Słuchowe potencjały korowe. Część I. Klasyfikacja oraz wybrane techniczne aspekty rejestracji odpowiedzi

Cortical Auditory Evoked Potentials. Part I. Classification and selected aspects of acquisition

Rafał Milner

Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Światowe Centrum Słuchu, Zakład Audiologii Eksperymentalnej, Warszawa/Kajetany

Adres autora: Rafał Milner, Światowe Centrum Słuchu, Zakład Audiologii Eksperymentalnej, ul. Mokra 17, Kajetany, 05-830 Nadarzyn, e-mail: r.milner@ifps.org.pl

Streszczenie

Słuchowe potencjały korowe (ang. *cortical auditory evoked potentials*, CAEP) to bioelektryczne odpowiedzi mózgu na bodźce akustyczne generowane w ośrodkach nerwowych znajdujących się na wyższych piętrach analizy informacji słuchowej. Jako metoda badawcza znajdują one coraz szersze zastosowanie kliniczne w wielu dziedzinach medycyny, w tym również w audiologii. Niniejsza I część artykułu zawiera przegląd spotykanych w literaturze klasyfikacji słuchowych potencjałów wywołanych, do których zaliczają się CAEP. W pracy zamieszczono również opis wybranych schematów stymulacji i rejestracji słuchowych potencjałów korowych, opisano rodzaje artefaktów najczęściej spotykanych w badaniach CAEP oraz przedstawiono różne rodzaje oraz sposoby oceny parametrów branych pod uwagę podczas oceny zmian słuchowych potencjałów korowych.

Słowa kluczowe: słuchowe potencjały korowe • klasyfikacja • schematy stymulacji i rejestracji • artefakty • parametry oceny

Abstract

Cortical auditory evoked potentials (CAEPs) are bioelectric brain responses to acoustic stimuli generated in nervous centers located on higher levels of analysis of auditory information. Therefore, CAEP assessment is becoming a popular study method in many fields of clinical medicine, including audiology. Following, 1st part of the paper provides an overview of classification of auditory evoked potentials – the group of bioelectrical responses in which the CAEPs are included. A review of selected stimulation procedures, characteristics of artifacts most commonly reported during cortical auditory evoked potentials recordings and description of CAEP parameters to be taken into account during the assessment of CAEPs changes are also provided.

Key words: cortical auditory evoked potentials • classification • stimulation and acquisition paradigms • artifacts • assessment parameters

Wprowadzenie

Słuchowe potencjały korowe (ang. *cortical auditory evoked potentials*, CAEP) to jedna z grup odpowiedzi zaliczanych do słuchowych potencjałów wywołanych. W przeciwieństwie do pozostałych grup odpowiedzi stanowią one bioelektryczny marker odpowiedzi mózgu, generowanych w ośrodkach nerwowych znajdujących się na wyższych piętrach analizy informacji słuchowej, głównie w korze mózgu [1,2].

Analiza kolejnych komponentów CAEP stanowi od lat przedmiot zainteresowania naukowców różnych dyscyplin próbujących poznać mechanizmy i funkcjonowanie pięter układu nerwowego zaangażowanych w złożone procesy opracowania informacji słuchowej [2]. Z udziałem pacjentów z różnymi zaburzeniami i dysfunkcjami przetwarzania

bodźców dźwiękowych prowadzone są od lat badania, w których oceniając zmiany parametrów poszczególnych komponentów słuchowych potencjałów korowych, CAEP próbuje się wykorzystać w diagnostyce klinicznej. Za pomocą badań CAEP oceniane są także postępy i efektywność różnego rodzaju form terapii, metod rehabilitacji czy weryfikowane korzyści z zastosowania określonych urządzeń wspomagających procesy słyszenia [2]. Badania te są niekiedy dość złożone, wykorzystują różne specyficzne schematy stymulacji i wymagają rozwiązania różnego rodzaju problemów natury technicznej.

