

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

**ANALÝZA MIKROSTAVOV EEG POČAS ÚLOHY NA
UDRŽANIE ZRAKOVEJ INFORMÁCIE V KRÁTKODOBEJ
PAMÄTI: POROVNANIE EXISTUJÚCICH NÁSTROJOV**

Diplomová práca

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

ANALÝZA MIKROSTAVOV EEG POČAS ÚLOHY NA UDRŽANIE
ZRAKOVEJ INFORMÁCIE V KRÁTKODOBEJ PAMÄTI: POROVNANIE
EXISTUJÚCICH NÁSTROJOV

Diplomová práca

Študijný program: Kognitívna veda

Študijný odbor: 2503 Kognitívna veda

Školiace pracovisko: Katedra aplikovanej informatiky/Ústav normálnej a patologickej
fyziológie SAV

Školiteľ: RNDr. Barbora Cimrová, PhD.

Čestne prehlasujem, že som túto diplomovú prácu vypracoval samostatne
s použitím citovaných zdrojov.

.....

Bc. Matúš Marton

PodĎakovanie

Na tomto mieste by som sa chcel zo srdca poĎakovať svojej rodine, priateľom a spolupracovníkom za ich neustálu podporu.

Veľmi pekne ďakujem Ústavu normálnej a patologickej fyziológie SAV a Oddeleniu spoločenskej, kognitívnej a afektívnej neurovedy Viedenskej univerzity, menovite MUDr. Igorovi Riečanskému, PhD. za poskytnutie dát pre túto prácu.

Moja najväčšia a úprimná vďaka patrí mojej školiteľke RNDr. Barbore Cimrovej, PhD. za jej nenahraditeľnú pomoc, konzultácie, vedecké nadšenie a čas, ktoré si vedela nájsť, nevynímajúc jej záujem o túto tému, ktoré dopomohli k vzniku práce.

Abstrakt

Elektroencefalografia (EEG) vyniká medzi metódami umožňujúcimi zobrazovať mozgovú aktivitu, svojím vysokým časovým rozlíšením. Dôležitú informáciu o prebiehajúcich neuronálnych dejoch môže poskytnúť analýza dynamických zmien v topografii EEG signálu, prostredníctvom analýzy tzv. mikrostavov, označovaných aj ako „atómy myšlienok“, ktoré reprezentujú krátke periódy stabilných aktivácií synchronizovaných neuronálnych sietí. Štatistická analýza časových charakteristík mikrostavov (akými sú nástup, koniec, či doba trvania mikrostavu) medzi skupinami a podmienkami potom dovoľuje precízne posúdenie načasovania kognitívnych procesov. V práci predstavujeme princíp segmentácie EEG dát podľa mikrostavov a porovnávame existujúce nástroje (programy) umožňujúce túto analýzu. Oba programy (samostatný software Cartool a program Ragu implementovaný v Matlabe) sme aplikovali na analýzu dát získaných pri riešení úlohy na udržanie zrakovej informácie v krátkodobej pamäti s cieľom nájsť rozdiely v mikrostavoch s ohľadom na výkon v tejto úlohe. Ukázalo sa, že obe metódy sú extrémne citlivé na jemné zmeny v počiatočných parametroch vstupujúcich do analýzy. Navyše, obe metódy sú zamerané na kvantitatívnu analýzu rozdielov v charakteristikách rovnakých mikrostavov medzi skupinami (a podmienkami) a štatistické vyhodnotenie kvalitatívnych zmien (prítomnosť navzájom rozdielnych mikrostavov medzi skupinami) nie je možné. Napriek týmto problémom, sa nám do určitej miery podarilo pomocou analýzy mikrostavov odhaliť rozdiely medzi skupinou s lepším a horším výkonom.

Kľúčové slová: analýza mikrostavov EEG, mikrostavy, EEG topografia, pracovná pamäť, krátkodobá pamäť, Cartool, Ragu

Abstract

Elektroencephalography (EEG) excels between other neuroimaging methods by its high temporal resolution. Important information about ongoing neuronal activity can be provided by analysis of dynamic changes in topographies of EEG signal, by means of so called microstates analysis, also designated as „atoms of thoughts“, which represent short periods of stable activations of synchronized neuronal networks. Statistical analysis of temporal features (like onset, offset or duration) between groups and conditions then allows to precisely assess the timing of cognitive processes. In this thesis we introduce principles of EEG data segmentation into microstates and compare existing tools (software) enabling such analysis. We applied both applications (separate software Cartool and program Ragu implemented in Matlab) for analysis of data gathered during the task for retention of visual information in the short-term memory with the goal to find the difference in microstates with regards to performance of subjects in this task. We have found that both methods are extremely sensitive for little changes of initial parameters involved in the analysis. Moreover, both methods are focusing on quantitative analysis of differences between groups (or conditions) and statistical evaluation of qualitative changes (appearance of different microstates between groups) is not possible. Despite of these difficulties we have succeed, in certain level, to show the difference between the group with higher and lower performance by the means of microstate analysis.

Klíčové slova: EEG microstates analysis, microstates, EEG topography, working memory, short-term memory, Cartool, Ragu

Obsah

Úvod	8
1 TEORETICKÁ ČASŤ.....	10
1.1 Vizuálna predstavivosť a krátkodobá pamäť	10
1.1.1 Vizuálne maskovanie	10
1.1.2 Vizuálna krátkodobá pamäť	11
1.2 Princípy analýzy	13
1.2.1 Meranie EEG signálu	13
1.2.1.1 Základné charakteristiky EEG	15
1.2.1.2 Artefakty a filtrácia EEG signálu	17
1.2.1.3 Rozloženie elektród.....	17
1.2.3 Elektrické polia mozgu	18
1.2.3.1 Funkčné mikrostavy mozgu	19
2 PRAKTICKÁ ČASŤ.....	24
2.1 Metodické aspekty praktickej časti.....	24
2.1.1 Základné vlastnosti elektrického poľa mozgovej kôry	24
2.1.1.1 Globálna sila poľa	24
2.1.1.2 Globálna rozdielnosť máp.....	25
2.1.1.3 Priestorová korelácia	26
2.1.2 Segmentácia EEG mikrostavov	26
2.1.2.1 Zhukovacie algoritmy	26
2.1.4.2 Doplnkové funkcie analýzy.....	30
2.1.4.3 Miery kvality segmentácie	32
2.1.5 Použitie štatistických metód.....	33
2.1.5.1 Základné princípy randomizačnej štatistiky	34
2.1.5.2 Test topografickej konzistencie	34
2.1.5.3 Porovnanie rozdielov medzi jednotlivými podmienkami.....	35
2.1.5.4 Metóda čiastkových najmenších štvorcov	36
2.1.5.5 Výber optimálneho mikrostavového modelu	37
2.1.5.6 Štatistické testovanie rozdielov v mikrostavových modeloch.....	39
2.2 Apliácia metód	41
2.2.1 Experiment	41
2.2.1.1 Participanti	41
2.2.1.2 Úloha	42
2.2.1.3 Výkon v pamäťovej úlohe.....	43
2.2.1.4 Nahrávanie EEG.....	44
2.2.1.5 Predspracovanie	44
2.3 Analýza EEG pomocou mikrostavov	45

2.3.1 Cartool	45
2.3.2 Ragu	51
3 Výsledky práce	57
4 Diskusia	59
5 Záver	64
Literatúra	65
Príloha – CD	70

Úvod

Podnetom pre vznik tejto práce bola motivácia aplikovať relatívne novú, sľubnú a pomerne sofistikovanú metódu analýzy elektroencefalografického (EEG) signálu, ktorá využívajúca komplexný pohľad na zmenu EEG topografie v čase metódu – segmentáciu EEG mikrostavov. Ide o zatiaľ pomerne málo rozšírenú metódu, ktorá sa javí ako veľmi vhodný nástroj na popisovanie sekvencií mentálnych javov a ktorá je zároveň uplatniteľná na nie len na kontinuálny EEG signál, ale aj na analýzu mikrostavov v časovo vzpriahnutých dátach (evokované potenciály alebo tzv. ERP, z angl. „event-related potential“ – potenciál viazaný na udalosť).

Štandardná analýza EEG a evokovaných potenciálov (ERP) sa zameriava na postupnosť oscilácií v čase na určitých elektródach. Napriek tomu, že tento prístup priniesol veľké množstvo poznatkov o normálnej a patologickej neuronálnej aktivite, prehliada dôležitý aspekt, ktorý ponúka multikanálové EEG, a to priestorové usporiadanie elektrického poľa na povrchu hlavy a jeho dynamiku v čase, ktoré sú stavebným kameňom analýzy EEG mikrostavov.

Mikrostavy EEG sú definované ako krátke periódy (cca 100 ms), počas ktorých EEG topografie ostávajú kvázi stabilné, čiže globálna topografia signálu sa nemení, hoci sila poľa môže kolísať a celková polarita sa môže striedať. EEG mikrostavy umožňujú prirodzene, pomocou nameraných dát definovať funkčné stavy mozgu prostredníctvom periód s kvázi-stabilnou topografickou konfiguráciou. Tento pohľad sa v poslednej dobe stáva v EEG komunite akceptovaným nástrojom na posúdenie časových priebehov funkčných stavov mozgu (Murray et al., 2008).

Ľubovoľná aktivácia neurónov v určitom čase, generuje na povrchu hlavy určité rozloženie potenciálov (topografiu potenciálového pola). Zatiaľ čo rôzne konfigurácie generátorov signálu sa môžu prejavíť v rovnakých topografiách na povrchu hlavy, opačne to neplatí: odlišné topografie museli byť spôsobené rozdielnym rozložením vnútorných generátorov (Brunet et al., 2011). Základným princípom analýzy mikrostavov je metóda zhľukovania jednotlivých nameraných polí (topografií) do tried na základe ich podobnosti.

Samotná metóda analýzy mikrostav je pomerne citlivá na rozptyl v dátach, spôsobený intraindividuálnymi rozdielmi v EEG jednotlivých participantov. Veľmi obľúbeným a overeným riešením takéhoto typu problému je použitie štatistickej analýzy a aplikácia randomizácie. Jej využitím je možné vybrať optimálny počet mikrostavov a späťne

vyhodnotiť vlastnosti jednotlivých mikrostavov (Koenig et al., 2014).

Ako predmet pre túto analýzu sme si vybrali údaje z pokusu zameraného na mentálnu rotáciu, ktorá je tak trochu na rozhraní dvoch kognitívnych oblastí – vizuálnej predstavivosti a krátkodobej pamäte. Tento experiment bol dosiaľ skúmaný v súvislosti s krátkodobou pamäťou avšak metódami štandardnej analýzy. Práve kvôli mnohým integrovaným procesom (prezentácii podnetu, zapamätaniu, uchovaniu v pamäti a vybaveniu), ktoré sú súčasťou mentálnej rotácie, môže byť metóda EEG mikrostavov výborným nástrojom na pomenovanie týchto procesov, určenie ich hraníc a skúmanie ich ďalších vlastností. Hlavnou otázkou pre nás bolo, či je možné nájsť v priebehu procesu vykonávania úlohy moment alebo stav, ktorý je zodpovedný za výkon v takto postavenej úlohe.

Proces EEG segmentácie pozostáva z mnohých výpočtových procesov, no našťastie, tieto procesy už boli sformalizované a pretavené do použiteľnej softvérovej podoby. V súčasnosti existujú dva voľne prístupné programy¹, v ktorých je implementovaná metóda segmentácie EEG mikrostavov: Cartool a Ragu. Oba programy predstavujú sľubnú a dobre zdokumentovanú cestu analýzy a preto sme sa rozhodli ich oba použiť a na základe výsledkov porovnať.

V teoretickej časti predstavíme problematiku vizuálnej krátkodobej pamäte, ktorej sa týka použitý experiment a problematiku EEG mikrostavov, vrátane výsledkov ich súčasného výskumu. V praktickej časti je názorne popísaný postup spracovania dát v použitých programoch, ďalej samotné výsledky a ich štatistická analýza a tiež názorné ukážky v grafickej podobe. V záverečnej časti sme hodnotíme celkové výsledky a možnosti využitia spomenutých programov, ich výhody a nevýhody a celkovú použiteľnosť. Ako súčasť práce prikladáme v prílohe zoznam viacerých výpovedných kvantitatívnych výsledkov vo forme prehľadných grafov a tabuliek.

¹ Veríme, že čitateľovi nebude prekážať voľné zamieňanie synonym program, softvér a aplikácia, ktoré používame na označenie týchto programov.

1 TEORETICKÁ ČASŤ

1.1 Vizuálna predstavivosť a krátkodobá pamäť

Jednou zo súčasných výziev pre kognitívnu neurovedu je odhaliť ako funguje vizuálna predstavivosť – schopnosť formovať a manipulovať s mentálnymi obrazmi, ktorú možno označiť ako vyššiu mozgovú funkciu, a (čisto) ľudskú schopnosť, no stále nedostatočne prebádanú. Spomedzi všetkých úloh, ktoré poskytujú obraz o vizuálnej pamäti sa jav mentálnej rotácie ukázal ako veľmi užitočný nástroj na pochopenie povahy mentálnych reprezentácií a vizuálno-priestorového uvažovania (Riečanský et al., 2013). Ako jednu z hlavných zložiek aparátu zapojeného v procese mentálnej rotácie by sme mohli označiť krátkodobú pamäť, ktorá si musí uchovať originálne vlastnosti podnetu, s ktorými môže ďalej pracovať zvyšok aparátu (Cooper & Shepard, 1973; Heil 2002).

Atkinson a Shiffrin (1968) popísal pamäť ako súčinnosť troch zložiek, ktoré identifikoval na základe trvanlivosti kódovania reprezentácií. Prichádzajúce podnety spracováva senzorická pamäť označovaná aj ako vnemový register a uchováva si presné odtlačky vnemov a podľa ich dôležitosti ich posunie do krátkodobej pamäte. V krátkodobej pamäti sa potom reprezentácie uchovávajú po dobu 15 – 30 sekúnd a na tejto úrovni je možné s týmito reprezentáciami vedome pracovať. Dostatočným opakovaním podnetu v krátkodobej pamäti sa táto reprezentácia uskladňuje v dlhodobej pamäti.

Baddeleyho (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 2000) model nepoužíva pojem krátkodobá ale pracovná pamäť. Pracovná pamäť je podľa neho tvorená viacerými základnými zložkami: centrálnym exekutívnym systémom, ktorý ovláda a koordinuje ostatné zložky; vizuálno-priestorovým záznamníkom, ktorý udržiava vizuálne a priestorové informácie (farba, tvar, vzdialenosť); fonologickou slučkou, a pomocným systémom, ktorý spája rôzne typy informácií zoradené podľa času do plynulej predstavy.

Ako vhodný jav na analýzu týchto modelov sa ukázala úloha vizuálneho maskovania, pri ktorom je možné merať, ako dlho sa reprezentácia uchovala v pamäti, pričom je možné ovplyvniť výsledok zmenami rôznych podmienok.

1.1.1 Vizuálne maskovanie

Fenomén vizuálneho maskovania predstavuje redukciu alebo elimináciu krátkeho (<50 ms) podnetu, ktorý sa označuje ako cieľový a prezentáciou druhého krátkeho podnetu,

nazývaného "maska". Tento jav je podľa Breitmeyera a Ögmena (2006) založený na štyroch základných faktoch:

Na prezentáciu referenčného podnetu je potrebný interval v dĺžke niekoľkých desiatok až do dvesto alebo tristo milisekúnd, aby jednak došlo k zameraniu vedomej pozornosti na tento podnet a zároveň aby boli jeho účinky na správanie merateľné.

Informácia získaná na základe podnetu je v tomto intervale aktívne spracovaná.

Spracovanie sa môže objaviť vo viacerých špecializovaných, viac-úrovňových vizuálnych dráhach.

Reakcie na maskovací a referenčný podnet sa môžu na určitej úrovni spracovania prekrývať.

Pri skúmaní vizuálneho maskovania je možné izolovať viacero podmienok, akými sú napríklad monokulárne alebo binokulárne (príp. dichoptické) vnímanie, poloha podnetu, a pod. Ďalšie podmienky sa zameriavajú na postretinálne spracovanie, teda to, ako budú získané reprezentácie spracované v mozgu (Breitmeyer & Ogmen, 2006).

1.1.2 Vizuálna krátkodobá pamäť

Vzhľadom k tomu, že aj Baddleyho aj Atkinsonov model majú pri vysvetľovaní vizuálneho maskovania určité nedostatky, ktoré spomenieme nižšie, budeme ako strednú cestu pre systém zodpovedný za rýchle uchovanie vizuálneho podnetu označovať vizuálnu krátkodobú pamäť (vizuálna KDP). Vizuálna KDP je teda systém, ktorý je schopný uchovať vizuálne informácie po dobu niekoľkých sekúnd. Keďže zapamätaný podnet môže byť následne použitý v ďalšej kognitívnej úlohe, KDP sa väčšinou považuje za súčasť pracovnej pamäte. Jej dôležitou funkciou je však zrejme aj uchovávanie celistvosti a integrácia vizuálnych informácií, počas sakadických a iných pohybov očí, ktoré prebehnú aj niekoľkokrát za sekundu. Celkový obraz však tieto pohyby nezaznamenáva, pretože vizuálna KDP tieto medzery premostuje (Irwin, 1991).

V porovnaní so senzorickou pamäťou (ktorej trvanie je na úrovni zlomkov sekúnd), reprezentácie vizuálnej krátkodobej pamäte trvajú dlhšie, sú abstraktnejšie a odolnejšie, nakoľko nie sú narušené pohybmi očí, žmurknutiami, či inými vizuálnymi distraktormi. Od dlhodobej pamäte, ktorá dokáže uchovávať obrovské množstvo podnetov a informácií, sa vizuálna krátkodobá pamäť líši tým, že má len obmedzené kapacity na uskladnenie podnetov, pre ktoré vytvára schematické reprezentácie, no funguje rýchlejšie ako dlhodobá

pamäť. Navyše, zatiaľ čo reprezentácie dlhodobej pamäte sú uložené formou dlhodobých zmien v synaptických spojeniach, krátkodobá pamäť si reprezentácie uchováva udržiavaním akčných potenciálov (Luck & Vogel, 2013; Fuster & Jervey, 1982). Potvrdzujú to tiež nálezy u opíc aj u ľudí (Cohen et al., 1997). Ako jedna z oblastí mozgu, ktorá sa významnou mierou podieľa na činnosti vizuálnej KDP, sa ukazuje oblasť intraparietálnej brázdy (Xu & Chun, 2006). Pri úlohách, v ktorých si subjekt musí zapamätať podnet a udržať ho v pamäti počas určitej doby, kedy je vystavený maskovaciemu podnetu a následne si ho má vybaviť pri ďalšej úlohe, sa navyše zapájajú rekurentné neurónové siete (Raffone & Wolters, 2001).

Vizuálna krátkodobá pamäť je zároveň odlišná od verbálnej krátkodobej pamäte. Poukazujú na to výsledky štúdií, v ktorých určité poškodenie mozgu narušilo verbálnu pamäť, ale vizuálna KDP zostala zachovaná, prípadne opačne (De Renzi & Nichelli, 1975). Potvrďuje to aj popísaná možnosť zahltiť verbálnu KDP bez ovplyvnenia výkonu vizuálnej v KDP a naopak (Vogel et al. 2001).

Samotnú vizuálnu KDP je možné ešte rozdeliť na dva subsystémy: objektový a priestorový. Výskumy ukávajú vyššiu aktivitu parietálneho laloku pre priestorové úlohy a zvýšenú aktivitu záhlavného a spánkového laloka pre úlohy zamerané na objekty (Cohen et al., 1997), ale spoločnú aktiváciu prefrontálnej mozgovej kôry pri úlohách zameraných na oba typy (Rainer et al. 1998).

Štandardne očakávaná kapacita krátkodobej pamäte je približne sedem (plus/mínus dve) položiek, pri vizuálnej KDP sú to len tri až štyri položky, čo sa ukázalo pri výskumoch, kde sa použili podnety, ktorým nie je možné pripísať slovné atribúty tak jednoducho, ako napríklad slovám, či písmenám (Cowan et al., 2005). Nie je však jasné, či je toto obmedzenie dané „fixným“ počtom položiek, alebo skôr množstvom obsiahnutej informácie.

Percepčné reprezentácie sú krehké a ľahko nahraditeľné novými, čo je známym javom pri vyššie spomínanom vizuálnom maskovaní. Reprezentácie vizuálnej KDP však musia takéto maskovanie prekonať. Proces transformácie vnemu na odolnú reprezentáciu vizuálnej KDP sa nazýva konsolidácia. Výsledkom konsolidácie je, že reprezentácia vizuálnej krátkodobej pamäti je prístupná vedomému uvažovaniu (Vogel, Woodman, Luck 2006). Podľa Gegenfurtnera a Sperlinga (1993) trvá konsolidácia jednej položky 20-50 ms, no nie je jasné, či konsolidácia prebieha sekvenčne alebo paralelne pre viacero položiek.

Dá sa povedať, že proces uchovávania reprezentácií vo vizuálnej KDP nie je kognitívne veľmi náročný a je možné počas neho vykonávať aj úlohy, ktoré sú náročné na pozornosť. Výkon pri takýchto úlohách s oneskoreným vybavením cieľovej reprezentácie bol len málo

alebo nebol vôbec ovplyvnený (Woodman et al., 2001). Ak sa uchová reprezentácia vizuálnej KDP aj počas oddialenia, môže byť následne použitá na porovnanie s novým (testovacím) podnetom, čo bolo predmetom aj nášho skúmania. Ak sa reprezentácia vizuálnej KDP už nepoužije v žiadnej úlohe, tak sa rozpadá, často už do pätnástich sekúnd.

Výsledky výskumov s funkčnou magnetickou rezonanciou (fMRI) ukazujú, že kľúčovými oblasťami mozgu zodpovednými za chod pracovnej pamäte sú dorzálna záhlavná, spodná spánková, temenná, ale aj predná motorická a predná čelová mozgová kôra (Pessoa et al., 2002).

1.2 Princípy analýzy

Predtým, ako prejdeme ku špecifickým postupom a metódam analýzy použitým v tejto práci, považujeme za vhodné tiež uviesť stručné vysvetlenie základných princípov elektroencefalografie, ako základného nástroja, ktorý nám poskytuje materiál na analýzu.

1.2.1 Meranie EEG signálu

Elektroencefalografia (EEG) slúži na zaznamenanie oscilácií elektrických potenciálov mozgu. Štandardný EEG záznam je väčšinou získaný snímaním pomocou dvadsiatich až dvesto päťdesiatich šiestich elektród, priložených k povrchu hlavy. Existuje aj invazívny ekvivalent EEG, kedy sú elektródy v kontakte priamo s povrchom mozgovej kôry (elektrokortikogram - ECoG) alebo môžu byť dokonca hlbkovo zavedené do mozgového tkaniva, ako napr. pri operáciách (stereoencefalogram). Signál je snímaný pomocou prístroja nazývaného elektroencefalograf. Toto EEG zariadenie, pozostáva zo zosilovačov, filtrov a zobrazovacej jednotky, prípadne sa priamo nahráva v digitálnej forme.

