41]. Saattaa siis olla niin, että jos kerran vieläkään ei tunneta aivojen toimintaa riittävän hyvin anestesian syvyyden tunnistamiseksi, niin aiemmin on tunnettu vielä huonommin, minkä vuoksi anestesian syvyyden mittaritkaan eivät ole toimineet riittävän hyvin eivätkä ole näin olleet hyödyksi sillä tavalla jolla niiden haluttaisiin olevan. Johtopäätöksenä anestesian syvyyden monitorien käyttöön voisi todeta, että anestesian syvyyden monitoreja käytettäisiin ehkä mieluummin ja useammin, jos ne oikeasti antaisivat merkityksellistä tietoa. Ehkä vielä joskus ne antavatkin riittävän tarkkaa tietoa, sillä toiminnallista kytkennällisyyttä anestesian aikana ja näin ollen anestesian syvyyden tunnistamista tutkitaan varsin aktiivisesti nykypäivänäkin.

#### 4.2. Mielenkiintoisia huomioita

Eräs mielenkiintoinen huomion arvoinen seikka on jo aiemminkin mainittu pyrkimys tietoisuuden paluun tarkempaan ymmärtämiseen sekä tietoisuuden ja tietoisuuden menettämisen rajakohdan tarkempaan tutkimiseen. Tällaisiin tutkimuksiin on erikoistunut eräs *ReCCognition*-tutkimusryhmä, jonka tekemiä tutkimuksia tämän työn lähteissä edustavat tutkimukset [9], [32], [34] ja [54]. Tuorehkoja tutkimuksia tai katsauksia, joissa on ollut mukana pitkälti samoja tutkijoita ovat lisäksi ainakin [51], [6], [64], [67], [26] ja [20].

Kaikista mielenkiintoisin huomio on kuitenkin säästetty loppuun. Kaikista tuorein katsaukseeni mukaan valikoitunut tutkimus on nimittäin varsin poikkeava muihin tutkimuksiin verrattuna [20]. Oikeastaan siinä analysoitiin uudelleen kyseisten tutkijoiden aiemmassa tutkimuksessaan keräämää aineistoa [20]. Siinä mitattiin varsin tavalliseen tapaan rottien aivojen toiminnallista kytkennällisyyttä anestesian



aikana [20]. Erona tavanomaisiin tutkimuksiin oli kuitenkin, että tiettyihin aivojen osiin syötettiin karbakoliinia anestesian aikana [20]. Prefrontaaliin korteksiin syötettynä karbakoliini aiheutti tietoisuuden palautumisen, vaikka anesteettisen aineen syöttämistä jatkettiin niin, että kohteen olisi pitänyt pysyä anestesiassa [20]. Muihin tutkimuksessa kokeiltuihin aivojen alueihin syötettynä tietoisuus ei palautunut [20]. Anestesian syveneminen aiheutti tietyllä tapaa mitatun toiminnallisen kytkennällisyyden vähenemisen, mikä on linjassa yleisten tutkimustulosten kanssa [20]. Karbakoliinin syöttämisen johdosta aiheutunut tietoisuuden palautuminen ei kuitenkaan palauttanut kyseistä toiminnallista kytkennällisyyttä tavanomaiselle tasolle [20]. Toisaalta karbakoliinia syötettäessä niihin aivojen alueisiin, joissa se ei aiheuttanut tietoisuuden palautumista, toiminnallinen kytkennällisyys pysyi vähentyneessä tilassa, kuten on oletettavaa, mutta kortikaalinen kompleksisuus lisääntyi, kuten yleensä tapahtuu anestesiasta tietoiseen tilaan palautuessa, samalla tavoin kuin karbakoliinin prefrontaaliin korteksiin syöttämisen aiheuttamassa tietoisuuden palautumisessa [20]. Tutkimuksen johtopäätöksenä näiden perusteiden pohjalta todetaan, että tietoisuus ja laajan tutkimusjoukon avulla saavutettu ymmärrys anesteettisen tilan vaikutuksista, kuten kortikaalinen kytkennällisyys, eivät olekaan yhteydessä toisiinsa [20]. Toisin sanoen saavutettu ymmärrys anesteettisen tilan vaikutuksista aivoihin, pitkälti toiminnallisen kytkennällisyyden avulla mitattuna, ei todellisuudessa pidäkään paikkaansa [20]. Voi siis olla, että nykyään ymmärretyt aivoissa tapahtuvat muutokset tietoisuudesta anestesiaan siirryttäessä ovatkin anesteettisten aineiden aiheuttamia eivätkä varsinaisesti aivojen anesteettisessa tilassa tuottamia [20]. Näin ollen pitäisikin syventyä uudelleen ja tarkemmin tietoisuuden ja anestesian suhteeseen [20]. Tutkijat kuitenkin toteavat, että heidän menetelmänsä tietoisuuden palauttamiseksi anestesian aikana oli varsin erityinen eikä aivoissa luonnollisesti tapahtuva, joten käytännössä tavanomaisessa anestesian käyttötilanteessa näin voi tapahtua [20]. Käytännössä siis anestesian syvyyttä mittaavat menetelmät antavat tarpeeksi oikeaa tietoa, vaikka ne todennäköisesti mittaavatkin anesteettisen aineen vaikutuksia eivätkä varsinaisesti aivojen toimintaa anesteettisessa tilassa [20]. Tämän tutkimuksen johdosta olisikin mielenkiintoista luoda katsaus vielä tätä tutkimusta uudempiin tutkimuksiin, jotta kävisi selville, miten kyseisen tutkimuksen tulokset ovat vaikuttaneet sen jälkeen tehtyihin tutkimuksiin. Keräsin aineistoni kuitenkin silloin, kun tämä oli kaikkein tuorein aiheesta saatavilla ollut tutkimus. Luonnollisestikaan kirjallisuuskatsauksesta ei tulisi koskaan valmista, jos aina pitäisi ottaa mukaan uudet aiheesta ilmestyneet tutkimukset. Tässä katsauksessa siis käsitellään uusimpia tutkimuksia suhteessa siihen hetkeen, jolloin aineistoni keräsin, eli tammikuuhun 2020. Tätä uudempien tutkimusten ottaminen mukaan tarkasteluun olisikin hyvä peruste uuden kirjallisuuskatsauksen tekemiselle. Tämä on yksi selkeä tutkimukseni rajoite ja samalla suunta tulevaisuuden tutkimuksille.