Cel

Niniejsza I część publikacji zawiera przegląd najczęściej spotykanych w literaturze klasyfikacji słuchowych

potencjałów korowych. W tej części pracy zamieszczono również krótki opis wybranych technik stymulacji wykorzystywanych podczas rejestracji CAEP. Opisane zostały także wybrane istotne aspekty techniczne związane z rejestracją słuchowych potencjałów korowych, w tym podstawowe schematy stymulacji stosowane w badaniach CAEP, rodzaje artefaktów oraz parametry najczęściej brane pod uwagę podczas oceny zmian CAEP. Powyższe informacje mogą okazać się przydatne zarówno do planowania badań naukowych, jak i tworzenia własnych protokołów diagnostycznych stosowanych klinicznie.

Słuchowe potencjały korowe – klasyfikacja

Obecnie dostępnych jest kilka klasyfikacji słuchowych potencjałów wywołanych, w tym potencjałów korowych. Kryteria tych klasyfikacji dotyczą na przykład latencji, z jaką rejestruje się poszczególne odpowiedzi, miejsca generacji poszczególnych komponentów CAEP czy też wpływu różnych czynników na słuchowe potencjały korowe.

Biorąc pod uwagę to ostatnie kryterium, słuchowe potencjały korowe dzielimy na dwie duże grupy:

- sensoryczne składowe wywołane (ang. *sensory evoked potentials*, SEP), zwane również egzogennymi (ang. *exogenous potentials*). Składowe te charakteryzują się przede wszystkim istotną zależnością od czynników zewnętrznych (egzogennych), takich jak na przykład fizyczne parametry bodźca wywołującego odpowiedź. Uwaga czy stan osoby badanej nie mają lub mają niewielki wpływ na odpowiedzi sensoryczne. Składowe te występują bowiem obligatoryjnie w odpowiedzi wywołanej, w zasadzie już w momencie prezentacji bodźca. Uważa się zatem, że stanowią one reakcję czuciową mózgu na odbieraną stymulację akustyczną. Są również bioelektrycznym markerem odpowiedzi neuronalnych generowanych na kolejnych piętrach drogi słuchowej;
- składowe związane ze zdarzeniem (ang. *event-related potentials*, ERPs). Jak sama nazwa wskazuje, pojawiają się w odpowiedzi wywołanej w reakcji na zdarzenie, które może mieć różną postać. Są one rejestrowane na przykład w odpowiedzi na pojedyncze tony pojawiające się w serii innych bodźców czy też mogą być wyzwalane w odpowiedzi na serię 1000 Hz tonów zmieniających się w tony 2000 Hz, która to zmiana odbierana jest również jako pojedyncze zdarzenie. Składowe związane ze zdarzeniem mogą pojawiać się także w reakcji na brak bodźca czy w odpowiedzi na świadomą detekcję zmiany w jakiejś istotnej cesze bodźca lub bodźców [1]. Uważa się zatem, że potencjały związane ze zdarzeniem są reprezentantem procesu(-ów) przetwarzania percepcyjnego lub poznawczego, mającego miejsce po sensorycznym opracowaniu odbieranego bodźca akustycznego. Stanowią marker aktywnego, często zależnego od uwagi, procesu neuronalnego związanego z analizą specyficznego zdarzenia akustycznego. Na składowe związane ze zdarzeniem mają istotny wpływ tzw. czynniki endogenne – niezwiązane bezpośrednio z samym bodźcem wywołującym odpowiedź mózgową, lecz na przykład z pacjentem, dlatego też fale te bardzo często nazywa się również składowymi endogennymi (ang. *endogenous potentials*) [1–3].

W grupie słuchowych potencjałów korowych znajdują się co prawda komponenty wykazujące cechy sensorycznych

składowych wywołanych, większość z załamek (zwłaszcza z latencją powyżej 300 ms) zalicza się jednak do grupy składowych wywołanych związanych ze zdarzeniem.