Elektroencefalografia predstavuje veľmi silný nástroj na zaznamenávanie činnosti mozgu. Väčšina EEG signálu pochádza z vonkajšej vrstvy – mozgovej kôry, ktorá je zodpovedná za mentálnu aktivitu a správanie. Kortikálna synaptická aktivita generuje elektrický signál, ktorý sa mení v priebehu desiatok až stoviek milisekúnd. EEG spolu s MEG (magnetoencefalografia) sú jediným, široko dostupným prostriedkom na zachytávanie týchto rýchlo nastávajúcich zmien mozgovej aktivity. Oproti fMRI či PET (pozitronová emisná tomografia) je však ich priestorové rozlíšenie o poznanie slabšie.

Pri kontrolovaných pokusoch, kde sa situácia opakuje viackrát v rovnakom časovom

intervale, je možné kontinuálny EEG záznam priemerovať a získať tak evokovaný potenciál. Ak je vyvolaný určitou kognitívnou udalosťou, označujeme ho ako kognitívny alebo udalosťou vyvolaný potenciál (ERP, z angl. „event – related potential“). Samotné ERP sa skladajú z viacerých komponentov, ktorým je zvyčajne možné prisúdiť určitú konkrétnu mozgovú aktivitu (napr. N400, P300). Vlastnosti týchto komponentov je možné potom porovnávať pri obmieňaní podmienok kognitívnej úlohy.

Snímanie EEG z povrchu hlavy predstavuje neinvazívnu a zdraviu neškodnú metódu. Na štandardné rozloženie elektród na povrchu hlavy slúži medzinárodný systém 10-20 (Obr.5), ktorý popisuje a označuje polohu snímacích jednotlivých elektród. Ako referenčná elektróda slúži zvyčajne jedna alebo dve elektródy umiestnené najčastejšie v oblasti ucha (alebo na inom mieste, často ďalej od zdroja EEG). Záznam EEG potom predstavuje rozdiel potenciálov medzi danou snímacou a referenčnou elektródou. Pri väčšom počte elektród (viac ako 64) môže byť ako referencia priemer všetkých elektród (tzv. common average reference). Na získanie lepšieho priestorového rozlíšenia EEG možno použiť kombináciu hustej siete elektród a sofistikovaných algoritmov, ktoré zohľadnia aj skreslenia spôsobené vzdialenosťou elektród od mozgu, ako aj vplyv tkanív, ktoré sú medzi mozgovým tkanivom a elektródami.

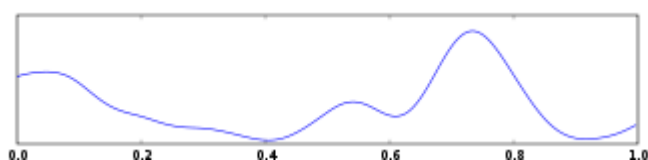
EEG signál zosnímaný z povrchu hlavy možno charakterizovať niekoľkými vlastnosťami. Jednou zo základných je frekvencia signálu, ktorá sa mení v závislosti od funkčného stavu mozgu. Existuje niekoľko základných typov oscilácií (vlnení) charakterizovaných určitými frekvenčnými rozsahmi, ale tiež amplitúdami a topografiou. Tieto oscilácie bývajú spájané s konkrétnymi stavmi mozgu (napr. zaspávanie, hlboký spánok, motorická predstava a pod.), ktoré popisujeme v ďalšej podkapitole.

1.2.1.1 Základné charakteristiky EEG

Prvú klasifikáciu základných oscilácií mozgu poskytla Medzinárodná federácia spoločností pre elektroencefalografiu a klinickú neurofyziológiu (1974). Základné typy mozgových oscilácií boli označené gréckymi písmenami. Rozmedzie frekvencií bolo dané vtedajšími technologickými možnosťami, preto vlny pod 0,5 Hz neboli zahrnuté a nedostali pomenovanie.

Delta vlny

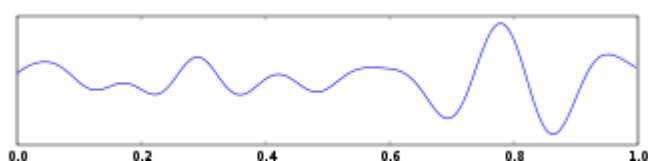
Najnižšiu frekvenciu majú vlny delta. Ich rozmedzie sa pohybuje medzi 0,5 až 4 Hz. Amplitúda však dosahuje až 200 mikrovoltov. Vyskytujú sa hlavne v Non-REM fáze spánku a možno ich pozorovať nad čelovým lalokom (Nir et al., 2011).



Obrázok 1: Delta vlny v časovom úseku 1 s.

Theta vlny

Oscilácie v intervale 4 – 7 Hz sa označujú ako theta vlny. Amplitúda týchto vln štandardne presahuje hodnoty 50 mikrovoltov. Zvyčajne sa tento typ vln objavuje u malých detí a u dospelých v REM fáze spánku pravdepodobne reprezentujú viacero mechanizmov integrovaných v hippokampálnom systéme (Buzsáki, 2002).

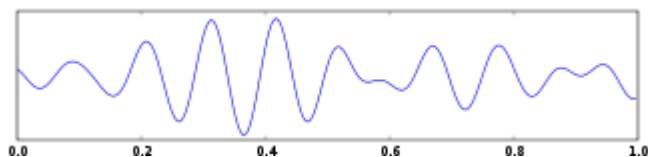


Obrázok 2: Theta vlny v časovom úseku 1 s.

Alfa vlny

Vlny typu alfa sú najznámejšími a aj najviac študovanými EEG vlnami. Ich frekvenčný rozsah sa pohybuje v rozmedzí 8 Hz až 12 Hz. Mozog generuje základnú formu alfa vln počas bdélého, ale relaxovaného stavu so zatvorenými očami pričom najprominentnejšia je táto aktivita nad temenno-záhlavnou oblasťou mozgu (Hughes et al., 2004). Ďalšími formami alfa vln sú mí rytmus, ktorý sa vyskytuje počas nehybnosti a mizne s nástupom

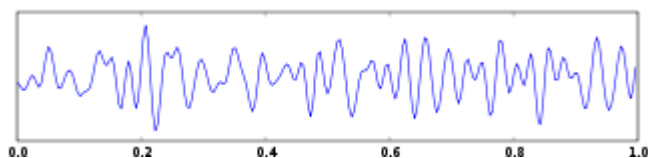
alebo predstavou pohybu (Pfurtscheller et al., 2000) a tau rytmus, prítomný počas absencie akustických vnemov (Tiihonen et al., 1991).



Obrázok 3: Alfa vlny v časovom úseku 1 s.

Beta vlny

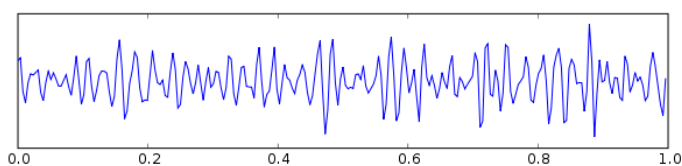
Tzv. rytmus beta, označuje elektromagnetickú aktivitu mozgu s frekvenciou od 12 Hz do 30 Hz. Je badateľná v mozgovej kôre, bazálnych gangliách, mozočku aj hippokampe. Zhluky beta vln sú okrem iného spojené s predstavou a vykonávaním motorických pohybov. Odrážajú uvoľnenie motorického systému z akcie, tým že stabilizujú rovnováhu a predchádzajú iniciácii ďalšieho pohybu (Engel & Fries, 2010).



Obrázok 4: Beta vlny

Gamma vlny

Predstavujú rozmedzie 30 – 100 Hz a sú odrazom spolupráce viacerých skupín neurónov s cieľom vykonať určitú kognitívnu alebo motorickú funkciu (Roux et al. 2012)



Obrázok 5: Gamma vlny v časovom úseku 1 s.

1.2.1.2 Artefakty a filtrácia EEG signálu

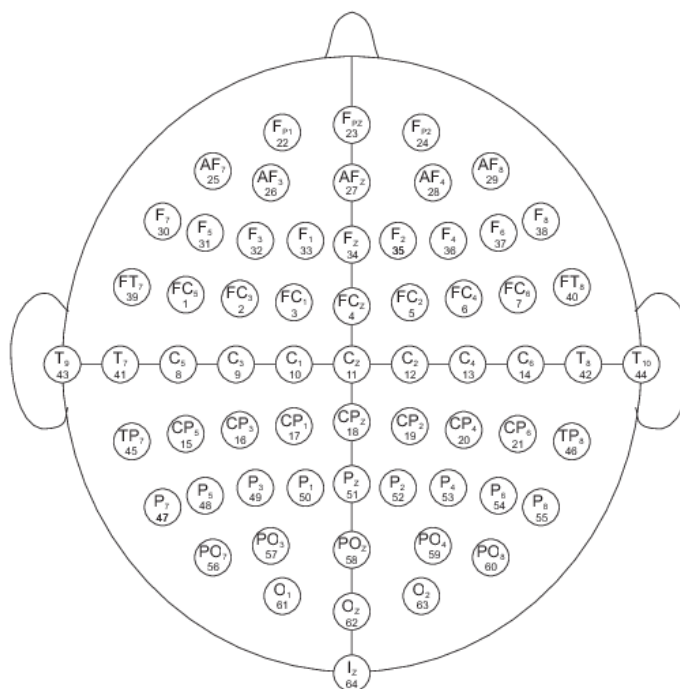
K problémom merania EEG patrí niekoľko faktorov, kvoli ktorým nie je táto metóda vhodná na detailné skúmanie mozgovej kôry a ktorých zanedbanie môže tiež viesť k nesprávnym záverom analýzy. Jedným aspektom je pomerne výrazná strata informácií v porovnaní so snímaním priamej aktivity mozgu (pomocou invazívnych metód). Ďalším problémom je detekcia tzv. artefaktov – teda signálom neencefalického pôvodu, ktorým sa ale nedá vynúť, nakoľko majú väčšinou vyššiu amplitúdu ako samotný EEG signál – patria sem napríklad pohyby očí, žmurkanie, aktivita svalov na hlave, potenie a pod. Lokalizácia zdrojov EEG aktivity predstavuje tiež veľmi zložitý problém. Metódy analýzy signálu sa však neustále vylepšujú.

Niektoré rušivé vplyvy a artefakty je možné odstrániť jednoduchým filtrovaním. Na odstránenie pomalých artefaktov, akým je napríklad elektrogalvanický signál alebo pohybové artefakty slúži tzv. hornopriepustný (z angl. „high-pass“) filter, zatiaľ čo dolnopriepustný (z angl. „low-pass“) filter redukuje vysokofrekvenčné artefakty, ako elektromyografické signály. Bežne používané hodnoty pre dolnopriepustný filter sa pohybujú v rozmedzí 35-70 Hz a pre hornopriepustný filter je to 0,5 – 1 Hz. Ako doplnok sa zvykne používať aj notch filter, ktorý odstraňuje artefakty spôsobené elektrickým napätím (50 Hz) v rozvodných sieťach.

1.2.1.3 Rozloženie elektród

Aby sme boli schopní zachytiť a popísať rozloženie aktivity mozgu, resp. topografiu EEG, je veľmi dôležité usporiadanie elektród, ktorými tento signál snímame. Vo všeobecnosti platí, že čím viac elektród, tým lepšie môže byť zachytená skutočná situácia topografie. Ako bolo spomenuté vyššie, používa sa štandardný medzinárodný systém na pomenovanie

polohy elektród.



Obrázok 6: Rozloženie elektród podľa medzinárodného systému 10-20. Elektródy sú označené začiatkovými písmenami anglického názvu prislúchajúcich lalokov: O – záhlavný (occipital), P – temenný (parietal), F – čelový (frontal) a T – spánkový (temporal). Elektródy s označením C sú centrálne a nachádzajú sa na línii prechádzajúcej osou hlavy. Čísla označujúce elektródy rastú smerom od stredu hlavy von, nepárne na ľavej strane hlavy a párne na pravej.

1.2.3 Elektrické polia mozgu

Simultánnym meraním EEG signálu z viacerých elektród možno zaznamenať celkový stav elektromagnetického poľa generovaného mozgovou kôrou a získať tak „mapu“ momentálneho rozloženia elektrického potenciálu (z angl. „potential landscapes“) (Lehmann, 1971). Štandardne sa používa 128 - 512 máp za sekundu, čo zodpovedá EEG vzorkovacej frekvencii 128 – 512 Hz. Výhodou polí je, že na voľbe referencie nezáleží. Potenciálové mapy možno charakterizovať niekoľkými vlastnosťami, ako napríklad globálnou silou poľa, vzájomnou rozdielnosťou viacerých máp, či polohou tzv. centroidov.

Pri kontinuálnom nahrávaní EEG v čase sa ukazuje, že mapy elektrického poľa sa menia nespojito. Sila poľa je v tomto prípade nepodstatná, záleží na priestorovom rozložení. Pre vyhodnocovanie evokovaných potenciálov (ERP) je dôležitá aj polarita týchto máp.

V kontinuálnom EEG, tak ako aj v ERP, majú tieto mapy spoločnú veľmi dôležitú vlastnosť, a to, že pre veľmi krátke časové úseky zostávajú viac-menej stabilné a potom sa veľmi rýchlo zmenia na iné rozloženie. Toto kvázi-stabilné rozloženie poľa budeme označovať ako mikrostav a časový interval, počas ktorého pretrváva budeme nazývať segment. Princíp globálnej analýzy mikrostavov je zoskupiť všetky mapy, ktoré pripadajú do úvahy pre analýzu, do konečného počtu tried, na základe vlastnosti Globálnej rozdielnosti máp.

Skúmanie mikrostavov pri spontánnej EEG aktivite ukázali, že „prúd myslenia“, ktorý sa javí ako spojitý, je vlastne zreteľným identifikovateľných krátkych úsekov, ktoré trvajú zlomky sekundy, a pravdepodobne odrážajú elementárne mentálne akcie. Zdá sa, že určité typy mentálnej aktivity (napr. vizuálne vs. abstraktné) sa spájajú s rozličnými mikrostavmi. Výsledky štúdií naznačujú, že EEG mikrostavy možno kvalifikovať ako základné stavebné bloky mentálnej aktivity, ako kandidátov na vedomé a nevedomé atómy myšlienok a emócií. Početné ERP štúdie zároveň prispievajú k tvorbe zoznamu mikrostavov spojených s jednotlivými mozgovými funkciami (napr. Brandeis & Lehmann, 1989; Michel et al., 1992).

1.2.3.1 Funkčné mikrostavy mozgu

Zaujímavým zistením z pozorovania sekvencie povrchových potenciálov a konfigurácií elektrických polí spontánneho EEG je, že topografia mapy sa nemení náhodne a spojitým postupom času. Topografia elektrického poľa a teda konfigurácia potenciálnej mapy ostáva stabilná po určitú dĺžku doby a potom sa náhle zmení do novej konfigurácie, v ktorej znovu ostáva stabilná. Neexistuje žiaden spojitý prechod z jedného rozpoloženia do druhého, no existujú segmenty elektrickej stability oddelené ostrými prechodmi. Počas danej periódy stabilnej konfigurácie sila poľa stúpa a klesá, ale topografia ostáva stabilná. Toto fundamentálne pozorovanie bolo po prvý raz opísané Dietrichom Lehmannom a jeho kolegami (1987). Podľa ich názoru tieto úseky stabilných konfigurácií elektrického poľa odrážajú jednotlivé kroky alebo obsah spracovávaní informácií, čiže sú základnými blokmi obsahov vedomia – atómami myšlienok (Lehmann, 1992) a pomenovali ich ako funkčné mikrostavy. EEG mikrostavy sú definované ako úseky stabilných topografií povrchových elektrických potenciálov, na ktoré sa dá pozeráť ako na neurálne implementácie elementárnych blokov vedomého obsahu.

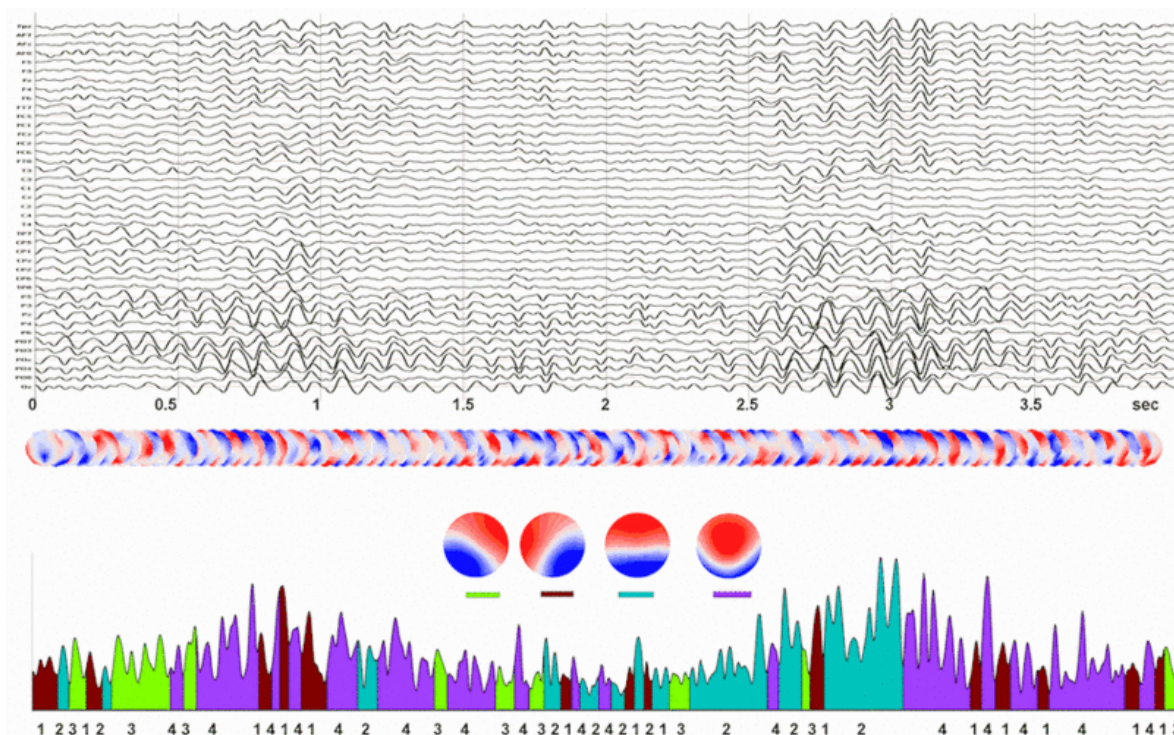
Inými slovami funkčné mikrostavy možno popísať ako elektrofyzologické koreláty

procesu globálnej integrácie vedomia na úrovni mozgových škál (Changeux & Michel, 2004).

Funkčný mikrostav spontánneho EEG trvá okolo 100ms (Wackermann et al. 1993). Potvrdila to aj komprehenzívna analýza skoro 500 subjektov vo veku 6 – 80 rokov ktorá ukázala, že priemerný stav trvania mikrostavu je približne 80 – 150 ms a trvanie je o čosi dlhšie u detí ale stabilizuje sa v dospelosti (Koenig et al. 2002). Trvanie EEG mikrostavov po dobu 100 ms z nich robí dobrých kandidátov na elektrofyzilogických reprezentatov globálnych epizód vedomých zážitkov.

Trvanie mikrostavov po dobu 100 ms je v súlade aj s pozorovaniami, že sekvenčne prezentované podnety nie sú vnímané ako separátne, ak nasledujú za sebou v intervaloch menších ako 80ms (Efron, 1970) a že podnet môže byť úspešne maskovaný iným podnetom, ak je prezentovaný s oneskorením menším ako 100ms (Libet, 1981; Sergent & Dehaene 2004).

Topografie funkčných mikrostavov sú až prekvapivo jednoduché a podobné naprieč jednotlivými výskumami a tak postupne dochádza ku vytváraniu akéhosi "slovníka" mikrostavov, ktoré zodpovedajú určitým ERP segmentov alebo stavom mozgu. Na vysvetlenie väčšiny dát je pritom postačujúcich štyri až osem tried rozličných topografií.



Obrázok 7: Stručný popis analýzy mikrostavov. Zhora: Kontinuálne zosnímaný EEG signal z viacerých elektród. Topografie prislúchajúce jednotlivým bodom v čase určenej aktivitou všetkých elektród v danom momente. Reprezentatívne štyri topografie, ktoré sú výsledkom segmentácie. Pribeh GFP, rozdelený na interval, prislúchajúce jednej zo štyroch vzorových topografií. (Prevzaté z Michel, Koenig & Brandies, 2009).

Mnohé štúdie skúmali štruktúry funkčných mikrostavov v spontánnom EEG a ich ovplyvnenie vekom, liekmi, patológiami alebo špecifickými mentálnymi podmienkami. Parametre, ktoré sa pritom študovali, boli počet mikrostavov, trvanie mikrostavov a ich poradie. Pacienti so schizofréniou vykazovali redukovaný počet a skrátenie niektorých tried mikrostavov (Strelets et al., 2003), čo dokázala vyriešiť liečba (Kikuchi et al., 2007). Pacienti s depresiou vykazovali skrátené trvanie a takisto znížené opakovanie mikrostavov (Strik et al., 1997). EEG pacientov s Alzheimerovou chorobou bolo charakteristické zníženým trvaním a zvýšeným počtom mikrostavov s maximami vyskytujúcimi sa v čelovom laloku (Dierks et al., 1997). V inej štúdií, u zdravých participantov vyvolal antipsychotický liek (sulpirid) zvýšené trvanie mikrostavov, zatiaľ čo diazepam – sedatívum a anxiolytikum vyvolal skrátenie trvania niektorých tried mikrostavov a zvýšenie trvania iných (Kinoshita et al., 1994).

Veľmi zaujímavou je aj štúdia Lehmana a kol. (2005) ukazujúca narušenú postupnosť mikrostavov pri prvej epizóde dosiaľ neliečených schizofrenických pacientov. To naznačuje,

že syntax mikrostavov je kľúčová na vytvorenie plnovýznamového a kohrentného mentálneho obsahu. Ak každý mikrostav reprezentuje určitý krok spracovávania informácie, následnosť týchto krokov definuje vhodnosť celého mentálneho procesu. Štúdium postupnosti spontánnych funkčných mikrostavov by teda mohla byť sľubným nástrojom na porozumenie ľudského myslenia.