### 4.3. Ajatuksia työn tekemisestä

Tämän työn aihe oli jo alusta alkaen varsin kiinnostava. Kirjallisuuskatsauksen lähteeksi sopivia tutkimuksia etsiessäni aiheen monimuotoisuus alkoi nousta esiin. Tutkimuksia lävitse lukiessani aihe alkoi kuitenkin tuntua varsin haastavalta, sillä aihetta on tutkittu niin monella tavalla ja monesta eri näkökulmasta. Etenkin

tulosten yksityiskohtainen esittely sai niinkutsutusti pääni pyörälle. Järjestelmällinen tutkimusten läpikäyminen ja osin liiankin kattavien muistiinpanojen tekeminen jokaisesta tutkimuksesta vei huomattavasti aikaa. Ajatuksenani oli kuitenkin tehdä ainakin jonkinlaiset muistiinpanot, jotta voisin koota niiden perusteella suunnitelman työn rakenteen hahmottamiseksi. Suunnitelman kokoaminen muistiinpanoista oli työlästä, mutta vauhtiin päästyäni kirjallisuuskatsaukseni rakenne alkoi hiljalleen hahmottua. Lopulta käsissäni oli sängen selkeä ja sopivasti yksityiskohtainen suunnitelma työn rakenteesta ja sisällöstä. Kun vihdoinkin pääsin kirjoittamaan työtä, huomasin suunnitelmani tekevän kirjoittamisesta varsin nopeaa. Kunnolla vauhtiin päästyäni pystyin kirjoittamaan jo oman ymmärrykseni pohjaltakin tekstiä, joka kuitenkin vaati lähdeviitteitä tuekseen. Muistiinpanoja kerätessäni en ollut tietystikään vielä tiennyt, mitä kaikkea tietoa tulen tarvitsemaan, joten jouduin käymään lähteinä toimivia tutkimuksia varmaankin kymmeniä kierroksia lävitse, mikä oli hyvin hidasta.

Lyhyesti todettuna työn tekemisessä vaikeinta oli alkuun pääseminen ja aiheen sisällön ymmärtäminen aiheesta tehtyjä tutkimuksia lukemalla. Jossain määrin ymmärtämistä vaikeutti myös olematon tietämykseni aiheen lääketieteellisestä näkökulmasta. Kunnolla vauhtiin päästyäni työ tempaisi minut mukaansa ja tekeminen alkoi tuntua paljon helpommalta kuin aluksi. Niinpä tekstiä syntyikin varsin hyvään tahtiin. Mielestäni onnistuin tuottamaan varsin kohtalaisen ja ymmärrettävän kirjallisuuskatsauksen toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamisesta anestesian aikana. Taustatiedon yhteydessä tosin esiintyy tarpeettomankin tarkkoihin yksityiskohtiin asti rönsyilevää tietoa. Toisaalta koin taustatiedon esittämisen olennaiseksi työn kannalta. Ainakin oman ymmärrykseni kehittämiseksi ja aiheesta kokonaiskuvan muodostamiseksi taustatiedon esittäminen oli perin tarpeellista. Tämän työn rajoitteisiin syvennyttään vielä erikseen hieman edempänä.

Eräs näkökulma tämän työn tekemisen prosessissa oli lähdeluettelon muotoileminen oikealla tavalla. Tämä liittyy olennaisesti siihen, että ladin työni LaTeX-ladontajärjestelmän avulla, käyttäen Oulun yliopiston tietotekniikan tutkinto-ohjelman henkilökunnan ylläpitämää LaTeX-diplomityöpohjaa [79]. Kaikki alkoi huomattessani, että lähdeluettelo ei näytä tieteellisten lehtien numeroita ollenkaan, pelkästään niiden volyymit, joka tarkoittaa melkein vuosikertaa, mutta ei käytännössä läheskään aina osu yksiin vuosien kanssa, joten käytän mieluummin kyseistä ilmaisua. Tämä seikka tietysti taitaa olla varsin hyväksyttävä, sillä ilmeisesti riippuu käytetystä viittauksien ja lähdeluettelon esittämistyylistä, että esitetäänkö vain lehden volyymi vai sen lisäksi myös lehden numero. Lähdeluettelo siis koostetaan BibTEX-ohjelman avulla määrämukoisesta tekstimukoisesta lähdetiedostosta. Selvitellessäni asiaa huomasin, että Oulun yliopiston tietotekniikan tutkinto-ohjelman virallisessa diplomityöohjeessa [80] lehden numero näytetään. Kyseinen ohje tosin sisältää vain yhden lähteen, joka on tieteellinen lehti, joten tämän havainnon tilastollinen merkittävyys on sängen olematon. Samoin tietotekniikan tutkinto-ohjelman henkilöstön ylläpitämässä LaTeX-diplomityöpohjassa [79], joka on käytännössä samansisältöinen virallisen diplomityöohjeen kanssa, lehden numero näytetään, tosin se on käsin kirjoitettu haluttuun muotoon lehden volyymin kenttään BibTEX-tiedostossa, mikä ei varsinaisesti ole oikea tapa tehdä asiaa. Tässäkin tapauksessa havainnon tilastollinen merkittävyys tosin jää olemattomaksi, koska tällaisia lähteitä on virallisen ohjeen tavoin vain yksi kappale. Toisin sanoen, lehden

numeron kuuluisi näkyä, mutta se pitäisi kirjoittaa käsin muotoiltuna volyymin kanssa samaan kenttään.

Todettuani, että kuitenkin haluan lehden numeron näkyviin oikealla tavalla lähdeluetteloon, aloin syventyä lähdeluettelon muodostamisen toimintaan. Havaitsin, että se luodaan `bst`-muotoisen tiedoston avulla. Kyseinen tiedosto on käytännössä ohjelma, jonka BibTEX ajaa ja joka määrittelee lähdeluettelon tyylin. Tiedoston sisältö näytti aluksi varsin kryptiseltä. Onnistuin kuitenkin löytämään internetistä BibTEX-manuaalin [81], jossa varsin kattavasti esitellään BibTEXin ja sen ohjelmointikielen toimintaa. Kyseinen ohjelmointikieli on puhtaasti BibTEXiä varten kehitetty, käänteistä puolalasta logiikkaa noudattava ohjelmointikieli. Käänteinen puolalainen logiikka toimii käytännössä niin, että ohjelmalla on käytettävissään pino, jonne laitetaan argumentteja ja kun tarvittavat argumentit ovat pinossa, ajetaan jokin niitä käyttävä komento. Tämä komento usein niinkutsutusti syö argumenttinsa eli noutaa ne pinosta pois ja laittaa niiden tilalle pinoon palauttamansa tuloksen. Aikani kyseistä manuaalia luettuani ja lähdeluettelon muodostavaa tiedostoa katseltuani totesin, että parhaiten tuloksia taitaa syntyä, kun yritän muokata ohjelmaa tarpeideni mukaisesti. Monen yrityksen ja erehdyksen jälkeen lähdeluettelonni sisälsi lehtien numerotkin. Tämän jälkeen totesin, että kun kerran pääsin ohjelmoinnin makuun, voin saman tien lisätä ohjelmaan tuen digitaalisten objektitunnisteiden, joihin usein viitataan lyhenteen DOI avulla, järkevälle ja automaattiselle näyttämislle, sen sijaan, että ne täytyy kirjoittaa manuaalisesti lähdetietueen muistiinpanokenttään. Varsin usean yrityksen ja erehdyksen jälkeen lähdeluettelonni luki digitaaliset objektitunnisteen omista tietueistaan lähdeluettelotiedostosta ja vieläpä osasi lisätä sopivan verkkoosoitteen jokaisen tunnisteen alkuun. Toisin sanoen, nyt ei tarvitse kirjoittaa osoitetta “<https://doi.org/>” käsin jokaisen tunnisteen alkuun, vaan lähdeluettelo tekee sen automaattisesti.