Podając klasyfikację potencjałów wywołanych, trzeba podkreślić, że nie jest możliwe ustalenie sztywnej granicy oddzielającej egzogenne i endogenne składowe tych odpowiedzi [4]. Wszystkie słuchowe potencjały korowe generowane są bowiem w mózgu, a więc niejako z natury są endogenne. Z drugiej strony żadna z odpowiedzi korowych nie jest całkowicie endogenna, ponieważ w pewnym (mniejszym lub większym) stopniu zawsze zależy od sensorycznej informacji docierającej do układu słuchowego. Z kolei niektóre ze składowych egzogennych podlegają różnego rodzaju wpływom procesów endogennych. Dobrym przykładem jest fala N1 (szczegółowy opis w II części pracy) zaliczana do słuchowych potencjałów korowych i generalnie opisywana jako składowa egzogenna, która w pewnym stopniu zależy od procesu endogennego, jakim jest uwaga. Z drugiej strony można podać również przykład fali niezgodności – MMN (opis w II części pracy) zaliczanej (przede wszystkim z powodu latencji odpowiedzi) do składowych endogennych, która w dużym stopniu zależy od fizycznej charakterystyki bodźców wywołujących odpowiedź [1].

Oprócz przedstawionej powyżej klasyfikacji słuchowych potencjałów wywołanych, w zależności od czynnika grupującego, istnieją również inne sposoby podziału odpowiedzi. Dzieli się je m.in. w zależności od tego, po jakim czasie po prezentacji bodźca akustycznego pojawiają się one w odpowiedzi wywołanej. Wyróżniamy:

- pierwsze potencjały wywołane (ang. *first potentials*) – pojawiające się z latencją od 0 do 5 ms,
- szybkie potencjały wywołane (ang. *fast potentials*) – z latencją od 2 do 20 ms po prezentacji bodźca,
- średnie potencjały wywołane (ang. *middle potentials*) – z latencją od 10 do 100 ms,
- wolne potencjały wywołane (ang. *slow potentials*) – z latencją od 50 do 300 ms,
- późne potencjały wywołane (ang. *late potentials*) – z latencją od 150 do 1000 ms [1].

Słuchowe potencjały korowe należą do podgrupy albo wolnych, albo późnych potencjałów wywołanych.

W innej klasyfikacji słuchowych potencjałów wywołanych pod uwagę bierze się miejsce ich generacji. Słuchowe potencjały wywołane są bowiem wyrazem odpowiedzi neuronalnych generowanych w kolejnych odcinkach drogi słuchowej, począwszy od ucha wewnętrznego, poprzez kolejne podkorowe piętra przetwarzania informacji akustycznej (jak nerw słuchowy, jądra podkorowe), aż po ośrodki w korze mózgu związane wyłącznie z przetwarzaniem bodźców słuchowych lub wyspecjalizowanych w przetwarzaniu oprócz słuchowych również bodźców innych modalności [5]. Biorąc pod uwagę to kryterium, słuchowe potencjały wywołane możemy podzielić na:

- potencjały ślimakowe i generowane w nerwie słuchowym. Do potencjałów tych zaliczamy na przykład: potencjały mikrofoniczne ślimaka ucha wewnętrznego (ang. *cochlear microphonic potentials*), potencjały generowane we włóknach nerwu słuchowego (ang. *compound action potentials*, CAP) czy też falę I i II słuchowych

Rycina 1. Schematy: standardowej procedury *oddball* (A) oraz kilku wybranych jej wariantów: *passive oddball* (B), *active oddball* (C), *novelty oddball* (D). Na rycinie umieszczono również schemat procedury do rejestracji potencjałów semantycznych (E)

Figure 1. Schematic diagram of standard *oddball* paradigm (A) and its several selected variants: *passive oddball* (B), *active oddball* (C) and *novelty oddball* (D) paradigms. Schema of semantic potentials paradigm (E) is also included

potencjałów wywołanych pnia mózgu (ang. *auditory brainstem potentials*, ABR),

- potencjały generowane w pniu mózgu: np. fala III, IV i V słuchowych potencjałów wywołanych pnia mózgu – ABR,
- potencjały generowane w wejściowych polach kory słuchowej – np. fale Na, Pa i Nb,
- potencjały wywołane generowane w korze mózgowej, a także poza korą słuchową – np. fala P3a, P3b [1].

Wszystkie słuchowe potencjały korowe zalicza się do ostatnich z wymienionych grup.

