



TIETO- JA SÄHKÖTEKNIIKAN TIEDEKUNTA

**Risto Salminen**

**AIVOSÄHKÖKÄYRIIN PERUSTUVIEN  
TOIMINNALLISEN KYTKENNÄLLISYYDEN  
MITTARIEN SOVELTUVUUS SEDAATION  
SYVYYDEN ILMAISEMISEEN**

Diplomityö  
Tietotekniikan tutkinto-ohjelma  
Kesäkuu 2022

Salminen R. (2022) Aivosähkökäyriin perustuvien toiminnallisen kytkennällisyyden mittarien soveltuvuus sedaation syvyyden ilmaisemiseen. Oulun yliopisto, Tietotekniikan tutkinto-ohjelma, 79 s.

## TIIVISTELMÄ

Sedaatiolla tarkoitetaan anestesian eli keinotekoisien tiedottomuuteen vaivuttamisen kevyempää muotoa eli vähentyneen tietoisuuden tilaa. Anestesian ja sedaation syvyyden mahdollisimman tarkka ja luotettava ilmaiseminen lääketieteellisen toimenpiteen aikana on tärkeää, jotta potilas pysyisi koko toimenpiteen ajan oikeassa tilassa ja palautuisi toimenpiteestä mahdollisimman hyvin ja nopeasti. Anestesian syvyyttä pyritään ilmaisemaan aivosähkökäyristä mitattavan toiminnallisen kytkennällisyyden avulla.

Toiminnallisen kytkennällisyyden mittareita on laaja joukko. Tässä tutkimuksessa vertaillaan kuuden mittarin soveltuvuutta sedaation syvyyden ilmaisemiseen. Mukana olevat mittarit jakautuvat kahteen luokkaan. Informaatioteoreettisia mittareita ovat normalisoitu symbolinen siirtoentropia, standardoitu permutaatioiden yhteinen informaatio ja vaihejättöentropia. Klassiseen signaalianalyysiin perustuvia mittareita ovat painotettu vaihejättöindeksi, vaihe-amplitudikytkentä ja amplitudien verhoikäyrien korrelaatio.

Tutkimuksessa käytetty aineisto pitää sisällään tiedon, että anesteettisen aineen määrä veressä ei aina korreloi tietoisuuden tilan kanssa. Normalisoitu symbolinen siirtoentropia ja amplitudien verhoikäyrien korrelaatio ilmaisevat selkeästi anesteettisen aineen määrää veressä, mutta eivät kerro todellisesta tietoisuuden tilasta. Standardoitu permutaatioiden yhteinen informaatio ja etenkin painotettu vaihejättöentropia ilmaisevat varsin selkeästi todellista tietoisuuden tilaa sedaation aikana.

Tulokset kertovat, että on mahdollista, että mittari, joka näyttäisi mittaavan keskimääräisen henkilön tietoisuuden tilaa hyvin, ei todellisuudessa erotakaan veressä olevan anesteettisen aineen määrää todellisesta tietoisuuden tilasta. Painotetun vaihejättöindeksin on kirjallisuudessa todettu ilmaisevan heikosti anestesian syvyyttä. Näin ollen tämän tutkimuksen tulokset kertovat, että anestesian syvyyden ilmaisemisessa heikosti toimiva mittari voikin ilmaista sedaation syvyyttä varsin hyvin.

**Avainsanat:** standardoitu permutaatioiden yhteinen informaatio, painotettu vaihejättöindeksi, tietoisuuden tila, elektroenkefalogrammi, anestesia, vertailu.

**Salminen R. (2022) The applicability of functional connectivity measures based on electroencephalogram for indicating the depth of sedation. University of Oulu, Degree Programme in Computer Science and Engineering, 79 p.**

## **ABSTRACT**

**Sedation means the state of reduced consciousness and is the lighter form of anaesthesia, that means artificially getting the target into the state of unconsciousness. Indicating the depth of anaesthesia and sedation as accurately and reliably as possible during a medical operation is important, so that the patient stays in the intended state during the whole operation and recovers from the operation as well and soon as possible. The endeavour is to indicate the depth of anaesthesia from the electroencephalogram with functional connectivity measures.**

**There exists a large variety of functional connectivity measures. In this study, the applicability of six measures for indicating the depth of sedation is compared. The measures compared can be divided into two classes. Information theoretic measures are normalized symbolic transfer entropy, standardized permutation mutual information, and phase lag entropy. Measures based on classic signal analysis are weighted phase lag index, phase-amplitude coupling, and amplitude envelope correlation.**

**The data set used in the study contains the information that the amount of anaesthetic agent in the blood does not always correlate with the state of consciousness. Normalized symbolic transfer entropy and amplitude envelope correlation indicate clearly the amount of anaesthetic agent in the blood, but do not indicate the actual state of consciousness. Standardized permutation mutual information and especially weighted phase lag index indicate quite clearly the actual state of consciousness during sedation.**

**The results tell that it is possible that a measure that seems to measure the state of consciousness of an average person well, is not actually able to differentiate the amount of anaesthetic agent in the blood from the actual state of consciousness. Weighted phase lag index has been noticed in the literature to indicate poorly the depth of anaesthesia. Therefore, the results of this study tell, that a measure that indicates the depth of anaesthesia poorly might indicate the depth of sedation quite well.**

**Keywords: standardized permutation mutual information, weighted phase lag index, state of consciousness, electroencephalogram, anaesthesia, comparison.**

# SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ

ABSTRACT

SISÄLLYSLUETTELO

ALKULAUSE

LYHENTEIDEN JA MERKKIEN SELITYKSET

1. JOHDANTO .....	9
2. AIVOJEN ANATOMIA JA FYSIOLOGIA .....	11
2.1. Aivojen rakenne .....	11
2.2. Tietoisuuden tiloja .....	11
2.3. Anesteettisia aineita .....	12
2.4. Sedaation syvyyden mittareita .....	13
2.5. Valintoja .....	15
3. TOTEUTETUT SEDAATION SYVYYDEN MITTARIT .....	19
3.1. Normalisoitu symbolinen siirtoentropia .....	19
3.2. Standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio .....	23
3.3. Vaihejättöentropia .....	24
3.4. Painotettu vaihejättöindeksi .....	25
3.5. Vaihe-amplitudikytkentä .....	27
3.6. Amplitudien verhoikäyrien korrelaatio .....	28
3.7. Toteutus .....	28
3.8. Vertailu .....	30
4. TULOKSET .....	31
4.1. Aineisto .....	31
4.2. Mittarien toiminta käsin asetetuilla parametreilla .....	32
4.2.1. Henkilöiden osajoukon yksityiskohtaiset tulokset .....	32
4.2.2. Kaikkien henkilöiden yleisemmät tulokset .....	35
4.2.3. Yksinkertaistetut tulokset .....	39
4.3. Mittarien toiminta automaattisesti etsityillä parametreilla .....	41
4.4. Mittarit yksittäin .....	42
4.4.1. Normalisoitu symbolinen siirtoentropia .....	42
4.4.2. Standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio .....	44
4.4.3. Vaihejättöentropia .....	45
4.4.4. Painotettu vaihejättöindeksi .....	46
4.4.5. Vaihe-amplitudikytkentä .....	47
4.4.6. Amplitudien verhoikäyrien korrelaatio .....	47
4.5. Mittarit suhteessa toisiinsa .....	48
5. POHDINTAA .....	51
5.1. Tuloksista .....	51
5.2. Mielenkiintoisia huomioita .....	54
5.3. Ajatuksia työn tekemisestä .....	56
5.4. Rajoitteita .....	57
5.5. Suuntia jatkotutkimuksille .....	63
6. YHTEENVETO .....	64
7. VIITTEET .....	65

## ALKULAUSE

Tämän diplomityön tavoitteena on vertailla aivosähkökäyriin perustuvien toiminnallisen kytkennällisyyden mittarien soveltuvuutta sedaation syvyyden ilmaisemiseen. Työn aihe muodostui kandidaatintutkielmani, joka oli kirjallisuuskatsaus suunnilleen samaan aihealueeseen, perusteella oman kiinnostukseni myötä. Työn tekeminen oli hyvin mielekästä ja mielenkiintoista, vaikka alkuun pääseminen olikin vaikeaa.

Haluan kiittää Remod Oy:tä, jossa tämänkin työn tekemisen aikana pienellä aikaosuudella työskentelyni osaltaan edesauttoi tämän työn valmistumista, tarjoamalla säännöllisesti diplomityön tekemisestä poikkeavaa tekemistä ja ajateltavaa.

Kiitän dosentti Jukka Kortelaista aikanaan kandidaatintutkielmalleni aiheen tarjoamisesta ja tämän mielenkiintoisen aiheen pariin johdattamisestani. Kiitän professori Tapio Seppästä diplomityöni ohjaamisesta ja siihen liittyneistä hyvistä keskusteluista ja neuvoista. Kiitän Kai Noposta työni toisena tarkastajana toimimisesta.

Erityisesti kiitän perhettäni ainaisesta kannustuksesta ja tuesta.

Oulussa 6. kesäkuuta 2022

Risto Salminen

## LYHENTEIDEN JA MERKKIEN SELITYKSET

A1	aivosähkökäyräkanava vasemmassa korvassa
A2	aivosähkökäyräkanava oikeassa korvassa
AEC	amplitudien verhoikäyrien korrelaatio
ApEn	arvioitu entropia
BIS	kaksispektrinen indeksi
C3	aivosähkökäyräkanava keskilohkossa edessä vasemmalla
C4	aivosähkökäyräkanava keskilohkossa edessä oikealla
Cz	aivosähkökäyräkanava keskilohkossa edessä keskellä
DCM	dynaaminen kausaalinen mallinnus
dPLI	suunnattu vaihejättöindeksi
DTF	suunnatut siirtofunktiot
EEG	elektroenkefalogrammi eli aivosähkökäyrä
EMA	kehittyvän kartan menetelmä
ERPCOH	tapahtumaan yhteydessä oleva vaihekoherenssi
ERR	ellipsin sädesuhde
F3	aivosähkökäyräkanava etulohkossa keskellä vasemmalla
F4	aivosähkökäyräkanava etulohkossa keskellä oikealla
F7	aivosähkökäyräkanava etulohkossa vasemmalla
F8	aivosähkökäyräkanava etulohkossa oikealla
Fp1	aivosähkökäyräkanava etulohkon etuosassa vasemmalla
Fp2	aivosähkökäyräkanava etulohkon etuosassa oikealla
Fz	aivosähkökäyräkanava etulohkossa keskellä
GABA	gamma-aminobutyrynen happo
GC	aivojenlaajuinen koherenssi
GC	Grangerin kausaaliteetti
GE	aivojenlaajuinen tehokkuus
MST	pienin laajeneva puu
N1	kevyt perusunen vaihe
N2	keskisyvä perusunen vaihe
N3	syvä perusunen vaihe
NMDA	N-metyyli-D-aspartaatti
NSTE	normalisoitu symbolinen siirtoentropia
O1	aivosähkökäyräkanava takalohkossa vasemmalla
O2	aivosähkökäyräkanava takalohkossa oikealla
P3	aivosähkökäyräkanava keskilohkossa takana vasemmalla
P4	aivosähkökäyräkanava keskilohkossa takana oikealla
PAC	vaihe-amplitudikytkentä
PCI	häirinnän aiheuttaman monimutkaisuuden indeksi
PeEn	permutaatioentropia
PGC	osittainen yleistetty koherenssi
PLE	vaihejättöentropia
PLI	vaihejättöindeksi
PLV	vaihelukkiutuvuus
PSI	potilaan tilan indeksi
PTE	vaihesiirtoentropia
Pz	aivosähkökäyräkanava keskilohkossa takana keskellä

REM	vilkeuni
SAPD	avaruudellinen analyttinen vaihe-ero
SPMI	standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio
STE	symbolinen siirtoentropia
T3	aivosähkökäyräkanava vasemmassa sivulohkossa edessä
T4	aivosähkökäyräkanava oikeassa sivulohkossa edessä
T5	aivosähkökäyräkanava vasemmassa sivulohkossa takana
T6	aivosähkökäyräkanava oikeassa sivulohkossa takana
TE	siirtoentropia
WPLI	painotettu vaihejättöindeksi
wSMI	painotettu symbolinen keskinäinen informaatio

$A$	amplitudi
$\arctan$	arkustangentti
$d$	sulautusulottuvuus
$dx$	derivointi $x$ :n suhteen
$E$	odotusarvo
$e$	luonnollinen luku eli Neperin luku
$H$	Heavisiden askelfunktio
$I$	keskinäinen informaatio
$i$	indeksi
$\text{Im}$	imaginääriosia
$j$	indeksi
$k$	Markovin prosessin järjestysluku
$l$	Markovin prosessin järjestysluku
$\log$	logaritmi
$N$	signaalin ajallisten näytteiden lukumäärä
$n$	diskreetti aikaindeksi
$p_X(x)$	$x$ :n todennäköisyyden tiheysfunktio satunnaismuuttujalle $X$
$p(x)$	$x$ :n todennäköisyyden tiheysfunktio, sama kuin $p_X(x)$
$p(x, y)$	$x$ :n ja $y$ :n yhteinen todennäköisyyden tiheysfunktio
$p(x y)$	$x$ :n todennäköisyyden tiheysfunktio ehdolla $y$
$p.v.$	Cauchyn pääarvo
$q(x)$	$x$ :n todennäköisyyden tiheysfunktio
$\mathbf{R}^d$	$d$ -ulotteinen reaalityöjoukko
$S$	diskreetti satunnaismuuttuja
$s$	diskreetin satunnaismuuttujan realisaatio
$\text{sgn}$	merkkifunktio
$t$	jatkuva aikaindeksi
$u$	siirtoviive
$X$	satunnaismuuttuja
$X$	ristispektri
$x$	satunnaismuuttujan realisaatio
$\mathbf{x}$	vektori muuttujia
$x^T$	vektorin $x$ transpoosi
$x \in \{a, b\}$	$x$ kuuluu joukkoon, joka koostuu alkioista $a$ ja $b$
$x \in [a, b]$	$x$ kuuluu suljetulle välille $a$ :sta $b$ :hen
$\hat{x}$	$x$ :n arvio
$\tilde{x}$	$x$ :n Hilbertin muunnos

$ x $	$x$ :n itseisarvo
$x  y$	$x$ suhteessa $y$ :hyn
$Y$	satunnaisuuttuja
$y$	satunnaisuuttujan realisaatio
$y x$	$y$ ehdolla $x$
$z$	kompleksiarvoinen signaali
$\alpha$	taajuuskaista 8–15 hertsiä
$\beta$	taajuuskaista 12–25 hertsiä
$\gamma$	taajuuskaista yli 25 hertsiä
$\Delta$	erotus
$\delta$	taajuuskaista 0–4 hertsiä
$H$	entropia
$\theta$	taajuuskaista 4–8 hertsiä
$\pi$	ympyrän kehän ja halkaisijan suhde
$\rho$	vaihe-amplitudikytkentä
$\tau$	sulautusviive
$\Phi$	integroitu informaatio
$\phi$	vaihe
$\omega$	taajuus



## 1. JOHDANTO

Tämän työn otsikosta löytyvät kolme kulmakiveä ovat aivosähkökäyrät, toiminnallinen kytkennällisyys ja sedaatio. Aivosähkökäyrät ovat aivoista, joko niiden pinnalta tai sisältä mitattuja sähköisiä signaaleja, joita aivojen neuronit tuottavat toimiessaan [1], [2 s. 121–122], [3], [4], [5 s. 6–12, 34]. Aivosähkökäyristä käytetään englannin kielessä ilmaisua *electroencephalogram* ja lyhennettä *EEG* [1], [2 s. 121–122], [3], [4], [5 s. 34]. Sana on johdettu latinan kielen sanasta *encephalon*, joka tarkoittaa aivoja [6 s. 450]. Englanninkielistä ilmaisua mukaillen suomen kielessä käytetään aivosähkökäyristä myös ilmaisua elektroenkefalogrammi [1].

Aivojen kytkennällisyyttä eli sitä, miten aivojen eri osat ovat yhteydessä toisiinsa, voidaan pyrkiä tunnistamaan aivosähkökäyrien perusteella [1], [7]. Toiminnallisella kytkennällisyydellä, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *functional connectivity* tarkoitetaan aivojen eri alueilla tapahtuvien tapahtumien ajallista korrelaatiota [1], [8], [7]. Toinen yleisesti käytetty kytkennällisyyden käsite, johon tässä tutkimuksessa kuitenkin ei keskitytä, on efektiivinen kytkennällisyys, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *effective connectivity* ja jolla tarkoitetaan abstraktimpaa yhden neuronijärjestelmän vaikutusta toiseen neuronijärjestelmään joko suorasti tai epäsuorasti [1], [7].

Anestesiolla, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *anaesthesia* tai *anesthesia*, tarkoitetaan tapaa vaikuttaa keinotekoisesti tietoisuuden tilaan [1], [9], [10]. Anestesia saadaan aikaan jonkin anesteettisen aineen avulla [1], [9], [11], [10 luku 10], [12]. Anestesiata, jota kutsutaan myös yleiseksi anestesiaksi, käytetään saattamaan potilas tiedottomaksi esimerkiksi leikkauksellisten lääketieteellisten toimenpiteiden ajaksi [1], [11], [10], [12]. Sedaatiolla, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *sedation*, tarkoitetaan sitä anestesian osa-alueetta, jossa kohde on vielä tietoinen [1], [9], [13], [10 luku 32, taulukko 32-12]. Sedaatiota käytetään vastaavasti saattamaan potilas alentuneen tietoisuuden tilaan sellaisten lääketieteellisten toimenpiteiden, jotka eivät vaadi täyttä tiedottomuutta, ajaksi [1], [10 mm. luku 1, 32], [14].

Toistaiseksi tietoisuutta säätelevää mekanismia ei vielä tunneta ja näin ollen anesteettisten aineiden vaikutuksen ilmaiseminen ja sen suhde tietoisuuden tilaan on vielä epäselvää ja siksi kaipaa lisää tutkimista [1], [9], [13], [11], [15], [10 luku 10], [12], [16]. Potilaan turvallisuuden ja mahdollisimman nopean ja hyvän anestesiasta palautumisen kannalta on tärkeää, että potilas on juuri sopivan syvyisessä, eikä liian kevyessä tai liian syvässä anestesiassa koko toimenpiteen ajan [1], [17], [10 mm. luku 26, 54]. Tätä varten pyritään kehittämään mahdollisimman luotettavia aivosähkökäyriin perustuvia anestesian syvyyden mittareita, joita voisi sitten käyttää leikkausten yhteydessä fyysisissä laitteissa, jotka kuvaavat tosiaikaisesti potilaan anestesian syvyyttä [1], [9], [10 luku 26].

Toiminnallisen kytkennällisyyden mittareita, joilla voidaan ilmaista anestesian syvyyttä, on olemassa sängen laaja joukko [1], mutta toistaiseksi niitä on tutkimuskirjallisuudessa vertailtu varsin harvoin. Vastikään on kunnolla vertailtu kahta eri tyyppistä mittaria [18]. Muutama muukin jollain tavalla vertailullinen, vaikkakin monessa tapauksessa pääasiallisesti jonkin yhden, mahdollisesti uuden, mittarin toimivuuden osoittamiseen keskittyvä, tutkimus on tehty [13], [19], [20], [21], [22], [23]. Missään näistä tutkimuksista ei kuitenkaan vertailla mittareita kovin kattavasti.

Käsillä olevan tutkimuksen aiheeksi valikoitui nimenomaan sedaation syvyyden tutkiminen tavanomaisemman anestesian syvyyden tutkimisen sijasta, sillä soveltuva aineistoa on avoimesti saatavilla hyvin niukasti. Noin kymmenen viime vuoden aikana julkaistujen tutkimusten joukosta löytyi ainoastaan yksi tutkimus [13], jonka aineisto [24] oli avoimesti saatavissa. Näin ollen aineiston suhteen ei ollut valinnanvaraa. Onneksi kyseinen aineisto on laadultaan hyvä. Aineisto kuitenkin rajoittui vain sedaation tutkimiseen, mikä selittää käsillä olevan tutkimuksen aiheen laajuuden. Tässä työssä siis tutkitaan sedaatiota, eli anestesian sitä osa-aluetta, jossa kohde on vielä tietoinen.

Sedaation tutkimisella anestesian sijasta on sekä hyviä että huonoja puolia. Yhtäältä sedaatioon keskittyminen voidaan nähdä huonona seikkana, sillä tällöin ei voida tehdä yleisesti anestesiaa koskevia päätelmiä, vaan vain sedaatioon rajoittuvia sellaisia. Toisaalta sedaatioon keskittyminen voidaan nähdä myös hyvänä seikkana, sillä nimenomaan rajoittumalla vain sedaatioon päästään tutkimaan tarkemmin tietoisuuden eri tasoja ja niiden eroja, eikä vain tietoisuuden ja tiedottomuuden eroa, mikä luo omanlaisensa vivahteikkaan näkökulman [14] tavanomaisiin yleiseen anestesiaan ulottuviin tutkimuksiin verrattuna. Toistaiseksi myös anestesian syvyyden mittarien toimivuutta on tutkittu vain harvoin sedaation syvyyden ilmaisemisen näkökulmasta [13], [25], [26], [27], [28], [29], [14].

Käsillä olevan tutkimuksen tavoitteena on toteuttaa ja vertailla toiminnallisen kytkennällisyyden mittareita, jotka ilmaisevat sedaation syvyyttä, käytännössä eli ohjelmoimalla. Tutkimuksessa käytetään yhtä aineistoa kaikille mittareille ja muutenkin pyritään käyttämään mittareita mahdollisimman samankaltaisesti ja käytännönläheisesti, kuitenkin mittarien erityispiirteet ja -tarpeet huomioon ottaen. Samantyyllisen tutkimuksen olisi toki voinut toteuttaa kirjallisuuskatsauksen tyyliin ja vertailla kirjallisuudessa esitettyjä tuloksia vaikkapa samoille mittareille kuin tähän tutkimukseen on valittu. Toteuttamalla mittarit itse ja käyttämällä niitä yhdelle ja samalle aineistolle tulokset ovat kuitenkin vertailukelpoisia keskenään, mitä ne eivät ainakaan samalla tavalla olisi olleet edellä mainitun vaihtoehdoisen toteutustavan mukaan toimittaessa.

Periaatteessa tutkimuksen syvällinen tavoite voisi olla jonkun yhden ainoan todella hyvin sedaation syvyyttä ilmaisevan mittarin löytäminen. Tämä ei kuitenkaan ole tämän tutkimuksen tavoite, sillä kuvatulonlaisen mittarin löytäminen vaatisi enemmän resursseja, tietämystä ja osaamista kuin mitä tähän tutkimukseen oli käytettävissä. Tutkimuksen tavoitteena ei myöskään ole kovinkaan laaja tai monimutkainen mittarien vertailu tai tulosten analysointi, koska sellaiseenkaan ei ollut resursseja käytettävissä.

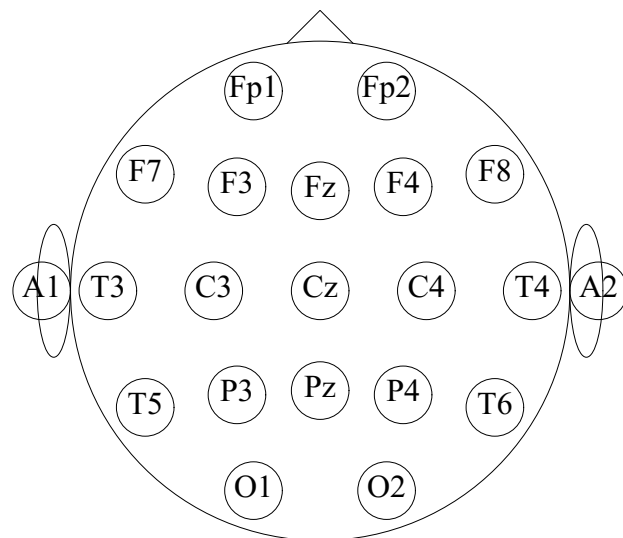
Käsillä olevan tutkimuksen rakenne koostuu siten, että aluksi esitellään lyhyesti aivojen anatomian ja fysiologian tämän tutkimuksen kannalta olennaisimpia käsitteitä ja sedaation syvyyden mittareita sekä esitellään ja perustellaan tässä työssä tehtyjä valintoja. Sitten paneudutaan toteutettaviksi valittujen sedaation syvyyden mittareiden teoriaan ja ominaisuuksiin sekä kerrotaan, miten mittarit toteutettiin ja miten niitä vertaillaan. Tämän jälkeen esitellään sekä mittarien että niiden vertailun antamat tulokset. Lopuksi pohditaan sekä tuloksia että työn tekemisestä heränneitä mietteitä, kerrotaan työn rajoitteista ja esitetään suuntia mahdollisille jatkotutkimuksille.

## 2. AIVOJEN ANATOMIA JA FYSIOLOGIA

### 2.1. Aivojen rakenne

Yleisesti ottaen aivot jaetaan lohkoihin, joita ovat etulohko, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *frontal lobe* ja josta voidaan vielä erottaa etulohkon etuosa, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *prefrontal area*, keskilohko, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *parietal lobe*, sivulohkot, joista englannin kielessä käytetään ilmaisua *temporal lobe* ja takalohko, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *occipital lobe* [30 s. 29, XVII], [6 s. 19], [31 s. 644], [5 s. 37], [32].

Kuvassa 1 on esitetty kansainvälisesti tunnetun 10–20-järjestelmän mukaisesti [33], [5 s. 38] aivosähkökäyräkanavien sijainnit havainnollistettuna yksinkertaisen pään mallin avulla. Kuva on muodostettu kirjoittajan toimesta omakätisesti *pic*-grafiikkaohjelmointikielellä lähteitä [33] ja [5 s. 38] sekä Eeglabin [34] kanavien paikat kuvaavaa toiminnallisuutta hyödyntäen. Kuten edellä esitettyjen englanninkielisten aivojen alueiden nimitysten avulla voidaan päätellä ja kuvasta havaita, Fp1 ja Fp2 ovat etulohkon etuosassa, F3, F4, F7, F8 ja Fz etulohkossa, C3, C4, Cz, P3, P4 ja Pz keskilohkossa, T3, T4, T5 ja T6 sivulohkoissa ja O1 ja O2 takalohkossa. Lisäksi A1 ja A2 sijaitsevat korvien luona.



Kuva 1. Aivosähkökäyräkanavat 10–20-järjestelmän mukaan.

### 2.2. Tietoisuuden tiloja

Yleisen käsityksen mukaan aivot säätelevät tietoisuutta [1], [9], [11]. Samoin yleisen käsityksen mukaan ihmiselle tavanomaisissa olosuhteissa luontaisista tietoisuuden tiloista hereilläolo on enimmänsä tietoisuuden tila [1], [15], [35], [21], [36], [37], [38], [39]. Vastaavasti ihmiselle luontaisia vähentyneen tietoisuuden tiloja ovat unen eri vaiheet [1], [36], [37], [38], joista hieman vähentyneen tietoisuuden tiloja ovat N1- ja vilkeuni ja enemmän vähentyneen tietoisuuden tiloja N2- ja N3-uni [36], [38]. Vilkeuni tarkoittaa unta, jossa silmät liikkuvat vilkkaasti ja josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *rapid eye movement* ja lyhennettä *REM* [1],

[15], [36], [38]. N1-, N2- ja N3-uni ovat perusunen eli muun kuin vilkeunen, mistä englannin kielessä käytetään ilmaisua *non-rapid eye movement* ja lyhennettä *NREM*, johon nämä vaiheiden lyhenteet viittaavat, eri vaiheita kevyimmästä syvimpään [1], [36], [38].

Tietoisuuden tilaa voidaan muuttaa myös keinotekoisesti anestesian eli erilaisten anesteettisten aineiden avulla [1], [9], [11], [10], [12]. Sedaatiolla tarkoitetaan keinotekoisesti aikaansaattua vähentyneen tietoisuuden tilaa [1], [9], [13], [10 luku 32, taulukko 32-12], joka voidaan jakaa esimerkiksi kevyeen ja kohtalaiseen sedaatioon [13], [19], [40]. Yleisellä anestesiolla tarkoitetaan tilaa, jossa kohde ei enää ole tietoinen, ainakaan niin, että sitä voidaan ulkopuolelta havaita [1], [9], [11], [10 luku 10], [12] Sedaation ja yleisen anestesian eli yleisesti käsitettynä tietoisuuden, vaikka vähäisenkin, ja tiedottomuuden rajaa kutsutaan kriittiseksi pisteeksi [1], [21]. Unen ja anestesian tietyn syvyisillä tiloilla on todettu olevan sekä samoja ominaisuuksia [41], [36], [42], [43], [38] että eroavia ominaisuuksia [41], [12], [44].

Luonnollisen unen ja keinotekoisesti aikaansaadun sedaation ja yleisen anestesian lisäksi aivot voivat olla myös tilassa, jota kutsutaan piilotetun tietoisuuden tilaksi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *minimally conscious state* ja lyhennettä *MCS*, vasteettoman hereilläolon tilaksi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *unresponsive wakefulness syndrome* ja lyhennettä *UWS*, tai vegetatiiviseksi tilaksi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *vegetative state* ja lyhennettä *VS* ja jota on käsitelty esimerkiksi tutkimuksissa [1], [45], [46], [47], [48], [21], [49], [42], [50], [39].

### 2.3. Anesteettisia aineita

Anesteettiset aineet voidaan pääosin jakaa verisuoneen annettaviin ja hengitettäviin aineisiin [10 luku 11, 18, 19]. Varsin usein käytetty verisuoneen annettava anesteettinen aine on propofoli, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *propofol* [1], [10 luku 1, 19]. Se vaikuttaa aivoihin pääasiallisesti gamma-aminobutyryrisen hapon, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *gamma-aminobutyric acid* ja lyhennettä *GABA*, vastaanotinten kautta [1], [10 luku 19], [38]. Toinen verisuoneen annettava aine on ketamiini, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *ketamine* [1], [10 luku 1, 19]. Se vaikuttaa pääasiallisesti N-metyyli-D-aspartaattivastaanotinten, joista englannin kielessä käytetään ilmaisua *N-methyl-D-aspartate receptor* ja lyhennettä *NMDA*, kautta [1], [10 luku 19], [38]. Kolmas verisuoneen annettava aine on midatsolaami, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *midazolam* [1], [10 luku 19]. Sitä voi antaa kohteelle myös monella muulla tavalla [10 luku 19]. Se vaikuttaa pääasiallisesti gamma-aminobutyryrisen hapon vastaanotinten kautta [1], [10 luku 19]. Neljäs verisuoneen annettava aine on deksmedetomidini, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *dexmedetomidine* [10 luku 19]. Se vaikuttaa pääasiallisesti  $\alpha_2$ -adrenovastaanotinten kautta [10 luku 19], [38].

Yksi hengitettävä aine on sevofluraani, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *sevoflurane* [1], [10 luku 18]. Se vaikuttaa pääasiallisesti gamma-aminobutyryrisen hapon vastaanotinten kautta [1], [51], [38]. Toinen hengitettävä aine on isofluraani, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *isoflurane* [1], [10 luku 1, 18]. Se vaikuttaa pääasiallisesti gamma-aminobutyryrisen hapon vastaanotinten kautta [10 luku 10], [38]. Kolmas hengitettävä aine on dityppioksidi eli ilokaasu, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *nitrous oxide* [1], [10 luku 1,

18]. Se vaikuttaa pääasiallisesti N-metyyli-D-aspartaattivastaanotinten kautta [1], [10 luku 10].

Varsinaisten anesteettisten aineiden lisäksi anestesian saavuttamiseen ja ylläpitämiseen tarvitaan muitakin aineita [1], [10 luku 11]. Lihasten rentouttamiseksi voidaan käyttää esimerkiksi rokuroniumia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *rocuronium* [1], [10 luku 21], sukkinyylikoliinia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *succinylcholine* [1], [10 luku 21], sisatracuriumia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *cisatracurium* [1], [10 luku 21] ja pankuroniumia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *pancuronium* [1], [10 luku 21]. Rauhoittamiseksi voidaan käyttää esimerkiksi midatsolaamia, jota voidaan käyttää jo mainitusti varsinaisena anesteettisena aineenakin [10 luku 31]. Pahoinvoinnin estämiseksi voidaan käyttää esimerkiksi ondansetronia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *ondansetron* [1], [10 luku 20].

Eri anesteettiset aineet siis vaikuttavat eri tavoin aivoihin ja sitä kautta tietoisuuden tilaan [9], [52], [11], [38]. Näin ollen aivojen toiminnallisessa kytkennällisyydessä tapahtuvat muutokset saattavatkin olla anesteettisen aineen aiheuttamia eivätkä suoraan tietoisuuden tilan muutoksen aiheuttamia [9], [11], [12], [16]. Käytännön kannalta ei tosin välttämättä ole väliä, että mitataanko nimenomaan aivojen vai anesteettisen aineen aiheuttamia muutoksia toiminnallisessa kytkennällisyydessä, kunhan muutoksista vain voidaan päätellä tietoisuuden tilasta ja sen muutoksista oikeansuuntaisia seikkoja [11]. Tämän myötä myös voi olla, että jokin anestesian syvyyden mittari toimii hyvin vain tietyn anesteettisen aineen kanssa, koska se mittaa juuri kyseisen aineen aiheuttamia muutoksia aivoissa [9], [52], [11].

#### 2.4. Sedaation syvyyden mittareita

Tässä työssä keskitytään mittaamaan sedaation syvyyttä toiminnallisen kytkennällisyyden mittareilla, koska niitä käytetään yleisesti siihen tarkoitukseen ja aihetta tutkitaan paljon, kuten pian käy ilmeiseksi. Yleisesti ottaen tosin pyritään tunnistamaan anestesian syvyyttä, mikä lienee helpompi tehtävä kuin anestesiaa vähemmän tietoisesta tilasta eroavien sedaation tilojen tunnistaminen.

Viime aikoina on käytetty laajaa joukkoa mittareita toiminnallisen kytkennällisyyden mittaamiseksi ja ilmaisemiseksi [1]. Yleisesti ottaen mittarit voidaan jakaa sekä tieteellisiin eli avoimen matemaattisiin sekä teknologisiin eli kaupallisiin mittareihin. Tieteelliset mittarit voidaan jaotella graafiteoreettisiin, informaatioteoreettisiin, kausaaliteettiin perustuviin ja perinteiseen signaalianalyysiin perustuviin mittareihin [1]. Kaupallisten mittareiden tarkka toiminta on yleensä liikesalaisuus, joten niitä ei oikein voi jaotella sen tarkemmin toimintaperiaatteiden mukaisesti.

Graafiteoria perustuu Leonhard Eulerin pohdintaan solmujen ja yhteyksien muodostamien verkkojen toiminnasta [53]. Graafiteoreettisia mittareita ovat muun muassa pienimmän laajenevan puun menetelmä, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *minimum spanning tree* ja lyhennettä *MST* [1], [53], [54], [29]; kytkennällisyysmatriisi [1], josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *connection matrix* [55], [53] tai *connectivity matrix* [13], [54], [49] tai samaa tarkoittava viereisyysmatriisi [1], josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *adjacency matrix* [55], [56], [35], [36], [50] tai *adjacent matrix* [57] ja sen raja-arvoistaminen [13],

[56], [35], [47], [58], [57], [36], [49], [50]; modulaarisuus, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *modularity* [1], [59], [56], [35], [47], [60], [58], [49]; kompleksisuus, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *complexity* [1], [58], [16], [50], [61] ja jota mitataan muun muassa todellisuudessa informaatioteoreettisen Lempelin ja Zivin kompleksisuuden [62], [63], [64], [65], [66], [67], [16], [61], informaatioteoreettisen verkon solmujen asteiden jakaumasta lasketun Shannonin entropian avulla muodostetun kompleksisuuden [58] ja fraktaaliluotteisuuden [50] avulla; aivojenlaajuinen tehokkuus, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *global efficiency* ja lyhennettä *GE* [1], [55], [68], [56], [26], [35], [69], [70]; paikallinen tehokkuus, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *local efficiency* [55], [26], [47], [49], [69], [14], [70]; aivojenlaajuinen koherenssi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *global coherence* ja lyhennettä *GC* [68]; dynaamisten verkon taustaluiden menetelmä, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *dynamic network backbones* [1], [71]; rikaskerhoilmiö, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *rich-club effect* [1], [59], [72], [73]; keskimääräinen polun pituus, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *average path length* [1], [55], [59], [56], [35] ja jota voidaan nimittää myös ominaiseksi polun pituudeksi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *characteristic path length* [1], [13], [49], [69], [14], [70]; klusterointikerroin, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *clustering coefficient* [1], [59], [56], [35], [49], [69], [14], [70]; pienimaaailmaisuus, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *small-worldness* [1], [13], [26]; osallisuuserroin, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *participation coefficient* [1], [47]; ja modulaarinen levittäytymä, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *modular span* [1], [47], [49].