Závislosť spracovania informácií od apriórnych mikrostavov

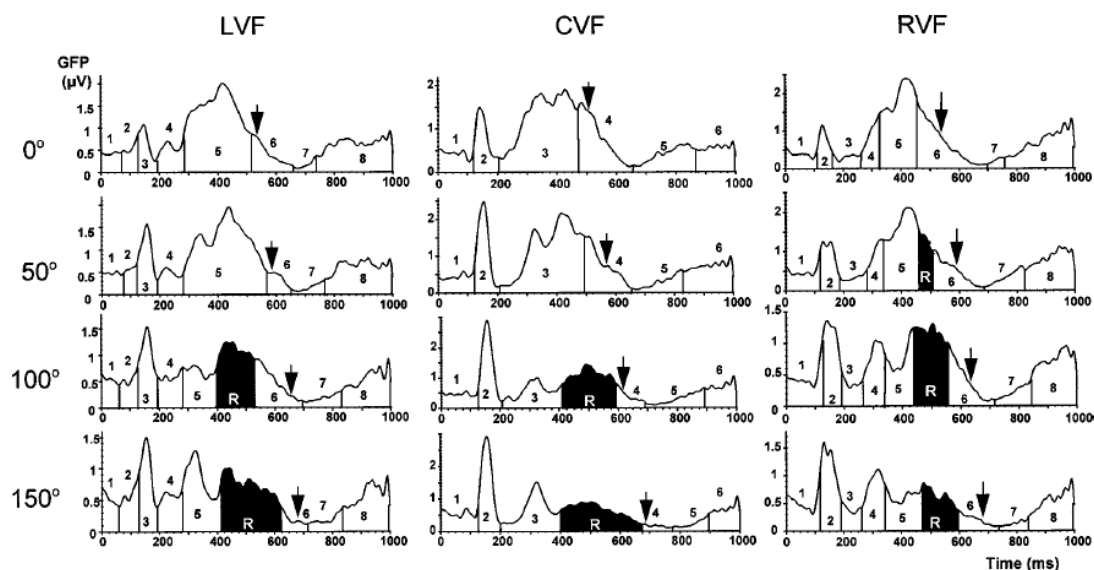
Všeobecné pravidlo, že spracovanie informácií mozgom závisí od jeho momentálneho funkčného stavu sa prenáša aj na úroveň mikrostavov: Stav mikrostavu pred nástupom podnetu predurčuje akým spôsobom sa podnet spracuje. Ak sú evokované potenciály spriemerované oddelene podľa toho aký mikrostav bol zaznamenaný pred prezentáciou podnetu, tak sa drasticky líšia napriek tomu, že podnet bol fyzicky identický (Kondakor et al., 1997; Lehmann et al., 1994). Špecifické mikrostavy predchádzajú zmene vo vnímaní iluzórneho pohybu (Muller et al. 2005), ako aj prepínania vnímania Neckerovej kocky (Britz et al. 2008). K podobnému záveru možno dôjsť aj pri skúmaní vnímania slov s emočným významom (Mohr et al. 2005).

Príklad

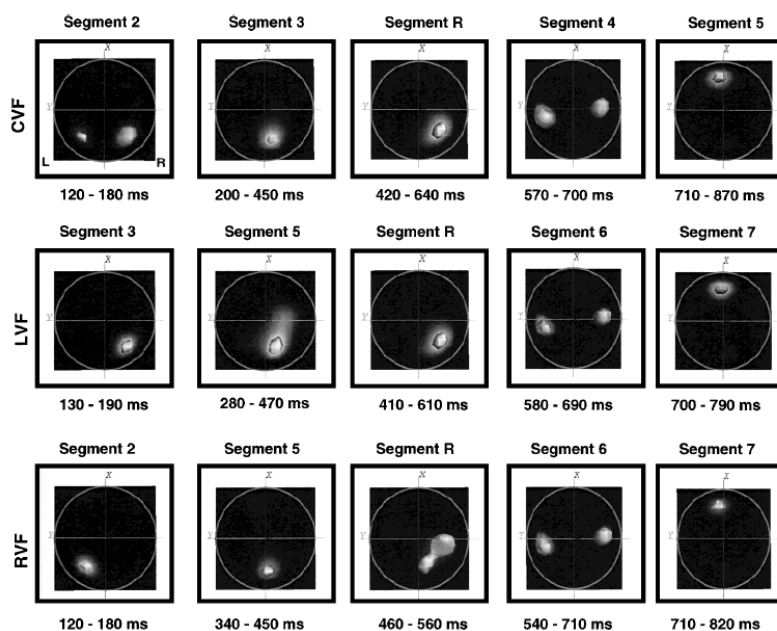
Výskumom mentálnej rotácie s pomocou analýzy mikrostavov EEG sa zaoberali aj Pegna a kol. (1997), ktorí študovali aktiváciu vizuálnej KDP pri úlohe mentálnej rotácie. Participantom bol najskôr prezentovaný podnet v normálnej polohe (písmená F, G, J, L, N, P, R), po čom nasledovala maska prezentovaná po dobu 1050 ms a následne bol prezentovaný testovací podnet s rôznym stupňom otočenia (0° , 50° , 100° a 150°) a participanti mali čo najrýchlejšie rozhodnúť, či bol podnet rovnaký ako referenčný alebo bol zrkadlovo otočený. Ďalším faktorom bola poloha umiestnenia testovacieho podnetu (v ľavej polovici vizuálneho poľa, v strede a v pravej polovici). Pri experimente bolo používaných 41 elektród, čo umožnilo vykonať priestorovo-časovú analýzu a identifikovať tak 6-9 časových segmentov, ktoré mali počas úlohy na mentálnu rotáciu nemeňiacu sa konfiguráciu poľa. Podľa očakávaní sa ukázalo, že reakčný čas pri tejto úlohe závisí od otočenia podnetu.

Výsledky priestorovo-časovej analýzy navyše ukázali, že jednému zo segmentov prislúchala špecifická topografia a doba, počas ktorej trval sa signifikante predlžovala reakčného času. Tento segment, označený ako "R" sa nevyskytoval ak bol podnet nebol otočený, ale predlžoval sa s rastúcim uhlom otočenia. Topografická analýza potvrdila

aktiváciu hneď viacerých mozgových centier zodpovedných za tento proces (Obr.2).



Obrázok 8: Segmentácia pre danú úlohu. Segment R je zodpovedný za mentálnu rotáciu. Jeho trvanie sa predlžuje v závislosti od veľkosti uhlu otočenia (0° , 50° , 100° a 150°). To či bol podnet prezentovaný v strede vizuálneho poľa (CVF) v ľavej polovici (LVF) alebo v pravej (RVF) polovici zohráva úlohu pri sile aktivácie. Prevzaté z (Pegna et al., 1997).



Obrázok 9: Výsledky priestorovej analýzy ukázali pre mentálnu rotáciu rovnakú aktiváciu pri všetkých podmienkach. Prevzaté z (Pegna et al., 1997).

2 PRAKTICKÁ ČASŤ

V nasledujúcich častiach sa budeme venovať metóde použitej na analýzu a samotnej analýze. Na analýzu sme použili programy Cartool – ktorý je trochu starší bol vyvinutý ženevským tímom okolo Denisa Bruneta aplikáciu Ragu, vytvorenú skupinou Thomasa Koeniga z Bernskej univerzity. Tejto oblasti sa vo Švajčiarsku venuje viacero tímov, nakoľko tu siahajú jej počiatky. Keďže jedným z priekopníkov bol spomínaný prof. D. Lehmann z Univerzity v Zurichu.

Obe aplikácie sú zároveň stále používané týmito tímami aj vedeckou verejnosťou, vyvíjané a dopĺňané novými modulmi. Oba programy sú voľne dostupné na <http://www.thomaskoenig.ch/Ragu.htm> a <http://www.fbmlab.com/cartool-download/>.

Aplikácia Cartool zároveň ponúka aj možnosť ďalšej analýzy na lokalizáciu zdroja konkrétnej topografie a to pomocou metódy inverzných riešení. Pre nás však v rámci našich cieľov jej použitie nebolo potrebné.

2.1 Metodické aspekty praktickej časti

Než sa dostaneme ku aplikáciám, je nevyhnutné aby sme si predstavili základné pojmy a veličiny, ktoré budeme používať, resp. ktoré sú implementované v uvedených programoch.

2.1.1 Základné vlastnosti elektrického poľa mozgovej kôry

Pri vysvetlení nasledujúcich veličín budeme vychádzať z toho, že n je počet elektród, vrátane referencie, U_i je nameraný potenciál na i -tej elektróde v čase t . Priemerná hodnota všetkých napätí je potom

$$\bar{u} = \frac{\sum_{i=1}^n U_i}{n}$$

a u_i je odchýlka hodnoty potenciálu i -tej elektródy od priemernej hodnoty

$$u_i = U_i - \bar{u}, \text{ pre odchýlku v inej topografii budeme používať } v_i = V_i - \bar{v}$$

2.1.1.1 Globálna sila poľa

Za účelom kvantifikovať silu EEG poľa na povrchu hlavy všetky elektródy musia byť považované za rovnocenné. Pre účely merania by mali byť nezávislé na referencii, čiže aj výsledky by mali byť založené na potenciálnych rozdieloch medzi elektródami.

Najjednoduchším spôsobom ako takéto niečo dosiahnuť je zostrojiť mieru, ktorá by zahŕňala rozdiely medzi všetkými možnými párami elektród. Takáto miera je definovaná sumou všetkých umocnených rozdielov potenciálov - teda štvorcov odchýlok od priemeru, čo je vlastne ekvivalentnom výpočtu štandardnej odchýlky potenciálov (Lehmann & Skrandies, 1980), ktorá bola neskôr nazvaná ako globálna sila poľa (GFP, z angl. „Global Field Power“). Matematicky ju možno vyjadriť nasledovne:

$$GFP_u = \sigma_u = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n u_i^2}{n}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (U_i - \bar{u})^2}{n}},$$

pričom u_i je napätie mapy na elektróde i , u je priemerné napätie na elektródach a n je počet elektród. Táto veličina je úzko spojená a často zamieňaná s kvadratickým priemerom (RMS, z angl. root mean square). Rozdiel je v tom, že vo výpočte GFP je priemerný potenciál všetkých elektród odpočítaný od každého potenciálu pred sumáciou mocnín GFP, preto implicitne obsahuje priemernú referenciu, ale môže byť považovaný za nezávislý od referencie s priemerným rozdielom potenciálov medzi všetkými možnými párami elektród. To neplatí pre RMS, kde sa priemer neodčítava, preto je mierou závislou od referencie. Polia potenciálov z povrchu hlavy so strmým gradientom a zreteľnými vrcholmi budú mať vysoké GFP, zatiaľ čo topografie s plochým vzhľadom budú mať nízke GFP. Mapy v časoch maximálneho GFP určujú optimálny pomer signal-to-noise (Michel et al., 2009).

2.1.1.2 Globálna rozdielnosť máp

Globálna rozdielnosť máp (GMD, z angl. „Global Map dissimilarity“) je miera odpovedajúcej topografie, nezávislá na sile poľa. Tak ako GFP aj GMD bola predstavená Lehmannom a Skrandiesom (1980). Tento parameter sa vypočíta ako:

$$GMD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{u_i}{GFP_u} - \frac{v_i}{GFP_v} \right)^2}{n}}$$

GMD je teda rovné 0 ak sú dve mapy rovnaké a rovné 2 ak sú mapy zhodné ale s opačnou polaritou. Táto veličina udáva rozdielnosť medzi dvomi topografiami : napr. pre dvoch participantov v rovnakom čase, alebo pre skupinový priemer (tzv. gGrand average) dvoch skupín. GMD je veľmi dôležitá veličina pre segmentáciu. Ak je počas EEG signálu topografia dlho stabilná a potom sa zrazu zmení a potom zase ostáva stabilná prejaví sa to na grafe GMD ako ostré lokálne maximum (Brunet, Murray, Michel, 2011).

2.1.1.3 Priestorová korelácia.

Komplementárnou vlastnosťou ku GMD ako rozdielnosti máp je priestorová korelácia medzi dvomi mapami. Tá je daná ako

$$C = \frac{\sum_{i=1}^n (u_i \cdot v_i)}{\sqrt{\sum_{i=1}^n u_i^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n v_i^2}}.$$

Ako ukázal Brandeis et al. (1992), tak platí, že

$$GMD = \sqrt{2 - 2C}.$$

2.1.2 Segmentácia EEG mikrostavov

Segmentácia do mikrostavov je proces hľadania časových úsekov so stabilnou topografiou (mapovou reprezentáciou ERP). Dáta (zvyčajne priemery cez všetky subjekty – grand averages) by potom mali byť rozdelené v tom bode v čase, kedy sa objaví zmena a vzorové mapy sú vypočítané tak, aby sa správali ako jednotné reprezentácie (single representatives) segmentov.

Výsledkom segmentácie sú teda:

- označenia pre každý časový bod a pre každý súbor, určujúci ku ktorému segmentu patria.
- množina vzorových (syntetických) máp, ktoré najlepšie reprezentujú každý segment.

Na základe množiny máp je možné ich späťne napasovať na individuálne ERP:

- pre každý časový bod vyberá mapu ktorá pasuje najlepšie, a znova produkuje značenie
- pri napasovávaní sú výsledkom ďalšie premenné ako napríklad: počet výskytov pre každú mapu, prvé objavenie sa danej mapy, alebo najvyššia korelácia medzi vzorovou topografiou a konfiguráciou poľa pre daný subjekt v čase, v ktorom mu bola táto topografia priradená. Tieto premenné sú potom použité pri štatistickej analýze.

Samotný proces segmentácie na mikrostavy možno zhrnúť do troch základných procesov:

1. Matematické zhlukovanie
2. Časové doladovanie
3. Výpočet miery kvality segmentácie

2.1.2.1 Zhlučovacie algoritmy

Základnou časťou analýzy je výber vhodných reprezentantov – mikrostavov, ktoré budú odrážať stav mozgu pre dlhšie časové úseky. Vzhľadom na to, že v každej milisekunde je topografia mozgu iná, ale z globálneho hľadiska je možné vidieť len niekoľko mikrostavov

s rôznymi variáciami, je vhodné použiť metódy zhlukovania, ktoré rozdelia jednotlivé prvky do viacerých tried. Zhlukom definujeme množinu objektov, ktoré sú vzájomne podobné, ale zároveň sa čo najviac líšia od prvkov inej skupiny.

Vzájomnú podobnosť budeme chápať ako geometrickú vzdialenosť prvku od daného reprezentanta - centroidu. Centroidom je pri iniciácii náhodný prvok z množiny, a počas procesu sa novým centroidom stáva geometrický priemer jednotlivých prvkov, ktorými sú jednotlivé topografie. Vzájomná vzdialenosť d je potom rovná

$d = v_t' \cdot v_t - (v_t' \cdot \Gamma_k)^2$, pričom Γ_k je vektorom vzorovej mapy. Táto vzdialenosť sa vypočíta v každom bode v čase pre každú z k máp a tá mapa, kde je táto hodnota najmenšia sa vyberie ako prislúchajúca topografia.

Zhlukovaním (zhlukovacou analýzou), často označovaným aj ako segmentáciou dát môžeme potom označiť jednak proces zaradovania jednotlivých prvkov do skupín, alebo ľubovoľné rozdelenie množiny na nejaké podmnožiny. Existuje viacero matematických variánt zhlukovania. Pri analýze v programoch Ragu a Cartool sú použité dve z nich, ktoré teraz predstavíme.

Metóda k-priemerov

Metóda k-priemerov (z angl. „k-means“) vychádza z dopredu daného počtu k očakávaných zhlukov. Náhodne vyberie k reprezentantov z množiny a každý prvok z množiny (t.j. topografiu v každom časovom bode) priradí k tomu reprezentantovi, ktorému je najviac podobný/najbližší. V ďalšom kroku sa pre skupiny, ktoré takýmto výberom vznikli, určí priemerná hodnota a tá sa definuje ako nový reprezentant a postup sa opakuje. Znova sa každý časový bod priradí k novému reprezentantovi, s ktorým má najpodobnejšiu topografiu. Pre tieto nové skupiny sa znova určia priemerné hodnoty. Tento krok sa opakuje, až kým nedôjde ku konvergencii.

V nástroji Cartool, ktorý sme použili, je metóda k-priemerov implementovaná pre EEG dáta nasledovne:

Ako príklad si zvolíme hodnoty. Ako k si zvolíme 5 zhlukov a budeme hľadať segmenty pre 4 rôzne súbory dát. Ako časový interval si zoberieme interval s dĺžkou 100 jednotiek. Čas v tomto algoritme nezohráva úlohu, preto algoritmus pracuje priamo so 400 objektami.

1. Inicializácia:

- reprezentatov: náhodne vyber 5 nerovnakých topografií zo 400 dátových máp.
- rozdelenia: pre každú zo 400 máp urči, s ktorým reprezentatom najviac koreluje.

2. Opakuj až do konverencie:

- vypočítaj nových reprezentatov: spriemeruj všetky mapy, ktoré majú spoločného reprezentanta.
- vypočítaj nové rozdelenie: pre každú zo 400 máp znovu urči, s ktorým z 5 nových reprezentantov najviac koreluje.
- vypočítaj mieru kvality súčasného rozdelenia (Global Explained Variance, GEV).

Táto je rovná

$$GEV = \frac{\sum_{t=1}^{t_{max}} (GFP_u(t) \cdot C_{u,T_t})^2}{\sum_{t=1}^{t_{max}} GFP_u^2(t)}, \text{ kde } C_{u,T_t} \text{ je priestorová korelácia}$$

- opakuj až pokiaľ GEV nekonverguje ku nejakej stálej hodnote.

3. Zopakuj pre požadovaný počet s rôznymi náhodnými začiatocnými hodnotami. Na konci je výsledkom teoreticky najlepšia segmentácia. Vzhľadom na to, že táto metóda je náhodná, je potrebné počítať s tým, že sa najlepšiemu riešeniu môže iba priblížiť.

Metóda AAHC

Metóda AAHC (z angl. „atomize and agglomerate hierarchical clustering“) je jednou z metód hierarchického zhľukovania. Z nej sa odvíja metóda T-AAHC, ktorá je použitá v softvéri Cartool ako modernejšia a účinnejšia. V Koenigovom Ragu je však stále k dispozícii štandardná verzia AAHC.

Verzia hierarchického zhľukovania navrhnutá Murrayom, Brunetom a Michelom je modifikovanou metódou aglomeratívneho hierarchického zhľukovania označená AAHC. Bola špecificky nadizajnovaná na analýzu EEG a ERP aby vyvážila vedľajšie efekty klasického hierarchického zhľukovania. Obyčajne sa dva zhľuky (skupiny bodov) spoja, aby sa celkový počet n zhľukov znížil na $n-1$. To vedie k zväčšovaniu jednotlivých zhľukov, ktoré progresívne na seba nabaľujú iné prvky ako snehové gule. Vplyvom klasického zhľukovania by sa takéto krátko trvajúce periódy (slepo) rozpadli a dáta by boli priradené ku iným zhľukom, a to aj v prípade, ak by tieto krátko trvajúce periódy prispievali ku vysokému GEV. V tejto modifikovanej verzii sú zhľukom priradené priority, na základe toho, nakoľko ich zahrnutie prispieva ku zníženiu počtu zhľukov z n na $n-1$ (podľa ich prispievania ku GEV). Týmto spôsobom môžu byť aj krátko trvajúce intervaly (podmienečne) zachované.

S touto modifikáciou je AAHC procedúra nasledovná. Tak ako v prípade k-priemerov zreťazený dataset je definovaný ako množina ERP potenciálov spriemernených pre celú

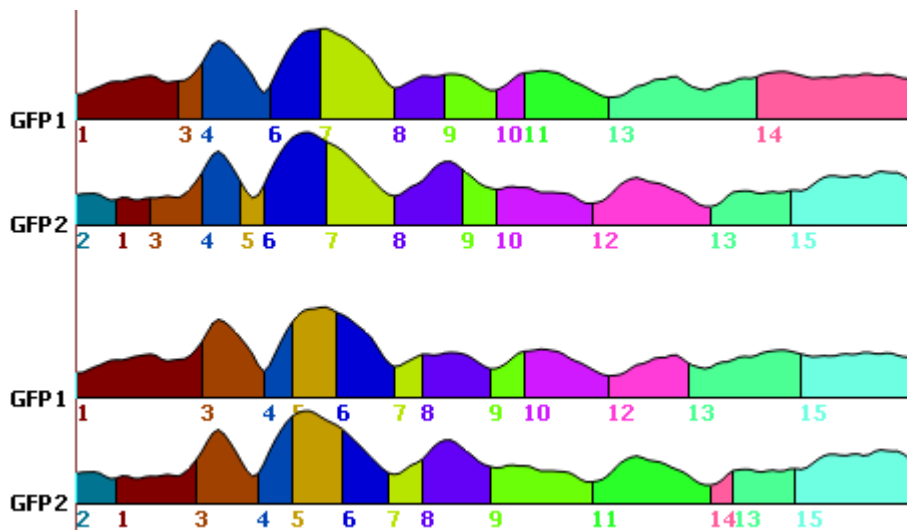
skupinu cez všetky podmienky/skupiny experimentu. Na začiatku je každý časový bod (mapa, topografia) sám o sebe jedinečným zhlukom. Následne sa určí „najhorší“ zhluk ako ten, ktorého odstránenie bude najmenej významné pre globálnu kvalitu zhlukovania – teda ten ktorý má najhoršiu hodnotu GEV (Global explained variance) a spojí sa so „zhlukom“, s ktorým má najväčšiu koreláciu. Ak je vyradený zhluk tvorený už viacerými bodmi, tento je potom atomizovaný a topografie, z ktorých bol zložený, sú oslobodené a už viac nepatria k tomuto zhluku, ale nezávisle sa prerozdelia ku zvyšným zhlukom na základe výpočtu priestorovej korelácie medzi každou voľnou mapou a centroidami všetkých zvyšných zhlukov. Metóda takto rekurzívne pokračuje, pričom v každom ďalšom kroku odstráni a prerozdelí jeden zhluk a zastaví sa až keď ostane iba posledný finálny zhluk. Nakoniec pre každú úroveň , teda pre každú množinu n zhlukov, je možné spätne vypočítať vzorovú topografiu z pôvodných dát. To dáva podobný výstup, ako zhlukovanie metódou k-priemerov. Tak ako v prípade zhlukovania metódou k-priemerov aj tu je ďalším dôležitým krokom voľba optimálneho počtu vzorových máp.

T-AAHC

Metóda T-AAHC (z angl. „topographic AAHC“) je vlastne vylepšením predošlej metódy. Hlavným rozdielom oproti AAHC je, že jeho topografická verzia nezohľadňuje silu máp, ale iba ich topografie. Tak ako algoritmus k-priemerov.