Techniczne podstawy rejestracji słuchowych potencjałów korowych

Podstawowe schematy stymulacji i rejestracji stosowane w badaniach słuchowych potencjałów korowych

Rejestracja słuchowych potencjałów korowych wymaga z reguły specjalnych i często dosyć złożonych schematów badawczych oraz technik stymulacji. Najprostsza i jednocześnie najczęściej wykorzystywana metoda określana jest po polsku jako metoda tzw. dziwnej piłki (ang. *oddball*). Istnieje wiele wariantów procedury *oddball*. Większość z nich polega na prezentacji osobie badanej minimum dwóch rodzajów zdarzeń. W najprostszej formie mogą nimi być dwa różne bodźce dźwiękowe, np. tony różniące się częstotliwością (rycina 1A). Niekiedy prezentowany jest jednak ten sam bodziec, z tym że na przykład z różną głośnością, w konsekwencji czego osoba badana odbiera prezentowane bodźce jako różne

zdarzenia. Czasami prezentuje się również sekwencję tego samego bodźca, drugim zdarzeniem jest zaś brak któregoś z bodźców, który w losowy sposób „wypada” z prezentowanej sekwencji [6]. W klasycznym schemacie prezentacji bodźców zgodnie z techniką *oddball* jedno ze zdarzeń pojawia się z reguły częściej, z prawdopodobieństwem najczęściej w granicach 0,8–0,95. Zdarzenie to nazywa się bodźcem „standard”. Drugie ze zdarzeń występuje zaś rzadziej, z reguły z prawdopodobieństwem 0,2–0,5, i określane jest jako bodziec „dewiant” (rycina 1A). Zarówno bodźce „standard”, jak i bodźce „dewiant” prezentowane są na ogół w pseudolosowej sekwencji. Procedura *oddball* może też różnić się w zależności od tego, jak osoba, u której rejestrowane są słuchowe potencjały korowe, reaguje na prezentowaną sekwencję. Wyróżnia się tzw. technikę *passive* oraz *active oddball* (rycina 1B, C). Jeżeli badany ma za zadanie całkowicie ignorować prezentowane bodźce, mamy wówczas do czynienia z techniką *passive oddball*. Jest ona stosowana na przykład podczas rejestracji fali niezgodności MMN (ang. *mismatch negativity*; szczegółowy opis w II części pracy). Podczas wykonywania rejestracji potencjałów badany ogląda na przykład film wideo lub czyta gazetę, aby przekierować uwagę gdzie indziej (rycina 1B). Z kolei w wersji *active oddball* osoba badana aktywnie uczestniczy w rejestracji i ma za zadanie zwracać uwagę na rzadziej pojawiające się bodźce „dewiant”. Tak jest na przykład podczas rejestracji fali P3 (opis w II części pracy), kiedy badani albo naciskają przycisk w odpowiedzi na bodziec „dewiant”, albo aktywnie liczą zaprezentowane bodźce tego typu (rycina 1C). Potencjały wywołane zarejestrowane w odpowiedzi na bodźce „standard” oraz „dewiant” są następnie uśredniane w oddzielnych buforach (jeśli rejestracja odbywa się

Rycina 2. Sygnał EEG zarejestrowany u osoby zdrowej z 19 odprowadzeń, nieskorygowany (A) oraz skorygowany za pomocą analizy składowych niezależnych (ICA) (B). Żółtą elipsą oznaczono redukowane artefakty oczne widoczne wyraźnie przede wszystkim w odprowadzeniach czołowych

Figure 2. Raw (A) and independent component analysis (ICA) corrected EEG signal (B) recorded from 19 electrodes in healthy subject. Yellow ellipse indicates eye movement artifacts, reduced by means of the ICA analysis, mostly visible in frontal recordings

on-line) lub odpowiedzi na każdy rodzaj bodźca są programowo odseparowywane po zakończeniu rejestracji (rejestracja off-line). W klasycznym badaniu potencjały uzyskane w odpowiedzi na bodźce „dewiant” są następnie porównywane z potencjałami zarejestrowanymi jako odpowiedź na bodźce „standard” [7].

