

# Diffuusiopainotetun magneettikuvantamisen soveltuvuus afasian eri vaikeusasteiden havaitsemiseen

Pro gradu -tutkielma, 28.6.2019

Tekijä:

NIKO KIISKINEN

Ohjaajat:

PROF. MARKKU KATAJA, JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO  
FT VILJAMI SAIRANEN, HUS





## Tiivistelmä

Kiiskinen, Niko

Diffuusiopainotetun magneettikuvantamisen soveltuvuus afasian eri vaikeusasteiden havaitsemiseen

Pro gradu -tutkielma

Fysiikan laitos, Jyväskylän yliopisto, 2019, 65 sivua

Työn tavoitteena oli selvittää diffuusiopainotetun magneettikuvantamisen soveltuvuutta afasian eri vaikeusasteiden tutkimuksessa. Afasia eli puheen tuottamisen ja ymmärtämisen häiriö on seuraus aivovauriosta. Työn aineisto koostui 16 afasiapotilaan diffuusio- ja  $T_1$ -painotetuista magneettikuvista sekä Western Aphasia Battery -afasiatestin tuloksista. Tulosten pohjalta puheterapeutti oli jakanut potilaat kahteen ryhmään afasian vaikeusasteen mukaan. Diffuusiopainotetuista magneettikuvista tutkittiin aivojen valkean aineen rakenteita diffuusiotensorikuvantamisen avulla MATLAB-pohjaisella ExploreDTI-työkalulla. ExploreDTI:llä suoritettiin myös korjaukset vääristymiä ja artefakteja vastaan. Työssä keskityttiin arcuate fasciculus -hermorataan, joka on tärkeimpiä kielellisiin toimintoihin vaikuttavia yhteyksiä. Tarkoitus oli löytää hermoradoista selkeitä piirteitä, joiden pohjalta potilasryhmät ovat erotettavissa toisistaan. Vain viideltä potilaalta löydettiin arcuate fasciculus -rata vasemmalta puolelta aivoja ja 11 potilaalta oikealta puolelta. Koska potilaat olivat oikeakätisiä ja koska suurimmalla osalla oikeakätisistä ihmisistä arcuate fasciculus sijaitsee tyypillisesti vasemmassa aivopuoliskossa, voidaan todeta, että käytetty kuvantamis- ja mallinnusmenetelmä ei sovellu afasian eri vaikeusasteiden havaitsemiseen. Käytetyn mittaustekniikan vuoksi diffuusiotensoria tarkempia valkean aineen malleja ei voitu tässä työssä tutkia.

Avainsanat: afasia, diffuusio, diffuusiopainotettu magneettikuvantaminen, diffuusiotensorikuvantaminen, traktografia



## Abstract

Kiiskinen, Niko

The suitability of diffusion-weighted imaging for detecting the severity of aphasia  
Master's thesis

Department of Physics, University of Jyväskylä, 2019, 65 pages

The aim of this work was to find out the suitability of diffusion-weighted imaging for detecting the severity of aphasia. Aphasia is an inability to produce and understand language, and it is caused by a brain damage. The material of this work consisted of diffusion-weighted and  $T_1$ -weighted images of 16 patients suffering from aphasia. The results from the Western Aphasia Battery test were also included. A speech therapist had divided the patients into two groups according to the severity of aphasia, based on the test results. White matter structure of the brain was examined from the diffusion-weighted images using diffusion tensor imaging with MATLAB-based tool called ExploreDTI. The corrections for distortions and artefacts were also performed with ExploreDTI. A nerve tract called arcuate fasciculus was in the focus, because it is one of the most important connections affecting linguistic functions. The idea was to find definite characteristics which can be used to classify the patient groups. Only five left-hand and 11 right-hand arcuate fasciculus tracts were discovered from the patients. Because all the patients were right-handed and because most of the time with right-handed people the arcuate fasciculus is located typically on the left side of the brain, it can be stated that the chosen imaging and modelling method is not suitable for detecting the severity of aphasia. Because of the measurement technology used, white matter models more precise than diffusion tensor could not be examined.

Keywords: aphasia, diffusion, diffusion tensor imaging, diffusion-weighted imaging, tractography



# Sisältö

<b>Tiivistelmä</b>	<b>iii</b>
<b>Abstract</b>	<b>v</b>
<b>Lyhenteet</b>	<b>ix</b>
<b>1 Johdanto</b>	<b>1</b>
<b>2 Diffuusio</b>	<b>5</b>
2.1 Isotrooppinen diffuusio . . . . .	6
2.2 Anisotrooppinen diffuusio . . . . .	11
<b>3 Ihmisaivot</b>	<b>13</b>
3.1 Aivojen rakenne . . . . .	13
3.2 Aivovaurio . . . . .	15
3.3 Afasia . . . . .	16
<b>4 Magneettikuvantaminen</b>	<b>19</b>
4.1 Tavanomainen magneettikuvantaminen . . . . .	19
4.2 Diffuusiopainotettu magneettikuvantaminen . . . . .	25
4.3 Diffuusiotensorikuvantaminen . . . . .	28
<b>5 Diffuusiokuvien käsittely</b>	<b>33</b>
5.1 Diffuusiokuva . . . . .	33
5.2 ExploreDTI-ohjelma . . . . .	35
5.3 Kuvankäsittely ja analysointi . . . . .	37
5.3.1 Signaalin ryömintä . . . . .	38
5.3.2 Gibbsin ilmiö . . . . .	40
5.3.3 <b>B</b> -matriisin muodostaminen . . . . .	40
5.3.4 DTI-kuvan muodostaminen . . . . .	40
5.3.5 $T_1$ -kuvien rajaaminen . . . . .	42
5.3.6 Vääristymien korjaaminen . . . . .	42
5.4 Traktografia-asetukset . . . . .	44
5.5 Suureiden tarkastelu rataa pitkin . . . . .	44
5.6 Tilastolliset menetelmät . . . . .	45
<b>6 Aineisto</b>	<b>47</b>

<b>7 Tulokset</b>	<b>49</b>
<b>8 Päätäntö</b>	<b>55</b>
<b>Lähteet</b>	<b>57</b>
<b>A Parametrit vääristymien korjaamisessa</b>	<b>67</b>



## Lyhenteet

ADC	näennäinen diffusiokerroin ( <i>apparent diffusion coefficient</i> )
AF	arcuate fasciculus
AP	edestä taakse ( <i>anterior–posterior</i> )
AQ	afasiaosamäärä tai afasian aste ( <i>aphasia quotient</i> )
CPMG	Carr–Purcell–Meiboom–Gill
DEC	suuntatietoon pohjautuva väri ( <i>directionally encoded color</i> )
DICOM	DICOM-standardi ( <i>digital information and communication in medicine</i> )
dMRI	diffuusiopainotettu magneettikuvantaminen ( <i>diffusion-weighted magnetic resonance imaging</i> )
DTI	diffuusiotensorikuvantaminen ( <i>diffusion tensor imaging</i> )
DWI	diffuusiopainotettu kuva ( <i>diffusion-weighted image</i> )
EC	pyörrevirrat ( <i>eddy currents</i> )
EPI	kaikutasokuvaus ( <i>echo-planar imaging</i> )
FA	osittainen isotropia ( <i>fractional anisotropy</i> )
FID	vapaa vaimentuminen ( <i>free-induction decay</i> )
HARDI	suuntien suhteen tiheästi näytteistetty diffuusiokuvantamismenetelmä ( <i>high angular resolution diffusion imaging</i> )
IR	käänteinen palautuminen ( <i>inversion recovery</i> )
IS	alhaalta ylös ( <i>inferior–superior</i> )
MD	keskimääräinen diffusiviteetti ( <i>mean diffusivity</i> )
MRI	magneettikuvantaminen ( <i>magnetic resonance imaging</i> )
NIfTI	NIfTI-tiedostomuoto ( <i>neuroimaging informatics technology initiative</i> )
NLS	epälineaarinen pienimmän neliösumman menetelmä ( <i>nonlinear least squares</i> )
NMR	ydinmagneettinen resonanssi ( <i>nuclear magnetic resonance</i> )
OLLS	lineaarinen pienimmän neliösumman menetelmä ( <i>ordinary linear least squares</i> )
PFGSE	pulssitetun kenttägradientin aiheuttama spinkaiku ( <i>pulsed field-gradient spin echo</i> ), myös PSGE
RF	radiotaajuus ( <i>radio frequency</i> )
RL	oikealta vasemmalle ( <i>right–left</i> )
ROI	mielenkiinnon alue ( <i>region of interest</i> )
SM	potilaan liike kuvauksen aikana ( <i>subject motion</i> )
SNR	signaali–kohina-suhde ( <i>signal-to-noise ratio</i> )
T <sub>1</sub>	pitkittäinen relaksaatio tai relaksaatioaikavakio

$T_2$	poikittainen relaksaatio tai relaksaatioaikavakio
TBSS	ratapohjainen analysointimenetelmä ( <i>tract-based spatial statistics</i> )
TV	kokonaisvariaatio ( <i>total variation</i> )
WLS	painotettu pienimmän neliösumman menetelmä ( <i>weighted linear least squares</i> )

# 1 Johdanto

Tavoitteeni tässä työssä on kartoittaa kehittyneiden magneettikuvantamismenetelmien tuomia uusia mahdollisuuksia afasian eri asteiden luokittelussa. Työni painopiste on diffuusiopainotettu magneettikuvaus (dMRI, diffusion-weighted magnetic resonance imaging), koska sen pohjalta on mahdollista muodostaa yksityiskohtaisia matemaattisia malleja aivorakenteista [1, s. 9] ja havaita niihin kohdistuneita vaurioita jopa mikrometriä tarkkuudella [2]. Afasia itsessään on haastava tutkimuskohde johtuen sen monimuotoisista syntymekanismeista [3, s. 113] ja siten vaihtelevasta potilasaineistosta.

Magneettikuvantamista (MRI, magnetic resonance imaging) käytetään anatomisiin ja fysiologisiin tutkimuksiin. Se perustuu vahvojen magneettikenttien ja radioaaltojen synnyttämään ydinmagneettiseen resonanssiin (NMR, nuclear magnetic resonance) [4–6] eikä siinä näin ollen käytetä ionisoivaa säteilyä. Monipuolisena ja verrattain turvallisena kuvantamismuotona siitä on tullut suosittu diagnostiikan työkalu [7, s. 3, 93].

MRI:n avulla voidaan tutkia ytimiä, joiden kokonaisspin eroaa nolasta. Tällöin ytimestä on magneettinen momentti, joka prekessoi sille ominaisella Larmor-taajuudella ulkoisessa magneettikentässä. [4] Tämän ominaisresonanssitaajuuden perusteella eri ytimet voidaan erottaa toisistaan [6].

Kehon kudoksissa on useita alkuaineita, joita voidaan tutkia edellä mainitulla tavalla. Kuitenkin, koska suurin osa ihmiskehosta on vettä [8], MRI:tä käytetään usein havaitsemaan signaaleja, jotka ovat nimenomaan veden sisältämien vety-ydinten lähettämiä [7, s. 4]. Muun muassa aivoissa on paljon vettä, mutta toisaalta niissä on runsaasti myös vettä sitovia lipidejä [9]. Aivot ovat täten mainio MRI:n kohde [7, s. 6; 10, s. 1].

Tavanomaiset  $T_1$ - ja  $T_2$ -painotetut magneettikuvat ovat hyviä eri kudostyyppien erotteluun ( $T_1$ ) ja leesioden eli vaurioiden havaitsemiseen ( $T_2$ ) [7, s. 25–41]. Kyseisillä menetelmillä voidaan saada tietoa esimerkiksi veritulpan aiheuttaman aivoinfarktin laajuudesta ja vakavuudesta noin 12–24 tuntia oireiden alkamisesta [11]. Potilaan kannalta on kuitenkin elintärkeää saada oikeanlaista hoitoa jo aiemmin, jotta mahdolliset pysyvät haitat jäisivät mahdollisimman pieniksi.

dMRI soveltuu tukoksen aiheuttamien muutosten havaitsemiseen jo 6–12 tunnin jälkeen ensioireista [11]. Se on osoittautunut muutenkin luotettavaksi tavaksi tutkia aivoverenkiertohäiriön aiheuttamia muutoksia aivoissa [12]. Menetelmä perustuu vesimolekyylien diffuusion mittaamiseen kuvattavassa kohteessa [13], ja koska

veden liikettä aivoissa rajoittavat solukalvot, solujen rakenteet sekä muut molekyylit, dMRI:n avulla saadaan tietoa aivojen mikrorakenteista [14]. Koska ensimmäisten tuntien aikana happi- ja glukoosivaje saa aikaan turvotusta ja hermosolujen solukuolemia, veden normaali liike aivokudoksessa häiriintyy ja muuttuu [15]. dMRI:n turvin kyseinen iskeeminen muutos on helppo havaita [11, 13, 14, 16].

Teknisesti dMRI perustuu magneettikentän muuttamiseen pulssitettujen gradienttikenttien avulla [17, 18]. Kun signaaleja kerätään useasta eri suunnasta sopivalta tavalla pulssitettuna, saadaan muodostettua kolmiulotteinen kuva, josta ilmenee veden molekyylitason diffuusio kuvattavalla alueella [10, s. 3; 19, s. 49]. Tällä tavoin tuotetaan poikkeuksellisen tarkkaa tietoa eri kudostyypeistä ja niissä mahdollisesti tapahtuneista muutoksista ja vaurioista.

Kliinisesti laajalti käytettyä dMRI-tutkimusta voidaan laajentaa mittaamalla diffuusio lukuisissa eri suunnissa, mikä mahdollistaa kudosta kuvaavien matemaattisten mallien laskemisen. Matemaattisista malleista yleisimmin käytetty on diffusiotensori [20], ja siitä johdetuille parametrikartoille onkin löydetty lukuisia sovelluksia prekliinisissä tutkimuksissa. Tensorimallin pohjalta on mahdollista tutkia veden diffuusion anisotropiaa eli suuntariippuvuutta [20]. Tällöin puhutaan diffusiotensorikuvantamisesta (DTI, diffusion tensor imaging).

Diffuusion suuntariippuvuus antaa tietoa siitä, millaisesta kudoksesta on kyse. DTI:n sovituksia hyödyntämällä voidaan muodostaa kolmiulotteisia mallinnuksia kudosten rakenteista [2, 20]. Erityisesti kuitumaiset kudokset, kuten valkean aineen radat, ovat ihanteellisia kohteita DTI:lle, koska niissä veden diffuusio on vahvasti rajoittunut kuidunmyötäiseksi [21]. Kyseistä menetelmää kutsutaan traktografiaksi tai hermoratakartoitukseksi [22]. Eristettyjä, kuitumaisia alueita voidaan lopulta analysoida esimerkiksi diffuusion voimakkuuden ja isotrooppisuuden perusteella [23].

Työni koskee 16 afasiapotilasta, jotka puheterapeutti on jakanut kahteen ryhmään Western Aphasia Battery -testin (WAB-testin) [24] perusteella osana myöhemmin julkaistavaa väitöskirjatutkimustaan. Toisessa ryhmässä afasian oireet ovat vaikeampia, toisessa lievempiä. Jokaisesta potilaasta on otettu sekä T<sub>1</sub>- että diffuusio-painotettu magneettikuva. T<sub>1</sub>-kuvia käytetään apuna diffuusio-painotettujen kuvien kohdistamisessa. Potilaiden kuvat olivat anonymisoituja yksityisyyden suojan vuoksi. Lisäksi käsittelyvaiheessa kuvat oli sekoitettu siten, etten tiennyt, kumpaan ryhmään kukin kuva kuului. Näin ollen ryhmäjako ei vaikuttanut päätöksiini kuvia käsitellessäni.

Afasia on aivovauriosta johtuva kielellinen häiriö, joka voi ilmetä eriasteisina vaikeuksina puheen ymmärtämisessä ja tuottamisessa, lukemisessa ja kirjoittamisessa. Oireiden kirjo ja vaikeusaste vaihtelevat vaurion koon ja sijainnin mukaan. [19, s. 5–9; 25] Näin ollen pyrin selvittämään, löytyykö diffuusio-kuvista jotain selkeää piirrettä, jonka mukaan potilasryhmät olisivat erotettavissa toisistaan. Toisin sanoen pyrin etsimään jotain systemaattista eroa, joka johtuu afasian vaikeusasteesta. Keskityn arcuate fasciculus -hermoradan tutkimiseen, sillä se on merkittävä linkki kielellisiin kykyihin liittyvien Brocan ja Wernicken alueiden välillä [26, s. 31; 27].

Selkeän erottavan tekijän löytymisellä olisi potilaan elämänlaatua parantava vaikutus: tarkka luokittelu takaa toimivamman kuntoutuksen ja nopeuttaa mahdollista palaamista normaaliin arkeen. Tarkka luokittelu voi toisaalta myös kertoa, että kuntoutuksen onnistuminen on epätodennäköistä. Tällöin terveydenhuollon resursseja pystyttäisiin kohdentamaan tehokkaammin niihin afasiapotilaisiin, joilla on suurempi todennäköisyys kuntoutua paremmin. Tämän työn otanta on mahdollisesti liian pieni tällaisen yleispätevyyden osoittamiseksi, mutta suuntaa antava löydös olisi lähtökohta lisätutkimuksille.

Luvussa 2 tarkastelen ensin diffuusion teoriaa. Luvussa 3 selvennän ilmiön kannalta riittävällä tarkkuudella aivojen rakennetta ja toimintaa sekä afasiaa. Aivojen jälkeen käyn luvussa 4 läpi perusasioita sekä tavanomaisesta että diffusiopainotetusta magneettikuvantamisesta. Luvussa 5 keskityn diffusiopainotettujen kuvien käsittelyyn erityisesti käyttämäni ExploreDTI-työkalun näkökulmasta [28]. Sen jälkeen luvussa 6 taustoitan työni aineiston eli potilaat ja heistä otetut magneettikuvat. Lopulta esittelen tulokset luvussa 7 ja päätän kokonaisuuden luvun 8 johtopäätöksiin ja pohdintaan.



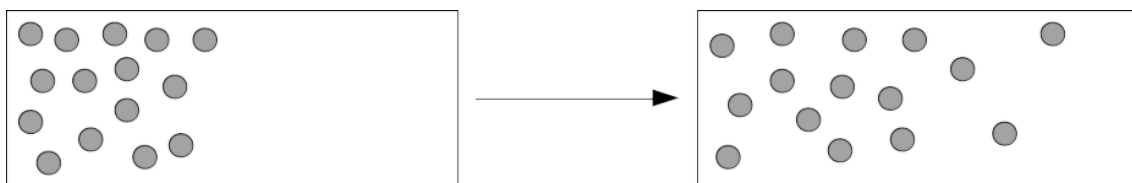
## 2 Diffuusio

Diffuusiolla tarkoitetaan prosessia, jossa atomit tai molekyylit liikkuvat paikasta toiseen satunnaisten törmäysten seurauksena. Tämä erottuu selkeästi esimerkiksi kuvion 1 mukaisessa tilanteesta, jossa hiukkaset levittäytyvät suuremman pitoisuuden alueelta pienemmän pitoisuuden alueelle. Tätä satunnaista liikehdintää kutsutaan myös lämpöliikkeeksi.

Diffuusiota tapahtuu kuitenkin myös tilanteissa, joissa makroskooppista konsentraatioeroa ei ole. Tällöin on kyse paikallisista konsentraatiovaihteluista. [19, s. 46] Robert Brown havaitsi tällaista liikettä tutkiessaan siitepölyä vedenpinnalla vuonna 1827: Pölyhiukkaset näyttivät liikahtelevan satunnaisesti, vaikka todellisuudessa kyseessä oli lämpöliikkeen aiheuttama vesimolekyylien törmääminen pölyhiukkasiin. Tiputetun mustepisaran leviäminen vedessä on havainnollistava esimerkki ilmiöstä.

Diffuusio ilmiönä on samankaltainen kuin lämmönjohtuminen. Sitä voidaan lähestyä joko makroskooppisesta tai mikroskooppisesta näkökulmasta, toisin sanoen joko konsentraatiogradientin luoman vuon tai yksittäisen hiukkasen kautta. Lopputulos ei kuitenkaan riipu valitusta lähestymistavasta, vaan se on sama kummassakin tapauksessa.

Osiossa 2.1 johdan ratkaisun diffuusioyhtälölle. Lähestyn ongelmaa ensin makroskooppisesta näkökulmasta. Sen jälkeen osoitan, että myös mikroskooppinen lähtötilanne tuottaa saman tuloksen. Lopuksi kuvailen alaluvussa 2.2 lyhyesti, kuinka diffuusio muuttuu, kun tarkasteltavan hiukkasen ympärillä on rajoittavia rakenteita.



**Kuvio 1.** Hiukkaset diffundoituvat suuremman pitoisuuden alueelta pienemmän pitoisuuden alueelle lämpöliikkeen ansiosta. Kyseessä voi olla esimerkiksi liuos tai usean kaasun seos.

## 2.1 Isotrooppinen diffuusio

Tarkastellaan ensin makroskooppisesti isoa hiukkasjoukkoa, esimerkiksi suurta määrää kaasua. Olkoot  $\mathbf{r}$  satunnaisesti valitun pisteen paikka suhteessa origoon  $O$ ,  $t$  aika,  $n(\mathbf{r}, t)$  hiukkaskonsentraatio ja  $\mathbf{J}(\mathbf{r}, t)$  vuo kuvion 2 mukaisesti. Oletetaan aluksi, että hiukkaset ovat keskellä isoa säiliötä, jolloin niiden liikehdintä on täysin vapaata. Tällöin diffuusio on isotrooppista eli yhtä voimakasta joka suuntaan. Anisotrooppista eli suunnasta riippuvaa diffuusiota käsitellään myöhemmin tässä luvussa.

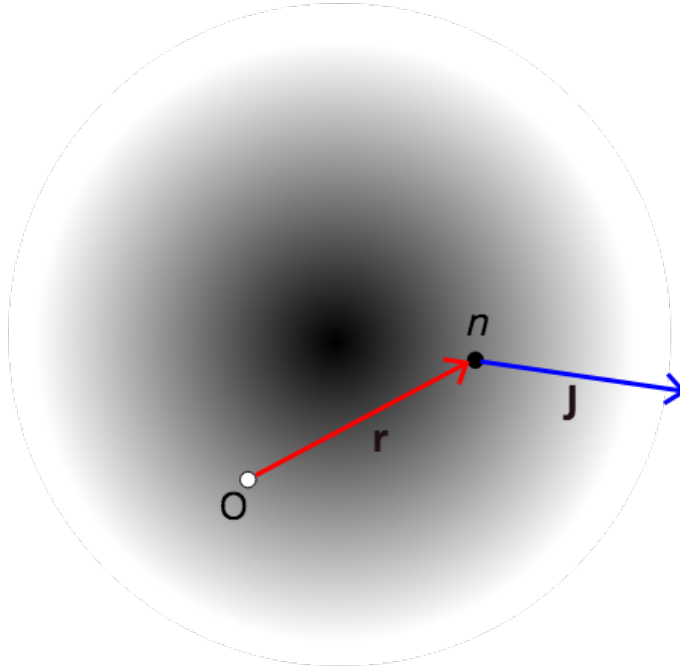
Adolf Fick esitti vuonna 1855, että diffuusio johtuu hiukkasten satunnaisesta liikkeestä [29], aivan kuten Joseph Fourier kuvasi lämmön johtumisen vuonna 1822 [30, s. 5–6]. Fick ehdotti, että vuo  $\mathbf{J}$  ja konsentraation gradientin  $\nabla n$  välinen suhde voidaan kirjoittaa muodossa

$$\mathbf{J}(\mathbf{r}, t) = -D\nabla n(\mathbf{r}, t), \quad (1)$$

missä vakio  $D$  on diffuusiokerroin ja sen yksikkö on  $\text{m}^2/\text{s}$  [29]. Mitä suurempi kerroin on, sitä nopeammin aine diffundoituu. Yhtälöä (1) kutsutaan Fickin ensimmäiseksi laiksi [31, s. 3–4].

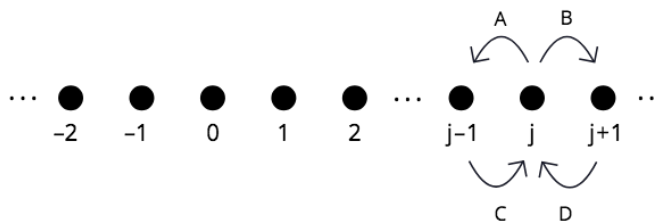
Diffuusioprosessin aikana ei synny eikä häviä hiukkasia. Toisin sanoen hiukkaskonsentraation  $n$  muutos tasapainottaa vuo  $\mathbf{J}$  lähteisyyden, mikä voidaan ilmaista jatkuvuusyhtälönä

$$\frac{\partial n(\mathbf{r}, t)}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J}(\mathbf{r}, t) = 0. \quad (2)$$



**Kuvio 2.** Vuo ja sen luoma makroskooppinen konsentraatiogradientti.





**Kuvio 3.** Mikroskooppinen, yksiulotteinen lähtötilanne. Tapahtumat A–D kuvaavat mahdollisia siirtymiä, jotka koskevat pistettä  $j$ : hiukkanen diffundoituu (A) pisteestä  $j$  pisteeseen  $j - 1$ , (B) pisteestä  $j$  pisteeseen  $j + 1$ , (C) pisteestä  $j - 1$  pisteeseen  $j$ , (D) pisteestä  $j + 1$  pisteeseen  $j$ .

Kun Fickin ensimmäinen laki (1) sijoitetaan jatkuvuusyhtälöön (2), saadaan Fickin toinen laki

$$\frac{\partial n(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = D\nabla^2 n(\mathbf{r}, t), \quad (3)$$

mitä kutsutaan myös diffuusioyhtälöksi [31, s. 4].

Kuten aiemmin todettiin, diffuusioyhtälö (3) saadaan muodostettua myös mikroskooppisesta lähtökohdasta. Olkoon tilanne nyt kuvion 3 mukainen, eli tarkastellaan yksiulotteista ja diskreettiä systeemiä, jossa hiukkasten mahdollisten paikkojen keskinäinen väli on 1. Valitaan tästä joukosta satunnainen piste  $j$  ja tarkastellaan diffundoitumista sen välittömässä läheisyydessä. Pisteessä  $j$  olevalla hiukkasella on yhtäläinen todennäköisyys diffundoitua vasemmalle pisteeseen  $j - 1$  kuin oikealle pisteeseen  $j + 1$ . Kyseisiä siirtymiä vastaavat kuvion 3 tapahtumat A ja B.

Toisaalta, jos piste  $j$  on tyhjä, voi käydä myös toisin päin: pisteeseen  $j$  voi diffundoitua hiukkanen joko pisteestä  $j - 1$  tai  $j + 1$ . Näitä siirtymiä kuvaavat kuvion 3 tapahtumat C ja D. Olkoon  $P(j, t)$  todennäköisyys löytää hiukkanen pisteestä  $j$  hetkellä  $t$ . Tällöin kyseisen todennäköisyyden muutos ajan suhteen voidaan kirjoittaa tapahtumien A–D avulla muodossa

$$\frac{dP(j, t)}{dt} = \frac{\lambda}{2} [P(j + 1, t) + P(j - 1, t) - 2P(j, t)], \quad (4)$$

missä  $\lambda$  on keskimääräinen tahti hiukkasten siirtymille pisteestä toiseen [32, s. 13]. Tekijä  $\frac{1}{2}$  kuvastaa sitä, että hiukkaset ovat toisistaan riippumattomia, jolloin tapahtumat A–D ovat keskenään yhtä todennäköisiä.