Pohtiessani digitaalisen objektitunnisteen oikeaa muotoilutapaa huomasin, että LaTeX-diplomityöpohjassa [79] mainittiin, että lähdeluettelossa käytetään *IEEE Transactions* -tyyliä. Tarkistaessani asian myös virallisesta diplomityöohjeesta [80], mainittiin siellä käytettäväksi lähdeluettelotyyliseksi *Acta Universitatis Ouluensis* -sarjan numeroviittaustyyli. Kyseisen sarjan ohjeissa [82] todetaan, että käytetään joko APA-tyyliä, mikä ei ole numeroviittaustyyli, tai tekniikan julkaisuissa *IEEE Transactions* -tyyliä. Toisin sanoen, kummassakin diplomityöohjeessa ohjeistetaan käyttämään lähdeluettelon muotoilussa *IEEE Transactions* -tyyliä. Kaivoin siis esiin kyseisen lähdeluettelotyylin virallisen ohjeistuksen [83]. Sen perusteella totesin, että kummankaan diplomityöohjeen lähdeluettelo ei ole muotoiltu alkuunkaan kyseistä lähdeluettelotyylillä muistuttavaksi. Aikani pohdittuani totesin, että kyllä lähdeluettelon täytyy olla muotoiltu niinkuin ohjeistetaan, vaikka ohjeiden esimerkit eivät olekaan ohjeistuksen mukaisia. Niinpä syvennyin jälleen lähdeluettelon ohjelmointiin. Hyvän tovin kuluttua ja monen yrityksen ja erehdyksen saattelemana lähdeluettelon tuottava ohjelma oli kokenut merkittäviä muutoksia, tuottaen nyt sangen hyvin virallisten ohjeiden [83] kaltaisen lähdeluettelon, joka on toisaalta samalla mukautettu suomenkieliseksi.

Tämä hieman sivuraiteelle joutuminen oli lopulta varsin opettavainen ja mielenkiintoinen seikkailu. Ennen en edes osannut ajatella, miten LaTeX muodostaa lähdeluettelon, mutta nyt ymmärrän jo varsin hyvin kyseistä prosessia. Käytännössä pystyn nyt tekemään itselleni varsin hyvin haluamani kaltaisen lähdeluettelon.

Toisaalta syventyminen yleisesti ottaen lähdeluettelon muotoiluun ja erityisesti *IEEE Transactions* -tyylin saloihin on sekin varmasti antanut hyödyllistä tietoa ja ymmärrystä tulevaisuutta varten. Yhteenvetona totean, että tällainen pieni ohjelmointiharjoite oli oikein virkistävää vaihtelua työn kirjoittamiselle.

#### 4.4. Rajoitteita

Tällä työllä on lukuisia rajoitteita. Kaikkia mahdollisia rajoitteita en pysty edes kuvittelemaan enkä näin ollen tässä listaamaan. Ensimmäiseksi, tämä työ on ollut vasta pintaraapaisu aiheeseensa. Olisi mukavaa ja hyödyllistä syventyä vielä paremmin aiheeseen sekä kokonaisuutena että esimerkiksi yksittäisiin menetelmiin. Moneenkin menetelmään olisi voinut etsiä mahdollisimman alkuperäisiä lähteitä, niissä rajoissa kuin sellaisia olisi ollut saatavilla. Aineiston laajuus yhtäältä hidasti kokonaiskuvan saamista, mutta toisaalta laajan aineiston avulla on mahdollista saavuttaa parempi kokonaiskuva kuin pienen aineiston avulla. Erityisesti aiheen monimuotoisuuden ymmärtäminen vaatii laajan aineiston. Mukaan aineistoon olisi myös voinut ottaa kirjoittamisen aikana ilmestynyttä uutta aineistoa, erityisesti ottaen huomioon, että tuorein mukaan päässyt tutkimus esitti varsin erityisiä tuloksia.

Toiseksi, käytin lähteinäni pääosin sellaisia tutkimuksia, joissa yhdistyivät työni aiheen kolme palasta. Niiden avulla tietysti saa parhaan kuvan juuri työni aiheeseen keskittyvistä ja soveltuvista menetelmistä, työni aiheen näkökulmasta. Jonkin verran kuitenkin käytin myös vain tiettyyn osa-alueeseen keskittyviä lähteitä. Kuitenkin, kuten jo mainitsin, olisin voinut etsiä saatavuuden rajoissa mahdollisimman alkuperäisiä lähteitä monenkin menetelmän ymmärtämisen syventämiseksi paljon enemmänkin kuin nyt päädyin etsimään. Joillekin, hyvin harvoille, menetelmille näin teinkin, mutta lähinnä siksi, että menetelmästä ei mainittu juuri muuta kuin nimi varsinaisissa lähteissäni. Suurimmalle osalle menetelmiä ja suurelle joukolle muitakin seikkoja olisi kuitenkin voinut etsiä lisää lähteitä ymmärtämisen ja esittämisen tueksi.