Algoritmus T-AAHC preberá to najlepšie z oboch algoritmov k-priemerov - tým, že pracuje s topografiami, a z AAHC – jeho deterministické vlastnosti a rýchlosť, bez príslušných nevýhod.

V skutočnosti sa T-AAHC líši od AAHC len v jednej technickej záležitosti. V jednom bode musia obe metódy vybrať „najhorší“ zhluk, predtým než ho rozbijú a prerozdelia jeho prvky medzi ostatné zhlučky: Metóda AAHC vyberá zhluk s najnižšou hodnotou GEV, v ktorej sa odzrkadľuje GFP. T-AAHC vyberá "menej vysvetlený" zhluk, čiže ten, ktorého mapy najmenej korelujú so svojím vzorom, teda zhluk s najmenšou sumou priestorových korelácií. Výsledky T-AAHC by mali byť veľmi podobné výsledkom získaným metódou k-priemerov (Obrázok 10).



Obrázok 10: Porovnanie segmentácie na 15 mikrostavov pomocou metód k -priemerov (dole) a T-AAHC (hore). Prevzaté z Cartool reference guide.

2.1.4.2 Doplnkové funkcie analýzy

Samotné zhlukovanie je síce silným nástrojom, avšak jeho použitie je čisto matematické. To môže spôsobiť, že vo výsledkoch sa objavia informácie, ktoré by nekorešpondovali s teóriou alebo fyziológiou, napríklad výskyt tried s veľmi nízkym počtom prvkov alebo jedna trieda, ktorá má pre dve podmienky rozdielne prvky. To môže byť spôsobené rozličnosťou skupín ale aj vzájomnou podobnosťou jednotlivých tried. Preto je ako súčasť segmentácie pridaných niekoľko funkcií:

Časové vyhladzovanie

Táto funkcia bola pôvodne používaná na to, aby odstraňovala menšie segmenty. Túto metódu možno použiť aj v programe Cartool aj v programe Ragu. V Cartool je však odporúčané namiesto nej použiť priamo metódu vyradenia krátkych segmentov, pretože výsledky tejto metódy sú veľmi závislé od zvolených parametrov. V Ragu je to však jediná funkcia, ktorá dodatočne reguluje výsledok segmentácie. Podstatou tejto funkcie je myšlienka, že mikrostavy ostávajú stabilné. Preto sa pri výpočte prihliada na dĺžku intervalu, počas ktorej mikrostav trvá, čo je reprezentované vyhladzovacím faktorom λN_{bkt} :

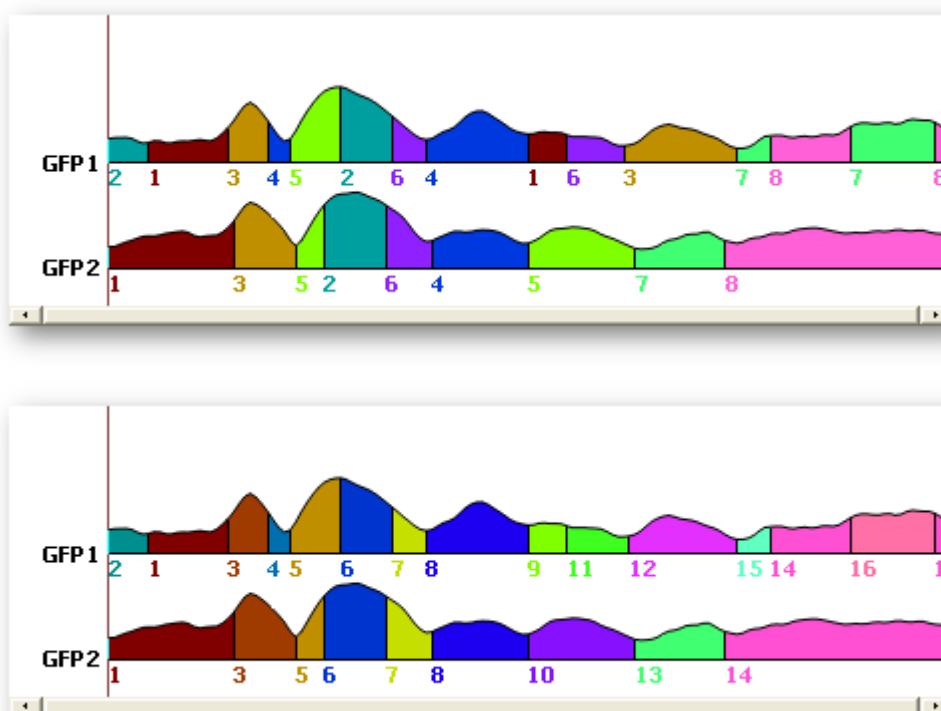
$$d' = v_t' \cdot v_t - (v_t' \cdot \Gamma_k)^2 - \lambda N_{bkt},$$

kde k je počet topografií v intervale $t-b$ až $t+b$. a λ je váhový faktor určujúci vyhladenie. Ak je rovný 0, vzdialenosť je rovná pôvodnému d .

Sekvencializácia

Kvôli tomu, že samotné zhlukovanie neberie do úvahy časové atribúty, sa často stáva, že jeden typ topografie sa objavuje v dvoch rozdielnych časových intervaloch. Avšak na základe fyziologickej evidencie segmenty, ktoré sú označené rovnako, ale v rozličných časoch, neodrážajú rovnakú neuronálnu aktivitu. Preto sa tieto časti rozložia na menšie úseky, ktoré nepatria do tej istej triedy. Po tom, čo sú vygenerované tieto nové podtriedy vykoná sa nasledujúci algoritmus postupne pre všetky nové triedy v nasledujúcich krokoch:

- 1) Ak sa daný mikrostav pre každú skupinu vyskytuje najviac jedenkrát, nerob nič a choď na ďalšiu triedu.
- 2) Zlúč všetky skupiny a skontroluj, či bol daný mikrostav nájdený na celom časovom úseku aspoň v jednej zo skupín.
- 3) Použi toto označenie na nové prerozdelenie segmentov.



Obrázok 11: Pred (hore) a po (dole) sekvencializácii. Ako vidno rozdelený bol segment 1 na segmenty 1 a 9, trieda 6 na triedy 7 a 11 a zhluk 7 na nové 13, 15 a 16. Segmenty priradené triede 8 (v novom 14) ostali nezmenené, pretože všetky jeho časti sa prekrývali. Prevzaté z Cartool Reference Guide.

Zlúčenie podobných mikrostavov

Táto funkcia zhľukuje mikrostavy, ktoré koreľujú nad určitú hranicu (napr. 92%).

Vyradenie krátkych segmentov

Veľmi krátke segmenty pravdepodobne neoznačujú významnú neuronálnu aktivitu a navyše môžu byť len akousi matematickou anomáliou, čo vidno napríklad, ak sú vnorené medzi segmentami patriacimi veľmi podobným alebo rovnakým topografiám. Takéto mikrostavy sa odmietnu, ak sú kratšie ako určitá hranica, a zlúčia sa s ďalším najbližším mikrostavom.

2.1.4.3 Miery kvality segmentácie

Ako sme už vysvetlili, nevieme dopredu povedať, aký počet tried mikrostavov je ten správny. Preto je segmentácia vyhodnotená osobitne pre rôzny počet tried. Každá z týchto segmentácií je sama o sebe správna. Nanešťastie, na určenie optimálneho počtu EEG mikrostavov neexistuje definitívne riešenie, pretože na jednej strane platí, že čím viac tried sa identifikuje, tým vyššia je kvalita zhľukovania (na základe GEV) avšak tým nižšia je redukcia dát a naopak (Murray, Brunet, Michel, 2008). Na to, aby sme vedeli vybrať čo najoptimálnejší počet je však možné použiť viacero kritérií. Nižšie uvádzame tri základné. V programe Cartool je možné použiť všetky. Program Ragu používa iba prvé z nich.

CV – cross validation

Štatistické kritérium vypočítané pre každú segmentáciu. Najlepšou segmentáciou je tá, ktorá má túto hodnotu minimálnu. Ak CV nedosahuje absolútne minimum alebo je získaný počet segmentov príliš veľký, akceptovateľné sú aj lokálne minimá, alebo je potrebné zlúčiť mapy, ktoré koreľujú. Hodnota tejto veličiny je daná nasledovne

$$\sigma^2(q) = \sigma'_\mu \times \left(\frac{n-1}{n-1-q} \right)^2,$$

kde q je počet tried mikrostavov a

$$\sigma'_\mu = \frac{\sum_{i=1}^{t_{max}} (v_t \cdot v'_t - (v_t \cdot \Gamma'_t)^2)}{t_{max} \times (n-1)}.$$

GEV – global explained variance

Ako sme vysvetlili vyššie pri metóde k-priemerov, jedná sa o váhovaný priemer GFP v každom bode času daná vzťahom

$$GEV = \frac{\sum_{t=1}^{t_{max}} (GFP_u(t) \cdot C_{u,T_t})^2}{\sum_{t=1}^{t_{max}} GFP_u^2(t)}, \text{ kde } C_{u,T_t} \text{ je priestorová korelácia}$$

KL (Krzanowski-Lai) kritérium – maximálna hodnota pri ideálnej segmentácii – je vlastne výpočtom normalizovanej hodnoty disperzie, čo je veličina odrážajúca jednotlivé odlišnosti medzi vzorovými mapami a výrazne závisí od počtu elektród. Hlbšiu interpretáciu tohto kritéria predstavuje (Murray et al., 2008)

2.1.4.4 Spätné mapovanie a otestovanie hypotéz

Miery kvality segmentácie však nestačia na komplexnú analýzu, pretože hovoria iba o vzájomných vlastnostiach segmentov pre vybrané skupiny. Inými slovami, segmentácia predstavuje tvorbu hypotézy, ktorá ešte musí byť otestovaná (Brunet et al. 2011). Významné výsledky môžeme získať až potom, ako získané mikrostavy priradíme jednotlivým subjektom a s pomocou štatistickej analýzy porovnáme jednotlivé premenné mikrostavov pre subjekty. Spätné mapovanie spočíva v priradení mikrostavov jednotlivým participantom tak, ako boli priradené súhrnným priemerom na základe ich korelácie. Na ohodnotenie toho, ako dobre bolo vykonané spätné mapovanie, slúži niekoľko parametrov ako počet zhlukov, ich nástup, trvanie a pod. Za stabilné mikrostavy potom možno považovať len tie, ktoré sú signifikantne odlišné aj pre individuálnych participantov (Brunet et al. 2011). Podľa Bruneta a kol. vo väčšine prípadov platí, že so zvyšujúcim počtom mikrostavov, ktorý je už za hranicou, ktorú určil proces segmentácie, už nové mikrostavy neprejdú štatistickými testami.

Cartool ponúka ako možnosť párované aj nepárované verzie štatistických metód: t-test, topografická analýza variancie a randomizácia s použitím metódy Monte-Carlo.

2.1.5 Použitie štatistických metód

V ďalších podkapitolách vysvetlíme metodiku, ktorú používa softvér Ragu. V týchto procesoch stavia hlavne na štatistickej metóde randomizácie. Proces randomizačnej štatistiky je síce výpočtovo náročný a zdĺhavý, no vyžaduje si však minimálne predpoklady, má veľkú štatistickú silu a dovoľuje konštrukcie na mieru šitých testov pre špecifické oblasti

záujmu.

2.1.5.1 Základné princípy randomizačnej štatistiky

Tak ako väčšina štatistických metód, randomizačná štatistika slúži na otestovanie plauzibility takzvanej nulovej hypotézy. Nulová hypotéza tvrdí, že variancia v dátach nie je vo vzťahu so žiadnou domnelou štruktúrou v dátach, čiže je vlastne náhodou. Ak je táto pravdepodobnosť dostatočne nízka, nulová hypotéza je odmietnutá a alternatívna hypotéza je prijatá. Možno teda predpokladať, že variancia dát pravdepodobne súvisí s predpokladanou štruktúrou a dá sa povedať, že predpokladaná štruktúra má signifikantný efekt na dáta.

Táto všeobecná procedúra vyžaduje dva kroky. Po prvé: mieru štatistiky, ktorá bude určovať nakoľko je variancia dát spojená s predpokladanou štruktúrou. Inými slovami – testovacia štatistika poskytuje určitú veľkosť efektu (z angl. "effect size") predpokladanej štruktúry v dátach. V druhom kroku je vypočítané s akou pravdepodobnosťou je pozorovaný rozsah efektu pozorovateľný pri náhodnom výbere. Klasická štatistika zakladá tento krok na teoretickom rozložení rozsahu efektu pod nulovou hypotézou, čo implikuje, že takéto teoretické rozloženie existuje a môže byť očakávané. Na odmietnutie nulovej hypotézy na úrovni 5% sa očakáva potreba 1000 opakovaní (Manly, 2007).

2.1.5.2 Test topografickej konzistencie

Koenig a spol. (2010) poukazujú na to, že mnohokrát samotný priebeh ERP môže byť náhodný a treba preto dokázať, že priamo súvisí s testovacou úlohou. Svoje testovanie konzistencie topografie medzi subjektami sa zakladá na nasledujúcich argumente: GFP priemerného evokovaného potenciálu ERP medzi subjektami v jednom momente závisí od jednotlivých potenciálov a konzistencii topografie medzi subjektami veľmi jednoduchým spôsobom: Ak je GFP priemeru porovnateľne menšie ako súhrnný priemer GFP jednotlivých subjektov, znamená to, že v topografiách je veľká variancia medzi subjektami a že niektoré individuálne signály sa rušia počas priemerovania. Na druhej strane, ak je GFP súhrnného priemeru iba jemne menšie ako priemer jednotlivých GFP hodnôt, znamená to, že je tam iba malé rušenie kvôli rozptylu medzi subjektami a jednotlivé topografie sú teda navzájom podobné. Môžeme teda použiť GFP priemerného evokovaného potenciálu ako mieru veľkosti efektu.

Na to aby sme otestovali pozorovanú veľkosť efektu (GFP súhrnného evokovaného potenciálu), ktorý môže byť pozorovaný iba náhodne, musíme narušiť predpokladanú štruktúru dát, teda priestorovú konfiguráciu poľa (topografiu), ktorá je predpokladaná ako konzistentná medzi subjektami. To je dosiahnuté zamiešaním nameraných potenciálov naprieč elektródami v každej jednotlivej ERP mape. To zachováva GFP hodnoty jednotlivých ERP ale ruší topografickú konzistenciu medzi subjektami.

Nulová hypotéza je teda, že GFP priemerného evokovaného potenciálu pred zamiešaním je približne rovnako veľká ako po zamiešaní. Túto hypotézu môžeme zamietnuť pokiaľ ukážeme, že GFP priemerného ERP je konzistentne väčšie keď sú kanály v správnom poradí v porovnaní s tým, keď sú usporiadané náhodne. Presnejšie, pravdepodobnosť nulovej hypotézy je definovaná ako počet náhodných prípadov v ktorých je GFP väčšie ako GFP so správnym poradím.

Proces možno formalizovať ako algoritmus nasledovne:

Pre daný časový bod:

- (1) Vypočítaj priemerné ERP medzi subjektami.
- (2) Vypočítaj GFP priemerného ERP.
- (3) Osobitne pre každý subjekt zamiešaj poradie elektród.
- (4) Vypočítaj priemerný ERP s použitím náhodne zamiešaných dát jednotlivých subjektov.
- (5) Vypočítaj GFP z náhodného priemerného ERP a ponechaj ho ako jeden výsledkov GFP pre nulovú hypotézu.
- (6) Opakuj kroky 3-5 dostatočný počet krát (5000).
- (7) Vypočítaj percento prípadov kedy bolo randomizované GFP väčšie alebo rovné ako GFP vypočítané z pozorovaných dát. To je pravdepodobnosť nulovej hypotézy.

2.1.5.3 Porovnanie rozdielov medzi jednotlivými podmienkami

Testy na porovnanie rozdielov medzi mapami sa zvyknú označovať ako TANOVA (topograická analýza variancie). Táto procedúra je nasledovná: Najskôr sú topografie spriemerované pre obidve podmienky a vypočíta sa ich rozdiel a k nim ešte dve mapy, ktoré sú rozdielom priemeru a priemernej mapy. GFP priemernej mapy indikuje silu rozdielnosti a bude dobre slúžiť ako miera veľkosti efektu pri randomizačnej štatistike. Ak by sme robili tento proces s druhými dvomi mapami a výsledok normalizovali dostali by sme vo výsledku

vlastne globálnu rozdielnosť máp (Koenig et al., 2009). V ďalšom kroku sa vyhodnocujú náhodné pokusy pri nulovej hypotéze: jednotlivé subjekty sa zamiešajú medzi podmienkami alebo skupinami. Potom sa znovu vypočítajú priemery pre skupiny/podmienky a ich rozdielová mapa a jej GFP. To je jedna inštancia GFP pri nulovej hypotéze a môžeme ju porovnať s výsledkom pre namerané dáta. Na to aby sme zistili pravdepodobnosť s akou je nulová hypotéza platná, je potrebné zopakovať tento proces niekoľkokrát. Formálne môžeme proces zhrnúť takto:

- (1) Vypočítaj priemer cez všetky podmienky.
- (2) Odčítaj priemer cez všetky podmienky od evokovaných potenciálov všetkých subjektov a podmienok/skupín za účelom získania reziduálnych máp.
- (3) a) Pre analýzu viacerých podmienok v rámci skupiny vypočítaj súhrnné priemery reziduálnych máp pre každú podmienku. b) Pre analýzu medzi skupinami vypočítaj súhrnné priemery reziduálnych máp pre každú skupinu.
- (4) Vypočítaj pozorovanú veľkosť efektu ako zovšeobecnenú rozdielnosť založenú na premeroch skupín.
- (5) Pre analýzu podmienok náhodne zamiešaj reziduálne mapy naprieč podmienkami pre každý subjekt. Pre analýzu skupín zamiešaj reziduálne mapy naprieč skupinami.
- (6) Prepočítaj súhrnné priemery pre skupiny alebo podmienky s použitím reziduálnych máp.
- (7) Použi tieto hlavné priemery na vypočítanie a uchovanie inštancie veľkosti efektu pri nulovej hypotéze tak, ako to bolo urobené pre pozorované dáta v kroku (4).
- (8) Opakuj (5) až (7) dostatočný počet krát (5000).
- (9) Vypočítaj percentuálny podiel prípadov, kde bola veľkosť efektu získaná po randomizácii rovná alebo väčšia ako pre veľkosť efektu získaného pri pozorovaných dátach. To je pravdepodobnosť nulovej hypotézy.

2.1.5.4 Metóda čiastkových najmenších štvorcov

Vyššie sme uviedli testy ktoré sa zameriavali na signifikanciu topografie avšak osobitne pre každý časový bod. Mohli by sme sa však aj pýtať či dokážeme identifikovať faktory, ktoré presahujú čas a elektródy a vzťahujú sa na dizajn experimentu. Dobře popísanou metódu na identifikáciu týchto faktorov je spôsob čiastkových najmenších štvorcov (Lobaugh, 2011). Tento postup je založený na matici, ktorá obsahuje namerané hodnoty

všetkých subjektov, podmienok, časových bodov a rozloženia elektród a dizajnovnej matice, v ktorej je zahrnutý dizajn experimentu. Tieto matice sú navzájom prenášobné a tak získame kovariančnú maticu, ktorá obsahuje informáciu o tom, nakoľko namerané dáta zodpovedajú dizajnu experimentu. Táto kovariančná matica je potom rozdelená na súbor faktorov alebo tzv. latentných premenných s použitím metódy singulárneho rozkladu (SVD, z angl. singular value decomposition). Každá z týchto latentných premenných obsahuje tri elementy:

- charakteristické rysy elektród, kde je informácia o tom ako sú merania napätia pre danú latentnú premennú rozložené na povrchu hlavy a v čase.

- charakteristické rysy dizajnu, kde je informácia o tom aké je rozloženie meraní pre danú latentnú premennú v rámci rozličných podmienok. (Na základe použitia SVD sa predpokladá že charakteristické rysy elektród a dizajnu dvoch rôznych latentných premenných navzájom nekorelujú)

- význačné hodnoty (singular values, odmocniny vlastných čísel), obsahujúce informáciu o tom aká variácia je vysvetlená danou latentou premennou, je to vektor odmocnín nenulových vlastných čísel.

Test štatistickej významnosti je znovu postavený na randomizácii. Ako miera veľkosti efektu sa používajú význačné hodnoty, pretože priamo indikujú vzťah variance a latentnej premennej. Cieľom je potom získať príklady význačných hodnôt pri nulovej hypotéze, čo je dosiahnuté náhodnými permutáciami dizajnovnej matice pre každý subjekt a prepočítanie čiastkových najmenších štvorcov. Signifikancia každej latentnej premennej je potom definovaná počtom prípadov, kde je singulárna hodnota získaná randomizáciou väčšia alebo rovná vlastnej hodnote pre správny dizajn (Koenig et al., 2009).

2.1.5.5 Výber optimálneho mikrostavového modelu.

Snažíme sa identifikovať mikrostavový model, ktorý bude dostatočne komplexný na to aby vyhovoval tej časti variance dát, ktorá je spoločná pre všetky subjekty, pričom by sa mal vyhnúť reprezentácii variance, ktorá sa javí ako naviazaná na individuálne atribúty. Tento typ problémov je väčšinou vyriešený použitím krížneho prehodnotenia ("cross-validation"), kde sú modely rôznej komplexity skonštruované na základe podmnožiny dostupných dát a výsledné modely sú potom použité pre ostávajúce dáta. V takomto prípade je optimálnym modelom ten, ktorý minimalizuje chybu predikcie. V kontexte modelovania

mikrostavov bolo navrhnuté (Koenig & Garcia, 2014) implementovať výber modelu mikrostavov cez cross-validáciu výpočtom viacerých mikrostavových modelov s rôznym počtom tried mikrostavov na základe ERP spriemerovaných cez podmnožinu subjektov (trénovacie dáta).

Tieto mikrostavové modely sú potom testované na ich prediktívnu hodnotu (priemernú koreláciu) pre súhrnné ERP spriemerované cez subjekty, ktoré neboli zahrnuté pri konštrukcii mikrostavového modelu (testovacie dáta). Keďže priemerná korelácia testovacích dát s modelom závisí od rozdelenia dát na trénovaciu a testovaciu množinu, táto procedúra musí byť zopakovaná s rôznymi náhodne vybranými podmnožinami trénovacích a testovacích dát. Pre každý počet mikrostavov je priemerná korelácia testovacích dát s modelom určená priemerom cez všetky výsledky získané s rôznymi podmnožinami.

Za optimálny počet mikrostavov je vybratý ten, kde je súhrnná priemerná korelácia najväčšia.