Tähän mennessä pisteiden väli on ollut 1. Jotta jatkuva kuvaus saadaan muodostettua, ryhdytään lyhentämään pisteiden keskinäistä etäisyyttä ja merkitään tätä kirjaimella  $a$ . Samalla voidaan olettaa, että hyppyjä alkaa tapahtua tiheämpään tahtiin, jolloin  $\lambda$  kasvaa. Ryhmittämällä yhtälön (4) termejä hieman eri tavalla ja ottamalla edellä mainittu välin merkitsemistapa käyttöön saadaan

$$\frac{dP(j, t)}{dt} = \frac{\lambda}{2} [\{P(ja + a, t) - P(ja, t)\} - \{P(ja, t) - P(ja - a, t)\}]. \quad (5)$$

Laventamalla yhtälön (5) oikea puoli pituudella  $a$  saadaan edelleen

$$\frac{dP(j, t)}{dt} = \frac{\lambda a^2}{2} \frac{P(ja+a, t) - P(ja, t)}{a} - \frac{P(ja, t) - P(ja-a, t)}{a}. \quad (6)$$

Kyseessä on siis toisen kertaluvun erotusosamäärä. Merkitään  $x := ja$ . Kun lopulta diskreetti pisteväli tihenee jatkuvaksi ja samalla hyppyjen tiheys jatkaa kiihtymistään, siis  $a \rightarrow 0$  ja  $\lambda \rightarrow \infty$ , saadaan

$$\lim_{\substack{a \rightarrow 0 \\ \lambda \rightarrow \infty}} \frac{dP(j, t)}{dt} = D \frac{\partial^2 p(x, t)}{\partial x^2}, \quad (7)$$

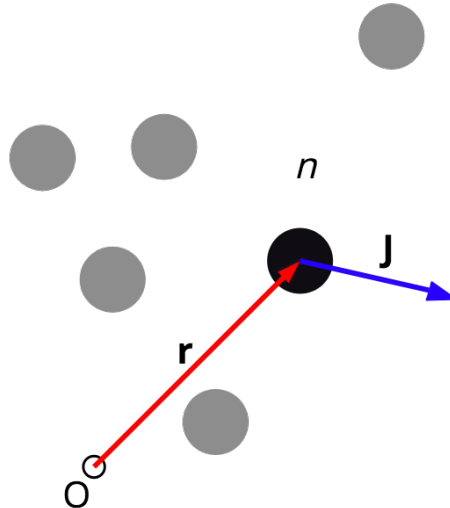
missä

$$D = \lim_{\substack{a \rightarrow 0 \\ \lambda \rightarrow \infty}} \left( \frac{1}{2} \lambda a^2 \right)$$

on jo aiemmin mainittu diffuusiokerroin. Nyt todennäköisyyttä merkitään jatkuvalla todennäköisyysfunktiolla  $p(x, t)$ . Kun yhtälön (7) tulos yleistetään useampaan ulottuvuuteen kuvion 4 mukaisesti, ratkaisuksi saadaan

$$\frac{\partial p(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = D \nabla^2 p(\mathbf{r}, t), \quad (8)$$

missä  $\mathbf{r}$  on nyt tarkasteltavan pisteen paikka. Yhtälö (8) vastaa täysin yhtälöä (3). Siis sekä makroskooppinen että mikroskooppinen lähestymistapa tuottavat saman ratkaisun. Mikroskooppinen tarkastelu antaa kuitenkin lisäksi keinon lähestyä diffuusiokerrointa  $D$ .



**Kuvio 4.** Moniulotteinen yleistys diffuusiosta mikroskooppisella tasolla. Käytännössä tarkastellaan kolmiulotteista tilannetta, mutta matemaattisesti rajoituk-  
sia ei ole.

Pyritään seuraavaksi löytämään ratkaisu diffuusioyhtälöön (8). Oletetaan, että hiukanen on aluksi origossa. Toisin sanoen valitaan alkuehdoksi

$$b(\mathbf{r}, 0) = \delta^n(\mathbf{r}).$$

Edellä  $\delta^n(\mathbf{r})$  on Diracin  $n$ -ulotteinen deltafunktio, jolle  $\int_{\mathbb{R}^n} \delta^n(\mathbf{r}) \, d\mathbf{r} = 1$ . Rajoittamattoman diffuusion tapauksessa todennäköisyys lähestyy nollaa, kun tarkasteltava piste valitaan yhä kauempaa origoon nähden. Siis reunaehto on

$$b(\mathbf{r}, t) \xrightarrow{\|\mathbf{r}\| \rightarrow \infty} 0.$$

Yhtälön (8) ratkaiseminen helpottuu, kun hyödynnetään Laplace- ja Fourier-muunnoksia ja näiden käänteismuunnoksia [33, s. 117, 129]. Funktion  $f(t)$  Laplace-muunnos  $F(s)$  on

$$F(s) = \mathcal{L}\{f(t)\} = \int_0^{\infty} f(t)e^{-st} \, dt, \quad (9)$$

missä  $t \geq 0$  ja  $s$  on kompleksiluku. Käänteisen Laplace-muunnoksen eksplisiittiset muodot ovat matemaattisesti monimutkaisia. Usein riittää vain todeta, että

$$f(t) = \mathcal{L}^{-1}\{F(s)\}, \quad (10)$$

kun sekä  $f(t)$  että  $F(s)$  ovat tiedossa. Funktion  $g(\mathbf{r})$  Fourier-muunnos  $\hat{g}(\mathbf{k})$  sekä näiden käänteinen muunnos ovat puolestaan

$$\hat{g}(\mathbf{k}) = \mathcal{F}\{g(\mathbf{r})\} = \int_{\mathbb{R}^n} g(\mathbf{r})e^{-i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}} \, d\mathbf{r} \quad (11)$$

ja

$$g(\mathbf{r}) = \mathcal{F}^{-1}\{\hat{g}(\mathbf{k})\} = \frac{1}{(2\pi)^n} \int_{\mathbb{R}^n} \hat{g}(\mathbf{k})e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}} \, d\mathbf{k}, \quad (12)$$

missä  $\mathbf{r}$  ja  $\mathbf{k}$  ovat euklidisia, kertaluvun  $n$  vektoreita.

Sovelletaan muunnosyhtälöitä (9)–(12) diffuusioyhtälöön (8). Merkitään Laplace- ja Fourier-muunnoksia seuraavasti:

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\{b(\mathbf{r}, t)\} &= P(\mathbf{r}, s) \\ \mathcal{F}\{P(\mathbf{r}, s)\} &= \hat{P}(\mathbf{k}, s). \end{aligned}$$

Tehdään ensin Laplace-muunnos (9) diffuusioyhtälölle (8) puolittain. Koska  $\mathcal{L}\{f'(t)\} = sF(s) - f(0)$  [33, s. 129], muunnoksen tulos on

$$sP(\mathbf{r}, s) - b(\mathbf{r}, 0) = D\nabla^2 P(\mathbf{r}, s).$$

Järjestelemällä termejä ja soveltamalla alkuehtoa  $b(\mathbf{r}, 0) = \delta^n(\mathbf{r})$  yhtälö saadaan muotoon

$$(s - D\nabla^2) P(\mathbf{r}, s) = \delta^n(\mathbf{r}).$$

Tehdään näin saadulle yhtälölle seuraavaksi Fourier-muunnos 11. Koska  $\mathcal{F}\{\partial_{r_j}^n g(\mathbf{r})\} = (ik_j)^n \hat{g}(\mathbf{k})$  [33, s. 118] ja  $\mathcal{F}\{\delta^n(\mathbf{r})\} = 1$  [34, s. 41], muunnoksesta saadaan

$$(s + D\|\mathbf{k}\|^2) \hat{p}(\mathbf{k}, s) = 1$$

ja edelleen selkeämmässä muodossa

$$\hat{p}(\mathbf{k}, s) = \frac{1}{s + D\|\mathbf{k}\|^2}.$$

Integraalimuunnosten jälkeen jatketaan käänteismuunnoksilla. Koska  $\mathcal{L}\{e^{at}\} = \frac{1}{s-a}$  [33, s. 143], missä  $a$  on vakio, käänteismuunnos tuottaa tulokseksi

$$\hat{p}(\mathbf{k}, t) = e^{-D\|\mathbf{k}\|^2 t}.$$

Fourier-käänteismuunnoksen avulla yhtälölle saadaan lopulta muoto

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{(2\pi)^n} \int_{\mathbb{R}^n} e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r} - D\|\mathbf{k}\|^2 t} d\mathbf{k}. \quad (13)$$

Käytännössä kyseessä on  $n$  samanlaista peräkkäistä integraalia. Ratkaistaan siis ensin yksittäinen integraali:

$$\begin{aligned} \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{ik_j r_j - Dk_j^2 t} dk_j &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-Dt \left( k_j^2 - \frac{ik_j r_j}{Dt} + \frac{i^2 r_j^2}{4D^2 t^2} - \frac{i^2 r_j^2}{4D^2 t^2} \right)} dk_j \\ &= \frac{1}{2\pi} e^{-\frac{r_j^2}{4Dt}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-Dt \left( k_j - \frac{ir_j}{2Dt} \right)^2} dk_j \\ &= \frac{1}{2\pi} e^{-\frac{r_j^2}{4Dt}} \cdot \sqrt{\frac{\pi}{Dt}} \\ &= \frac{e^{-\frac{r_j^2}{4Dt}}}{\sqrt{4\pi Dt}}. \end{aligned}$$

Näin ollen yhtälön (13) integraalin ratkaisuksi saadaan lopulta

$$p(\mathbf{r}, t) = \frac{e^{-\frac{\|\mathbf{r}\|^2}{4Dt}}}{(4\pi Dt)^{n/2}}. \quad (14)$$

Kyseessä on gaussinen todennäköisyystiheysfunktio. Tulos on järkevä, sillä monet satunnaiset prosessit noudattavat gaussista mallia. Lisäksi

$$\begin{aligned} p(\mathbf{r}, t) &\xrightarrow{\|\mathbf{r}\| \rightarrow \infty} 0 \\ p(\mathbf{r}, t) &\xrightarrow{t \rightarrow 0^+} \delta^n(\mathbf{r}), \end{aligned}$$

joten ratkaisu siis täyttää reuna- ja alkuehdot.

Gaussisesta luonteesta johtuen diffundoituvan hiukkasen paikan odotusarvoksi  $\langle \mathbf{r}(t) \rangle$  tulee 0, mutta neliölliseksi keskipoikkeamaksi  $\langle \mathbf{r}^2(t) \rangle$  saadaan  $2nDt$  [35, s. 8–10]. Yksikään hiukkanen ei siis keskimäärin poikkea minnekään alkuperäisestä sijainnistaan, vaikka kukin niistä on koko ajan liikkeessä. Vuonna 1905 Albert Einstein esitti saman tuloksen yhdessä ulottuvuudessa [36, s. 16–17]:

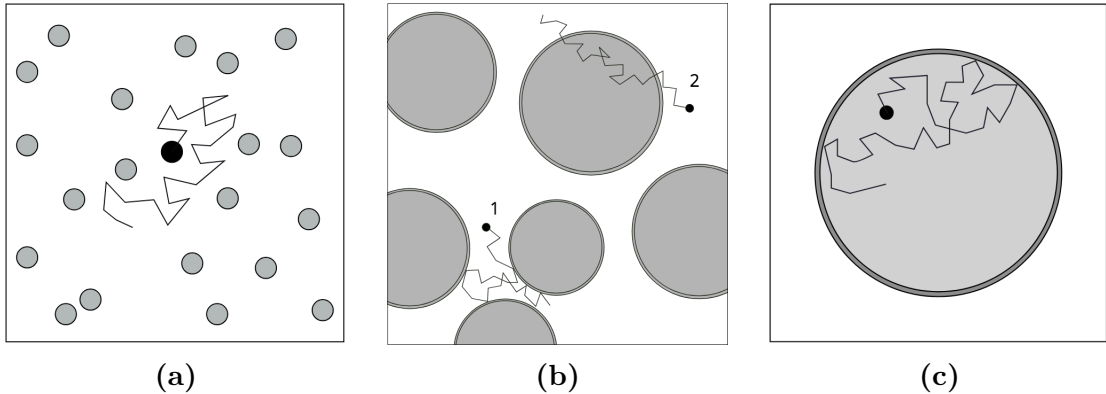
$$\langle x^2(t) \rangle = 2Dt. \quad (15)$$

## 2.2 Anisotrooppinen diffuusio

Diffuusio ihmiskudoksissa on harvoin vapaata. Aivoissa vain aivokammioissa on riittävästi tilaa, jotta niissä olevan aivo-selkäydinnesteen diffuusiota voidaan käsitellä vapaana. Muualla neste on joko solujen välisessä tilassa tai solujen sisällä. Tällöin puhutaan hidastetusta tai rajoitetusta diffuusiosta. [37] Diffuusion eri asteiden eroa on selvennetty kuviossa 5.

Edellä osiossa 2.1 käytettiin diffuusiokerrointa  $D$ , kun käsiteltiin vapaata diffuusiota. Koska nesteen diffuusio kudoksissa on usein ainakin osittain hidastunut tai rajoittunut, muutos on syytä ottaa huomioon diffuusion käsittelyssä. Tällöin käytetään näennäisiä diffuusiokerroimia (apparent diffusion coefficient,  $ADC$ ). [38]

$ADC$ :llä tarkoitetaan kerrointa, joka kuvaa nesteen diffuusiota kudoksessa ja ottaa näin ollen huomioon hidastavat tekijät sekä mittaustekniikan epävarmuudet [2]. Toisin sanoen  $ADC$  poikkeaa usein diffuusiokerroista  $D$ .  $ADC$ :hen vaikuttavia parametrejä sekä itse kertoimen tulkintaa ja käyttöä käsitellään tarkemmin osiossa 4.2.



**Kuvio 5.** (a) Vapaa diffuusio. (b) Hidastettu diffuusio esimerkiksi solujen välisessä tilassa (1) ja läpäisevän solukalvon läpi (2). (c) Rajoitettu diffuusio esimerkiksi solun sisällä.



## 3 Ihmisaivot

Aivot vastaavat ihmisen toimintakyvystä ja tietoisuudesta, kuten aistihavaintojen muodostamisesta, liikkumisesta ja ajattelemisesta. Toiminnot pohjautuvat hermosoluja pitkin eteneviin sähköisiin tai kemiallisiin signaaleihin, joita aivot käsittelevät ja lähettävät. Aivot ja selkäydin muodostavat yhdessä keskushermoston, josta signaali välittyy eteenpäin ääreishermostoon tai johon signaali tuodaan käsiteltäväksi ääreishermostosta. Ääreishermoston tehtävä on yhdistää keskushermosto raajoihin ja elimiin. [39, s. 11–14]

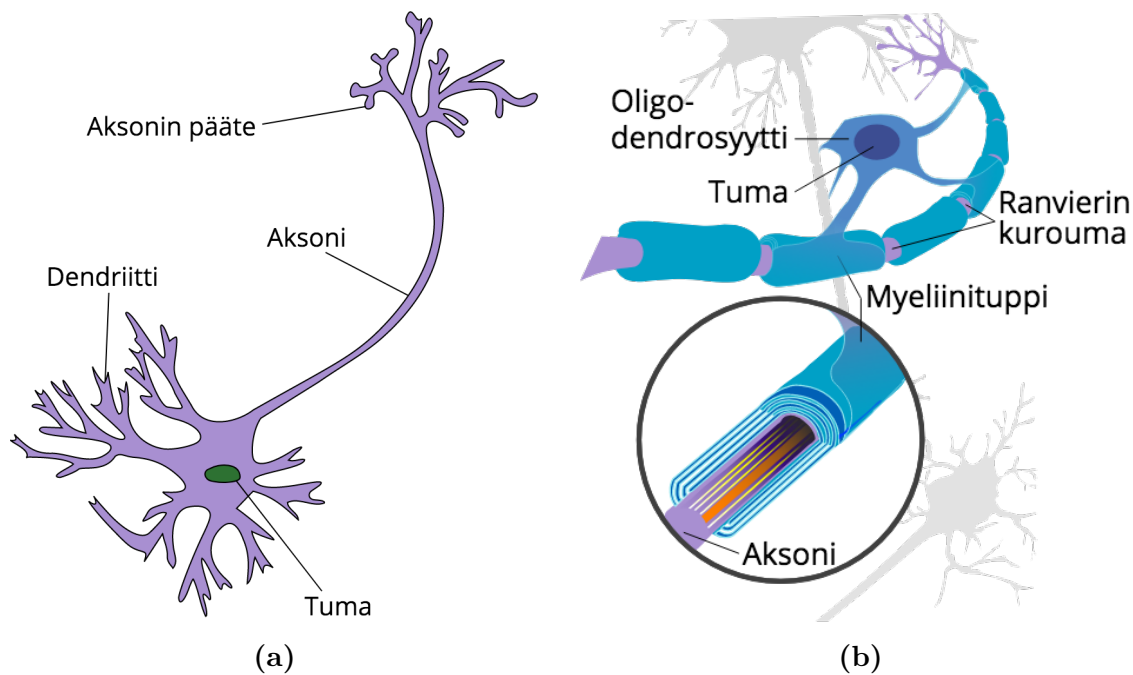
Käsittelen ensin alaluvussa 3.1 aivojen rakennetta aina solutasolta lähtien. Sen jälkeen osiossa 3.2 selvitän yleisellä tasolla, mitä tapahtuu, kun aivoihin tulee vaurio. Lopuksi alaluvussa 3.3 keskityn tarkemmin tutkimukseni kannalta keskiössä olevaan aivovaurion aiheuttamaan afasiaan.

### 3.1 Aivojen rakenne

Niin aivot kuin muutkin hermoston osat koostuvat hermokudoksesta. Hermokudos puolestaan koostuu hermosoluista eli neuroneista ja hermotukisoluista eli gliasoluista. Neuronit vastaavat signaalien kuljettamisesta ja käsittelystä, kun taas gliasolut muun muassa ylläpitävät hermokudokselle sopivia olosuhteita ja toimivat neuronien suojana ja rakenteellisena tukena. Määrällisesti gliasoluja on neuroneita enemmän. [39, s. 7–9]

Tarkasteltaessa keskushermostoa puhutaan kuvantamisen saralla usein harmaasta ja valkeasta aineesta. Harmaa aine koostuu gliasoluista ja sellaisista neuroneista, joiden viejähaarakeet eli aksonit ovat paljaita. Valkea aine puolestaan muodostuu aksoneista, jotka ovat vaaleiden myeliinituppien peitossa. Myeliinitupet ovat gliasolujen solukalvon muodostamia rakenteita, jotka toimivat eristeen tavoin ja näin nopeuttavat hermoimpulssin kulkua merkittävästi. Kuvio 6 selventää harmaan ja valkean aineen eroa. Käytännössä valkea aine yhdistää harmaan aineen eri alueita toisiinsa. [39, s. 8–9, 15]

Neuronien ja gliasolujen muodostamia kokonaisuuksia voidaan jaotella edelleen kolmeen eri tyyppiin niiden toiminnan perusteella. Sensoriset rakenteet, kuten aisteihin liittyvät hermokudokset, antavat tietoa tilastaan ja ympäröivistä olosuhteista. Motoriset rakenteet tuottavat liikettä, kuten vaikkapa liikeaivokuori ohjaa lihasten toimintaa. Assosiatiiiviset rakenteet sen sijaan liittyvät sensoriset ja motoriset alueet toisiinsa, mikä mahdollistaa korkeamman tason toiminnot, esimerkiksi tunteet ja kognition. [39, s. 14]

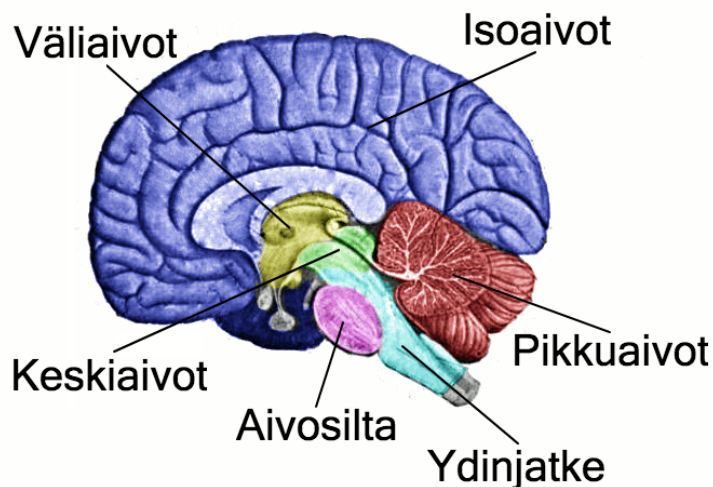


**Kuvio 6.** (a) Harmaan aineen neuronin, jonka aksoni on paljas. Aksonin päte voi viedä hermoimpulssin usean eri neuronin tuojahaarakkeisiin eli dendriitteihin. (b) Valkean aineen neuronin, jonka aksonia peittää myeliniittitupet. Oligodendrosyytti on gliasolu, joka muodostaa tuppia monen eri aksonin pinnalle. Tuppien väliin jääviä kapeita rakoja kutsutaan Ranvierin kuroumiksi, ja ne edesauttavat impulssin nopeaa kulkemista. Alkuperäiset versiot avoimesti saatavilla: [commons.wikimedia.org](https://commons.wikimedia.org). CC BY-SA 3.0, tekijänä Quasar Jarosz (kuvio 6a) ja public domain, tekijänä Andrew c (kuvio 6b). Kuvioita muokattu.

Aivot on jaettavissa kuvion 7 mukaisesti kuuteen osaan: iso-, keski-, väli- ja pikkuaiivoihin, aivosiltaan ja ydinjatkeeseen. Kukin niistä on erikoistunut tiettyjen toimintojen ylläpitoon, isoaiivot muun muassa aistihavaintoihin ja puheentuottoon. Aivojen sisällä on myös neljä aivo-selkäydinnesteen täyttämää aivokammiota. Pääosin vedestä koostuva neste toimii iskunvaimentimena ja osallistuu hermokudoksen aineenvaihduntaan. Edelleen isoaiivot voidaan jakaa toiminnallisesti ja rakenteellisesti otsa-, päälaki-, ohimo- ja takaraivolohkoon kuviossa 8 näytetyllä tavalla. Esimerkiksi ohimolohkossa on kuulemiseen ja puheen ymmärtämiseen liittyviä alueita. [39, s. 18–21]

Aivot voidaan edelleen jakaa toiminnallisesti ja rakenteellisesti vasempaan ja oikeaan puoliskoon, joita yhdistää aivokurkiainen. Esimerkiksi vasen puolisko vastaa kehon oikean puolen ja oikea puolisko kehon vasemman puolen motorisista toiminoista, ja aivokurkiainen toimii linkkinä eri puoliskojen välillä. Jotkin kyvyt ovat keskittyneet pelkästään toiseen puoliskoon eli lateralisoituneet. Suurimmalla osalla ihmisistä esimerkiksi puheen tuottaminen tapahtuu vasemmassa puoliskossa. [26, s. 29–31; 39, s. 18; 40]





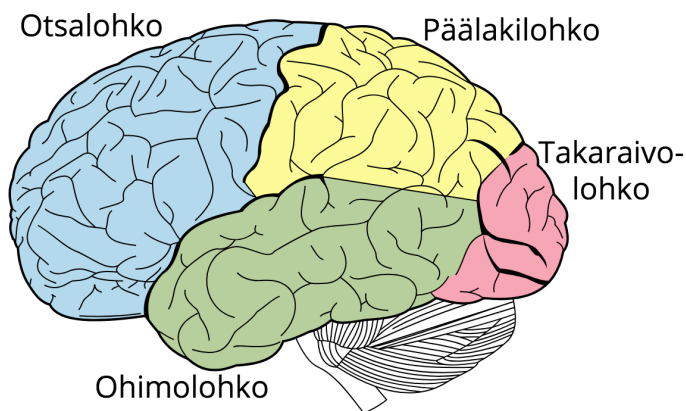
**Kuvio 7.** Aivojen jako eri osiin. Alkuperäinen versio avoimesti saatavilla: [commons.wikimedia.org](https://commons.wikimedia.org), public domain, tekijänä Looie496. Kuviota muokattu.

### 3.2 Aivovaurio

Aivovauriolla tarkoitetaan aivojen hermokudoksen tuhoutumista tai rappeutumista. Vaurio voi syntyä lukuisilla eri tavoilla, ja lähes poikkeuksetta se ilmenee myös vaurion kärsineen ihmisen käytöksessä. Tällaista kognitiivisen toimintakyvyn muutosta kutsutaan neuropsykologiseksi häiriöksi. [3, s. 22–23]

Häiriön vakavuus riippuu vaurion sijainnista ja laajuudesta. Jos suurehko vaurio osuu tietyn kognitiivisen toiminnon kannalta olennaiseen osaan aivoja, häiriö voi olla vakava. Toisaalta toimintakyky katoaa harvoin kokonaan, sillä kutakin toimintoa ohjaava hermoverkko on usein haarautunut laajalle. [3, s. 26–27, 47]

Vaurion seurauksena hermokudos ei saa enää riittävästi happea ja ravinteita, jol-



**Kuvio 8.** Isoaivojen jako lohkoihin. Alkuperäinen versio avoimesti saatavilla: [commons.wikimedia.org](https://commons.wikimedia.org), public domain, tekijänä Mysid. Kuviota muokattu.

loin lukuisten kemiallisten reaktioiden seurauksena kudoksen solut alkavat tuhoutua. Vaurioitunut alue alkaa tulehtua ja turvota, mikä voi pahentaa tilannetta entisestään. Turvotus on pahimmillaan 24–72 tuntia vaurion syntyhetkestä. Tämän jälkeen tilanne alkaa helpottua, mutta kudოსvauriot ovat pysyviä. [15, 41] Turvotuksen vuoksi myös kognitiiviset häiriöt ovat heti vaurion jälkeen vakavammat kuin muutaman kuukauden toipumisen jälkeen [3, s. 50].

Aivovaurion syntyessä myös veden diffuusio muuttuu. Tämä näkyy erityisen hyvin valkean aineen tapauksessa: Terveessä kudoksessa aivo-selkäydinneste etenee neuronien ja niiden muodostamien ratojen suuntaisesti, sillä myeliinitoppien pitkulainen ja kerrosmainen rakenne rajoittaa poikittaista diffuusiota merkittävästi [19, s. 86, 95]. Sen sijaan vaurioalueella diffuusio on paljon vapaampaa, koska rajoittavat rakenteet ovat tuhoutuneet joko osittain tai täysin [42].