Informaatioteoria perustuu Claude Shannonin vuonna 1948 julkaisemaan viestinnän matemaattiseen teoriaan [74], [75]. Informaatioteoreettisia mittareita ovat muun muassa arvioitu entropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *approximate entropy* ja lyhennettä *ApEn* [1], [19]; permutaatioentropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *permutation entropy* ja lyhennettä *PeEn* [1], [76], [77], [19]; siirtoentropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *transfer entropy* ja lyhennettä *TE* [78], [44]; symbolinen siirtoentropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *symbolic transfer entropy* ja lyhennettä *STE* [1], [79], [80], [76], [81], [77], [82], [44]; normalisoitu symbolinen siirtoentropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *normalized symbolic transfer entropy* ja lyhennettä *NSTE* [1], [81], [15], [82], [16]; vaihejättöentropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *phase lag entropy* ja lyhennettä *PLE* [1], [19], [21], [22]; vaihesiirtoentropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *phase transfer entropy* ja lyhennettä *PTE* [1], [54]; yhteysentropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *connection entropy* [1], [53]; keskimääräisen integroidun informaation arviointi, missä integroidusta informaatiosta käytetään englannin kielessä ilmaisua *integrated information* ja symbolia  $\Phi$  [1], [60]; painotettu symbolinen keskinäinen informaatio, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *weighted symbolic mutual information* ja lyhennettä *wSMI* [83], [42]; standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *standardized permutation mutual information* ja lyhennettä *SPMI* [1], [20]; osittainen yleistetty koherenssi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *partial generalized coherence* ja lyhennettä *PGC* [84]; ja häirinnän aiheuttaman monimutkaisuuden indeksi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *perturbational complexity index* ja lyhennettä *PCI* [85], [66], [86].

Kausaliteetti eli syiden ja seurausten suhde perustuu Clive Grangerin vuonna 1969 esittämään määritelmään [87]. Kausaliteetin periaatteeseen perustuvia mittareita ovat muun muassa Grangerin kausaliteetti, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *Granger causality* ja lyhennettä *GC* [1], [87], [88], [89], [90], [25], [40], [91]; suunnatut siirtofunktiot, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *directed transfer functions* ja lyhennettä *DTF* [1], [92], [93], [94]; ja dynaaminen kausaalinen mallinnus, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *dynamic causal modelling* ja lyhennettä *DCM* [1], [95], [93], [96].

Perinteinen signaalianalyysi perustuu jatkuvasta signaalista otettujen näytteiden vaiheiden ja amplitudien tarkastelemiseen [18]. Perinteiseen signaalianalyysiin perustuvia mittareita ovat muun muassa vaihejättöindeksi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *phase lag index* ja lyhennettä *PLI* [1], [97], [59], [56], [25], [19], [35], [54], [21], [83], [29]; suunnattu vaihejättöindeksi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *directed phase lag index* ja lyhennettä *dPLI* [1], [98], [59], [99], [49], [100]; painotettu vaihejättöindeksi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *weighted phase lag index* ja lyhennettä *WPLI* [1], [101], [56], [26], [99], [60], [57], [83], [36], [49], [100], [102], [18], [61], [103]; korrelaatio tai ristikorrelaatio, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *correlation* tai *cross-correlation* [1], [104], [76], [20], [39]; koherenssi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *coherence* sekä *coherency*, jotka tarkalleen ottaen ovat hieman eri asioita [1], [92], [105], [15], [82], [20], [106], [16], [91], [70], [84]; jättövaihekoherenssi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *lagged phase coherence* [14]; tapahtumaan yhteydessä oleva vaihekoherenssi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *event-related phase coherence* ja lyhennettä *ERPCOH* [1], [28]; vaihe-amplitudikytkentä, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *phase-amplitude coupling* ja lyhennettä *PAC* [1], [107], [108], [13], [109], [110]; vaihelukkiutuvuus, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *phase locking value* ja lyhennettä *PLV* [1], [71], [20], [42]; avaruudellinen analyttinen vaihe-ero, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *spatial analytic phase difference* ja lyhennettä *SAPD* [1], [41], [88]; kehittyvän kartan menetelmä, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *evolutional map approach* ja lyhennettä *EMA* [1], [80]; aikaviivästetty sovittaminen, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *embedding* [1], [111], [112]; ellipsin sädesuhde, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *ellipse radius ratio* ja lyhennettä *ERR* [1], [112]; ja amplitudien verhoikärien korrelaatio, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *amplitude envelope correlation* ja lyhennettä *AEC* [18].

Kaupallisista mittareista ilmeisen usein käytetty on kaksispektrinen indeksi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *bispectral index* ja lyhennettä *BIS* [17], [13], [10 luku 26], [26], [19], [20], [106], [22], [42], [94], [23]. Toinen kaupallinen mittari on SedLine-monitorin tarjoama potilaan tilan indeksi, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *patient state index* ja lyhennettä *PSI* [10 luku 26], [23].

## 2.5. Valintoja

Kuten on havaittavissa, toiminnallista kytkennällisyyttä mittaavia menetelmiä on sangen runsaslukuinen joukko. Näin ollen ei ole järkevää eikä mielekästä ottaa kaikkia niistä mukaan vertailuun. Niinpä on tehtävä valintoja.

Yksi olennainen valinta on, että käytetäänkö koko pinta-alallista erottelukykä ja kattavuutta, eli koko pään alueelta kerättyjen aivosähkökäyräkanavien aineistoa hyödyksi vai hyödynnetäänkö yleistä ymmärtämystä, että aivojen etu- ja keskilohkojen välinen kytkennällisyys eli eteenpäin- ja taaksepäinkytkentä ilmaisee parhaiten tietoisuuden tilaa [1], [113], [80], [114], [76], [81], [52], [115], [46], [15], [25], [19], [95], ja toisaalta myös sekä etulohkon etuosan ja muun etulohkon välinen kytkentä [100], [19], [22] että etulohkon ja sivulohkojen välinen kytkentä [20] ilmaisevat tietoisuuden tilaa hyvin, jolloin riittää kahden elektrodin aineiston käyttäminen [1], [20], [22]. Ensimmäinen vaihtoehto soveltuu parhaiten käytettäväksi silloin, kun pyritään ylipäänsä selvittämään aivojen toimintaa [1], [20], [14], [13], [16], [36], mihin luokkaan kuuluu oikeastaan suurin osa julkaistuista tutkimuksista, joten niitä ei kannata tähän luetella, ja myös silloin, kun halutaan varmentaa jonkin mittarin toimivuutta [1], [20], [19], [22], [85], [94]. Toinen vaihtoehto taas on järkevä silloin, kun pyritään selvittämään mittarien toimivuutta todellisessa lääketieteellisessä toimintatilanteessa, sillä käytännön lääketieteellisten toimenpiteiden kanssa ei aina ole kovin käytännöllistä tai edes mahdollista käyttää koko pään kattavaa elektroenkefalogrammihattua [1], [10 luku 26], [19], [20], [22], [23].

Periaatteessa on mahdollista valita kumpi tahansa edellä esitetyistä vaihtoehdoista. On kuitenkin otettava huomioon myös toinen seikka, joka antaa sangen vahvan viitteen siitä, että kumpi vaihtoehdoista olisi hyvä valita. Tämä seikka on käytettävä aineisto ja sen esikäsittely. Esikäsittelyllä tarkoitetaan muun muassa erilaisia häiriöitä sisältävien elektroenkefalogrammikanavien huomiotta jättämistä tai hienovaraisempaa häiriöiden poistamista jollain tavalla suodattamalla tai käsityönä valikoimalla [1], [5 s. 91–231], [94].

Jos aineisto kerätään tutkimuksen yhteydessä tai käytetään jotain muuta niinsanotusti raakaa aineistoa, on mahdollista vielä valita kumpi tahansa vaihtoehdoista. Jos halutaan tosiaikaista tietoa tietoisuuden tilasta lääketieteellisen toimenpiteen aikana, ei aineiston monimutkainen ja usein ihmisen käsityötäkin vaativa esikäsittely ole mahdollista [94]. Niinpä hyvän tosiaikaisen mittarin tulisi toimia suoraan raa'an, esikäsittelemättömän aineiston kanssa [94]. Tällöin mittarien toimivuutta siis tulisi kokeilla ja verrata esikäsittelemättömän aineiston avulla [94]. Aivojen toiminnan ymmärtämistä tavoiteltaessa toisaalta kannattaa käyttää esikäsiteltyä aineistoa, sillä silloin mittauksessa syntyneet häiriöt eivät ainakaan hankaloita mittarien toimintaa [94], vaikka toisaalta tällöinkään mittarit eivät välttämättä varsinaisesti mittaa todellista kytkennällisyyttä [94].

Käsillä olevan tutkimuksen tapauksessa kuitenkin aineistoksi oli käytännössä pakko valita sellainen aineisto, joka oli valmiiksi esikäsitelty [13], [24]. Näin ollen on edellä mainituin perustein parasta valita lähestymistavaksi koko aivojen alueelta kerätyn aineiston hyödyntäminen. Tällöin tutkimuksen tulokset eivät suoraan kerro parasta tosiaikaista sedaation syvyyden mittaria, mutta tutkimuksessa käytettyjä vertailumenetelmiä ja sen tuloksia voitaneen kuitenkin hyödyntää tällaisen mittarin etsimisessä.

Tämän valinnan ansiosta on mahdollista valita vertailtavat mittarit varsin vapaasti. Valituiksi tulivat normalisoitu symbolinen siirtoentropia [66], standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio [20], vaihejättöentropia [19], painotettu vaihejättöindeksi [101], vaihe-amplitudikytkentä [107] ja amplitudien verhoikäyrien korrelaatio [18]. Tutkimuksen ulkopuolelle jääneistä mittareista erityisesti mielenkiintoisina mainittakoon viivesulauttamisen avulla aikaansaatuisten sulautusratojen muodostamien ellipsien sädesuhteisiin perustuva menetelmä [112] sekä



kytkennällisyysverkon dynaamisten taustaluiden menetelmä [71], joka vaikutti sekä kohtalaisen monimutkaiselta toteutettavaksi että oli kehittäjiensäkin havaintojen mukaan laskennallisesti varsin raskas ja hidas mittari. Seuraavaksi esitetään joitain yleisiä perusteluja valittujen mittareiden mukaan ottamiselle. Tarkempia perusteluja kunkin mittarin mukaan ottamiselle esimerkiksi muunnelmiensa joukosta esitetään tarvittaessa kunkin mittarin tarkemman esittelyn yhteydessä seuraavassa kappaleessa.

Normalisoitu symbolinen siirtoentropia [1], [66] otettiin mukaan, koska sitä [81], [15], [82], [16] ja sekä symbolista siirtoentropiaa [79], [80], [76], [81], [77], [82], [44] että siirtoentropiaa [78], [44], joihin mittari perustuu, on käytetty kohtalaisen useasti tutkimuksissa. Siirtoentropialla on jo hyvin historiaa takanaan ja sitä on aiemmin käsitelty etenkin teoreettisessa mielessä sangen usein, muun muassa tutkimuksissa [78], [116], [117], [65], [118], [119], [120], [121], [122], [123], [124], [125], [126], [66], mutta viime aikoina sitä ei juuri ole käytetty, vaan on siirrytty symbolisen muunnelmansa käyttämiseen etenkin kokeellisissa tutkimuksissa [80], [76], [77], [81], [115]. Standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio otettiin mukaan, koska se on hyvin uusi ja ilmeisen toimiva mittari [1], [20]. Vaihejättöentropia otettiin mukaan, koska sekin on hyvin uusi, ilmeisen toimiva ja nimenomaan anestesian syvyyden mittaamiseen kehitetty mittari [1], [19] ja sen toimivuutta on tutkittu jo muidenkin kuin kehittäjiensä toimesta [21], [22]. Edellämainitut kolme mittaria perustuvat informaatioteoriaan, joten ne ovat teoriassa varsin samankaltaisia, mutta kuitenkin kukin omanlaisiaan. Onkin mielenkiintoista verrata saman teoriapohjan omaavia mittareita ja nähdä, miten ne eroavat toisistaan ja onko niillä jotain yhtäläisyyksiä. Kirjallisuudessa ei ilmeisesti ole aiemmin erityisemmin vertailtu informaatioteoreettisia mittareita, joten sikäläkin on mielekästä ottaa mukaan useampia sellaisia mittareita, vaikka toisaalta ne lienevätkin melko samankaltaisia.

Painotettu vaihejättöindeksi [1], [101] otettiin mukaan, koska sitä on käytetty kohtalaisen useasti [56], [26], [99], [60], [57], [83], [36], [49], [100], [102], [18], [61], [103]. Sitä on myös käytetty sekä tutkimuksessa, josta tämän tutkimuksen aineisto on peräisin [13] että varsin tuoreessa mittarien vertailututkimuksessa [18], joten on mahdollista vertailla näiden tutkimuksien ja käsillä olevan tutkimuksen tuloksia. Vaihe-amplitudikytkentä [1], [107], [108], [13], [109], [110] otettiin mukaan, koska se ikään kuin yhdistää vaiheesta ja amplitudista saatavaa tietoa. Sitä on myös käytetty tutkimuksessa, josta tämän tutkimuksen aineisto on peräisin [13], joten painotetun vaihejättöindeksin tavoin molempien mittareiden tuloksia on mielekästä verrata oikeaan samaan aineistoa käyttäneeseen tutkimukseen. Amplitudien verhoikäyrien korrelaatio [18] otettiin mukaan, koska se on yksinkertainen ja perinteinenkin signaalien samankaltaisuuden tai kytkennällisyyden mittari. Sitä on myös käytetty edellä mainitussa tuoreessa mittarien vertailututkimuksessa, joten senkin osalta on mahdollista vertailla kyseisen tutkimuksen ja tämän tutkimuksen tuloksia. Edellämainitut kolme mittaria perustuvat perinteiseen signaalianalyysiin ja jo mainitusti edustavat sekä signaalin vaiheesta, amplitudista että niiden yhdistelmästä saatavaa tietoa kytkennällisyydestä.

Mittareita valittiin mukaan siis yhteensä kuusi kappaletta. Määrä on tavallaan hiukan vähäinen, sillä mitä enemmän mittareita olisi ollut mukana, sitä kattavampi vertailusta olisi tullut, ja tavallaan mittarit nyt jakautuvat kahteen varsin tavanomaiseen ryhmään, joiden sisällä mittarit ovat kohtalaisen lähellä toisiaan, vaikka kuitenkin selkeästi toisistaan eroavia. Näin valiten työn laajuus myös pysyi

kohtuullisena. Toisaalta määrä on suurempi kuin vertailukohtana toimivassa tuoreessa vertailututkimuksessa [18] ja ylipäänsä tämä tutkimus on sentään vertailututkimus, sillä varsinaisia sellaisia ei edellä mainitun lisäksi juuri ole tehty.

Mittareista ainoastaan normalisoitu symbolinen siirtoentropia mittaa suunnattua kytkennällisyyttä. Muut mittaavat suuntaamatonta eli kahden signaalin välillä molempiin suuntiin tapahtuvaa kytkennällisyyttä. Käytännöllisyyden vuoksi mittarien vertailemiseksi täytyy suunnattu kytkennällisyys jotenkin typistää suuntaamatomaksi, mikä kuitenkin vaikuttanee mittarin toimivuuteen jossain määrin, tai sitten ottaa mukaan vain yhden suunnan arvot, jos näin saadaan hyviä tuloksia.

### 3. TOTEUTETUT SEDAATION SYVYYDEN MITTARIT

#### 3.1. Normalisoitu symbolinen siirtoentropia

Siirtoentropia on parametrivapaa informaatioteoriaan perustuva kausaliteetin mittari [78], [127], [79], [123]. Kausaliteetti tarkoittaa syiden ja seurausten suhteita [87], [127], [121], [123]. Ensimmäisen laskennallisesti mitattavissa olevan kausaliteetin määritelmän [127], [128], [121], [123], [126] esitti Norbert Wiener vuonna 1956 [129]. Nykyään Wienerin määritelmää kausaliteetista kutsutaan Wienerin, Akaiken, Grangerin ja Schwederin vaikutukseksi [121]. Wienerin kausaliteettia täsmällisemmän määritelmän kausaliteetille [127], [128], [121], [123] esitti Clive Granger vuonna 1969 [87]. Grangerin kausaliteetti määritellään niin, että prosessi  $X$  aiheuttaa toisen prosessin  $Y$ , jos  $Y$ :n tulevaisuutta voidaan ennustaa paremmin hyödyntämällä  $X$ :n ja  $Y$ :n menneisyyttä kuin vain  $Y$ :n menneisyyttä [127], [128], [130], [88], [90].

Informaatioteoria perustuu Claude Shannonin vuonna 1948 julkaisemaan viestinnän matemaattiseen teoriaan [74], [75]. Se käsittelee mahdollisesti kohinaisen kanavan kykyä siirtää symboleista koostuvia viestejä [74].

Entropia mittaa sitä epävarmuuden vähenemistä, mikä saavutetaan, kun todella mitataan satunnaismuuttujan arvo [123]. Olkoon  $X$  satunnaisvektori joukossa  $\mathbf{R}^d$  ja jolla on todennäköisyyden tiheysfunktio  $p(x)$  [127]. Tällöin jatkuvan satunnaismuuttujan entropia, eli differentiaalinen entropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *differential entropy*, on

$$H(X) = - \int p(x) \log p(x) dx \quad (1)$$

[131], [127], missä  $\log$  voi olla luonnollinen logaritmi [127], jolloin informaatio ilmaistaan luonnollisina yksikköinä [131], binäärinen eli kaksikantainen logaritmi [131], jolloin informaatio ilmaistaan bitteinä [131] tai tietysti aivan minkä vain kantainen logaritmi [131].

Olkoon  $S$  diskreetti satunnaismuuttuja, jonka mahdollisia arvoja ovat  $s_0, \dots, s_{N-1}$ , joista jokaisen todennäköisyys on  $p(s_i)$ ,  $i = 0, \dots, N-1$  [127]. Tällöin diskreetin satunnaismuuttujan entropia, joka on muunneltava differentiaalisesta eli jatkuvan satunnaismuuttujan entropiasta, eli yleisesti vain entropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *entropy*, on

$$H(S) = - \sum_{i=0}^{N-1} p(s_i) \log p(s_i) \quad (2)$$

[78], [131], [127].

Yhteinen entropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *joint entropy*, kahdelle diskreetille satunnaismuuttujalle  $X$  ja  $Y$  on

$$H(X, Y) = - \sum_{i=0}^{N_X-1} \sum_{j=0}^{N_Y-1} p(x_i, y_j) \log p(x_i, y_j) \quad (3)$$

[131], [127]. Ehdollinen entropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *conditional entropy*, on

$$H(Y|X) = - \sum_{i=0}^{N_X-1} \sum_{j=0}^{N_Y-1} p(x_i, y_j) \log p(y_j | x_i) \quad (4)$$

[131], [127]. Yhteinen entropia toisella tavalla eli ehdollisen entropian avulla ilmaistuna on

$$H(X, Y) = H(X) + H(Y|X) \quad (5)$$

[131], [127].

Keskinäinen informaatio, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *mutual information*, kahden satunnaismuuttujan  $X$  ja  $Y$  välillä on

$$I(X; Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y) \quad (6)$$

[131], [127]. Keskinäinen informaatio kuvaa yhteen muuttujaan liittyvän epävarmuuden vähenemistä toisen muuttujan tietämisen ansiosta [127], [123]. Toisin sanoen, keskinäinen informaatio kuvaa kahden signaalin jakaman yhteisen informaation määrää [123]. Ehdollinen keskinäinen informaatio, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *conditional mutual information*, kahden satunnaismuuttujan  $X$  ja  $Y$  välillä, kun tiedetään  $Z$ , on

$$I(X; Y|Z) = H(X|Z) + H(Y|Z) - H(X, Y|Z) \quad (7)$$

[131], [127].

Kullbackin ja Leiblerin etäisyys, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *Kullback-Leibler distance* [131] ja josta käytetään myös ilmaisua Kullbackin ja Leiblerin eroavuus, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *Kullback-Leibler divergence* [127], Kullbackin ja Leiblerin entropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *Kullback-Leibler entropy* [79], Kullbackin entropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *Kullback entropy* [78], suhteellinen entropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *relative entropy* [131], [127] tai ristientropia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *cross-entropy* [131], [127], kahden todennäköisyysjakauman  $p(x)$  ja  $q(x)$  välillä on

$$K(p||q) = \sum_{i=0}^{N-1} p(x_i) \log \frac{p(x_i)}{q(x_i)} \quad (8)$$

[78], [131], [127]. Keskinäinen informaatio Kullbackin ja Leiblerin etäisyyden avulla ilmaistuna on

$$I(X; Y) = \sum_{i=0}^{N_X-1} \sum_{j=0}^{N_Y-1} p(x_i, y_j) \log \frac{p(x_i, y_j)}{p(x_i)p(y_j)} \quad (9)$$

[78], [131], [127], [20].

Yleistetty Markovin ominaisuus, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *generalized Markov property*, on

$$p(y_{n+1} | \mathbf{y}_n^{(l)}, \mathbf{x}_n^{(k)}) = p(y_{n+1} | \mathbf{y}_n^{(l)}), \quad (10)$$

missä  $\mathbf{x}_n^{(k)} = [x_n, \dots, x_{n-k+1}]^T$ ,  $\mathbf{y}_n^{(l)} = [y_n, \dots, y_{n-l+1}]^T$  ja  $k$  ja  $l$  ovat Markovin prosessien  $X$  ja  $Y$  järjestyslukuja, ja joka pätee silloin, kun  $X$  ja  $Y$  ovat toisistaan riippumattomat [78], [127], [123]

Siirtoentropian laskemiseksi täytyy signaalin näytteistä koostuva aikasarja

$$\mathbf{x} = [x(0), x(1), \dots, x(N-1)]^T \quad (11)$$

muuntaa mahdollisesti hyvin moniulotteisen tila-avaruuden radoiksi Takensin viivesulauttamisen kaavan

$$\mathbf{x}_n^{(d)} = [x(n), x(n-\tau), x(n-2\tau), \dots, x(n-(d-1)\tau)]^T \quad (12)$$

mukaisesti [123], [76]. Laskenta riippuu kahdesta parametrasta, sulautusulottuvuudesta  $d$  ja sulautusviiveestä  $\tau$  [123], [76]. Parametrien valintaan on olemassa monia tapoja [123]. Yksi suosittu tapa sulautusviiveen valinnalle on valita se signaalin autokorrelaation hiipumisajan mukaiseksi [123]. Sulautusulottuvuuden valinnassa voi käyttää esimerkiksi Caon kriteeriä [123], [132].

Siirtoentropia arvioi sitä osaa signaalin sisällöstä, joka ei riipu sen omasta menneisyydestä, vaan toisen signaalin menneisyydestä [65]. Siirtoentropian määrittelmä käyttämällä Kullbackin ja Leiblerin etäisyyttä mittaamaan siirtymistodennäköisyyksien eroavuutta yleistetystä Markovin ominaisuudesta on

$$TE_{X \rightarrow Y} = \sum p(y_{n+u}, \mathbf{y}_n^{(d_y)}, \mathbf{x}_n^{(d_x)}) \log \frac{p(y_{n+u} | \mathbf{y}_n^{(d_y)}, \mathbf{x}_n^{(d_x)})}{p(y_{n+u} | \mathbf{y}_n^{(d_y)})} \quad (13)$$

missä summa lasketaan tilojen  $y_{n+u}$ ,  $\mathbf{y}_n^{(d_y)}$  ja  $\mathbf{x}_n^{(d_x)}$  kaikkien mahdollisten arvojen ylitse [79], [133],  $d_x$  ja  $d_y$  ovat sulautusulottuvuuksia,  $\mathbf{x}_n^{(d_x)}$  ja  $\mathbf{y}_n^{(d_y)}$  kaavan (12) mukaan muodostettuja sulautettuja vektoreita,  $u$  siirtoviive ja  $y_{n+u}$   $\mathbf{y}_n^{(d_y)}$ :n tulevaisuudesta siirtoviiveen  $u$  päästä yksinkertaisuuden vuoksi poimittu vain yksi arvo [78], [65], [127], [79], [80], [122], [123], [76], [81]. Tutkimuksen [133] lisämateriaalissa on varsin selkeästi esitetty laskentakaavan syvin olemus.

Siirtoentropia  $X$ :stä  $Y$ :hyn voidaan myös määrittellä  $X$ :n menneisyyden eli  $X_n$ :n ja  $Y$ :n tulevaisuuden eli  $Y_{n+u}$ :n keskinäisenä informaationa, kun  $Y$ :n menneisyys eli  $Y_n$  on jo tiedossa, eli

$$TE_{X \rightarrow Y} = I(Y_{n+u}; X_n | Y_n) = H(Y_{n+u} | Y_n) - H(Y_{n+u} | X_n, Y_n) \quad (14)$$

[65], [80], [76], [81]. Jos  $X$  ja  $Y$  ovat riippumattomat toisistaan,  $TE_{X \rightarrow Y} = 0$  [65].

Siirtoentropia myös esittää sen informaation määrää, joka saadaan tietoon, kun tiedetään lisäksi  $X$ :n menneisyys mallissa, joka kuvaa informaatiota  $Y$ :n menneisyyden ja tulevaisuuden välillä, eli

$$I(Y_{n+u}; X_n, Y_n) = I(Y_{n+u}; Y_n) + TE_{X \rightarrow Y} \quad (15)$$

[65], [81]. Siirtoentropia on oikeastaan ehdollinen keskinäinen informaatio ilmaistuna toisella tavalla [78], [127].

Soveltamalla kaavaa (5) kaavaan (14) saadaan siirtoentropialle muoto

$$TE_{X \rightarrow Y} = H(\mathbf{y}_n^{d_y}, \mathbf{x}_n^{d_x}) - H(y_{n+u}, \mathbf{y}_n^{d_y}, \mathbf{x}_n^{d_x}) + H(y_{n+u}, \mathbf{y}_n^{d_y}) - H(\mathbf{y}_n^{d_y}) \quad (16)$$

[123], [122]. Kaavassa mainitut yhteiset ja marginaaliset todennäköisyysjakaumat pitää arvioida jollain tavalla [123].

Siirtoentropia on yhtenevä Grangerin kausaliteetin kanssa, jos aineisto on Gaussin jakautunut [128], [126]. Koska siirtoentropia informaatioteoreettisen perustansa ansiosta ei ole signaalien käyttäytyvän minkään mallin mukaisesti, se on periaatteessa Grangerin kausaliteettia parempi menetelmä, ainakin signaalien välisten epälineaaristen kytkennällisyyksien havaitsemisessa [123].

Siirtoentropian laskenta voidaan toteuttaa käsin [78], [118], [44] eli käytännössä esimerkiksi Matlabia tai Pythonia käyttäen, mikä pätee yleisesti kaikkiin tässä työssä esiteltäviin mittareihin. Kokonaisuutena siirtoentropian hyödyntäminen kytkennällisyyden analyysissä on kohtalaisen monimutkaista [123], [121], minkä vuoksi työtä helpottamaan on kehitetty Trentool-niminen Matlab työkalupakki [121].

Symbolinen siirtoentropia on siirtoentropian muunnelma, jossa laskenta tapahtuu signaalien arvojen sijasta signaalien arvojen järjestysluvuilla [79], [80], [76], [66]. Sen laskenta tapahtuu siirtoentropian kaavalla, esimerkiksi kaavalla (13), jossa esimerkiksi  $\mathbf{x}_n^{(d)}$  muodostuu kaavan (12) mukaisesti ja missä jokainen elementti  $x(i)$  on korvattu järjestysluvullaan vektorin arvojen joukossa nousevassa järjestyksessä eli  $x(i) \in \{0, 1, \dots, d-1\}$ , kun  $i = 0, 1, \dots, d-1$ , joissa  $d$  on sulautusulottuvuus [79], [80], [66]. Käytännössä kaavaksi muodostuu

$$STE_{X \rightarrow Y} = \sum p(\mathbf{y}_{n+u}^{(d)}, \mathbf{y}_n^{(d)}, \mathbf{x}_n^{(d)}) \log \frac{p(\mathbf{y}_{n+u}^{(d)} | \mathbf{y}_n^{(d)}, \mathbf{x}_n^{(d)})}{p(\mathbf{y}_{n+u}^{(d)} | \mathbf{y}_n^{(d)})} \quad (17)$$

missä summa lasketaan tilojen  $\mathbf{y}_{n+u}^{(d)}$ ,  $\mathbf{y}_n^{(d)}$  ja  $\mathbf{x}_n^{(d)}$  kaikkien mahdollisten arvojen eli permutaatioiden eli symbolien ylitse [115], [66], [133].

Symbolinen siirtoentropia voidaan toteuttaa joko käsin [80], [79], [122], [115] tai LabVIEW-ohjelmalla [76], [77].

Symbolisella siirtoentropialla on teoreettisesti sekä hyviä [80], [122], [81], [66] että huonoja [122], [66] puolia alkuperäiseen siirtoentropiaan verrattuna. Symbolinen muunnelma ei tarvitse todennäköisyyden laskemiseen subjektiivista korin koon valintaa [80], [81], [66], mikä on kriittinen vaihe saada oikein alkuperäisen menetelmän hyvän toiminnan kannalta [66]. Toiseksi, symbolinen muunnelma ei tarvitse edistynyttä todennäköisyyden tiheysfunktion estimaattoria [123], [66]. Kolmanneksi, symbolisessa muunnelmassa käytettäessä vektorien arvojen järjestyslukuja mahdollisten vektoreiden määrä on merkittävästi pienempi kuin alkuperäisessä muunnelmassa eli käytettäessä kaikkia mahdollisia vektorien arvoja, mikä tarkoittaa, että todennäköisyyden arviointi toimii suhteellisen luotettavasti myös hyvin moniulotteisen aineiston kanssa [66]. Symbolisoinnin huono puoli on, että se poistaa merkittävän määrän informaatiota aineistosta, jonka vuoksi informaation siirtyminen voi jäädä huomaamatta [66].

Symbolisen siirtoentropian on todettu käytännössä toimivan ainakin yleisen ymmärryksen mukaisesti [78], [79], [80], [123], [66] ja jopa paremmin kuin tavanomaiset mittarit [66]. Symbolisen siirtoentropian hyvän toiminnan on todettu olevan siirtoentropiaa riippuvampi sulauttamisulottuvuuden valinnasta [122], vaikka alkuperäinenkin siirtoentropia on sangen riippuvainen sulauttamisulottuvuuden ja -viiveen valinnasta [123], mutta toisaalta sietävän paremmin kohinaa [79], [80], [122], [81], [66] ja olevan laskennan kannalta tehokkaampi [79], [80], [81], [66].

Normalisoidun symbolisen siirtoentropian määritelmä on

$$NSTE_{X \rightarrow Y} = \frac{STE_{X \rightarrow Y} - STE_{X \rightarrow Y}^{shuffled}}{H(Y_{n+u} | Y_n)} \in [0, 1] \quad (18)$$

eli symbolisen siirtoentropian vinouma, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *bias*, vähennetään alkuperäisestä arvosta ja sitten jaetaan kohdesignaalin entropialla [65], [122], [81], [66]. Vinouman vähentäminen onnistuu sekoittamalla lähdesignaalin arvot ajassa keskenään, jolloin lähde- ja kohdesignaalin väliset suhteet rikkoutuvat, mutta lähdesignaali säilyttää kuitenkin ominaisuutensa [65], [122], [81], [66]. Sekoitettua signaalia, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *shuffled*, käyttäen esimerkiksi kaavan (14) avulla laskettua symbolisen siirtoentropian arvoa

$$STE_{X \rightarrow Y}^{shuffled} = H(Y_{n+u} | Y_n) - H(Y_{n+u} | X_n^{shuffled}, Y_n) \quad (19)$$

kutsutaan vinoumaksi [65], [122], [81], [66]. Kohdesignaalin entropialla jakaminen

normalisoi mittarin arvot nollan ja yhden välille [65], [81], [66].

Normalisoitu symbolinen siirtoentropia esittää sitä osaa informaatiosta kohdesignaalin  $Y$ , jota sen oma menneisyys ei selitä vaan jota lähdesignaalin  $X$  menneisyys selittää [65], [81], [66]. Normalisointi sekä teoriassa [65], [66] että käytännössä [65], [122], [66] parantaa symbolisen siirtoentropian kykyä havaita todellista kytkennällisyyttä. Siksi on perusteltua valita symbolisen siirtoentropian normalisoitu muunnelma käytettäväksi toiminnallisen kytkennällisyyden mittarina. Kuten jo symbolisen siirtoentropian yhteydessä perusteltiin, on sen valinta alkuperäisen siirtoentropian sijasta myös perusteltua.

Normalisoitu symbolinen siirtoentropia toteutetaan tyypillisesti käsin [81], [82], [15], [16], [134].

Siirtoentropia on suunnattu mittari. Kahden signaalin välisen informaation siirtymisen pääasiallinen suunta voidaan ilmaista määrittelemällä

$$DF_{X \rightarrow Y} = \frac{NSTE_{X \rightarrow Y} - NSTE_{Y \rightarrow X}}{NSTE_{X \rightarrow Y} + NSTE_{Y \rightarrow X}} \in [-1, 1] \quad (20)$$

[65], [81].

Vaikka normalisoitu symbolinen siirtoentropia pyrkiikin poistamaan vinouman mittauksesta, on silti mahdollista, että se havaitsee kausaalisuutta, joka ei ole todellista [81], [66]. Epätodellisen informaation siirtymisen poisrajaaminen on mahdollista permutaatiotestin, informaation siirtymisen merkityksellisyyden arvioimiseksi, ja aikasiirtotestin, lineaarisen yhdistelyvaikutuksen arvioimiseksi, avulla [81], [66]. Näiden tilastollisten testien avulla voidaan varmistua, että havaittu kytkennällisyys on todellista [81], [66].

### 3.2. Standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio

Mittari perustuu informaatioteoriaan. Olkoon kaksi signaalia  $X = x(t)$  ja  $Y = y(t)$ . Permutaatioiden keskinäinen informaatio saadaan keskinäisen informaation kaavan (11) avulla seuraavasti [20]. Muodostetaan sulautetut vektorit  $\mathbf{x}_i$  ja  $\mathbf{y}_i$  kaavan (12) mukaisesti, missä  $d$  on sulauttamisulottuvuus ja  $\tau$  on sulauttamisviive [20]. Järjestetään vektorien  $\mathbf{x}_i$  ja  $\mathbf{y}_i$  elementit nousevaan järjestykseen, jolloin jokaisessa vektorissa on  $d!$  mahdollista järjestyksuviota eli permutaatiota [20]. Laskemalla jokaisen järjestyksuvion lukumäärät kaikissa vektoreissa saadaan selville jokaisen permutaation todennäköisyys [20].

Permutaatioentropia signaalille  $X$  on

$$PE_X = - \sum_{i=0}^{d!-1} p_X(i) \log p_X(i), \quad (21)$$

missä  $p_X(i)$  on  $X$ :n  $i$ :nnen permutaation todennäköisyys ja vastaavasti myös signaalille  $Y$  [20]. Signaalien  $X$  ja  $Y$  yhteinen permutaatioentropia on

$$PE_{XY} = - \sum_{i=0}^{d!-1} \sum_{j=0}^{d!-1} p_{XY}(i, j) \log p_{XY}(i, j), \quad (22)$$

missä  $p_{XY}(i, j)$  on  $X$ :n ja  $Y$ :n yhteinen permutaatiotodennäköisyys [20]. Permutaatioiden yhteinen informaatio perustuu permutaatiokuvien todennäköisyysjakaumiin ja on

$$PMI = PE_X + PE_Y - PE_{XY} \quad (23)$$

[20].

Standardoitu permutaatioiden yhteinen informaatio on viimein

$$SPMI = \frac{PMI}{PE_{XY}}, \quad (24)$$

missä standardoimalla saadaan mittarin antamat arvot nollan ja yhden välille, missä nolla tarkoittaa, että  $X$  ja  $Y$  ovat toisistaan riippumattomia ja yksi, että ne ovat täysin korreloivia [20].