Kolmanneksi, jokainen tutkimus olisi kannattanut jo alussa lukea läpi useita, ainakin kymmeniä, kertoja, jotta yksittäisetkin tutkimukset olisivat jääneet mieleen. Näin menetellen myös kokonaiskuva olisi voinut hahmottua jo ennen työn kirjoittamisen aloittamista. Nyt menetelmäni oli lukea jokainen tutkimus noin kerran lävitse ja kirjata siitä olennaisimpia asioita ylös muistiinpanoihin. Kirjallisten, osin jopa liiankin yksityiskohtaisten, muistiinpanojen avulla toisaalta oli kuitenkin helppo muodostaa sopivan yksityiskohtainen suunnitelma työn kirjoittamista varten. Muodostamani suunnitelma helpotti merkittävästi työn kirjoittamista, kun katsoin suunnitelmastani, että mitä tiettyyn kohtaan kirjoitan ja mistä lähteistä löytyy tietoa kyseiseen kohtaan. Vaikka muistiinpanot olivatkin osin varsin yksityiskohtaisia, kaikkea ei tietysti voi kirjata muistiinkaan. Näin ollen kirjoittamisen aikana nousi olennaiseksi asiaksi useita seikkoja, joita en ollut keksinyt kirjata tutkimuksista ylös. Lopulta jouduin käymään läpi lähteitäni lukemattomia kertoja kirjoittamisen lomassa saadakseni esittämilleni asioille mahdollisimman paljon tukea lähteistäni.

Neljänneksi, tällaisen aiheen ymmärtämisessä lääketieteellinen tietämys olisi todennäköisesti eduksi. Sellaista en kuitenkaan omaa. Toisaalta, tutkimuksia lukiessa opin ainakin sen verran aivojen toiminnasta, että pystyin kirjallisuuskatsauksen toteuttamaan. Tietysti pelkkä tietotekniikan opiskelun avulla hankittu tietämys

lienee varsin riittävä lähtökohta, kun kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli keskittyä nimenomaan tiedonkäsittelymenetelmiin, joita käytetään toiminnallista kytkennällisyyttä tutkiessa.

Viidenneksi, mutta ei suinkaan viimeiseksi, tätä työtä olisi voinut sekä edellä esitettyjen rajoitteiden että monen muunkin seikan perusteella hioa paljon paremmaksi vielä pitkään. Kuitenkin joskus on todettava työn olevan riittävän hyvä ja sillä perusteella riittävän valmis tarkoitukseensa. Rajoitteiden tunnistaminen sitäpaitsi antaa tulevaisuudessa itselle tai jollekulle muulle mahdollisuuden ajatuksen parantamiseen ja jatkokehittelyyn. Tällainen tästä työstä nyt tuli. Ehkäpä se on riittävän valmis ajamaan asiansa.

## 5. YHTEENVETO

Tämän kandidaatintyön tarkoituksena oli toimia kirjallisuuskatsauksena niihin menetelmiin, joita tällä hetkellä käytetään toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen aivosähkökäyristä anestesian aikana. Tutkimuksen lähdeaineistoksi valikoitui laaja joukko viimeistään tammikuussa 2020 julkaistuja tutkimuksia aiheesta. Aineiston perusteella voidaan todeta, että aihetta on tutkittu ja tutkitaan yhä laajalti.

Katsaus alkaa varsin pintapuolisella olennaisen taustatiedon esittelyllä. Muun muassa tietoisuuden tilat ja tämänhetkinen ymmärrys eri aivojen alueiden merkityksestä tietoisuudelle kuuluvat näihin taustatietoihin. Katsauksen varsinainen sisältö keskittyy laajaan ja kirjavaan joukkoon toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen käytettyjä menetelmiä. Menetelmät voidaan jakaa karkeasti ottaen graafiteoreettisiin, informaatioteoreettisiin ja muihin menetelmiin. Yleisesti käytettyjä menetelmiä ovat muun muassa koherenssi, vaihejättöindeksi, Grangerin kausaliteetti, symbolinen siirtoentropia ja vaihejättöentropia. Varsin tuoreita lähestymistapoja edustavat muun muassa vaihesiirtoentropia, verkon rakenteen ja sen muutosten tarkastelu sekä epälineaarinen, vaiheavaruuden sovittamiseen ja näin muodostuneiden ellipsinkaltaisten kuvioiden ominaisuuksien tarkasteluun perustuva menetelmä. Yhteenvetona menetelmistä voidaan todeta, että ajan kuluessa ollaan siirretty yksinkertaisten signaalien välisiä tilastollisia riippuvuussuhteita mittaavien menetelmien käyttämisestä signaalien välisten vaihe-erojen ja erilaisten entropioiden tarkasteluun ja viimeisimpänä monia aiempia menetelmiä perustanaan käyttäviin verkon rakenteen muutoksien ja kytkennällisyyden monimuotoisuuden tarkasteluun perustuviin korkeamman tason menetelmiin.

Toiminnallista kytkennällisyyttä mittaavien menetelmien tärkeimpänä käytännön sovelluskohteena on anestesian syvyyden tutkiminen ja sen yksinkertainen ilmaiseminen. Näin menetelmiä voidaan hyödyntää lääketieteellisten toimenpiteiden yhteydessä käytettävien anestesian syvyyttä mittaavien monitorien perustana. Tätä halutaan mitata, jotta potilas pysyisi toimenpiteen aikana mahdollisimman sopivan syvyydessä anestesiassa toimenpiteen aikaisen tietoisuuden välttämiseksi ja mahdollisimman sujuvan toimenpiteestä palautumisen varmistamiseksi.

Tämä kirjallisuuskatsaus onnistuu luomaan kohtalaisen yleiskuvan toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseen aivosähkökäyristä anestesian aikana käytettyihin menetelmiin. Se tiivistää menetelmien yleisen kehityskulun ja esittää menetelmien keskeisen käytännön sovelluskohteen. Katsauksella on rajoitteensa, joiden perusteella voisi kuitenkin jatkaa aiheen tutkimista.