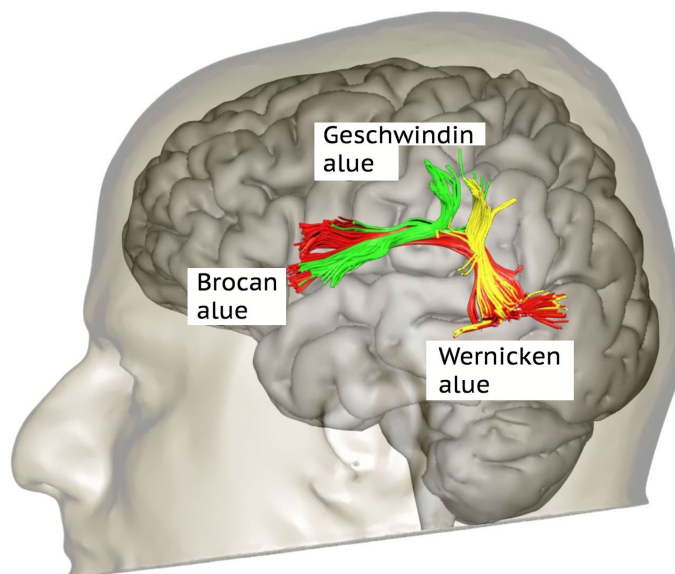
### 3.3 Afasia

Aivovaurion seurauksena potilaalla voi ilmetä ongelmia puheen tuottamisessa tai ymmärtämisessä, mutta myös lukemisessa ja kirjoittamisessa. Tällaisia kielellisen toiminnan häiriöiden kirjoja kutsutaan afasiaksi. Afasiolla ei siis tarkoiteta rakenteellisista rajoitteista johtuvia ongelmia eikä sellaisia hermostollisia vaurioita, jotka johtavat sensorisiin tai motorisiin häiriöihin. Oireiden vakavuus riippuu vaurion laajuudesta ja sijainnista, mutta useimmiten potilas kykenee ymmärtämään puhetta ja kommunikoiamaan ainakin jollain tasolla. Afaattiset potilaat säilyttävät yleensä kyvyn ymmärtää ilmeitä, eleitä ja äänensävyjä, jos vaurio rajoittuu kielellisiä toimintoja ohjaaville alueille. [3, s. 112–113; 39, s. 638–639; 43]

Vaurion sijainti vaikuttaa oleellisesti myös siihen, millaisia kielellisiä häiriöitä potilaalle aiheutuu. Kielellisiä toimintoja ohjaavat alueet sijaitsevat suurimmalla osalla ihmisistä vasemmalla puolella aivoja – tarkemmin sanottuna isoaivojen poimuttuneessa pintakerroksessa eli aivokuoressa. Näin ollen, jos vaurio syntyy vasemmalle puolelle aivoja, kielellisten häiriöiden riski on suurempi. [3, s. 113; 39, s. 640–646; 43]

Afasian eri ilmentymät voidaan jaotella kuuteen eri päätyyppiin oireiden ja jossain määrin myös vaurion sijainnin perusteella. Usein oireiden kirjo on kuitenkin yhdistelmä erityyppisistä afasioista. Tunnetuimmat tyypit ovat Brocan afasia ja Wernicken afasia. Brocan afasiassa potilaan kyky ymmärtää puhetta on paremmin säilynyt, mutta puheen tuottaminen on rajoittunutta. Wernicken afasia sen sijaan häiritsee äänteiden tunnistamista ja erottamista, minkä seurauksena potilaalla voi olla huomattavia vaikeuksia ymmärtää puhetta ja potilaan oma puhe voi olla vaikeaselkoista, vaikkakin runsasta. [3, s. 114, 119–120, 128–129; 43]

Paul Broca tutki 1860-luvulla aivojen osuutta kielellisiin häiriöihin. Tehtyään ruumiinavauksia potilaille, jotka eivät kyenneet puhumaan kunnolla, hän havaitsi, että tietty alue vasemman puolen otsalohkosta oli vaurioitunut. Tätä aivokuoressa si-



**Kuvio 9.** Arcuate fasciculus -hermorata koostuu kolmesta eri osasta: pitkittäisestä (vihreä), pystysuuntaisesta (keltainen) ja pitkästä (keltainen). Pitkittäinen osa yhdistää Brocan ja Geschwindin alueet, pystysuuntainen Geschwindin ja Wernicken alueet sekä pitkä Brocan ja Wernicken alueet. [44, muokattu].

jaitsevaa aluetta kutsutaan nykyään Brocan alueeksi (kuvio 9). Brocan löydösten innoittamana myös Carl Wernicke ryhtyi tutkimaan aivovaurioiden merkitystä 1870-luvulla. Hän löysi vasemman puolen ohimolohkon aivokuoresta toisen alueen, joka vaikutti puheen ymmärtämiseen ja tuottamiseen (kuvio 9). [26, s. 29–31]

Yhteistä eri afasiatyypeille on se, että vaurioiden sijainnit keskittyvät tyypillisesti Brocan ja Wernicken alueisiin tai niiden läheisyyteen. On tärkeää huomata, että kyseisiä alueita yhdistää kuviossa 9 hahmoteltu assosiatiivinen hermorata nimeltään arcuate fasciculus (AF). Jos sen toiminta häiriintyy aivovaurion seurauksena, Brocan ja Wernicken alueet eivät ole enää normaalilla tavalla yhteydessä toisiinsa. [3, s. 113; 45; 27]

On myös esitetty, että AF kytkee edellä mainittuihin alueisiin vielä Geschwindin alueen kuvion 9 esittämällä tavalla [46]. Geschwindin alue tukee esimerkiksi vertailujen sekä asioiden välisten suhteiden ymmärtämistä. [3, s. 115; 47]. AF:n tarkasta rakenteesta ja toiminnasta käydään kuitenkin edelleen keskustelua [27], joten rajaam työni tarkastelun pelkästään AF:n pitkään osaan, joka yhdistää Brocan ja Wernicken alueet toisiinsa. Monissa tutkimuksissa, joissa DTI:tä on käytetty aivoinfarktipotilaiden AF:n tutkimiseen, AF käsitetään nimenomaan tämän perinteisemmän mallin mukaisena [27]. Edelleen on huomioitava, että nykytiedon perusteella myös moni muu hermorata liittyy kielellisiin toimintoihin [27], joten tarkasteltava alue on työni kannalta järkevää rajata vain yhteen merkittävimmistä radoista.



## 4 Magneettikuvantaminen

MRI on yksi monipuolisimmista lääketieteellisistä kuvantamismodaliteeteista. Se perustuu voimakkaaseen ulkoiseen magneettikenttään ja NMR:ään [4]: Ulkoinen magneettikenttä saa kudosten vety-ytimien magneettiset momentit resonoimaan ominaistuuksillaan. Näistä pieni osa prekessoi magneettikentän suuntavektorin ympäri. Radiotaajuinen (RF) pulssi aiheuttaa poikkeaman tästä suuntautuksesta [5,6]. Näin ollen potilaita kuvattaessa ei tarvita ionisoivaa säteilyä.

MRI soveltuu erinomaisesti paljon vetyä sisältävien pehmytkudosten tutkimiseen. Muitakin alkuaineita voidaan hyödyntää, mutta vetyä käytetään eniten, koska se on yleisin alkuaine ihmiskehossa. Tavanomaisia kuvauksen kohteita ovat esimerkiksi keskushermosto sekä tuki- ja liikuntaelimet. [7, s. 7–9]

Erilaisia MRI:hin perustuvia kuvantamismenetelmiä on lukuisia.  $T_1$ - ja  $T_2$ -painotettujen MRI-modaliteettien lisäksi käsittelen tutkimuksessani pelkästään dMRI:tä ja sen johdannaista DTI:tä. Osiossa 4.1 esittelen MRI:n perusteoriaa, minkä jälkeen osiossa 4.2 siirryn käsittelemään dMRI:tä. Lopuksi alaluvussa 4.3 keskityn DTI:hin ja sen mahdollisuuksiin.

### 4.1 Tavanomainen magneettikuvantaminen

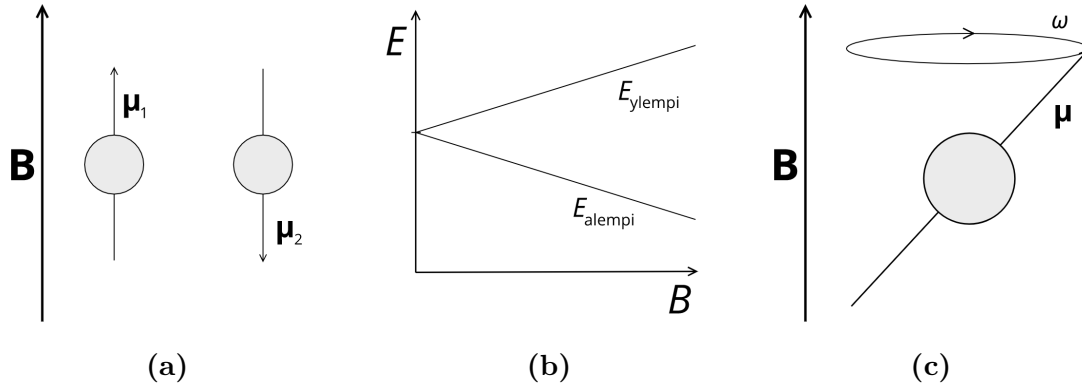
Tarkastellaan yksittäistä atomia kuvattavasta kohteesta ja oletetaan, että sen ytimen spin  $\mathbf{S}$  eroaa nolasta. Toisin sanoen atomin järjestys- ja massaluvuista vähintään toisen on oltava pariton [48, s. 5–6]. Jos spin olisi nolla, ydin ei reagoisi ulkoiseen magneettikenttään. Valitaan alkuaineeksi  $^1\text{H}$ , koska ihmiskehossa on paljon vetyä. Tällöin mittauksista saadaan hyvä signaali.

Ytimen spin  $\mathbf{S}$  on tässä tapauksessa siis sama kuin protonin spin  $\mathbf{s}_p$ , jonka suuruus on  $\frac{1}{2}$ . Näin ollen, koska spin  $\mathbf{S}$  eroaa nolasta, se saa aikaan aikaan magneettisen momentin

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \mathbf{S}, \quad (16)$$

missä  $\gamma = g \frac{q}{2m}$  on gyromagneettinen suhde,  $g$  niin sanottu g-tekijä,  $q$  varaus ja  $m$  massa [49, s. 23–24]. Protonin gyromagneettinen suhde  $\gamma$  on 42,6 MHz/T [50].

Magneettinen momentti  $\boldsymbol{\mu}$  voi osoittaa mihin suuntaan tahansa. Tilanne kuitenkin muuttuu, kun vetyatomi asetetaan kuvion 10a tapaan ulkoiseen magneettikenttään  $\mathbf{B}$ . Tällöin protonin magneettinen momentti  $\boldsymbol{\mu}$  kääntyy joko kentän  $\mathbf{B}$  suuntaan tai sitä vastaan. Tämä johtuu siitä, että protoni voi olla joko matalamman



**Kuvio 10.** (a) Spin- $\frac{1}{2}$ -hiukkasten magneettiset momentit  $\mu_i$  asettuvat ulkoisessa magneettikentässä  $B$  joko kentän suuntaisesti tai sitä vastaan. (b) Zeemanin ilmiö spin- $\frac{1}{2}$ -hiukkasen tapauksessa. Mitä suurempi on magneettivuon tiheyden arvo  $B$ , sitä suurempi on kahden eri kvanttitalan energiaero  $\Delta E = E_{\text{ylempi}} - E_{\text{alempi}}$ . (c) Magneettisen momentin  $\mu$  prekessio magneettikentässä  $B$ . Prekession kulmataajuus on  $\omega = 2\pi f$ .

tai korkeamman energian tilassa. [49, s. 26–27] Toisin sanoen ulkoisessa magneettikentässä  $B$  spin  $S$  voi osoittaa joko ylös- tai alaspäin, kuten spin- $\frac{1}{2}$ -hiukkasten kohdalla Sternin–Gerlachin kokeessa havaittiin. [7, s. 3–4] Kyseessä on Zeemanin ilmiö [49, s. 6, 14], jossa hiukkasen degeneroitunut tila rikkoontuu magneettikentässä ja jakaantuu useammaksi eri tilaksi. Kuvio 10b selvittää kyseistä ilmiötä.

Suunnanmuutoksen lisäksi magneettinen momentti  $\mu$  alkaa prekessoida Larmor-taajuudella

$$f = -\gamma B, \quad (17)$$

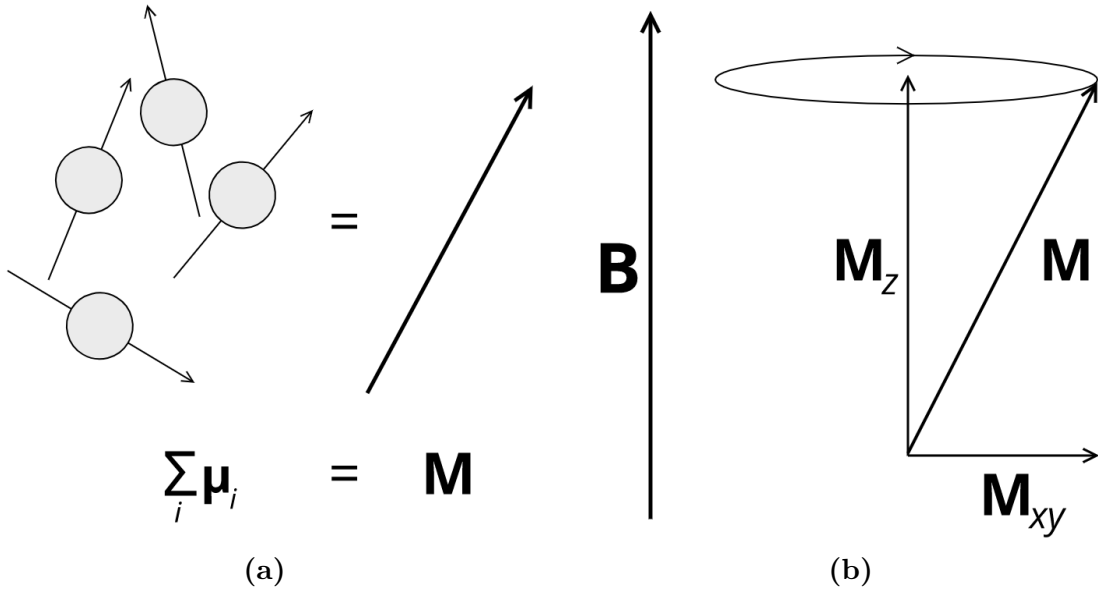
missä  $B$  on ulkoisen magneettivuon tiheyden  $B$  suuruus [49, s. 29]. Resonanssitaajuus  $f$  on siis suoraan verrannollinen magneettivuon tiheyden  $B$  suuruuteen. Kuviossa 10c on esitetty protonin prekessio.

Tarkastellaan seuraavaksi isompaa,  $N$ :n vetyatomien joukkoa tilavuudessa  $dV$ . Kun ne joutuvat ulkoiseen magneettikenttään  $B$ , hiukan isompi joukko niiden ytimien magneettisista momenteista  $\mu$  kääntyy kentänsuuntaisesti kuin toisinpäin. Ero on selitettävissä Boltzmannin tekijällä [51, s. 367]

$$\frac{N_{\text{ylempi}}}{N_{\text{alempi}}} = e^{-\frac{h\gamma B}{kT}} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}}, \quad (18)$$

missä  $N_{\text{ylempi}}$  ja  $N_{\text{alempi}}$  ovat ylemmässä ja alemmassa energiatilassa olevien ydinten lukumäärät,  $h$  on Planckin vakio,  $\Delta E = h\gamma B$  on energiaero ylemmän ja alemman energiatilan välillä,  $k$  Boltzmannin vakio ja  $T$  lämpötila. Esimerkiksi ihmiskehon lämpötilassa  $T = 310,15 \text{ K}$  ( $37^\circ\text{C}$ ) ja magneettivuon tiheydellä  $B = 2,0 \text{ T}$  Boltzmannin tekijän arvoksi saadaan 0,999 987.

Edellä laskettu esimerkki tarkoittaa siis sitä, että 1 000 000 ylemmän energiatilan ydintä kohti on 1 000 013 alemman energiatilan ydintä. Toisin sanoen ero on varsin



**Kuvio 11.** (a) Magnetoituman  $\mathbf{M}$  muodostuminen yksittäisistä magneettisista momenteista  $\mu_i$ . (b) Magnetoituma  $\mathbf{M}$  ulkoisessa magneettikentässä  $\mathbf{B}$ . Magnetoituman komponentit  $\mathbf{M}_{xy}$  ja  $\mathbf{M}_z$  on esitetty selkeyden vuoksi.

mitätön. Vetyatomeja on yhtä vokselia kohti valtava määrä, suuruusluokkaa  $10^{15}$  [7, s. 9], jolloin signaalin muodostavia ytimiäkin on riittävästi.

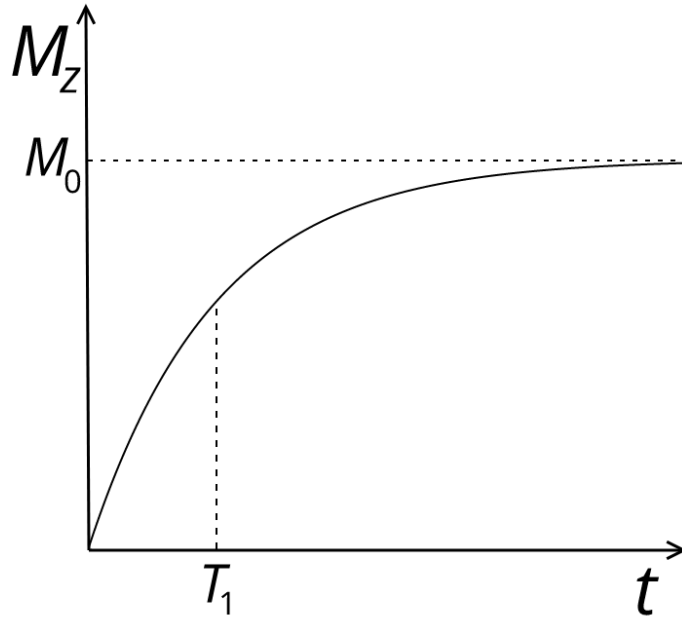
On myös huomattava, että todellisuudessa kaikkien ydinten magneettiset momentit  $\mu_i$  eivät asetu täysin suoraan magneettikentän  $\mathbf{B}$  suuntaisesti tai toisinpäin, sillä vedyt ovat koko ajan vuorovaikutuksessa molekyylin muiden atomien kanssa ja liikkuvat koko ajan fysiologisten seikkojen vuoksi [49, s. 35–37]. Yhtälöstä (18) voidaan kuitenkin nähdä, että suurempi magneettivuon tiheys  $B$  pienentää Boltzmannin tekijää. Tällöin alemman energiatilan ytimiä on entistä enemmän ylemmän energiatilan ytimiin nähden ja siten mitattava signaali on vahvempi.

Muodostunut ylimäärä alemman energiatilan ytimiä aiheuttaa kokonaisuutena magnetoituman

$$\mathbf{M} = \frac{d\mathbf{m}}{dV}, \quad (19)$$

missä  $d\mathbf{m}$  on magneettinen momentti tilavuusalkiossa  $dV$  [49, s. 32]. Yksittäiset magneettiset momentit yksinkertaisesti  $\mu_i$  lasketaan yhteen, jolloin muodostuu magnetoitumavektori  $\mathbf{M}$  kuvion 11a mukaisesti.

Seuraavaksi paneudutaan resonanssisignaalien muodostamiseen. MRI:n kohdalla puhutaan  $T_1$ - ja  $T_2$ -relaksaatioista.  $T_1$ - eli pitkittäinen relaksaatio tarkoittaa tapahtumaa, jossa hiukkasten päädyttyä ulkoiseen magneettikenttään  $\mathbf{B}$  magnetoituma  $\mathbf{M}$  asettuu kentän myötäisesti tasapainotilaan [7, s. 10–12]. Tällöin magnetoituman z-akselin eli kentän suuntaisen komponentin arvo  $M_z$  saadaan kertymäfunktion avulla



**Kuvio 12.**  $T_1$ - eli pitkittäinen relaksaatio. Ajan  $T_1$  jälkeen magnetoituman suuruus  $M_z$  on 63 % tasapainotilan arvosta  $M_0$ .

seuraavasti:

$$M_z(t) = M_0 \left( 1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right), \quad (20)$$

missä  $t$  on aika ja  $T_1$  on aika, joka kuluu, kun magnetoituman suuruus  $M$  saavuttaa 63 % tasapainotilan arvosta  $M_0$  magneettivuon tiheydellä  $B_0$  [5]. Yhtälön (20) käytös on esitetty kuviossa 12.  $T_1$ -ajan määrittämiseen on useita tapoja, esimerkiksi käänteisen palautumisen menetelmällä (inversion recovery, IR) [52].

$T_2$ - eli poikittainen relaksaatioissa puolestaan tarkastellaan tilannetta, jossa magnetoituma  $\mathbf{M}_z$  ensin käännetään  $90^\circ$  poikittaiseen  $xy$ -tasoon lyhytkestoisen RF-pulssin avulla kuvion 13 mukaisesti. Sen jälkeen selvitetään, kuinka kauan kestää näin syntyneen magnetoituman  $\mathbf{M}_{xy}$  muuttuminen takaisin alkuperäiseen tilaan  $\mathbf{M}_z$ . [7, s. 31–34] Tämä tapahtuma voidaan kuvata eksponentiaalisen hajoamisen avulla joko yksinkertaisesti yhtälön (21) tai tarkemmin yhtälöparin (22) avulla seuraavasti:

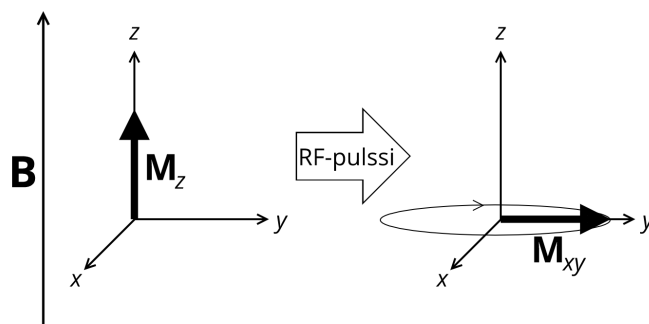
$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}}, \quad (21)$$

missä  $t$  on aika ja  $T_2$  on aika, jolloin magnetoituman arvo  $M_{xy}$  on pienentynyt 63 % alkuperäisestä arvosta, tai

$$\begin{aligned} M_x(t) &= M_0 \sin(\omega_0 t) e^{-\frac{t}{T_2}} \\ M_y(t) &= -M_0 \cos(\omega_0 t) e^{-\frac{t}{T_2}}, \end{aligned} \quad (22)$$

missä  $\omega_0 = 2\pi f_0$  on Larmor-prekession kulmataajuus magneettivuon tiheydellä  $B_0$  [5; 49, s. 33–35].  $T_2$ -aika mitataan yleensä juuri oskilloivan magnetoituman, siis





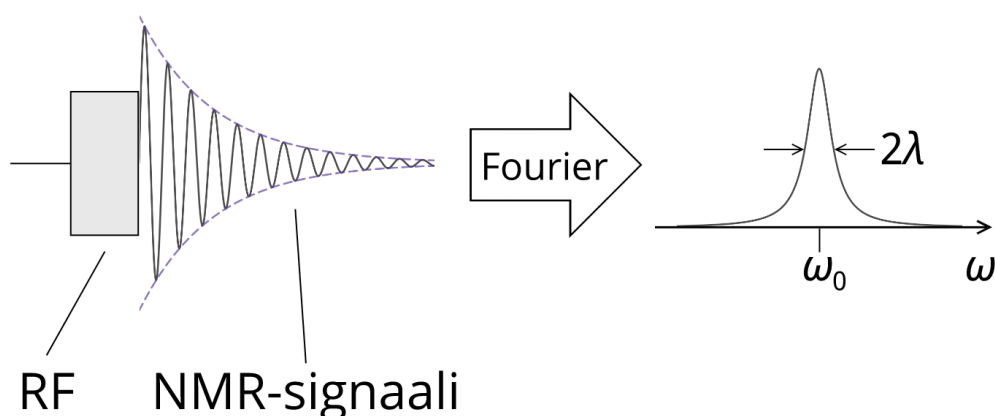
**Kuvio 13.** RF-pulssi kääntää  $z$ -akselin suuntaisen magnetoituman  $xy$ -tasoon.

$M_x$  tai  $M_y$ , indusoimasta sähkövirrasta [49, s. 36], joka muodostuu poikkitasoon asetettuun kelaan Maxwellin lakien mukaisesti [53, s. 22–34].

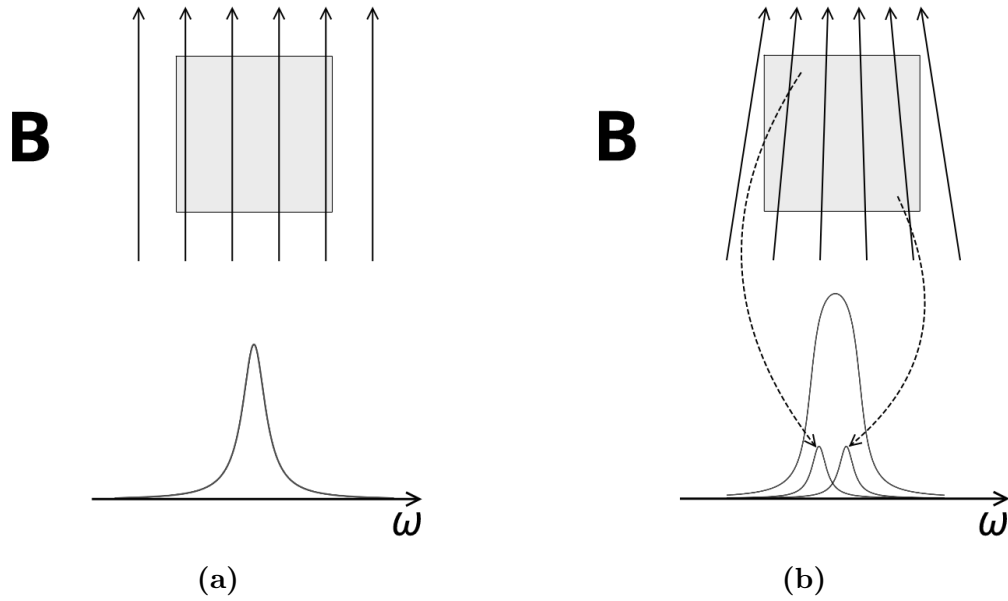
Indusoitu sähkövirta muodostaa kuviossa 14 hahmotellun NMR-signaalin, jota kutsutaan usein vapaaksi vaimentumisiksi eli FID:ksi (free-induction decay). FID:ssä näkyy myös esimerkiksi paikallisista magneettikentän epähomogeenisuuksista johtuva vaimeneminen, jolloin puhutaan  $T_2$ -relaksaation sijaan  $T_2^*$ -relaksaatiosta. [7, s. 33, 41–44] FID toimii pohjana Fourier-analyysille: yhtälöparin (22) kumman tahansa yhtälön Fourier-muunnokseksi saadaan spektri

$$S(\omega) = \frac{\lambda}{\lambda^2 + (\omega - \omega_0)^2}, \quad (23)$$

missä  $\lambda = \frac{1}{T_2}$  [49, s. 39–40]. Spektri  $S$  saavuttaa suurimman arvonsa silloin, kun  $\omega$  vastaa Larmor-kulmataajuutta  $\omega_0$ , mikä näkyy taajuusspektrissä piikkinä (kuvio 14).



**Kuvio 14.** RF-pulssin jälkeinen NMR-signaali ja siitä Fourier-muunnoksena saatava spektri. Spektrin piikki on paikassa  $\omega = \omega_0$ , ja sen puoliarvoveveys on  $2\lambda$ .



**Kuvio 15.** (a) Homogeeninen magneettikenttä tuottaa yhden piikin Fourier-spektriin. (b) Epähomogeeninen magneettikenttä tuottaa lukuisia piikkejä Fourier-spektriin, jolloin spektri levenee.