Standardoitu permutaatioiden yhteinen informaatio on sen verran yksinkertainen mittari toteutukseltaan, että sen toteuttaminen on mahdollista käsityönä [20]. Mittarin on todettu oikein hyvin ilmaisevan anestesian syvyyttä, ja olevan siinä jopa parempi kuin yleisesti käytety kaupallinen kaksispektrinen indeksi [20].

### 3.3. Vaihejättöentropia

Vaihejättöentropia mittaa kahden signaalin välisten vaihesuhteiden ajallisten kuvioiden monimuotoisuutta [19], [21], [22]. Mittari perustuu informaatioteoriaan. Sen laskemiseksi ensin signaalien välinen vaihe-ero symbolisoidaan binääriarvoiseksi samaan tapaan kuin vaihejättöindeksiä, joka on vaihejättöentropiaa vanhempi menetelmä, laskettaessa, eli symboli  $s_t = 1$ , jos vaihe-ero  $\Delta\phi_t > 0$  eli ensimmäisen signaalin vaihe on toisen signaalin vaihetta edellä, ja  $s_t = 0$ , jos  $\Delta\phi_t < 0$  eli ensimmäisen signaalin vaihe on toisen signaalin vaihetta jäljessä [19], [21], [22]. Vaihesuhteiden ajallista kuviota kuvaava vektori  $S_t$  saadaan määrittelemällä kaavan (12) mukaisesti

$$S_t = [s_t, s_{t+\tau}, \dots, s_{t+(d-1)\tau}]^T, \quad t = 0, 1, \dots, N - (d-1)\tau - 1, \quad (25)$$

missä  $N$  on signaalin näytteiden määrä,  $d$  kuvion koko eli sanan pituus ja  $\tau$  aikaviive [19], [21], [22]. Esimerkkinä sanan pituuden ollessa  $d = 3$  mahdollisia kuvioita on kahdeksan kappaletta eli 000, 001, 010, 100, 011, 101, 110 ja 111 [19], [21], [22]. Mittarin arvo saadaan käyttämällä Shannonin entropian kaavaa (2) vaihekuvioiden jakaumaan eli määrittelemällä

$$PLE = - \frac{1}{\log 2^d} \sum_i p(i) \log p(i), \quad (26)$$

missä  $0 \leq p(i) \leq 1$  on  $i$ :nnen kuvion todennäköisyys, joka voidaan arvioida laske-malla kunkin kuvion esiintymistiheys kullakin aikavälillä [19], [21], [22]. Kaavassa jakajassa oleva normalisointitermi skaalaa mittarin antamat arvot nollan ja yhden välille [19], [21]. Mittarin antamat arvot ovat nollan läheisyydessä, jos muutama kuvio on selvästi muita mahdollisia kuvioita yleisempi, ja yhden läheisyydessä, jos kaikki kuviot ovat yhtä todennäköisiä [19], [21]. Mittari toimii varsin luotettavasti erilaisilla parametriensa eli kuvion koon  $d$  ja aikaviiveen  $\tau$  arvoilla [19], [21]. Myös tämä mittari on mahdollista yksinkertaisuutensa vuoksi toteuttaa käsityönä [19], [21], [22].

Vaihejättöentropia on varsin uusi menetelmä [19]. Se on pyritty kehittämään nimenomaan aivosähkökäyrien toiminnallisen kytkennällisyyden perusteella anestesian syvyyden mittaamiseen [19]. Mittari on sekä esittelynsä yhteydessä [19] että muissakin yhteyksissä [21], [22] todettu yleisesti toimivaksi anestesian syvyyden



mittariksi [19], [21], [22]. Toisaalta sillä on myös rajoitteensa ja lisätutkimukset olisivat tarpeen sen toiminnan varmentamiseksi [19].

Vaihejättöentropiaa on toistaiseksi käytetty vain pienessä joukossa tutkimuksia [19], [21], [22]. Kuitenkin sen mukaan ottaminen käsillä olevaan tutkimukseen on juuri uutuutensa ja lupaavuutensa ansiosta perusteltua. Onhan se todettu sangen hyvin toimivaksi anestesian syvyyden mittariksi kaupallisia vastaavia mittareita vastaan verrattaessa [22].

### 3.4. Painotettu vaihejättöindeksi

Painotettu vaihejättöindeksi on klassiseen signaalianalyysiin perustuva mittari. Vaihejättöindeksin ajatus on, että kahden signaalin välillä jatkuvasti oleva nollasta poikkeava vaihejättö ei voi olla tilavuusjohtumisilmiön, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *volume conduction*, aiheuttama, vaan kyseessä on todellinen kytkennällinen suhde [97], [19]. Tilavuusjohtumisilmiöllä tarkoitetaan sitä, kun mitataan kallon pinnalta kahdesta paikasta signaalit, niin jos signaalit näyttävät jollain lailla vaikuttavan toisiinsa, niin kyse voi todellisen korrelaation sijasta olla niin kutsutusta näennäisestä korrelaatiosta, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *spurious correlation* [135], joka aiheutuu siitä, että kallon sisässä jokin lähde niin kutsutusti ajaa molemmista paikoista mitattuja signaaleja [97], [4].

Vaihejättöindeksi [97] määritellään kahden signaalin  $s_i$  ja  $s_j$  vaihe-erojen perusteella [97], [59] niin, että jokaista signaalin  $x \in \{s_i, s_j\}$  ajanhetkeä kohti ensin muodostetaan analyttinen signaali

$$z(t) = x(t) + i\tilde{x}(t) = A(t)e^{i\phi(t)} \quad (27)$$

[97], mihin tarvitaan Hilbertin muunnos

$$\tilde{x}(t) = \frac{1}{\pi} p.v. \int_{-x}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t - \tau} d\tau \quad (28)$$

[97], [136], [56], missä *p.v.* viittaa Cauchyn pääarvoon, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *Cauchy principal value* [97], lasketaan hetkellinen vaihe

$$\phi(t) = \arctan \frac{\tilde{x}(t)}{x(t)} \quad (29)$$

[97], [136], [56], lasketaan signaaliparin kunkin ajanhetken välinen vaihe-ero

$$\Delta\phi_{i,j}(t) = \phi_i(t) - \phi_j(t) \quad (30)$$

[97], [59], [56], missä  $-\pi < \Delta\phi(t) \leq \pi$  [97] ja viimein signaaliparin ylitse, käytännössä esimerkiksi liukuvan ikkunan [136] tai peräkkäisten ikkunoiden [19] menetelmällä lasketaan vaihejättöindeksin arvo

$$PLI = \left| \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} \text{sgn}(\Delta\phi(n)) \right| \quad (31)$$

[97], [59], [56], missä  $n$  on diskreetti ajanhetki, sillä todellisuudessa lähdesignaali ovat näytteistettyjä,  $N$  on hetkellisten näytteiden määrä kyseisessä signaalin aikaikkunassa [97], [59] ja *sgn* on merkkifunktio, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *sign function* ja jonka määritelmä on

$$\text{sgn}(x) = \begin{cases} -1, & \text{jos } x < 0, \\ 0, & \text{jos } x = 0, \\ 1, & \text{jos } x > 0 \end{cases} \quad (32)$$

[59], [56], [29]. Vaihejättöindeksi antaa arvoja nollan ja yhden väliltä, eli  $0 \leq PLI \leq 1$ , missä nolla tarkoittaa, että signaalien välillä ei ole kytkentää, ja yksi, että signaalien välillä on voimakas kytkennällinen tai vaihelukituksellinen suhde [59], [56]. Toinen tapa määritellä vaihejättöindeksi ristospektrin avulla on

$$PLI = |E[\text{sgn}(\text{Im}(X))]|, \quad (33)$$

missä  $E$  on odotusarvo,  $\text{Im}$  kompleksiluvun imaginääriosia ja  $X$  ristospektri [101].

Vaihejättöindeksi on varsin yksinkertainen vaihesynkronisaation mittari [97]. Se liittyy läheisesti vaihejakauman Shannonin entropiaan perustuviin arvioihin [97]. Vaihejättöindeksin on todettu olevan kohtalaisen hyvin sietokykyinen tilavuusjohtumisilmiötä vastaan, mutta monen lähteen aiheuttama tilavuusjohtumisilmiö kuitenkin heikentää sen toimintakykyä huomattavasti [137].

Vaihejättöindeksin toteutus onnistuu käsin [59], [56], [19], [54], [21], [29]. Vaihejättöindeksiä on käytetty kohtalaisen usein sekä sellaisenaan [59], [56], [19], [54], [21], [29] että graafiteoreettisten mittareiden perustana [59], [29] pyrittäessä mittaamaan anestesian syvyyttä aivosähkökäyristä toiminnallisen kytkennällisyyden avulla.

Suunnattu vaihejättöindeksi on vaihejättöindeksin muunnos, joka säilyttää tiedon siitä, kumpi signaali on toista edellä, säilyttämällä vaihe-erojen etumerkit kaavassa (31) [98], [59]. Mittarin määritelmä on

$$dPLI = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} H(\Delta\phi(n)) \quad (34)$$

[98], [59], missä  $H$  on Heavisiden askelfunktio, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *Heaviside step function* ja jonka määritelmä on

$$H(x) = \begin{cases} 0, & \text{jos } x < 0, \\ \frac{1}{2}, & \text{jos } x = 0, \\ 1, & \text{jos } x > 0 \end{cases} \quad (35)$$

[98], [59]. Suunnattu vaihejättöindeksi antaa arvoja nollan ja yhden väliltä, eli  $0 \leq dPLI \leq 1$ , missä nollan ja puolen välillä oleva arvo tarkoittaa, että ensimmäisen signaalin vaiheet ovat toisen signaalin vaiheita jäljessä ja puolen ja yhden välillä oleva arvo, että ensimmäisen signaalin vaiheet ovat toisen signaalin vaiheita edellä [98], [59]. Vaihejättöindeksi ja suunnattu vaihejättöindeksi liittyvät toisiinsa kaavan

$$PLI = 2 \left| \frac{1}{2} - dPLI \right| \quad (36)$$

mukaisesti [98], [59]. Toinen tapa määritellä suunnattu vaihejättöindeksi ristospektrin avulla on

$$dPLI = E[\text{sgn}(\text{Im}(X))] \quad (37)$$

[101], joka eroaa vaihejättöindeksin määrittelystä (33) ainoastaan niin, että uloimmat itseisarvomerkit puuttuvat [101]. Sanallisesti ilmaistuna suunnattu vaihejättöindeksi

määritellään todennäköisyytenä, että yhden aikasarjan vaihe on pienempi modulo  $\pi$  kuin toisen signaalin hetkellinen vaihe [98]. Toteutus onnistuu joko käsityönä [59], [100] tai FieldTrip-työkalulaatikosta [138] mukautetun funktion avulla [99].

Painotettu vaihejättöindeksi määritellään kahden signaalin  $s_i$  ja  $s_j$  vaihe-erojen perusteella samoin kuin vaihejättöindeksi kaavan (33) mukaisesti, mutta painotettuna ristispektrin imaginäärisen komponentin  $\text{Im}(X)$  pituudella kaavalla

$$WPLI = \frac{|E[\text{Im}(X)]|}{E[|\text{Im}(X)|]} = \frac{|E[|\text{Im}(X)| \text{sgn}(\text{Im}(X))]|}{E[|\text{Im}(X)|]} \quad (38)$$

[101], [18]. Mittari antaa arvoja nollan ja yhden väliltä, eli  $0 \leq WPLI \leq 1$ , missä nolla tarkoittaa, että signaalien välillä ei ole kytkentää, ja yksi, että signaalien välillä on voimakas kytkennällinen suhde [101], [18]. Vaihejättöindeksi ja painotettu vaihejättöindeksi liittyvät toisiinsa siten, että painotettu muunnelma painottaa termiä  $\text{sgn}(\text{Im}(X))$  termillä  $|\text{Im}(X)|$  [101].

Mittarin toteutus onnistuu FieldTrip-työkalulaatikolla [49], [83], [100], Field-Tripistä mukautetulla funktiolla [99], [102] tai käsin [56], [26], [60], [57], [36], [18], [61], [103], [101], [136].

Vaihejättöindeksin tavoin painotettu vaihejättöindeksi on hyvin sietokykyinen yhteisten ajavien lähteiden aiheuttamaa ilmiötä vastaan [101]. Se on kuitenkin lisäksi monella tapaa vaihejättöindeksiä parempi ja tarkempi vaihekytkeytymisen mittari [101].

Vaikka vaihejättöindeksi ja sen muunnelmat ovat varsin hyviä vaihekytkeytymisen mittareita, on tutkimusten perusteella kuitenkin havaittu, että sellaisenaan käytettynä [59], [56], [26], [19], [54], [99], [83], [21], [29], [36], [49], [100], [102], [18], [61] ne eivät ole ainakaan kovin hyvin toimivia tietoisuuden tilan mittareita [59], [56], [99], [102], [18], [61], vaikka toisaalta ne joskus, tietyllä tavalla käytettynä ja tiettyjen anesteettisten aineiden kanssa, toimivatkin ainakin kohtalaisesti [59], [56], [26], [19], [54], [99], [83], [21], [29], [36], [49], [100], [61]. Graafiteoreettisten mittareiden ja niiden avulla muun muassa verkon topologian tutkimisen perustana käytettynä vaihejättöindeksi ja painotettu muunnelmansa kuitenkin ovat toimivia menetelmiä [59], [56], [26], [35], [54], [60], [29], [57], [36], [49], [100], [103]. Onkin pohdittu, että vaihejättöindeksin ja muunnelmiensa sijasta esimerkiksi vaihejättöentropian, osittaisen vaihelukituksen ja verkon topologian tutkiminen, voisivat antaa tarkempaa käsitystä tietoisuuden tilasta [56], [14], [102].

### 3.5. Vaihe-amplitudikytkentä

Mittari perustuu klassiseen signaalianalyysiin. Mittari on mahdollista toteuttaa monella tavalla [107], [139], mutta selkeimmäksi ja käytännöllisimmäksi toteutustavaksi nousi Özkurtin ja Schnitzelin esittämä Direct PAC -arvioija [140], jota on käytetty myös vertailukohtana toimivassa tutkimuksessa [13].

Vaihe-amplitudikytkennän teoreettinen kaava on

$$\rho(z, \omega_L, \omega_H) = \frac{|E[a_H e^{i\phi_L}]|}{\sqrt{E[a_H^2]}}, \quad (39)$$

missä  $a_H(n)$  ovat kapeakaistaisen satunnaisvektorin  $z_H(n)$  amplitudit,  $\phi_L(n)$  kapeakaistaisen satunnaisvektorin  $z_L(n)$  vaiheet,  $z_H(n)$  ja  $z_L(n)$  kaistanpäästösuodatettuja kompleksisia analyttisiä esityksiä kaavan (27) mukaisesti

joko yhdestä yhteisestä tai kahdesta erillisestä satunnaisesta signaalista niin, että

$$z_L(n) = a_L(n)e^{i\phi_L(n)} \quad (40)$$

ja

$$z_H(n) = a_H(n)e^{i\phi_H(n)} \quad (41)$$

[140]. Mittari, eli vaihe-amplitudikytkennän arvio, toteutetaan näiden perusteella arvioimalla odotusarvoa tavanomaiseen tapaan keskiarvolla kaavalla

$$\hat{\rho} = \frac{1}{\sqrt{N}} \frac{\left| \sum_{n=0}^{N-1} a_H(n)e^{i\phi_L(n)} \right|}{\left[ \sum_{n=0}^{N-1} a_H(n)^2 \right]^{\frac{1}{2}}} \quad (42)$$

[140].

Mittari voidaan toteuttaa Phase-Amplitude Coupling -työkalulaatikolla Eeglab-työkalulaatikossa [139], [108], Brainstorm-työkalulaatikkoa hyödyntäen käsin [13] tai yleensä käsin [109], [110].

### 3.6. Amplitudien verhokäyrien korrelaatio

Amplitudien verhokäyrien korrelaatio on hyvin yksinkertainen klassiseen signaali-analyysiin perustuva mittari. Amplitudin verhokäyrä saadaan muodostamalla annetusta signaalista Hilbertin muunnoksen, joka on esitetty kaavassa (28), avulla analyttinen signaali, jonka muoto on esitetty kaavassa (27), ja ottamalla siitä itseisarvo [18]. Mittarin arvo saadaan, kun lasketaan kahden näin muodostetun signaalin välinen korrelaatiokerroin [18]. Mittari on helppo toteuttaa käsin, luonnollisesti kuitenkin Matlabin ominaisuuksia hyödyntäen [18].

### 3.7. Toteutus

Mittarit toteutettiin Matlabilla, tarkalleen ottaen sen versiolla R2019a, ja jonka julkaisija on The MathWorks, Inc., koska se tarjoaa tämän kaltaiseen aineiston käsittelyyn varsin oivat mahdollisuudet, vaikka toisaalta omaakin tiettyjä sängen rasittavia ominaisuuksia, ainakin perinteisempiin ohjelmointikieliin tottuneen näkökulmasta. Matlabilla toteutusta puolsi myös se seikka, että aineisto oli Eeglabin tiedostomuodossa. Eeglab on Matlabin kanssa toimiva työkalulaatikko aivosähkökäyräaineiston käsittelyyn [34]. Millään muulla kuin Matlabilla toteutettaessa aineiston lukeminen tiedostoistaan olisi siten vaatinut jonkinlaista käsityötä, kun taas nyt Eeglab kätevästi lataa aineistonsa tavanomaisiin Matlabin muuttujiin. Mihinkään muuhun Eeglabia ei tällä kertaa hyödynnetty, sillä aineisto oli valmiiksi käsitelty hyvään muotoon.

Vaihtoehtoja mittarien ja koko infrastruktuurin toteuttamiseen olisivat olleet ainakin Python, jolle olisi ilmeisesti myös jonkin verran löytynyt kirjastoja tämänkaltaisen aineiston kanssa työskentelyyn. Alkuperäinen ajatus oli toteuttaa mittarit C:llä. Jo ennen ohjelmoinnin aloittamista, aiheeseen perehtyessä ja teoriaa kirjoittaessa kävi selväksi, että C:llä toteuttaminen olisi liian työlästä, ainakin näin

suuren menetelmäjoukon ollessa kyseessä, joten Matlab valikoitui lopulliseksi työkaluksi. Jos tarkoitus olisi ollut toteuttaa yksi mittari hyvin toimimaan esimerkiksi sulautetussa järjestelmässä, silloin C:llä toteuttaminen olisi ollut hyvin mielekästä. Matlab on kuitenkin suunniteltu toimimaan matriisien, joita tämän työn toteuttamisessakin hyödynnettiin olennaisesti, kanssa, toisin kuin Python ja C.

Mittarien parametrien, jos mittarilla sellaisia on, valinta toteutettiin automaattisesti halutuista parametrijoukoista. Käytännössä kokeiltiin ajaa mittari aineistolle jokaisella mahdollisella parametrien yhdistelmällä ja valittiin se yhdistelmä, jota käyttäen mittari tuottaa parhaiten eri tietoisuuden tilat erottelevia tuloksia, lähimpien naapurien luokittelumenetelmän avulla. Kunkin tuloksen luotettavuus varmistettiin aina yhden kohdehenkilön poisjättävän ristivarmentamismenetelmän, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *leave-one-subject-out cross-validation* ja lyhennettä *LOSO* tai *LOSOCV* [141 483–485], [94], [18], [96], avulla niin, että verrattiin automaattisen luokittelun kullekin näytteelle määrittelemää tietoisuuden tilaa sen todelliseen tiedossa olevaan tilaan ja laskettiin onnistumisen todennäköisyys.

Yleisesti tunnettuja aivosähkökäyrien taajuuskaistoja ovat, tarkkojen taajuuksien vaihdellessa hieman lähteestä riippuen,  $\delta$  eli delta eli 0–4 hertsiä,  $\theta$  eli theeta eli 4–8 hertsiä,  $\alpha$  eli alfa eli 8–15 hertsiä,  $\beta$  eli beeta eli 12–25 hertsiä ja  $\gamma$  eli gamma eli yli 25 hertsiä [107], [81], [5 s. 37–38], [13], [56], [19]. Aivosähkökäyrät kaistanpäästösuodatettiin sisältämään vain alfa-kaistan taajuudet, sillä kyseisen kaistan toiminnallisen kytkennällisyyden on todettu kohtalaisen luotettavasti kertovan tietoisuuden tilasta [139], [108], [59], [142], [13], [36], [49], [18], [100]. Pienimuotoisten kokeilujen perusteella kaikkien taajuuksien mukaanottaminen jonkin verran paransi joidenkin mittareiden tilojen erottelukykyä, mutta toisaalta merkittävästi heikensi toisten mittareiden tilojen erottelukykyä. Niinpä vain alfa-kaistan perusteella tapahtuva mittaaminen vaikutti järkevältä toimintatavalta, mikä kuitenkin on yksi työn rajoitteista, sillä muitakin kanavia hyödyntämällä olisi mahdollisesti voitu saada parempia tuloksia.

Koska aineisto, mistä tarkemmin tulosten yhteydessä, oli valmiiksi jaettu kymmenen sekunnin mittaisiin peräkkäisiin ajanjaksoihin, toteutettiin laskenta näitä hyödyntäen. Nykyisessä toteutuksessa kukin mittari antaa kullekin ajanjaksolle yhden arvon, jonka se laskee sille määritellyn sopivaksi katsotun aivosähkökäyräkanavaparin tai kanavien keskiarvojen parin perusteella. Näin toimittiin sekä toteutuksen yksinkertaisuuden vuoksi että yleisen toimintatavan vuoksi. Pääasiallisesti hyödynnettiin aivojen etulohkon etuosan ja muun etulohkon kanavia, mutta joidenkin mittareiden kohdalla käytettiin näistä selkeästi poikkeavia kanavia, kirjallisuuden pohjalta havainnoiden, miten kutakin mittaria on yleisesti käytetty ja todettu hyvin toimivaksi, sillä kuten jo aiemmin on mainittu, näiden alueiden välisen kytkennällisyyden on todettu olevan varsin hyvä anestesian syvyyden ilmaisija. Tavallaan olisi ollut mielenkiintoista vertailla mittareita tiukasti samoja kanavia käyttäen, mutta toisaalta silloin mittarit olisivat mahdollisesti joutuneet toimimaan tilanteessa, johon niitä ei varsinaisesti ole tarkoitettu tai jossa ne eivät ylipäänsä anna hyviä tuloksia, mikä ei varsinaisesti olisi ollut kuitenkaan mielekästä. Mittarien tulosten yhteydessä mainitaan vielä erikseen sen kanssa käytetyt kanavat. Olisi tietysti ollut mahdollista seurata esimerkiksi tutkimuksen [18] esimerkkiä ja laskea mittarien arvot jokaista kanavaparia kohden erikseen. Näin olisi saatu paljon parempi ja laajempi ymmärrys toiminnallisesta kytkennällisyydestä eri tietoisuuden tiloissa eri kanavien välillä. Näin ollen tämäkin on yksi työn rajoitteista.

Mittarien arvot skaalattiin automaattisesti antamiensa arvojen perusteella mahdumaan järkevästi kaikki yhteen kuvaajaan visuaalista vertailua varten. Kuvaajasta ei siis voi lukea mittarien antamia absoluuttisia arvoja vaan vain arvojen muutoksia suhteessa toisiinsa. Mittarien arvojen merkitys tietysti vaihtelee mittarista riippuen, eli arvoja ei sellaisenaan voi vertailla mittarien kesken, vaan vain yhden mittarin arvojen vertaileminen eri tietoisuuden tilojen välillä on merkityksellistä. Käytännön hyödyntämisen kannalta olisi kätevää, jos kukin mittari antaisi arvoja nollan ja yhden väliltä, missä nolla tarkoittaisi syvää anestesiaa ja yksi täyttä tietoisuutta. Minkä tahansa mittarin arvot tietysti voitaisiin muuntaa tällaisiksi sopivan siirtofunktion avulla, mutta yleispätevän sellaisen keksiminen tosin vaatisi merkittävän paljon kokeiluja ja matemaattista ymmärtämistä aiheesta.

### 3.8. Vertailu

Mittarien vertailua varten mittarien antamat arvot koostetaan kuvaajiksi. Kaikki kuvaajat piirretään Matlabilla, kirjoittajan omakätisesti ohjelmoiman koodin avulla. Niissä pyritään esittämään saadut tulokset mahdollisimman monipuolisesti ja havainnollisesti. Toisaalta pyritään saamaan aikaan myös mahdollisimman selkeitä ja yksinkertaistettuja kuvaajia tulosten yleistämiseksi. Myös mittarien suoritukseen kuluvat ajat ja jonkinlaiset oikeaan osumatarkkuudet esitetään. Myös aineiston antamat tiedot, eli anesteettisen aineen konsentraatio veressä kussakin sedaation syvyydessä ja vasteellisuuden arvioinnissa käytetyn tehtävän latenssit ja osumatarkkuudet esitetään. Kuvaajat esitellään tarkasti tulosten esittämisen yhteydessä.

Kuvaajien avulla on mahdollista silmämääräisesti havainnoida mittarien toimintaa. Oleellista olisi, että kunkin mittarin arvot ovat selkeästi erilaisia kussakin tilassa ja että tämä arvojen järjestys on sama mahdollisimman monella koehenkilöllä. Silloin voidaan sanoa, että mittari antaa kohtalaisen luotettavaa tietoa sedaation syvyydestä.

Mittareita voidaan vertailla keskenään lähinnä niin, että lasketaan, kuinka monen koehenkilön kohdalla kukin mittari antaa järkeviä ja oikeassa järjestyksessä olevia arvoja tietoisuuden tiloille ja verrataan näitä lukumääriä toisiinsa, jolloin saadaan jonkinlaista järjestystä, että kuinka luotettavasti kukin mittari ilmaisee tietoisuuden tilaa henkilöstä riippumatta.

Samoja havaintoja voidaan tehdä myös kaikkien henkilöiden ylitse keskiarvoistetusta mittarien arvoista. Vaikka henkilöiden keskiarvoistaminen onkin eri asia kuin keskimääräinen henkilö, niin periaatteessa riittävän suurella henkilökunnalla tulosten pitäisi olla luotettavia. Tässä tutkimuksessa tosin henkilökunta koostuu vain 20 henkilöstä, mikä on varsin vähän, eikä nyt näin ollen varsinaisesti voida kovin suurta painoarvoa laittaa keskiarvoistetuille tuloksille.

On mahdollista myös vertailla mittareiden luokittelutarkkuutta, jotka on saatu automaattisen parametrien etsinnän sivutuloksina. Myös mittareiden suorittamiseen kuluvia aikoja on mahdollista vertailla ja saada niin tietoa, kuinka monimutkainen ja laskennallisesti raskas kukin mittari on.

## 4. TULOKSET

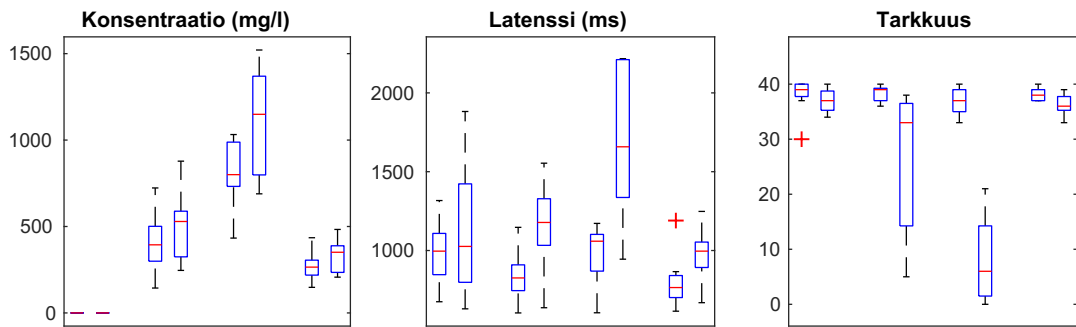
### 4.1. Aineisto

Kuten jo on mainittu, tutkimuksessa käytetty aineisto valikoitui mukaan käytännössä ainoana mahdollisena vaihtoehtona, sillä muita aineistoja, jotka olisi kerätty terveiltä ja niin sanotusti tavallisilta ihmisiltä eri anestesian syvyyksissä, ei oikeastaan ole saatavilla, tai ainakaan kohtuudella löydettävissä tämän tutkimuksen aihealueelle osuvien julkaistujen tutkimusten joukosta.

Aineistoksi valikoitui Chennun ja kollegoiden tutkimuksen [13] aineisto [24]. Kyseisessä tutkimuksessa tutkittiin 20 terveen aikuisen koehenkilön avulla tietoisuuden tilan riippuvuutta anesteettisen aineen, tässä tapauksessa propofolin, veressä olevasta määrästä [13]. Tutkimuksessa käytetyt tietoisuuden tilat olivat perustila, kevyt sedaatio, kohtalainen sedaatio ja palautuminen sedaatiosta [13]. Käsillä olevassa tutkimuksessa hyödynnetään kaikkia näitä tiloja mittarien vertailemisessa.

Aineisto koostui kunkin henkilön kohdalla jo mainitusti neljässä ajallisesti toisistaan erossa olevassa tietoisuuden tilassa mitatuista näytteistä [13], [24]. Kultakin henkilöltä oli mitattu 128 aivosähkökäyräkanavaa, joista lopulta 91 kappaletta, samat kanavat jokaiselta henkilöltä, oli säilytetty aineistossa [13], [24]. Aineistosta oli esikäsitelty häiriöt pois ja se oli suodatettu 0,5 hertsistä 45 hertsiin [13], [24]. Kunkin tila oli jaettu 10 sekunnin mittaisiksi aikasarjoiksi, joita muodostui noin 40 kappaletta kutakin tilaa kohden [13], [24]. Käsillä olevassa tutkimuksessa hyödynnettiin näitä valmiita aikasarjoja, koska tällaisiksi aikasarjoiksi aineiston jakaminen näyttää olevan varsin yleinen käytäntö [13], [94], [18]. Toisin sanoen mittarien arvot laskettiin peräkkäisten ikkunoiden menetelmällä niin, että mittari antaa yhden arvon yhtä 10 sekunnin mittaista ikkunaa kohti eli siis yhteensä noin 40 arvoa kunkin henkilön kussakin tilassa.

Kuva 2 esittää aineiston [24] yhteyteen tallennettuja tietoja anesteettisen aineen konsentraatiosta veressä, mahdollisimman nopeasti suoritettavan tehtävän vastaamiseen kuluviista ajoista ja vastaustarkkuuksista. Henkilöt on eritelty kahteen ryhmään, jotka on muodostettu samoin kuin tutkimuksessa [13], josta aineisto on peräisin. Kussakin tietoisuuden tilassa henkilöt suorittivat kokeen, mikä on tarkemmin kuvattu alkuperäisen tutkimuksen [13] yhteydessä. Kyseisen kokeen osumatarkkuuden lukuarvoon sovitettiin binomijakauma, jonka myötä saadaan oikeaan osumisen todennäköisyys ja sen 95 prosentin luottamusväli [13]. Jos kunkin henkilön kohtalaisen sedaation oikeaan osumisen todennäköisyyden luottamusväli on lukuarvoiltaan ennen sedaatiota tapahtuvan oikeaan osumisen todennäköisyyden luottamusväliä pienempi ja nämä luottamusvälit eivät osu päällekkäin, niin silloin kyseisen henkilön osumatarkkuus kohtalaisessa sedaatiassa on tilastollisesti merkittävästi pienempi kuin tietoisessa tilassa ja henkilö luokitellaan vähentyvän tietoisuuden luokkaan [13]. Jos taas nämä luottamusvälit osuvat päällekkäin, niin henkilön osumatarkkuus ei tilastollisesti merkittävästi eroa tietoisessa tilassa ja kohtalaisessa sedaatiassa, jolloin henkilö luokitellaan hereillä pysymisen luokkaan [13]. Kuvan kussakin kolmesta alikuvaajasta on esitetty neljä tietoisuuden tilaa, joista kutakin esittää kaksi järjestyksessä vierekkäistä laatikkokuvaajaa, joista vasemmanpuoleinen esittää hereillä pysymisen luokkaan kuuluvia henkilöitä ja oikeanpuoleinen vähentyvän tietoisuuden luokkaan kuuluvia henkilöitä.



Kuva 2. Aineiston tiedot.

## 4.2. Mittarien toiminta käsin asetetuilla parametreilla

### 4.2.1. Henkilöiden osajoukon yksityiskohtaiset tulokset

Kuva 3 esittää kaikista 20 koehenkilöstä satunnaisesti valittujen 10 henkilön tulokset. Kukin rivi esittää yhden henkilön, jonka järjestysnumero aineistossa on esitetty kuvaajarivin vasemmalla puolella, tulokset. Ensimmäinen sarake esittää täyttä tietoisuutta, toinen kevyttä sedaatiota, kolmas kohtalaista sedaatiota ja neljäs palautumista sedaatiosta. Kukin mittari antaa yhden arvon kutakin 10 sekunnin mittaista aikasarjaa kohden. Aikasarjoja on enimmillään 43 kappaletta. Kunkin alikuvaajan vaaka-akselilla on esitetty näitä aikasarjoja. Koska monen henkilön kohdalla aineistossa ei ollut täyttä lukumäärää aikasarjoja, monessa kuvaajassa käyrät loppuvat jo ennen oikeaa reunaa. Kunkin alikuvaajan pystyakselilla on esitetty kunkin kuuden mittarin arvot. Mittarien kuvaajien värit ovat samat kaikissa tämän työn mittareita esittävässä kuvaajissa, mikä lienee hyödyllistä esityksen yhdenmukaisuuden ja ymmärtämisen helppouden kannalta.

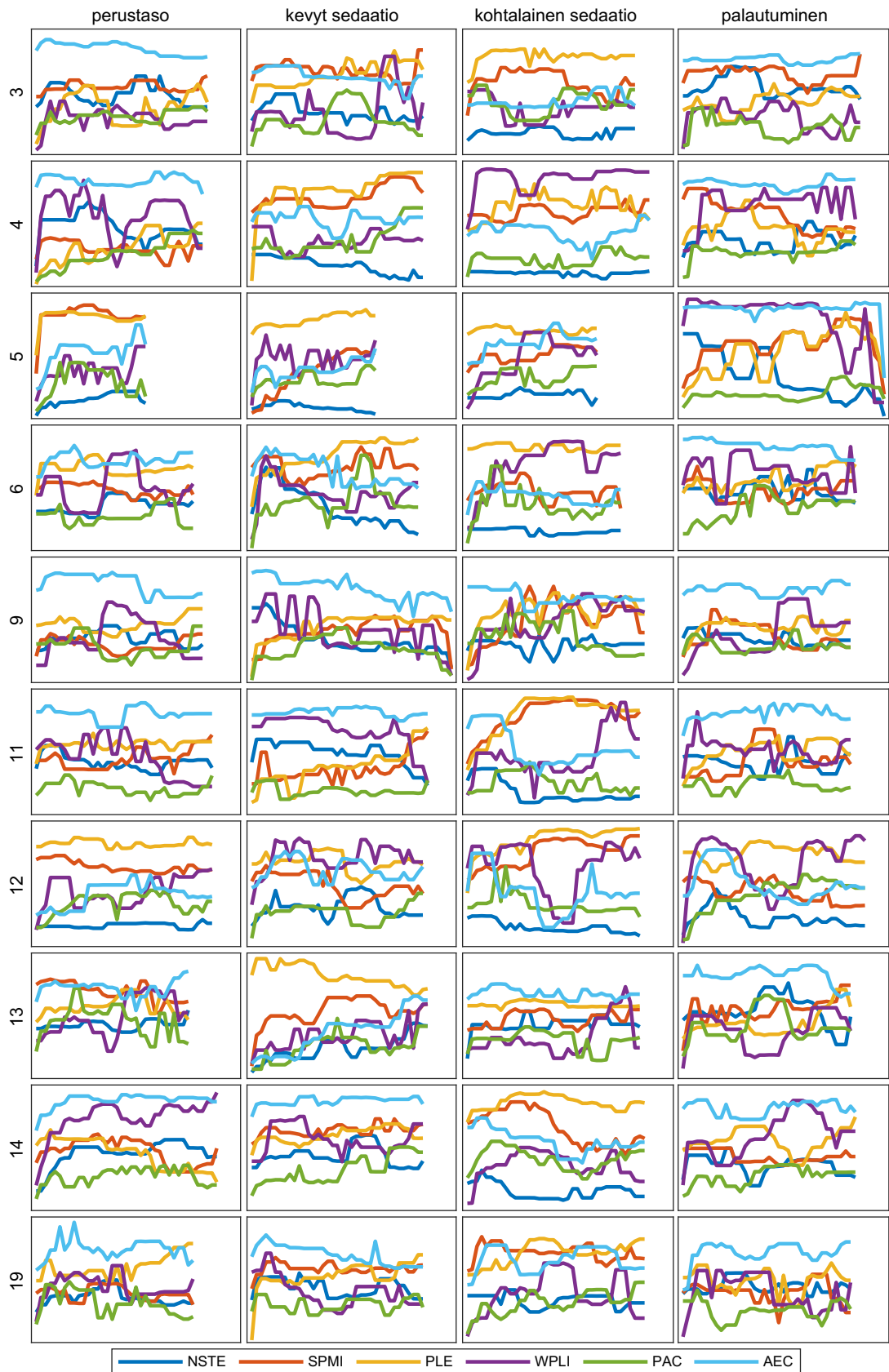
Huomioitavaa on, että kuvassa 3 esittämistä varten kaikkien mittarien arvot on skaalattu sopimaan kuvaajaan mahdollisimman hyvin ja selkeästi, jotta kaikki mittarit mahtuvat järkevästi samaan kuvaajaan ja niiden arvojen vaihtelu on mahdollista havaita kuvaajasta. Kaikki mittarit tosin käytännössä antavat arvoja nollan ja yhden väliltä, joten ne mahtuisivat luontaisesti samaan kuvaajaan ilman skaalaamistakin, mutta toisaalta monen mittarin arvojen vaihtelu on absoluuttisessa mielessä niin vähäistä, että ilman skaalaamista on mahdotonta tämän kokoisesta ja oikeastaan paljon isommastakin kuvaajasta havaita arvojen vaihtelua eri tilojen välillä. Näin ollen mittarien toimintaa on mahdollista arvioida sekä kunkin mittarin osalta eri tiloissa että verrata kutakin mittaria toisiin mittareihin, kunhan otetaan huomioon, että ei verrata absoluuttisia arvoja vaan kunkin mittarin arvojen suhteellisia muutoksia sen käytännössä antamien arvojen vaihteluvälillä.