## 6. VIITTEET

- [1] A. A. Fingelkurts, A. A. Fingelkurts ja S. Kähkönen, “Functional connectivity in the brain—is it an elusive concept?”, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 28, nro 8, s. 827–836, tammikuussa 2005, doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.10.009>.
- [2] A. B. Barrett, M. Murphy, M. A. Bruno, Q. Noirhomme, M. Boly, S. Laureys ja A. K. Seth, “Granger causality analysis of steady-state electroencephalographic signals during propofol-induced anaesthesia”, *PLoS ONE*, vol. 7, nro 1, tammikuussa 2012, art. nro e29072, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029072>.
- [3] J. C. Martin, D. T. J. Liley, A. S. Harvey, L. Kuhlmann, J. W. Sleight ja A. J. Davidson, “Alterations in the functional connectivity of frontal lobe networks preceding emergence delirium in children”, *Anesthesiology*, vol. 121, s. 740–752, lokakuussa 2014.
- [4] L. S. Imperatori, M. Betta, L. Cecchetti, A. Canales-Johnson, E. Ricciardi, F. Siclari, P. Pietrini, S. Chennu ja G. Bernardi, “EEG functional connectivity metrics wPLI and wSMI account for distinct types of brain functional interactions”, *Scientific Reports*, vol. 9, kesäkuussa 2019, art. nro 8894, doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45289-7>.
- [5] F. N. Karamah ja Z. Nahas, “A blind module identification approach for predicting effective connectivity within brain dynamical subnetworks”, *Brain Topography*, vol. 32, s. 28–65, elokuussa 2019, doi: <https://doi.org/10.1007/s10548-018-0666-3>.
- [6] A. G. Hudetz ja G. A. Mashour, “Disconnecting consciousness: Is there a common anesthetic end-point?”, *Anesthesia & Analgesia*, vol. 123, nro 5, s. 1228–1240, marraskuussa 2016, doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001353>.
- [7] M. Boly, R. Moran, M. Murphy, P. Boveroux, M. A. Bruno, Q. Noirhomme, D. Ledoux, V. Bonhomme, J. F. Brichant, G. Tononi, S. Laureys ja K. Friston, “Connectivity changes underlying spectral EEG changes during propofol-induced loss of consciousness”, *Journal of Neuroscience*, vol. 32, nro 20, s. 7082–7090, toukokuussa 2012, doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3769-11.2012>.
- [8] M. Murphy, M. A. Bruno, B. A. Riedner, P. Boveroux, Q. Noirhomme, E. C. Landsness, J. F. Brichant, C. Phillips, M. Massimini, S. Laureys, G. Tononi ja M. Boly, “Propofol anesthesia and sleep: A high-density EEG study”, *SLEEP*, vol. 34, nro 3, s. 283–291A, 2011.
- [9] S. Blain-Moraes, V. Tarnal, G. Vanini, T. Bel-Behar, E. Janke, P. Picton, G. Golmirzaie, B. J. A. Palanca, M. S. Avidan, M. B. Kelz ja G. A. Mashour, “Network efficiency and posterior alpha patterns are markers of recovery from general anesthesia: A high-density electroencephalography study in healthy

- volunteers”, *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 11, kesäkuussa 2017, art. nro 328, doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00328>.
- [10] M. Papadopoulou, K. Friston ja D. Marinazzo, “Estimating directed connectivity from cortical recordings and reconstructed sources”, *Brain Topography*, vol. 32, s. 741–752, 2019, doi: <https://doi.org/10.1007/s10548-015-0450-6>.
- [11] I. Pappas, L. Cornelissen, D. K. Menon, C. B. Berde ja E. A. Stamatakis, “ $\delta$ -oscillation correlates of anesthesia-induced unconsciousness in large-scale brain networks of human infants”, *Anesthesiology*, vol. 131, s. 1239–1253, joulukuussa 2019, doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002977>.
- [12] Y. Zhang, C. Wang, Y. Wang, F. Yan, Q. Wang ja L. Huang, “Investigating dynamic functional network patterns after propofol-induced loss of consciousness”, *Clinical Neurophysiology*, vol. 130, s. 331–340, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.11.028>.
- [13] X. Liu, X. H. Zhu, Y. Zhang ja W. Chen, “The change of functional connectivity specificity in rats under various anesthesia levels and its neural origin”, *Brain Topography*, vol. 26, nro 3, s. 363–377, heinäkuussa 2013, doi: <https://doi.org/10.1007/s10548-012-0267-5>.
- [14] V. Korhonen, T. Hiltunen, T. Myllylä, X. Wang, J. Kantola, J. Nikkinen, Y. F. Zang, P. LeVan ja V. Kiviniemi, “Synchronous multiscale neuroimaging environment for critically sampled physiological analysis of brain function: Hepta-scan concept”, *Brain Connectivity*, vol. 4, nro 9, s. 677–689, 2014, doi: <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0258>.
- [15] E. Zhurakovskaya, J. Paasonen, A. Shatillo, A. Lipponen, R. Salo, R. Aliev, H. Tanila ja O. Gröhn, “Global functional connectivity differences between sleep-like states in urethane anesthetized rats measured by fMRI”, *PLoS ONE*, vol. 11, nro 5, toukokuussa 2016, art. nro e0155343, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155343>.
- [16] P. W. Wright, L. M. Brier, A. Q. Bauer, G. A. Baxter, A. W. Kraft, M. D. Reisman, A. R. Bice, A. Z. Snyder, J. M. Lee ja J. P. Culver, “Functional connectivity structure of cortical calcium dynamics in anesthetized and awake mice”, *PLoS ONE*, vol. 12, nro 10, lokakuussa 2017, art. nro e0185759, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185759>.
- [17] R. M. Rangayyan, *Biomedical Signal Analysis*, 2. p. Hoboken, New Jersey, USA: Wiley, 2015.
- [18] G. Buzsáki, C. A. Anastassiou ja C. Koch, “The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes”, *Nature Reviews. Neuroscience*, vol. 13, nro 6, s. 407–420, kesäkuussa 2012, doi: <https://doi.org/10.1038/nrn3241>.
- [19] B. Jacobson ja A. Murray, *Medical Devices: Use and Safety*. Philadelphia, USA: Elsevier, 2007.



- [20] D. Pal, D. Li, J. G. Dean, M. A. Brito, T. Liu, A. M. Fryzel, A. G. Hudetz ja G. A. Mashour, “Level of consciousness is dissociable from electroencephalographic measures of cortical connectivity, slow oscillations, and complexity”, *The Journal of Neuroscience*, vol. 40, nro 3, s. 605–618, tammikuussa 2020, doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1910-19.2019>.
- [21] R. P. Lesser, N. E. Crone ja W. R. S. Webber, “Subdural electrodes”, *Clinical Neurophysiology*, vol. 121, nro 9, s. 1376–1392, syyskuussa 2010, doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.037>.
- [22] J. H. Kang, J. H. Choi, E. Hwang ja S. P. Kim, “Changes in effective connectivity of sensorimotor rhythms in thalamocortical circuits during the introduction and recovery of anesthesia in mice”, *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 369, s. 165–175, elokuussa 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.08.031>.
- [23] Y. Huang, D. Wu, N. F. A. Bahuri, S. Wang, J. A. Hyam, S. Yarrow, J. J. FitzGerald, T. Z. Aziz ja A. L. Green, “Spectral and phase-amplitude coupling signatures in human deep brain oscillations during propofol-induced anaesthesia”, *British Journal of Anaesthesia*, vol. 121, nro 1, s. 303–313, toukokuussa 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.031>.
- [24] A. D. Mizrahi-Kliger, A. Kaplan, Z. Israel ja H. Bergman, “Desynchronization of slow oscillations in the basal ganglia during natural sleep”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 115, nro 18, s. E4274–E4283, huhtikuussa 2018, doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1720795115>.
- [25] M. Malekmohammadi, C. M. Price, A. E. Hudson, J. A. T. DiCesare ja N. Pouratian, “Propofol-induced loss of consciousness is associated with a decrease in thalamocortical connectivity in humans”, *BRAIN*, vol. 142, s. 2288–2302, kesäkuussa 2019, doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awz169>.
- [26] J. Sleight, C. Warnaby ja I. Tracey, “General anaesthesia as fragmentation of selfhood: insights from electroencephalography and neuroimaging”, *British Journal of Anaesthesia*, vol. 121, nro 1, s. 233–240, helmikuussa 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.12.038>.
- [27] S. Chennu, S. O’Connor, R. Adapa, D. K. Menon ja T. A. Bekinschtein, “Brain connectivity dissociates responsiveness from drug exposure during propofol-induced transitions of consciousness”, *PLoS Computational Biology*, vol. 12, nro 1, tammikuussa 2016, art. nro e1004669, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004669>.
- [28] D. Pal, B. H. Silverstein, H. Lee ja G. A. Mashour, “Neural correlates of wakefulness, sleep, and general anesthesia: An experimental study in rat”, *Anesthesiology*, vol. 125, nro 5, s. 929–942, marraskuussa 2016, doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001342>.
- [29] A. Ranft, D. Golkowski, T. Kiel, V. Riedl, P. Kohl, G. Rohrer, J. Pientka, S. Berger, A. Thul, M. Maurer, C. Preibisch, C. Zimmer, G. A. Mashour, E. F. Kochs, D. Jordan ja R. Ilg, “Neural correlates of sevoflurane-induced