Oletetaan, että kuvattavana objektina on kuutio. Tarkastellaan tilannetta yksinkertaisuuden vuoksi kaksiulotteisesti. Jos magneettivuon tiheyden arvo  $B$  on joka puolella sama, spektrissä (23) näkyy kuvion 15a mukaisesti vain yksi piikki. Tällöin objektin muoto jää täysin hämärän peittoon.

Muutetaan magneettikenttää siten, että siihen muodostuu kuviossa 15b esitetty gradientti  $\mathbf{B} = \mathbf{B}(\mathbf{r})$ . Tällöin objektin ylemmät vety-ytimet kokevat voimakkaamman magneettivuon tiheyden kuin alempana olevat ytimet. Näin ollen yhtälön (17) mukaan ylempana olevat ytimet resonoivat eri taajuudella kuin alempana olevat. Koska magneettikenttä  $\mathbf{B}(\mathbf{r})$  muuttuu jatkuvasti koko objektin alueella, spektri (23) levenee, eikä siinä ole enää yhtä tiettyä piikkiä. [49, s. 48–50]

Nykyään on myös olemassa kehittyneitä menetelmiä, joilla saadaan mitattua muun muassa ajat  $T_1$  ja  $T_2$  yhdistämällä peräkkäin tiettyjä pulssitus- ja spinkaikumenetelmiä, jolloin myös häiriönsietokyky paranee [7, s. 47–49]. Spinkaikuun palaan osiossa 4.2, mutta muilta osin syvällisempi MRI:n teorian käsittely ei ole työni kannalta oleellista.

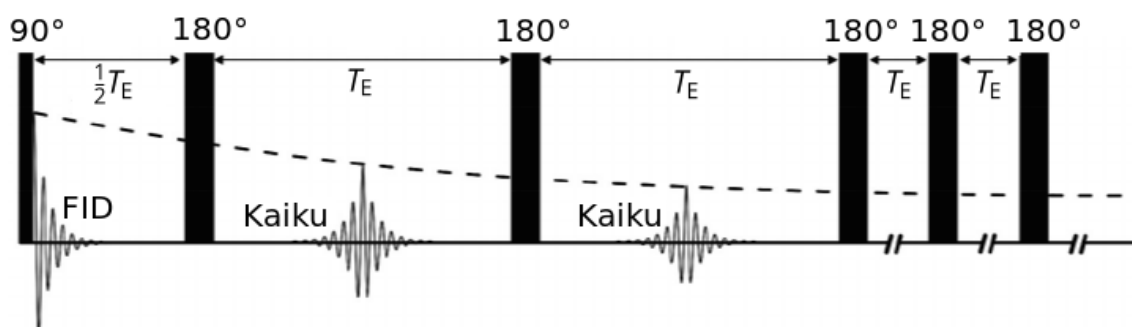
## 4.2 Diffuusiopainotettu magneettikuvantaminen

dMRI:n perusta luotiin hieman sen jälkeen, kun NMR:n mahdollisuudet ymmärrettiin 1940- ja 1950-lukujen taitteen molemmin puolin. Erwin Hahn esitti vuonna 1950, kuinka spinkaikua hyödyntämällä voidaan mitata molekyylien liikettä [54]. Vuonna 1954 Hermann Carr ja Edward Purcell kehittivät spinkaikutekniikkaa edelleen käyttämällä  $90^\circ$  RF-pulssin jälkeen  $180^\circ$  pulssia Hahnin kahden  $90^\circ$  pulssin asemesta [17]. Saul Meiboom ja Dale Gill jatkoivat kehittämistä muuttamalla esimerkiksi akselin, jonka suhteen jälkimmäinen kääntäminen tehdään [55]. Tämä niin kutsuttu CPMG-sekvenssi (Carr–Purcell–Meiboom–Gill-sekvenssi) on edelleen josain määrin käytössä ja toimi pohjana yhä kehittyneemmille menetelmille [56].

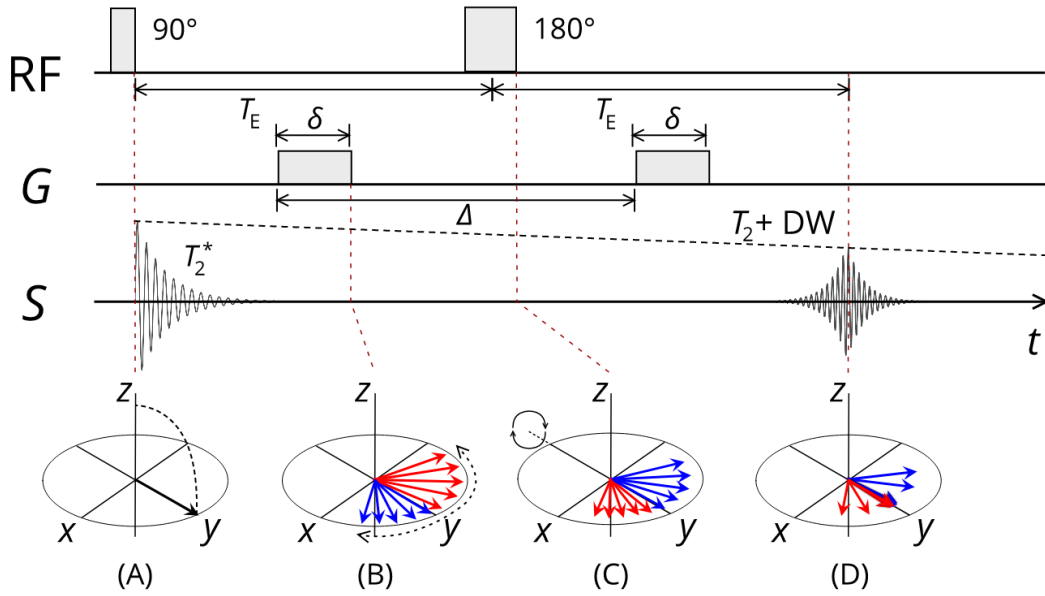
Spinkaiku tarkoittaa magnetisaation uudelleenfokusoitua RF-pulssilla.  $T_2$ -relaksaatioissa  $90^\circ$  vaihesiirron jälkeen  $xy$ -tasossa oleva magnetisaatio alkaa pienentyä itse relaksaation lisäksi myös epähomogeenisen vaihesiirtymän vuoksi. Tämä johtuu esimerkiksi magneettikentän gradientteista tai kemiallisista siirtymistä. [49, s. 50–51, 298–303] Jos hieman ensimmäisen pulssin jälkeen annetaan sopivasti vielä toinen pulssi, vaihesiirtymien suunta kääntyy ja signaali saadaan taas fokusoitua [19, s. 48–50]. Yksinkertaisimmillaan kyseessä on  $180^\circ$  kääntäminen, joka on esitetty kuviossa 16 osana CPMG-sekvenssiä.

Hieman myöhemmin Edward Stejskal ja John Tanner pohtivat, kuinka mitata tarkasti diffundoituvien hiukkasten liikettä. Aiempien spinkaikumenetelmien pohjalta he kehittivät pulssitettuihin magneettikentän gradientteihin perustuvan spinkaikusekvenssin (PGSE tai PFGSE, pulsed field gradient spin echo), joka on hahmoteltu kuviossa 17. PFGSE:tä hyödyntämällä saadaan selville kuva-alkiosta diffuusiogradientin suunnassa pois diffundoituvien hiukkasten aiheuttama signaalin vaimeneminen

$$\frac{S}{S_0} = e^{-[\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \frac{\delta}{3})] D}, \quad (24)$$



**Kuvio 16.** CPMG-sekvenssi, josta erottuu sekä  $90^\circ$  että  $180^\circ$  RF-pulssit [57, muokattu].  $T_E$  tarkoittaa aikaa, joka kuluu  $90^\circ$  RF-pulssin ja kaikusignaalin välillä. Toistamalla  $180^\circ$  pulssia voidaan kerätä nopeasti useita mittauksia peräkkäin. [19, s. 48–50].



**Kuvio 17.** Stejskal–Tanner-yhtälön (24) ratkaisussa käytettävä PFGSE-sekvenssi. Yllä ovat RF-pulssin, gradienttikentän  $G$  sekä mitatun signaalin  $S$  käyttäytyminen sekvenssin eri vaiheissa A–D. Alimmaisena on vastaavasti magneettisten momenttien käyttäytyminen pyörivässä koordinaatistossa. [19, s. 49–50; 37] (A)  $90^\circ$  RF-pulssi kääntää magneetoituman  $z$ -akselin suunnasta  $xy$ -tasoon  $x$ -akselin suhteen. (B) Ensimmäinen diffuusiogradientti hajauttaa vetyytimien magneettisten momenttien Larmor-prekession vaiheet. (C)  $180^\circ$  RF-pulssi kääntää magneettiset momentit  $y$ -akselin suhteen toisin päin. (D) Toinen diffuusiogradientti keskittää momentit uudelleen. Diffuusion vuoksi kaikki momentit eivät fokusoidu täydellisesti, jolloin signaali on alkuperäistä heikompi.

missä  $S$  on mitatun signaalin voimakkuus,  $S_0$  signaalin voimakkuus ilman diffuusiota painottavia gradientteja,  $G$  gradientin voimakkuus,  $\delta$  gradientin kesto ja  $\Delta$  gradienttien aloitushetkien erotus. [18] Tätä vuonna 1965 julkaistua tulosta kutsutaan nykyään Stejskal–Tanner-yhtälöksi, ja se on toiminut perustana nykyisille dMRI-sovelluksille [19, s. 49–50].

Signaalin  $S$  tasossa näkyy sekä  $T_2$ -relaksaation että diffuusiopainotuksen (DW) vaikutus vaiheiden A ja D välillä [37]. Diffuusion vaikutus selittyy sillä, että gradienttikenttä  $G$  muuttaa tasaisesti vetyytimien kokeman magneettikentän voimakkuutta  $B+G$ . Näin ollen, koska ytimien Larmor-taajuus  $f$  riippuu täysin gradienttikentästä  $G$  yhtälön (17) mukaisesti, ytimet prekessoivat gradientin keston  $\delta$  ajan eri taajuuksilla. Tämä näkyy gradientin loputtua tasaisina vaihe-eroina kuviossa 17 esitetyllä tavalla.

Magneettisten momenttien kääntyttyä  $180^\circ$  suoritetaan samanlainen altistus gradienttikentälle  $G$  kuin aiemmin. Jos veden diffuusiota ei tapahtuisi, kaikki vetyytimet olisivat edelleen omilla paikoillaan ja kokisivat yhtä voimakkaan, mutta vas-

takkaisen vaihe-eron kuin aiemman gradientin kohdalla. Tällöin spinkaikusignaali  $S$  olisi likimain yhtä suuri kuin alkuperäinen signaali  $S_0$ . Vesimolekyylit kuitenkin diffundoituvat, joten ne voivat olla hieman eri paikassa kuin ensimmäisen gradientin aikana. Näin ollen kunkin vety-ytimen Larmor-prekession taajuus  $f$  voi poiketa aiemmasta. Lopputuloksena kaikki magneettiset momentit eivät palaa alkuperäiseen vaiheeseen, mikä näkyy signaalin  $S$  vaimentumisena.

Spinkaikusekvenssien kohdalla käytetään termiä  $b$ -arvo, joka kuvaa diffuusiopainotusta dMRI-tutkimuksissa. Sillä tarkoitetaan Stejskal–Tanner-yhtälön (24) eksponentin hakasulkeissa olevaa tekijää. [37] Toisin sanoen

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right), \quad (25)$$

jolloin yhtälö (24) saadaan yksinkertaiseen muotoon

$$\frac{S}{S_0} = e^{-bD}. \quad (26)$$

Jos  $b$ -arvo on iso, diffuusion vaikutus signaaliin on selkeämpi kuin käytettäessä pientä  $b$ -arvoa. Tällöin tosin signaali–kohina-suhde (SNR, signal-to-noise ratio) on pienempi, koska signaali vaimenee enemmän. Usein  $b$ -arvot annetaan yksikössä s/mm<sup>2</sup>. [37]

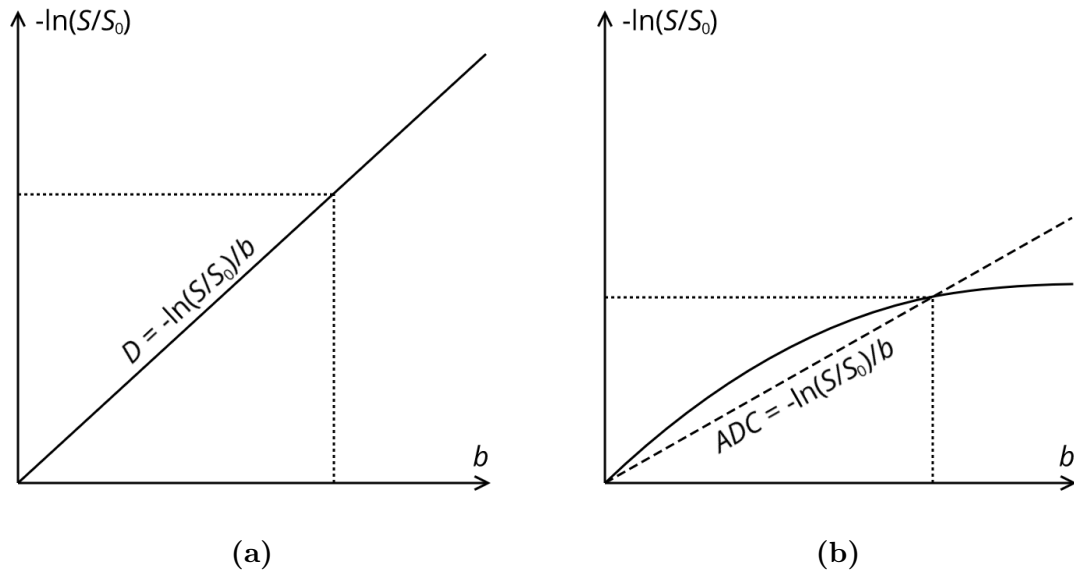
Yhtälöstä (26) päästään helposti käsiksi diffuusiokerrotimeen  $D$ , kun se ilmaistaan luonnollisen logaritmin avulla muodossa

$$-\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = bD. \quad (27)$$

Nyt yhtälön vasen puoli sisältää pelkästään mittausten tuloksia. Oikealla puolella on kuvausparametrit sisältävä  $b$ -arvo sekä diffuusiokerroin  $D$ , joka voidaan ratkaista kuvion 18a mukaisesti kulmakertoimenä, kun muuttujana on  $b$ -arvo [2].

Edellä kuvattu tapa toimii vain isotrooppisen diffuusion kohdalla. Isommilla  $b$ -arvoilla diffuusiokerrointa  $D$  ei voida määrittää suoraviivaisesti kulmakertoimen avulla, sillä yhtälöä (27) vastaavat mittaustulokset muodostavat kuviossa 18b hahmotellun alaspäin kaareutuvan käyrän [38]. Tämä johtuu siitä, että esimerkiksi aivoissa lähes kaikki diffuusio on anisotrooppista: solukalvot, isot molekyylit ja muut rakenteet hidastavat tai rajoittavat vesimolekyylien liikettä [37].

Rajoittavien tekijöiden vuoksi diffuusio on hitaampaa, jolloin diffuusiokerroin  $D$  on pienempi [38]. Tämä ilmenee pienempänä kulmakertoimenä vapaaseen diffuusion verrattuna, kuten kuvioista 18 on nähtävissä. Tässä piilee ADC:n hienous: sen suuruus riippuu kudoksen sisäisistä rakenteista. Vaikka dMRI-kuvien vokselit ovat suuruusluokkaa 1 mm<sup>3</sup>, ADC:n avulla voidaan nähdä muutoksia jopa mikrometritasolla. [37]



**Kuvio 18.** (a) Diffuusiokertoimen  $D$  määrittäminen isotrooppisen diffuusion tapauksessa. Katkoviiva kuvastaa yhtä mittaustulosta. (b) Anisotrooppista diffuusiota kuvaavan kertoimen  $ADC$  määrittäminen. Tiheämpi katkoviiva kuvastaa yhtä mittaustulosta käyrältä, joka vastaa todellista diffuusiokerrointa  $D$ .

### 4.3 Diffuusiotensorikuvantaminen

Vuonna 1994 otettiin suuri harppaus eteenpäin, kun DTI kehitettiin. DTI on dMRI-kuvien analysointimenetelmä. Diffuusiokuvien pohjalta estimoidaan kuva-alkio eli vokselikohtainen diffuusiotensori. Tensorin ominaisarvoista voidaan edelleen laskea kudosta kuvaavia parametrikarttoja. [20]

DTI:ssä tarkastelu laajennetaan kolmiulotteiseksi, kun aiemmin Stejskal–Tanner-yhtälön (24) käsittelyssä lähtökohta oli yksiulotteinen. Olkoot  $\mathbf{g}$  kolmiulotteinen yksikkövektori ja  $\mathbf{D}$  toisen kertaluvun positiivisesti definiitti ja diagonaalinen suhteen symmetrinen tensori,

$$\mathbf{g} = \begin{bmatrix} g_x \\ g_y \\ g_z \end{bmatrix}, \quad \mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix}.$$

Vektori  $\mathbf{g}$  ilmaisee gradienttikentän suunnan, ja diffuusiotensori  $\mathbf{D}$ , joka ilmaistaan symmetrisenä  $3 \times 3$ -matriisina, korvaa nyt diffuusiokertoimen  $D$ . Tällöin Stejskal–Tanner-yhtälö (26) voidaan kirjoittaa muodossa

$$\frac{S}{S_0} = e^{-b\mathbf{g}^T\mathbf{D}\mathbf{g}}, \quad (28)$$

missä  $\mathbf{g}^T$  on vektorin  $\mathbf{g}$  transpoosi. Nyt siis diffuusio suunnassa  $\mathbf{g}$  ilmaistaan skalaarilla

$$\mathbf{g}^T\mathbf{D}\mathbf{g} = g_x^2 D_{xx} + g_y^2 D_{yy} + g_z^2 D_{zz} + 2g_x g_y D_{xy} + 2g_x g_z D_{xz} + 2g_y g_z D_{yz}.$$

Muistetaan, että käytännön mittauksissa puhutaan edelleen näennäisistä diffuusiokertoimista. Usein tensorin  $\mathbf{D}$  asemesta käytetään efektiivistä diffuusiotensoria  $\mathbf{D}_{\text{eff}}$  [20].

Diffuusiotensorin  $\mathbf{D}$  tulkintaa helpottaa kuvio 19. Kun diffuusio on isotrooppista, tensori on pelkästään diagonaalimatriisi, jonka lävistäjän alkiot ovat samat. Jos diffuusiota rajoittaa satunnaiset ja melko harvat rakenteet, tensori on edelleen diagonaalimatriisi, mutta lävistäjän alkiot ovat arvoltaan hieman pienemmät. Jos diffuusio on sen sijaan anisotrooppista, eli rajoittuu esimerkiksi aksonien sisälle, tensori sisältää myös muita alkioita. [19, s. 62–63]

Kuviossa 19 on esitetty myös niin sanotut diffuusioellipsoidit. Ne havainnollistavat hyvin diffuusion suuruutta ja suuntaa tarkasteltavassa vokselissa. Ne saadaan muodostettua diffuusiotensorin  $\mathbf{D}$  ortonormaaleista ominaisvektoreista  $\epsilon_1, \epsilon_2$  ja  $\epsilon_3$  sekä ominaisarvoista  $\lambda_1, \lambda_2$  ja  $\lambda_3$ , joille siis pätee

$$\mathbf{D}\epsilon_i = \lambda_i\epsilon_i \quad (29)$$

$i$ :n arvoilla 1, 2 ja 3. Näistä vektori  $\epsilon_1$  osoittaa diffuusion pääsuunnan ja ominaisarvo  $\lambda_1$  diffuusion suuruutta kyseisessä suunnassa. Ellipsoidin puoliakselien pituudet saadaan diffuusion neliöllisen keskipoikkeaman (15) avulla:

$$\sqrt{\langle \epsilon_i^2(t) \rangle} = \sqrt{2\lambda_i t} \quad (30)$$

hetkellä  $t$  sekä  $i$ :n arvoilla 1, 2 ja 3. [20] Tensori  $\mathbf{D}$  voidaan kirjoittaa myös havainnollistavammassa muodossa

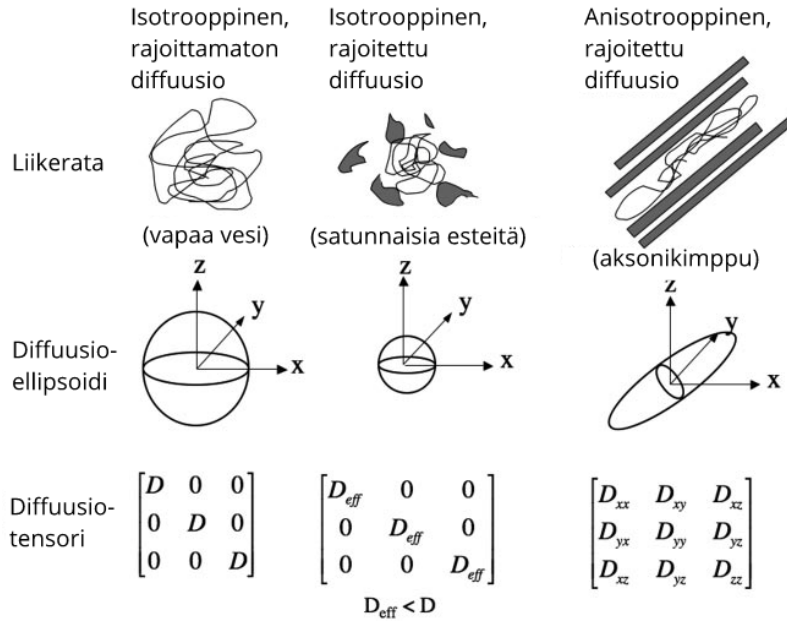
$$\mathbf{D} = \mathbf{E}\mathbf{\Lambda}\mathbf{E}^T = \begin{bmatrix} \epsilon_{1x} & \epsilon_{2x} & \epsilon_{3x} \\ \epsilon_{1y} & \epsilon_{2y} & \epsilon_{3y} \\ \epsilon_{1z} & \epsilon_{2z} & \epsilon_{3z} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \epsilon_{1x} & \epsilon_{1y} & \epsilon_{1z} \\ \epsilon_{2x} & \epsilon_{2y} & \epsilon_{2z} \\ \epsilon_{3x} & \epsilon_{3y} & \epsilon_{3z} \end{bmatrix}. \quad (31)$$

Tensorista  $\mathbf{D}$  saadaan muodostettua diffuusiota kuvaavia suureita, jotka eivät riipu valitusta koordinaatistosta eivätkä ja jotka eivät muutu koordinaatistomuunnoksissa [59, s. 88–97]. Tällaisia hyödyllisiä ja yleisesti käytössä olevia invarianttisuureita ovat esimerkiksi keskimääräinen diffusiviteetti  $MD$  (mean diffusivity) ja osittainen anisotropia  $FA$  (fractional anisotropy) [60],

$$MD = \bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (32)$$

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}. \quad (33)$$

$MD$  tarkoittaa nimensä mukaisesti keskimääräistä diffuusiota vokselissa suunnasta riippumatta, ja sen yksikkö on  $\text{mm}^2/\text{s}$ . Se on siis sama asia kuin  $ADC$ .  $FA$  kuvastaa anisotropian määrää vokselissa, ja se on normitettu nollan ja yhden välille. Jos  $FA$  on nolla, diffuusio on täysin isotrooppista. Jos  $FA$  on yksi, diffuusio on täysin anisotrooppista eli voimakkaasti suuntautunut tiettyyn suuntaan. [61]



**Kuvio 19.** Diffuusiotensoreiden sekä niistä johdettujen ellipsoidien muoto eri tilanteissa [58, muokattu].

Yhdistämällä suuntatieto  $FA$ -arvoon voidaan muodostaa selkeitä ja havainnollistavia, suuntatietoon pohjautuvia (DEC, directionally encoded) kuvauksia diffuusiosta aivoissa [62]. Vakiintunut tapa on merkitä laboratorikoordinaatiston  $x$ -,  $y$ - ja  $z$ -akselien suunnat eri värein ja ilmaista värin kirkkaudella vokselin  $FA$ -arvo. Eräs tapa on valita  $x$ -akseli vastaamaan suuntaa edestä taakse,  $y$ -akseli suuntaa vasemmalta oikealle ja  $z$ -akseli suuntaa alhaalta ylös [28].

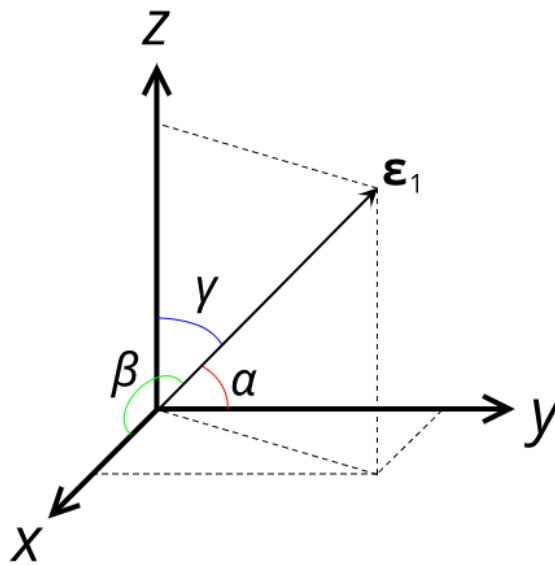
DEC-kuvauksissa väreiksi on valittu punainen  $R$ , vihreä  $G$  ja sininen  $B$ . Niiden kirkkaudet ovat

$$\begin{aligned} R &= FA \cos(\alpha) \\ G &= FA \cos(\beta) \\ B &= FA \cos(\gamma), \end{aligned} \tag{34}$$

missä kulmat  $\alpha, \beta$  ja  $\gamma$  ovat ominaisvektorin  $\epsilon_1$  ja akseleiden välillä kuvion 20 mukaisesti siten, että punainen vastaa suuntaa vasemmalta oikealle, vihreä suuntaa edestä taakse ja sininen suuntaa alhaalta ylös [62]. Kuviossa 21 on esimerkki DEC- $FA$ -kuvauksesta.

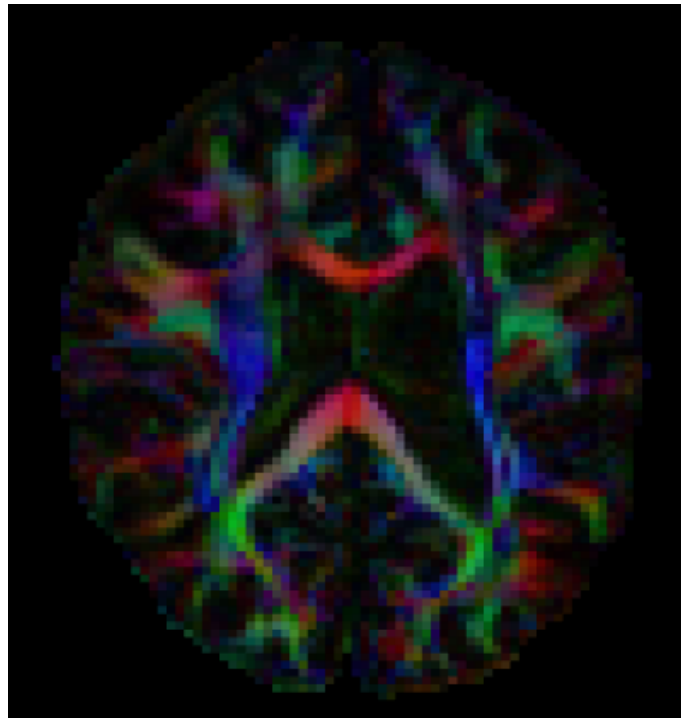
Ominaisvektoreiden  $\epsilon_i$  suuntatietoa voidaan hyödyntää myös toisella tavalla. Koska vektori  $\epsilon_1$  osoittaa tarkasteltavan vokselin diffuusion pääsuunnan, tässä suunnassa seuraavasta vokselista voidaan jatkaa diffuusion pääsuunnan selvittämistä. Toistamalla tätä prosessia on mahdollista löytää valkean aineen muodostamia ratoja. Tätä menetelmää kutsutaan traktografiaksi, ja sen avulla voidaan eristää, tutkia ja visualisoida eri valkean aineen ratoja. [21] Valmiita kuvia kutsutaan traktogrammeiksi [19, s. 384].