Kuva 4 esittää samat tiedot kuin kuva 3, mutta nyt jokaisen mittarin tulosten muodostama käyrä on pehmenetty seitsemän pisteen mediaanisuuodattimella. Mittarien käyrät erottuvat toisistaan huomattavan paljon selkeämmin kuin kuvassa 3. Myös mittarien tyypilliset arvot erottuvat käyrien arvojen vähäisemmän heittelyn ansiosta huomattavasti paremmin. Mittarien skaalaus on vertailukelpoisuuden vuoksi tarkalleen sama kuin kuvassa 3.





Kuva 3. Joukko yksittäisten henkilöiden tuloksia.



Kuva 4. Joukko yksittäisten henkilöiden pehmenettyjä tuloksia.

Näitä kahta kuvaajaa tarkastelemalla nähdään, että mediaanisuodatetut mittarien arvot antavat paljon selkeämpää tietoa kuin monessa tapauksessa hyvin paljon heiluva varsinainen käyrä, vaikka varsinaisenkin käyrän arvot ovat 10 sekunnin mittaisilla peräkkäisillä ikkunoilla laskettuja arvoja. Kussakin tilassa koehenkilöt kuitenkin ovat tasaisessa tilassa anesteettisen aineen suhteen, joten näinkin paljon pehmenneettyjen käyrien tarkasteleminen on sinänsä varsin merkityksellistä, koska tietoisuuden tilan kuuluisi pysyä kohtalaisen tasaisena ja voidaan olettaa, että kun henkilöt ovat vain sedaatiassa eivätkä yleisessä anestesiassa, niin käyrän arvojen heilunta on todellisen aivotoiminnan tuottamaa, mutta mediaaniarvo kuvaa enemmänkin tietoisuuden tilaa.

Kuvista 3 ja 4 on nähtävissä, että sekä mittarien absoluuttiset arvot että tyypillisten arvojen järjestykset eri tiloissa vaihtelevat huomattavasti henkilöstä toiseen. Toisaalta kuitenkin mittarien toiminnassa on havaittavissa selkeää säännönmukaisuutta, mikä tietysti onkin hyvän sedaation tai anestesian syvyyden mittarin tärkein tavoite.

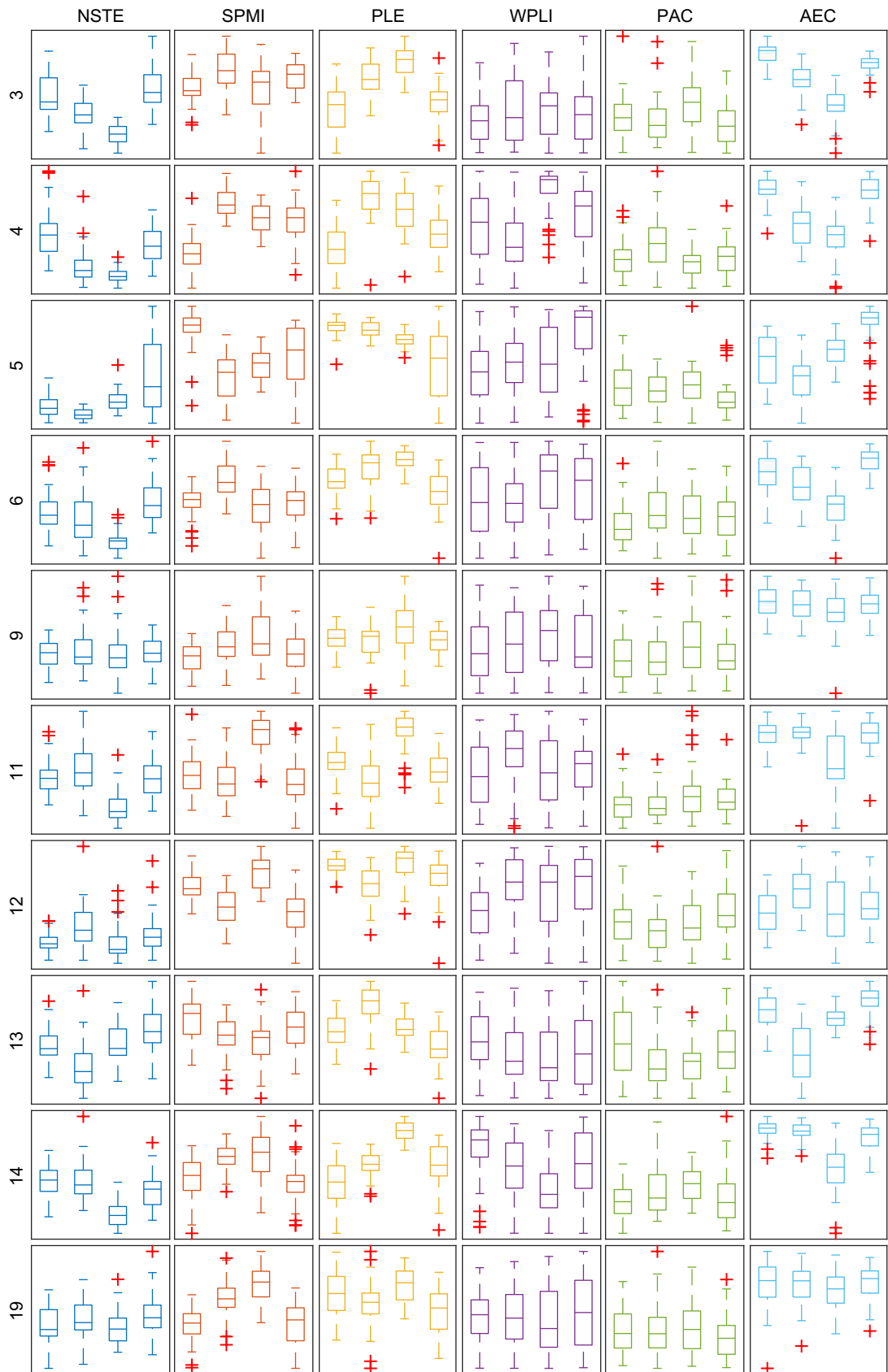
Kuvassa 5 on esitetty sama asia kuin kuvissa 3 ja 4, mutta laatikkokuvaajien muodossa. Nyt tosin kukin kuvaajamatriisin sarake esittää yhden mittarin toimintaa kaikissa neljässä tietoisuuden tilassa, jotka ovat siis kussakin alikuvaajassa vierekkäin.

Laatikkokuvaajia on mahdollista piirtää monella tavalla. Koska tässä tapauksessa ne piirrettiin Matlabin avulla, kuvataan seuraavassa, kuinka Matlab piirtää laatikkokuvaajat [143]. Laatikkokuvaajissa laatikko esittää niitä aineiston pisteitä, jotka kuuluvat aineiston mediaanin alapuolelle jäävän puolikkaan mediaanin yläpuolelle ja aineiston mediaanin yläpuolelle jäävän puolikkaan mediaanin alapuolelle, eli siis ensimmäisen ja kolmannen kvartiilin väliin. Vaakaviiva laatikon sisällä on aineiston mediaaniarvo. Niin kutsutut viikset eli katkonaisilla pystyviivoilla laatikon ala- ja yläpuolelle yhdistyvät vaakaviivat ovat niiden aineiston pisteiden kohdalla, jotka ovat enimmillään puolitoista kertaa ensimmäisen kvartiilin ylimmän arvon ja kolmannen kvartiilin ylimmän arvon erotuksen päässä laatikon ala- ja yläreunasta. [143]

Kuva 5 esittää siis tarkalleen saman aineiston kuin kuva 3 eli pehmentämättömät mittarien arvot. Kuvan 5 esitystapa on kuitenkin huomattavasti kuvan 3 esitystapaa havainnollisempi. Kuvien 3 ja 4 tavoin laatikkokuvaajat on skaalattu tai tarkalleen ottaen Matlab on automaattisesti skaalannut niin, että kunkin mittarin arvot kaikissa kunkin henkilön tiloissa ovat keskenään vertailukelpoiset, mutta mittarien absoluuttiset arvot henkilöiden kesken ja eri mittarien välillä eivät siis ole samassa mittakaavassa eivätkä näin ollen vertailukelpoisia. Kuvien 3, 4 ja 5 esittämiä tuloksia käsitellään tarkemmin jäljempänä kunkin mittarin tarkemman käsittelyn yhteydessä.

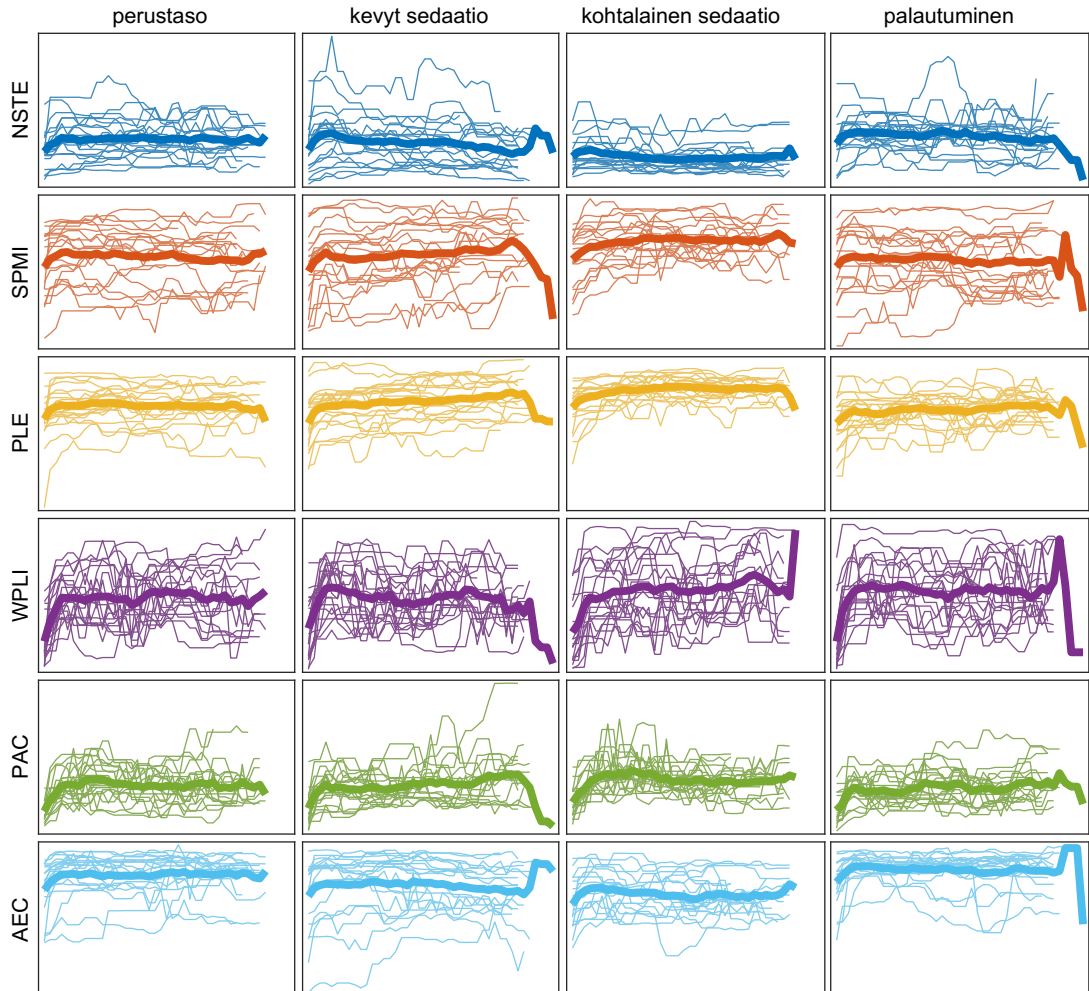
#### ***4.2.2. Kaikkien henkilöiden yleisemmät tulokset***

Kuva 6 esittää kaikkien henkilöiden tuloksia ja henkilöiden tulosten keskiarvoja mittareittain ja tietoisuuden tiloittain. Pystyriivillä ovat mittarit ja vaakariivillä tietoisuuden tilat. Haaleammalla värillä on piirretty kunkin mittarin arvot jokaiselle aineiston henkilölle. Tummemman värinen leveä viiva on näiden kaikkien henkilöiden käyrien keskiarvo. Mittarien arvot on skaalattu niin, että kunkin mittarin kohdalla kaikkien henkilöiden kuvan 4 tavoin pehmenneetyt käyrät mahtuvat samaan



Kuva 5. Joukko yksittäisten henkilöiden tuloksia laatikkokuvaajina.

kuvaajaan, jolloin siis kunkin mittarin kaikkien tilojen kohdalla skaalaus on sama, ja yksittäisten henkilöiden käyrät ovat oikeassa suhteessa toisiinsa, sillä ne on skaalattu samalla kertoimella, ja ovat siis vertailukelpoisia keskenään, jolloin on perusteltua ja mahdollista myös piirtää keskiarvokäyrät henkilöiden ylitse.

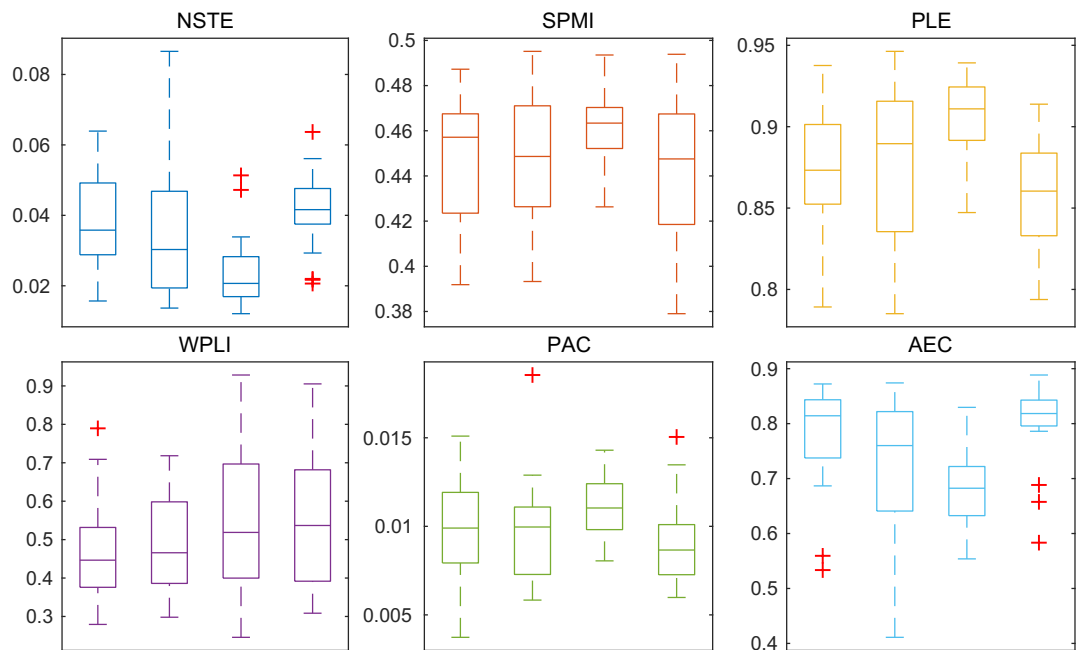


Kuva 6. Tulokset henkilöittäin ja henkilöiden keskiarvona mittareittain.

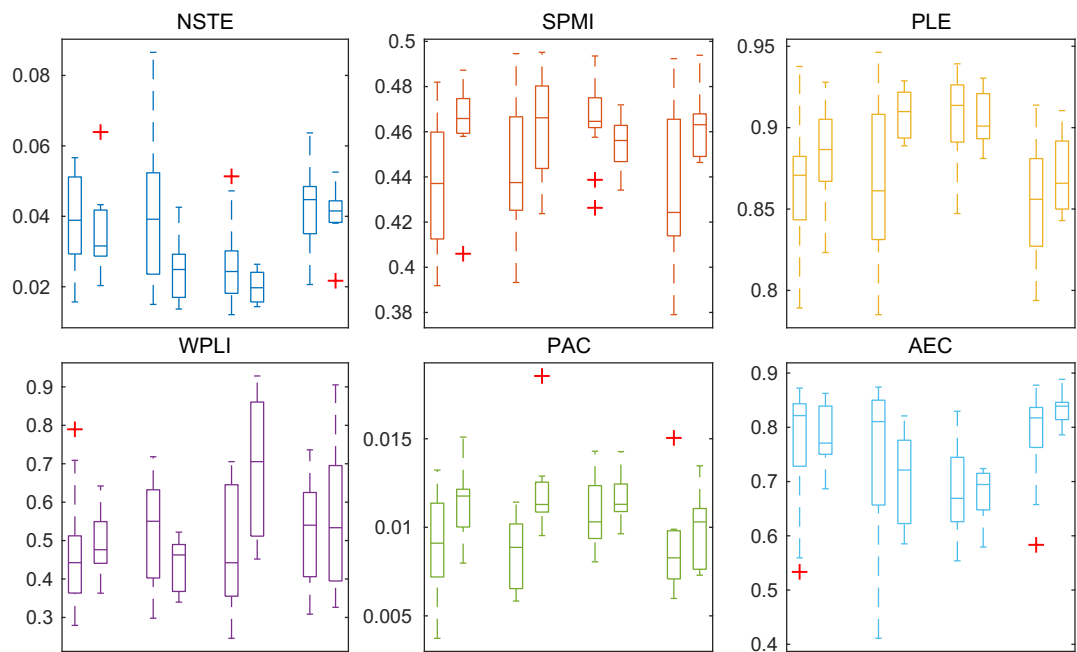
Kuva 7 esittää tavallaan samaa asiaa kuin kuva 6, mutta tarkalleen ottaen eri tavalla laskettuja asioita, ja toisaalta ennen kaikkea paljon kuvaa 6 selkeämmin ja havainnollisemmin. Kuva 6 sisälsi esityksen selkeyden vuoksi pehmenneitä käyriä. Tässä kuvaajassa tarkkuuden vuoksi on tietysti käytetty varsinaisia pehmentämättömiä mittarien arvoja. Laatikkokuvaajat on piirretty samoin kuin kuvan 5 tapauksessa. Kunkin mittarin kohdalla kunkin tilan kunkin henkilön kyseisen mittarin arvosta on otettu mediaani, ja näin muodostuneista henkilöiden lukuarvoista on muodostettu kukin laatikkokuvaaja. Tämä kuvaaja vaikuttaisi kokoavan yhteen kaiken oleellisen tiedon tämän työn tuloksista havainnollisesti ja hyödyllisesti.

Kuva 8 esittää saman asian kuin kuva 7, mutta eriteltyinä henkilöluokittain. Henkilöluokittainen esitys on muodostettu samalla tavalla kuin kuvassa 2. Kuvassa kunkin mittarin kohdalla on esitetty neljä tietoisuuden tilaa, joista kutakin edustaa kaksi järjestyksessä vierekkäistä laatikkokuvaajaa, joista vasemmanpuoleinen kuvaa

hereillä pysymisen luokan henkilöiden tuloksia ja oikeanpuoleinen vähentyvän tietoisuuden luokan henkilöiden tuloksia.



Kuva 7. Tulokset henkilöiden ylitse mittareittain.



Kuva 8. Tulokset henkilöiden ylitse mittareittain henkilöryhmittäin.

### 4.2.3. Yksinkertaistetut tulokset

Kuvassa 9 on esitettyä sekä mittareiden suorittamiseen kuluvat ajat että mittareiden tarkkuudet. Esitysteknisistä syistä oli kätevää yhdistää nämä kuvaajat vierekkäin yhdeksi kokonaisuudeksi, mutta toisaalta tämä ratkaisu on ehkä hieman sekava lukijan kannalta, sillä kyseiset kuvaajat eivät varsinaisesti liity toisiinsa millään oleellisella tavalla, muuta kuin ulkoasunsa puolesta.

Kuvan 9 aikakuvaaja esittää hieman epäoleellisempaa, mutta silti mielenkiintoista tietoa kunkin mittarin toimiakseen tarvitsemasta ajasta. Nämä havainnot eivät tosin varsinaisesti ole yleistettävissä, vaan ne kertovat vain siitä, kuinka optimaalisesti tai epäoptimaalisesti mittarit on onnistuttu ohjelmallisesti juuri tässä tutkimuksessa toteuttamaan. Koska aikojen vaihtelu on hyvin suurta, on ajat esitetty kymmenkantaisella logaritmisella asteikolla. Mielenkiintoisesti ajat jakautuvat kolmeen joukkoon, vaikka mittarit teoriapohjansa puolesta jakautuvat kahteen joukkoon.

Amplitudien verhoikäyrien korrelaatio ja vaihe-amplitudikytkentä käyttivät aikaa alle kymmenen sekuntia koko aineiston kanssa. Painotettu vaihejättöindeksi ja vaihejättöentropia käyttivät useita kymmeniä sekunteja, kuitenkin alle sata sekuntia koko aineiston kanssa, eli ne olivat siis noin kymmenen kertaa niin monimutkaisia kuin nopeimmat kaksi mittaria. Standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio käytti lähes satatuhatta sekuntia ja normalisoitu symbolinen siirtoentropia lähes kymmenentuhatta sekuntia koko aineiston kanssa. Ne olivat siis merkittävästi hitaampia kuin keskimmäisen ryhmän mittarit, käyttäen noin tuhat- ja satakertaisesti aikaa niihin verrattuna, mainitussa järjestyksessään. Nopeimpiin mittareihin verrattuna ne käyttivät siis kymmentuhat- ja tuhatkertaisesti aikaa, mainitussa järjestyksessään. Nämä kaksi hitainta mittaria ovat siis aivan omassa luokassaan laskentanopeutensa tai pikemminkin laskentahitautensa suhteen.

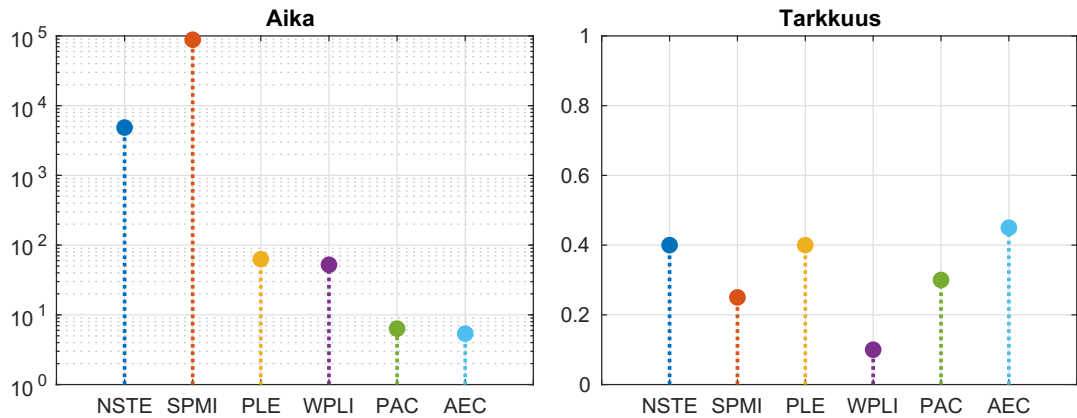
Yhteensä kaiken laskennan suorittamisessa kesti hieman yli vuorokauden verran. Jos automaattinen parametrienhaku suoritettaisiin ajatellussa laajuudessa, eli että kullekin kolmesta parametreja vaativasta mittarista etsittäisiin paras sulautuslottuvuus väliltä  $d = [3, 11]$  ja sulautusviive väliltä  $\tau = [1, 25]$ , jolloin mahdollisia sulautuslottuvuuksia on 9 kappaletta ja sulautusviiveitä 26 kappaletta, mikä tekee yhteensä 234 parametriyhdistelmää, niin kun laskennallisesti hitaimman mittarin eli standardoidun permutaatioiden keskinäisen informaation laskeminen kesti noin 88 000 sekuntia yhdellä parametriyhdistelmällä, niin 234 parametriyhdistelmän laskeminen jo sille kestäisi teoriassa noin 20 592 000 sekuntia eli noin 238 vuorokautta. Tähän tietysti vielä päälle merkittävämpänä normalisoidun symbolisen siirtoentropian laskeminen sekä myös muiden mittarien laskemiset. Tämä on hieman liikaa diplomityön aikarajoissa toteutettavaksi.

Kuvan 9 tarkkuuskuvaaja esittää mittareiden tarkkuuksia, eli pohjimmiltaan sitä, kuinka monen henkilön kohdalla kukin mittari antaa oikeita tuloksia. Kuvan 5 avulla ymmärrettyä mainioina esimerkkeinä toimivat henkilön numero 3 normalisoidun symbolisen siirtoentropian ja amplitudien verhoikäyrien korrelaation kuvaajat. Normalisoidun symbolisen siirtoentropian kuvaaja on sellainen kuin sen kirjallisuuden perusteella kuuluisikin olla, eli ensimmäisessä tilassa arvot ovat kohtalaisen korkealla, toisessa matalammalla, kolmannessa kaikista matalimmalla ja neljännessä taas korkealla. Ensimmäisen ja neljännen tilan järjestyksillä ei ole varsinaisesti merkitystä, sillä molemmissa tiloissa ollaan tietoisia, mutta neljännen tilan kohdalla vaikuttanee se, että on juuri oltu sedaatiassa. Kyseisen henkilön amplitudien verhoikäyrien korrelaation kuvaaja kuvaa kyseiselle mittarille oikeanlaista tilannetta,



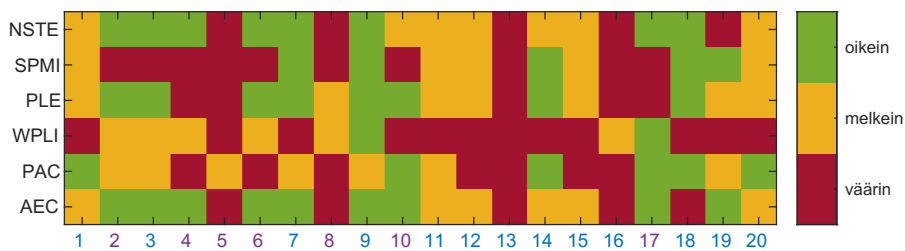
mutta sitä muunnelmaa, jossa neljännessä tilassa mittarin arvo jää ensimmäistä tilaa matalammalle.

Tarkkuuskuvaajaa varten on laskettu kunkin mittarin kohdalla, kuinka monella henkilöllä kyseinen mittari antaa kyseiselle mittarille oikeita tulosten tilajärjestyksiä ja suhteutettu se kaikkien henkilöiden määrään. Kuvaajan arvot nolasta yhteen voidaan siis ajatella myös prosenttilukuina nolasta sataan.



Kuva 9. Mittarien suoritusajat ja tarkkuudet.

Kuva 10 esittää kaikkien aineiston henkilöiden kohdalla kuinka hyvin asteikolla *väärin*, *melkein* ja *oikein* kukin mittari ilmaisee tutkitut tietoisuuden tilat. Pystyriivillä ovat mittarit ja vaakariivillä henkilöt. Kunkin henkilön numero on värjätty joko sinisellä, jos henkilö kuuluu hereillä pysymisen luokkaan ja violetilla, jos henkilö kuuluu vähentyvän tietoisuuden luokkaan. Näiden avulla voidaan havaita, että hereillä pysymisen luokkaan kuuluu 13 henkilöä ja vähentyvän tietoisuuden luokkaan 7 henkilöä, aivan kuten tutkimuksessa [13], josta aineisto [24] on peräisin, on havaittu. Kuva on siis yksinkertaistettu ja koko aineistolle laajennettu esitys kuvan 5 sisällöstä. Sen avulla on mahdollista hiukan kuvan 9 tarkkuuskuvaajaa yksityiskohtaisemmin tarkastella ja kuvailla mittarien toimintaa. Hallitsevin väri kuvaajassa on punainen eli mittari ei anna oikeita arvoja henkilön tietoisuuden tiloille. Keltaistakin eli että tilojen järjestyksissä kohtalaiselle seditiolla mittari antaa suhteessa oikean arvon, mutta muut tilat ovat sekaisin, on sängen paljon. Vihreää eli oikein järjestettyjä tietoisuuden tiloja on silmämääräisesti tarkasteltuna suunnilleen yhtä paljon kuin keltaistakin.



Kuva 10. Mittarien yksinkertaistetut tarkkuudet.



### 4.3. Mittarien toiminta automaattisesti etsityillä parametreilla

Periaatteessa automaattisella parametrien haulla pitäisi nimenomaan löytyä ne parametrit, joilla kukin mittari tuottaa parhaiten eri tietoisuuden tilat toisistaan erottavia tuloksia. Koska nyt käsin asetetut parametrit valittiin tutkimuskirjallisuuden perusteella, missä parametrit on monessa tapauksessa saatu aikaan yhdistämällä järjenkäyttöä ja automaattista parametrien hakua niin, että parametrit ovat parhaat mahdolliset, pitäisi automaattisen haun tuottaa suunnilleen samat parametrit kuin mitä käsin on asetettu.

Tässä tapauksessa tuloksiin vaikuttavat kuitenkin parametrien haun toteutuksen heikkoudet. Koska mittarin tulokset luokiteltiin eri tiloihin vain mittarin antaman yhden arvon perusteella, ei luokittelu voi toimia kovinkaan hyvin. Paljon parempia tuloksia olisi mahdollisesti saatu, jos kukin mittari olisi ajettu jokaiselle mahdolliselle aivosähkökäyräkanavaparille ja näistä tuloksista muodostettu matriisi, jota olisi voitu raja-arvoistamalla yksinkertaistaa ja sitten muodostaa siitä jonkinlaisia ominaisuuksia eli tunnuslukuja erilaisten graafiteoreettisten mittareiden avulla. Riittäviä mittareita olisivat mahdollisesti olleet esimerkiksi matriisista laskettu keskiarvo ja keskihajonta [18], mutta monimutkaisempiakin mittareita voisi tietysti käyttää.

Tässä kohtaa oli tarkoitus esittää kuvaajia automaattisen parametrien haun tuloksista. Oleellisia tietoja olisivat olleet muun muassa kunkin mittarin suorituskyky, eli tarkkuus, kuinka usein se onnistuu luokittelemaan kunkin lyhyen ajanjakson oikeaan tietoisuuden tilaan kuuluvaksi, ja löydettyt parhaat parametrit. Lopulta kuitenkin oli todettava, että automaattinen parametrien haku toimii jostain syystä merkittävästi hitaammin kuin sen kuuluisi toimia, joten aika ei tule millään riittämään ajon valmistumiseen eikä myöskään enää hitauden syyn selvittämiseen. Nykytahdilla ajossa menee varmaankin kuukauden tai kahden verran, tehokkaalla yliopiston laskentapalvelimella. Niinpä mittareita käytetään vain käsin kirjallisuuden perusteella valituin parametrein ja esitetään vain niiden avulla saadut tulokset.

Automaattista parametrien hakua kehitettäessä sitä ajettiin pienelle osajoukolle aineistoa. Tällöin sen tulokset olivat sellaisia, että parhaimmillaan jotkin mittarit onnistuivat noin 35 prosentin tarkkuudella luokittelemaan kymmenen sekunnin ajanjaksot oikeaan tietoisuuden tilaan. Toiset mittarit taas luokittelivat jopa hieman alle 25 prosentin tarkkuudella ajanjaksot oikein. Ne siis suoriutuivat heikommin kuin satunnainen luokittelija olisi onnistunut, sillä periaatteessa neljästä tilasta valittaessa satunnaisesti osutaan oikeaan 25 prosentin todennäköisyydellä. Tämä johtuu mittarien arvojen merkittävästä heittelystä näiden lyhyiden ajanjaksojen välillä ja on nimenomaan odotettava tulos, kun on nähnyt kuvaajamuodossa mittarien antamat tulokset. Nämä mainitut tulokset on siis saatu vain pienen aineiston osajoukon, eli muutaman henkilön aineiston, avulla, eikä niiden sellaisenaan voi sanoa edustavan koko aineiston avulla saatavia tuloksia. Toisaalta on kuitenkin oletettavaa, että koko aineiston avulla käyttäytyminen olisi suunnilleen samankaltaista, mainitun mittarien arvojen heittelemisen takia. Näitä tietoja ei esitetä kuvaajina, sillä ne ovat mukana vain kuriositeettina. Suorituskykyjä ei myöskään esitetä mittareittain, sillä tuloksia ei saatu koko aineistolle ollenkaan.

## 4.4. Mittarit yksittäin

### 4.4.1. Normalisoitu symbolinen siirtoentropia

Kirjallisuudessa käytettyjä parametreja ovat muun muassa  $d = 3$  ja  $\tau$  automaattisesti valittu kullekin aineistolle erikseen koko taajuusalueella näytteenottotaajuudella 256 hertsiä [81] ja theeta- ja gamma-taajuusalueilla näytteenottotaajuudella 500 hertsiä [15] ja  $d = 3$  ja  $\tau = \{25, 5, 2, 1\}$  theeta-taajuuskaistalle sekä ala-, keski- ja ylä-gamma-kaistoille tässä järjestyksessä näytteenottotaajuudella 500 hertsiä [82], [16]. Sulautusviive siis tavallaan vaikuttaa siihen, että minkä taajuisia näytteitä sulautettuun vektoriin poimitaan ja on täten riippuvainen näytteenottotaajuudesta. Lisäksi symboliselle siirtoentropialle käytettyjä valintoja ovat muun muassa  $d = 3$  ja  $\tau = 1$  koko taajuusalueelle näytteenottotaajuudella 256 hertsiä [80] ja  $d = 5$  ja  $\tau = 5$  koko taajuusalueelle [76], beeta-kaistalle [77] ja beeta- ja ala-gamma-kaistoille [115] näytteenottotaajuudella 200 hertsiä [76], [77], [115].

Tässä tutkimuksessa mittaria käytettiin vain alfa-kaistalle, joten yllä esitettyjen parametrien perusteella voidaan arvioida, että kun  $\tau = 25$  toimii theeta-kaistalla ja  $\tau = 5$  gamma-kaistan alataajuuksilla näytteenottotaajuudella 500 hertsiä, niin  $\tau = 12$  voisi osua alfa-kaistalle. Kun se muunnetaan vastaamaan käytetyn aineiston 250 hertsin näytteenottotaajuutta eli jaetaan kahdella, saadaan sulautusviiveeksi  $\tau = 6$ . Lopulta manuaalisiksi parametreiksi valittiin siis  $d = 3$  ja  $\tau = 6$ .