Táto metóda však neminimalizuje počet mikrostavov ako taký, ale iba počet mikrostavov, ktoré sa nevyskytujú konzistentne. Získaný počet mikrostavov teda nereprezentuje niečo, čo by nevyhnutne zovšeobecňovalo v rámci ďalších štúdií ale skôr čosi, čo sa hodí na datasety s obmedzenými rozmermi.

Výpočtovo možno proces popísať nasledovne:

Algoritmus náhodne rozdelí subjekty na trénovaciu a testovaciu množinu. Ak subjekty patrili do rozličných skupín, každá množina musí obsahovať členov všetkých skupín. Priemerné ERP sú vypočítané pre trénovaciu aj testovaciu množinu ako funkcia skupiny a podmienky.

Priestorovo-časové modely mikrostavov s rozličným počtom mikrostavových máp sú vypočítané z priemerov trénovacej množiny. Tento model obsahuje topografie mikrostavových máp a aj časové intervaly, kedy boli jednotlivé mikrostavové mapy pozorované.

Priemerná korelácia testovacej množiny je vypočítaná pre každý mikrostavový model.

$$\bar{C} = \frac{\sum_{t=1}^{n_t} C(V_t, T_t)}{n_t}$$

Kde t je čas, n_t je počet časových bodov, C je funkcia koreláci, ktorú sme predstavili vyššie, V_t je vektor napätia testovacích dát v čase t a T_t je vektor napätia pozorovaný v testovacej množine v čase t . Ak je dostupných viacero podmienok alebo skupín, priemerná korelácia je vypočítaná a spriemerovaná pre každú podmienku a každú skupinu.

Tento postup sa opakuje dostatočný počet krát a pre každé opakovanie sú vypočítané priemerné korelácie. Priemerné korelácie sú spriemerované cez všetky opakovania a vyberie sa mikrostavový model, kde bola zaznamenaná najvyššia priemerná korelácia. Ten reprezentuje optimálny počet tried mikrostavov na analýzu daného datasetu.

Vzory mikrostavov sú vypočítané na základe súhrnného priemeru ERP zo všetkých dostupných subjektov a podmienok.

Po identifikovaní optimálneho mikrostavového modelu môžeme pokračovať štatistickým vyhodnotením experimentálnych manipulácií v celom datasete.

2.1.5.6 Štatistické testovanie rozdielov v mikrostavových modeloch

Tak ako v hocakom štatistickom testovaní, analýza ERP mikrostavových charakteristík (angl. features) potrebuje porovnať efekt (napr. rozdiel v nástupe daného mikrostavu v ERP u dvoch skupín) oproti distribúcii tohto efektu pri nulovej hypotéze. Zatiaľ čo v klasickej štatistike je táto distribúcia počítaná na základe variancie individuálnych dát a predpoklade o povahe distribúcie, randomizačná štatistika určuje túto distribúciu na základe simulácie efektu pod nulovou hypotézou. Pre naše účely je dôležitým poznatkom to, že s randomizačnou štatistikou môžeme simulovať ERP dáta pod nulovou hypotézou a pritom stále vypočítať grand mean ERP a tak posúdiť efekty mikrostavov na základe mikrostavov pokiaľ je nulová hypotéza pravdivá.

Vo všeobecnosti randomizačná štatistika pozostáva z nasledujúcich troch krokov:

1. Kvantifikácia požadovanej veľkosti efektu v nameraných dátach.
2. Vytvorenie prípadov rovnakého kvantifikátora kompatibilného s nulovou hypotézou.
To je dosiahnuté opakovaným aplikovaním kvantifikátora na namerané dáta po randomizácii tak aby bola podozrivá štruktúra dát eliminovaná.
3. Porovnanie distribúcie kvantifikátora z reálnych dát s distribúciou kvantifikátora pod nulovou hypotézou (Koenig, Stein, Grieder, & Kottlow, 2014).

V nasledujúcej stati vysvetlíme ako môže byť skonštruovaný test priradenia mikrostavov. Tak ako vyššie, použijeme dvojkrokový postup: Najskôr použijeme jeden globálny test na to, aby sme zistili či existuje evidencia, že v dátach sú rozdiely v priradení mikrostavov pre rozličné podmienky, pre ktoré nie je pravdepodobné, že by sa vyskytli náhodne. V tom prípade môžeme pokračovať ku špecifickjším testom na získanie štatisticky zaujímavých interpretácií.

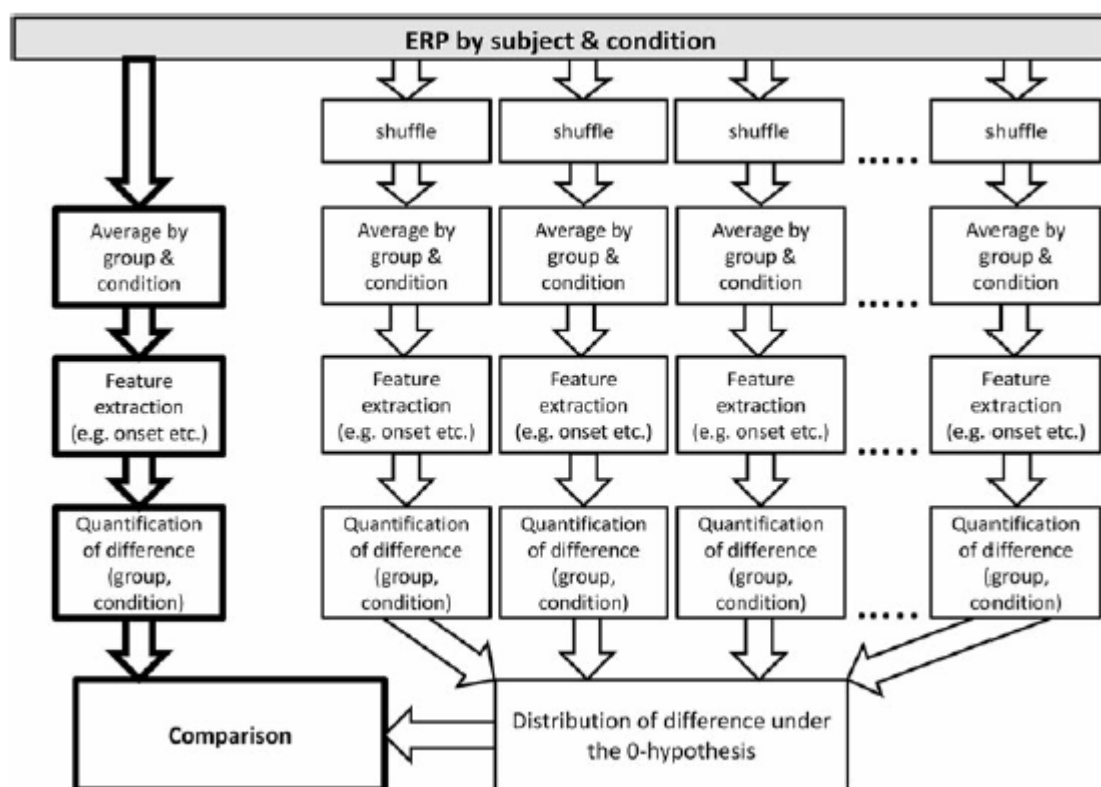
Jednoduchá a globálna miera veľkosti efektu pre priradenie mikrostavov je počet časových bodov, v ktorých mikrostavy nie sú identicky priradené cez Grand average² ERP rozličných podmienok. Tak ako predtým, pozorovaná veľkosť efektu je najskôr vypočítaná na základe skutočného priemerného ERP rozličných podmienok.

Na to aby sme získali vzorku našej miery veľkosti efektu pri nulovej hypotéze, náhodne vymeníme ERP rozličných podmienok medzi subjektami a priemer každej podmienky cez subjekty aby sme získali priemerné ERP. Rozličných podmienok pri nulovej hypotéze (23).

Náhodná vzorka našej miery veľkosti efektu je potom získaná priradením mikrostavov ku ERP náhodných podmienok a výpočtom časových bodov kde priradenie nebolo identické naprieč podmienkami. Rovnaká procedúra môže byť použitá aj pre porovnanie skupín, ale v tomto prípade je randomizáciou náhodné priradenie ERP ku rozličným skupinám. Signifikancia testu je daná počtom náhodne získaných veľkostí efektu ktoré boli väčšie alebo rovné ako pozorovaná veľkosť efektu.

Na to aby sme hore uvedenú metódu mohli adaptovať na testovanie špecifickejších hypotéz môžeme jednoducho modifikovať mieru veľkosti efektu aby spĺňala špecifické požiadavky. Napríklad môžeme definovať veľkosť efektu ako rozdiel v oneskorení nástupu špecifického mikrostavu v rámci špecifického intervalu analýzy (časový rozdiel medzi momentami, keď je mikrostav pozorovaný po prvý raz v analyzovanom intervale), čo poskytuje test na rozdiely v oneskoreniach mikrostavov. Podobne môžeme počítat počet časových bodov kedy bol pozorovaný špecifický mikrostav v časovom intervale a použiť rozdiel tohto počtu medzi dvoma podmienkami ako mieru veľkosti efektu. To nám dovoľuje testovať či výskyt špecifického mikrostavu je spojený s konkrétnou podmienkou. Keď je miera veľkosti efektu zvolená môžeme aplikovať rovnakú randomizačnú procedúru ako vyššie.

² Grand average je terminus technicus, ktorý sa používa na označenie súhrnného priemeru dát zo všetkých súvisiacich súborov (v našom prípade napr. priemer EEG záznamu viacerých osôb z jednej skupiny). Často sa označuje aj ako grand mean. Nakoľko budeme mnohokrát hovoriť o súhrnom priemere a priemere pre jednotlivca, budeme v práci ďalej používať termín priemer iba pre priemer epoch a grand average pre súhrnný priemer.



Obrázok 12: Štatistická analýza priradenia mikrostavov v rámci priradenia ku jednotlivým participantom. Veľkosť efektu môže byť ľubovoľná vlastnosť, konkrétneho mikrostavu (nástup, GFP, doba trvania a i.). Veľkosť efektu pre získané dáta je daná výpočtom mikrostavov. Potom sa výsledky jednotlivých participantov náhodne zamiešajú medzi skupinami, znovu spriemerujú, priradia sa im jednotlivé mikrostavy a tak získame veľkosť efektu pri nulovej hypotéze, ktorý porovnáme s hodnotou získanou pôvodným rozdelením. Postup sa opakuje dostatočný počet krát. Percentuálny podiel prípadov určuje pravdepodobnosť signifikancie daného efektu. (Prevzaté z Koenig et al., 2014)

2.2 Apliácia metód

2.2.1 Experiment

Na analýzu sme použili dáta z už uverejnenej štúdie Riečanský et al.: Visual imate retention does not contribute to modulation of event-related potentials by mental rotation, (2013) kde bol skúmaný účinok udržania vuzuálneho podnetu v krátkodobej pamäti na ERP. Nižšie popíšeme metódy uskutočneného experimentu a v ďalších kapitolách sa budeme venovať analýze pomocou metódy EEG mikrostavov opísanej v predošlej časti.

2.2.1.1 Participanti

Pri pokuse boli dáta namerané u 32 zdravých dobrovoľníkov, poväčšine vysokoškolských

študentov. Osem z nich bolo vylúčených na základe veľkej odchýlky od dát nameraných u väčšiny subjektov. Finálny set teda obsahuje namerané údaje od 24 subjektov (15 žien, 9 mužov) s priemerným vekom 25,9 $\pm$ 4,2 roka. Všetci boli praváci.

2.2.1.2 Úloha

Experiment bol vykonaný v zatemnenej odhlučnenej miestnosti určenej na nahrávanie EEG. Participanti boli v pohodlnom kresle. Experiment pozostával z dvoch úloh: mentálnej rotácie (MR) a oneskorenej párovacej úlohy, ktorá bola doteraz označovaná ako oneskorené určenie smeru (delayed orientation discrimination / DOD). V oboch úlohách boli participanti monitorovaní prostredníctvom PC s použitím programu E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools, Sharpsburg, Pennsylvania).

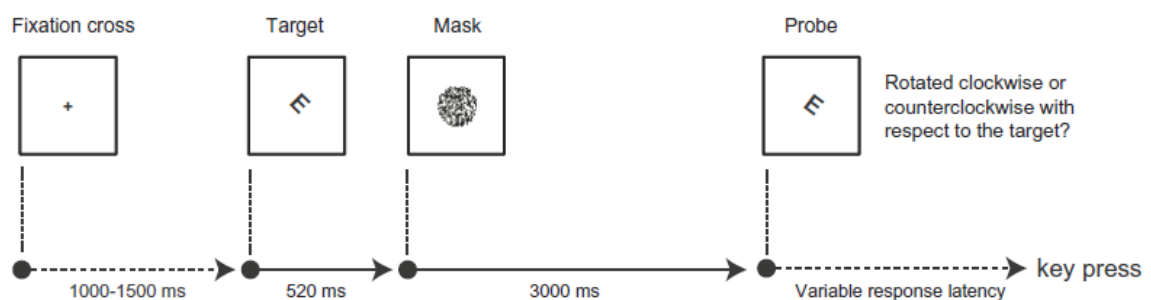
Úloha na udržanie vizuálneho podnetu v pamäti a rozlíšenie jeho otočenia (Delayed orientation discrimination task)

Úlohou bolo udržať obraz vizuálne prezentovaného cieľového stimulu v krátkodobej pamäti počas intervalu oddialenia za účelom zistiť, či bol testovací podnet otočený v porovnaní s cieľovým podnetom (Obrázok 5). Cieľový podnet bolo písmeno E prezentované počas doby 520 ms v naklonenej polohe (45, 135, 270 alebo 315 stupňov), ktorá sa menila v rôznych behoch. V úlohe sa používalo len jedno písmeno, pretože v pilotnom výskume sa ukázala závislosť hranice pre rôzne písmená. Cieľový podnet bol maskovacím podnetom, ktorý bol zložený z náhodne usporiadaných čiernych bodov na bielom pozadí. Maskovací podnet bol prezentovaný počas doby 3000 ms aby nedošlo k vytvoreniu oneskoreného paobrazu na sietnici, resp. aby sa stihol odstrániť, ak sa vytvoril. Po intervale oddialenia bol prezentovaný testovací podnet, ktorým bolo to isté písmeno, ale otočené o 2, 4, 6, alebo 8 stupňov oproti cieľovému podnetu v smere alebo protismere hodinových ručičiek. Úlohou participanta bolo určiť v ktorom smere bol otočený testovací podnet oproti cieľovému. Testovací podnet ostal na obrazovke až pokým proband neodpovedal. Celkovo bolo každému participantovi prezentovaná úloha v 160 kolách (trialoch) – 40 pre každý variant uhla otočenia (z toho 20 otočených v smere hodinových ručičiek a 20 otočených v protismere).

Podnety boli zobrazené v strede obrazovky CRT monitoru. Prezentované boli binokulárne zo vzdialenosti 114 cm a naklonené 2 stupne z vizuálneho uhla. Participanti odpovedali na úlohy stlačením kláves 'F' alebo 'J' na klávesnici počítača používajúc ukazovák ľavej a

pravej ruky zodpovedajúc polohe kláves.

Pred experimentom boli participanti písomne informovaní ako postupovať pri vykonávaní úlohy a zoznámili sa s každou úlohou v sérii cvičných pokusov. V úlohe na MR bolo prezentovaných 20 pokusov dovtedy dokým subjekt nedosiahol úspešnosť aspoň 18 správnych odpovedí v rámci bloku. V týchto cvičných pokusoch im nebola daná žiadna okamžitá spätná väzba o správnosti odpovede po tom, čo prebehol jeden pokus. Mnohí participanti dosiahli požadované kritérium už v prvom tréningovom bloku a nikto z účastníkov nepotreboval viac ako 3 cvičné bloky. To je relatívne bežným zistením nakoľko úloha mentálnej rotácie, ktorú sme použili je zvyčajne jednoduchá na riešenie (Cooper & Shepard, 1973).



Obrázok 13: Priebeh experimentu: Na začiatku bol participantom prezentovaný fixačný krížik. Namiesto neho sa najskôr zobrazil cieľový podnet na dobu 520ms. Následne sa na jeho mieste objavila maska. Po 3 sekundách bol zobrazený testovací podnet a participant mal rozhodnúť, či je testovací podnet otočený v smere hodinových ručičiek alebo v protismere vzhľadom na cieľový podnet. (Prevzaté z Riečanský et al. (2013)).

2.2.1.3 Výkon v pamäťovej úlohe

Výkon v tejto úlohe bol definovaný ako minimálny vzájomný uhol otočenia medzi cieľovým a testovacím podnetom, pri ktorom bol participant schopný dosiahnuť aspoň 75 % úspešnosť odpovede. Uhol otočenia podnetu bol v každom kole rôzny – čím bol uhol menší tým bola úloha náročnejšia.

Kolá v ktorých bol reakčný čas nižší ako 300 alebo väčší ako 3000 ms boli vylúčené. Pre každého participanta bola vypočítaná percentuálna úspešnosť pre každú variantu otočenia testovacieho podnetu (2,4,6,8) stupňov. U dvoch participantov nebola preukázaná stúpajúca úspešnosť s rastúcim uhlom otočenia a u dvoch nebola dosiahnutá úspešnosť 75% ani pri maximálnom otočení testovacieho stimulu v porovnaní s cieľovým, preto boli vylúčení.

Na základe vyššie definovaného výkonu boli probandi rozdelení do dvoch skupín podľa strednej hodnoty výkonu. Skupinu s vyšším výkonom tvorili participanti , ktorí dosiahli

lepšie výsledky ako medián a skupina s nižším výkonom bola zvyšok.

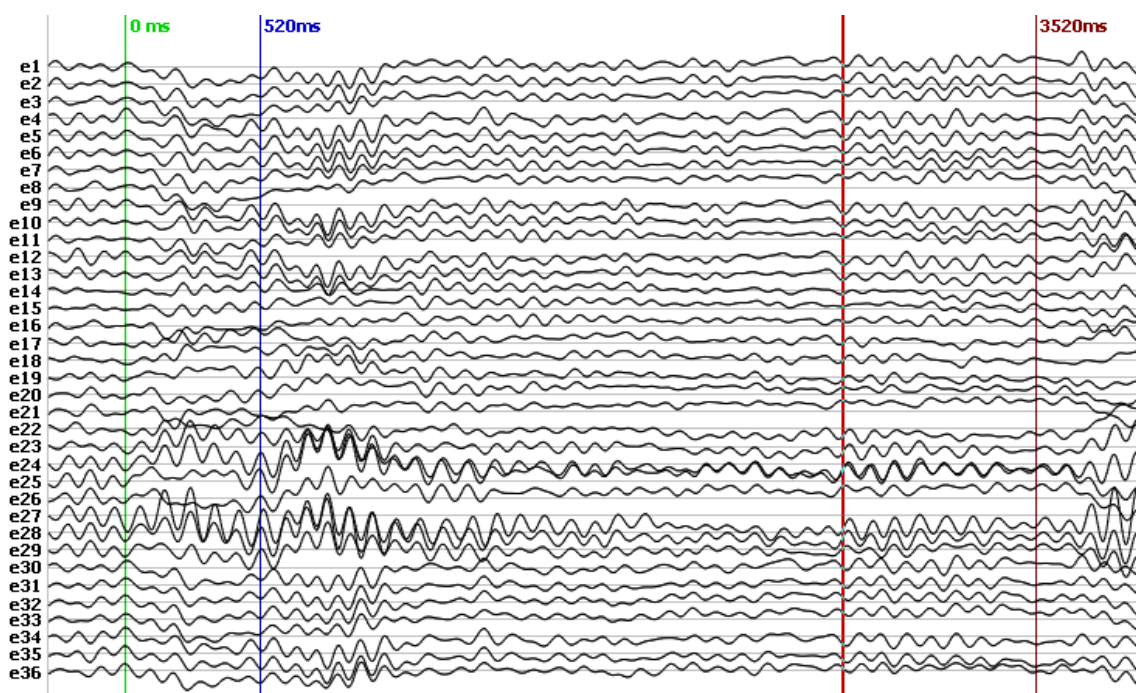
2.2.1.4 Nahrávanie EEG

V oboch úlohách boli participanti monitorovaní prostredníctvom PC s použitím programu E-Prime 2.0 (od firmy Psychology Software Tools, Sharpsburg, Pennsylvania). EEG signál bol nahratý pomocou 61 rovnako vzdialených bodov na povrchu hlavy s použitím Ag-AgCl elektród pripevnených na elastickej čiapke. Ako referencia bol použitý priemer elektród vedúcich z kľúčnej kosti a siedmeho krčného stavca. Pohyb očí a žmurknutia bol monitorovaný pomocou Elektrookulogramu (EOG) s bipolárnym zapojením. Uzemňujúca elektróda bola pripevnená na čele. Na zabezpečenie dostatočne nízkej impedancie ($3k\Omega$) boli odstránené z povrchu kože staršie vrstvy pomocou sterilnej ihly a na ich povrch bol aplikovaný vodivý gél. Elektródy boli pripojené na 64 kanálový zosilovač a signál bol analógovo filtrovaný v rozsahu 0-1000 Hz zaznamenaný pri 3000 Hz a digitálne transformovaný na 250 Hz.

2.2.1.5 Predspracovanie

Použité dáta boli už vopred spracované štandardnou procedúrou, vrátane filtrovania a odstránenie artefaktov a boli uložené vo formáte EEGLAB. S pomocou softvéru MATLAB sme ich konvertovali do požadovaného tvaru pre softvéry Ragu aj Cartool.

Požadovaným vstupom pre oba softvéry je priemer všetkých pokusov pre jedného participanta alebo celú skupinu, čiže evokované potenciály pre každú zo 61 elektród. Spriemerovaný signál sme filtrovali dolnopriepustným (low-pass) filtrom 15Hz. Skutočná poloha elektród bola pred samotným meraním individuálne zaznamenaná pre každého participanta. Pre účely ďalšej analýzy bolo nutné určiť priemerné hodnoty karteziánskych súradníc jednotlivých elektród.



Obrázok 14: Záznam obsahoval údaje zosnímané zo 61 elektród (na orázku len 36 kvôli prehľadnosti) zo všetkých kôl, počas ktorých participant pri vykonávaní úlohy odpovedal správne. Tieto kolá boli spriemerované a vznikol tak požadovaný formát pre analýzu. Hranica 0ms označuje čas, keď bol subjektu prezentovaný cieľový podnet. V 520 ms bol prekrytý maskou a po 3 sekundách sa objavil testovací podnet.