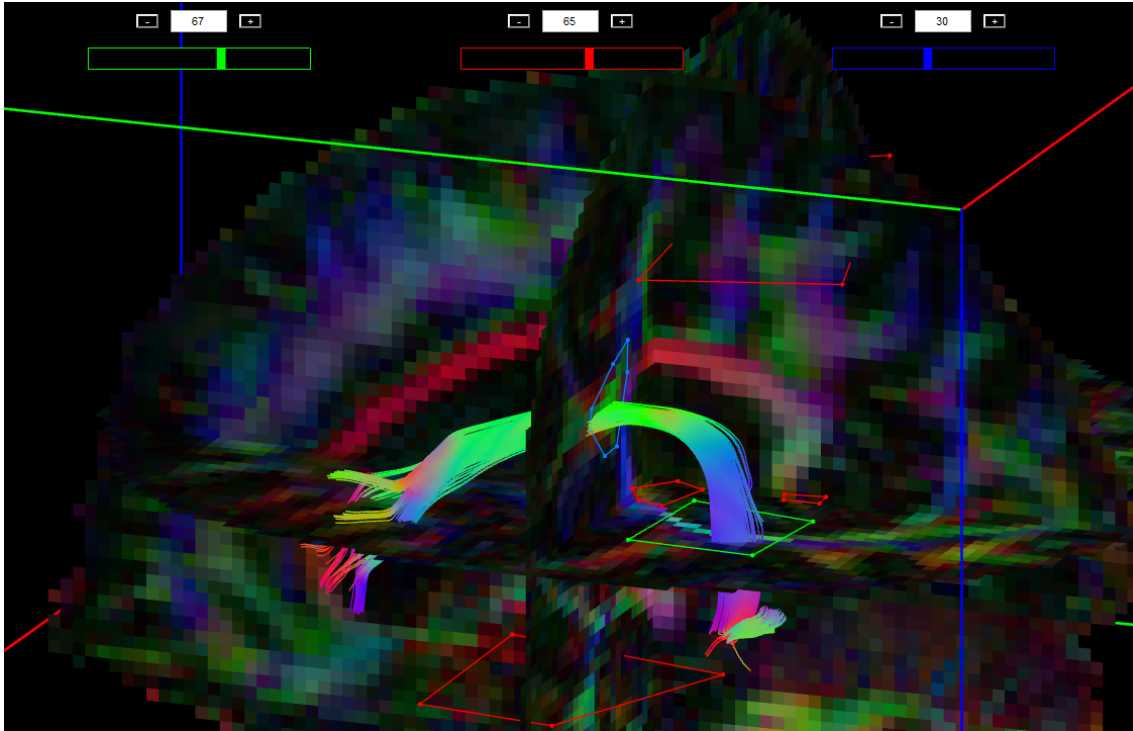
**Kuvio 20.** DEC-kuvauksen kulmien määrittäminen ominaisvektorin  $\epsilon_1$  ja laboratoriokoordinaatiston akselien avulla.

Valkean aineen radan etsiminen alkaa asettamalla alku- ja reunaehdot, joihin kuuluvat esimerkiksi  $FA$ :n kynnyksisarvo, suurin sallittu kulma kahden peräkkäisen dif-



**Kuvio 21.** Esimerkkileike  $FA$ -arvojen DEC-kuvauksesta. Kyseessä on aksiaali-leike aivoista siten, että kuvassa vasemmalla on oikea aivopuolisko.

fuusiotensorin orientaatioiden välillä ja koko radan vähimmäis- ja enimmäispituudet. ExploreDTI-ohjelman käyttämät alku- ja reunaehdot käsitellään tarkemmin osiossa 5.3. Sen jälkeen voidaan joko tehdä koko aivojen traktogrammi, josta rajataan ROI-alueilla (region of interest) halutut kohteet, tai piirtää ensin lähtöalue (SEED), josta ehtoja ryhdytään tarkastelemaan. Muilla ROI-alueilla eli ei- sekä kyllä-alueilla (NOT ja AND) voidaan rajata lisää löytyneitä valkean aineen ratoja. [28] Kuviossa 22 on esimerkki SEED-, AND- ja NOT-alueiden käytöstä sekä löytyneestä radasta.



**Kuvio 22.** Esimerkki SEED-, AND- ja NOT-alueiden käytöstä osana traktografiaa. Sininen alue on SEED, vihreä AND ja punaiset ovat NOT-alueita. ROI-alueiden avulla löytyi tässä tapauksessa AF-hermorata.

## 5 Diffuusiokuvien käsittely

Tässä luvussa perehdytään dMRI-kuviin ja niiden käsittelyyn ExploreDTI-ohjelmalla. Kuvien ominaisuuksia ja vaatimuksia käsitellään alaluvussa 5.1. ExploreDTI-ohjelman tärkeimpiä ominaisuuksia käydään läpi osiossa 5.2. Lopuksi alaluvussa 5.3 paneudutaan magneettikuvien käsittelyyn niin yleisellä tasolla kuin ExploreDTI-ohjelman näkökulmasta.

### 5.1 Diffuusiokuva

Kuvan muodostumisen kannalta isoimmassa asemassa ovat diffuusiogradientit. Koska diffuusiotensorissa  $\mathbf{D}$  on kuusi tuntematonta tekijää, gradientteja tarvitaan vähintään kuudesta eri suunnasta. Lisäksi, koska Stejskal–Tanner-yhtälössä (28) vaaditaan myös signaali ilman diffuusiopainotusta, eli  $b = 0 \text{ s/mm}^2$ , tensorin  $\mathbf{D}$  ratkaiseminen vaatii aina vähintään seitsemän tulosta. [56]

Käytännössä kuvia otetaan niin sanotun nollakuvan eli  $b_0$ -kuvan – tai useamman  $b_0$ -kuvan – lisäksi vähintään 30 eri suunnasta ja samalla pidetään huoli siitä, että gradienttien suunnat ovat jakautuneet tasaisesti [63]. Mitä enemmän eri suuntia on, sitä tarkempi tensoriestimaatti on. Kehittyneempien mallien kohdalla gradienttien suuntia on useita satoja. [56] Toisaalta tällöin kuvausaika voi venyä potilaan kannalta pitkäksi: kuvaustilanne voi tuntua ahdistavalta ja pään asennon lukitsevan telineen käyttö epämukavalta, jolloin potilaan voi olla hankala pysyä rauhallisena ja pitää pää paikoillaan [19, s. 219, 308, 340].

Kunkin kuvan raakadata on aluksi kompleksisessa muodossa  $k$ -avaruusmatriisina, josta ilmenee kuvan paikkataajuudet (spatial frequency)  $x$ -,  $y$ - ja  $z$ -akseleiden suunnissa [64]. Paikkataajuudella tarkoitetaan rakenteen toistuvuutta pituusyksikköä kohti. Kyseessä on siis Fourier-muunnoksista tuttu  $k$ -avaruus. Varsinainen magneettikuva saadaan, kun  $k$ -avaruusmatriisille tehdään tallennettaessa automaattinen Fourier-muunnos. [56] Matriisin keskialue vastaa MRI-kuvan suuria muotoja ja yleistä kontrastia, kun taas matriisin reuna-alueet vastaavat tarkempia yksityiskohtia ja muotojen reunoja sekä kohinaa [65]. Esimerkki  $k$ -avaruusmatriisista ja MRI-kuvasta on kuviossa 23.

On myös tärkeää pohtia, millaisella sekvenssillä tietojen tallennus suoritetaan. Yleinen tapa dMRI:ssä on käyttää kaikutasokuvantamista (EPI, echo-planar imaging) [66]. EPI perustuu spinkaiun hyödyntämiseen: kun taajuuden mukaan muutettavia magneettikentän gradientteja käytetään peräkkäin useita kertoja spinkaikujen luomiseen, alkuperäistä signaalia voidaan hyödyntää yhä uudestaan. Kun signaalin



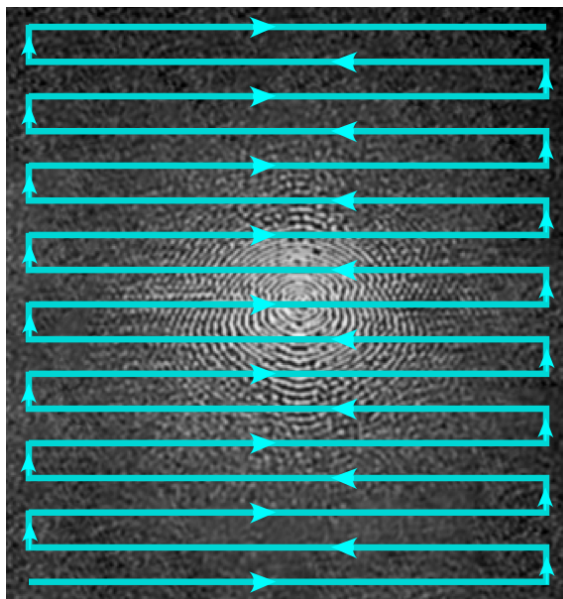
**Kuvio 23.** Esimerkki  $k$ -avaruusmatriisista ja sitä vastaavasta MRI-kuvasta. Vasemmalla olevasta matriisista saadaan oikealla oleva MRI-kuva Fourier-käänteismuunnoksella. Kuva on julkaistu Allen D. Elsterin luvalla, [MRIquestions.com](http://MRIquestions.com) (kuvaa muokattu).

kerääminen ja tallentaminen ajastetaan kaikkujen mukaan, saadaan erittäin lyhyessä ajassa tallennettua yhden leikkeen  $k$ -avaruusmatriisi. [67]. Kuviossa 24 on havainnollistettu yksinkertainen ja paljon käytetty EPI-sekvenssi, joka kerää kaikusignaaleja yksi toisensa jälkeen ja tallentaa ne rivi kerrallaan.

EPI:n suurin etu on sen nopeus ja yksinkertaisuus. Monimutkaisemmat, useammasta osamittauksesta koostuvat menetelmät vaativat enemmän aikaa ja lisäksi datan kokoaminen on hankalampaa, koska esimerkiksi kaikusignaalin vaiheet täytyy tahdistaa osamittauksen kesken. Toisaalta yksinkertaisuutensa vuoksi EPI on altis muun muassa haamuartefaktille sekä sähkömagneettien hitauden ja pyörrevirtojen aiheuttamille vääristymille. Haamuartefakti johtuu sekvenssin kirjoitussuuntien välisistä eroista, ja vääristymät ovat seurausta gradienttikenttien nopeista muutoksista. [56]

Kuvauksessa saatu data on tallennettava sopivaan muotoon. Yleisesti kuvantamisessa käytetty DICOM-standardi (digital information and communication in medicine) on käytössä myös dMRI:ssä, mutta se ei aina pysy teknologian kehityksen mukana. Neurologisia kuvantamismenetelmiä varten on kehitetty NIFTI-standardi (neuroimaging informatics technology initiative), joka pyrkii luomaan yhdenmukaisen datan tallennustavan ja tuotoksen, olipa kuva-analyysiin käytetty ohjelma mikä tahansa. Kummankin standardin mukaisessa tiedostomuodossa kiinnitetään huomiota ylätunnistetietoihin (header), jotta olennaiset kuvausprosessiin liittyvät tiedot tallentuvat oikein. [68]

dMRI-kuvissa on tärkeää tietää käytettyjen diffuusiogradienttien lukumäärä, suuntatiedot ja  $b$ -arvot [2]. Nämä tiedot saattavat olla myös erillisissä tekstitiedostoissa, irrallaan varsinaisesta kuvatiedostosta. Edellä mainitut tiedot sisältävä tiedosto voi muodostua esimerkiksi seuraavasti: rivejä on yhtä monta kuin gradienttien suuntia ja kukin rivi sisältää neljä saraketta, joista kolmessa ensimmäisessä on kunkin



**Kuvio 24.** EPI-menetelmän yksinkertainen toteutus.  $k$ -avaruusmatriisiin dataa kirjoitetaan kaksisuuntaisella sekvenssillä, jossa koko leikkeen data kerätään yhden virityksen aikana. Kuva on julkaistu Allen D. Elsterin luvalla, MRIquestions.com.

diffuusiogradientin suuntatiedot  $(x, y, z)$  ja neljännessä sarakkeessa on  $b$ -arvo [2]. Neljännen sarakkeen tiedot voivat sijaita myös omassa tiedostossaan.

Kaikissa MRI-laitteissa on gradienttikelat. Ilman gradienttikenttiä ei saada kuvaalkioiden paikkatietoa eli tunnettua poikkeamaa päämagneettikentässä. Staattinen magneettivuon tiheys on luokkaa 1,5–3 T, mutta erikoistuneemmissa laitteistoissa se voi olla suurempikin. Myös gradienttikentän voimakkuus vaikuttaa: mitä vahvempi kenttä, sitä nopeammin kuva voidaan ottaa ja sitä parempi SNR voidaan saavuttaa. Myös se, miten nopeasti gradientit saa kytkettyä päälle ja pois päältä, vaikuttaa, mutta liian ripeä laitteisto voi vaikuttaa negatiivisesti niin kuvanlaatuun kuin potilaaseen: nopeat magneettikentän muutokset voivat aiheuttaa mekaanista tärinää sekä kuvaa vääristäviä pyörrevirtoja, mutta myös esimerkiksi ääreishermostostimulaatiota. [68]

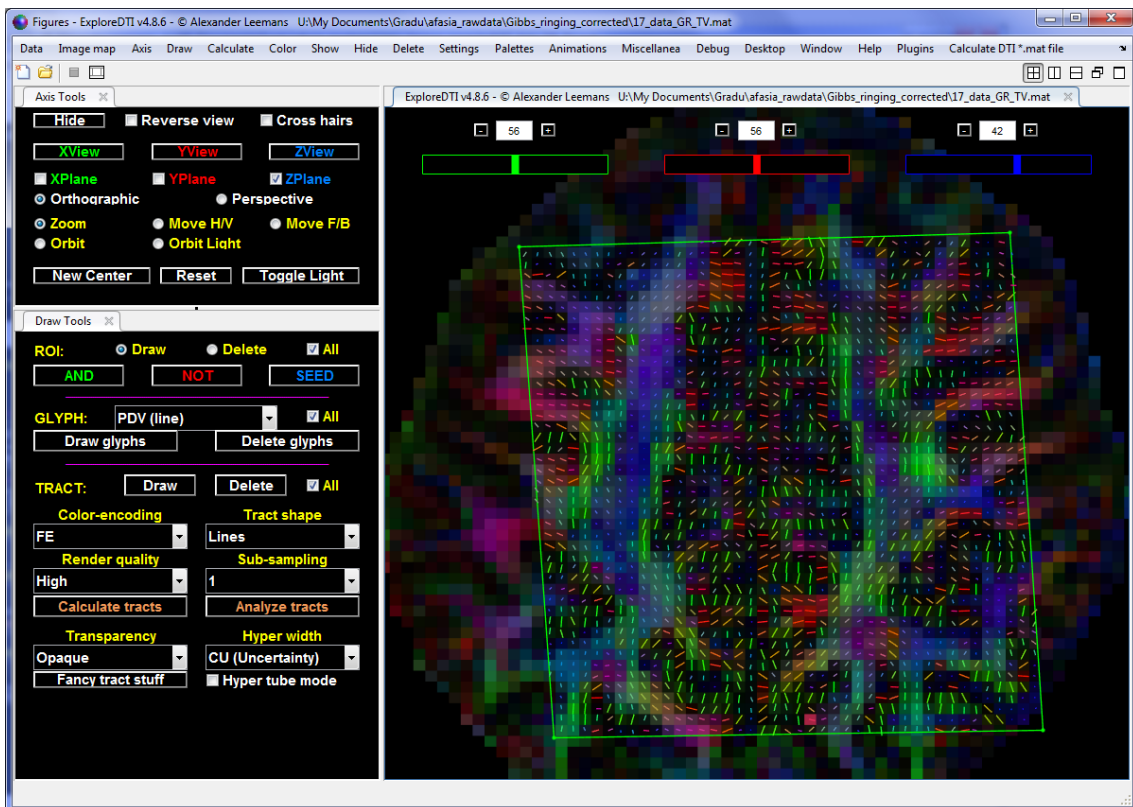
## 5.2 ExploreDTI-ohjelma

Käytän dMRI-kuvien käsittelyyn ja analysointiin sekä traktografiaan MATLAB-pohjaista ExploreDTI-työkalua, joka on alalla laajassa käytössä. Se sisältää muun muassa useita menetelmiä erilaisten artefaktien ja vääristymien poistamiseen. Käyttäjä voi määrittää, mitä estimointimenetelmää käyttää DTI:n tensoreiden muodostamiseen. [28]

ExploreDTI pystyy käsittelemään NIFTI-tiedostoja. Moni vaihe suoritetaan kuitenkin

kin tämän omalla MAT-tiedostotyypillä, koska se hyödyntää MATLABia. Jos jonkin välivaiheen haluaa suorittaa toisella ohjelmalla, ExploreDTI antaa mahdollisuuden muuttaa MAT-tiedostot NIFTI-muotoon. Muitakin traktografiaan kykeneviä ohjelmia on saatavilla useita, kuten DIPY [69], FSL [70] ja MRtrix [71].

ExploreDTI sisältää graafisen käyttöliittymän, jonka avulla sen toimintoja käytetään. Käytettäessä ExploreDTI:tä kannattaa asettaa niin sanottu päänäkymä yhteen ruutuun ja navigointi- sekä piirtotyökalupaneelit erillisiin ruutuihin. Kuviossa 25 näkyy ohjelman ulkoasu sekä suositeltu asettelu. Yksinkertaisesta graafisesta ilmeestään huolimatta ExploreDTI on monipuolinen, mutta helposti lähestyttävä ohjelma. Sen perusominaisuudet käyvät ilmi alaluvussa 5.3, jossa käyn läpi kuvien käsittelyn käyttäen ExploreDTI:tä esimerkkinä.



**Kuvio 25.** ExploreDTI-ohjelman käyttöliittymä. Vihreän nelikulmion sisällä näkyy kunkin tensorin ominaisvektorin  $\epsilon_1$  suunnat viivoina ja ominaisarvot  $\lambda_1$  taustaväriin kirkkautena.

### 5.3 Kuvankäsittely ja analysointi

Kun dMRI-kuvat on otettu, ne on käsiteltävä niissä esiintyvien artefaktien ja vääristymien varalta. Laitteiston toiminta, potilaan liikehdintä ja datan luenta kuvatiedostoa muodostettaessa aiheuttavat kuviin aina virheellisiä datapisteitä ja vääristymiä, jotka eivät vastaa kuvattavaa kohdetta [66]. Lisäksi on hyvä muistaa aina tarkistaa, olisiko jotain odottamatonta voinut tapahtua: onko laite mennyt epäkuntoon, onko jokin kuvausparametri tai -asetus säädetty väärin ja niin edelleen.

Lähtötilanteen materiaali koostuu gradienttikenttien suuntatiedoista ja  $b$ -arvoista,  $T_1$ -painotetuista anatomisista magneettikuvista ja dMRI-kuvista. Jos kuvat ovat DICOM-muodossa, ne voidaan muuttaa NIFTI-muotoon sekä erillisiksi gradienttien suuntatiedot (BVEC-tiedosto) ja  $b$ -arvot (BVAL-tiedosto) sisältäviksi tekstitiedostoiksi esimerkiksi MRICron-ohjelman [72] `dcm2niix`-työkalulla, jonka käyttö onnistuu ExploreDTI:n kautta seuraavasti: `Plugins` → `Convert...` → `Dicom folder(s) to *.nii files`. Avautuvasta valintaikkunasta etsitään muunnettava tiedosto tai tiedostot sisältävä kansio ja suoritetaan muunnos. Ohjelma kykenee tekemään niin tämän kuin myöhemmin esiteltävät toimenpiteet joko yksitellen tai kaikille kuville yhtä aikaa.

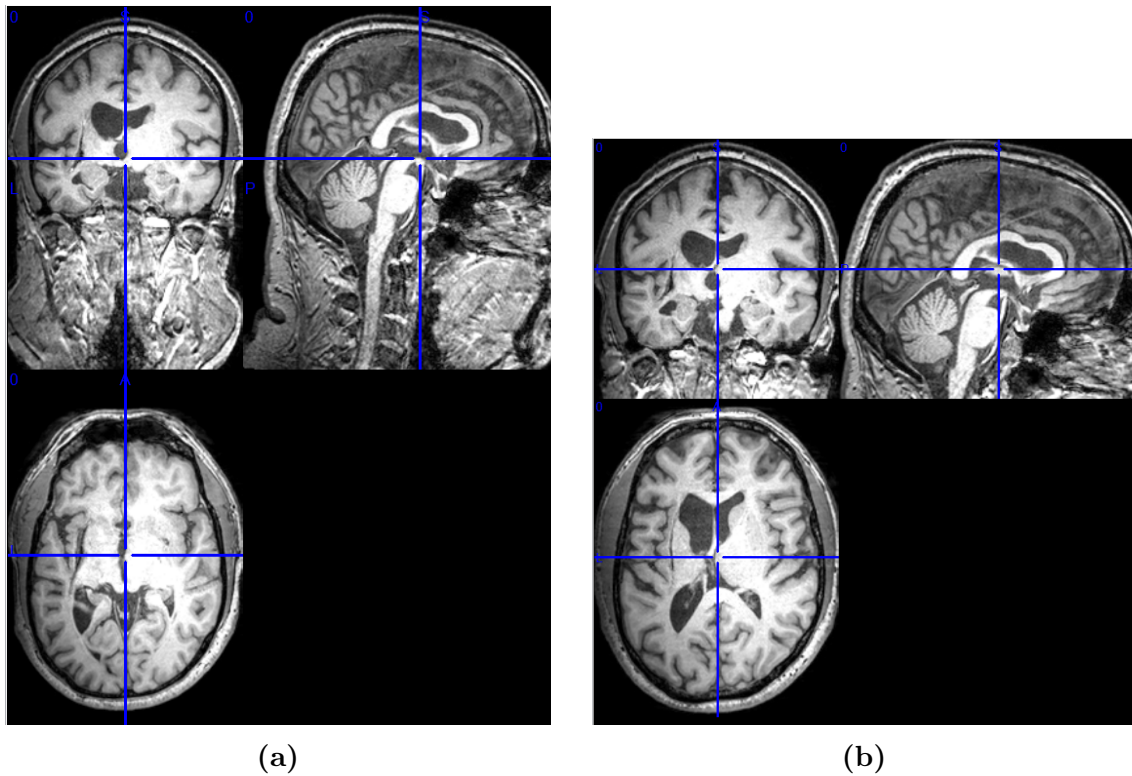
Vähintään yksi dMRI-kuvista on niin sanottu  $b_0$ -kuva, jossa diffuusiopainotusta ei ole. Loput dMRI-kuvat on painotettu  $b$ -arvolla ja kussakin kuvassa gradientin suunta on ollut eri kuin toisissa. Kuviossa 26a näkyy erään potilaan  $T_1$ -painotettu magneettikuva, jota käytetään dMRI-kuvien kohdistamiseen myöhemmässä vaiheessa. Kuvioissa 27a ja 28a on esitetty saman potilaan  $b_0$ -kuva ja yksi diffuusiopainotetuista kuvista. Käytin kuvioiden 26–28 tarkastelussa MRICron-ohjelmaa.

Kuvankäsittelyn vaiheet noudattivat seuraavaa järjestystä:

1. signaalin ryöminnän korjaaminen [1, s. 12–13],
2. Gibbsin ilmiön synnyttämien rengasartefaktien poistaminen [1, s. 13–14],
3. gradientin tiedot sisältävän tiedoston muuntaminen oikeanlaiseksi eli  $\mathbf{B}$ -matriisin muodostaminen [1, s. 48; 28],
4. NIFTI-kuvan muuntaminen MAT-tiedostomuotoon gradienttitietoja hyödyntäen eli DTI-kuvan muodostaminen [28],
5.  $T_1$ -painotettujen anatomisten magneettikuvien rajaaminen [28],
6. pyörrevirtojen, EPI-muodonmuutosten ja potilaan liikkeen aiheuttamien vääristymien korjaaminen hyödyntäen rajattuja,  $T_1$ -painotettuja anatomisia magneettikuvia [1, s. 14–23; 28].

Jos ExploreDTI-ohjelman mielestä koordinaatit ovat väärässä järjestyksessä tai niiden etumerkki on väärä vaiheen 4 jälkeen, permutoinnit ja etumerkin vaihdot tehdään ennen vaihetta 5 [28]. Kun kaikki edellä mainitut vaiheet on suoritettu, käsiteltyä kuvaa voidaan ryhtyä analysoimaan. Käyn läpi kuvankäsittelyn eri vaiheet





**Kuvio 26.** (a) Esimerkki erään potilaan anatomisesta  $T_1$ -painotetusta magneettikuvasta koronaali-, sagittaali- ja aksiaalisuunnista. (b) Lopputulos, kun  $T_1$ -kuva on rajattu kallonmyötäisesti pelkkiin aivoihin.

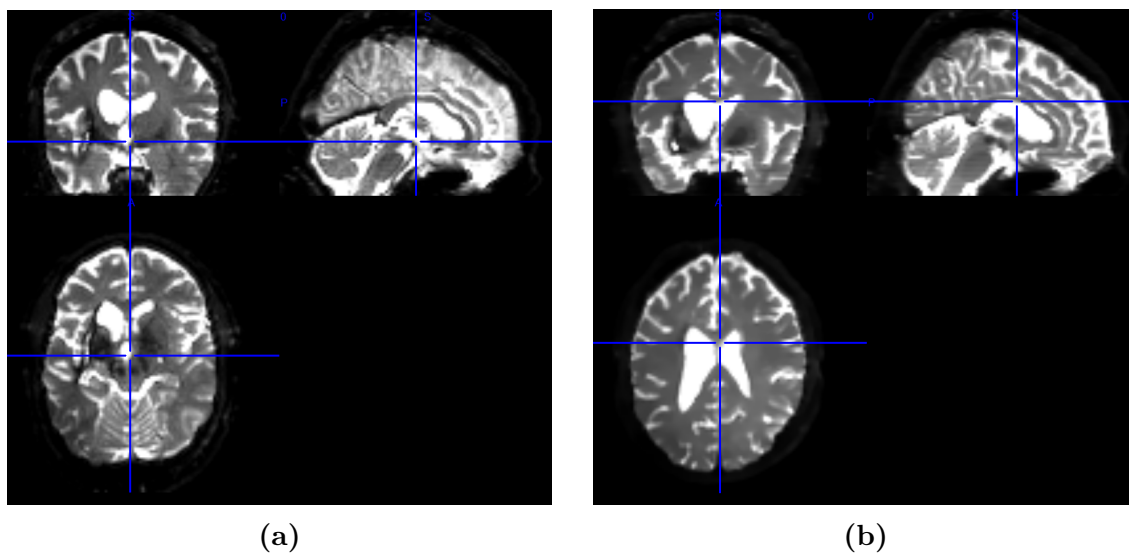
alaluvuissa 5.3.1–5.3.6. Lisäksi kerron traktografiassa käyttämäni asetuksista alaluvussa 5.4, suureiden tarkastelusta ratoja pitkin alaluvussa 5.5 ja valitsemistani tilastollisista menetelmistä tulosten analysointia varten alaluvussa 5.6.