unconsciousness identified by simultaneous functional magnetic resonance imaging and electroencephalography”, *Anesthesiology*, vol. 125, nro 5, s. 861–872, marraskuussa 2016, doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001322>.

- [30] C. E. Warnaby, M. Seretny, R. N. Mhuirheartaigh, R. Rogers, S. Jbabdi, J. Sleight ja I. Tracey, “Anesthesia-induced suppression of human dorsal anterior insula responsivity at loss of volitional behavioral response”, *Anesthesiology*, vol. 124, nro 4, s. 766–778, huhtikuussa 2016, doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001027>.
- [31] A. Hutt, J. Lefebvre, D. Hight ja J. Sleight, “Suppression of underlying neuronal fluctuations mediates EEG slowing during general anaesthesia”, *NeuroImage*, vol. 179, s. 414–428, kesäkuussa 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.06.043>.
- [32] K. L. Maier, A. R. McKinstry-Wu, B. J. A. Palanca, V. Tarnal, S. Blain-Moraes, M. Basner, M. S. Avidan, G. A. Mashour ja M. B. Kelz, “Protocol for the reconstructing consciousness and cognition (ReCCognition) study”, *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 11, kesäkuussa 2017, art. nro 284, doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00284>.
- [33] U. Lee, S. Ku, G. Noh, S. Baek, B. Choi ja G. A. Mashour, “Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane”, *Anesthesiology*, vol. 118, nro 6, s. 1264–1275, kesäkuussa 2013.
- [34] H. Kim, A. G. Hudetz, J. Lee, G. A. Mashour, U. Lee ja the ReCCognition Study Group, “Estimating the integrated information measure phi from high-density electroencephalography during states of consciousness in humans”, *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 12, helmikuussa 2018, art. nro 42, doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00042>.
- [35] N. Nicolaou, S. Hourris, P. Alexandrou ja J. Georgiou, “EEG-based automatic classification of ‘awake’ versus ‘anesthetized’ state in general anesthesia using granger causality”, *PLoS ONE*, vol. 7, nro 3, maaliskuussa 2012, art. nro e33869, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033869>.
- [36] J. Fell, G. Widman, B. Rehberg, C. E. Elger ja G. Fernández, “Human mediotemporal EEG characteristics during propofol anesthesia”, *Biological Cybernetics*, vol. 92, s. 92–100, tammikuussa 2005, doi: <https://doi.org/10.1007/s00422-004-0538-7>.
- [37] J. J. Pandit, T. M. Cook, W. R. Jonker ja E. O’Sullivan, “A national survey of anaesthetists (NAP5 baseline) to estimate an annual incidence of accidental awareness during general anaesthesia in the UK”, *Anaesthesia*, vol. 68, nro 4, s. 343–353, huhtikuussa 2013, doi: <https://doi.org/10.1111/anae.12190>. On behalf of the 5th National Audit Project (NAP5) of the Royal College of Anaesthetists and the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland.
- [38] T. Numan, A. J. Slooter, A. W. van der Kooi, A. M. Hoekman, W. J. Suyker, C. J. Stam ja E. van Dellen, “Functional connectivity and

network analysis during hypoactive delirium and recovery from anesthesia”, *Clinical Neurophysiology*, vol. 128, s. 914–924, maaliskuussa 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.02.022>.

- [39] S. Akhtar, “Pharmacological considerations in the elderly”, *Current Opinion in Anaesthesiology*, vol. 31, nro 1, s. 11–18, helmikuussa 2018, doi: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000544>.
- [40] S. Koch ja C. Spies, “Neuromonitoring in the elderly”, *Current Opinion in Anesthesiology*, vol. 32, s. 101–107, helmikuussa 2019, doi: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000677>.
- [41] K. H. Seo, K. M. Kim, S. K. Lee, H. John ja J. Lee, “Comparative analysis of phase lag entropy and bispectral index as anesthetic depth indicators in patients undergoing thyroid surgery with nerve integrity monitoring”, *Journal of Korean Medical Science*, vol. 34, nro 20, toukokuussa 2019, art. nro e151, doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e151>.
- [42] F. Ferrarelli, M. Massimini, S. Sarasso, A. Casali, B. A. Riedner, G. Angelini, G. Tononi ja R. A. Pearce, “Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 107, nro 6, s. 2681–2686, helmikuussa 2010, doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0913008107>.
- [43] D. Picchioni, M. L. Pixa, M. Fukunaga, W. S. Carr, S. G. Horovitz, A. R. Braun ja J. H. Duyn, “Decreased connectivity between the thalamus and the neocortex during human nonrapid eye movement sleep”, *SLEEP*, vol. 37, nro 2, s. 387–397, 2014, doi: <https://doi.org/10.5665/sleep.3422>.
- [44] D. Li, V. S. Hambrecht-Wiedbusch ja G. A. Mashour, “Accelerated recovery of consciousness after general anesthesia is associated with increased functional brain connectivity in the high-gamma bandwidth”, *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 11, maaliskuussa 2017, art. nro 16, doi: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00016>.
- [45] S. K. Yeom, D. O. Won, S. I. Chi, K. S. Seo, H. J. Kim, K. R. Müller ja S. W. Lee, “Spatio-temporal dynamics of multimodal EEG-fNIRS signals in the loss and recovery of consciousness under sedation using midazolam and propofol”, *PLoS ONE*, vol. 12, nro 11, marraskuussa 2017, art. nro e0187743, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187743>.
- [46] S. W. Ku, U. Lee, G. J. Noh, I. G. Jun ja G. A. Mashour, “Preferential inhibition of frontal-to-parietal feedback connectivity is a neurophysiologic correlate of general anesthesia in surgical patients”, *PLoS ONE*, vol. 6, nro 10, lokakuussa 2011, art. nro e25155, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025155>.
- [47] D. Jordan, R. Ilg, V. Riedl, A. Schorer, S. Grimberg, S. Neufang, A. Omerovic, S. Berger, G. Untergehrer, C. Preibisch, E. Schulz, T. Schuster, M. Schröter, V. Spormaker, C. Zimmer, B. Hemmer, A. Wohlschläger, E. F. Kochs ja G. Schneider, “Simultaneous electroencephalographic and functional magnetic