Kirjallisuudessa käytettyjä kanavapareja ovat lähinnä etulohkon ja keskilohkon kanavat [81], [15], [82], [16]. Vaihejättöentropian kohdalla esitettävien perustelujen mukaisesti käytettäväksi aivosähkökäyräkanaviksi valittiin kuitenkin yhtenäisyyden vuoksi kanavat Fp2 ja F4 eli etulohkon etuosasta taaemmas etulohkoon. Toteutuksessa mittarille lasketaan arvoja vain edemmästä kanavasta taaempaa kanavaa kohden, ei ollenkaan toisin päin, mikä on perusteltua, sillä on todettu, että symbolisen siirtoentropian havaitsema edestä taaksepäin suuntautuvan kytkennällisyyden vähentyminen anestesian syvetessä kertoo luotettavasti tietoisuuden tilasta [80].

Yksittäisten henkilöiden tuloksia kuvasta 5 tarkastellessa normalisoitu symbolinen siirtoentropia antaa varsin kahtalaisia tuloksia. Henkilöiden 3, 4, 6 ja 9 kohdalla mittarin tilakohtaiset mediaanit muodostavat selkeästi ja yhtenäisesti järjestyksen, että ensimmäisessä tilassa taso on korkein, toisessa tilassa hiukan matalampi, kolmannessa vieläkin matalampi ja neljännessä suunnilleen ensimmäisen tilan tasolla jälleen. Tämä on kirjallisuuden [80], [81], [15], [82], [16] perusteella odotettava tulos, vaikka monessa näistä tutkimuksista ei varsinaisesti alfa-kaistan kytkennällisyyttä mitattukaan, ja kanavina käytettiin etu- ja keskilohkojen kanavia etulohkon etuosan ja taaemman etulohkon kanavien sijasta.

Henkilön 14 kohdalla mittari muodostaa lähestulkoon oikean järjestyksen, sedaatiosta palaututtua mediaani vain jää hiukan kevyttä sedaatiota alemmas, jolloin mittari ei kuitenkaan sellaisenaan osaisi erottaa näitä tiloja oikein. Henkilöiden 5, 11, 12, 13 ja 19 kohdalla taas mittarin mediaanit kussakin tilassa koko neljän tietoisuuden tilan sarjaa tarkastellessa eivät muodosta oikeaa järjestystä eivätkä oikein myöskään selkeää tai yhtenäistä järjestystä. Henkilöiden 5 ja 13 kohdalla mittarin arvot ovat matalimmillaan kevyessä sedaatiossa. Henkilöiden 11, 12 ja 19 kohdalla kuvio on muuten oikea, mutta mediaani on tietoisessa tilassa matalampi kuin kevyessä sedaatiossa.

Tämän otoksen perusteella siis näyttäisi, että mittari toimii useammin huonosti kuin hyvin. Toisaalta mediaanien suhteiden muodostama kuvio on useimpien henkilöiden kohdalla täysin tai melkein oikein, tai ainakin järjellisen oloinen silmämääräisesti kokonaisuutta havainnoidessa. Toisaalta 10 henkilön otos 20 henkilön kokonaisesta aineistosta lienee tilastollisesti varsin merkityksetön, joten tuloksen ei voida sanoa olevan kovin merkityksellinen.

Kuvasta 3 voidaan toisaalta havainnoida mittarin arvoja koko tilan ajalta eikä vain yksittäisiä mediaaniarvoja. Näin havainnoituna henkilöiden 11, 14 ja 19 kohdalla mittarin arvojen järjestys onkin pääosin oikean näköinen. Tavallaan tämä voidaan havaita myös kuvasta 5, mutta pelkästään sen perusteella tätä havaintoa ei voi perustellusti tehdä. Tämän perusteella siis voidaan todeta, että mittari toimii seitsemällä henkilöllä kymmenestä oikein ja lopuillakin melkein järjellisen näköisesti.

Kuvasta 6 havaittavissa oleva henkilöiden keskiarvona laskettu tulos sen sijaan on selkeästi oikean näköinen. Samoin voi todeta kuvan 7 perusteella ja siitä jopa niin, että kohtalainen sedaatio erottuu selkeästi edukseen muita tiloja selkeästi matalammalla tasollaan ja arvojen sangen tiiviillä keskittymisellä, mikä pätee myös sedaatiosta palautumisen tilaan. Näin ollen koko aineiston perusteella voidaan todeta, että normalisoitu symbolinen siirtoentropia vaikuttaisi toimivan sangen luotettavasti henkilöstä riippumatta, kunhan toisaalta muistetaan, että mittarien tilakohtaiset mediaanit eivät havaitusti kerro aivan koko totuutta tilakohtaisista arvoista.

Kuvasta 8 havaitaan samanlaisia tuloksia kuin kuvista 6 ja 7. Hereillä pysymisen luokassa mittarin arvot jakautuvat sangen laajalle alueelle kussakin tilassa, kun taas vähentyvän tietoisuuden luokassa mittarin arvot ovat huomattavasti tiiviimmin keskittyneitä. Tämä voi tosin johtua myös siitä, että vähentyvän tietoisuuden luokka pitää sisällään hereillä pysymisen luokkaa pienemmän joukon henkilöitä. Arvojen jakautumisen tiiviyyden eroista huolimatta mittari antaa selkeitä ja oikeanlaisia arvoja ja niiden järjestyksiä kummankin ihmisluokan kanssa. Tästä yhdenmukaisuudesta kuvan 2 tarkastelun avulla voidaan kuitenkin ja nimenomaan vetää se johtopäätös, että normalisoitu symbolinen siirtoentropia ei varsinaisesti mittaa luotettavasti tietoisuuden tilaa, vaan oikeastaan anesteettisen aineen konsentraatiota veressä.

Kuvasta 7 havaitaan, että mittarin tilakohtaiset arvot sijoittuvat kutakuinkin arvojen 0.01 ja 0.09 välille. Nämä ovat saman tyyppisiä arvoja kuin sekä normalisoimattoman että normalisoidun symbolisen siirtoentropian avulla saadut arvot [80], [15], [82], [16], vaikka toisaalta mittaluokaltaan sekä pienempiä [81] että suurempiäkin [115] arvoja on saatu, mihin tosin vaikuttanevat käytetyt alfa-kaistasta eroavat kaistat, joten mittari näyttäisi toimivan kohtalaisen oikein. Vaikka normalisoinnin voisi olettaa skaalaavan arvoja suuremmiksi, lähemmäksi niiden teoreettista ylärajaa eli yhtä, niin näin ei ilmeisesti tämän tutkimuksen tulosten eikä kirjallisuuden perusteella kuitenkaan tapahdu. Tokihan arvot kuitenkin ovat nollan ja yhden välillä, vaikka eivät koskaan olisi lähelläkään ylärajaansa. Normalisointi toki vähentänee teoriansa mukaisesti mittarin vinoumaa, vaikka arvoja se ei havaittavasti skaalaakaan.

#### 4.4.2. Standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio

Kirjallisuudessa käytetyt, automaattisen haun perusteella valitut, parametrit ovat  $d = 6$  ja  $\tau = 1$  [20]. Kirjallisuudessa on käytetty koko taajuusaluetta, minkä vuoksi kyseinen sulautusviive ei välttämättä anna parhaita mahdollisia tuloksia alfa-kaistalle. Tämän vuoksi sulautusviiveeksi valikoitui  $\tau = 6$  samoin perustein kuin normalisoidun symbolisen siirtoentropian kanssa.

Sulautusulottuvuus on kaksinkertainen verrattuna muiden tässä tutkimuksessa vertailtujen, sulautusta käyttävien eli tässä tapauksessa muiden informaatioteoreettisten mittarien kanssa käytettyyn arvoon eli  $d = 3$ . Kirjallisuudessa on perusteltu vielä kyseisen sulautusulottuvuuden olevan liian pieni tämän mittarin kanssa käytettäväksi, joten riittävän pituuden ja käytännön toimivuuden välillä tasapainoillen kirjallisuudessa on päädytty esitettyyn arvoon  $d = 6$  [20]. Käytettäväksi valittiin kirjallisuudessa esitetty sulautusulottuvuus edellä mainittujen perusteiden myötä.

Kirjallisuudessa käytetty aivosähkökäyräkanavapari on Fp1- ja F7-kanavien muodostamasta dipolista C3- ja T3-kanavien muodostamaan dipoliin [20]. Toisin sanoen etulohkon vasemmalta puolelta vasempaan sivulohkoon [20]. Tässä tutkimuksessa käytettiin näin ollen samoja kanavia, jotta tuloksia voisi jossain määrin verrata kirjallisuuteen. Toisaalta tulosten vertailu ei suoraan onnistu, sillä kirjallisuudessa mittarin arvot on laskettu aivosähkökäyrien kaikkia taajuuksia käyttäen ja tässä tutkimuksessa vain alfa-kaistaa hyödyntäen, mikä voi vaikuttaa tuloksiin merkittävästikin, joten olisi aivan yhtä hyvin voitu käyttää samoja kanavia kuin muidenkin mittareiden kanssa eli etulohkon etuosan ja muun etulohkon kanavia.

Kirjallisuudessa mittarin arvot ovat lähellä yhtä ennen anestesiaa, laskevat anestesian syvetessä ja nousevat takaisin anestesiasta palaututtaessa [20]. Kuten kuvasta 7 voidaan selkeästi havaita, tässä tutkimuksessa näin ei käy, vaan mittarin arvot menevät juuri toisin päin. Tarkemmin tarkastelemalla asiaa kuvan 8 perusteella vähentyvän tietoisuuden luokan henkilöillä käytännössä kuitenkin käykin kuten kirjallisuudessa on havaittu. Vain hereillä pysymisen luokassa käy kuvan 7 kertomalla tavalla, mikä on toki ymmärrettävää, sillä hereillä pysymisen luokassa on enemmän henkilöitä kuin vähentyvän tietoisuuden luokassa.

Tämä ero selittynee hereillä pysymisen luokan osalta sillä, että tässä tutkimuksessa mittaria käytettiin vain alfa-kaistalle verrattuna kirjallisuuden koko taajuusalueen hyödyntämiseen. Koska käyttötapa on erilainen kuin kirjallisuudessa, ei tuloksia voi nyt verrata kirjallisuuteen ollenkaan. Periaatteessa olisi ollut mahdollista käyttää tätä mittaria tässäkin tutkimuksessa koko taajuusalueelle, mutta toisaalta tälläkin tuloksella, että mittari toimii alfa-kaistalla eri tavoin kuin kaikilla taajuuksilla, on arvoa. Kuitenkin mittari toimii vähentyvän tietoisuuden luokan henkilöillä samoin kuin kirjallisuudessa, joten selitystä jää vaille vain se, että miksi se toimii eri lailla hereillä pysymisen luokan henkilöillä.

Henkilöiden 9, 14 ja 19 kohdalla mittari toimii tämän tutkimuksen suhteen oikean näköisesti. Henkilöiden 11 ja 12 kohdalla mittarin arvot ovat korkeimmillaan eli oikein kohtalaisessa sedaatioissa, mutta muuten hiukan sekaisin. Henkilöiden 3, 4 ja 6 kohdalla arvot menevät muuten oikean näköisesti, mutta kohtalaisessa sedaatioissa arvot eivät ole oikein suhteessa muihin tiloihin. Henkilön 5 kohdalla mittari toimii selkeästi väärin. Henkilön 13 kohdalla mittari toimii juuri väärin päin, eli oikeastaan samoin kuin kirjallisuudessa, vaikkakin siis eri taajuuskaistoja käyttäen.

Kuvan 4 perusteella mittarin arvot muuttuvat varsin rauhallisesti, vaikka tilojen sisällä toki arvot ehtivätkin muuttua paljonkin, mutta eivät kuitenkaan yhtäkkisesti. Kuvan 6 perusteella henkilöiden välillä on arvoissa hajontaa, mutta kuvan 4 tavoin, nyt kaikkien henkilöiden ollessa mukana, voidaan todeta, että henkilöiden sisällä mittarin arvojen vaihtelu on rauhallista.

#### 4.4.3. Vaihejättöentropia

Kirjallisuudessa käytetyt, automaattisen haun perusteella valitut, parametrit ovat  $d = 3$  ja  $\tau = 6$  [19]. Kyseisessä tutkimuksessa on käytetty yhdistettyä alfa- ja beeta-taajuuskaistaa, näytteenottotaajuuden ollessa 256 hertsiä [19]. Nämä ovat siis käytännössä lähes samat kuin tämän tutkimuksen alfa-kaista ja 250 hertsin näytteenottotaajuus. Näin ollen tässä tapauksessa on hyvin perusteltua käyttää juuri samoja parametreja ja näin onkin tehty.

Kirjallisuudessa käytetty aivosähkökäyräkanavapari on Fp2 ja F4 eli etulohkon etuosasta taaemmaksi etulohkoon [19]. Tässä tutkimuksessa käytettiin samoja kanavia. Vaikka yleisesti onkin tunnettua, että toiminnallinen kytkennällisyys etulohkosta keskilohkoon kertoo hyvin tietoisuuden tilasta [102], niin etulohkon etuosasta taaemmaksi etulohkoon mitattu kytkennällisyys nimenomaan alfa-kaistalla kertoo myös hyvin tietoisuuden tilasta [100], [102]. Näin ollen on perusteltua valita tämä kanavapari eli Fp2 ja F4 ja jo esitetysti nimenomaan alfa-kaista käyttöön myös suurimman osan tämän tutkimuksen muista mittareista kanssa käytettäväksi, jotta mittareita olisi tavallaan mielekästä myös verrata hieman keskenäänkin, vaikka se ei aiemmin esitettyin perustein varsinaisesti merkityksellistä olekaan.

Kuvasta 5 tarkastellen voidaan todeta, että henkilöiden 3, 6, 9 ja 14 kohdalla mittari näyttäisi toimivan yhdenmukaisesti. Henkilöiden 11, 12 ja 19 kohdalla kuvio on melkein oikea, mutta ensimmäisen tilan arvot ovat ikään kuin liian korkealla. Henkilöiden 4 ja 13 kohdalla kevyt sedaatio on korkeimmalla, mikä vaikuttaisi epäloogiselta. Henkilöllä 5 arvot menevät monotonisesti alaspäin ensimmäisestä viimeiseen tietoisuuden tilaan. Kuvasta 4 voidaan tämän mittarin kohdalla havainnoida olennaisilta osiltaan samoja tuloksia.

Näiden tulosten selkein ongelma on se, että kaikkien esitettyjen henkilöiden, paitsi ehkä henkilön numero 5, kohdalla mittarin arvot tiloissa muodostavat kuvion väärin päin kirjallisuuteen verrattuna. Kirjallisuudessa nimittäin vaihejättöentropian on alfa- ja beeta-kaistojen yhdistelmää, joka on melkein sama kuin tässä käytetty alfa-kaista, käyttäen etulohkon etuosan ja taaemman etulohkon väliltä havaittu mittarin arvojen tippuvan anestesian syventyessä [19]. Sen siis kuuluisi antaa arvoja samassa järjestyksessä kuin esimerkiksi normalisoidun symbolisen siirtoentropian. Nyt mittarin arvojen voidaan kuitenkin havaita nousevan anestesian, tarkalleen ottaen sedaation, syventyessä. Mittarin absoluuttiset arvot osuvat samalle lukualueelle kuin kirjallisuudessa [19].

Myös kuvasta 6, jossa on esitettyinä kaikkien henkilöiden tulokset, voidaan havaita sama asia. Kohtalaisessa sedaatiossa vieläpä henkilöiden käyrät ovat keskittyneet sangen lähelle toisiaan verrattuna muihin tietoisuuden tiloihin. Kuvasta 7 voidaan myös havainnoida samat seikat.

Yksi mahdollinen selitys tälle väärinpäin menevälle järjestykselle on tietysti se, että kun tässä tutkimuksessa käytettiin vain alfa-kaistaa, kun taas esitettyssä kirjallisuudessa käytettiin alfa- ja beeta-kaistojen yhdistelmää [19], niin nyt kun beeta-

kaistan tapahtumat eivät ole mittarin laskennassa mukana, niin se muuttaa mittarin arvoja näin olennaisesti. Toinen mahdollinen selitys on tietysti se, että mittarin toteutuksessa on tapahtunut jokin virhe. Kuitenkin kun kuvasta 7 tarkasteltuna mittari toimii varsin selkeästi ja loogisesti keskimäärin, niin näistä kahdesta vaihtoehdosta todennäköisempi lienee se, että beeta-kaistan pois jättäminen vaikuttaa mittarin arvoihin kuvatulla tavalla.

Kuvan 8 tarkastelu kuitenkin muuttaa tuloksia hiukan. Hereillä pysymisen luokan henkilöillä mittari kyllä toimii keskimäärin edellä esitetyn tämän tutkimuksen oikean tavan näköisesti, mutta vähentyvän tietoisuuden luokan henkilöillä mittari ei anna järkeviä arvoja. Kohtalaisessa sedaatiassa mittarin arvot nimittäin jäävät kaikista korkeimpia arvoja saavan kevyen sedaation alapuolelle, vaikka kokonaistrendi pysyykin samanlaisena kuperana.

#### *4.4.4. Painotettu vaihejättöindeksi*

Mittarilla ei ole parametreja. Kirjallisuudessa mittaria on käytetty delta-kaistan [83], theeta-kaistan [99], [83] ja alfa-kaistan [99], [83], [100], [18] kanssa. Kirjallisuudessa mittaria on käytetty aivojenlaajuisesti [99], [83], [18], etulohkon ja sivulohkojen välillä [102] ja etulohkon etuosan ja muun etulohkon välillä [100], [102]. Käytetyiksi kanaviksi valikoituivat Fp2 ja F4, aiemmin esitettyjen perustelujen mukaisesti. Näin ollen erityiseksi verrokiksi nousi tutkimus [100], sillä siinä on käytetty samaa kaistaa ja samoja kanavia kuin tässä tutkimuksessa.

Henkilöiden 3 ja 9 kohdalla mittari näyttäisi kuvasta 5 tarkasteltuna toimivan varsin loogisesti niin, että arvot kasvavat sedaation syvetessä ja taas vähenevät tietoisuuden palatessa, kuten kuvista 6 ja 7 voidaan havaita niiden keskimäärin toimivan, vaikka tosin mediaaniarvo hiukan nouseekin vielä kohtalaisesta sedaatiosta palautumiseen siirryttäessä. Arvojen suhteellinen järjestys on näin ollen samanlainen kuin miten kirjallisuudessa on havaittu etulohkon etuosasta taaemmas etulohkoon mitatun joko pelkästään alfa-kaistan tai alfa- ja beeta-kaistojen painotetun vaihejättöindeksin toimivan [19], [100]. Myös etulohkosta keskilohkoon mittarin on havaittu antavan samankaltaisia arvoja [18]. Henkilöiden 4 ja 6 kohdalla lähtötilassa arvot ovat korkeammalla kuin kevyessä sedaatiassa. Henkilöiden 5 ja 12 kohdalla selkeästi kaikista korkeimmalla arvot ovat vasta sedaatiosta palaututtaessa. Henkilön 11 kohdalla järjestys on varsin satunnainen. Henkilöiden 13, 14 ja 19 kohdalla järjestys on päinvastainen kuin mitä sen pitäisi olla.

Kuvasta 4 voidaan tehdä suunnilleen samansuuntaisia havaintoja, vaikka mittarin arvojen vaihdella huomattavasti tilojen sisällä on siitä huomattavasti vaikeampaa havainnoida tilojen arvojen järjestyksiä kuvaan 5 verrattuna. Kuvista 6 ja 7 nähdään, että mittarin arvot heittelevät varsin laajalla alueella henkilöiden välillä ja tilojen sisällä. Kokonaisuutena mittari ei ole kovin luotettava henkilöstä toiseen, sillä se antaa varsin monta erilaista tulosvaihtoehtoa henkilöstä riippuen.

Kuvasta 8 nähdään, että hereillä pysymisen luokan henkilöillä mittarin arvot eivät muodosta selkeää kuviota, vaan heittelevät hiukan ylös ja alas pysyen kuitenkin suunnilleen samalla tasolla koko ajan. Vähentyvän tietoisuuden luokan henkilöillä sitä vastoin mittari toimii itse asiassa oikein hyvin ja antaa selkeän kuvion, jossa arvot kohtalaisessa sedaatiassa ovat kaikista korkeimmalla. Näin luokittain tarkasteltuna siis mittari oikeastaan toimii todella hyvin, koska se antaa suunnilleen saman tason arvoja henkilöille, jotka pysyvät hereillä ja selkeän kuvion arvoja

henkilöille, joiden tietoisuus vähentyy.

#### **4.4.5. Vaihe-amplitudikytkentä**

Mittarilla ei ole parametreja. Kirjallisuudessa, nimenomaan samassa tutkimuksessa, josta tämän tutkimuksen aineisto on peräisin, on vaihe-amplitudikytkentää mitattu aivojen takalohkosta, delta-kaistan vaiheen ja alfa-kanavan amplitudin väliltä [13]. Toisaalta myös aivojen etulohkosta voisi mitata muuten samalla tavalla [139]. Tässä tutkimuksessa kuitenkin toimittiin samoin kuin vertailukohtana toimivassa tutkimuksessa.

Selkeästi oikeanlaisia tuloksia mittari antaa vain henkilöillä 14 ja 19. Mittarin arvot siis kasvavat sedaation syvetessä ja laskevat takaisin sedaation jälkeen. Kirjallisuudessa, nimenomaan nyt samalla aineistolla samalla tavalla mitattuna, on nimittäin saatu hyvin samanlaisia tuloksia [13]. Absoluuttiset arvot ovat hieman pielessä, mikä johtunee siitä, että kyseisessä tutkimuksessa toteutettiin jonkinlainen edistynyt aallonpohjien ja -harjojen tunnistamisen menetelmä, jonka avulla saatiin mahdollisesti luotettavampia tuloksia [13]. Kuitenkin henkilöiden 3, 5, 9 ja 11 tulokset ovat myös varsin lähellä oikeaa. Henkilöiden 4 ja 6 kohdalla järjestykset ovat selkeästi väärin. Henkilöiden 12 ja 13 kohdalla järjestys menee aivan väärin, kun arvot vähenevät sedaation syvetessä ja nousevat sen jälkeen. Tämänkin mittarin kanssa kuva 6 antaa varsin sekavan kuvan arvojen järjestyksistä eri tietoisuuden tiloissa.

Kuten kuvista 6 ja 7 nähdään, vaihe-amplitudikytkentä antaa koko aineistolle keskimäärin kuitenkin varsin selkeitä ja kirjallisuuden ja saman aineiston ja mitausteknisten yksityiskohtien perusteella oikean näköisiä tuloksia. Yksittäisten henkilöiden väärät tulokset voivat osin selittyä aallonpohjien ja -harjojen tunnistamismenetelmän toteuttamatta jättämisellä, mutta toisaalta osa voi selittyä luonnollisilla henkilöiden välisillä eroillakin.

Kuva 8 aika lailla vahvistaa kuvan 7 kertoman, sillä kummankin luokan henkilöillä arvot käyttäytyvät suunnilleen samalla tavalla, muodostamatta kunnolla selkeää kuviota. Vähentyvän tietoisuuden luokan henkilöillä tosin mittarin absoluuttiset arvot ovat kaikissa tiloissa hieman korkeampia ja tiheämmin keskittyneitä kuin hereillä pysymisen luokan henkilöillä.

#### **4.4.6. Amplitudien verhoikäyrien korrelaatio**

Mittarilla ei ole parametreja. Kirjallisuudessa on käytetty mittaria alfa-kaistalle [18], joten tämän tutkimuksen tulokset ovat vertailukelpoisia kirjallisuuden kanssa. Kirjallisuudessa mittarin arvot on laskettu kaikille mahdollisille kanavapareille ja muodostettu näin kytkennällisyysmatriisi [18]. Käytetyiksi kanaviksi valikoituivat kuitenkin Fp2 ja F4, aiemmin esitettyjen perustelujen mukaisesti.

Henkilöiden 3, 4, 6, 9 ja 19 kohdalla mittari antaa oikeita tuloksia, eli että arvot laskevat sedaation syvetessä ja nousevat taas sen jälkeen. Henkilöiden 11 ja 14 kohdalla tulokset ovat lähes oikein, kevyt sedaatio vain on aavistuksen verran väärässä suhteessa sedaatiota edeltävään tilaan. Henkilöiden 5 ja 13 kohdalla arvot ovat matalimmillaan kevyessä sedaatiossa eli väärin. Henkilön 12 kohdalla sedaatiota edeltävä tila ja kohtalainen sedaatio sekoittuvat arvoineen toisiinsa.

Kuvasta 7 tarkasteltuna amplitudien verhokäyrien korrelaatio muodostaa hyvin samanlaisen selkeän tilakuvaajan kuin normalisoitu symbolinen siirtoentropia. Kuvasta 6 voidaan vetää samanlaisia johtopäätöksiä, tosin arvojen hajonta henkilöiden välillä on kohtalaisen suurta, mutta ilmeisesti henkilöiden sisällä kuitenkin arvot menevät selkeästi.

Kuvasta 8 tarkasteltuna tämäkin mittari antaa hyvin samanlaisia tuloksia kummassakin henkilöiden luokassa. Tilojen arvojen kuviot ovat samanlaisia. Tässäkin tapauksessa vähentyvän tietoisuuden luokan henkilöiden arvot ovat hiukan tiiviimmin keskittyneitä verrattuna hereillä pysymisen luokan henkilöihin.

Kirjallisuudessa on todettu amplitudien verhokäyrien korrelaation olevan hyvä ja selkeä anestesian syvyyden mittari [18]. Tämän tutkimuksen tulokset kertovat samaa. Tosin kuvan 8 perusteella voidaan todeta, että mittari antaa samanlaisia ja yhtä selkeitä arvoja sekä hereillä pysymisen luokan että vähentyvän tietoisuuden luokan henkilöille, mikä tarkoittaa sitä, että mitattava suure on enemmänkin anesteettisen aineen määrä veressä ja vähemmän todellinen tietoisuuden tila.

#### 4.5. Mittarit suhteessa toisiinsa

Kuvasta 5 voidaan tarkastella yhdessä kaikkien mittarien toimintaa kunkin esitetyn henkilön kohdalla. Vain henkilön 9 kohdalla kaikki mittarit toimivat oikein ja yhdenmukaisesti, ainoa kauneusvirhe on se, että vaihe-amplitudikytkennän arvo tietoisessa tilassa on aavistuksen korkeampi kuin kevyessä sedaatiassa, vaikka periaatteessa pitäisi olla toisin päin. Toisaalta oleellisinta on kuitenkin kohtalaisen sedaation erottuminen selkeästi muista tiloista. Selkeä yhdistävä tekijä on, että mittarien arvojen erot tilojen välillä ovat sangen maltillisia, mutta kuitenkin erottuvia.

Henkilöiden 14 ja 19 kohdalla silmämääräisesti tarkasteltuna moni mittari näyttäisi toimivan oikein, mutta eivät kuitenkaan kaikki. Henkilöiden 5 ja 13 kohdalla moni mittari toimii samalla tavalla suhteessa muihin mittareihin, mutta valitettavasti yhdenmukaisesti väärin, sillä mittarit sekoittavat selkeästi kevyen ja kohtalaisen sedaation toisiinsa.

Kuvasta 10, jossa on esitettyä kaikkien henkilöiden tulokset yksinkertaistettuna, nähdään, että koko joukossakin henkilö 9 on ainoa, jolla lähes kaikki mittarit toimivat oikein, vain vaihe-amplitudikytkentä jo mainitusti antaa hiukan vääriä arvoja. Seuraavaksi eniten vihreää löytyy henkilöiden 7, 17 ja 18 kohdalta. Näillä neljä mittaria kuudesta toimii oikein. Ainoastaan henkilön 13 kohdalla kaikki mittarit toimivat väärin. Kevyt sedaatio ja kohtalainen sedaatio sekoittuvat toisiinsa mittarien näkökulmasta. Henkilöiden 5, 8 ja 16 kohdalla suurin osa mittareista toimii täysin väärin tai melkein oikein, eli yksikään mittareista ei ainakaan toimi täysin oikein.

Kuvasta 10 voidaan havaita, että ei voida selkeästi sanoa kaikkien tai edes useimpien mittarien toimivan yhdenmukaisesti hyvin vähenevän tietoisuuden luokan henkilöiden kohdalla ja toisaalta huonosti hereillä pysymisen luokan henkilöiden kohdalla, vaan hyvin ja huonosti toimimiset jakautuvat silmämääräisesti tarkasteltuna tasaisesti kummankin luokan henkilöille. Toisaalta esimerkiksi painotettua vaihejättöindeksiä tarkastellessa voidaan todeta, että vähentyvän tietoisuuden luokan henkilöistä ainoastaan kahden, numeroiden 5 ja 10, kohdalla mittari toimii väärin ja muiden kohdalla vähintäänkin melkein oikein ja yhden henkilön, numeron 17, kohdalla täysin oikein.



Kuvasta 6 ja myös hieman vähemmän havainnollisesti kuvasta 7 voidaan havaita, että melkein kaikilla mittareilla eri ihmisten arvot ovat kaikkiin tiloihin verrattuna kohtalaisessa sedaatioissa kaikista eniten keskittyneet henkilöiden keskiarvon ympärille. Heikoiten tämä trendi näkyy painotetun vaihejättöindeksin ja vaiheamplitudikytkennän kohdalla. Muilla mittareilla trendi on näitä selkeämpi.

Kuvan 8 perusteella tuloksista voidaan havaita monta asiaa. Yksi seikka on se, että lähes jokaisen mittarin ja tietoisuuden tilan kohdalla vähentyvän tietoisuuden luokan arvot ovat tiiviimmässä paketissa hereillä pysymisen luokan arvoihin verrattuna. Selkein poikkeus on painotetun vaihejättöindeksin kohtalaisen sedaation tila, jossa arvot ovat silmämääräisesti arvioituna yhtä laajalle levittäytyneitä kummasakin henkilöiden luokassa.

Toinen kuvan 8 perusteella havaittava asia on, että normalisoitu symbolinen siirtoentropia ja amplitudien verhoikäyrien korrelaatio toimivat selkeästi samalla tavalla kummankin henkilöluokan, hereillä pysymisen ja vähentyvän tietoisuuden, kanssa. Tämä tarkoittaa, että nämä mittarit mittaavat oikeastaan anesteettisen aineen määrää veressä, eivätkä tietoisuuden tilaa, sillä kuten kuvasta 2 voidaan havaita, aineiston keruussa käytetyn nopeasti suoritettavan tarkkuustehtävän tulokset, jotka on esitetty kuvan 2 tarkkuuskuvaajassa, kertovat, että vähentyvän tietoisuuden luokan osumatarkkuus heikkeni merkittävästi sedaation syventyessä ja palautui takaisin tavanomaiseksi sen jälkeen, kun taas hereillä pysymisen luokan osumatarkkuus pysyi käytännössä lähes samana sedaation syvyydestä eli anesteettisen aineen määrästä veressä riippumatta. Mittarit siis antavat selkeitä tuloksia, jotka kuitenkin eivät suoraan kerro henkilön tietoisuuden tai ainakaan reagoituvuuden tilasta.

Vaihe-amplitudikytkentä toimii myös melkein samalla tavalla kummankin luokan kanssa, ainakin koko laatikoita tarkastellessa, vaikka mediaanit eivät aivan olekaan oikeassa järjestyksessä kummassakaan luokassa. Näin luokittain tarkasteltuna tulokset ovat sängen samankaltaisia kirjallisuuden vertailukohdan [13] kanssa, vaikkakin eivät läheskään yhtä selkeitä ja kauniita, jostain syystä johtuen.

Vaihejättöentropia antaa selkeitä arvoja hereillä pysymisen luokassa. Vähentyvän tietoisuuden luokassa kevyt ja kohtalainen sedaatio sekoittuvat keskenään, sillä mittarin arvot ovat niissä hyvin samanlaisia, mediaanien suhteen tarkasteltuna tilat menevät jopa väärin päin.

Standardoitu permutaatioiden yhteinen informaatio antaa selkeän järjestyksen hereillä pysymisen luokassa. Vähentyvän tietoisuuden luokassa järjestys muttuu toisinpäin, eli kirjallisuudessa havaitun kaltaiseksi. Voisi siis arvella, että mittari mittaa hyvin anesteettisen aineen määrää veressä, mutta sitten tietoisuuden tilan oikea muuttuminen jotenkin joko sekoittaa mittarin toimintaa tai saa sen toimimaan enemmän oikein.

Kuvasta 8 havaittavien seikkojen asteikon toisessa päässä, hereillä pysymisen ja vähentyvän tietoisuuden luokissa täysin samoin toimivien mittarien vastakohtana, on painotettu vaihejättöindeksi, joka antaa varsin tasaisia arvoja hereillä pysymisen luokan kaikissa tiloissa, mutta selkeästi sedaation syvetessä nousevia arvoja vähentyvän tietoisuuden luokassa. Vaikuttaisi siis siltä, että painotettu vaihejättöindeksi mittaa todellisuudessa varsin hyvin nimenomaan tietoisuuden tilaa eikä anesteettisen aineen määrää veressä.

Kuvan 8 tarkastelu antaa siis paljon oikeampaa tietoa kuin kuvan 7, jossa on mukana kaikki henkilöt, tarkastelu, sillä aineisto nimenomaan sisältää kahdella eri tavalla anestesiaan reagoivia henkilöitä. Sinänsä harmillista, että kuva 7 on varsin

yksinkertainen ja kaunis, kun taas kuva 8 on paljon monimutkaisempi ja niin ollen hiukan vähemmän havainnollinen, mutta todellisuus valitettavasti usein on monimutkaista.

Kuvan 9 tarkkuuskuvaajasta voidaan havaita, että kokonaisuutena kaikista paras mittari on amplitudien verhoikäyrien korrelaatio, joka ilmaisee tietoisuuden tilat oikein 45 prosentin tarkkuudella. Seuraaksi tarkimpia ovat normalisoitu symbolinen siirtoentropia ja vaihejättöentropia 40 prosentin tarkkuudella. Näiden jälkeen tulevat vielä vaihe-amplitudikytkentä 30 prosentin tarkkuudella, standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio 25 prosentin tarkkuudella ja viimeisenä painotettu vaihejättöindeksi 10 prosentin tarkkuudella.

Kuvasta 7 eli keskimäärin kaikilla henkilöillä käytettynä voidaan todeta, että tilojen mediaanien mielessä informaatioteoreettisista mittareista kaksi kolmesta antaa selkeitä arvojen järjestyksiä ja klassiseen signaalianalyysiin perustuvista mittareista samoin kaksi kolmesta antaa selkeitä järjestyksiä. Toisaalta laatikkokuvaajien laatikkojen mielessä klassiseen signaalianalyysiin perustuvista mittareista vaihe-amplitudikytkentä ei anna aivan oikeaa järjestystä, joten siinä mielessä informaatioteoreettiset olisivat hiukan parempia.

Tilanne kuitenkin muuttuu monimutkaisemmaksi tarkastellessa kuvaa 8. Informaatioteoreettisista mittareista normalisoitu symbolinen siirtoentropia ja klassiseen signaalianalyysiin perustuvista mittareista amplitudien verhoikäyrien korrelaatio antavat yhä selkeitä tuloksia kummassakin henkilöiden luokassa, mutta kumpikaan ei valitettavasti ja nimenomaan osaa erottaa anesteettisen aineen määrää ja todellista tietoisuuden tilaa toisistaan. Silmämääräisesti arvioituna informaatioteoreettisista mittareista standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio antaa kohtalaisen selkeästi erilaisia kuvioita hereillä pysymisen ja vähentyvän tietoisuuden luokassa, eli se osaa tunnistaa todellisen tietoisuuden tilan kohtalaisen hyvin. Klassiseen signaalianalyysiin perustuvista mittareista painotettu vaihejättöindeksi hyvin selkeästi erottaa henkilöiden kaksi luokkaa toisistaan.

Voidaan siis todeta kuvan 8 perusteella informaatioteoreettisten ja klassiseen signaalianalyysiin perustuvien mittareiden olevan kutakuinkin yhtä hyviä tietoisuuden tilan ja sedaation syvyyden todellisten vaikutusten tunnistamisessa, vaikka silmämääräisesti arvioituna voitaisiinkin todeta, että klassiseen signaalianalyysiin perustuvat mittarit ovat kuitenkin hiukan parempia, sillä painotettu vaihejättöindeksi antaa selkeämmin erilaisia arvoja eri luokkien henkilöille kuin standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio.