### 5.3.1 Signaalin ryömintä

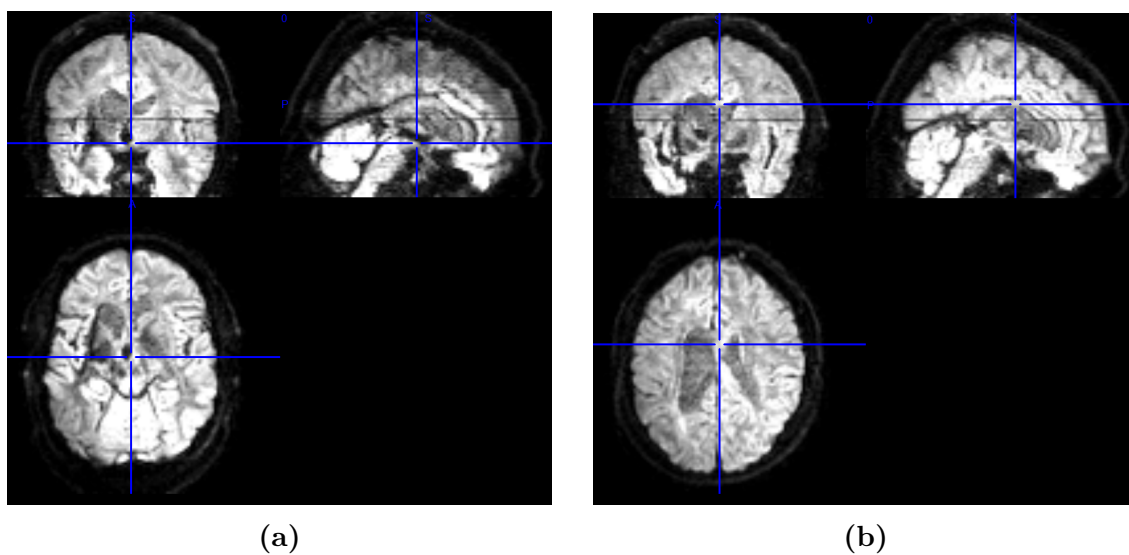
Signaalin ryömintä (signal drift) johtuu laitteiston lämpenemisestä, jonka aiheuttaa muun muassa gradienttikenttien nopeat vaihdot. Lämpeneminen johtaa signaalin tason heikkenemiseen. [73] Ryöminän vaikutusta voidaan vähentää  $b_0$ -kuvien avulla. Jos  $b_0$ -kuvia on otettu useampia aina tietyin väliajoin kuvauksen aikana, signaalin heikentymistä voidaan arvioida neliöllisen sovituksen avulla [73]. Jos  $b_0$ -kuvia on vain yksi, ExploreDTI:ssä signaalin ryömintää voidaan arvioida myös diffuusiopainotettujen kuvien avulla.

Useamman  $b_0$ -kuvan tapauksessa signaalin ryöminän vaikutusta vähennetään seuraavasti: `Plugins` → `Correct for DWI signal drift`. ExploreDTI:ssä DWI tarkoittaa diffuusiopainotettua kuvaa (diffusion-weighted image). Jos  $b_0$ -kuvia on vain yksi, korjaus vaatii ensin asetusten säätämisen seuraavasta valikon kohdasta: `Settings` → `Signal drift correction`. Kumpikin korjaustapa kestää vain joitain sekunteja





**Kuvio 27.** (a) Esimerkki erään potilaan  $b_0$ -kuvasta ja (b) samasta kuvasta, kun siihen on tehty korjaukset signaalin ryömintää ja Gibbsin ilmiötä vastaan.



**Kuvio 28.** (a) Esimerkki erään potilaan diffuusiopainotetusta kuvasta, jossa  $b = 800 \text{ s/mm}^2$ , ja (b) samasta kuvasta, kun siihen on tehty korjaukset signaalin ryömintää ja Gibbsin ilmiötä vastaan.

koko dMRI-kuvaa kohti. Koska työni potilaiden dMRI-kuvissa on vain yksi  $b_0$ -kuva, etenen jälkimmäisen tavan mukaisesti.

### 5.3.2 Gibbsin ilmiö

Gibbsin ilmiössä on kyse siitä, että  $k$ -avaruusmatriisin äärellisen koon vuoksi osa tiedosta häviää väistämättä tallennusvaiheessa. Kun varsinainen dMRI-kuva muodostetaan käänteisellä Fourier-muunnoksella, voimakkaiden kontrastierojen rajapinnan molemmille puolille syntyy tummia ja vaaleita raitamaisia artefakteja. [1] Gibbsin ilmiön vaikutuksia voidaan vähentää usealla eri keinolla, kuten suodattamalla [74] tai ekstrapoloimalla  $k$ -avaruusmatriisia niin sanotun kokonaisvariaatiomenetelmän mukaisesti (TV, total variation) [75].

ExploreDTI:ssä käytetään jälkimmäistä tapaa, joka on osoittautunut hyväksi DTI:n saralla [76]. Se onnistuu seuraavasti: `Plugins`  $\rightarrow$  `TV for Gibbs ringing in non-DWIs (4D *.nii)`. Avautuvasta ikkunasta asetetaan  $b_0$ -kuvien lukumäärä (`Number of non-DWIs`) – eli tässä tapauksessa ”1” – ja jätetään muihin kohtiin oletusarvot. Tämä vaihe kestää niin ikään vain joitain sekunteja per kuva. Kuvioissa 27b ja 28b näkyvät lopputulokset, kun kuvioille 27a ja 28a on tehty edellä kuvatut, vaiheiden 1 ja 2 muutokset.

### 5.3.3 B-matriisin muodostaminen

Gradienttikenttien suunnat ja  $b$ -arvot tallennetaan jokaisen kuvauksen yhteydessä [2]. Tietojen tallennusmuoto vaihtelee, mutta lopullisen, niin kutsutun **B**-matriisin muoto on tarkoin määritelty [77]. ExploreDTI kykenee muuttamaan BVEC- ja BVAL-tiedostot **B**-matriisiksi, kun valitaan `Plugins`  $\rightarrow$  `Convert...`  $\rightarrow$  `*.bval/*.*.bvec to B-matrix *.txt file(s)`.

### 5.3.4 DTI-kuvan muodostaminen

**B**-matriisia tarvitaan, kun NIFTI-tiedosto muunnetaan MAT-tiedostoksi, johon voi soveltaa MATLABin laajaa kirjastoa. Tämä helpottaa hankalien laskutoimitusten ratkaisemista [28]. Muunnetuissa MAT-tiedostoissa on mukana tiedot diffuusiogradienttien suunnista ja suuruuksista. Toisin sanoen nyt muodostetaan DTI-kuva, jossa jokaiseen vokseliin on laskettu mahdollisimman todenmukainen tensorisovitus valitun estimaattorin avulla.

ExploreDTI:ssä on valittavissa neljä eri estimaattoria: lineaarinen pienimmän neliösumman menetelmä (OLLS, ordinary linear least squares), painotettu pienimmän neliösumman menetelmä (WLS, weighted linear least squares), epälineaarinen pienimmän neliösumman menetelmä (NLS, nonlinear least squares) ja häiriötä sietävä

REKINDLE-menetelmä (robust extraction of kurtosis indices with linear estimation) [28, 78]. OLLS on nopein ja yksinkertaisin, joka on edelleen yleisesti käytössä. Koska kaikki datapisteet eivät ole yhtä luotettavia, WLLS kehitettiin. Siinä etuna on painokertoimien käyttö eri pisteiden luotettavuuden arvioinnissa, mutta sopivien kertoimien löytäminen on hankalaa. WLLS:n kohdalla ajetaan yleensä ensin OLLS, josta saadaan residuaalikertoimet varsinaista sovitusta varten. WLLS on kuitenkin lähes yhtä nopea menetelmä kuin OLLS. [79]

NLS on haastavampi menetelmä aiempiin verrattuna. Se ryhtyy ratkomaan tensori-sovituksia joidenkin alku- ja reunaehtojen mukaisesti ja päättyy tulokseen, joka voi olla hyvä tai huono riippuen siitä, arvioiko se virheellisesti lokaalin minimin olevan globaali minimi. Häiriösietoiset NLS-menetelmät voivat antaa OLLS- ja WLLS-menetelmiä parempia tuloksia, mutta yhden DTI-kuvan ratkaiseminen voi viedä useita tunteja. [79]

REKINDLE pyrkii hylkäämään tunnistamansa vieraat havainnot ratkaisun edessä. Se toimii ensin kuin WLLS eli antaa samalla painokertoimia kullekin datapisteelle luotettavuuden arvioimista varten. Toisella iteraatiokierroksella vertailu tehdään edellisen kierroksen tuloksiin. Näiden tulosten pohjalta painokertoimet päivitetään ja liian huonot datapisteet jätetään huomiotta. Tätä jatketaan, kunnes tulos löytyy. [78]

REKINDLE:n suoritus aika on samaa luokkaa tai hieman lyhempi kuin NLS:n [78, 79]. Lisäksi sen on havaittu tuottavan yhtä hyviä tuloksia kuin jotkin muut kehittyneemmät menetelmät [1, s. 71–91], ja se on joissain tilanteissa NLS:ää varmempi menetelmä. Heikkojen signaalien kanssa REKINDLEllä on kuitenkin ajoittain vaikeuksia [78].

Muunnos NIFTI:stä MAT-muotoon tehdään ExploreDTI:ssä seuraavasti: `Calculate DTI *.mat file → Convert raw data to 'DTI *.mat'`. Avautuvasta ikkunasta säädetään seuraavat asetukset:

- diffuusiotensorin estimointimalli (`Diffusion tensor estimation`),
- $b$ -arvo (`b-value in units s/mm2`),
- vokselin koko (`Voxel size [AP RL IS] (in mm)`),
- $b_0$ -kuvien lukumäärä (`Number of non-DW images`),
- diffuusiopainotettujen kuvien lukumäärä (`Number of DW images`),
- koko kuvan mitat vokseleina (`Matrix size [AP RL IS]`).

Edellä AP tarkoittaa edestä taakse (anterior–posterior), RL oikealta vasemmalle (right–left) ja IS alhaalta ylös (inferior–superior). Asetan estimointimalliksi ”Robust”,  $b$ -arvoksi ”800”, vokselin kooksi ”2 2 2”,  $b_0$ -kuvien lukumääräksi ”1”, diffuusiopainotettujen kuvien lukumääräksi ”32” ja kuvan mitoiksi ”128 128 70”. Potilaan 2 kohdalla asetin kuvan  $z$ -akselin suuntaiseksi mitaksi ”70” asemesta ”65”.

Jätän loput asetukset, kuten tiedostomuotojen ja leikesuuntien valinnat, oletusarvoisiksi, sillä ne ovat valmiiksi oikein.

Vaiheen 4 jälkeen ohjelma saattaa ilmoittaa komentoliittymässä, että diffuusiogradienttien koordinaattien kanssa on ongelmia. Samalla se antaa korjausehdotukset eli joko koordinaattien permutoinnin (`Permute gradient components`) tai etumerkkien vaihdon (`Flip sign of gradient components`) ja näyttää myös, minkälaiset muutokset tulisi tehdä, jotta suunnat menisivät oikein [80]. Työni kuvien kohdalla ohjelma ilmoitti, että koordinaatit täytyy permutoida järjestykseen  $y$ ,  $x$  ja  $z$  ja että  $x$ -koordinaattien etumerkki täytyy vaihtaa. Tämä onnistuu muuntamalla kuvat uudelleen ja asettamalla ehdotetut korjaukset avautuvan ikkunan asetuksiin `Permutate gradient components` ja `Flip sign of gradient components`.

### 5.3.5 $T_1$ -kuvien rajaaminen

Viimeisessä vaiheessa hyödynnetään anatomisia  $T_1$ -painotettuja magneettikuvia vääristymien korjaamiseen [81].  $T_1$ -kuvista onkin syytä rajata tarkasti ylimääräiset alueet pois, jotta niiden tietoja voidaan hyödyntää mahdollisimman hyvin. MRICron-ohjelman avulla voidaan etsiä sopivien reunojen koordinaatit, jotka syötetään kuvakohtaisesti ExploreDTI:hin seuraavasti: valitsemalla `Plugins` → `Crop size of *.nii file` avautuu ikkuna, joka kysyy rajaavat koordinaatit. Itse rajaus ei vie muutamaa sekuntia pidempään. Kuviossa 26b on kuvion 26a  $T_1$ -kuva rajattuna siten, että pelkästään aivot ovat jääneet kuvaan.

### 5.3.6 Vääristymien korjaaminen

Rajattuja  $T_1$ -kuvia hyödynnetään dMRI-esikäsittelyn viimeisessä vaiheessa, jossa korjataan pyörrevirtojen, EPI-vääristymien ja potilaan liikkeen aiheuttamia virheitä. Nopeasti muuttuvat gradienttikentät synnyttävät laitteistoon pyörrevirtoja [82], jotka vääristävät DTI-kuvaa tämän reuna-alueilta [83]. EPI-sekvenssi puolestaan voi häiriintyä magneettikentän paikallisista epähomogeenisuuksista, mikä näkyy DTI-kuvan geometrisina vääristymisinä, kuten litistymisenä [84]. Myös potilaan liikehdintä gradienttien eri suuntien välillä kuvauksen aikana heikentää kuvanlaatua. Tässä auttavat rajatut  $T_1$ -kuvat:  $b_0$ - ja diffuusiopainotettuja kuvia verrata niihin, jolloin väärässä asennossa olevat kuvat voidaan suoristaa. Samalla täytyy muistaa tehdä vastaavat muutokset myös  $\mathbf{B}$ -matriisiin. [85]

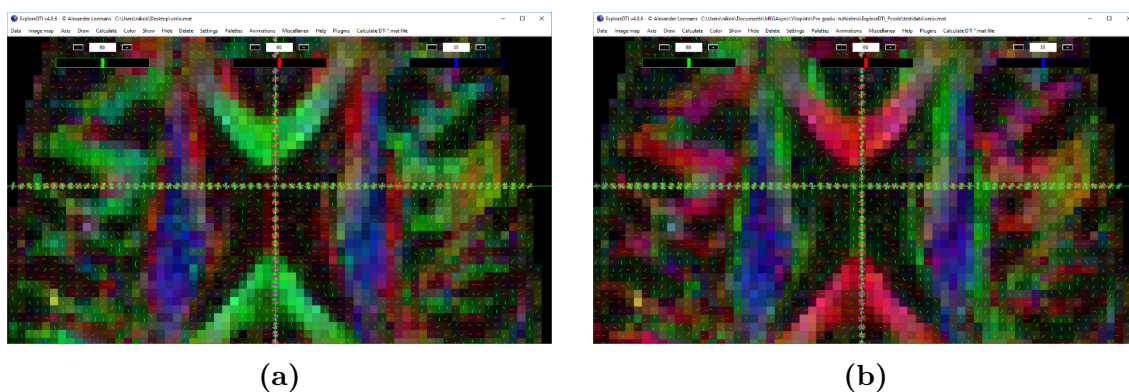
ExploreDTI suosittelee käyttämään tässä REKINDLE-menetelmää, joten varmistetaan, että asetus on oikein. Valitaan `Settings` → `Robust estimation` → `REKINDLE`. Tämän jälkeen edetään seuraavasti:

- `Settings` → `SM/EC/EPI correction`
  - → `Tensor estimation procedure`

- \* → For data in native space... → Valitaan estimointimenetelmä 4 eli Robust (Tensor estimation)
- \* → For transformed data... → Valitaan estimointimenetelmä 4 eli Robust (Tensor estimation)
- Also register to other data?
  - \* → Yes, to do the EPI correction (non-rigid)... → Kirjoitetaan anatomisten  $T_1$ -kuvien tiedostonimen päätte automaattista tunnistusta varten, esimerkiksi ”\_T1.nii”
  - \* → Registration details → Deformation axes... → Kirjoitetaan ”1 0 0”, eli valitaan  $x$ -akseli alttiiksi EPI-muodonmuutoksille (Allow X/Y/Z deformations).

Edellä SM tarkoittaa potilaan liikkumista (subject motion) ja EC pyörrevirtoja (eddy currents) [28]. Lopuksi suoritetaan korjaus valitsemalla Plugins → Correct for subject motion & EC/EPI distortions. Prosessointiaika työni kuvadatalle oli noin tunti potilasta kohti.

Jos parametrit ja asetukset on valittu sopivasti, lopputuloksena syntyy laadukkaampia DTI-kuvia, joita voidaan ryhtyä analysoimaan. Kuviossa 21 on kuvioissa 26–28 näkyneen potilaan leikekuva käsitellystä DTI-kuvasta. Lopuksi kannattaa vielä varmistaa selkeästi erottuvasta ja tunnetusta valkean aineen radasta, vastaavathan lasketut diffuusion suunnat todellista diffuusiota aivoissa. Esimerkiksi kuvioista 29 on nähtävissä, kuinka diffuusion pääsuunnat ovat ensin väärät ja korjauksen jälkeen oikeat aivopuoliskoja yhdistävässä aivokurkiaisessa.



**Kuvio 29.** (a) V-kirjaimen muotoiset yksityiskohdat aivokurkiaisesta aksiaalisuunnassa. Diffuusiotensoreista lasketut pääsuunnat ovat väärät. (b) Tässä pääsuunnat ovat korjauksen jälkeen oikeat.

## 5.4 Traktografia-asetukset

Valkean aineen ratojen etsimiseen voi vaikuttaa säätämällä traktografia-asetuksia. Valitsemalla `Settings` → `Tractography` → `Tracking Parameters` aukeaa traktografiatyökalun ikkuna, josta voi säätää seuraavia asetuksia:

- *FA*:n vähimmäisarvo lähtöalueen valitsemiseksi (`Minimal FA for seed point selection`)
- *FA*:n enimmäisarvo lähtöalueen valitsemiseksi (`Maximal FA for seed point selection`)
- *FA*:n vähimmäisarvo jäljittämisen jatkamiseksi (`Minimal FA to allow tracking`)
- Suurin radan kulma kahden askeleen välillä (`Maximal angle`)
- Askelväli (`Step size (in mm)`)
- Radan vähimmäispituus (`Minimal fiber length (in mm)`)
- Radan enimmäispituus (`Maximal fiber length (in mm)`)
- Lähtöpisteen otanta- tai hahmonnustekijä (`Seed point super sampling factor`).

Käytän lähtöalueen valitsemiseksi *FA*:n vähimmäisarvona "0.2" ja enimmäisarvona "1" ja jäljittämisen jatkamiseksi *FA*:n vähimmäisarvona "0.2". Kulman raja-arvoksi asetan "30", askelväliksi "0.5", radan vähimmäispituudeksi "30" ja enimmäispituudeksi "300" sekä lähtöpisteen otantatekijäksi "[1 1 1]". Luonnollisesti ratojen vähimmäis- ja enimmäispituudet on valittava etsittävän valkean aineen radan mukaan. Parametrien arvojen kanssa täytyy olla muutenkin tarkkana: kovin herkat asetukset voivat tuottaa virheellisiä tuloksia [86].

## 5.5 Suureiden tarkastelu rataa pitkin

Tensoriestimaateista ratkaistavien suureiden arvoja voidaan tarkastella löydettyjä ratoja pitkin [87]. Tätä varten tarvitaan ensin ExploreDTI:n Uniform tract resampling -työkalua. Kukin rata jaetaan ensin sopivan moneen yhtä pitkään osaan valitsemalla `Plugins` → `Perform uniform tract resampling` ja syöttämällä aukeavaan ikkunaan osien lukumäärä (`Number of tract samples`). ExploreDTI:n käyttöohjeissa todetaan, että sopiva luku on puolet tarkasteltavien ratojen keskimääräisestä pituudesta (mm) [28].

Kun ohjelma on tallentanut uudet MAT-tiedostot käyttäjän valitsemaan kansioon, on vuorossa vielä yhteenvedon tekeminen. Valitaan ensin `Plugins` → `Summary uniformly resampled tract *.mat files`. Kun tämän jälkeen asetetaan lähde- ja tallennuskansiot, ExploreDTI muodostaa keskiarvoistetut radat. Samalla ohjelma tallentaa tekstitiedostoihin parametritiedot kutakin keskiarvorataa pitkin osista, jotka äsken määritettiin.

## 5.6 Tilastolliset menetelmät

Yksinkertainen tapa selvittää kahden suureen välinen riippuvuus on tutkia näiden välistä korrelaatiota. Käytän suureiden  $X$  ja  $Y$  välillä olevan riippuvuuden selvittämiseen Pearsonin lineaarista korrelaatiokerrointa

$$\rho_{X,Y} = \frac{\text{cov}(X,Y)}{\sigma_X \sigma_Y}, \quad (35)$$

missä  $\text{cov}(X,Y)$  on muuttujien  $X$  ja  $Y$  välinen kovarianssi sekä  $\sigma_X$  ja  $\sigma_Y$  ovat muuttujien  $X$  ja  $Y$  keskihajonnat. Jos kerroin  $\rho_{X,Y}$  on 1, muuttujat  $X$  ja  $Y$  riippuvat täysin toisistaan. Jos se on sen sijaan 0, riippuvuutta ei ole. Kertoimen  $\rho_{X,Y}$  ollessa -1 muuttujat  $X$  ja  $Y$  ovat toisistaan käänteisesti täysin riippuvia. [88, s. 125–134]

Käytän kertoimien ratkaisemiseen MATLABin funktiota `partialcorr`. Kun MATLABiin syöttää `[r, p] = partialcorr([X, Y], [Z])`, se laskee Pearsonin lineaarisen korrelaatiokertoimen  $r$  sekä  $p$ -arvon  $p$  muuttujalle  $X$  ja selittävälle muuttujalle  $Y$ . Kovariaatti  $Z$  on mittauksia mahdollisesti häirinnyt tekijä. Muuttuja  $X$  on pystyvektori ja muuttuja  $Y$  matriisi, joka sisältää sarakevektoreina verrokkit. Myös kovariaatti  $Z$  koostuu sarakevektoreista.

$p$ -arvo kuvastaa sitä, onko saatu tulos tilastollisesti merkitsevä. Toisin sanoen  $p$ -arvo  $p$  on todennäköisyys sille, että korrelaatiokerroin  $r$  saataisiin tulokseksi silloin, kun muuttujat  $X$  ja  $Y$  eivät riipu toisistaan. Yleisesti käytetty merkitsevyystaso on 0,05 – eli jos  $p$ -arvo on alle kyseisen tason, on epätodennäköistä, että saatu tulos olisi sattumaa. [88, s. 125–134]





## 6 Aineisto

Työni koskee 16 oikeakätistä potilasta, joiden on todettu kärsivän afasiasta. Vaurioiden alkuperää minulle ei ole kerrottu. Potilaat ovat käyneet läpi WAB-testin, jonka perusteella heidät on pisteytetty afasiaosamäärän osalta (AQ, aphasia quotient). AQ mittaa kielellisiä kykyjä eikä suoranaisesti ota kantaa testattavan älylliseen tasoon [24].

Puheterapeutti on jakanut potilaat kahteen ryhmään WAB-testin ja AQ-pisteiden pohjalta osana myöhemmin julkaistavaa väitöskirjatutkimustaan. Toisen ryhmän potilailla afasian aiheuttamat häiriöt ovat vakavampia kuin toisessa. Ryhmäjako ja pisteytys ovat taulukossa 1. Potilaista annettiin myös tiedot sukupuolesta, iästä ja afasian tyypistä, mutta näillä tiedoilla ei ole merkitystä työni kannalta.

Lisäksi sain käyttööni potilaiden anatomiset, rajaamattomat  $T_1$ -painotetut magneettikuvat sekä dMRI-kuvat BVEC- ja BVAL-tiedostojen kera. Käytän  $T_1$ -kuvia, BVEC- ja BVAL-tiedostoja dMRI-kuvien vääristymien korjaamiseen luvun 5.3 mukaisesti. Potilaasta 11 ei ollut kuvia, joten en huomioi hänen AQ-pisteitään tuloksissa.

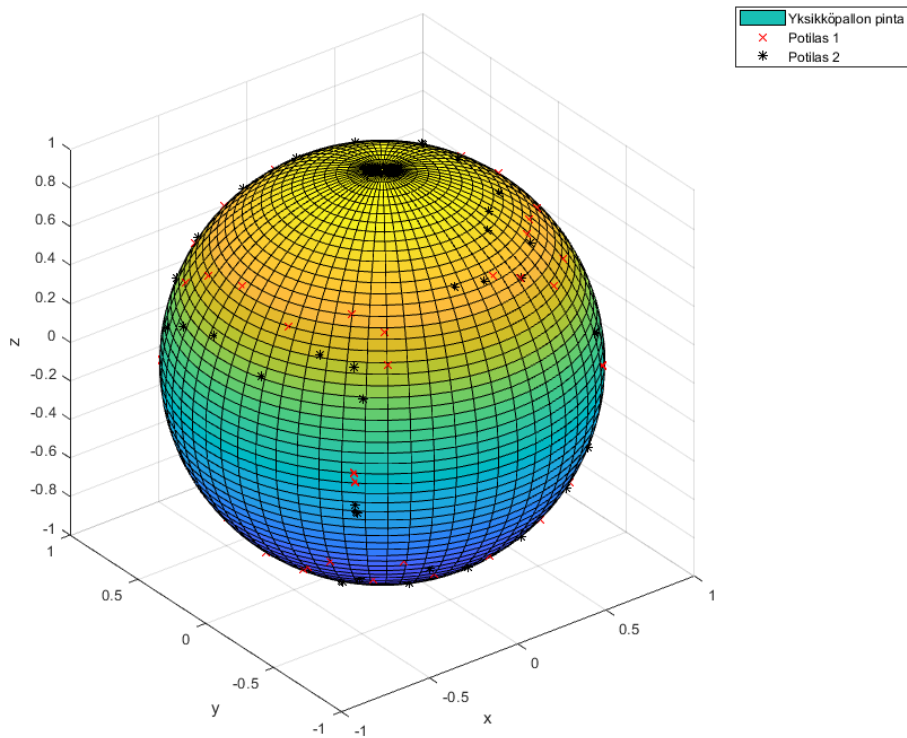
$T_1$ -kuvien koko on  $187 \times 288 \times 288$  vokselia ja yksi vokseli vastaa tilavuutta  $0,88 \times 0,83 \times 0,83 \text{ mm}^3$ . Jokaisen potilaan dMRI-kuva sisältää yhden  $b_0$ -kuvan ja 32 diffuusiopainotettua kuvaa, joissa  $b = 800 \text{ s/mm}^2$ . dMRI-kuvien koko on  $112 \times 112 \times 70$  vokselia kaikilla paitsi potilaalla 2, jonka dMRI-kuvan koko on kuvaushenkilökun-

**Taulukko 1.** Potilaiden ryhmäjako WAB-testin perusteella sekä potilaiden AQ-pisteet.

Ryhmä 1		Ryhmä 2	
Potilas	AQ-pisteet	Potilas	AQ-pisteet
1	70,0	10	68,8
2	74,0	11	71,0
3	55,8	12	87,0
4	61,7	13	80,7
5	37,0	14	87,8
6	52,5	15	77,6
7	72,2	16	58,7
8	74,1	17	90,5
9	71,1		

nan virheen vuoksi  $112 \times 112 \times 65$  vokselia. Kaikkien dMRI-kuvien kohdalla yksi vokseli vastaa tilavuutta  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ .