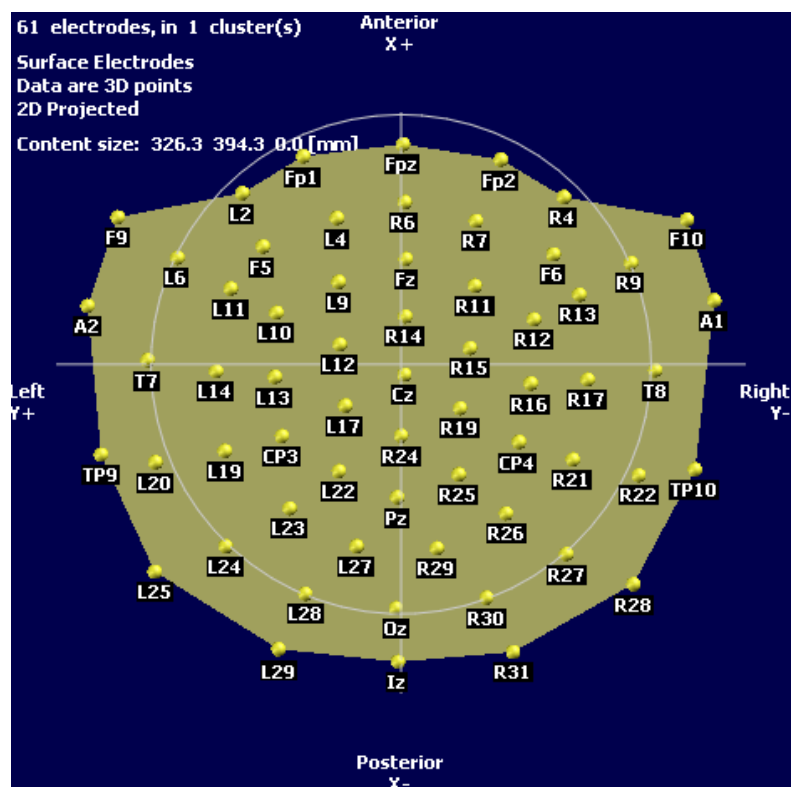
2.3 Analýza EEG pomocou mikrostavov

Jedným z cieľov práce bolo porovnať *použitelnosť/vhodnosť* existujúcich dostupných programov určených na analýzu EEG mikrostavov. Z tohto dôvodu sme analýzu dát postupne vykonali v oboch examinovaných programoch.

2.3.1 Cartool

Pre program Cartool bolo potrebné navyše na začiatku potrebné navyše vyhotoviť priemery evokovaných potenciálov osobitne pre obidve skupiny, čo je možné s pomocou tohto programu alebo programu MATLAB.

Analýza mikrostavov potom vyžadovala už len nastavenie požadovaných parametrov.



Obrázok 15: Použité rozloženie elektród na povrchu hlavy počas experimentu. Vzhľadom na vysokú presnosť určenia skutočnej polohy elektród, nie sú použité miesta vždy označené štandardným popisom podľa medzinárodného system 10/20. V takýchto prípadoch sú polohy označené písmenom R a párnym číslom pre pravú hemisféru alebo nepárnym pre ľavú.

Files Parameters

(1) Clustering Parameters

Presets: EEG / Surface / Evoked Responses / T-AAHC (recommended)

Data Type: Only Positive Signed Vectorial

Data Reference: No Ref. Average Ref.

Maps / Patterns Polarity: Ignore Account

Clustering method: K-Means Topographic AAHC (T-AAHC)

of Random Trials: 300

Range of Clusters: From: 1 To: 20 Clusters

(2) Temporal Processing

Temporal Smoothing Window Half Size: 3 Strength (Besag factor): 10

Sequentializing Clusters

Merging Correlated Clusters If Correlated above: 92 %

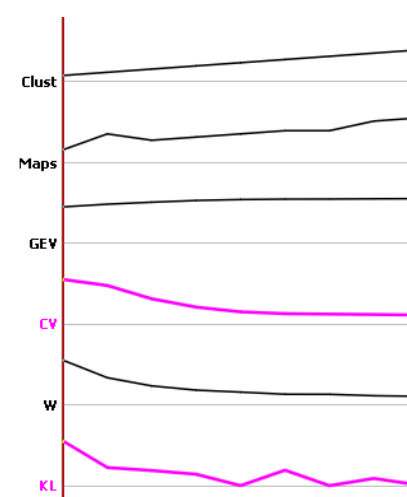
ReJecting Small Segments Shorter than or equal to: 3 TFs

No Temporal Processing

Obrázok 16: Dialógové okno programu Cartool pre segmentáciu EEG mikrostavov. Je možné nastaviť samotnú metódu segmentácie (k -priemerov alebo T-AAHC) a aj požadované hodnoty pre časové vyhladenie, sekvencializáciu, zlúčenie podobných a vyradenie krátkych segmentov.

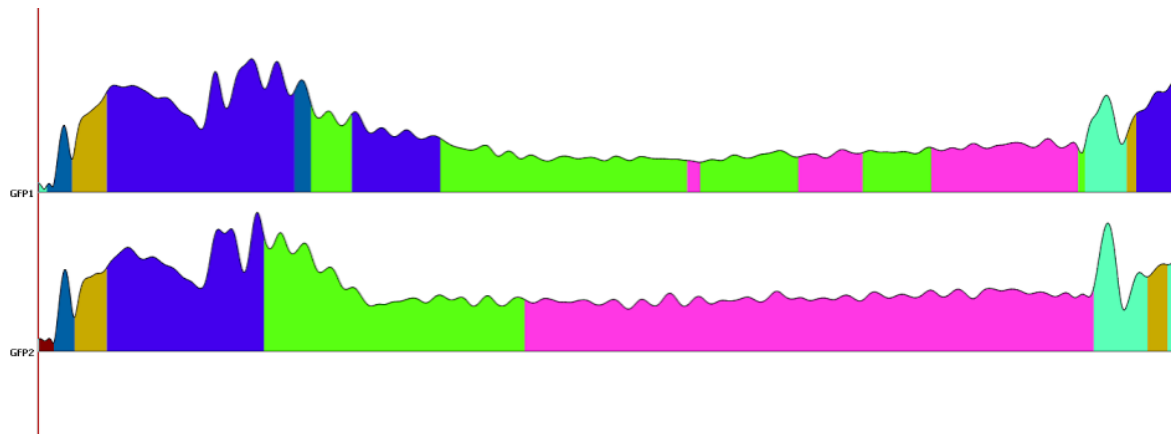
Iniciačná analýza mikrostavov vyhodnotila vybrané typy mikrostavov v závislosti od ich počtu a umožnila vybrať optimálny počet mikrostavov.

Na základe KL kritéria, cross-validácie, a globálnej viariancie sme vybrali optimálny model, resp. počet mikrostavov (Obrázok 17)



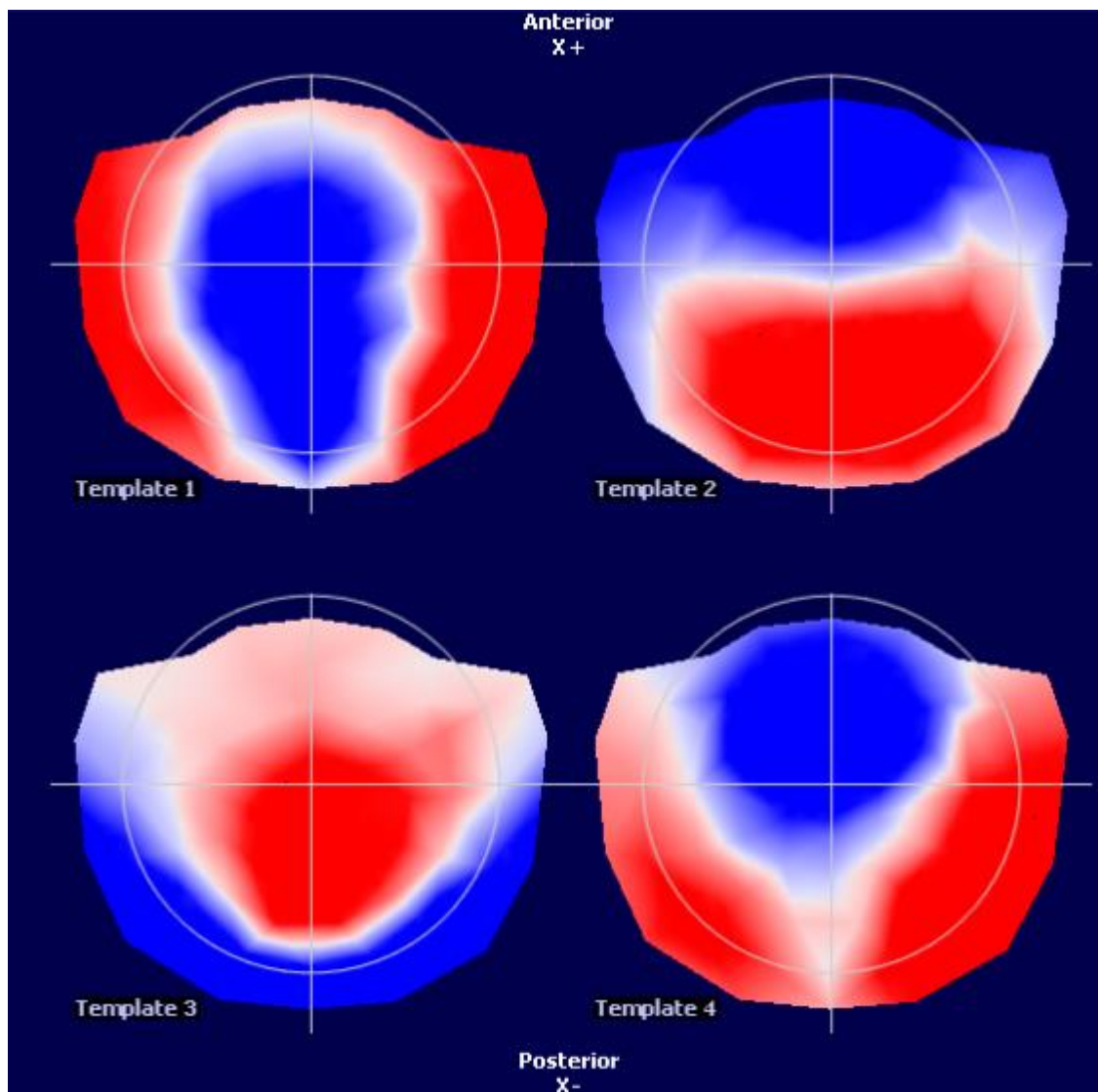
Obrázok 11: Výsledok segmentácie pre Cartool. Grafy odzrkadľujú závislosť hodnotených kritérií od počtu tried. Najviac nás zaujímala Cross-validation (CV) a KL kritérium.

Výsledkom sú dva grafy pre obe skupiny: Priebeh GFP v čase a farebne rozlíšené časové segmenty zodpovedajúce jednotlivým triedam mikrostavov (Obr. 18).

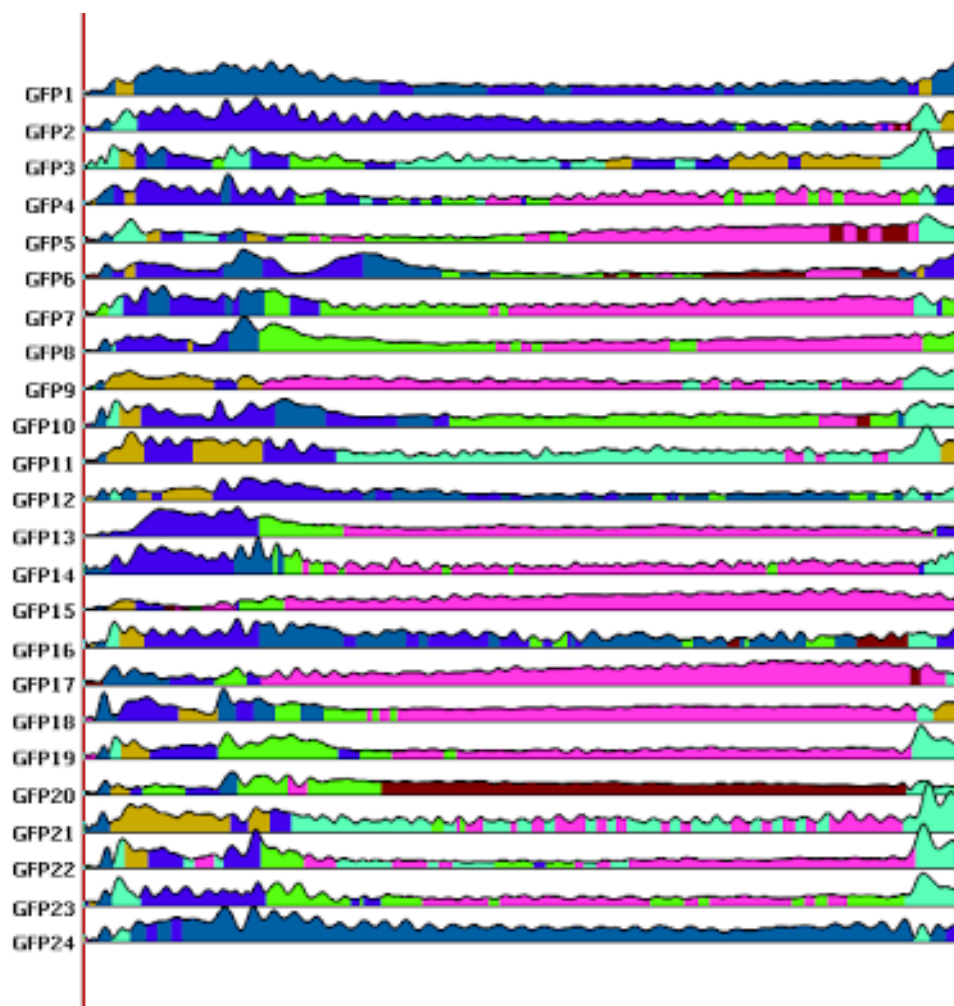


Obrázok 12: Porovnanie segmentácie pre horšiu (hore) a lepšiu (dole) skupinu. Grafy reprezentujú hodnotu GFP v čase. Farebné časti sú jednotlivé segment predstavujúce trvanie EEG mikrostavov.

Každému z týchto segmentov zodpovedá konkrétna topografia, ktorú možno v Cartoole zobraziť (Obr. 19). Ďalším krokom je spätné mapovanie a vyhodnotenie priradenia mikrostavov jednotlivým subjektom. Výsledkom sú grafy GFP pre jednotlivých participatov (Obr. 20).



Obrázok 19. Topografie zodpovedajúce mikrostavom z obr. 7, identifikovaným. pri úlohe .

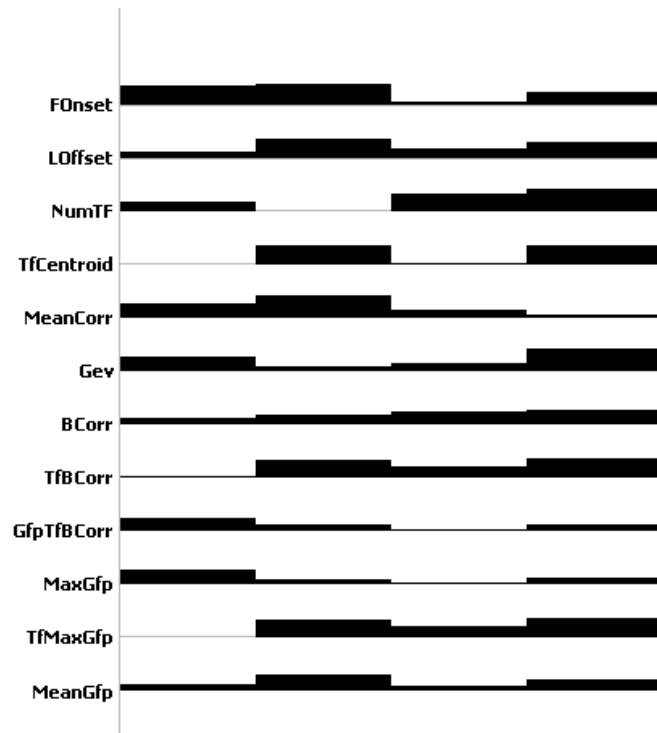


Obrázok 20: Výsledkom spätného mapovania sú grafy GFP, ktorým je v každom časovom bode priradený najlepšie zodpovedajúca topografia.

Výhodou programu Cartool je možnosť vybrať si len určité triedy mikrostavov a časový úsek, na ktorých majú byť otestované.

Už pri priradovaní mikrostavov jednotlivým participantom je nutné zvolit' si, ktoré vlastnosti budeme chceme skúmať v štatistickej analýze. Cartool potom okrem grafu vygeneruje aj tabuľku vlastností pre každého participanta v rámci skupiny.

Pri štatistickej analýze sa použije súbor vygenerovaný pri spätnom mapovaní a zvolí sa metóda analýzy (t-test, TANOVA), ktorá určí, či sú niektoré rozdiely signifikantné, a teda mikrostavy stabilné. Výsledkom je jednak súbor s číselnými hodnotami a zároveň graf, ktorý zobrazuje p-hodnoty pre každý mikrostav v osobitnom stĺpci (Obrázok 21).

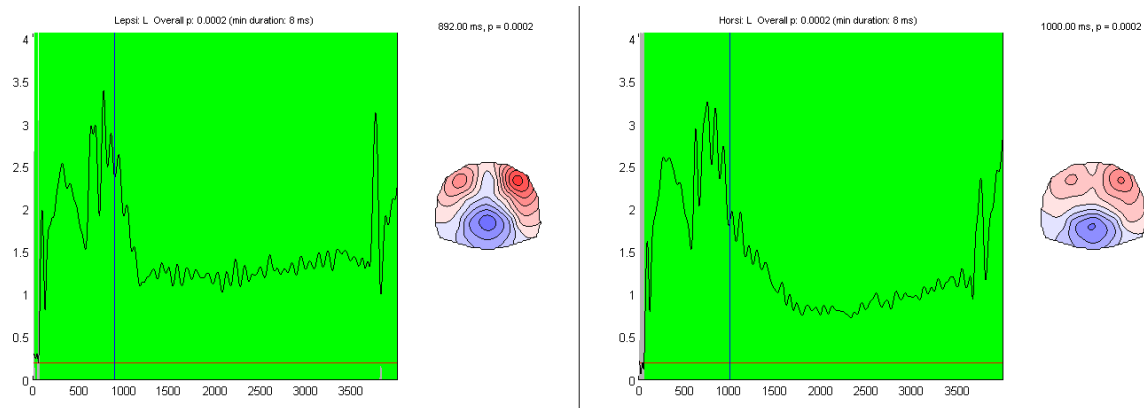


Obrázok 21: Grafické zobrazenie výsledkov štatistického t-testu v Cartoole. V stĺpcoch sú jednotlivé topografie, ktorým boli vypočítané hodnoty vybraných premenných. Čierne bloky odrážajú hodnotu 1-p. Najväčšie bloky teda odrážajú najvýznamnejšie rozdielnosti. Detailné číselné výsledky uvádzame v prílohe.

2.3.2 Ragu

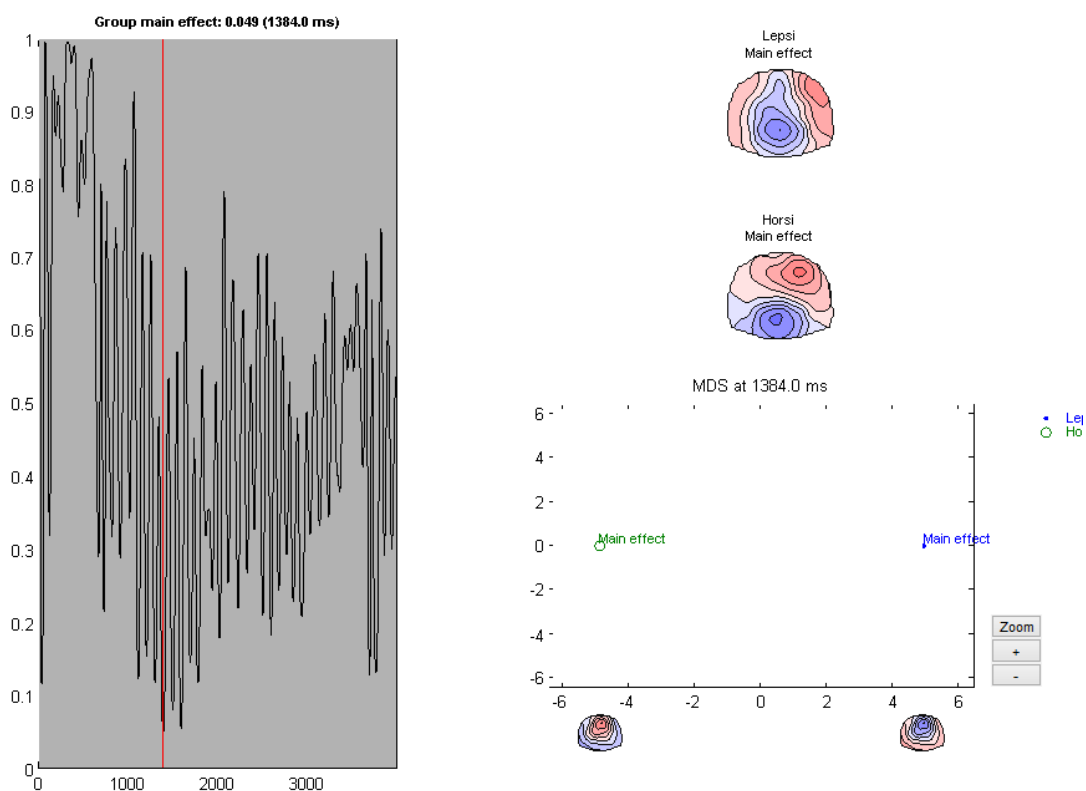
Program Ragu je podobne ako Cartool postavený hlavne pre experimenty so štandardným faktoriálnym dizajnom, no v postupoch analýzy sa značne líši.

Prvým krokom je vyhodnotenie topografickej konzistencie. Jej výsledkom je graf GFP kde je každému časovému bodu priradená p-hodnota, čiže signifikancia toho, že topografie skutočne zodpovedajú evokovanému potenciálu (Obr. 22).