## 5. POHDINTAA

### 5.1. Tuloksista

Symbolinen siirtoentropia näyttäisi tämän tutkimuksen tulosten perusteella toimivan varsin samankaltaisesti aivan aivojen etuosan ja etuosan väliltä mitattuna kuin kirjallisuudessa yleisesti käytettynä etuosan ja keskiosan väliltä mitattuna [80], [81], [15], [82], [16]. Tämä on varsin hyödyllinen tulos. Mittari näyttäisi toimivan varsin samalla tavalla ja kohtalaisen luotettavasti ainakin kummankin henkilöluokan, hereillä pysymisen ja vähentyvän tietoisuuden, kanssa. Se on siis sangen luotettava anesteettisen aineen veressä olevan määrän mittari. Samoin perustein se kuitenkin ei mittaa hyvin varsinaista tietoisuuden tilaa, mitä hyvän sedaation syvyyden mittarin tulisi mitata.

Standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio toimii eri lailla eri henkilöluokkien kanssa, mikä tarkoittaa, että se mittaa varsin hyvin tietoisuuden todellista tilaa, eikä vain anesteettisen aineen veressä olevaa määrää. Tämä tekee siitä sangen hyvän sedaation syvyyden mittarin, mikä on samansuuntainen tulos kirjallisuuden kanssa, missä siihen tosin keskityttiin nimenomaan anestesian syvyyden mittarina [20].

Vaihejättöentropia toimii varsin samalla tavalla kummankin henkilöluokan kanssa, mikä tarkoittaa, että se mittaa ennemminkin anesteettisen aineen määrää veressä kuin tietoisuuden tilaa. Näin ollen se ei ole kovin hyvä sedaation syvyyden mittari, mikä on ristiriitainen tulos kirjallisuuteen verrattuna [19], [22].

Painotettu vaihejättöindeksi toimii varsin selkeästi eri tavoin eri henkilöluokkien kanssa. Näin ollen se on varsin toimiva sedaation syvyyden mittari. Kirjallisuudessa se on todettu tietyissä tapauksissa hyvin toimivaksi ja toisissa tapauksissa heikosti toimivaksi.

Vaihe-amplitudikytkennän ohjelmallinen toteutus tässä tutkimuksessa vaikuttaisi ainakin onnistuneen, sillä jo todetusti kirjallisuuden kanssa samaa aineistoa, kaistoja ja kanavia käyttäen mittari antaa hyvin samoja arvoja, arvot vain ovat hiukan sivussa vertailukohdastaan, mikä selittynee sillä, että tässä tutkimuksessa ei toteutettu verrokissa toteutettua aallonpohjien ja -harjojen tunnistamista [13]. Tämä mittari on siis ainoa samoin teknisin yksityiskohdin toteutettu mittari. Kun se nyt siis toimii, niin voidaan todeta, että ehkä ainakin tämän tutkimuksen ohjelmallinen rakennelma yleisellä tasolla toimii oikein, siinä mielessä, että aineiston käsittelyssä ja mittarien kohdistamisessa ei ole ainakaan kaikkiin mittareihin osuvia virheitä sattunut. Tämä on varsin hyvä tieto siinä mielessä, että ainakaan kaikki tutkimuksen tulokset eivät ole täysin epäluotettavia.

Amplitudien verhoikäyrien korrelaatio antaa hyvin samanlaisia tuloksia kummankin henkilöluokan kanssa. Tämä tekee siitä hyvän anesteettisen aineen veressä olevan määrän mittarin, mikä on linjassa kirjallisuuden kanssa [18], mutta heikon todellisen tietoisuuden tilan mittarin, mikä on ristiriidassa kirjallisuuden kanssa [18].

Tärkeimmän verrokkitutkimuksen oleellisin tulos oli, että painotettu vaihejättöindeksi on amplitudien verhoikäyrien korrelaatiota huonompi anestesian syvyyden mittari, ainakin aivojenlaajuisesti tarkasteltuna [18]. Tämän tutkimuksen tulokset näiden kahden mittarin osalta ovat päinvastaiset. Painotettu vaihejättöindeksi nimittäin on selkeästi amplitudien verhoikäyrien korrelaatiota parempi todellisen tietoisuuden tilan eli sedaation syvyyden tunnistamisessa.

Eroa voi selittää muun muassa se, että tässä tutkimuksessa mitattiin kytkennällisyyttä vain etulohkon etuosan ja muun etulohkon välillä, kun taas verrokissa tarkasteltiin kytkennällisyyttä kaikkialla aivoissa. Molemmissa tutkimuksissa käytettiin alfa-kaistaa, joten tästä ei aiheudu eroa. Toisaalta tässä tutkimuksessa tarkasteltiin sedaatiota, kun verrokkitutkimuksessa menttiin syvään yleiseen anestesiaan asti, joten voi olla, että painotettu vaihejättöindeksi ei esimerkiksi tunnistaa kriittistä pistettä eli sedaation ja anestesian rajaa kunnolla. Tämä kaipaisi jatko-tutkimusta.

Normalisoitu symbolinen siirtoentropia ja amplitudien verhoikäyrien korrelaatio jo todetusti toimivat samalla tavalla eli mittaavat kirjallisuudessa havaitulla tavalla anesteettisen aineen aiheuttamaa alfa-kaistan toiminnallisen kytkennällisyyden vähenemistä sedaation syventyessä [139], [26], [29], [100], [18]. Ne siis kuitenkin havaitusti eivät kerro todellisesta tietoisuuden tilasta. Lisäksi alfa-kaistan toiminnallisen kytkennällisyyden vähenemistä ei tapahdu kaikkien anesteettisten aineiden kanssa [29]. Esimerkiksi propofolin kanssa näin käy, mutta midatsolaamin kanssa ei [29]. Tämän tutkimuksen tulokset siis ovat yhtäpitävät sen yleisesti tunnetun tuloksen, että alfa-kaistan toiminnallinen kytkennällisyys vähenee anestesian syvetessä [139], [26], [29], [100], [18], ja toisaalta, että alfa-kaistan toiminnallinen kytkennällisyys lisääntyy tietoisuuden tilan kohentuessa [49], kanssa, mille lähtökohtana on se yleinen tieto, että hereillä ollessa alfa-kaistalla näkyy sille tyypillinen signaalin rytmi eli kyseisellä kaistalla tapahtuu jonkin verran säännöllisiä asioita [5 s. 37]. Riippuu tosin käytetystä mittarista, että mitä toiminnallisen kytkennällisyyden vähenemisellä tarkoitetaan, tai ainakaan kytkennällisyyden väheneminen ei suoraan ole sama asia kuin mittarin arvojen väheneminen. Painotetun vaihejättöindeksin antamat tulokset mittarin arvojen kasvamisesta sedaation syvetessä ovat edellinen toteamus huomioon ottaen linjassa tutkimusten [29], [100], [18] kanssa tässä mielessä.

Toistaiseksi ei vielä tiedetä, miten tarkalleen ottaen anestesia aiheuttaa tietoisuuden menettämisen [9], [13], [11], [15], [12], [16], mihin liittyen parin viimeaikaisen tutkimuksen tulokset, sekä sedaatioissa [13] että varsinaisessa anestesiassa [16] kertovat selkeästi, että kuten tässäkin tutkimuksessa, toki valmista aineistoa ja sitä käyttävän oikean tutkimuksen suuntaviivoja seuraten, käy ilmi, on tietoisuuden tila yleisesti ottaen erillinen asia verrattuna veressä olevan anesteettisen aineen määrään [13], [16].

Tämän tutkimuksen tulosten perusteella standardoitu permutaatioiden yhteinen informaatio etulohkosta sivulohkoon ja painotettu vaihejättöindeksi etulohkon etuosan ja muun etulohkon välillä, molemmat alfa-kaistalla, vaikuttaisivat olevan sangen luotettavia tietoisuuden tilan mittareita, jotka erottavat toisistaan anesteettisen aineen määrän veressä ja todellisen tietoisuuden tilan. Näistä ensin mainittu on informaatioteoreettinen ja jälkimmäinen klassiseen signaalianalyysiin perustuva, joten kumpaankin teoreettiseen pohjaan perustuvien mittarien on mahdollista mitata luotettavasti tietoisuuden tilaa. Kaikki mittarit eivät kuitenkaan erota anesteettisen aineen määrää veressä ja todellista tietoisuuden tilaa toisistaan. Niinpä on tarpeen tulevaisuudessa perehtyä paremmin mittarien toiminnan luotettavuuteen ja pyrkiä kehittämään entistä parempia ja tarkempia sedaation ja anestesian syvyyden mittareita.

Tutkimuksen [13], josta tämän tutkimuksen aineisto [24] on peräisin, yksi oleellisimmista tuloksista ja ansioista on havainto, että henkilöt jakautuvat sedaation suhteen kahteen luokkaan, kuten jo monesti edellä on mainittukin, hereillä

pysymisen luokkaan ja vähenevän tietoisuuden luokkaan [13]. Koska yleensä tässä tutkimuksessa mukana olleita mittareita käytetään anestesian syvyyden mittaamiseen, ei varmaankaan monesti ole huomattu ajatella sitä, miten ne toimivat ennen anestesian saavuttamista eli sedaatiossa. Tutkimuksessa [13] nimenomaan näin on todellakin kuitenkin huomattu toimia, mielenkiintoisin tuloksin. Se, että käsillä olevassa tutkimuksessa hyödynsin samaa aineistoa ja siten pystyin hyödyntämään samoja havaintoja ja varmentamaan ne, luo aivan uuden näkökulman tärkeimmän verrokkitutkimuksen [18] tuloksiin. Kyseisessä tutkimuksessa on tosin kyllä todettu, että on mahdollista, että mittarien havaitsemat muutokset ovatkin seurausta anesteettisen aineen määrästä veressä eivätkä todellisen tietoisuuden tilan muutoksista [18]. Kyseisessä tutkimuksessa myös keskityttiin nimenomaan anestesian syvyyden mittaamiseen, jolloin on täysin mahdollista, että anesteettisen aineen vaikutus kertoo tietoisuuden tilasta, toisin kuin hienovaraisempien muutosten sedaatiossa. Siinä tutkittujen kahden mittarin paremmuusjärjestys kääntyykin toisin päin, koska otetaan huomioon henkilöiden todellinen tietoinen tila, ainakin sedaatiossa. Jos kyseisen tutkimuksen tavoin tarkastellaan kuvaa 6, jossa henkilön luokkaa ei oteta huomioon, tulokset ovat samoja, mutta kuvan 7, jossa henkilöiden luokat ovat mukana, tarkastelu tuokin esiin tämän uuden näkökulman.

Käsillä oleva tutkimus pyrkii vastaamaan jo alussa esitetyn olennaisimman vertailututkimuksen [18] rajoitteisiin. Ensiksi, kyseisen tutkimuksen aineisto on kerätty 9 koehenkilöltä eli varsin pieneltä joukolta [18], kun taas tässä tutkimuksessa koehenkilöitä on aineiston ansiosta 20 henkilöä [24] eli suurempi joukko, vaikkakin edelleen sangen pieni määrä. Toiseksi, kyseisessä tutkimuksessa vertaillaan vain kahta mittaria luokkiensa edustajina, joten tietoisuuden tilaa mahdollisesti heikosti ilmaisevien mittarien valinta voi vääristää ymmärrystä kyseisen mittariluokan toimivuudesta anestesian syvyyden mittaamisessa [18], kun taas tässä tutkimuksessa vertaillaan yhteensä kuutta mittaria, vaikkakin ne edustavat edelleen vain kahta mittarien luokkaa, tosin eri perustein luokiteltuina kuin verrokkitutkimuksessa. Kolmanneksi, koska koehenkilöt vaivutettiin tiedottomaan tilaan anestesian avulla, on mahdollista, että kytkennällisyyden muutokset ovat anesteettisen aineen aiheuttamia, eivätkä varsinaisesti tietoisuuden tilan muutoksen aiheuttamia, ja lisäksi anestesia aikaansaatii ja sitä ylläpidettiin eri aineilla, millä voi olla omia vaikutuksiaan aivosähkökäyriin [18], joista ensimmäinen osa pätee oikeastaan aina lähtökohtaisesti [9], [11], [16], kun taas suhteessa toiseen osaan tämän tutkimuksen aineistossa [24] anestesia aikaansaatii ja ylläpidettiin vain yhdellä aineella [13], mikä voi olla hyödyllistä suhteessa verrokkitutkimukseen. Neljänneksi, kyseisessä tutkimuksessa käytettiin varsin yksinkertaista koneoppimismallia tulosten tulkitsemisen yksinkertaistamiseksi, minkä sijasta olisi voitu käyttää monimutkaisempaa mallia, jonka tulokset olisivat kuitenkin olleet vaikeammin tulkittavissa [18], mikä on kuitenkin oikeastaan vain toteutuksen tekninen yksityiskohta, vaikka toisaalta siihenkin olisi ollut mahdollista vastata, eikä tämä tutkimus pyri siihen vastaamaan. Viidenneksi, kyseisessä tutkimuksessa mittarien arvot laskettiin viiden minuutin mittaisen ajanjaksojen keskiarvona eli varsin pitkissä jaksoissa, minkä vuoksi nopeaa tietoisuuden tilojen vaihtelua ja nopeasti tapahtuvia ajallisia muutoksia tilojen sisällä ei pystytty välttämättä havaitsemaan [18], kun taas tässä tutkimuksessa mittarien arvot lasketaan kymmenen sekunnin mittaisille ajanjaksoille, joten tässä tutkimuksessa päästään havainnoimaan ajallisesti nopeampia vaihteluita ja muutoksia. Kuudenneksi, kyseisessä tutkimuksessa tutkitaan vain kytkennällisyyttä kerrallaan yhdestä aivojen alueesta koko aivoihin, eikä siis erikseen yhdestä alueesta jokaiseen alueeseen

erikseen [18], kun taas tässä tutkimuksessa tutkitaan tiettyjen kahden elektrodin eli aivojen alueen pienen osan välistä kytkennällisyyttä, joten tässä tutkimuksessa voidaan tavallaan kohdentaa tarkemmin toimiviksi tunnettuihin yhteyksiin, vaikka toisaalta verrokissa saadaankin laajempaa ymmärrystä yhteyksistä kaikkialla aivoissa, tosin ei niin tarkasti. Seitsemänneksi, kyseisessä tutkimuksessa tutkitaan vain lähdepaikallistettua taajuuden alfa-kaistan kytkennällisyyttä, joten tulokset eivät välttämättä päde muiden taajuuskaistojen, tutkimistapojen, tehtävien tai tietoisuuden tilojen kanssa [18], kun taas tässä tutkimuksessa toimitaan oikeastaan aivan samoin kuin verrokissa, joten samat rajoitteet pätevät nytkin. Kokonaisuutena tämä tutkimus vastaa siis vain pieneen osaan verrokkitutkimuksen rajoitteista ja omaa monta samaa rajoitetta sen kanssa.

Tämän työn tavoitteena oli toteuttaa ja vertailla sedaation syvyyden mittareita. Työssä toteutettiin kuusi mittaria. Kirjallisuuteen verrattuna suurin osa mittareista toimii oikealla tavalla. Toisaalta osan kohdalla jäi epäselväksi, toimiiko mittari oikein vai ei. Etenkin todennäköisyyden arviointia vaativista mittareista tuli laskennallisesti hyvin raskaita. Olisi voinut olla mahdollista optimoida niitä kevyemmiksi. Työssä myös vertailtiin mittareita. Vertailu tapahtui sekä laskennallisesti että silmämääräisesti kuvaajien perusteella. Mittarien toiminnassa havaittiin olevan eroja. Ottamalla huomioon henkilöiden todellinen tiedossa oleva tietoisuuden tila saatiin aikaan hiukan odottamattomiakin eroja mittarien välille. Edellä esitettyjen seikkojen perusteella voidaan sanoa, että tutkimus onnistui kohtalaisen hyvin suhteessa tavoitteisiinsa. Kuitenkin vain kohtalaisen hyvin, sillä joitain seikkoja jäi vielä epäselviksi sekä moni asia kaipaisi vielä kehittämistä ja tarkempaa tutkimusta tulevaisuudessa.

## 5.2. Mielenkiintoisia huomioita

Eräs mielenkiintoinen huomio liittyy toteuttamani laskennan suorittamiseen. Käytin Matlabin ajamiseen tietotekniikan osaston st-cn0001-laskentapalvelinta. Koko aineistolle laskennan suorittaminen johtaa siihen, että Matlab käyttää 29.5 gigatavua käyttömuistia. Kun yhtä aikaa oli käynnissä kaksi ajoa, yksi tulosten saamiseen automaattisella parametrien etsinnällä ja toinen tulosten saamiseen manuaalisesti hyviksi todetuilla parametreilla, käyttivät Matlab-prosessini yhteensä noin 60 gigatavua muistia, joka on noin puolet kyseisen palvelimen kaikesta muistista. Palvelin kuitenkin näytti olevan hyvin vähäisellä käytöllä, minkä vuoksi olikin jo aika, että kyseisen palvelimen kapasiteettia edes hiukan joku hyödyntäisi.

Suuri muistinkäyttö todennäköisesti aiheutuu valinnastani ladata kaikki aineisto varsin moniulotteiseen matriisiin sopivasti jaoteltuna laskennan yksinkertaistamiseksi. Merkittävän vaikutuksen aiheuttanee se, että kaistanpäästösuodatan kaiken aineiston ja tallennan kunkin kaistan erikseen. Näin muistissa pidettävän aineiston koko nelinkertaistuu. Toimin kuitenkin näin, jotta varsinainen laskeminen voisi tapahtua mahdollisimman nopeasti. Etenkin kaistanpäästösuodattaminen nimittäin vie varsin paljon aikaa. Vieläkin laskenta vie huomattavan paljon aikaa. Ohjelmointihan on aina tasapainottelua eri resurssien käytön välillä. Koska aineistoa tosiaan on paljon, oli tässä tapauksessa perusteltua valita käyttää runsaasti muistia laskennan nopeuttamiseksi.

Runsaan muistinkäytön lisäksi laskentojen ajaminen vei runsaasti aikaa. Yksi, käsin asetetuin parametrein suoritettava, ajo vei aikaa jo kerrotusti hieman yli vuorokauden verran. Tämän vuoksi ohjelmallista puolta kehittäessäni jouduin kokeilemaan muutosteni toimivuutta pienellä osajoukolla aineistosta, joka jossain määrin lyhensi ajon kestoa. Tämä kuitenkin tarkoitti, että ohjelman kokeilun vuoksi tehdyn ajon tulokset eivät olleet oikeita, sillä niissä ei ollut koko aineistoa mukana, joten piti sitten aina välillä laittaa pyörimään oikea kokonainen ajokin. Käytännössä siis aina, kun tein muutoksen ohjelmaan, jouduin odottamaan hiukan yli vuorokauden verran, että saan haluamiani ja oikeita tuloksia. Tämä teki ohjelman kehittämisestä varsin työlästä.

Runsaasti aikaa, odotettua vielä paljon enemmän, vei automaattisen parametrien etsinnän ajaminen. Jotta välttyisin tulosten yhteydessä lasketulta 238 vuorokauden odottamiselta kunnollisten parametrien löytämiseksi, supistin reilusti parametrien hakualuetta. Nähtävästi laskentaan kuluva aika ei kuitenkaan ole lineaarisesti riippuva parametrien määrästä, vaan suhde on jotain aivan muuta. Toiseksi hitaimman mittarin yhteen ajokertaan nimittäin kuluu noin kolme tuntia aikaa. Kirjoittamishetkellä kuitenkin 13 vuorokautta sitten aloitettu parametrien automaattisen haun ajo on vielä käynnissä ja on saanut vasta kokeiltua ensimmäisen mittarin, joka on siis toiseksi hitain, 11 parametriyhdistelmää, mihin olisi yksinkertaisesti laske-malla kuulunut kulua noin 11 kertaa 5000 sekuntia eli noin 15 tuntia. Muistaakseni ensimmäisten parametriyhdistelmien kohdalla suorittaminen oli paljon nopeampaa, mutta se vaikuttaa merkittävästi hidastuvan ennen pitkää. Vaikea sanoa, mikä tällaisen aiheuttaa. Voi olla, että esimerkiksi se, että aineisto muistiin ladattuna ja järjesteltynä vie noin 30 gigatavua muistia, aiheuttaa sen, että eri kohdista muistia tietojen hakeminen on hidasta. Tässä vaiheessa täytyy todeta, että automaattisen parametrien haun tulokset eivät ehdi mukaan työhön esiteltäviksi ollenkaan. Aika ei enää riitä tämän ongelman selvittämiseen.

Toinen huomio, ei oikeastaan kuitenkaan mielenkiintoinen, on, että kuva 5 olisi voitu piirtää myös niin, että jokaisen henkilön käyrän erikseen piirtämisen sijasta olisi piirretty keskiarvokäyrä, jonka paksuus kullakin ajanhetkellä olisi vaihdellut vaikkapa kaikkien henkilöiden mittarien arvojen keskihajontana tai luottamusvälien mukaisesti. Tällöin kuitenkin lopputulos olisi ollut melkein samankaltainen ja ehkä jopa heikommin luettavissa kuin kaikkien henkilöiden muodostama käyräparvi. Ainakin nyt yksittäisten poikkeavien henkilöiden käyrien seuranta on mahdollista, mitä se ei olisi ollut edellä esitetyissä vaihtoehdoissa. Keskiarvon sijasta olisi voitu piirtää myös mediaanikäyrä, joka olisi kuvannut keskimääräisen henkilön sijasta tyypillisen aineiston henkilön arvoja. Saattaa siis olla, että keskiarvon valinta mediaanin sijasta oli huono valinta, mutta toisaalta kaikkien henkilöiden käyrät ovat silmämääräisesti tarkasteltuna sen verran samankaltaisia, että ei lopulta olisi ollut juuri merkitystä, kumman valitsee, etenkin, kun kyseisistä kuvaajista on tarkoitus nimenomaan silmämääräisesti tarkastella mittarien toimintaa. Tilanne olisi voinut olla toinen, jos mittarien arvoja olisi tarvittu lukuarvoina jotain jatkokäsittelyä varten.

Kolmas huomio, ei myöskään kovinkaan mielenkiintoinen, on, että kuva 6 piirrettiin kunkin henkilön kunkin tilan mediaanien perusteella. Mediaani ei kuitenkaan kerro kaikkea mittarien käyttäytymisestä kussakin tilassa, kuten kuvista 2, 3 ja 5 voidaan havaita. Tämä vääristänee tuloksia jossain määrin. Enemmän tietoa kuvaan olisi saanut, kun sen olisi piirtänyt jollain lailla kaksikulotteisena, mutta silloin olisi menetetty laatikkokuvaajien selkeä esitystapa. Tulevaisuudessa voisi tutkia

parempia tapoja esittää asia.

Neljäs mainitsemisen arvoinen huomio on, että matemaattisten merkinäytösten lähteinä toimivat oivallisesti sekä Kayn tilastolliseen signaalinkäsittelyyn liittyvä kirja [144] että Haykinin mukautuviin suodattimiin liittyvä kirja [145]. Näiden avulla lähdeaineiston varsin kirjavasta matemaattisten esitystapojen joukosta oli mahdollista muodostaa tähän työhön edes jossain määrin yhdenmukainen matemaattinen ilmaisutapa. Epäyhdenmukaisuuksia matemaattiseen ilmaisuun silti vielä jäi, joko epähuomiossa tai paremman ymmärryksen tai ilmaisutavan puutteessa.

Viides mainitsemisen arvoinen huomio on, että Tiede ja teksti -niminen kirja [146] oli oikein arvokas opas tutkielman kirjoittamisessa, etenkin rakenteen muodostamisessa ja erityisesti johdannon muovaamisessa selkeäksi ja loogiseksi. Muillakin osin kirja on toki hyvin hyödyllinen, mutta mainitsemani seikat jäivät erityisen hyödyllisinä mieleeni. Työhöni jääneet epäselkeydet ja epäloogisuudet johtuvat yksin itsestäni.

Kuudentena mainittakoon vielä, että kaikki hienot, hyvät ja havainnolliset tavat tulosten esittämiseen ovat ohjaajani professori Tapio Seppäsen ajatusten tulosta. Huonot ja paljon vähemmän havainnolliset tavat puolestaan ovat oman heikon mielikuvituksen tuotoksia. Lukijan tehtäväksi jääköön arvioida, mitkä nimenomaiset esitystavat ovat hyviä ja mitkä vähemmän hyviä. Mielestäni nämä erottuvat sangen selkeästi toisistaan.

### 5.3. Ajatuksia työn tekemisestä

Käsillä olevan tutkimuksen aihe valikoitui kandidaatintutkielmani [1] perusteella. Siinä loin katsauksen kirjallisuudessa viime aikoina anestesian syvyyden ilmaisemisessa käytettyihin toiminnallisen kytkennällisyyden mittareihin [1]. Kyseisen aiheen kehitti dosentti Jukka Kortelainen. Haluankin kiittää häntä aiheen tarjoamisesta aikoinaan kandidaatintutkielmalleni, jonka myötä pääsin tutustumaan tähän laajaan, mielenkiintoiseen ja käytännössäkin hyödylliseen aihealueeseen. Tämän tutkimuksen aiheeksi valikoitui lopulta varsin luonteva jatke kandidaatintutkielmalleni, eli anestesian syvyyden mittarien toteuttaminen käytännössä ja vertaileminen.

Koska anestesian mekanismeja ei vielä tunneta kunnolla, on aihe mielenkiintoinen ja käytännössäkin hyödyllinen. Mahdollisuus hyödyntää olemassa olevaa ymmärrystäni aihealueesta tekee tästä aiheesta myös osaltaan mielekkään. Toisaalta aihealueesta on jo tehty suuri joukko tutkimuksia hyvin kokeneiden tutkijoiden ja tutkimusryhmien toimesta ja yhä tehdään, mikä johtaa ajatukseen oman tutkimukseni hyödyttömyydestä ja vähäisyydestä. Todennäköisesti se sitä onkin, mikä on kuitenkin oikeastaan varsin odotettavaa kaltaiseltani tavalliselta tallaaajalta. Kovin kattavia vertailututkimuksia on kuitenkin hyvin niukasti, mikä osaltaan antoi hyvän perusteen tällaisen tutkimuksen tekemiselle.

Tämän diplomityön tekeminen oli lopulta varsin pitkälinen prosessi. Alussa näin suureen urakkaan oli vaikea saada otetta, vaikka samasta aihealueesta tekemäni kandidaatintutkielma merkittävästi helpotti näin tietotekniikan opiskelijalle tavallaan oudohkon aihealueen ymmärtämistä. Lopulta työ piti tekijäänsä tiukasti otteessaan niin, että aika kului melkein huomaamatta. Työn tekeminen oli mielenkiintoista ja mielekäästä. Olisin halunnut syventyä moneenkin kohtaamaani yksityiskohtaan paljon tarkemmin kuin lopulta ehdin. Joihinkin yksityiskohtiin takerruinkin aivan



tarpeettoman pitkäksi aikaa. Työn valmiiksi julistaminen on aina vaikeaa, sillä aina löytyy jotain parannettavaa. Työn lähestyessä valmista tuntui aina löytyvän uusia tapoja esittää tuloksia ja niiden myötä uusia havaintoja tuloksista. Näitä oli pakko yrittää vielä kirjoittaa mukaan työhön, sillä en toki halua tietoisesti esittää vääriä tuloksia tai jättää esittämättä seikkoja, joiden tiedän tuloksista näkyvän. Työssäni on varmasti vielä paljon puutteita ja paljon parannettavaa, mutta tällaisena se lienee riittävän hyvä täyttämään tarkoituksensa.

Etenkin alussa ajatuksissani pyöri paljon sellainen kysymys, että tulenkohan plagioineeksi itseäni paljonkin, kun kerran olen melkein samasta aiheesta kandidaatintutkielmani tehnytkin. Toimintamallikseni vakiintui sellainen, että en lueskellut kandidaatintutkielmaani juurikaan, jotta en vahingossa plagioisi itseäni. Sellaisiin kohtiin työtäni, joissa tietoisesti kerroin samoista asioista, kuin kandidaatintutkielmaani, luonnollisesti merkitsin kandidaatintutkielmani lähdeviitteisiin. En kuitenkaan ryhtynyt käymään kandidaatintutkielmaani ja diplomityötäni lause lauseelta lävitse, jotta huomaisin tiedostamattomat samankaltaisuudet, sillä samalla tavallahan periaatteessa saatan jonkin lyhyen kohdan kirjoittaa aivan tietämättäni samalla tavalla kuin joku aivan toinen henkilö.

#### 5.4. Rajoitteita

Tällä työllä on lukuisia rajoitteita. Ensimmäinen rajoite on, että käytettävissä oli vain yksi aineisto [24], jonka ominaisuuksiin, hyviin ja huonoihin, tutkimus rajoittui. Laajasta etsinnästä huolimatta muita vapaasti saatavilla olevia aineistoja ei kuitenkaan löytynyt. Pieni joukko oli aineistoja, joita olisi ehkä mahdollisesti tavallisena ihmisenäkin, eli muunakin kuin kokeneena ja virallisena tutkijana, voinut saada tekijöiltään kysymällä, mutta tällaisen aineiston harkinnanvaraisen saamisen varaan ei tämän työn toteutumisesta voitu laskea. Onneksi löytyi edes tämä yksi vapaasti saatavilla oleva ja itse asiassa hyvin mielenkiintoinen aineisto, jotta työ oli mahdollista toteuttaa.

Toinen rajoite on, että käytetty aineisto [24] oli valmiiksi esikäsitelty [13], mikä ei vastaa todellista leikkaustilannetta [94]. Näin ollen tämän tutkimuksen tulokset eivät välttämättä ole yleistettävissä todellisessa leikkaustilanteessa toimiviksi. Todellisuudessa kuitenkin lähes aina anestesian syvyyden mittareita tutkittaessa aineistoa esikäsitellään jollain tavalla, joten siinä mielessä tämän tutkimuksen aineisto ja tulokset eivät ole tavanomaisia tutkimuksia huonompia ainakaan tästä lähtökohdasta katsottuna. Toisaalta valmiiksi esikäsitelty aineisto nopeutti työn toteuttamista, sillä esikäsitelyä, joka olisi vaatinut ainakin jonkin verran lisää perehtymistä aiheeseen, ei enää ollut tarvetta toteuttaa. Lisäksi aineisto oli valmiiksi kattavasti dokumentoitu ja hyvin järjestetty, mikä helpotti työn toteuttamista myös osaltaan.

Kolmas rajoite on, että rajoitutaan tutkimaan vain sedaatiota, eikä yleistä anestesiaa. Tämä johtuu siitä, että oli saatavilla vain sellainen aineisto [24], jossa oli tutkittu vain sedaatiota [13]. Näin ollen tämän tutkimuksen tulokset eivät ole suoraan yleistettävissä anestesiaan, eli ne eivät kerro vertailtujen mittarien toiminnasta anestesiassa, vaan vain sedaatioissa. Toisaalta sedaation tutkiminen tarkoittaa, että tutkitaan hienovaraisempia muutoksia tietoisuuden tilassa, mikä on sekä mielenkiintoista että käytännönkin kannalta hyödyllistä.

Neljäs rajoite on, että käytetty aineisto oli kerätty 20 koehenkilöltä [24], mikä on sangen pieni joukko. Nyt yksittäisten henkilöiden väliset erot saattoivat vaikuttaa merkittävästikin mittarien toiminnan yleistämiseen keskiarvojen ja mediaanien avulla. Suurempi joukko henkilöitä olisi auttanut siinä, että keskimääräisyydet olisivat tulleet paremmin ja luotettavammin esiin.

Viides rajoite on, että kun tietoisuuden syntymekanismia ei vielä tunneta [1], [9], [13], [15], [77], [147], [28], [148], [29], [16], on aina sedaatiota tai anestesiaa tutkittaessa mahdollista, että havaitut muutokset aivojen kytkennällisyydessä ovat anesteettisen aineen aiheuttamia, eivätkä varsinaisesti tietoisuuden tilan aiheuttamia [9], [77], [26], [18]. Toisaalta tässä tutkimuksessa aineiston ansiosta oli mahdollista huomioida anesteettisen aineen määrän lisäksi kunkin henkilön todellinen tietoisuuden, tai ainakin vasteellisuuden, tila, mikä jossain määrin vähentää mahdollisuutta, että mittari mittaa pelkästään anesteettisen aineen määrää veressä, mutta ei kuitenkaan poista tätä mahdollisuutta, ja samoin perusteiden jossain määrin parantaa tulosten luotettavuutta verrattuna tilanteeseen, jossa tällaista tietoa ei olisi ollut käytettävissä.

Kuudes rajoite on, että aineistossa käytettiin sedaation aikaansaamiseksi ja ylläpitämiseksi vain yhtä ainetta, propofolia [13]. Tämän myötä on mahdollista, että mittareilla havaitut muutokset ovat vain propofolin aiheuttamia, tai vain sellaisten tietoisuuden tilan muutosten, jotka tapahtuvat vain propofolin kanssa, aiheuttamia, eivätkä tulokset näin ollen ole suoraan yleistettävissä koskemaan muita anesteettisia aineita.

Seitsemäs rajoite on, että anestesian aiheuttama ulkoa havaittava tietoisuuden menettäminen voi oikeasti olla havaittavan käyttäytymisellisen vasteellisuuden menettämistä, jolloin henkilölle voi jäädä muistikuvia, vaikka hänen tulkittaisiin olevan tiedottomana [17], [66], [26], [12], [96]. Yleisesti kuitenkin sedaation ja anestesian aiheuttamaa tiedottomuuden tilaa kutsutaan nimenomaan tietoisuuden menettämiseksi [66], [147], [26], [12], [96].

Kahdeksas rajoite on, että koehenkilöiden tietoisuuden tilaa tai käytännössä toiminnallista vastetta mitattiin niin, että äänien perusteella piti mahdollisimman nopeasti valita kahdesta vaihtoehdosta oikea äänen tyyppi, mikä toistui 40 kertaa kussakin sedaation syvyydessä [13]. Tämä on sangen karkeaerottelukykyinen tapa verrattuna esimerkiksi siihen, että olisi vaikkapa tyypilliseen tapaan kaksispektrisen indeksin avulla mitattu sedaation syvyyttä, jolloin olisi saatu jatkuva tieto henkilön havaittavasta tietoisuuden tilasta, kun nyt saadaan vain yksi arvo kussakin kokeen neljässä sedaation syvyyden tilassa.

Yhdeksäs rajoite on, että aineisto koostui vain sellaisista ajanjaksoista, jotka oli mitattu koehenkilöiden ollessa vakaasti kussakin neljästä sedaation syvyydestä [13], [24]. Aineisto ei siis sisältänyt vakaiden tilojen välisiä ajanjaksoja [13], [24]. Kuitenkin juuri näiden vakaiden tilojen välissä tapahtuvien muutosten ja mittarien niissä käyttäytymisen tutkiminen olisi mahdollisesti hyvin merkityksellistä [82].

Kymmenes rajoite kahteen edelliseen rajoitteeseen liittyen on, että aluksi ajatuksena oli, että vertailua voisi suorittaa ikään kuin koneoppimisen avulla siten, että jos aineisto olisi ollut jatkuvaa ja sisältänyt myös tilojen muutokset, olisi mittareiden kullekin ajanhetkelle antamien arvojen muodostamaa käyrää voinut värittää kunkin tilan mukaisesti, eli tilojen kynnyksarvot olisi automaattisesti määriteltävä aineiston mukana olevien ihmisen määrittelemien suuntaa antavien anestesian syvyyden mittausten mukaisesti. Tällöin olisi voitu vertailla mittareita esimerkiksi niin, että kuinka nopeasti kukin mittari reagoi anestesian syvyyden muuttumiseen, pysyykö mittarin väri eli ennustettu anestesian syvyys samana koko

ihmisen määrittelemän tietyn anestesian syvyyden ajan ja kuinka monta prosenttia ajasta mittarin käyrä on oikean väristä eli mittari antaa oikeaa tilaa ilmaisevia arvoja. Mittarien toteuttamisen aloittamisen myötä esiin kuitenkin nousi havainto, että aineisto koostuu vain tukevasti kussakin tilassa mitatuista jaksoista, eikä siis sisällä tietoisuuden tilojen muutoksia ollenkaan. Näin ollen edellä esitettyjä sinällään varsin mielekkäitä tapoja vertailla mittareita ei ollut mahdollista toteuttaa.

Yhdestoista rajoite on, että kullekin peräkkäiselle kymmenen sekunnin ajanjaksole laskettiin yksi mittarin arvo. On mahdollista, että tämä on liian pitkä ajanjakso mahdollisesti merkityksellisen hienojakoisen ajallisen vaihtelun havaitsemiseksi. Toisaalta tulosten perusteella tämä on sangen lyhyt ajanjakso, sillä mittarien arvot heittelivät merkittävästi peräkkäisten tällaisten ajanjaksojen välillä. Yleisestikin käytetään oikeastaan hyvinkin tämänmittaisia ajanjaksoja mittarien arvojen laskennassa, joten sikäli on perusteltua niin tehdä tässäkin tutkimuksessa.