Gradienttikenttien suunnat vaihtelevat jokaisen potilaan kohdalla, koska potilaiden päät ovat olleet keskenään hieman eri asennoissa. Kuviossa 30 näkyy potilaiden 1 ja 2 gradienttikenttien suunnat. MRI-laitteisto on Gradient overplus -tilassa valinnut suunnat kullekin potilaalle siten, että se optimoi gradienttikenttien voimakkuutta, jolloin SNR paranee. Tällöin tosin menetetään eri suuntien tasainen näytteistäminen.



**Kuvio 30.** Potilaiden 1 ja 2 dMRI-kuvissa käytettyjen gradienttikenttien suunnat yksikköpallon pinnalla. Kenttien suunnat poikkeavat potilaiden välillä.

## 7 Tulokset

Käsittelyn jälkeen aloin tutkia kuvista valittua valkean aineen rataa. AF sijaitsee suurimmalla osalla ihmisistä vasemmalla aivopuoliskossa otsa- ja ohimolohkojen alueella. Pysin joka tapauksessa etsimään AF-rataa kummaltakin puolelta, koska ei ole täyttä varmuutta siitä, sijaitseeko AF kaikilla varmasti vasemmalla puolella. Pysin ensin löytämään yhdellä AP-tasoon piirretyllä SEED-alueella suurpiirteisen AF-radon [89; 90, s. 23–24]. Tämän jälkeen lisäsin yhden AND-alueen IS-tasoon. Jos AF-rata löytyi, siistin sitä tarvittaessa NOT-alueilla. Kuviossa 22 on esimerkki AF-radon etsimisestä ROI-alueiden avulla.

Taulukossa 2 on listattuna potilaiden käsitellyistä dMRI-kuvista löytämäni AF-radat. Taulukoissa 3 ja 4 on kustakin vasemman- ja oikeanpuoleisesta radasta lasketut keskiarvot *FA*:lle ja *MD*:lle. Taulukossa 5 on ryhmäkohtaisesti lasketut, ratojen lukumäärillä painotetut keskiarvot taulukoiden 3 ja 4 tuloksista. Käytän taulukon 5 painotetuissa tuloksissa niin ikään painotettua keskihajontaa

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N w_i (x_i - \mu_w)^2}{V_1 - V_2/V_1}}, \quad (36)$$

missä  $N$  on lukujoukon  $x_i$  alkioden lukumäärä,  $w_i$  on alkion  $x_i$  painokerroin,  $\mu_w$  painotettu keskiarvo,  $V_1 = \sum_{i=1}^n w_i$  ja  $V_2 = \sum_{i=1}^n w_i^2$  [91, s. 260].

**Taulukko 2.** Löytämäni AF-radat. Vasen ja oikea rata eriteltynä. Merkintä X tarkoittaa, että rata löytyi. Viiva (–) tarkoittaa, että rataa ei löytynyt. Potilas 11 puuttuu tuloksista, koska en saanut hänen dMRI-kuviaan tutkittavakseni.

Ryhmä 1			Ryhmä 2		
Potilas	Vasen AF	Oikea AF	Potilas	Vasen AF	Oikea AF
1	–	X	10	–	X
2	–	X	12	–	X
3	X	–	13	–	X
4	–	–	14	X	–
5	–	X	15	–	–
6	–	X	16	X	X
7	–	X	17	X	X
8	–	–			
9	X	X			

**Taulukko 3.** Potilaiden vasemmanpuoleisten AF-ratojen tulokset. Ilmoitetut epävarmuudet ovat keskihajontoja.

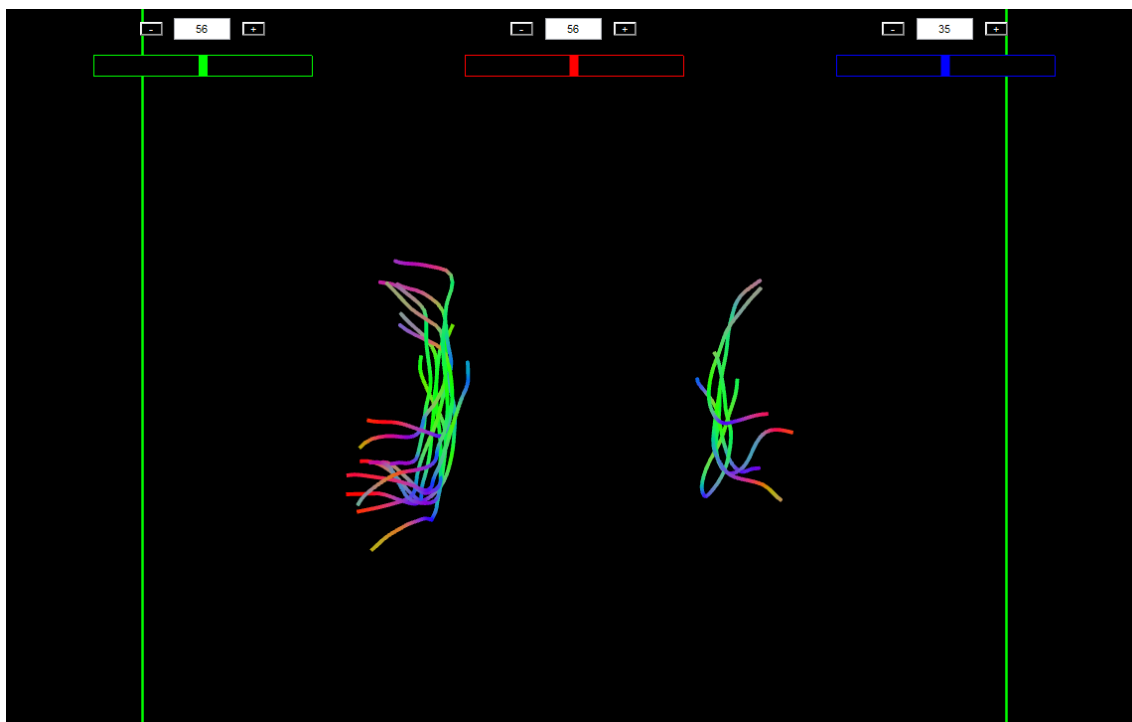
Potilas	Ratojen lukumäärä	<i>FA</i>	<i>MD</i> ( $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )
3	24	$0,39 \pm 0,11$	$0,91 \pm 0,09$
9	138	$0,45 \pm 0,12$	$0,86 \pm 0,08$
14	82	$0,42 \pm 0,12$	$1,04 \pm 0,13$
16	3	$0,28 \pm 0,08$	$1,2 \pm 0,2$
17	299	$0,42 \pm 0,12$	$0,84 \pm 0,09$

**Taulukko 4.** Potilaiden oikeanpuoleisten AF-ratojen tulokset. Ilmoitetut epävarmuudet ovat keskihajontoja.

Potilas	Ratojen lukumäärä	<i>FA</i>	<i>MD</i> ( $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )
1	85	$0,36 \pm 0,09$	$0,89 \pm 0,06$
2	88	$0,45 \pm 0,12$	$0,79 \pm 0,07$
5	177	$0,46 \pm 0,12$	$0,80 \pm 0,07$
6	57	$0,4 \pm 0,1$	$0,82 \pm 0,06$
7	35	$0,41 \pm 0,09$	$0,82 \pm 0,06$
9	38	$0,43 \pm 0,10$	$0,86 \pm 0,07$
10	90	$0,4 \pm 0,1$	$0,89 \pm 0,08$
12	83	$0,46 \pm 0,10$	$0,80 \pm 0,07$
13	33	$0,4 \pm 0,1$	$0,77 \pm 0,06$
16	70	$0,46 \pm 0,12$	$0,79 \pm 0,07$
17	24	$0,4 \pm 0,1$	$0,82 \pm 0,06$

**Taulukko 5.** Ratojen lukumäärillä painotetut tulokset kummallekin ryhmälle. Ilmoitetut epävarmuudet ovat painotettuja keskihajontoja.

Ryhmä	<i>FA</i>		<i>MD</i> ( $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )	
	Vasen AF	Oikea AF	Vasen AF	Oikea AF
1	$0,44 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,04$	$0,87 \pm 0,04$	$0,82 \pm 0,04$
2	$0,42 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,15$	$0,83 \pm 0,05$



**Kuvio 31.** Kustakin löydetyistä AF-radasta muodostetut keskiarvoradat, suuntana alhaalta ylös (IS).

Selvitin taulukon 5 suureiden välillä olevaa riippuvuutta Pearsonin lineaaristen korrelaatiokertoimien (35) avulla. Käytin MATLAB-funktion `partialcorr([X, Y], [Z])` muuttujana X AQ-pisteitä, muuttujan Y sarakevektoreina suureiden *FA* ja *MD* painotettuja arvoja ja kovariaattina Z normitettuja painokertoimia. Taulukoissa 6–9 ovat korrelaatiokertoimet  $\rho_{i,j}$  ja *p*-arvot  $p_{i,j}$  erikseen vasemman- ja oikeanpuoleisille AF-radoille. Indeksit *i* ja *j* tarkoittavat tässä yhteydessä taulukon riviä ja saraketta.

Tarkastelin myös *FA*- ja *MD*-arvoja löydettyjä AF-ratoja pitkin ExploreDTI:n Uniform tract resampling -työkalun avulla. Jaoin kunkin radan 43 yhtä pitkään osaan, ja ohjelma muodosti samalla kuviossa 31 näkyvät keskiarvoistetut radat. Kuvioissa 32–35 näkyvät tulokset vasemman- ja oikeanpuoleisten AF-ratojen *FA*- ja *MD*-arvoille ryhmäkohtaisesti.

**Taulukko 6.** Pearsonin lineaariset korrelaatiokertoimet  $\rho_{i,j}$  vasemmanpuoleisille AF-radoille.

	AQ-pisteet	<i>FA</i>	<i>MD</i>
AQ-pisteet	1,000	-0,2767	0,9540
<i>FA</i>	-0,2767	1,000	-0,1109
<i>MD</i>	0,9540	-0,1109	1,000

**Taulukko 7.** Pearsonin  $p$ -arvot  $p_{i,j}$  vasemmanpuoleisille AF-radoille.

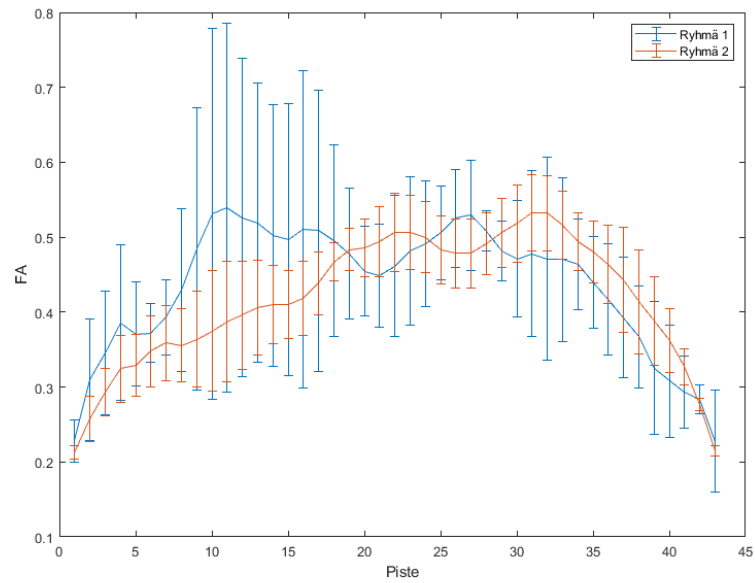
	AQ-pisteet	<i>FA</i>	<i>MD</i>
AQ-pisteet	0	0,7233	0,046 02
<i>FA</i>	0,7233	0	0,8891
<i>MD</i>	0,046 02	0,8891	0

**Taulukko 8.** Pearsonin lineaariset korrelaatiokertoimet  $\rho_{i,j}$  oikeanpuoleisille AF-radoille.

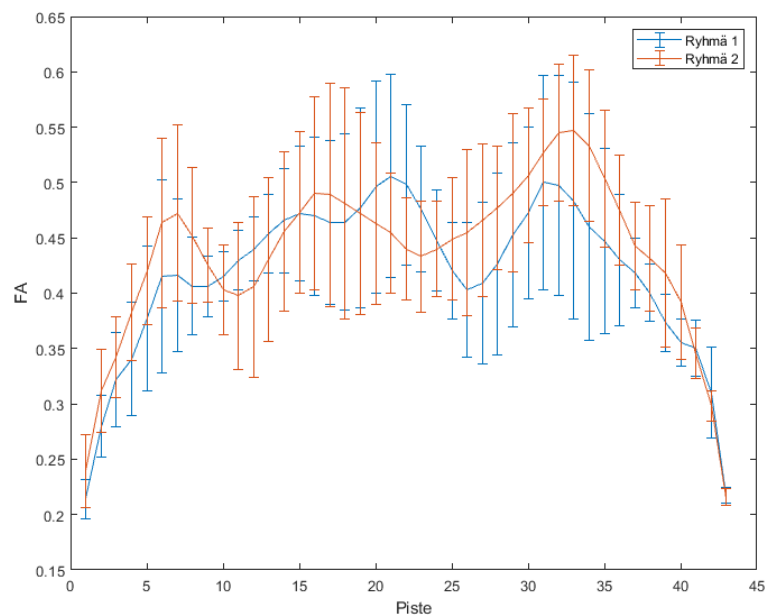
	AQ-pisteet	<i>FA</i>	<i>MD</i>
AQ-pisteet	1,000	0,1074	0,089 33
<i>FA</i>	-0,1074	1,000	-0,8551
<i>MD</i>	0,089 33	-0,8551	1,000

**Taulukko 9.** Pearsonin  $p$ -arvot  $p_{i,j}$  oikeanpuoleisille AF-radoille.

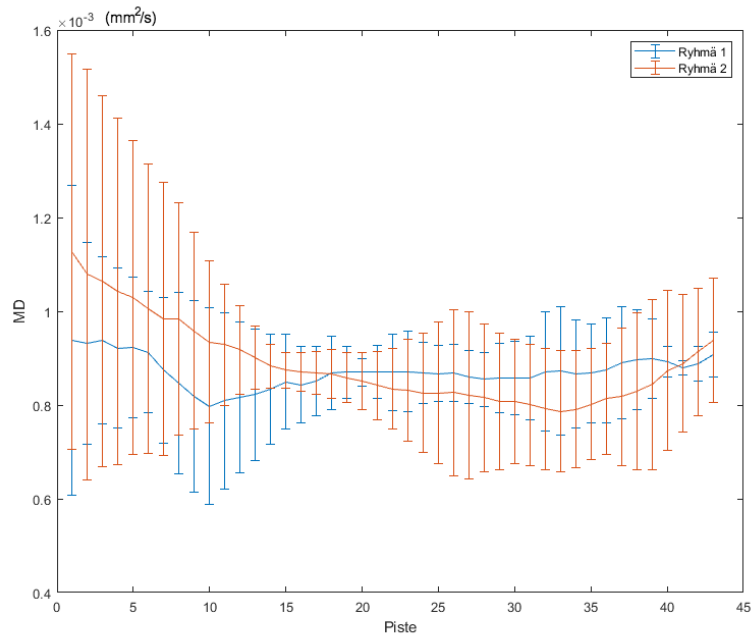
	AQ-pisteet	<i>FA</i>	<i>MD</i>
AQ-pisteet	0	0,7677	0,8061
<i>FA</i>	0,7677	0	$1,614 \cdot 10^{-3}$
<i>MD</i>	0,8061	$1,614 \cdot 10^{-3}$	0



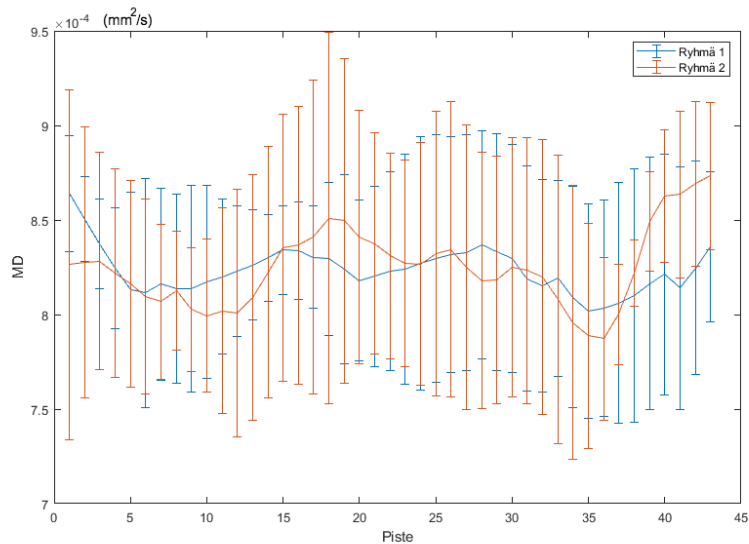
**Kuvio 32.** Ratojen lukumäärällä painotetut  $FA$ -arvot pitkin vasemmanpuoleisia AF-ratoja. Radat on jaettu 43 eri osaan, joista tulokset on määritetty. Ilmoitetut epävarmuudet ovat ratojen lukumäärällä painotettuja keskihajontoja.



**Kuvio 33.** Ratojen lukumäärällä painotetut  $FA$ -arvot pitkin oikeanpuoleisia AF-ratoja. Radat on jaettu 43 eri osaan, joista tulokset on määritetty. Ilmoitetut epävarmuudet ovat ratojen lukumäärällä painotettuja keskihajontoja.



**Kuvio 34.** Ratojen lukumäärällä painotetut  $MD$ -arvot pitkin vasemmanpuoleisia AF-ratoja. Radat on jaettu 43 eri osaan, joista tulokset on määritetty. Ilmoitetut epävarmuudet ovat ratojen lukumäärällä painotettuja keskihajontoja.



**Kuvio 35.** Ratojen lukumäärällä painotetut  $MD$ -arvot pitkin oikeanpuoleisia AF-ratoja. Radat on jaettu 43 eri osaan, joista tulokset on määritetty. Ilmoitetut epävarmuudet ovat ratojen lukumäärällä painotettuja keskihajontoja.



## 8 Päätäntö

Työni tarkoitus oli selvittää, soveltuuko dMRI afasian eri asteiden havaitsemiseen. Sain aineistoksi 16 afasiapotilaan WAB-testin AQ-pisteet sekä  $T_1$ -painotetut ja dMRI-kuvat. Lähestyin ongelmaa käytännössä kolmesta eri näkökulmasta: löytyykö AF-ratoja, mitkä ovat diffuusiota kuvaavien suureiden keskiarvot kussakin löydetyssä radassa ja mitkä ovat suureiden keskiarvot löydettyjen ratojen eri kohdissa.

Koska vain viideltä potilaalta löytyi vasen AF-rata, voidaan suoraan todeta, ettei dMRI sovellu afaattisten potilaiden luokitteluun – ainakaan tässä tutkimuksessa käytetyin menetelmin. Oikean puolen AF-ratoja löytyi puolestaan 11 potilaalta. Niitä löytyi vasemman puolen AF-ratoihin verrattuna runsaasti, mikä toisaalta oli myös odotettavaa: lähes jokaisen potilaan dMRI-kuvissa näkyi isoja tummia alueita Brocan ja Wernicken alueiden läheisyydessä nimenomaan vasemmalla puolella eikä oikealla puolella aivoja. Signaalia oli siis vasemmalla puolella vähemmän, eli aivovauriot ovat kohdistuneet juuri vasemmalle puolelle. Näin ollen voidaan olettaa, että potilaiden afasia johtuu vasemman aivopuoliskon vaurioista.

Valitettavasti samalla anatomisten rakenteiden tunnistaminen hankaloitui, jolloin ROI-alueiden rajaaminen oli vaikeampaa. Tällöin oli käytettävä isompia ROI-alueita ja karsittava mahdollisesti löytyneistä valkean aineen radoista väärät pois. Aina kunnollisia AF-ratoja ei kuitenkaan saatu muodostettua. Näin ollen potilaiden aivovaurioiden vakavuus vaikutti merkittävästi siihen, kuinka helposti ja varmasti AF-radat löytyivät.

Potilaan 2 dMRI-kuvasta puuttuneet viisi leikettä eivät vaikuttaneet AF-radan analysointiin, koska AF sijaitsee ongelman kannalta pystysuunnassa turvallisesti melko keskellä aivoja. Leikkeiden puute mahdollisti kuitenkin tiheimmät kaikusignaalit, jolloin potilaan 2 dMRI-kuva on voinut hieman poiketa muiden potilaiden kuvista. Valitettavasti tämä on vaikea todentaa.

Valitsin painokertoimiksi ratojen lukumäärät, koska vain muutasta osaradasta koostuva AF-rata ei ole läheskään niin luotettava kuin paksumpi AF-rata. Ryhmäkohtaisten ja painotettujen *FA*- ja *MD*-arvojen perusteella voidaan todeta, ettei ryhmiä 1 ja 2 voida erotella toisistaan DTI:n avulla. AQ-pisteiden ja ratojen lukumäärällä painotettujen *MD*-arvojen välillä vaikuttaisi kuitenkin olevan lineaarinen riippuvuus vasemman puolen AF-ratojen osalta, sillä Pearsonin lineaarinen korrelaatiokerroin  $\rho$  on lähellä lukuarvoa yksi ja sitä vastaava *p*-arvo on alle 0,05. Sen sijaan oikean puolen AF-ratojen ja *FA*-arvojen kohdalla korrelaatiota AQ-pisteiden kanssa ei näyttäisi olevan. Suurimmalla osalla oikeakätisistä ihmisistä AF-rata on vasemmalla puolella, joten vain viiden löydetyn AF-radan perusteella ei kuitenkaan voida tehdä luotet-

tavia johtopäätöksiä DTI-mallin avulla lasketuista diffuusiota kuvaavista suureista. Myöskään AF-ratoja pitkin tehty *FA*- ja *MD*-arvojen tarkastelu ei tuottanut merkittäviä eroja ryhmien välille.

MRI-laitteen automatiikan valitsemat diffuusiogradienttien suunnat eivät välttämättä olleet optimaaliset. Nyt laitteen algoritmit suosivat suurta SNR:ää tasaisen näytteistämisen kustannuksella. Diffuusiogradienttien suunnilla on merkitystä tensoriestimaattien muodostumisessa, ei siis pelkästään niiden lukumäärällä [92]. Tämänkaltaista ongelmaa voisi jatkossa testata siten, että diffuusiogradienttien suunnat jakautuisivat tasaisesti.

Työssäni piirsin ROI-alueet käsin pohjautuen tietoon anatomisista rakenteista. Yksi merkittävä epävarmuuden lähde tämänkaltaisissa tutkimuksissa on se, että kukin tarkastelija rajaa ROI-alueet omalla tavallaan [81]. Työni materiaalia pystyisi analysoimaan myös muilla menetelmillä, kuten ratapohjaisella TBSS:llä (tract-based spatial statistics) [19, s. 489–495]. Nykyään myös neuroverkkoja hyödyntävää tekoälyä käytetään esimerkiksi MRI-kuvien segmentointiin [93], joten uskon, että jatkossa yhä useammin tämänkaltaisia tutkimusongelmia voi lähestyä tekoälyn avustamana.

Käytin traktografiassa tavanomaisia diffuusiotensoreita, jotka olettavat, että kussakin vokselissa rata menee vain yhteen suuntaan. Isossa osassa vokseleita voi kuitenkin olla risteäviä ratoja, joita yksinkertainen DTI-malli ei ota huomioon. On myös olemassa monimutkaisempia HARDI-malleja (high angular resolution diffusion imaging), jotka kykenevät mallintamaan risteäviä ratoja. Mahdollisissa jatkotutkimuksissa voi hyödyntää näitä modaliteetteja, sillä ne ovat muuttuneet yleisemmiksi. [86]

Työni lähtökohta oli toisaalta hyvin spesifinen, toisaalta laava. Aineistona oli kaksi pienehköä ryhmää afaatikkoja, joiden WAB-testien tulosten ja dMRI-kuvien väliltä oli tarkoitus löytää joitain yhteneväisyyksiä. Mielestäni olisi järkevää, jos kuvauksissa käytettyjä asetuksia olisi testattu etukäteen terveillä henkilöillä. Tällöin sopivan menetelmän etsiminen olisi todennäköisesti helpompaa, sillä jos mallinnusmenetelmä ei toimi terveillä verrokeilla, vielä huonommin se toimii potilasaineistolla.

Varsinaisen diagnostiikkatyökalun löytäminen vaatisi enemmän aineistoa ja syvemmän tarkastelun, mikä tämänkaltaisissa tutkimuksissa voi tosin olla haastavaa. Mielestäni näissä voisi kuitenkin hyödyntää myös muuntotyypisiä aivovaurioita. Jatkossa sopivaa potilasmäärää arvioitaessa voi hyödyntää esimerkiksi tilastollisen testin tehoa [88, s. 269–273]. Sen avulla pystytään arvioimaan, kuinka suuri otannan on oltava, jotta tilastollisesti merkittävä ero voidaan havaita kahden samaa kokoluokkaa olevan ryhmän välillä.

## Lähteet

- [1] C. M. W. Tax. *Less Confusion in Diffusion MRI*. Väitöskirja, Utrecht University, 2016. URI: URN:NBN:NL:UI:10-1874-337377. Avoimesti saatavilla: [dspace.library.uu.nl](https://dspace.library.uu.nl). Viitattu 16.4.2019.
- [2] T. Dhollander. From diffusion to the diffusion tensor. Kirjassa W. Van Hecke, L. Emsell ja S. Sunaert, toim., *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*, ss. 37–63. Springer New York, New York, 2016.
- [3] P. Kuikka, V. Pulliainen ja R. Hänninen. *Klininen neuropsykologia*. WSOY, Helsinki, 2001.
- [4] I. I. Rabi, J. R. Zacharias, S. Millman ja P. Kusch. A new method of measuring nuclear magnetic moment. *Phys. Rev.*, 53:318–318, Feb 1938. DOI: 10.1103/PhysRev.53.318. Vapaasti saatavilla: [link.aps.org](https://link.aps.org). Viitattu 16.4.2019.
- [5] F. Bloch. Nuclear induction. *Phys. Rev.*, 70:460–474, Oct 1946. DOI: 10.1103/PhysRev.70.460. Vapaasti saatavilla: [link.aps.org](https://link.aps.org). Viitattu 16.4.2019.
- [6] E. M. Purcell, H. C. Torrey ja R. V. Pound. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys. Rev.*, 69:37–38, Jan 1946. DOI: 10.1103/PhysRev.69.37. Vapaasti saatavilla: [link.aps.org](https://link.aps.org). Viitattu 16.4.2019.
- [7] M. Elmaoğlu ja A. Çelik. *MRI Handbook: MR Physics, Patient Positioning, and Protocols*. Springer, Boston, 2012. Saatavilla: [link.springer.com](https://link.springer.com). Viitattu 28.9.2018.
- [8] P. E. Watson, I. D. Watson ja R. D. Batt. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 33(1):27–39, 1980. DOI: 10.1093/ajcn/33.1.27. Saatavilla: [academic.oup.com](https://academic.oup.com). Viitattu: 6.10.2018.
- [9] A. L. MacKay ja C. Laule. Magnetic resonance of myelin water: An in vivo marker for myelin. *Brain plasticity*, 2(1):71–91, 12 2016. DOI: 10.3233/BPL-160033. Avoimesti saatavilla: [ncbi.nlm.nih.gov](https://ncbi.nlm.nih.gov). Viitattu 17.4.2019.
- [10] S. Mori ja J.-D. Tournier. *Introduction to Diffusion Tensor Imaging: And Higher Order Models*. Academic Press, San Diego, toinen laitos, 2014.