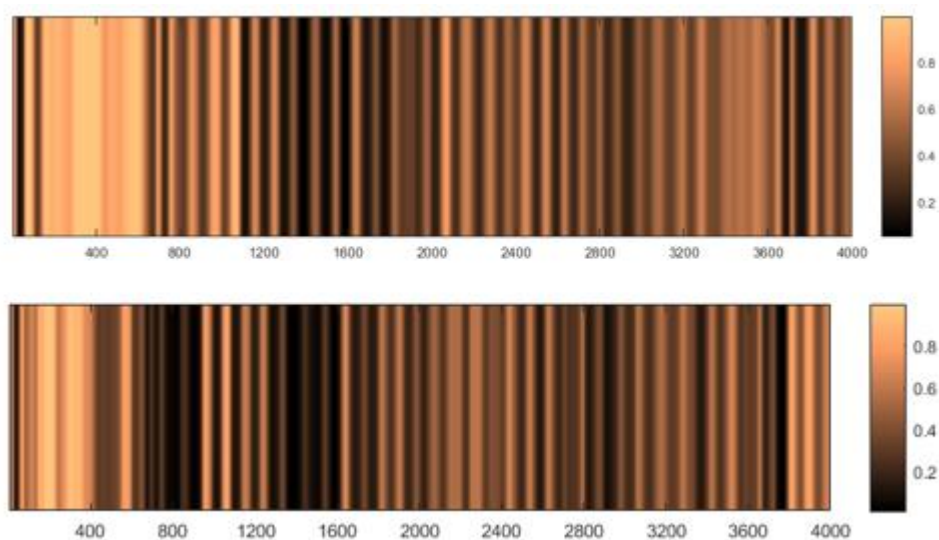


Obrázok 22: Prvý krok analýzy pomocou Ragu – topografický test konzistencie. Zelená farba znamená, že momentálna topografia je skutočne súčasťou reakcie a zodpovedá evokovanému potenciálu.

Ďalším krokom je výpočet topografickej analýzy – TANOVA, ktorú sme popísali v stati 2.1.5.3. Jej výsledkom v Ragu je graf p-hodnoty s možnosťou voľby bodu v čase, kde sa zobrazia topografie pre dané skupiny (Obr. 23).

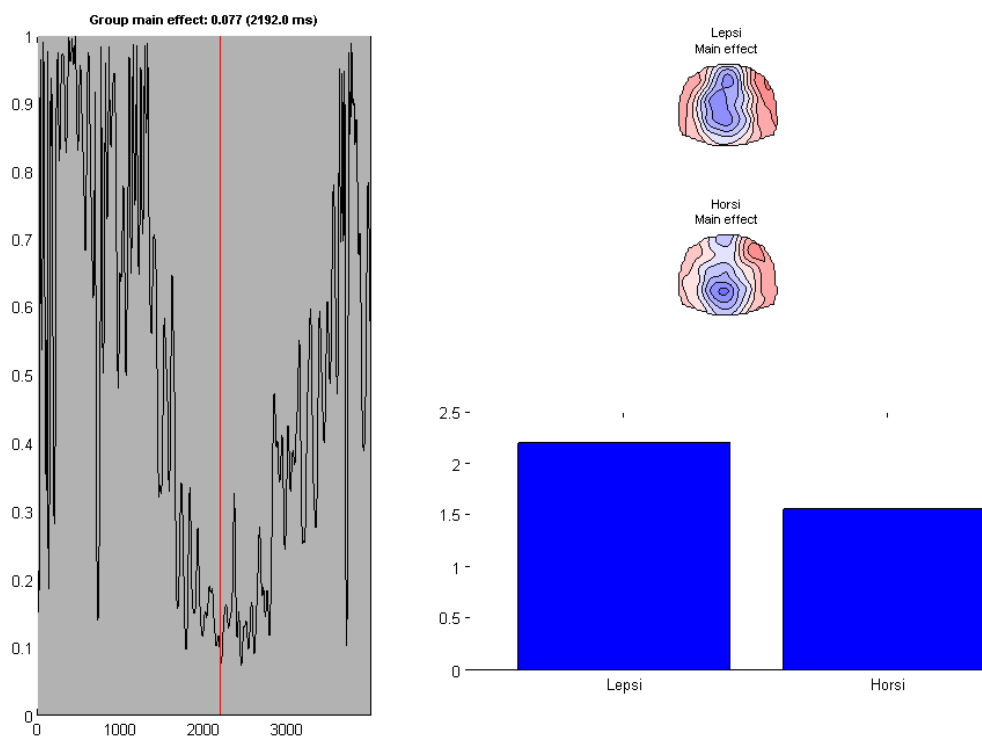


Obrázok 23: Výsledok topografickej analýzy (TANOVA). Na väčšine priebehu sa nezdá byť rozdiel medzi skupinami významný



Obrázok 34: Výsledky topografickej analýzy vo forme (heatmapy). Normalizovaná verzia (dole) ukázala väčšiu významnosť na dlhších úsekoch oproti nenormalizovaným dátam (hore).

Samo o sebe by to už stačilo na analýzu mikrostavov. Ragu však ešte pred samotným hľadaním ideálneho počtu mikrostavov vyžaduje test GFP/RMS, ktorý je implementáciou metódy čiastkových štvorcov popísanej v stati 2.1.5.4



Obrázok 25: Analýza s využitím metódy najmenších štvorcov. Vľavo: Graf signifikancie v čase. Vpravo hore: Topografie v obosch skupinách s navjáčším rozdielom. Vpravo dole: Hodnota GFP pre obe skupiny v danom časovom bode.

Proces hľadania mikrostavov spočíva znovu vo výbere z viacerých modelov s rôznym počtom tried mikrostavov. Optimálny výber v tomto prípade zabezpečuje štatistická sila výsledku – pre rôzne počty mikrostavov najskôr dostatočným počtom opakovaní vyberie algoritmom k-premerov optimálne triedenie mikrostavov a po výbere sa subjekty náhodne rozdelia na trénovaciu a testovaciu skupinu kde sa vyhodnotí cross-validácia (Obr. 27). Tento proces sme zopakovali 250 krát. Cross-validácie sa spriemerovali a na základe výsledku bol vybraný optimálny model. Ako jediná doplnková funkcia sa ponúka časové vyhladzovanie. Použili sme naň prednastavené hodnoty, ktoré boli používané v oboch programoch a to okolie zhruba 40 ms a vyhladzovací faktor 3.

☐ Use AAHC instead of k-means

of reinitializations (k-means)

50

Number of microstate classes

☒ Fixed: 4

☐ by X-validation in subjects

Range: 5 to 15

Training set size

Use 8 of 24

Restarts: 100

Label Smoothing

☒ Smooth labels

Window size

10

Non-smoothness penalty (0-1)

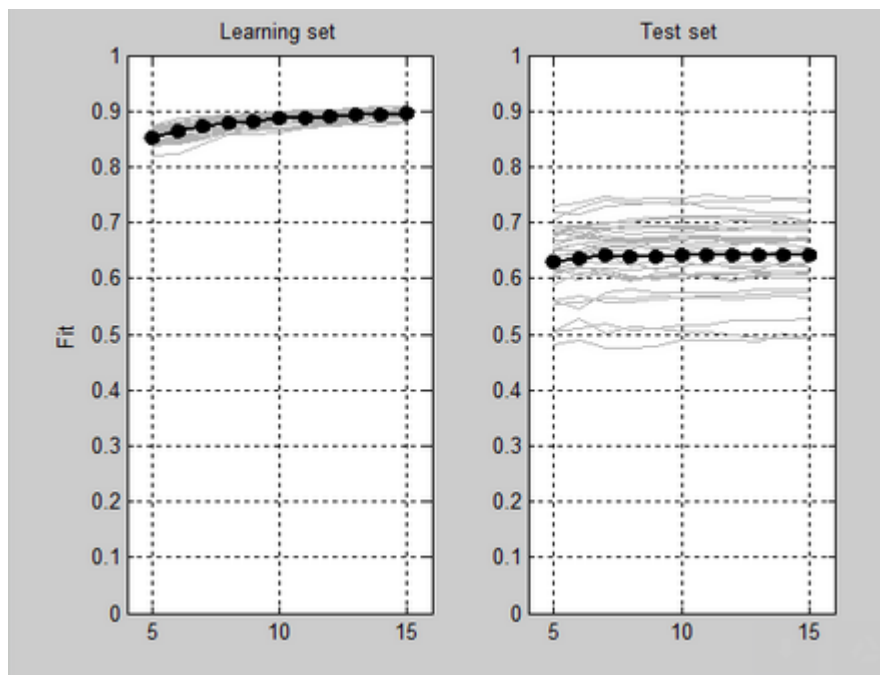
3

☒ Do not use inconsistent maps

OK

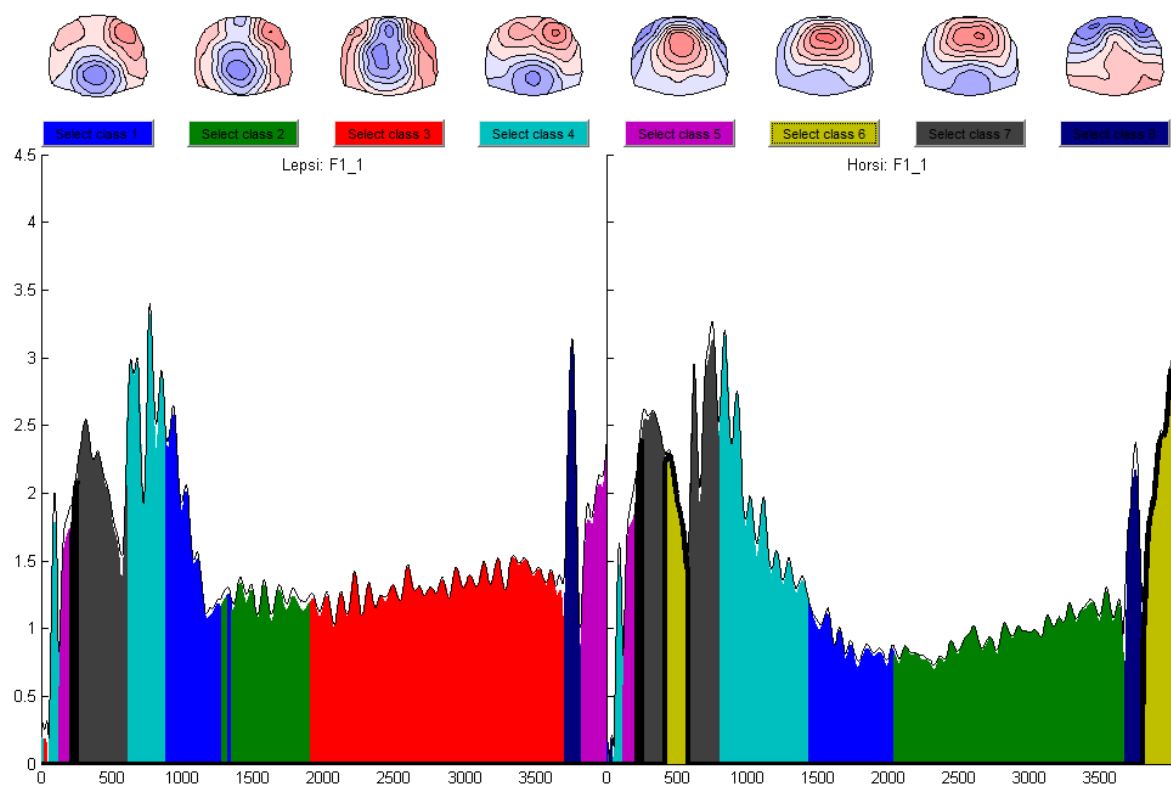
Obrázok 26: Dialógové okno pre segmentáciu. Na výber poskytuje dva druhy zhlukovania, rozsah hľadaných tried, rozdelenie na trénovaciu a testovaciu množinu, želaný počet opakovaní, atribúty pre časové dolad'ovanie (Atribút Windows size s hodnotou 10 časových bodov predstavuje interval s dĺžkou 40ms).

Na vyhodnotenie toho ako model zodpovedá jednotlivým subjektom a zároveň skupinám sa znovu používa štatistické riešenie a výsledok sa môže hodnotiť na základe šiestich veličín a ich signifikancie: čas nástupu a skončenia mikrostavu, jeho celkové trvanie, plocha pod grafom, poloha centra gravitácie a priemerná hodnota GFP.



Obrázok 27: Vyhodnotenie Cross-validácie v programe Ragu. Grafy odzrkadľujú ako vybrané mikrostavy zodpovedajú rozloženiu pre jednotlivé subjekty v trénovacej (vľavo) a testovacej množine (vpravo).

Po výbere optimálneho počtu na základe cross-validácie Ragu priradí vybrané mikrostavy obom skupinám s použitím zadaných parametrov (Obr. 28). Pre toto priradenie Ragu potom vygeneruje vlastnosti na analýzy je štatistická analýza charakteristík mikrostavov, ktorú sme popísali v časti 2.1.5.6. Výsledkom sú číselné pravdepodobnosti nulovej hypotézy, čiže p-hodnoty pre každý mikrostav a každý (Tab. 1). Výsledky pre viacero počtov mikrostavov uvádzame v prílohe.



Obrázok 28: Výsledky segmentácie po výbere "optimálneho" počtu mikrostavov. Segmentom z grafu zodpovedajú ich farebne rovanko označené topografie. Po spätnej analýze možno zobrazíť význačnosť charakteristík jednotlivých mikrostavov.

	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	Class 5	Class 6	Class 7	Class 8
Onset	0,8854	1	NaN*	0,8712	0,5585	0,9208	1	0,0208
Offset	0,2252	0,2359	NaN	0,1172	0,5607	0,0286	0,2317	0,4732
Duration	0,6258	0,3968	0,177	0,286	0,4516	0,0074	0,8774	0,3972
Area Under Curve	0,6804	0,5756	0,109	0,5774	0,4888	0,0048	0,6556	0,7094
Center of Gravity	0,1362	0,186	NaN	0,042	0,2594	0,7088	0,3635	0,0362
Mean GFP	0,0676	0,3483	NaN	0,4368	0,8751	0,8646	0,2668	0,2328

* Hodnota nie je číslo (z angl. "not a number"). Pre túto premennú nie je možné určiť jej štatistickú významnosť, pretože sa v jednej zo skupín nenachádza.

Tabuľka 1: Tabuľka p-hodnôt pre konkrétne premenné jednotlivých mikrostavov po segmentácii a štatistickej spätnej analýze pre 8 mikrostavov.

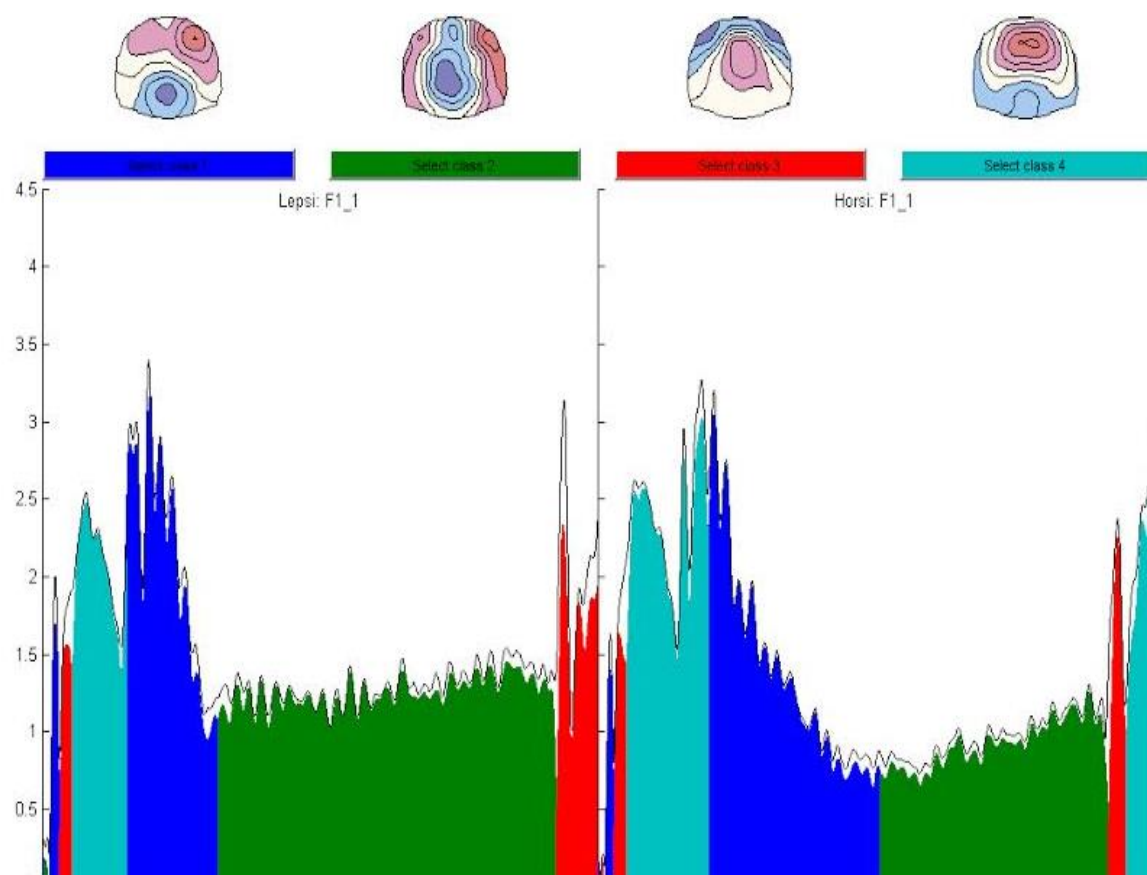
3 Výsledky práce

U oboch skupín sme postupne použitím oboch programov identifikovali segmenty, t.j. časové úseky so stabilnou topografiou (EEG mikrostavy). Tieto segmenty do istej miery korešpondujú so základnými kognitívnymi procesmi: percepciou cieľového podnetu, jeho uložením do krátkodobej pamäte, udržiavaním v pamäti počas prezentácie vizuálnej masky, percepciou testovacieho podnetu, opätovným vybavením cieľového podnetu z pamäti a odpoveďou.

Pre Cartool sme vybrali na základe výsledkov a kritérií segmentáciu na 4 mikrostavy (kde bolo odporúčané K-L kritérium najväčšie). Tieto 4 mikrostavy sme spätne namapovali na jednotlivých participantov. Výsledok spätného mapovania je zobrazený na obrázku 20. Z obrázka je zrejmé, že prvý a posledný participant sa výrazne líšil v celom priebehu mikrostavov. Vysoká interindividuálna variabilita bola pozorovaná aj u ostatných jedincov. Medzi skupinami sme nenašli štatisticky významné rozdiely v žiadnej z hodnotených charakteristík.

Na základe kritérií pre výber počtu mikrostavov v Ragu, bola ako najvhodnejšia vždy vyhodnotená tá segmentácia, ktorá mala najväčší počet mikrostavov. Takýto výber sme nemohli ako riešenie akceptovať a preto sme hľadali takú segmentáciu, ktorej interpretácia by sa javila ako biologicky plauzibilná. Takýmto prístupom sme vybrali segmentáciu pre 8 mikrostavov, kde kritérium priemernej korelácie dosiahlo plateau, čo dobre vidieť na obr. 27. Výsledná segmentácia pre 8 mikrostavov je zobrazená na obrázku 28. Mikrostav číslo 3 (zobrazený červenou) sa nachádza iba v skupine s vyšším skóre v úlohe a v skupine s nižším skóre nie je prítomný. Z kvantitatívnej analýzy však vyplynul rozdiel medzi skupinami v mikrostave číslo 6 a to hneď v troch charakteristikách: posledný výskyt mikrostavu, trvanie a plochu pod krivkou GFP ohraničenou dobou trvania mikrostavu.

Pri použití 4 mikrostavov môžeme kvalitatívne zhodnotiť, že skupiny sa navzájom líšia v priebehu GFP v rámci mikrostavu č. 1, pričom vidno u skupiny horších pomalší pokles GFP, teda pokles celkovej mozgovej aktivity, čo môže znamenať, že sa dlhšie snažili podnet si aktívne zapamätať, kdežto u skupiny lepších mohlo dôjsť k rýchlemu zapamätaniu, čomu by mohol odpovedať strmší pokles GFP v danom úseku. Tento interval kolísal v závislosti od atribútov použitých pri časovom doladzovaní (Obrázok 30). Tento výsledok sa objavil práve v čase, kedy by sa dala očakávať aktivita pamäťových procesov.



Obrázok 29: Výsledky segmentácie v programe Ragu pre 4 mikrostavy.

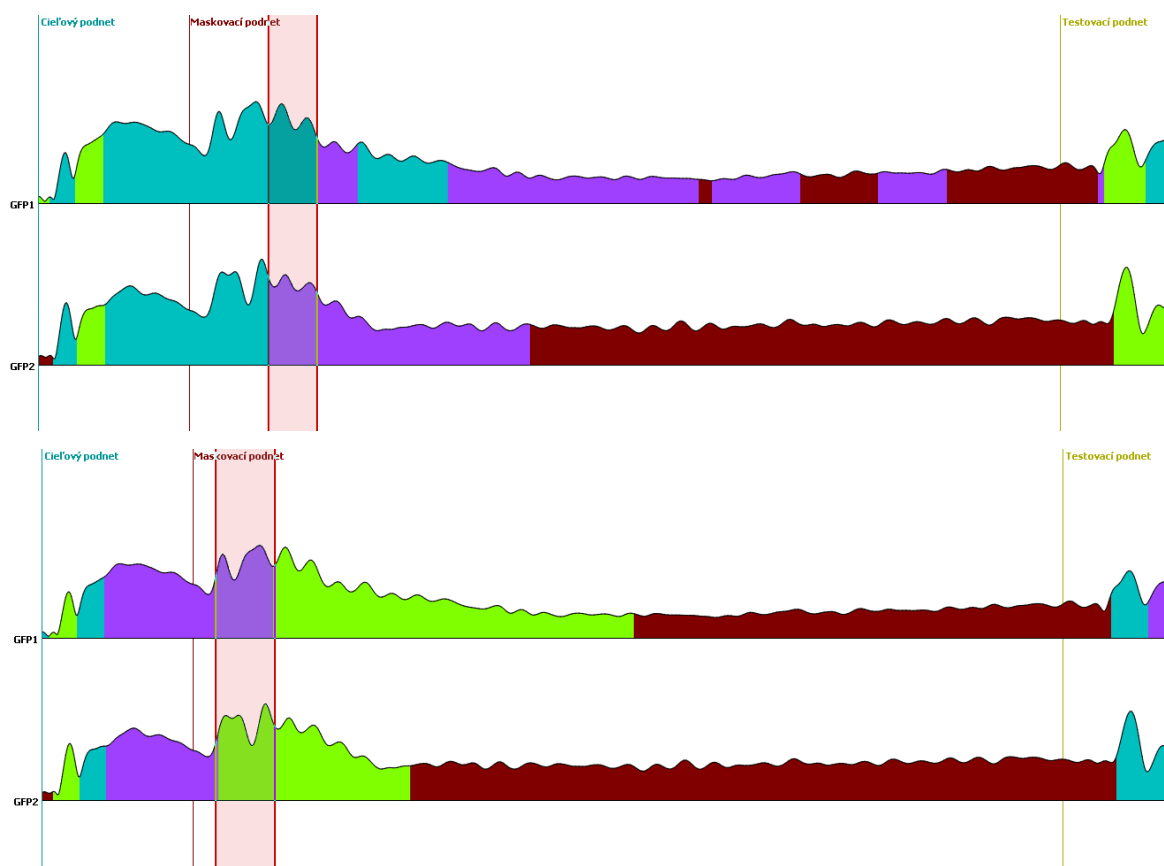
4 Diskusia

Cieľom tejto práce bolo naštudovať a pochopiť princípy analýzy EEG signálu metódou detekcie mikrostavov a pomocou tejto metódy analyzovať dáta získané pri úlohe, v ktorej je nutné uchovávať v pamäti vizuálny podnet po určitú dobu a následne ho porovnať s novo prezentovaným podnetom. Na základe úspešnosti v riešení tejto úlohy sme subjekty rozdelili na skupinu lepších a horších a snažili sme sa nájsť rozdiel medzi týmito skupinami v ich mozgovej aktivite vyhodnotenej pomocou analýzy mikrostavov. Na aplikáciu sme použili dva existujúce nástroje s implementovanou funkcionalitou umožňujúcou analýzu EEG mikrostavov: Cartool a Ragu.