Kahdestoista rajoite on, että mittarin arvot laskettiin vain yhtä kanavaparia kohden, etulohkon etuosasta muualle etulohkoon, ei siis esimerkiksi muodostettu matriisia jokaista mahdollista kanavaparia kohden [18] tai laskettu keskiarvoa mittarien tuloksista tiettyjen alueiden kaikkia mahdollisia kanavapareja käyttäen [54], [29]. Tällöin luotetaan siihen, että kyseistä kanavaparia käyttäen on mahdollista kunkin mittarin tunnistaa ja ilmaista tietoisuuden tilaa hyvin. Näin ollen on mahdollista, että jonkin tai joidenkin tai vaikka kaikkienkin mittareiden kanssa käytettävät kanavaparit on valittu huonosti niin, että kyseiset mittarit eivät kunnolla, selkeästi tai luotettavasti ilmaise tietoisuuden tilaa. Tämän johdosta tässä tutkimuksessa esitetyt mittarien suhteelliset toimintakyvyt eivät välttämättä kuvasta parasta mahdollista tilannetta, minkä vuoksi tämän tutkimuksen tuloksiin on syytä suhtautua terveellä kriittisellä.

Kolmastoista rajoite on, että suurimman osan mittareita kanssa käytettiin vain alfa-kaistaa. Tulokset olisivat voineet olla erilaiset, jos olisi käytetty eri kaistoja esimerkiksi niin, että olisi valittu kullekin mittarille parhaiten soveltuvat kaistat erikseen. Alfa-kaistan kytkennällisyyden on kuitenkin laajalti todettu mittarista riippumatta kertovan hyvin tietoisuuden tilasta [139], [108], [59], [142], [36]. Toisaalta hiljattain on todettu esimerkiksi aivokuoren osien välisen, josta englannin kielessä käytetään ilmaisua *cortico-cortical*, toiminnallisen kytkennällisyyden delta- ja theeta-taajuuskaistoilla olevan luotettava tietoisuuden tilojen ilmaisija, joka on todettu toimivaksi vähentyneen tietoisuuden tilassa olevien henkilöiden tutkimisen avulla, eli vaikuttaisi siltä, että se siis ei mittaa anesteettisen aineen määrää veressä, vaan nimenomaan tietoisuuden tilaa [42]. Vain alfa-kaistan käyttäminen voi näin ollen olla syynä monen mittarin, etenkin standardoidun permutaatioiden keskinäisen informaation ja vaihejättöentropian, huonoon toimintaan.

Neljästoista rajoite on, että ilmeisesti silmien sulkeminen näkyy alfa-kaistan signaalin tehossa [94]. Aineisto kuitenkin kerättiin niin, että koehenkilöiden silmät olivat suljettuina [13], minkä pitäisi ehkäistä häiriöiden syntymistä alfa-kaistalle.

Viidestoista rajoite edellisiin rajoitteisiin liittyen on, että toisaalta on myös mahdollista, että kun sulautusviivettä vaativien eli tässä tutkimuksessa käytännössä informaatioteoreettisten mittareiden kanssa sulautusviiveeksi valittiin vain yksi arvo eli  $\tau = 6$ , niin tämä ei välttämättä osukaan täysin oikein alfa-kaistalle tai jos osuu, niin jokin muu arvo, esimerkiksi  $\tau = 5$  tai  $\tau = 7$  voisi osua paremmin. Aikarajoitteiden ja mittarien suorittamisen merkittävän hitauden, yhden ajon kestäessä vuorokauden verran, vuoksi laajempaa parametrijoukkoa ei kuitenkaan onnistuttu tutkimaan.

Kuudestoista rajoite on, että tässä tutkimuksessa oli mukana vain kuusi mittaria. Lisäksi nämä kuusi mittaria jakautuivat vain kahteen luokkaan, informaatioteoreettisiin ja perinteiseen signaalianalyysiin perustuviin mittareihin. Sentään ne jakautuivat tasaisesti, niin, että kummastakin luokasta oli mukana kolme mittaria. Ylipäänsä mukana olleet mittariluokat, valitut mittarit ja valittujen mittarien muunnelmat saattavat vaikuttaa tämän tutkimuksen tuloksiin merkittävästikin. Vertailusta ulos saattoi hyvinkin jäädä monta hyvää ja vertailussa mukana olleita mittareita paremmin toimivaa mittaria. Mukana olleet mittarit ovat kuitenkin kohtalaisen yleisesti käytettyjä ja ainakin kohtalaisen hyvin, jollei paremminkin, toimivaksi todettuja. Tuoreehkojen tutkimustulosten perusteella etenkin häirinnän aiheuttaman monimutkaisuuden indeksi [85], ellipsin sädesuhde [112] ja painotettu symbolinen keskinäinen informaatio [42] olisivat voineet olla toimivia mittareita.

Seitsemästoista rajoite, edelliseen liittyen, on, että kausaliiteettiin ja graafiteoriaan perustuvia mittareita ei ollut ollenkaan vertailussa mukana. Toisaalta moni informaatioteoreettinen mittari, esimerkiksi juuri tässä vertailussa mukana ollut normalisoitu symbolinen siirtoentropia, on hyvin samankaltainen kuin kausaliiteettiin perustuvat mittarit ovat, joten sitäkin näkökulmaa on vertailussa mukana. Graafiteoreettiset mittarit kuitenkin jäivät täysin huomiotta tässä vertailussa. Monessa tutkimuksessa on todettu, että graafiteoreettiset eli verkon rakenteen tarkasteluun perustuvat mittarit kuvaavat pelkkää synkronisaatiota ja muita vain kahden pisteen välisen kytkennällisyyden tarkastelua paremmin tietoisuuden tilaa [21], [102]. Tällaisten mittarien antamien arvojen tulkitseminen olisi kuitenkin sangen mahdollisesti vaatinut enemmän päähkäilyä ja ollut siten monimutkaisempaa kuin vain kahden pisteen välisen kytkennällisyyden mittaaminen ja tulosten tulkitseminen. Näin ollen liian vaikeasti lähestyttävät mittarit jätettiin pois tutkimuksesta. Jos aikaa olisi ollut käytettävissä paljon enemmän, olisin ollut mielekästä perehtyä tällaisiin mittareihin ja niiden kunnolliseen käyttämiseen.

Kahdeksastoista rajoite on, että suurimman osan mittareita kanssa ei käytetty surrogaattiaineistoa, eli mittarien vinoumaa ei poistettu sekoittamalla aineistoa ja vähentämällä mittarin sille, eli satunnaistetulle signaalille, antamaa arvoa mittarin todellisesta arvosta. Ainoa poikkeus on normalisoitu symbolinen siirtoentropia, jonka laskennassa määritelmän mukaisesti näin toimitaan. Samoin olisi toki voinut toimia muidenkin mittareiden kanssa. Näin ollen moni mittari voi antaa vääräkin tuloksia, eli kertoa kytkennällisyydestä silloin, kun sellaista ei todellisuudessa ole. Monenkin mittarin tulokset voivat siis olla tämänkin seikan takia vääristyneitä eivätkä siis kovin luotettavia.

Yhdeksästoista rajoite on, että tässä tapauksessa automaattisen parametrien etsinnän osana toteutettu tilojen luokittelu on itse asiassa toteutettu varsin huonosti, ainakin suhteessa mittarien todellisuudessa antamiin, hyvin paljon kunkin tilan sisällä vaihteleviin arvoihin. Näin tulosten saamisen jälkeen voidaan todeta, että luokittelu olisi kannattanut toteuttaa vasta yhden tilan arvojen laskemisen ja keskiarvoistamisen jälkeen, jolloin kunkin tilan arvot olisivat olleet selkeästi yhdenlaisia. Tällöin tiloista toisiinsa olisivat sekoittuneet periaatteessa ainoastaan perustaso ja sedaation jälkeinen tila. Nythän käytännössä yksittäinen mittarin arvo voisi kuulua mihin tahansa luokkaan, koska monen mittarin kohdalla arvot nimenomaan heiluvat ylös ja alas merkittävästi kunkin tilankin sisällä. Tämä osaltaan selittää huomattavan heikkoja luokittelun suorituskykyä. Toisaalta edellämäinistä ei olisi kannattanut toimia, koska se ei olisi ollut mahdollista tosiaikaisesti, eli ei olisi toiminut todellisessa käyttötilanteessa käytettävän sedaation tai anestesian syvyyden mittarin

kanssa.

Kahdeskymmenes rajoite, viidennentoista rajoitteen kanssa tavallaan samaa koskeva, on, että parametreja vaativille, eli tässä tapauksessa informaatioteoreettisille, mittareille käsin tutkimuskirjallisuuden perusteella valitut parametrit eivät välttämättä ole parhaat mahdolliset. Parametrit on kuitenkin valittu perustellusti tutkimuskirjallisuudessa parhaiksi katsotuista parametreista tämän tutkimuksen vaatimuksiin mukauttaen. Automaattisen parametrien etsinnän keho toteutus ja myös sen merkittävä hitaus johtivat kuitenkin siihen, että oli tyydyttävä käsin valittuihin parametreihin. Jos aikaa olisi ollut käytettävissä enemmän, olisi voitu ajaa aivan käsityönäkin mittareita erilaisin parametrijohdistelmin, mutta tämä olisi toki ollut vain kiertokeino automaattisen haun toteutuksen heikkouden ympäri ja sitä paitsi huomattavan hankalaa ja työlästä.

Kahdeskymmenesensimmäinen rajoite on, että alkuperäinen tarkoitus oli vertailla mittareita niinkin tarkasti, että olisi luokiteltu jokainen kunkin mittarin lyhyelle ajanjaksolle antamasta arvosta tiettyyn tietoisuuden tilaan kuuluvaksi ja sitten verrattu tätä tietoa kyseisen ajanhetken todelliseen tietoisuuden tilaan. Kuten muissa rajoitteissa on mainittu, luokittelun toteutus osoittautui varsin heikoksi, minkä vuoksi ei ollut järkevää paneutua tarkemmin luokittelun antamiin tuloksiin. Jos yksittäisten mittarien arvojen sijasta olisi saatu ulos vaikkapa graafiteoreettisten mittareiden avulla muodostettuja tunnuslukuja hieman sankemmin joukoin, niin olisi ollut mahdollista koneoppimisen avulla kaikista tunnusluvuista valita parhaiten tilat erottelevat piirteet, joiden avulla luokittelu olisi sitten voitu suorittaa kunnolla ja olisi mahdollisesti jopa saatu järkeviä ja esityskelpoisia tuloksia. Näin ei kuitenkaan aikarajoitteiden vuoksi voitu nyt toimia.

Kahdeskymmenestoinen rajoite on, että jotkin mittarit olivat laskennallisesti hyvin raskaita ja siten hyvin hitaita. Jos mittarin yhteen ajokertaan yksillä parametreilla kuluu vuorokausi, on sangen epäkäytännöllistä pyrkiä etsimään parhaita mahdollisia parametreja kymmenien tai satojen parametrijohdistelmien joukosta. Jos laskenta olisi toteutettu rinnakkaislaskentana, olisi se todennäköisesti sujunut paljon nopeammin, sillä tässä tapauksessa käytetyssä laskentapalvelimessa rinnakkaislaskentakapasiteettia olisi kyllä ollut reilusti käytettävissä. Työn loppuvaiheessa nousi esiin tieto, että Matlabissa olisi mahdollisesti ollut rinnakkaislaskennan mahdollistavia ominaisuuksia, mutta sellaisten tehokas käyttäminen olisi toki vaatinut asiaan perehtymistä sekä mahdollisesti merkittäviäkin muutoksia laskennan toteutukseen. Oletettavasti ainakin todennäköisyyden arvioinnit jäivät varsin epäoptimaalisiksi toteutukseltaan.

Kahdeskymmeneskolmas rajoite on, että ihmisen toimesta tapahtuva signaalien tarkastelu on aina altis havainnointivirheille ja muille inhimillisille seikoille [5 s. xxiv]. Tässä tutkimuksessa ehkä turhankin suuri osa tulosten tarkastelusta tapahtuu kuvaajista tulkinnanvaraisesti. Toisaalta moni kuvaaja yrittää nimenomaan ohjelmallisesti tulkita ja esittää asioita, mutta niidenkin tulkitseminen on vielä ainakin jossain määrin virhealtista. Niinpä on hyvin mahdollista, että tuloksia on tulkittu kirjoittajan ajatusten ja ennakkoluulojen mukaisesti sekä parhain päin, jolloin tekstissä kerrotut tulokset eivät välttämättä pidä täysin paikkaansa. Mukana olevan, jossain mielessä ehkä liian suurenkin, kuvaajajoukon avulla lukijalle toisaalta annetaan mahdollisuus tarkastella tuloksia oman kokemuksensa pohjalta ja ehkäpä päätyä toisenlaisiin tuloksiin kuin mitä tekstissä on esitetty, mikä hieman laimentaa tätä rajoitetta.

Kahdeskymmenesneljäs rajoite on, että mittareita olisi periaatteessa voinut vertailla myös esimerkiksi tilastotieteen keinoin. Näin olisi saatu tietoa, että ovatko tulosten perusteella havaitut seikat tilastollisesti merkittäviä vaiko eivät. Yleensä numeerisia tuloksia saataessa näin toimitaan. Ylipäänsä vertailua olisi voitu suorittaa paljon laajemminkin, mutta toisaalta yksittäisenä opiskelijana on vaikea omata lähimainkaan samanlaista osaamista ja ymmärrystä kuin kokeneista tutkijoista koostuvat tutkimusryhmät omaavat, joten on sangen odotettavaakin, etteivät analyysit voi olla lähelläkään tällaisten tahojen analyysseja. Lähtökohtaisestikin tarkoitus oli olla yrittämättä suorittaa mitään kovin monimutkaista vertailua ainakaan tilastotieteen keinoin.

Kahdeskymmenesviides rajoite on, että läheskään kaikille tekstissä mainituille seikoille ei ole lueteltuna kovinkaan suurta joukkoa niitä tukevia lähteitä, vaikka sellaisia olisi hyvinkin saattanut löytyä. Toisaalta joitain seikkoja tukee suurikin määrä lähteitä, jos sellaisia helposti sattui löytymään. Eri seikkoja tukevien lähteiden joukot ovat siis jossain määrin epätasapainossa. Valitettavasti noin sadanvidenkymmenen lähdetutkimuksen joukon läpikäyminen kunkin sanotun seikan tukemisen näkökulmasta on hyvin työlästä ja aikaavievää. Toisaalta tekstin kyllästäminen lähdeviittauksilla ei ilmeisesti edes ole tarpeellista, eikä näin toimita oikeissa julkaistuissa tutkimuksissakaan. Näin ollen lienee aivan perusteltua, että kaikkien seikkojen kohdalla ei ole lueteltu kovinkaan suurta lähdejoukkoa, vaan monen kohdalla lähdeviittauksia on vain muutamia. Lisäksi on käytännössä mahdollista pysyä joka hetki ajan tasalla kaikista uusimmista aihealuetta koskevista tutkimuksista, koska niitä julkaistaan koko ajan lisää. Työn tekeminenkin olisi sangen vaikeaa, jos näin yrittäisi toimia. Täytyy vain hyväksyä se, että työ on tehty tietyn ajanhetkenä tiedossa olevien tutkimustulosten pohjalta.

Kahdeskymmeneskuudes rajoite on, että aikaa työn tekemiseen oli käytettävissä vain tietyn verran, sekä käytännössä että periaatteessa. Työn tekemisen edistyessä nousi esille, että aiheeseen liittyy sen verran laajasti asioita ja että moneen seikkaan olisi mukavaa ja tarpeellistakin pureutua varsin syvällisesti, joten oli tarpeen hieman karsia työn laajuutta ja syvällisyyttä, jotta ei tulisi aivan liikaa aikaa käytettyä työn tekemiseen. Kuten lueteltujen rajoitteiden kokonaismäärästä voi havaita, tämä ratkaisu johti varsin monen rajoitteen muodostumiseen. Karkeasti arvioiden työhön pitäisi käyttää varmaankin melkein vuoden verran kokopäiväistä työaikaa, jotta olisi mahdollista uusien havaintojen myötä rukata koko työtä uuteen uskoon uudesta lähtökohdasta. Tämä olisi kuitenkin yli kaksinkertainen, melkein kolminkertainen, määrä aikaa verrattuna siihen, mitä diplomityön tekemiseen kuuluisi käyttää. Tällöinkään työstä ei välttämättä vielä saisi kovin hyvää, ainakaan kirjoittajan taidoilla.

Kahdeskymmenesseitsemäs rajoite on, että työstä muodostui varsin yksipuolinen ja suppea, koska työhön vaikuttivat pitkälti vain oma osaamiseni ja omat näkemykseni. Työn sisältöä kuitenkin rikastuttivat ohjaajani professori Tapio Seppäsen näkemykset ja hänen kanssaan käymäni keskustelut. Ilman niitä työstäni ei olisi tullut läheskään edes tällaista, kuin se nyt on.

Kahdeskymmeneskahdeksas rajoite on, että kun työskentelee intensiivisesti työnsä parissa, tulee työhön kiinnittyä niin, että ei haluaisi siitä päästää ollenkaan irti. Tällöin on myös vaikea havaita oman työnsä heikkouksia ja tehdä muutoksia jo kirjoitettuun tekstiin. Samoin tulee oltua niin ylpeä omasta työstään, että on vaikea ottaa palautetta vastaan. Nämä ovat oikeastaan hyvin yleisiä ongelmia, jos ylipäänsä työskentelee jonkin asian parissa. Kaipa riittävästi tutkimuksia kirjoittamalla

mainittuihin ongelmiin harjaantuisi suhtautumaan paremmin. Omalla kohdallani kandidaatintutkielman ja diplomityön kirjoittaminen eivät nähtävästi vielä ole olleet riittävä määrä harjoitusta.

Kahdeskymmenesyhdeksäs rajoite on, että tämä työ on kirjoitettu suomeksi, vaikka aihealueeseen liittyvää tutkimusta on käytännössä saatavilla vain englanniksi kirjoitettuna ja näin ollen muun muassa aiheeseen liittyvät käsitteet ovat englanninkielisiä. Koska en ole onnistunut löytämään luotettavia lähteitä käsitteiden suomenkielisille vastineille, olen itsenäisesti suomentanut käytännössä kaikki käsitteet englannin kielestä. Suomennokseni eivät välttämättä aina ole kovin onnistuneita tai yleisen käytännön mukaisia. Tätä puutetta olen yrittänyt paikata mainitsemalla kunkin suomentamani käsitteen yhteydessä siitä englannin kielessä käytetyn ilmaisun. Tämä saattaa tehdä tekstistä välillä hieman kapulakielistä, mutta toisaalta lukijalle käy selväksi, mistä kulloinkin puhutaan.

Kolmaskymmenes rajoite on, että käyttämäni ladontaohjelma ei sellaisenaan osaa tavuttaa suomenkielistä tekstiä oikein. Se osaa vain englanninkielisen tavutuksen, joka poikkeaa suomenkielisestä tavutuksesta. Oikean tavutuksen opettaminen tai sitten käsin koko työn läpikäyminen ja tavutusohjeiden lisääminen sellaisiin sanoihin, jotka tulevat tavutetuksi, olisi kuitenkin ollut sangen työläs toimenpide, enkä katsonut sen olevan tarpeellista tämän työn aikarajoissa toteutettavaksi. Olen siis tietoinen, että monessa tapauksessa tässä työssä sanat tavuttuvat suomenkielisten tavutussääntöjen vastaisesti. Hyvin mielelläni olisin katsellut oikeaa tavutusta, mutta valitettavasti sellaisen aikaansaaminen ei nyt ollut mahdollista.

Oikeastaan tällä työllä ei ole vain lukuisia vaan lukemattomia rajoitteita. Kaikkia rajoitteita en ole huomannut enkä osaa edes kuvitella kaikkia mahdollisia rajoitteita. Rajoitteitahan kyllä löytyisi, kun osaisi niitä etsiä. Työssä on näin ollen vielä paljon parannettavaa. On kuitenkin hyvä, että tulevaisuuteenkin jää vielä jotain kehitettävää.

## 5.5. Suuntia jatkotutkimuksille

Rajoitteet paljastavat jo varsin monta kehityskohdetta ja -ajatusta, joihin tulevaisuudessa tutkimusten olisi hyvä tarttua. Erityisen olennaisena suuntana jatkotutkimuksille nousee kuitenkin esiin sellainen seikka, joka kirjallisuudessaakin on havaittu, että sen sijasta, että mitattaisiin kytkennällisyyttä vain kahden aivosähkökäyräkanavan välillä, voisi sitä mitata kaikkien mahdollisten kanavien välillä, muodostaa tuloksista kytkennällisyysmatriisi ja sen jälkeen sekä käsitellä matriisia graafiteoreettisin menetelmin että muodostaa matriisista piirteitä graafiteoreettisten mittareiden avulla. Näitä piirteitä hyväksi käyttäen olisi mahdollista kohtalaisen luotettavasti muun muassa hakea kullekin mittarille parhaat mahdolliset parametrit koneoppimisen ja luokittelun avulla. Näitä piirteiden arvoja, vain yhden mittarin arvon sijasta, voisi sitten pitää mittarien lopullisina arvoina kullakin ajanhetkellä. Niiden perusteella voisi sitten vertaillakin mittareita ja valita mahdollisesti varsin luotettavin perustein mahdollisesti parhaan mittarin. Edellä kuvatun kaltaisesti, aivojen kytkennällisen verkon rakennetta tarkastellen, kannattaisi toimia, koska monessa tutkimuksessa on todettu tällaisen tarkastelun antavan todellisuudessa luotettavinta tietoa tietoisuuden tilasta. Toisaalta leikkaustilanteessa ei aina ole mahdollista kovin kattavasti mitata aivosähkökäyriä aivojen joka puolelta, joten käytännössä jouduttaneen tyytymään vähillä kanavilla toimeen tuleviin mittareihin.

## 6. YHTEENVETO

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli toteuttaa ja vertailla aivosähkökäyriin perustuvia toiminnallisen kytkennällisyyden mittareita, jotka soveltuvat sedaation syvyyden ilmaisemiseen. Anestesiaa käytetään potilaan tiedottomuutta vaativien lääketieteellisten toimenpiteiden yhteydessä. Sedaatiota käytetään sellaisten toimenpiteiden yhteydessä, joissa riittää vähentynyt tietoisuus täyden tiedottomuuden sijasta. Anestesian ja sen myötä myös sedaation syvyyden mahdollisimman tarkka ilmaiseminen luotettavasti on tärkeää, jotta potilas pysyisi koko toimenpiteen ajan oikeassa tilassa ja palautuisi toimenpiteestä mahdollisimman hyvin ja nopeasti.

Työssä luotiin katsaus kirjallisuudessa viime aikoina käytettyihin toiminnallisen kytkennällisyyden mittareihin. Niitä on varsin suuri joukko. Joitain mittareita on käytetty jo pitkään ja laajasti, kun taas toiset ovat aivan uusia ja vielä hyvin vähän käytettyjä. Tähän tutkimukseen valittiin laajasta joukosta erilaisia mittareita vertailtavaksi kuusi mittaria, jotka edustavat kahta mittarien luokkaa. Informaatioteoreettisia mittareita ovat normalisoitu symbolinen siirtoentropia, standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio ja vaihejättöentropia. Klassiseen signaalianalyysiin perustuvia mittareita ovat painotettu vaihejättöindeksi, vaihe-amplitudikytkentä ja amplitudien verhoikäyrien korrelaatio.

Mittareita pyrittiin käyttämään pääosin sellaisilla tavoilla ja sellaisilla parametreilla, jotka on kunkin mittarin kohdalla kirjallisuudessa havaittu hyviä tuloksia tuottavaksi. Mittareita käytettiin kirjallisuudessa yleisesti tunnettujen tulosten, että aivojen etulohkon etuosan ja taemman etulohkon välinen ja alfa-kaistan toiminnallinen kytkennällisyys kertovat hyvin tietoisuuden tilasta, mukaisesti. Myös automaattinen parametrien etsintä toteutettiin niille mittareille, jotka parametreja vaativat, mutta toteutus epäonnistui, eikä tuota järkeviä tuloksia ja toimii aivan liian hitaasti. Paljon nykyistä paremmin automaattinen parametrien etsintä olisi toiminut, jos kukin mittari olisi ajettu kaikkia mahdollisia kanavapareja käyttäen, muodostettu näin kytkennällisyysmatriisi ja siitä graafiteoreettisten menetelmien avulla muodostettu vaikka muutamia tunnuslukuja piirteiksi, joita käyttäen olisi voitu koneoppimisen avulla kunnolla etsiä parhaat parametrit. Mittarien vertailu toteutettiin pääosin muutamien eri tyyppisen mittarien tulosten pohjalta piirretyn kuvaajan avulla.

Kirjallisuudessa hyväksi anestesian syvyyden mittareiksi havaitut normalisoitu symbolinen siirtoentropia ja amplitudien verhoikäyrien korrelaatio kertoivat selkeästi anesteettisen aineen määrästä veressä, mutta eivät todellisesta tietoisuuden tilasta, aineistoon tallennettujen henkilön jonkinasteista tietoisuutta vaativan kokeen antamien tulosten, jotka kertovat, että anesteettisen aineen määrä veressä ei välttämättä korreloi tietoisuuden tilan kanssa, avulla tarkasteltuna. Parhaiten todellisesta tietoisuuden tilasta kertoviksi mittareiksi osoittautuivat standardoitu permutaatioiden keskinäinen informaatio ja painotettu vaihejättöindeksi. Etenkin painotetun vaihejättöindeksin osoittautuminen hyvin toimivaksi sedaation syvyyden mittariksi oli hiukan yllättävää, sillä sen on kirjallisuudessa usein havaittu toimivan sangen heikosti anestesian syvyyden mittarina.

Tulokset kertovat, että mittari, joka näyttäisi mittaavan keskimääräisen henkilön tietoisuuden tilaa hyvin, ei todellisuudessa erotakaan veressä olevan anesteettisen aineen määrää todellisesta tietoisuuden tilasta. Tulokset myös kertovat, että anestesian syvyyden ilmaisemisessa heikosti toimiva mittari voikin ilmaista sedaation syvyyttä varsin hyvin.



## 7. VIITTEET

- [1] R. Salminen, ”Toiminnallisen kytkennällisyyden mittarit aivosähkökäyristä anestesian aikana”, kandidaatin tutkielma, tietotekniikan tutkinto-ohjelma, Oulun yliopisto, Oulu, 2021. [Verkossa]. Saatavilla: <http://urn.fi/URN:NBN:fi:oulu-202102111159>
- [2] B. Jacobson ja A. Murray, *Medical devices: use and safety*. Philadelphia, USA: Elsevier, 2007.
- [3] X.-J. Wang, ”Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition”, *Physiological reviews*, vol. 90, nro 3, s. 1195–1268, heinäkuussa 2010, doi: 10.1152/physrev.00035.2008.
- [4] G. Buzsáki, C. A. Anastassiou ja C. Koch, ”The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes”, *Nature Reviews. Neuroscience*, vol. 13, nro 6, s. 407–420, kesäkuussa 2012, doi: 10.1038/nrn3241.
- [5] R. M. Rangayyan, *Biomedical signal analysis*, 2. p. Hoboken, New Jersey, USA: Wiley, 2015.
- [6] H. Gray, *Anatomy: descriptive and surgical*. West Strand, London: John W. Parker and Son, 1858.
- [7] A. A. Fingelkurts, A. A. Fingelkurts ja S. Kähkönen, ”Functional connectivity in the brain—is it an elusive concept?”, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 28, nro 8, s. 827–836, tammikuussa 2005, doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.10.009.
- [8] K. J. Friston, C. D. Frith, P. F. Liddle ja R. S. J. Frackowiak, ”Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets”, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 13, nro 1, s. 5–14, tammikuussa 1993, doi: 10.1038/jcbfm.1993.4.
- [9] A. G. Hudetz, ”General anesthesia and human brain connectivity”, *Brain Connectivity*, vol. 2, nro 6, s. 291–302, 2012, doi: 10.1089/brain.2012.0107.
- [10] P. G. Barash, *Clinical anesthesia*, 8. p. Philadelphia, PA, USA: Wolters Kluwer Health, 2017. Luettu: 4. kesäkuuta 2022. [Verkossa]. Saatavilla: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=e000xww&AN=1857600&site=ehost-live&scope=site>
- [11] A. G. Hudetz ja G. A. Mashour, ”Disconnecting consciousness: is there a common anesthetic end-point?”, *Anesthesia & Analgesia*, vol. 123, nro 5, s. 1228–1240, marraskuussa 2016, doi: 10.1213/ANE.0000000000001353.
- [12] J. Sleigh, C. Warnaby ja I. Tracey, ”General anaesthesia as fragmentation of selfhood: insights from electroencephalography and neuroimaging”, *British Journal of Anaesthesia*, vol. 121, nro 1, s. 233–240, helmikuussa 2018, doi: 10.1016/j.bja.2017.12.038.
- [13] S. Chennu, S. O’Connor, R. Adapa, D. K. Menon ja T. A. Bekinschtein,

- ”Brain connectivity dissociates responsiveness from drug exposure during propofol-induced transitions of consciousness”, *PLoS Computational Biology*, vol. 12, nro 1, tammikuussa 2016, art. nro e1004669, doi: 10.1371/journal.pcbi.1004669.
- [14] J.-M. Lee, P.-J. Kim, H.-G. Kim, H.-K. Hyun, Y. J. Kim, J.-W. Kim ja T. J. Shin, ”Analysis of brain connectivity during nitrous oxide sedation using graph theory”, *Scientific Reports*, vol. 10, helmikuussa 2020, art. nro 2354, doi: 10.1038/s41598-020-59264-0.
- [15] D. Pal, B. H. Silverstein, H. Lee ja G. A. Mashour, ”Neural correlates of wakefulness, sleep, and general anesthesia: an experimental study in rat”, *Anesthesiology*, vol. 125, nro 5, s. 929–942, marraskuussa 2016, doi: 10.1097/ALN.0000000000001342.
- [16] D. Pal, D. Li, J. G. Dean, M. A. Brito, T. Liu, A. M. Fryzel, A. G. Hudetz ja G. A. Mashour, ”Level of consciousness is dissociable from electroencephalographic measures of cortical connectivity, slow oscillations, and complexity”, *The Journal of Neuroscience*, vol. 40, nro 3, s. 605–618, tammikuussa 2020, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1910-19.2019.
- [17] J. J. Pandit, T. M. Cook, W. R. Jonker ja E. O’Sullivan, ”A national survey of anaesthetists (NAP5 baseline) to estimate an annual incidence of accidental awareness during general anaesthesia in the UK”, *Anaesthesia*, vol. 68, nro 4, s. 343–353, huhtikuussa 2013, doi: 10.1111/anae.12190. On behalf of the 5th National Audit Project (NAP5) of the Royal College of Anaesthetists and the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland.
- [18] C. Duclos, C. Maschke, Y. Mahdid, K. Berkun, J. da Silva Castanheira, V. Tarnal, P. Picton, G. Vanini, G. Golmirzaie, E. Janke, M. S. Avidan, M. B. Kelz, L. Liuzzi, M. J. Brookes, G. A. Mashour ja S. Blain-Moraes, ”Differential classification of states of consciousness using envelope- and phase-based functional connectivity”, *NeuroImage*, vol. 237, elokuussa 2021, art. nro 118171, doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118171.
- [19] H. Lee, G.-J. Noh, P. Joo, B.-M. Choi, B. H. Silverstein, M. Kim, J. Wang, W.-S. Jung ja S. Kim, ”Diversity of functional connectivity patterns is reduced in propofol-induced unconsciousness”, *Human Brain Mapping*, vol. 38, s. 4980–4995, heinäkuussa 2017, doi: 10.1002/hbm.23708.
- [20] F. Afshani, A. Shalbaf, R. Shalbaf ja J. Sleight, ”Frontal-temporal functional connectivity of EEG signal by standardized permutation mutual information during anesthesia”, *Cognitive Neurodynamics*, vol. 13, s. 531–540, elokuussa 2019, doi: 10.1007/s11571-019-09553-w.
- [21] H. Lee, D. Golkowski, D. Jordan, S. Berger, R. Ilg, J. Lee, G. A. Mashour, U. Lee ja ReCCognition-tutkimusryhmä, ”Relationship of critical dynamics, functional connectivity, and states of consciousness in large-scale human brain networks”, *NeuroImage*, vol. 188, s. 228–238, joulukuussa 2019, doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.12.011.

- [22] K. H. Seo, K. M. Kim, S. K. Lee, H. John ja J. Lee, ”Comparative analysis of phase lag entropy and bispectral index as anesthetic depth indicators in patients undergoing thyroid surgery with nerve integrity monitoring”, *Journal of Korean Medical Science*, vol. 34, nro 20, toukokuussa 2019, art. nro e151, doi: 10.3346/jkms.2019.34.e151.
- [23] J. H. Jones, V. R. Nittur, N. Fleming ja R. L. Applegate II, ”Simultaneous comparison of depth of sedation performance between SedLine and BIS during general anesthesia using custom passive interface hardware: study protocol for a prospective, non-blinded, non-randomized trial”, *BMC Anesthesiology*, vol. 21, 2021, art. nro 105, doi: 10.1186/s12871-021-01326-5.
- [24] S. Chennu, S. O’Connor, R. Adapa, D. K. Menon ja T. A. Bekinschtein, ”Research data supporting ’brain connectivity during propofol sedation’”, marraskuussa 2015, doi: 10.17863/CAM.68959.
- [25] P.-J. Kim, H.-G. Kim, G.-J. Noh, Y.-S. Koo ja T. J. Shin, ”Disruption of frontal-parietal connectivity during conscious sedation by propofol administration”, *NeuroReport*, vol. 28, s. 896–902, 2017, doi: 10.1097/WNR.0000000000000853.
- [26] M. Lee, R. D. Sanders, S.-K. Yeom, D.-O. Won, K.-S. Seo, H. J. Kim, G. Tononi ja S.-W. Lee, ”Network properties in transitions of consciousness during propofol-induced sedation”, *Scientific Reports*, vol. 7, joulukuussa 2017, art. nro 16791, doi: 10.1038/s41598-017-15082-5.
- [27] D. Rathee, H. Cecotti ja G. Prasad, ”Propofol-induced sedation diminishes the strength of frontal-parietal-occipital EEG network”, *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, s. 4463–4466, heinäkuussa 2017, doi: 10.1109/EMBC.2017.8037847.
- [28] S.-K. Yeom, D.-O. Won, S. I. Chi, K.-S. Seo, H. J. Kim, K.-R. Müller ja S.-W. Lee, ”Spatio-temporal dynamics of multimodal EEG-fNIRS signals in the loss and recovery of consciousness under sedation using midazolam and propofol”, *PLoS ONE*, vol. 12, nro 11, marraskuussa 2017, art. nro e0187743, doi: 10.1371/journal.pone.0187743.
- [29] T. Numan, E. van Dellen, F. P. Vleggaar, P. van Vlieberghe, C. J. Stam ja A. J. C. Slooter, ”Resting state EEG characteristics during sedation with midazolam or propofol in older subjects”, *Clinical EEG and Neuroscience*, vol. 50, nro 6, s. 436–443, marraskuussa 2019, doi: 10.1177/1550059419838938.
- [30] F. Leuret ja P. Gratiolet, *Anatomie comparée système nerveux considéré dans ses rapports avec l’intelligence*. Paris: Baillière, 1857.
- [31] A. H. Buck, toim., *A reference handbook of the medical sciences*, vol. 1. New York: William Wood, 1885.
- [32] S. M. Casillo, D. D. Luy ja E. Goldschmidt, ”A history of the lobes of the brain”, *World Neurosurgery*, vol. 134, s. 353–360, helmikuussa 2020, doi: 10.1016/j.wneu.2019.10.155.