- [11] A. E. Baird ja S. Warach. Magnetic resonance imaging of acute stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 18(6):583–609, 1998. DOI: 10.1097/00004647-199806000-00001. Avoimesti saatavilla: [journals.sagepub.com](http://journals.sagepub.com). Viitattu 6.10.2018.
- [12] P. van Gelderen, M. H. M. de Vleeschouwer, D. DesPres, J. Pekar, P. C. M. van Zijl ja C. T. W. Moonen. Water diffusion and acute stroke. *Magnetic Resonance in Medicine*, 31(2):154–163, 1994. DOI: 10.1002/mrm.1910310209. Saatavilla: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com). Viitattu 1.6.2019.
- [13] M. E. Moseley, K. Butts, M. A. Y. Yenari, M. Marks ja A. de Crespigny. Clinical aspects of DWI. *NMR in Biomedicine*, 8(7):387–396, 1995. DOI: 10.1002/nbm.1940080712. Saatavilla: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com). Viitattu 4.11.2018.
- [14] P. van Gelderen, M. H. M. de Vleeschouwer, D. DesPres, J. Pekar, P. C. M. van Zijl ja C. T. W. Moonen. Water diffusion and acute stroke. *Magnetic Resonance in Medicine*, 31(2):154–163, 1994. DOI: 10.1002/mrm.1910310209. Saatavilla: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com). Viitattu 12.4.2019.
- [15] S. Wegener, M. Hoehn ja T. Back. Ischemic edema and necrosis. Kirjassa R. von Kummer, K. Sartor ja T. Back, toim., *Magnetic Resonance Imaging in Ischemic Stroke*, ss. 133–148. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2006.
- [16] D. L. Bihan. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion mri. *Nature Reviews Neuroscience*, 4:469–480, 06 2003. DOI: 10.1038/nrn1119. Saatavilla: [www.nature.com](http://www.nature.com). Viitattu 4.11.2018.
- [17] H. Y. Carr ja E. M. Purcell. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys. Rev.*, 94:630–638, May 1954. DOI: 10.1103/PhysRev.94.630. Saatavilla: [link.aps.org](http://link.aps.org). Viitattu: 6.10.2018.
- [18] E. O. Stejskal ja J. E. Tanner. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The Journal of Chemical Physics*, 42(1):288–292, 1965. DOI: 10.1063/1.1695690. Saatavilla: [aip.scitation.org](http://aip.scitation.org). Viitattu 17.4.2019.
- [19] D. K. Jones. *Diffusion MRI: Theory, Methods and Applications*. Oxford University Press, New York, 2010.
- [20] P. J. Basser, J. Mattiello ja D. Le Bihan. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 103(3):247–254, 1994. DOI: 10.1006/jmrb.1994.1037. Saatavilla: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Viitattu: 19.10.2018.
- [21] P. J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duda ja A. Aldroubi. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(4):625–

- 632, 2000. DOI: 10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::AID-MRM17>3.0.CO;2-O. Saatavilla: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com). Viitattu: 20.10.2018.
- [22] J. Hiltunen, M. Seppä ja R. Hari. Diffuusiotensorikuvaus hermoratojen tutkimuksessa. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*, 123(15):1851–1858, 2007. Avoimesti saatavilla: [www.duodecimlehti.fi](http://www.duodecimlehti.fi). Viitattu 20.10.2018.
- [23] R. Bammer. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European Journal of Radiology*, 45(3):169–184, 2003. DOI: 10.1016/S0720-048X(02)00303-0. Saatavilla: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Viitattu 6.10.2018.
- [24] C. M. Shewan ja A. Kertesz. Reliability and validity characteristics of the Western aphasia battery (WAB). *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 45(3):308–324, 1980. DOI: 10.1044/jshd.4503.308. Saatavilla: [ajslp.pubs.asha.org](http://ajslp.pubs.asha.org). Viitattu 6.5.2019.
- [25] M. F. Glasser ja J. K. Rilling. DTI tractography of the human brain’s language pathways. *Cerebral Cortex*, 18(11):2471–2482, 2008. DOI: 10.1093/cercor/bhn011. Avoimesti saatavilla: [academic.oup.com](http://academic.oup.com). Viitattu 26.10.2018.
- [26] M. Corballis. *Human Laterality*. Elsevier Science, 1983.
- [27] S. H. Jang. Diffusion tensor imaging studies on arcuate fasciculus in stroke patients: A review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7:749, 2013. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00749. Avoimesti saatavilla: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org). Viitattu 6.5.2019.
- [28] A. Leemans, B. Jeurissen, J. Sijbers ja D. K. Jones. ExploreDTI: a graphical toolbox for processing, analyzing, and visualizing diffusion MR data. Kirjassa *17th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, s. 3537, Havaiji, Yhdysvallat, 2009. Saatavilla: [www.ismrm.org](http://www.ismrm.org). Viitattu 10.11.2018.
- [29] A. Fick. On liquid diffusion. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 10(63):30–39, 1855. DOI 10.1080/14786445508641925. Saatavilla: [www.tandfonline.com](http://www.tandfonline.com). Viitattu 8.5.2019.
- [30] J.-B. J. Fourier ja A. Freeman. *The analytical theory of heat*. The University Press, Cambridge, 1878.
- [31] J. Crank. *The Mathematics of Diffusion*, sarjassa *Oxford science publications*. Oxford science publications. Clarendon Press, Oxford, 1979.
- [32] P. L. Krapivsky, S. Redner ja E. Ben-Naim. *A Kinetic View of Statistical Physics*. Cambridge University Press, Cambridge, 2010.
- [33] A. Erdélyi. *Tables of integral transforms*, osa 1. McGraw-Hill Book Company, New York, 1954.

- [34] B. Buttkus. The dirac delta function and its Fourier transform. Kirjassa *Spectral Analysis and Filter Theory in Applied Geophysics*, ss. 41–47. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2000.
- [35] H. Berg. *Random Walks in Biology*, sarjassa *Princeton paperbacks*. Princeton paperbacks. Princeton University Press, 1993.
- [36] A. Einstein ja R. Fürth. *Investigations on the theory of Brownian movement*. Dover Publications, New York, 1956.
- [37] M. Rowe, B. Siow, D. C. Alexander, U. Ferizi ja S. Richardson. Concepts of diffusion in MRI. Kirjassa W. Van Hecke, L. Emsell ja S. Sunaert, toim., *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*, ss. 23–35. Springer New York, New York, 2016.
- [38] D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand, P. Grenier, E. Cabanis ja M. Laval-Jeantet. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, 161(2):401–407, 1986. DOI: 10.1148/radiology.161.2.3763909. Saatavilla: [pubs.rsna.org](https://pubs.rsna.org). Viitattu 2.6.2019.
- [39] D. Purves, G. J. Augustine, D. Fitzpatrick, W. C. Hall, A.-S. LaMantia, J. O. McNamara ja S. M. Williams. *Neuroscience*. Sinauer Associates, Sunderland, kolmas laitos, 2004.
- [40] J. Pujol, J. Deus, J. M. Losilla ja A. Capdevila. Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology*, 52(5):1038–1043, 1999. DOI: 10.1212/WNL.52.5.1038. Saatavilla: [n.neurology.org](https://n.neurology.org). Viitattu 2.3.2019.
- [41] G. A. Rosenberg. Ischemic brain edema. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 42(3):209–216, 1999. DOI: 10.1016/S0033-0620(99)70003-4. Saatavilla: [sciencedirect.com](https://sciencedirect.com). Viitattu 3.4.2019.
- [42] J. Helenius ja T. Tatlisumak. MR imaging of white matter changes. Kirjassa R. von Kummer, K. Sartor ja T. Back, toim., *Magnetic Resonance Imaging in Ischemic Stroke*, ss. 149–158. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2006.
- [43] N. Geschwind. The organization of language and the brain. *Science*, 170(3961):940–944, 1970. DOI: 10.1126/science.170.3961.940. Saatavilla: [science.sciencemag.org](https://science.sciencemag.org). Viitattu 6.5.2019.
- [44] MRC AIMS Consortium, A. Thompson, C. Ecker, D. G. M. Murphy, H. Howells, L. D’Anna, M. Thiebaut de Schotten, S. Budisavljevic, S. Froudast-Walsh, S. Sandrone, M. C. Craig, M. Catani, A. Leemans, F. Dell’Acqua, E. T. Bullmore, J. Suckling, S. Baron-Cohen, A. N. V. Ruigrok, S. J. Wheelwright, M. V. Lombardo, B. Chakrabarti, ja M.-C. Lai. Frontal networks in adults with autism

- spectrum disorder. *Brain*, 139(2):616–630, 2016. DOI: 10.1093/brain/awv351. Avoimesti saatavilla: [academic.oup.com](http://academic.oup.com). Viitattu 26.4.2019.
- [45] M. Catani ja M. Mesulam. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex*, 44(8):953–961, 2008. DOI: 10.1016/j.cortex.2008.04.002. Saatavilla: [sciencedirect.com](http://sciencedirect.com). Viitattu 7.4.2019.
- [46] M. Catani, D. K. Jones ja D. H. ffytche. Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology*, 57(1):8–16, 2005. DOI: 10.1002/ana.20319. Avoimesti saatavilla: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com). Viitattu 6.5.2019.
- [47] M. Smits, L. C. Jiskoot ja J. M. Papma. White matter tracts of speech and language. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 35(5):504–516, 2014. DOI: 10.1053/j.sult.2014.06.008. Saatavilla: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Viitattu 6.5.2019.
- [48] B. Martin. *Nuclear and Particle Physics: An Introduction*. Wiley, toinen laitos, 2009.
- [49] M. H. Levitt. *Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance*. Wiley, toinen laitos, 2008.
- [50] P. J. Mohr, D. B. Newell ja B. N. Taylor. Codata recommended values of the fundamental physical constants: 2014. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 45(4):043102, 2016. DOI: 10.1063/1.4954402.
- [51] A. Abragam. *The principles of nuclear magnetism*, sarjassa *International series of monographs on physics*. International series of monographs on physics. Clarendon Press, Oxford, 1961.
- [52] G. M. Bydder ja R. I. Young. MR imaging: Clinical use of the inversion recovery sequence. *Journal of computer assisted tomography*, 9:659–675, 7 1985. DOI: 10.1097/00004728-198507010-00002. Saatavilla: [journals.lww.com](http://journals.lww.com). Viitattu 21.4.2019.
- [53] J. C. Maxwell. *A Treatise on Electricity and Magnetism*, osa 2. Dover Publications, kolmas laitos, 1954.
- [54] E. L. Hahn. Spin echoes. *Phys. Rev.*, 80:580–594, 1950. DOI: 10.1103/PhysRev.80.580. Saatavilla: [journals.aps.org](http://journals.aps.org). Viitattu 9.5.2019.
- [55] S. Meiboom ja D. Gill. Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. *Review of Scientific Instruments*, 29(8):688–691, 1958. DOI: 10.1063/1.1716296. Saatavilla: [aip.scitation.org](http://aip.scitation.org). Viitattu 10.5.2019.
- [56] E. Peterson ja R. Bammer. Survivor’s guide to DTI acquisition. Kirjassa W. Van Hecke, L. Emsell ja S. Sunaert, toim., *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*, ss. 89–126. Springer New York, New York, 2016.

- [57] A. A. Majid, M. Saidian, M. Prasad ja C. A. Koh. Measurement of the water droplet size in water-in-oil emulsions using low field nuclear magnetic resonance for gas hydrate slurry applications. *Canadian Journal of Chemistry*, 93(9):1007–1013, 2015. DOI: 10.1139/cjc-2014-0608. Saatavilla: [www.nrcresearchpress.com](http://www.nrcresearchpress.com). Viitattu 1.6.2019.
- [58] P. Mukherjee, J. Berman, S. Chung, C. Hess ja R. Henry. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: Theoretic underpinnings. *American Journal of Neuroradiology*, 29(4):632–641, 2008. DOI: 10.3174/ajnr.A1051. Avoimesti saatavilla: <http://www.ajnr.org>. Viitattu 2.6.2019.
- [59] Y. C. Fung. *A First Course in Continuum Mechanics: for Physical and Biological Engineers and Scientists*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, kolmas laitos, 1994.
- [60] P. J. Basser ja C. Pierpaoli. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 111(3):209–219, 1996. DOI: 10.1006/jmrb.1996.0086. Saatavilla: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Viitattu 3.6.2019.
- [61] K. M. Curran, L. Emsell ja A. Leemans. Quantitative dti measures. Kirjassa W. Van Hecke, L. Emsell ja S. Sunaert, toim., *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*, ss. 65–87. Springer New York, New York, 2016.
- [62] S. Pajevic ja C. Pierpaoli. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: Application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, 42(3):526–540, 1999. DOI: 10.1002/(SICI)1522-2594(199909)42:3<526::AID-MRM15>3.0.CO;2-J. Avoimesti saatavilla: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com). Viitattu 3.6.2019.
- [63] D. K. Jones. The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI: A monte carlo study. *Magnetic Resonance in Medicine*, 51(4):807–815, 2004. DOI: 10.1002/mrm.20033. Avoimesti saatavilla: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com). Viitattu 4.6.2019.
- [64] S. Ljunggren. A simple graphical representation of Fourier-based imaging methods. *Journal of Magnetic Resonance*, 54(2):338–343, 1983. DOI: 10.1016/0022-2364(83)90060-4. Saatavilla: [www.sciencedirect.com/](http://www.sciencedirect.com/). Viitattu 4.6.2019.
- [65] R. Mezrich. A perspective on K-space. *Radiology*, 195(2):297–315, 1995. DOI: 10.1148/radiology.195.2.7724743. Saatavilla: [pubs.rsna.org](http://pubs.rsna.org). Viitattu 6.6.2019.
- [66] C. Tax, S. B. Vos ja A. Leemans. Checking and correcting DTI data. Kirjassa W. Van Hecke, L. Emsell ja S. Sunaert, toim., *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*, ss. 127–150. Springer New York, New York, 2016.



- [67] P. Mansfield. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 10(3):L55–L58, 1977. DOI: 10.1088/0022-3719/10/3/004. Avoimesti saatavilla: [iopscience.iop.org](http://iopscience.iop.org). Viitattu 6.6.2019.
- [68] L. Emsell ja S. Sunaert. DTI in clinical practice: Opportunities and considerations. Kirjassa W. Van Hecke, L. Emsell ja S. Sunaert, toim., *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*, ss. 275–290. Springer New York, New York, 2016.
- [69] DIPY. [nipy.org/dipy/](http://nipy.org/dipy/). Viitattu 28.6.2019.
- [70] FSL. [fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/](http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/). Viitattu 28.6.2019.
- [71] MRTrix3. [www.mrtrix.org/](http://www.mrtrix.org/). Viitattu 28.6.2019.
- [72] MRICron. [people.cas.sc.edu/rorden/mricron/](http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/). Viitattu 28.6.2019.
- [73] S. B. Vos, C. M. W. Tax, P. R. Luijten, S. Ourselin, A. Leemans ja M. Froeling. The importance of correcting for signal drift in diffusion MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 77(1):285–299, 2017. DOI: 10.1002/mrm.26124. Avoimesti saatavilla: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com). Viitattu 5.6.2019.
- [74] T. Bakir ja S. J. Reeves. A filter design method for minimizing ringing in a region of interest in MR spectroscopic images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 19(6):585–600, 2000. DOI: 10.1109/42.870664. Saatavilla: [ieeexplore.ieee.org](http://ieeexplore.ieee.org). Viitattu 5.6.2019.
- [75] S. A. Sarra. Digital total variation filtering as postprocessing for chebyshev pseudospectral methods for conservation laws. *Numerical Algorithms*, 41(1):17–33, 2006. DOI: 10.1007/s11075-005-9003-5. Avoimesti saatavilla: [link.springer.com](http://link.springer.com). Viitattu 5.6.2019.
- [76] D. Perrone, J. Aelterman, A. Pižurica, B. Jeurissen, W. Philips ja A. Leemans. The effect of gibbs ringing artifacts on measures derived from diffusion MRI. *NeuroImage*, 120:441–455, 2015. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.068. Saatavilla: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Viitattu 5.6.2019.
- [77] J. Mattiello, P. J. Basser ja D. Le Bihan. The b matrix in diffusion tensor echo-planar imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 37(2):292–300, 1997. DOI: 10.1002/mrm.1910370226. Saatavilla: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com). Viitattu 6.6.2019.
- [78] C. M. Tax, W. M. Otte, M. A. Viergever, R. M. Dijkhuizen ja A. Leemans. RE-KINDLE: Robust extraction of kurtosis INDices with linear estimation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(2):794–808, 2015. DOI: 10.1002/mrm.25165. Avoimesti saatavilla: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com). Viitattu 7.9.2019.
- [79] J. Veraart, J. Sijbers, S. Sunaert, A. Leemans ja B. Jeurissen. Weighted linear least squares estimation of diffusion MRI parameters: Strengths, limitations, and pitfalls. *NeuroImage*, 81:335–346, 2013.

- DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.028. Saatavilla: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Viitattu 7.9.2019.
- [80] B. Jeurissen, A. Leemans ja J. Sijbers. Automated correction of improperly rotated diffusion gradient orientations in diffusion weighted MRI. *Medical Image Analysis*, 18(7):953–962, 2014. DOI: 10.1016/j.media.2014.05.012. Saatavilla: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Viitattu 6.6.2019.
- [81] W. Van Hecke ja L. Emsell. Strategies and challenges in DTI analysis. Kirjassa W. Van Hecke, L. Emsell ja S. Sunaert, toim., *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*, ss. 153–173. Springer New York, New York, 2016.
- [82] C. B. Ahn ja Z. H. Cho. Analysis of the eddy-current induced artifacts and the temporal compensation in nuclear magnetic resonance imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 10(1):47–52, 1991. DOI: 10.1109/42.75610. Saatavilla: [ieeexplore.ieee.org](http://ieeexplore.ieee.org). Viitattu 7.6.2019.
- [83] J.-D. Tournier, S. Mori ja A. Leemans. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magnetic Resonance in Medicine*, 65(6):1532–1556, 2011. DOI: 10.1002/mrm.22924. Avoimesti saatavilla: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com). Viitattu 7.6.2019.
- [84] P. Jezzard ja R. S. Balaban. Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(1):65–73, 1995. DOI: 10.1002/mrm.1910340111. Saatavilla: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com). Viitattu 7.6.2019.
- [85] A. Leemans ja D. K. Jones. The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 61(6):1336–1349, 2009. DOI: 10.1002/mrm.21890. Saatavilla: [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com). Viitattu 7.6.2019.
- [86] M. W. A. Caan. DTI analysis methods: Fibre tracking and connectivity. Kirjassa W. Van Hecke, L. Emsell ja S. Sunaert, toim., *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*, ss. 205–228. Springer New York, New York, 2016.
- [87] J. B. Colby, L. Soderberg, C. Lebel, I. D. Dinov, P. M. Thompson ja E. R. Sowell. Along-tract statistics allow for enhanced tractography analysis. *NeuroImage*, 59(4):3227–3242, 2012. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.004. Saatavilla: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Viitattu 12.6.2019.
- [88] A. T. Craig, R. V. Hogg ja J. W. McKean. *Introduction to mathematical statistics*. Pearson, Boston, 8. laitos, 2019.
- [89] B. Stieltjes. Normal diffusion tensor imaging-based white matter anatomy. Kirjassa W. Van Hecke, L. Emsell ja S. Sunaert, toim., *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*, ss. 231–271. Springer New York, New York, 2016.
- [90] S. Mori, S. Wakana, P. van Zijl ja L. Nagae-Poetscher. *MRI Atlas of Human White Matter*. Elsevier Science, Amsterdam, 2005.

- [91] M. Galassi, J. Davies, J. Theiler, B. Gough, G. Jungman, P. Alken, M. Booth, F. Rossi ja R. Ulerich. *GNU Scientific Library Reference Manual*. Network Theory Ltd, Bristol, kolmas laitos, 2009. Avoimesti saatavilla: [www.gnu.org/software/gsl/](http://www.gnu.org/software/gsl/). Viitattu 12.6.2019.
- [92] K. G. Schilling, V. Nath, J. Blaber, R. L. Harrigan, Z. Ding, A. W. Anderson ja B. A. Landman. Effects of b-value and number of gradient directions on diffusion mri measures obtained with q-ball imaging. *Proceedings of SPIE—the International Society for Optical Engineering*, 10133:101330N, 2017. DOI: 10.1117/12.2254545. Avoimesti saatavilla: [ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov). Viitattu 26.6.2019.
- [93] P. V. Tran. A fully convolutional neural network for cardiac segmentation in short-axis MRI. *CoRR*, abs/1604.00494, 2016. arXiv: 1604.00494. Avoimesti saatavilla: [arxiv.org](http://arxiv.org). Viitattu 26.6.2019.



## A Parametrit vääristymien korjaamisessa

```

% Parameter file for scripting. Example of usage:
% E_DTI_SMECEPI_Main('C:\Data\Parameters_SM_EC_EPI.txt')
% -----
%
par.DTI_f_in = '';
% Full path name of uncorrected DTI *.mat file.
% Alternatively, this can be the path to a folder that
% contains DTI *.mat files.
% Example: par.DTI_f_in = 'C:\Data\DTI.mat';
% -----
%
par.TE.NS = 4;
% Tensor estimation for 'native' space data:
% OLLS = 1, WLLS = 2, NLLS = 3, ROBUST = 4
% -----
%
par.TE.TS = 4;
% Tensor estimation for 'transformed' space data:
% OLLS = 1, WLLS = 2, NLLS = 3, ROBUST = 4
% -----
%
par.ROBUST_option = 1;
% 1 = linearized version (fast); 2 = non-linear version (slow)
% -----
%
par.cust_mask.NS = '';
% File name suffix of *.nii mask file in 'native' space.
% -----
%
par.cust_mask.TS = '';
% File name suffix of *.nii mask file in 'transformed' space.
% -----
%
par.mask_P.NS.mfs = 5;
% Masking parameter for 'native' space data: morphological
% filter size (uneven integer >= 3)
% -----

```

```

%
par.mask_P.NS.NDWI = 0.7;
% Masking parameter for 'native' space data: tuning factor
% for b=0 s/mm2 image with typical value range of [0.5 1].
% -----
%
par.mask_P.NS.DWI = 0.7;
% Masking parameter for 'native' space data: tuning factor
% for b~=0 s/mm2 image with typical value range of [0.5 1].
% -----
%
par.mask_P.TS.mfs = 9;
% Masking parameter for 'transformed' space data: morphological
% filter size (uneven integer >= 3)
% -----
%
par.mask_P.TS.NDWI = 0.7;
% Masking parameter for 'transformed' space data: tuning factor
% for b=0 s/mm2 image with typical value range of [0.5 1].
% -----
%
par.mask_P.TS.DWI = 0.7;
% Masking parameter for 'transformed' space data: tuning factor
% for b~=0 s/mm2 image with typical value range of [0.5 1].
% -----
%
par.DOF = 3;
% Type of transformation: 1 = unity transform, 2 = rigid-body,
% 3 = affine.
% -----
%
par.R2D.type = 3;
% 0 = no transformation to other data space, 1 = rigid
% transformation to single data set, 2 = rigid transformation
% to 'associated' (via suffix definition) *.nii files,
% 3 = EPI unwarping (non-rigid).
% -----
%
par.R2D.FN = '_T1.nii';
% File name (par.R2D.type=1) or suffix (par.R2D.type=2/3).
% -----
%
par.R2D.contrast = 1;
% 1 = non-DWI; 2 = FA; 3 = avg(DWIs)

```

```

% -----
%
par.Num_iter = 1000;
% Number of iterations during correction for subject motion
% and eddy current induced distortions (integer > 1).
% -----
%
par.Num_samp = 2000;
% Number of data samples during correction for subject
% motion and eddy current distortions (integer > 500).
% -----
%
par.Hist_bin = 64;
% Number of histogram bins during correction for subject
% motion and eddy current distortions (16, 32, 64, or 128).
% -----
%
par.Num_Resol = 1;
% Number of resolutions during correction for subject motion
% and eddy current distortions (integer > 0).
% -----
%
par.Interpol = 1;
% Interpolation approach (1 = linear; 2 = cubic spline).
% -----
%
par.EPI.Num_iter = 1000;
% Number of iterations during registration to other data
% (integer > 1).
% -----
%
par.EPI.Num_samp = 20000;
% Number of data samples during registration to other data
% (integer > 500).
% -----
%
par.EPI.Hist_bin = 64;
% Number of histogram bins during registration to other data
% (16, 32, 64, or 128).
% -----
%
par.EPI.Num_Resol = 4;
% Number of resolutions during registration to other data
% (integer > 1).

```

```

% -----
%
par.EPI.Grid_Spacing = [30 30 30];
% Grid spacing in mm.
% -----
%
par.EPI.Deriv_Scales = [1 0 0];
% Allow deformation along axes (set to 0 to constrain
% deformation along that axis.
% -----
%
par.Regul = 0;
% Regularize data (e.g., for low SNR data) - only for
% registration purposes (0 = no; 1 = yes).
% -----
%
par.suff.NS = '_MD_C_native.mat';
% File name suffix for corrected data in 'native' space.
% -----
%
par.suff.TS = '_MD_C_trafo.mat';
% File name suffix for data in 'transformed' space.
% -----
%
par.out_folder = '';
% Output folder name.
% -----
%
par.clean_up_PIS = 1;
% Adjust voxels that have physically implausible signals
% (0 = no, 1 = yes)
% -----
%
par.temp_folder = 'C:\Users\nipekiis\AppData\Local\Temp';
% Name of 'temporary' folder.
% -----
%
par.RE.rel_convergence = 0.001;
% Convergence criterium: relative change.
% -----
%
par.RE.max_iter = 20;
% Convergence criterium: maximum number of iterations.
% -----

```



```

%
par.RE.kappa = 6;
% Outlier definition: outlier = value > P(75) + kappa*IQR.
% -----
%
par.DKI_constraints.do_it = 1;
% For DKI, if using constraints, set to 1 (otherwise, 0).
% -----
%
par.DKI_constraints.constr1 = [-Inf Inf];
% Constraints for the 'positive' KT elements [-inf inf].
% -----
%
par.DKI_constraints.constr2 = [-Inf Inf];
% Constraints for the 'other' KT elements [-inf inf].
% -----
%
par.E_path = 'C:\MyTemp\nipekiis\ExploreDTI_Pcode\
ExploreDTI_Pcode\Source\MD_cor_E\win64\elastix_64.exe';
% The path to the coregistration executable.
% -----
%
par.T_path = 'C:\MyTemp\nipekiis\ExploreDTI_Pcode\
ExploreDTI_Pcode\Source\MD_cor_E\win64\transformix_64.exe';
% The path to the transformation executable.
% -----
%
par.MDC_constr_fac = 6;
% Tuning factor for scales/skews when correcting
% eddy current distortions [0, 1, 2,... 10].
% -----

```