- resonance imaging indicate impaired cortical top-down processing in association with anesthetic-induced unconsciousness”, *Anesthesiology*, vol. 119, nro 5, s. 1031–1042, marraskuussa 2013.
- [48] H. Lee, G. A. Mashour, G. J. Noh, S. Kim ja U. Lee, “Reconfiguration of network hub structure after propofol-induced unconsciousness”, *Anesthesiology*, vol. 119, nro 6, joulukuussa 2013, doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a8ec8c>.
- [49] X. Liu, S. Pillay, R. Li, J. A. Vizuete, K. R. Pechman, K. M. Schmainda ja A. G. Hudetz, “Multiphasic modification of intrinsic functional connectivity of the rat brain during increasing levels of propofol”, *NeuroImage*, vol. 83, joulukuussa 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.003>.
- [50] J. Shin, G. A. Mashour, S. Ku, S. Kim ja U. Lee, “Subgraph “backbone” analysis of dynamic brain networks during consciousness and anesthesia”, *PLoS ONE*, vol. 8, nro 8, elokuussa 2013, art. nro e70899, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070899>.
- [51] S. Blain-Moraes, R. Boshra, H. K. Ma, R. Mah, K. Ruiter, M. Avidan, J. F. Connolly ja G. A. Mashour, “Normal brain response to propofol in advance of recovery from unresponsive wakefulness syndrome”, *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 10, kesäkuussa 2016, art. nro 248, doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00248>.
- [52] R. D. Sanders, M. I. Banks, M. Darracq, R. Moran, J. Sleight, O. Gosseries, V. Bonhomme, J. F. Brichant, M. Rosanova, A. Raz, G. Tononi, M. Massimini, S. Laureys ja M. Boly, “Propofol-induced unresponsiveness is associated with impaired feedforward connectivity in cortical hierarchy”, *British Journal of Anaesthesia*, vol. 121, nro 5, s. 1084–1096, elokuussa 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.07.006>.
- [53] F. Afshani, A. Shalhaf, R. Shalhaf ja J. Sleight, “Frontal-temporal functional connectivity of EEG signal by standardized permutation mutual information during anesthesia”, *Cognitive Neurodynamics*, vol. 13, s. 531–540, elokuussa 2019, doi: <https://doi.org/10.1007/s11571-019-09553-w>.
- [54] H. Lee, D. Golkowski, D. Jordan, S. Berger, R. Ilg, J. Lee, G. A. Mashour, U. Lee ja the ReCCognition Study Group, “Relationship of critical dynamics, functional connectivity, and states of consciousness in large-scale human brain networks”, *NeuroImage*, vol. 188, s. 228–238, joulukuussa 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.12.011>.
- [55] G. Lioi, S. L. Bell, D. C. Smith ja D. M. Simpson, “Measuring depth of anaesthesia using changes in directional connectivity: a comparison with auditory middle latency response and estimated bispectral index during propofol anaesthesia”, *Anaesthesia*, vol. 74, s. 321–332, 2019, doi: <https://doi.org/10.1111/anae.14535>.
- [56] P. J. Kim, H. G. Kim, G. J. Noh, Y. S. Koo ja T. J. Shin, “Disruption of frontal-parietal connectivity during conscious sedation by propofol

- administration”, *NeuroReport*, vol. 28, s. 896–902, 2017, doi: <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000853>.
- [57] D. Rathee, H. Cecotti ja G. Prasad, “Classification of propofol-induced sedation states using brain connectivity analysis”, teoksessa *The 40th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, heinäkuun 18.-21. päivänä 2018, s. 114–117, doi: <https://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8512275>.
- [58] S. Laureys, S. Goldman, C. Phillips, P. Van Bogaert, J. Aerts, A. Luxen, G. Franck ja P. Maquet, “Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: Preliminary investigation using PET”, *NeuroImage*, vol. 9, nro 4, s. 377–382, huhtikuussa 1999, doi: <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0414>.
- [59] C. A. Bareham, J. Allanson, N. Roberts, P. J. A. Hutchinson, J. D. Pickard, D. K. Menon ja S. Chennu, “Longitudinal bedside assessments of brain networks in disorders of consciousness: Case reports from the field”, *Frontiers in Neurology*, vol. 9, elokuussa 2018, art. nro 676, doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00676>.
- [60] O. Akeju, A. H. Song, A. E. Hamilos, K. J. Pavone, F. J. Flores, E. N. Brown ja P. L. Purdon, “Electroencephalogram signatures of ketamine-induced unconsciousness”, *Clinical Neurophysiology*, vol. 127, nro 6, s. 2414–2422, kesäkuussa 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.03.005>.
- [61] L. Kuhlmann, B. L. Foster ja D. T. J. Liley, “Modulation of functional EEG networks by the NMDA antagonist nitrous oxide”, *PLoS ONE*, vol. 8, nro 2, helmikuussa 2013, art. nro e56434, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056434>.
- [62] M. Malekmohammadi, N. AuYong, C. M. Price, E. Tsolaki, A. E. Hudson ja N. Pouratian, “Propofol-induced changes in  $\alpha$ - $\beta$  sensorimotor cortical connectivity”, *Anesthesiology*, vol. 128, nro 2, s. 305–316, helmikuussa 2018, doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001940>.
- [63] S. L. Eagleman, D. Chander, C. Reynolds, N. T. Ouellette ja M. B. MacIver, “Nonlinear dynamics captures brain states at different levels of consciousness in patients anesthetized with propofol”, *PLoS ONE*, vol. 14, nro 10, lokakuussa 2019, art. nro e0223921, doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223921>.
- [64] B. J. A. Palanca, M. S. Avidan ja G. A. Mashour, “Human neural correlates of sevoflurane-induced unconsciousness”, *British Journal of Anaesthesia*, vol. 119, nro 4, s. 573–582, 2017, doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aex244>.
- [65] W. M. Otte, K. van der Marel, K. P. Braun ja R. M. Dijkhuizen, “Effects of transient unilateral functional brain disruption on global neural network status in rats: a methods paper”, *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 8, maaliskuussa 2014, art. nro 40, doi: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00040>.