- [33] M. R. Nuwer, G. Comi, R. Emerson, A. Fuglsang-Frederiksen, J.-M. Guérit, H. Hinrichs, A. Ikeda, F. J. C. Luccas ja P. Rappelsburger, "IFCN standards for digital recording of clinical EEG", *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 106, nro 3, s. 259–261, maaliskuussa 1998, doi: 10.1016/S0013-4694(97)00106-5.
- [34] A. Delorme ja S. Makeig, "EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis", *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 134, nro 1, s. 9–21, maaliskuussa 2004, doi: 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009.
- [35] K. L. Maier, A. R. McKinstry-Wu, B. J. A. Palanca, V. Tarnal, S. Blain-Moraes, M. Basner, M. S. Avidan, G. A. Mashour ja M. B. Kelz, "Protocol for the reconstructing consciousness and cognition (ReCCognition) study", *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 11, kesäkuussa 2017, art. nro 284, doi: 10.3389/fnhum.2017.00284.
- [36] M. I. Banks, B. M. Krause, C. M. Endemann, D. I. Campbell, C. K. Kovach, M. E. Dyken, H. Kawasaki ja K. V. Nourski, "Cortical functional connectivity indexes arousal state during sleep and anesthesia", *Neuroimage*, vol. 211, toukokuussa 2020, art. nro 116627, doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116627.
- [37] G. Hahn, G. Zamora-López, L. Uhrig, E. Tagliazucchi, H. Laufs, D. Mantini, M. L. Kringelbach, B. Jarraya ja G. Deco, "Signature of consciousness in brain-wide synchronization patterns of monkey and human fMRI signals", *NeuroImage*, vol. 226, helmikuussa 2021, art. nro 117470, doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117470.
- [38] O. A. Moody, E. R. Zhang, K. F. Vincent, R. Kato, E. D. Melonakos, C. J. Nehs ja K. Solt, "The neural circuits underlying general anesthesia and sleep", *Anesthesia & Analgesia*, vol. 132, nro 5, s. 1254–1264, toukokuussa 2021, doi: 10.1213/ANE.0000000000005361.
- [39] P. Qin, X. Wu, C. Wu, H. Wu, J. Zhang, Z. Huang, X. Weng, D. Zang, Z. Qi, W. Tang, T. Hiromi, J. Tan, S. Tanabe, S. Fogel, A. G. Hudetz, Y. Yang, E. A. Stamatakis, Y. Mao ja G. Northoff, "Higher-order sensorimotor circuit of the brain's global network supports human consciousness", *NeuroImage*, vol. 231, toukokuussa 2021, art. nro 117850, doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.117850.
- [40] D. Rathee, H. Cecotti ja G. Prasad, "Classification of propofol-induced sedation states using brain connectivity analysis", teoksessa *The 40th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, heinäkuun 18.-21. päivänä 2018, s. 114–117, doi: 10.1109/EMBC.2018.8512275.
- [41] M. Murphy, M.-A. Bruno, B. A. Riedner, P. Boveroux, Q. Noirhomme, E. C. Landsness, J.-F. Bricchant, C. Phillips, M. Massimini, S. Laureys, G. Tononi ja M. Boly, "Propofol anesthesia and sleep: a high-density EEG study", *SLEEP*, vol. 34, nro 3, s. 283–291A, 2011.

- [42] P. Bourdillon, B. Hermann, M. Guénot, H. Bastuji, J. Isnard, J.-R. King, J. Sitt ja L. Naccache, "Brain-scale cortico-cortical functional connectivity in the delta-theta band is a robust signature of conscious states: an intracranial and scalp EEG study", *Scientific Reports*, vol. 10, elokuussa 2020, art. nro 14037, doi: 10.1038/s41598-020-70447-7.
- [43] R. D. Sanders, "Does delta connectivity differentiate sleep and anesthesia?", *Anesthesiology*, vol. 133, nro 4, s. 700–701, lokakuussa 2020, doi: 10.1097/ALN.0000000000003478.
- [44] H. Lee, S. Wang ja A. G. Hudetz, "State-dependent cortical unit activity reflects dynamic brain state transitions in anesthesia", *The Journal of Neuroscience*, vol. 40, nro 49, s. 9440–9454, joulukuussa 2020, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0601-20.2020.
- [45] S. Laureys, S. Goldman, C. Phillips, P. Van Bogaert, J. Aerts, A. Luxen, G. Franck ja P. Maquet, "Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET", *NeuroImage*, vol. 9, nro 4, s. 377–382, huhtikuussa 1999, doi: 10.1006/nimg.1998.0414.
- [46] S. Blain-Moraes, R. Boshra, H. K. Ma, R. Mah, K. Ruitter, M. Avidan, J. F. Connolly ja G. A. Mashour, "Normal brain response to propofol in advance of recovery from unresponsive wakefulness syndrome", *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 10, kesäkuussa 2016, art. nro 248, doi: 10.3389/fnhum.2016.00248.
- [47] C. A. Bareham, J. Allanson, N. Roberts, P. J. A. Hutchinson, J. D. Pickard, D. K. Menon ja S. Chennu, "Longitudinal bedside assessments of brain networks in disorders of consciousness: case reports from the field", *Frontiers in Neurology*, vol. 9, elokuussa 2018, art. nro 676, doi: 10.3389/fneur.2018.00676.
- [48] S. Bensaid, J. Modolo, I. Merlet, F. Wendling ja P. Benquet, "COALIA: a computational model of human EEG for consciousness research", *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 13, marraskuussa 2019, art. nro 59, doi: 10.3389/fnsys.2019.00059.
- [49] C. A. Bareham, N. Roberts, J. Allanson, P. J. A. Hutchinson, J. D. Pickard, D. K. Menon ja S. Chennu, "Bedside EEG predicts longitudinal behavioural changes in disorders of consciousness", *NeuroImage: Clinical*, vol. 28, 2020, art. nro 102372, doi: 10.1016/j.nicl.2020.102372.
- [50] T. F. Varley, M. Craig, R. Adapa, P. Finola, G. Williams, J. Allanson, J. Pickard, D. K. Menon ja E. A. Stamatakis, "Fractal dimension of cortical functional connectivity networks & severity of disorders of consciousness", *PLoS One*, vol. 15, nro 2, helmikuussa 2020, art. nro e0223812, doi: 10.1371/journal.pone.0223812.
- [51] B. J. A. Palanca, M. S. Avidan ja G. A. Mashour, "Human neural correlates of sevoflurane-induced unconsciousness", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 119, nro 4, s. 573–582, 2017, doi: 10.1093/bja/aex244.

- [52] J. W. Sleigh, "The study of consciousness comes of age", *Anesthesiology*, vol. 118, nro 6, s. 1245–1246, kesäkuussa 2013, doi: 10.1097/ALN.0b013e318291031f.
- [53] U. Lee, G. Oh, S. Kim, G. Noh, B. Choi ja G. A. Mashour, "Brain networks maintain a scale-free organization across consciousness, anesthesia, and recovery: evidence for adaptive reconfiguration", *Anesthesiology*, vol. 113, nro 5, s. 1081–1091, marraskuussa 2010, doi: 10.1097/ALN.0b013e3181f229b5.
- [54] T. Numan, A. J. Slooter, A. W. van der Kooi, A. M. Hoekman, W. J. Suyker, C. J. Stam ja E. van Dellen, "Functional connectivity and network analysis during hypoactive delirium and recovery from anesthesia", *Clinical Neurophysiology*, vol. 128, s. 914–924, maaliskuussa 2017, doi: 10.1016/j.clinph.2017.02.022.
- [55] V. Latora ja M. Marchiori, "Efficient behavior of small-world networks", *Physical Review Letters*, vol. 87, nro 19, lokakuussa 2001, art. nro 198701, doi: 10.1103/PhysRevLett.87.198701.
- [56] S. Blain-Moraes, V. Tarnal, G. Vanini, T. Bel-Behar, E. Janke, P. Picton, G. Golmirzaie, B. J. A. Palanca, M. S. Avidan, M. B. Kelz ja G. A. Mashour, "Network efficiency and posterior alpha patterns are markers of recovery from general anesthesia: a high-density electroencephalography study in healthy volunteers", *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 11, kesäkuussa 2017, art. nro 328, doi: 10.3389/fnhum.2017.00328.
- [57] Y. Zhang, C. Wang, Y. Wang, F. Yan, Q. Wang ja L. Huang, "Investigating dynamic functional network patterns after propofol-induced loss of consciousness", *Clinical Neurophysiology*, vol. 130, s. 331–340, 2019, doi: 10.1016/j.clinph.2018.11.028.
- [58] I. Pappas, L. Cornelissen, D. K. Menon, C. B. Berde ja E. A. Stamatakis, " $\delta$ -oscillation correlates of anesthesia-induced unconsciousness in large-scale brain networks of human infants", *Anesthesiology*, vol. 131, s. 1239–1253, joulukuussa 2019, doi: 10.1097/ALN.0000000000002977.
- [59] H. Lee, G. A. Mashour, G.-J. Noh, S. Kim ja U. Lee, "Reconfiguration of network hub structure after propofol-induced unconsciousness", *Anesthesiology*, vol. 119, nro 6, joulukuussa 2013, doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a8ec8c.
- [60] H. Kim, A. G. Hudetz, J. Lee, G. A. Mashour, U. Lee ja ReCCognition-tutkimusryhmä, "Estimating the integrated information measure phi from high-density electroencephalography during states of consciousness in humans", *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 12, helmikuussa 2018, art. nro 42, doi: 10.3389/fnhum.2018.00042.
- [61] S. Halder, B. E. Juel, A. S. Nilsen, L. V. Raghavan ja J. F. Storm, "Changes in measures of consciousness during anaesthesia of one hemisphere (Wada test)", *NeuroImage*, vol. 226, helmikuussa 2021, art. nro 117566, doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117566.
- [62] A. Lempel ja J. Ziv, "On the complexity of finite sequences", *IEEE*

- Transactions on Information Theory*, vol. 22, nro 1, s. 75–81, tammikuussa 1976, doi: 10.1109/TIT.1976.1055501.
- [63] J. Ziv ja A. Lempel, ”Universal algorithm for sequential data compression”, *IEEE Transactions on Information Theory*, vol. 23, nro 3, s. 337–343, toukokuussa 1977, doi: 10.1109/TIT.1977.1055714.
- [64] J. Ziv ja A. Lempel, ”Compression of individual sequences via variable-rate coding”, *IEEE Transactions on Information Theory*, vol. 24, nro 5, s. 530–536, syyskuussa 1978, doi: 10.1109/TIT.1978.1055934.
- [65] B. Gourévitch ja J. J. Eggermont, ”Evaluating information transfer between auditory cortical neurons”, *Journal of neurophysiology*, vol. 97, nro 3, s. 2533–2543, maaliskuussa 2007, doi: 10.1152/jn.01106.2006.
- [66] U. Lee, S. Blain-Moraes ja G. A. Mashour, ”Assessing levels of consciousness with symbolic analysis”, *Philosophical transactions A*, vol. 373, nro 2034, helmikuussa 2015, art. nro 20140117, doi: 10.1098/rsta.2014.0117.
- [67] P. Wollstadt, K. K. Sellers, A. Hutt, F. Frohlich ja M. Wibral, ”Anesthesia-related changes in information transfer may be caused by reduction in local information generation”, *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, s. 4045–4048, elokuussa 2015, doi: 10.1109/EMBC.2015.7319282.
- [68] L. Kuhlmann, B. L. Foster ja D. T. J. Liley, ”Modulation of functional EEG networks by the NMDA antagonist nitrous oxide”, *PLoS ONE*, vol. 8, nro 2, helmikuussa 2013, art. nro e56434, doi: 10.1371/journal.pone.0056434.
- [69] E. Christiaen, M.-G. Goossens, B. Descamps, L. E. Larsen, P. Boon, R. Raedt ja C. Vanhove, ”Dynamic functional connectivity and graph theory metrics in a rat model of temporal lobe epilepsy reveal a preference for brain states with a lower functional connectivity, segregation and integration”, *Neurobiology of Disease*, vol. 139, kesäkuussa 2020, art. nro 104808, doi: 10.1016/j.nbd.2020.104808.
- [70] D. Sattin, D. Duran, S. Visintini, E. Schiaffi, F. Panzica, C. Carozzi, D. R. Sebastiano, E. Visani, E. Tobaldini, A. Carandina, V. Citterio, F. G. Magnani, M. Cacciatore, E. Orena, N. Montano, D. Caldiroli, S. Franceschetti, M. Picozzi ja L. Matilde, ”Analyzing the loss and the recovery of consciousness: functional connectivity patterns and changes in heart rate variability during propofol-induced anesthesia”, *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 15, huhtikuussa 2021, art. nro 652080, doi: 10.3389/fnsys.2021.652080.
- [71] J. Shin, G. A. Mashour, S. Ku, S. Kim ja U. Lee, ”Subgraph ’backbone’ analysis of dynamic brain networks during consciousness and anesthesia”, *PLoS ONE*, vol. 8, nro 8, elokuussa 2013, art. nro e70899, doi: 10.1371/journal.pone.0070899.
- [72] W. M. Otte, K. van der Marel, K. P. Braun ja R. M. Dijkhuizen, ”Effects of transient unilateral functional brain disruption on global neural network status in rats: a methods paper”, *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 8,

- maaliskuussa 2014, art. nro 40, doi: 10.3389/fnsys.2014.00040.
- [73] T. Opsahl, V. Colizza, P. Panzarasa ja J. J. Ramasco, "Prominence and control: the weighted rich-club effect", *Physical Review Letters*, vol. 101, nro 16, lokakuussa 2008, art. nro 168702, doi: 10.1103/PhysRevLett.101.168702.
- [74] C. E. Shannon, "A mathematical theory of communication", *Bell System Technical Journal*, vol. 27, nro 3, s. 379–423, heinäkuussa 1948, doi: 10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x.
- [75] C. E. Shannon, "A mathematical theory of communication", *Bell System Technical Journal*, vol. 27, nro 4, s. 623–656, lokakuussa 1948, doi: 10.1002/j.1538-7305.1948.tb00917.x.
- [76] D. Jordan, R. Ilg, V. Riedl, A. Schorer, S. Grimberg, S. Neufang, A. Omerovic, S. Berger, G. Untergehrer, C. Preibisch, E. Schulz, T. Schuster, M. Schröter, V. Spoomaker, C. Zimmer, B. Hemmer, A. Wohlschläger, E. F. Kochs ja G. Schneider, "Simultaneous electroencephalographic and functional magnetic resonance imaging indicate impaired cortical top-down processing in association with anesthetic-induced unconsciousness", *Anesthesiology*, vol. 119, nro 5, s. 1031–1042, marraskuussa 2013.
- [77] A. Ranft, D. Golkowski, T. Kiel, V. Riedl, P. Kohl, G. Rohrer, J. Pientka, S. Berger, A. Thul, M. Maurer, C. Preibisch, C. Zimmer, G. A. Mashour, E. F. Kochs, D. Jordan ja R. Ilg, "Neural correlates of sevoflurane-induced unconsciousness identified by simultaneous functional magnetic resonance imaging and electroencephalography", *Anesthesiology*, vol. 125, nro 5, s. 861–872, marraskuussa 2016, doi: 10.1097/ALN.0000000000001322.
- [78] T. Schreiber, "Measuring information transfer", *Physical Review Letters*, vol. 85, nro 2, s. 461–464, heinäkuussa 2000, doi: 10.1103/PhysRevLett.85.461.
- [79] M. Staniek ja K. Lehnertz, "Symbolic transfer entropy", *Physical Review Letters*, vol. 100, nro 15, huhtikuussa 2008, art. nro 158101, doi: 10.1103/PhysRevLett.100.158101.
- [80] S.-W. Ku, U. Lee, G.-J. Noh, I.-G. Jun ja G. A. Mashour, "Preferential inhibition of frontal-to-parietal feedback connectivity is a neurophysiologic correlate of general anesthesia in surgical patients", *PLoS ONE*, vol. 6, nro 10, lokakuussa 2011, art. nro e25155, doi: 10.1371/journal.pone.0025155.
- [81] U. Lee, S. Ku, G. Noh, S. Baek, B. Choi ja G. A. Mashour, "Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane", *Anesthesiology*, vol. 118, nro 6, s. 1264–1275, kesäkuussa 2013, doi: 10.1097/ALN.0b013e31829103f5.
- [82] D. Li, V. S. Hambrecht-Wiedbusch ja G. A. Mashour, "Accelerated recovery of consciousness after general anesthesia is associated with increased functional brain connectivity in the high-gamma bandwidth", *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 11, maaliskuussa 2017, art. nro 16, doi: 10.3389/fnsys.2017.00016.



- [83] L. S. Imperatori, M. Betta, L. Cecchetti, A. Canales-Johnson, E. Ricciardi, F. Siclari, P. Pietrini, S. Chennu ja G. Bernardi, "EEG functional connectivity metrics wPLI and wSMI account for distinct types of brain functional interactions", *Scientific Reports*, vol. 9, kesäkuussa 2019, art. nro 8894, doi: 10.1038/s41598-019-45289-7.
- [84] J. Young, R. Homma ja B. Aazhang, "Addressing indirect frequency coupling via partial generalized coherence", *Scientific Reports*, vol. 11, maaliskuussa 2021, art. nro 6535, doi: 10.1038/s41598-021-85677-6.
- [85] A. G. Casali, O. Gosseries, M. Rosanova, M. Boly, S. Sarasso, K. R. Casali, S. Casarotto, M.-A. Bruno, S. Laureys, G. Tononi ja M. Massimini, "A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior", *Science Translational Medicine*, vol. 5, nro 198, elokuussa 2013, art. nro 198ra105, doi: 10.1126/scitranslmed.3006294.
- [86] M. Dasilva, A. Camassa, A. Navarro-Guzman, A. Paziienti, L. Perez-Mendez, G. Zamora-López, M. Mattia ja M. V. Sanchez-Vives, "Modulation of cortical slow oscillations and complexity across anesthesia levels", *NeuroImage*, vol. 224, tammikuussa 2021, art. nro 117415, doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117415.
- [87] C. W. J. Granger, "Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods", *Econometrica*, vol. 37, nro 3, s. 424–438, heinäkuussa 1969, doi: 10.2307/1912791.
- [88] A. B. Barrett, M. Murphy, M.-A. Bruno, Q. Noirhomme, M. Boly, S. Laureys ja A. K. Seth, "Granger causality analysis of steady-state electroencephalographic signals during propofol-induced anaesthesia", *PLoS ONE*, vol. 7, nro 1, tammikuussa 2012, art. nro e29072, doi: 10.1371/journal.pone.0029072.
- [89] S.-P. Kim, E. Hwang, J.-H. Kang, S. Kim ja J. H. Choi, "Changes in the thalamocortical connectivity during anesthesia-induced transitions in consciousness", *NeuroReport*, vol. 23, s. 294–298, 2012, doi: 10.1097/WNR.0b013e3283509ba0.
- [90] N. Nicolaou, S. Hourris, P. Alexandrou ja J. Georgiou, "EEG-based automatic classification of 'awake' versus 'anesthetized' state in general anesthesia using Granger causality", *PLoS ONE*, vol. 7, nro 3, maaliskuussa 2012, art. nro e33869, doi: 10.1371/journal.pone.0033869.
- [91] R. M. Pullon, L. Yan, J. W. Sleight ja C. E. Warnaby, "Granger causality of the electroencephalogram reveals abrupt global loss of cortical information flow during propofol-induced loss of responsiveness", *Anesthesiology*, vol. 133, nro 4, s. 774–786, lokakuussa 2020, doi: 10.1097/ALN.0000000000003398.
- [92] N. C. Rowland, J. A. Goldberg ja D. Jaeger, "Cortico-cerebellar coherence and causal connectivity during slow-wave activity", *Journal of Neuroscience*, vol. 166, nro 2, s. 698–711, maaliskuussa 2010, doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.12.048.

- [93] M. Papadopoulou, K. Friston ja D. Marinazzo, "Estimating directed connectivity from cortical recordings and reconstructed sources", *Brain Topography*, vol. 32, s. 741–752, 2019, doi: 10.1007/s10548-015-0450-6.
- [94] B. E. Juel, L. Romundstad, J. F. Storm ja P. G. Larsson, "Validation of a new approach for distinguishing anesthetized from awake state in patients using directed transfer function applied to raw EEG", *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 35, s. 1381–1394, 2020, doi: 10.1007/s10877-020-00603-x.
- [95] R. D. Sanders, M. I. Banks, M. Darracq, R. Moran, J. Sleight, O. Gosseries, V. Bonhomme, J. F. Brichant, M. Rosanova, A. Raz, G. Tononi, M. Massimini, S. Laureys ja M. Boly, "Propofol-induced unresponsiveness is associated with impaired feedforward connectivity in cortical hierarchy", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 121, nro 5, s. 1084–1096, elokuussa 2018, doi: 10.1016/j.bja.2018.07.006.
- [96] R. Ihalainen, O. Gosseries, F. V. de Steen, F. Raimondo, R. Panda, V. Bonhomme, D. Marinazzo, H. Bowman, S. Laureys ja S. Chennu, "How hot is the hot zone? Computational modelling clarifies the role of parietal and frontoparietal connectivity during anaesthetic-induced loss of consciousness", *NeuroImage*, vol. 231, toukokuussa 2021, art. nro 117841, doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.117841.
- [97] C. J. Stam, G. Nolte ja A. Daffertshofer, "Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources", *Human Brain Mapping*, vol. 28, nro 11, s. 1178–1193, marraskuussa 2007, doi: 10.1002/hbm.20346.
- [98] C. J. Stam ja E. C. W. van Straaten, "Go with the flow: use of a directed phase lag index (dPLI) to characterize patterns of phase relations in a large-scale model of brain dynamics", *NeuroImage*, vol. 62, nro 3, s. 1415–1428, syyskuussa 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.05.050.
- [99] P. E. Vlisides, T. Bel-Bahar, U. Lee, D. Li, H. Kim, E. Janke, V. Tarnal, A. B. Pichurko, A. M. McKinney, B. S. Kunkler, P. Picton ja G. A. Mashour, "Neurophysiologic correlates of ketamine sedation and anesthesia: a high-density electroencephalography study in healthy volunteers", *Anesthesiology*, vol. 127, nro 1, s. 58–69, heinäkuussa 2017, doi: 10.1097/ALN.0000000000001671.
- [100] R. E. Kallionpää, K. Valli, A. Scheinin, J. Långsjö, A. Maksimow, T. Vahlberg, A. Revonsuo, H. Scheinin, G. A. Mashour ja D. Li, "Alpha band frontal connectivity is a state-specific electroencephalographic correlate of unresponsiveness during exposure to dexmedetomidine and propofol", *British Journal of Anaesthesia*, vol. 125, nro 4, s. 518–528, lokakuussa 2020, doi: 10.1016/j.bja.2020.05.068.
- [101] M. Vinck, R. Oostenveld, M. van Wingerden, F. Battaglia ja C. M. A. Pennartz, "An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias",

- NeuroImage*, vol. 55, nro 4, s. 1548–1565, huhtikuussa 2011, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.055.
- [102] D. Li, M. P. Puglia, A. P. Lapointe, K. I. Ip, M. Zierau, A. McKinney ja P. E. Vlisides, ”Age-related changes in cortical connectivity during surgical anesthesia”, *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 11, tammikuussa 2020, art. nro 371, doi: 10.3389/fnagi.2019.00371.
- [103] A. Rokos, B. Mišić, K. Berkun, C. Duclos, V. Tarnal, E. Janke, P. Picton, G. Golmirzaie, M. Basner, M. S. Avidan, M. B. Kelz, G. A. Mashour ja S. Blain-Moraes, ”Distinct and dissociable EEG networks are associated with recovery of cognitive function following anesthesia-induced unconsciousness”, *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 15, syyskuussa 2021, art. nro 706693, doi: 10.3389/fnhum.2021.706693.
- [104] X. Liu, X.-H. Zhu, Y. Zhang ja W. Chen, ”The change of functional connectivity specificity in rats under various anesthesia levels and its neural origin”, *Brain Topography*, vol. 26, nro 3, s. 363–377, heinäkuussa 2013, doi: 10.1007/s10548-012-0267-5.
- [105] D. Pal, V. S. Hambrecht-Wiedbusch, B. H. Silverstein ja G. A. Mashour, ”Electroencephalographic coherence and cortical acetylcholine during ketamine-induced unconsciousness”, *British Journal of Anaesthesia*, vol. 114, nro 6, s. 979–989, toukokuussa 2015, doi: 10.1093/bja/aev095.
- [106] G. Lioi, S. L. Bell, D. C. Smith ja D. M. Simpson, ”Measuring depth of anaesthesia using changes in directional connectivity: a comparison with auditory middle latency response and estimated bispectral index during propofol anaesthesia”, *Anaesthesia*, vol. 74, s. 321–332, 2019, doi: 10.1111/anae.14535.
- [107] R. T. Canolty ja R. T. Knight, ”The functional role of cross-frequency coupling”, *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 14, nro 11, s. 506–515, marraskuussa 2010, doi: 10.1016/j.tics.2010.09.001.
- [108] S. Blain-Moraes, V. Tarnal, G. Vanini, A. Alexander, D. Rosen, B. Shortal, E. Janke ja G. A. Mashour, ”Neurophysiological correlates of sevoflurane-induced unconsciousness”, *Anesthesiology*, vol. 122, nro 2, s. 307–316, helmikuussa 2015, doi: 10.1097/ALN.0000000000000482.
- [109] Y. Huang, D. Wu, N. F. A. Bahuri, S. Wang, J. A. Hyam, S. Yarrow, J. J. FitzGerald, T. Z. Aziz ja A. L. Green, ”Spectral and phase-amplitude coupling signatures in human deep brain oscillations during propofol-induced anaesthesia”, *British Journal of Anaesthesia*, vol. 121, nro 1, s. 303–313, toukokuussa 2018, doi: 10.1016/j.bja.2018.04.031.
- [110] P. F. Koch, C. Cottone, C. D. Adam, A. V. Ulyanova, R. J. Russo, M. T. Weber, J. D. Arena, V. E. Johnson ja J. A. Wolf, ”Traumatic brain injury preserves firing rates but disrupts laminar oscillatory coupling and neuronal entrainment in hippocampal CA1”, *eNeuro*, vol. 7, nro 5, s. 1–23, syys-/lokakuu 2020, doi: 10.1523/ENEURO.0495-19.2020.
- [111] J. Fell, G. Widman, B. Rehberg, C. E. Elger ja G. Fernández, ”Human

- mediotemporal EEG characteristics during propofol anesthesia”, *Biological Cybernetics*, vol. 92, s. 92–100, tammikuussa 2005, doi: 10.1007/s00422-004-0538-7.
- [112] S. L. Eagleman, D. Chander, C. Reynolds, N. T. Ouellette ja M. B. MacIver, ”Nonlinear dynamics captures brain states at different levels of consciousness in patients anesthetized with propofol”, *PLoS ONE*, vol. 14, nro 10, lokakuussa 2019, art. nro e0223921, doi: 10.1371/journal.pone.0223921.
- [113] U. Lee, S. Kim, G.-J. Noh, B.-M. Choi, E. Hwang ja G. A. Mashour, ”The directionality and functional organization of frontoparietal connectivity during consciousness and anesthesia in humans”, *Consciousness and Cognition*, vol. 18, nro 4, s. 1069–1078, joulukuussa 2009, doi: 10.1016/j.concog.2009.04.004.
- [114] M. Boly, R. Moran, M. Murphy, P. Boveroux, M.-A. Bruno, Q. Noirhomme, D. Ledoux, V. Bonhomme, J.-F. Brichant, G. Tononi, S. Laureys ja K. Friston, ”Connectivity changes underlying spectral EEG changes during propofol-induced loss of consciousness”, *Journal of Neuroscience*, vol. 32, nro 20, s. 7082–7090, toukokuussa 2012, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3769-11.2012.
- [115] G. Untergerher, D. Jordan, E. F. Kochs, R. Ilg ja G. Schneider, ”Frontoparietal connectivity is a non-static phenomenon with characteristic changes during unconsciousness”, *PLoS One*, vol. 9, nro 1, tammikuussa 2014, art. nro e87498, doi: 10.1371/journal.pone.0087498.
- [116] A. Kaiser ja T. Schreiber, ”Information transfer in continuous processes”, *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 166, nro 1–2, s. 43–62, kesäkuussa 2002, doi: 10.1016/S0167-2789(02)00432-3.
- [117] A. Kraskov, H. Stögbauer ja P. Grassberger, ”Estimating mutual information”, *Physical Review E*, vol. 69, nro 6 Pt 2, kesäkuussa 2004, art. nro 066138, doi: 10.1103/PhysRevE.69.066138.
- [118] M. Lungarella, A. Pitti ja Y. Kuniyoshi, ”Information transfer at multiple scales”, *Physical Review E*, vol. 76, nro 5 Pt 2, marraskuussa 2007, art. nro 056117, doi: 10.1103/PhysRevE.76.056117.
- [119] K. Ishiguro, N. Otsu, M. Lungarella ja Y. Kuniyoshi, ”Comparison of nonlinear Granger causality extensions for low-dimensional systems”, *Physical Review E*, vol. 77, nro 3, maaliskuussa 2008, art. nro 036217, doi: 10.1103/PhysRevE.77.036217.
- [120] S. Ito, M. E. Hansen, R. Heiland, A. Lumsdaine, A. M. Litke ja J. M. Beggs, ”Extending transfer entropy improves identification of effective connectivity in a spiking cortical network model”, *PLoS One*, vol. 6, nro 11, 2011, art. nro e27431, doi: 10.1371/journal.pone.0027431.
- [121] M. Lindner, R. Vicente, V. Priesemann ja M. Wibral, ”TRENTOOL: a Matlab open source toolbox to analyse information flow in time series data with transfer entropy”, *BMC Neuroscience*, vol. 12, marraskuussa 2011, art. nro 119, doi: 10.1186/1471-2202-12-119.

- [122] A. Papan, D. Kugiumtzis ja P. G. Larsson, ”Reducing the bias of causality measures”, *Physical Review E*, vol. 83, nro 3 Pt 2, maaliskuussa 2011, art. nro 036207, doi: 10.1103/PhysRevE.83.036207.
- [123] R. Vicente, M. Wibral, M. Lindner ja G. Pipa, ”Transfer entropy—a model-free measure of effective connectivity for the neurosciences”, *Journal of computational neuroscience*, vol. 30, nro 1, s. 45–67, helmikuussa 2011, doi: 10.1007/s10827-010-0262-3.
- [124] D. Kugiumtzis, ”Transfer entropy on rank vectors”, *Journal of Nonlinear Systems and Applications*, vol. 3, s. 73–81, 2012.
- [125] J. Lee, S. Nemati, I. Silva, B. A. Edwards, J. P. Butler ja A. Malhotra, ”Transfer entropy estimation and directional coupling change detection in biomedical time series”, *BioMedical Engineering Online*, vol. 11, huhtikuussa 2012, art. nro 19, doi: 10.1186/1475-925X-11-19.
- [126] M. Wibral, N. Pampu, V. Priesemann, F. Siebenhühner, H. Seiwert, M. Lindner, J. T. Lizier ja R. Vicente, ”Measuring information-transfer delays”, *PLoS ONE*, vol. 8, nro 2, helmikuussa 2013, art. nro e55809, doi: 10.1371/journal.pone.0055809.
- [127] K. Hlaváčková-Schindler, M. Paluš, M. Vejmelka ja J. Bhattacharya, ”Causality detection based on information-theoretic approaches in time series analysis”, *Physics Reports*, vol. 441, nro 1, s. 1–46, maaliskuussa 2007, doi: 10.1016/j.physrep.2006.12.004.
- [128] L. Barnett, A. B. Barrett ja A. K. Seth, ”Granger causality and transfer entropy are equivalent for gaussian variables”, *Physical Review Letters*, vol. 103, nro 23, joulukuussa 2009, art. nro 238701, doi: 10.1103/PhysRevLett.103.238701.
- [129] N. Wiener, ”The theory of prediction”, teoksessa *Modern Mathematics for Engineers*, E. F. Beckenbach, toim., New York: McGraw-Hill, 1956.
- [130] P.-O. Amblard ja O. J. J. Michel, ”On directed information theory and Granger causality graphs”, *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 30, nro 1, s. 7–16, helmikuussa 2011, doi: 10.1007/s10827-010-0231-x.
- [131] T. M. Cover ja J. A. Thomas, *Elements of information theory*, 2 p. Hoboken, New Jersey: J. Wiley & Sons, 2006.
- [132] L. Cao, ”Practical method for determining the minimum embedding dimension of a scalar time series”, *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 110, nro 1–2, s. 43–50, joulukuussa 1997, doi: 10.1016/S0167-2789(97)00118-8.
- [133] S. M. Kissler, C. Viboud, B. T. Grenfell ja J. R. Gog, ”Symbolic transfer entropy reveals the age structure of pandemic influenza transmission from high-volume influenza-like illness data”, *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 17, nro 164, maaliskuussa 2020, art. nro 20190628, doi: 10.1098/rsif.2019.0628.

- [134] J. Borjigin, U. Lee, T. Liu, D. Pal, S. Huff, D. Klarr, J. Sloboda, J. Hernandez, M. M. Wang ja G. A. Mashour, "Surge of neurophysiological coherence and connectivity in the dying brain", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 110, nro 35, s. 14432–14437, elokuussa 2013, doi: 10.1073/pnas.1308285110.
- [135] K. Pearson, "Mathematical contributions to the theory of evolution.—on a form of spurious correlation which may arise when indices are used in the measurement of organs", *Proceedings of the Royal Society*, vol. 60, nro 359–367, s. 489–498, joulukuussa 1897, doi: 10.1098/rspl.1896.0076.
- [136] T. M. Lau, J. T. Gwin, K. G. McDowell ja D. P. Ferris, "Weighted phase lag index stability as an artifact resistant measure to detect cognitive EEG activity during locomotion", *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, vol. 9, nro 1, 2012, art. nro 47, doi: 10.1186/1743-0003-9-47.
- [137] L. R. Peraza, A. U. R. Asghar, G. Green ja D. M. Halliday, "Volume conduction effects in brain network inference from electroencephalographic recordings using phase lag index", *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 207, nro 2, s. 189–199, kesäkuussa 2012, doi: 10.1016/j.jneumeth.2012.04.007.
- [138] R. Oostenveld, P. Fries, E. Maris ja J.-M. Schoffelen, "FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data", *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2011, 2011, art. nro 156869, doi: 10.1155/2011/156869.
- [139] S. Blain-Moraes, U. Lee, S. Ku, G. Noh ja G. A. Mashour, "Electroencephalographic effects of ketamine on power, cross-frequency coupling, and connectivity in the alpha bandwidth", *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 8, heinäkuussa 2014, art. nro 114, doi: 10.3389/fnsys.2014.00114.
- [140] T. E. Özkurt ja A. Schnitzler, "A critical note on the definition of phase-amplitude cross-frequency coupling", *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 201, nro 2, s. 438–443, lokakuussa 2011, doi: 10.1016/j.jneumeth.2011.08.014.
- [141] R. O. Duda, P. E. Hart ja D. G. Stork, *Pattern classification*, 2. p. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2001.
- [142] E. van Dellen, A. W. van der Kooi, T. Numan, H. L. Koek, F. A. M. Klijn, M. P. Buijsrogge, C. J. Stam ja A. J. C. Slooter, "Decreased functional connectivity and disturbed directionality of information flow in the electroencephalography of intensive care unit patients with delirium after cardiac surgery", *Anesthesiology*, vol. 121, nro 2, s. 328–335, elokuussa 2014, doi: 10.1097/ALN.0000000000000329.
- [143] MathWorks. Visualize summary statistics with box plot. Luettu: 19. toukokuuta 2022. [Verkossa]. Saatavilla: <https://se.mathworks.com/help/stats/boxplot.html>
- [144] S. M. Kay, *Fundamentals of statistical signal processing: estimation theory*, vol. 1 (Prentice Hall Signal Processing Series, A. V. Oppenheim, toim.).

Upper Saddle River, New Jersey, USA: Prentice Hall PTR, 1993.

- [145] S. Haykin, *Adaptive filter theory*, 3. p. (Prentice Hall Information and System Sciences Series, T. Kailath, toim.). Upper Saddle River, New Jersey, USA: Prentice Hall, 1996.
- [146] S. Kniivilä, S. Lindblom-Yläne ja A. Mäntynen, *Tiede ja teksti: tehoa ja taitoa tutkielman kirjoittamiseen*, 1. p. Helsinki: WSOY Oppimateriaalit Oy, 2007.
- [147] C. E. Warnaby, M. Seretny, R. N. Mhuirheartaigh, R. Rogers, S. Jbabdi, J. Sleigh ja I. Tracey, "Anesthesia-induced suppression of human dorsal anterior insula responsivity at loss of volitional behavioral response", *Anesthesiology*, vol. 124, nro 4, s. 766–778, huhtikuussa 2016, doi: 10.1097/ALN.0000000000001027.
- [148] A. Hutt, J. Lefebvre, D. Hight ja J. Sleigh, "Suppression of underlying neuronal fluctuations mediates EEG slowing during general anaesthesia", *NeuroImage*, vol. 179, s. 414–428, kesäkuussa 2018, doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.06.043.