Aplikovaním vyššie uvedeného prístupu môžeme zhodnotiť, že výsledky našej analýzy (pri aplikovaní určitých parametrov) naznačujú isté rozdiely skupiny participantov s vyšším a nižším výkonom v úlohe na udržanie podnetu v krátkodobej pamäti v časovom úseku krátko po zapamätaní daného podnetu a jeho nahradení vizuálnou maskou.

Oba tieto programy však vyhodnocujú iba kvantitatívne rozdiely vo vlastnostiach (čas nástupu, celková doba trvania, GFP a ďalšie) jednotlivých mikrostavov medzi skupinami alebo podmienkami. V prípade, ak sa určitý mikrostav pre jednu skupinu alebo podmienku nevyskytuje počas celej dĺžky analyzovaného časového úseku (čo je fyziologicky dokonca očakávaný stav), pomocou týchto nástrojov nie je možné dospieť ku kvantitatívnemu nálezu odlišnosti skupín. Takýto nález sme získali napríklad pri segmentácii na 8 mikrostavov v programe Ragu. Kvalitatívna analýza, teda v našom prípade zhodnotenie prítomnosti alebo neprítomnosti daného mikrostavu, sa javí ako vhodnejší a plauzibilnejší prístup.

Vysoká interindividuálna variabilita, pozorovaná pri spätnej projekcii v programe Cartool u väčšiny jedincov, môže byť dôvodom na nesignifikantné rozdiely medzi skupinami v žiadnej z hodnotených charakteristík. Výsledky spätnej projekcie sa vo väčšine štúdií autorov oboch programov nezobrazujú. Je možné, že toto zobrazenie by znížilo lákavosť použitia elegantne prezentovanej metódy. Na druhej strane, je možné, že nesignifikantné výsledky v našej práci sú zapríčinené malými fyziologickými rozdielmi medzi participantami rozdelenými do skupín len na základe relatívneho výkonu. Analýza mikrostavov pomocou programu Cartool preto môže byť vhodnejšia na detekciu rozdielov mozgovej aktivity medzi viac odlišnými skupinami (napríklad skupinou zdravých jedincov a skupinou pacientov s psychiatrickou určitou diagnózou).



Obrázok 30: Porovnanie segmentácie pre 4 mikrostavy s rozličným atribúti vyhladzovania. Ako hlavný rozdiel možno označiť vyznačené intervaly. Oba sa prekrývajú v čase 800 ms, čo je aj výsledok topografickej analýzy.

Za pozitívny nález považujeme získanie konzistentných výsledkov z oboch programov v prípade, ak pri boli nastavené rovnaké parametre. Jednak boli zhodné vzorové topografie (Fig. 11. Fig. 12), ale v prípade rovnakých parametrov aj hranice časových segmentov, v ktorých sa vyskytovali (Fig.12 a Fig. 13).

Ako nedostatok oboch programov sa dá hodnotiť to, že na výber správneho mikrostavového modelu bolo možné použiť viacero kritérií, ktoré sa ukázali ako arbitrárne a nekonzistentné. Zaujímavým pozorovaním bolo, že Cartool odporúčal čo najmenší počet mikrostavov, Ragu zase väčší. V našej analýze sme vybrali viacero mikrostavových modelov s počtom tried v rozmedzí 4 – 10 , nakoľko tento rozsah a počet mikrostavov sa podľa teórie najviac približuje fyziologickému chápaniu spracovania informácií (Michel et al., 2009). Pri použití štyroch mikrostavov bolo ešte možné u obidvoch skupín nájsť všetky výsledné druhy mikrostavov, no už pri piatich sa v jednej zo skupín nový mikrostav nevyskytoval. Tento trend sa objavoval, ba priam stupňoval (stúpaj aj počet mikrostavov, ktoré sa vyskytovali iba

v jednej skupine a v druhej sa nevyskytoval), aj pri stúpajúcom počte mikrostavov, pričom tieto mikrostavy sa objavovali najmä vo fáze uchovávaní podnetu, teda počas prezentácie maskovacieho podnetu. Pri stúpajúcom počte mikrostavov môže dôjsť ku strate kvantitatívnej informácie, ktorá sa odrazí v tom, že dve veľmi podobné mapy budú označené ako rozdielne, aj keď ich rozdiel je veľmi malý.

Vo fáze prezentácie referenčného a testovacieho podnetu boli segmenty veľmi podobné, významnejšie sa odlišovali iba v sile ich aktivácie. Zistili sme, že u lepších participantov možno badať vyššie hodnoty GFP ako u horších. Zároveň u horších participantov vidno dlhšie trvanie mikrostavov. To, že tieto stavy trvali v prvej skupine kratšie, zrejme umožnilo skoršie nastúpenie ďalšieho mikrostavu. Na jednej strane by to mohol byť stav oddychu, ktorý nastúpil po tom, čo si participant zapamätal podnet, ale taktiež mohlo ísť o fázu ďalšieho nevyhnutného jeho spracovania.

Po tento bod sa výsledky u oboch softvérov pomerne zhodovali. Ich naväčším rozdielom je až ďalší krok – štatistické vyhodnotenie. Pri štatistickej analýze v Cartoole je možné vyradiť subjekty, kde mikrostavy neboli nájdené. V Ragu je také niečo nemožné, čo však znamená, že nie je možné ani vypočítať štatistickú významnosť pre dané mikrostavy.

Konzistentnejšie nálezy sme očakávali od štatistickej analýzy výsledkov v rámci mapovania mikrostavov na individuálne subjekty. V tomto procese sa použité softvéry líšia najviac, čomu zodpovedali aj rozdielne výsledky. Nejednalo sa ani tak o kvantitatívne rozdiely ako o ich charakter, keďže kvôli chýbajúcim hodnotám nebolo možné výsledky vyhodnotiť.

Nedostatkom analýzy v Cartoole je tiež, že topografiu z evokovaných potenciálov, ktorú zatriedi, iba priradí k mikrostavu a jednotlivých participantov už hľadá iba tieto výsledné mikrostavy a neporovnáva už ich jednotlivé topografie navzájom, čím sa môže vnieť do analýzy a vyhodnotenia pomerne veľká chyba.

Ďalšou nevýhodou pre nás bolo to, že obidva programy sú postavené viacmenej na faktoriálny dizajn a my by sme ich radi aplikovali na pokus, kde sa očakáva regresný model. Je náročné používať randomizačnú štatistiku pre takýto dizajn, pretože ak randomizácia zamieša subjekty medzi skupinou lepších a horších subjektov, ktorí vykonávali úlohu pri rovnakých podmienkach, čo v prípade podobných skupín nemusí priniesť očakávaný výsledok, nakoľko všetci participant, si budú stále veľmi podobný aj keď budú medzi skupinami pomiešaní.

Zistili sme, že malou zmenou parametra sa môžu veľmi zmeniť výsledky, čo je prejavom

nekonzistentnej a teda nie veľmi vhodnej a robustnej metódy. To bola nevýhoda v programe Ragu, v ktorom bolo možné na ohodnotenie segmentácie použiť iba jediné kritériu, ktoré sa však neukázalo ako spoľahlivé. Naproti tomu Cartool ponúkal viacero kritérií na toto ohodnotenie, ale aj viac parametrov alebo funkcií, ktoré napomáhali vhodnejšiemu výsledku. Jednou z týchto funkcií bola sekvencializácia, ktorá vychádzala z predpokladu, že ak sa nejaký mikrostav v procese spracovania objaví viackrát, nie je to už ten istý mikrostav, ale nový. by mohla byť vhodným nástrojom, ktorý by pomohol rozdeliť priebeh tak, že by bolo možné hľadať korelačnú závislosť, medzi dĺžkami trvania, začiatkom, či koncom mikrostavu a výkonom participantov pri úlohe. To by zabránilo vzniku falošného dobrého výsledku, ak sa nejaký segment v jednej skupine objaví dvakrát a v jednej iba raz.

Nevyhnutným krokom je spojenie metód topografickej analýzy variancie a analýzy mikrostavov, ktoré spolu môžu povedať oveľa viac ako len jedna alebo druhá metóda samotná. Zatiaľ čo v prvom úseku (Obrázok 24 dole), kde bol identifikovaný signifikantnejší rozdiel je tento rozdiel výpovednejší, ťažšie možno usudzovať o druhom úseku, pretože je tam nižšia sila poľa, a teda aj väčšia citlivosť na zašumenie.

Slabinou randomizačnej štatistiky je práve to, že priradenie mikrostavov sa nedeje na individuálnej úrovni, preto aj keď sa nejaký mikrostav nenachádza v rozbore pre celú skupinu, mohol sa nachádzať v niektorých individuálnych priebehoch a táto informácia sa žiaľ stráca. Keďže dôsledne namerané dáta, ktoré boli aj dodatočne prefiltrované sľubovali nádejné výsledky a v porovnaní s inými štúdiami (Pegna et al. 1997; Cascio 2015) sme mali aj viac participantov, očakávali sme silnejší efekt, ktorý sa do istej miery prejavil, avšak kvôli spomínaným nedostatkom sa do štatistickej analýzy nedostali časové úseky, ktoré nás najviac zaujímali.

Vhodným ďalším krokom v rámci tejto metódy by bolo teda analyzovať iba úseky, ktoré boli významné z hľadiska topografickej analýzy variancie, pričom by sa zanedbali ostatné časové úseky a tak by sa obmedzilo kolísanie hraničných hodnôt mikrostavov ako nástup a posledný výskyt, ktoré považujeme za najdôležitejšie. Nezanedbateľnou analýzou by mohlo byť aj zahrnutie a špeciálne ošetrovanie fázy pred zobrazením cieľového podnetu, nakoľko stav mozgu a teda aj zodpovedajúci EEG mikrostav môže veľmi ovplyvniť spracovanie podnetu (Kondakor et al., 1997). Kvalitnejší vhlád do týchto procesov by nám mohla priniesť aj analýza zdrojov elektrických polí ako aj analýza zameraná na ich silu. Analýzu EEG však každopádne môžeme považovať za užitočný prostriedok na rozdelenie celkového procesu na jednotlivé podprocesy s konkrétnym vymedzením časov a zároveň na tvorbu hypotéz.

Zaujímavou možnosťou by ale bolo spojiť randomizačnú analýzu priradenia mikrostavov v Ragu s viacerými prvkami Cartoolu ako napr. sekvencializáciou alebo rôznymi kritériami na ohodnotenie segmentácie.

5 Záver

Výsledky našej práce poukazujú na nutnosť opatrného použitia metódy analýzy mikrostavov EEG. Dostupné existujúce nástroje umožňujúce túto analýzu sú veľmi citlivé na jemné zmeny v počiatočných parametroch. Vhodnosť ich použitia sa javí byť vyššia pri faktorovom dizajne s výrazne sa líšiacimi podmienkami alebo skupinami, ktoré sú analýzov porovnávané. Po aplikácii daných tejto metódy na naše dáta sa nám nájsť určité rozdiely v topografii a časových charakteristikách EEG mikrostavov, avšak vzhľadom k problémom spomenutým vyššie je nutné byť pri ich interpretácií opatrní.

Literatúra

- Atkinson, R.C.; Shiffrin, R.M. (1968). Chapter: Human memory: A proposed system and its control processes. In Spence, K.W.; Spence, J.T. *The psychology of learning and motivation* (Volume 2). New York: Academic Press. pp. 89–195.
- Baddeley, A.D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory?. In *Trends in Cognitive Science* 4: 417–423.
- Baddeley, A.D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47–89). New York: Academic Press.
- Brandeis D. & Lehmann D. (1989). Segments of ERP map series reveal landscape changes with visual attention and subjective contours. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 73:507-519.
- Breitmeyer, B. G., Ögmen, H. (2006). *Visual Masking: Time Slices Through Conscious and Unconscious Vision*. Oxford: Oxford University Press.
- Britz J., Landis T. & Michel C.M. (2008). Right parietal brain activity precedes perceptual alternation of bi-stable stimuli. *Cereb Cortex*.
- Brunet, D., Micah, Murray, M. and Michel, C. M. (2011). Spatiotemporal Analysis of Multichannel EEG: CARTOOL, Computational Intelligence and Neuroscience, vol. 2011, Article ID 813870, 15 pages, 2011.
- Buzsáki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33, 325–340.
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., et al. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386(6625), 604-608.
- Cooper, L. A. & Shepard, R. N. (1973). The time required to prepare for a rotated stimulus. *Memory and Cognition*, 1, 246-250.
- Cowan, N., Elliott, E. M., Saults, J. S., Morey, C. C., Mattox, S., Ismajatulina, A., et al. (2005). On the capacity of attention: Its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cognitive Psychology*, 51, 42-100.
- Dierks T., Jelic V., Julin P. et al. (1997). EEG-microstates in mild memory impairment and Alzheimer's disease: possible association with disturbed information processing. *Journal of Neural Transmission* 1997;104:483–495.
- Efron, R. (1970). The minimum duration of a perception. *Neuropsychologia*;8:57–63.

- Engel, A.K., and Fries, P. (2010). Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Curr. Opin. Neurobiol.* 20, 156-165.
- Fuster, J.M. and Jervey, J.P. (1982) Neuronal firing in the inferotemporal cortex of the monkey in a visual memory task. *J. Neurosci.* 2, 361–375
- Gegenfurtner, K. R., & Sperling, G. (1993). Information transfer in iconic memory experiments. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance*, 19(4), 845-866.
- Heil, M. (2002). The functional significance of ERP effects during mental rotation. *Psychophysiology*, 39, 535–545.
- Hughes, S.W., Lőrincz, M., Cope, D.W., Blethyn, K.L., Kékesi, K.A., Parri, H.R., Juhász, G., and Crunelli, V. (2004). Synchronized oscillations at alpha and theta frequencies in the lateral geniculate nucleus. *Neuron* 42, 253-68.
- International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology (1974) *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 37:521.
- Irwin, D. E. (1991). Information integration across saccadic eye movements. *Cognitive Psychology*, 23(3), 420-456.
- Kinoshita T., Michel C.M., Yagyu T., Lehmann D., Saito M. (1994). Diazepam and sulpiride effects on frequency domain EEG source localisations. *Neuropsychobiology*;30:126–131.
- Koenig T., Prichep L., Lehmann D. (2002) et al. Millisecond by millisecond, year by year: normative EEG microstates and developmental stages. *Neuroimage*; 16:41–48.
- Koenig T., Melie-García L. (2010) A method to determine the presence of event-related fields using randomization tests. *Brain Topography*, 23:233-242.
- Koenig T., Melie-Garcia L., Stein M., Strik W., Lehmann C. (2008) Establishing correlations of scalp field maps with other experimental variables using covariance analysis and resampling methods. *Clin Neurophysiol.* 119:1262-70.
- Koenig T., Melie-Garcia L. (2009) *Statistical Analysis of Multichannel Scalp Field Data*. In Michel, Koenig, Brandeis, Gianotti, Wackermann: *Electrical NeuroImaging*. Cambridge University Press
- Koenig, T., Stein, M., Grieder, M., & Kottlow, M. (2014). A tutorial on data-driven methods for statistically assessing ERP topographies. *Brain Topography*, 27(1), 72–83.
- Kondakor I., Lehmann D., Michel C.M., Brandeis D., Kochi K. & Koenig T. (1997) Prestimulus EEG microstates influence visual event-related potential microstates in field

- maps with 47 channels. *J Neural Transm Gen Sect* 104[2-3]:161-173.
- Lehmann D. (1971) Multichannel topography of human alpha EEG fields. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 31:439-449.
- Lehmann D. (1987) Principles of spatial analysis. In: A. Gevins and A. Remond (eds): *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 1: Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals. Elsevier, Amsterdam. [ISBN 0-444-80804-3]. pp. 309-354.
- Lehmann D. & Skrandies W (1980) Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 48:609-621. Lobaugh NJ, West R, McIntosh AR. Spatiotemporal analysis of experimental differences in event-related potential data with partial least squares. *Psychophysiology* 2001;38:517-530.
- Lehmann D. (1990) Brain electric microstates and cognition: the atoms of thought. In: E.R. John (ed): *Machinery of the Mind*. Birkhäuser, Boston. pp. 209-224.
- Lehmann D., Faber PL, Galderisi S et al. (2005) EEG microstate duration and syntax in acute, medication-naïve, first-episode schizophrenia: a multi-center study. *Psychiatry Research* ;138:141-156.
- Libet B. (1981). The experimental evidence of subjective referral of a sensory experience backward in time. *Philosophy and Science*;48:182-197.
- Lobaugh N.J., West R., McIntosh A.R. (2001). Spatiotemporal analysis of experimental differences in event-related potential data with partial least squares. *Psychophysiology* 2001;38:517-530.
- Luck S.J., Vogel E.K. (2013). Visual working memory capacity: from psychophysics and neurobiology to individual differences. *Trends Cogn Sci*. 2013; 17(8):391-400.
- Manly B.F.J. (2007) *Randomization. Bootstrap and Monte Carlo Methods in Biology*. Chapman & Hall, Boca Raton
- Michel C.M., Henggeler B & Lehmann D (1992) 42-channel potential map series to visual contrast and stereo stimuli: perceptual and cognitive event-related segments. *Int J Psychophysiol* 12:133-145.
- Michel, C.M, Koenig, T. and Brandeis, D. (2009). Electrical neuroimaging in the time domain developmental stages. *Neuroimage* 2002; 16:41-48.
- Mohr C., Michel C.M., Lantz G., Ortigue S., Viaud-Delmon I. & Landis T. (2005) Brain state-dependent functional hemispheric specialization in men but not in women. *Cereb*

Cortex 15:1451-1458.

- Müller T.J., Koenig T., Wackermann J., Kalus P, Fallgatter A, Strik W & Lehmann D (2005) Subsecond changes of global brain state in illusionary multistable motion perception. *J Neural Transm* 112:565-576.
- Murray M.M., Brunet D., Michel C.M. (2008). Topographic ERP analyses: a step-by-step tutorial review. *Brain Topography* 2008; 20:249–264.
- Nir, Y., Staba, R.J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V.V., Cirelli, C., Fried, I., and Tononi, G. (2011). Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron* 70, 153-169.
- Pessoa, L., Gutierrez, E., Bandettini, P. A., and Ungerleider, L. G. (2002). Neural correlates of visual working memory: fMRI amplitude predicts task performance. *Neuron* 35, 975–987.
- Pegna, A. J., Khateb, A., Spinelli, L., Seeck, M., Landis, T. and Michel, C. M. (1997), Unraveling the cerebral dynamics of mental imagery. In *Hum. Brain Mapp.*, 5: 410–421.
- Pfurtscheller, G., Neuper, C., and Krausz, G. (2000). Functional dissociation of lower and upper frequency mu rhythms in relation to voluntary limb movement. *Clin. Neurophysiol.* 111, 1873–1879.
- Rainer, G., Asaad, W. F., & Miller, E. K. (1998). Selective representation of relevant information by neurons in the primate prefrontal cortex. *Nature*, 393, 577-579.
- Raffone, A., & Wolters, G. (2001). A cortical mechanism for binding in visual working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13, 766-785.
- Riečanský, I., Tomova, L., Katina, S., Bauer, H., Fischmeister, F. P. S., & Lamm, C. (2013). Visual image retention does not contribute to modulation of event-related potentials by mental rotation. *Brain and Cognition*, 83(2), 163–170.
- Roux, F., Wibral, M., Mohr, H.M., Singer, W., and Uhlhaas, P.J. (2012). Gamma-band activity in human prefrontal cortex codes for the number of relevant items maintained in working memory. *J. Neurosci.* 32, 12411-12420.
- Sergent C., Dehaene S. (2004). Neural processes underlying conscious perception: experimental findings and a global neuronal workspace framework. *Journal of Physiology, Paris* 2004;98:374–384.
- Strelets V., Faber P.L., Golikova J. et al. (2003). Chronic schizophrenics with positive symptomatology have shortened EEG microstate durations. *Clinical Neurophysiology* ;114:2043–2050
- Tiihonen, J., Hari, R., Kajola, M., Karhu, J., Ahlfors, S., and Tissari, S. (1991).

- Magnetoencephalographic 10-Hz rhythm from the human auditory cortex. *Neurosci. Lett.* 129, 303–305.
- Vogel, E. K., Woodman, G. F., & Luck, S. J. (2001). Storage of features, conjunctions, and objects in visual working memory. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 27, 92-114.
- Vogel, E. K., Woodman, G. F., & Luck, S. J. (2006). The time course of consolidation in visual working memory. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 32, 1436-1451.
- Wackermann J., Lehmann D., Michel C.M. & Strik W.K. (1993) Adaptive segmentation of spontaneous EEG map series into spatially defined microstates. *Int J Psychophysiol* 14:269-283.
- Wirth M., Horn H., Koenig T., Razafimandimby A., Stein M., Mueller T., et al. (2008) The early context effect reflects activity in the temporo-prefrontal semantic system –evidence from electrical neuroimaging of abstract and concrete word reading. *Neuroimage*. 42:423-436.
- Woodman, G. F., Vogel, E. K., & Luck, S. J. (2001). Visual search remains efficient when visual working memory is full. *Psychological Science*, 12, 219-224.
- Xu, Y., & Chun, M. M. (2006). Dissociable neural mechanisms supporting visual short-term memory for objects. *Nature*, 440, 91-95.

Príloha – CD

K diplomovej práci prikladáme CD medium s nasledujúcimi údajmi

- inštalačný súbor pre program Cartool
- inštalačný súbor pre program Ragu
- zosnímané súradnice elektród
- výsledky pre program Cartool
- výsledky pre program Ragu
- elektronickú verziu diplomovej práce