- [66] D. Pal, V. S. Hambrecht-Wiedbusch, B. H. Silverstein ja G. A. Mashour, “Electroencephalographic coherence and cortical acetylcholine during ketamine-induced unconsciousness”, *British Journal of Anaesthesia*, vol. 114, nro 6, s. 979–989, toukokuussa 2015, doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aev095>.
- [67] P. E. Vlisides, T. Bel-Bahar, U. Lee, D. Li, H. Kim, E. Janke, V. Tarnal, A. B. Pichurko, A. M. McKinney, B. S. Kunkler, P. Picton ja G. A. Mashour, “Neurophysiologic correlates of ketamine sedation and anesthesia: a high-density electroencephalography study in healthy volunteers”, *Anesthesiology*, vol. 127, nro 1, s. 58–69, heinäkuussa 2017, doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001671>.
- [68] N. C. Rowland, J. A. Goldberg ja D. Jaeger, “Cortico-cerebellar coherence and causal connectivity during slow-wave activity”, *Journal of Neuroscience*, vol. 166, nro 2, s. 698–711, maaliskuussa 2010, doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.12.048>.
- [69] U. Lee, G. Oh, S. Kim, G. Noh, B. Choi ja G. A. Mashour, “Brain networks maintain a scale-free organization across consciousness, anesthesia, and recovery: Evidence for adaptive reconfiguration”, *Anesthesiology*, vol. 113, nro 5, s. 1081–1091, marraskuussa 2010, doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181f229b5>.
- [70] H. Lee, G. J. Noh, P. Joo, B. M. Choi, B. H. Silverstein, M. Kim, J. Wang, W. S. Jung ja S. Kim, “Diversity of functional connectivity patterns is reduced in propofol-induced unconsciousness”, *Human Brain Mapping*, vol. 38, s. 4980–4995, heinäkuussa 2017, doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.23708>.
- [71] S. P. Kim, E. Hwang, J. H. Kang, S. Kim ja J. H. Choi, “Changes in the thalamocortical connectivity during anesthesia-induced transitions in consciousness”, *NeuroReport*, vol. 23, s. 294–298, 2012, doi: <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283509ba0>.
- [72] S. Pillay, X. Liu, P. BaracsKay ja A. G. Hudetz, “Brainstem stimulation increases functional connectivity of basal forebrain-paralimbic network in isoflurane-anesthetized rats”, *Brain Connectivity*, vol. 4, nro 7, s. 523–534, 2014, doi: <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0254>.
- [73] E. Christiaen, M. G. Goossens, R. Raedt, B. Descamps, L. E. Larsen, E. Craey, E. Carrette, K. Vonck, P. Boon ja C. Vanhove, “Alterations in the functional brain network in a rat model of epileptogenesis: A longitudinal resting state fMRI study”, *NeuroImage*, vol. 202, elokuussa 2019, art. nro 116144, doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116144>.
- [74] R. D. Pascual-Marqui, C. M. Michel ja D. Lehmann, “Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain”, *International Journal of Psychophysiology*, vol. 18, nro 1, s. 49–65, lokakuussa 1994, doi: [https://doi.org/10.1016/0167-8760\(84\)90014-X](https://doi.org/10.1016/0167-8760(84)90014-X).

- [75] Z. Huang, X. Liu, G. A. Mashour ja A. G. Hudetz, “Timescales of intrinsic BOLD signal dynamics and functional connectivity in pharmacologic and neuropathologic states of unconsciousness”, *The Journal of Neuroscience*, vol. 38, nro 9, s. 2304–2317, helmikuussa 2018, doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2545-17.2018>.
- [76] R. T. Canolty ja R. T. Knight, “The functional role of cross-frequency coupling”, *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 14, nro 11, s. 506–515, marraskuussa 2010, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.09.001>.
- [77] S. M. Kay, *Fundamentals of Statistical Signal Processing: Estimation Theory*, (Prentice Hall Signal Processing Series, vol. 1, A. V. Oppenheim, toim.). Upper Saddle River, New Jersey, USA: Prentice Hall PTR, 1993.
- [78] J. Vorwerk, J. H. Cho, S. Rampp, H. Hamer, T. R. Knösche ja C. H. Wolters, “A guideline for head volume conductor modeling in EEG and MEG”, *NeuroImage*, vol. 100, s. 590–607, lokakuussa 2014, doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.040>.
- [79] Tietotekniikan tutkinto-ohjelman komitea, Tieto- ja sähkötekniikan tiedekunta, Oulun yliopisto. Master’s thesis guide. (Maaliskuussa 2019). Luettu: 30. tammikuuta 2021. [Verkossa]. Saatavilla: <https://www.overleaf.com/read/nttqgcwdrgbz>.
- [80] Tietotekniikan tutkinto-ohjelman komitea, Tieto- ja sähkötekniikan tiedekunta, Oulun yliopisto. Master’s thesis guide. (Kesäkuussa 2016). Luettu: 18. tammikuuta 2021. [Verkossa]. Saatavilla: [https://www oulu.fi/sites/default/files/content/CSE\\_masters\\_thesis\\_guide\\_1.pdf](https://www oulu.fi/sites/default/files/content/CSE_masters_thesis_guide_1.pdf).
- [81] N. Markey. Tame the BeaST: The B to X of BibTEX. (Lokakuussa 2009). Luettu: 15. tammikuuta 2021. [Verkossa]. Saatavilla: [https://tug.ctan.org/info/bibtex/tamethebeast/ttb\\_en.pdf](https://tug.ctan.org/info/bibtex/tamethebeast/ttb_en.pdf).
- [82] Acta-toimitus. Acta universitatis ouluensis -opinnäyteopas: Viitteidenhallinta. (Tammikuussa 2021). Luettu: 30. tammikuuta 2021. [Verkossa]. Saatavilla: <https://libguides oulu.fi/actaopas/viitteidenhallinta>.
- [83] Transactions/Journals Department, IEEE, Piscataway, NJ, USA. IEEE reference guide. (Joulukuussa 2018). Luettu: 18. tammikuuta 2021. [Verkossa]. Saatavilla: <https://ieeauthorcenter.ieee.org/wp-content/uploads/IEEE-Reference-Guide.pdf>.