Oprócz opisanej powyżej prostej techniki *oddball*, schematy stymulacji i późniejsze analizy wykorzystywane w rejestracji odpowiedzi korowych mogą być bardziej złożone. Bodźce użyte podczas stymulacji mogą różnić się w jednym lub więcej wymiarach. Na przykład w schemacie stymulacji dość często stosuje się więcej niż jeden bodziec „dewiant”. Tego typu schemat jest wykorzystywany chociażby podczas rejestracji fali MMN [8–10]. Można wówczas wyznaczyć odpowiedź mózgu zależną od stopnia różnicy w zakresie danej cechy pomiędzy prezentowanymi różnymi bodźcami „dewiant” a bodźcem „standard”. Inny wariant procedury *oddball* stosowany jest z kolei podczas rejestracji fali P3a (jednej ze składowych potencjału P300) (opis w II części artykułu). Polega on na umieszczeniu w prezentowanej sekwencji tzw. bodźców „nowych” (ang. *novelty stimuli*). Bodźcem „nowym” może być na przykład odgłos szczekania psa (rycina 1D). Dzięki tak skonstruowanej procedurze można zarejestrować różne odpowiedzi na każdy z włączonych do schematu bodźców – zarówno na bodziec „dewiant”, jak i bodziec „nowy” [11]. Czasami jednak schemat stymulacji nie polega wyłącznie na prezentacji bodźców podawanych w sposób losowy, lecz skonstruowany jest tak, że podawane są nie bodźce proste, takie jak tony, tylko bardziej złożone stymulacje – na przykład słowa powiązane ze sobą kontekstem, które po złożeniu tworzą zdania (rycina 1E). Tak jest chociażby w procedurze stymulacji wykorzystywanej do rejestracji komponentu semantycznego N400 (opis w II części artykułu). Komputer analizujący odpowiedzi rejestruje, śledzi i analizuje potencjały wyzwalane przez każde lub wybrane (z reguły ostatnie) słowo oraz/lub monitoruje odpowiedzi behawioralne udzielane przez osoby badane w reakcji na te stymulacje [12].

Podstawowe rodzaje artefaktów spotykanych podczas rejestracji słuchowych potencjałów korowych oraz sposoby usuwania ich wpływu na zapisywane odpowiedzi

Głównym problemem spotykanym podczas rejestracji elektrofizjologicznych, w tym w badaniach słuchowych potencjałów korowych, są różnego rodzaju zakłócenia – artefakty rejestrowane w sygnale EEG, które nie mają pochodzenia mózgowego. Tego typu zakłócenia stanowią na przykład tzw. artefakty oczne, spotykane praktycznie w każdym badaniu CAEP. Są to zmiany napięcia widoczne w sygnale EEG powstające pod wpływem ruchu gałek ocznych, które będąc naładowane elektrycznie, zaburzają pole elektryczne otaczające oczy oraz głowę. Zmiana ta jest rejestrowana przez większość umieszczonych na powierzchni głowy elektrod EEG, a z racji bliskości oczu i elektrod czołowych najbardziej widoczna jest we frontalnych odprowadzeniach (rycina 2A) [13]. Artefakty oczne mają z reguły bardzo dużą amplitudę, w związku czym bardzo skutecznie „maskują” właściwe odpowiedzi mózgowie, których uzyskanie jest celem rejestracji [14].

Istnieje kilka sposobów radzenia sobie z zakłóceniami w sygnale EEG pochodzącymi z ruchu oczu. Każdy z nich wymaga jednego lub dwóch dodatkowych kanałów EEG, które służą do rejestracji tzw. elektrookulogramu (ang. *electrooculogram*, EOG). W najprostszej konfiguracji elektrody do monitoringu EOG umieszcza się powyżej i poniżej jednego bądź drugiego oka (rejestracja mrugania i pionowych ruchów oczu). Elektrody wpięte w drugi kanał EEG do monitoringu poziomych ruchów oczu umieszcza się zaś po bokach oczodołów, w połowie ich długości. Po zakończeniu rejestracji fragmenty sygnału EEG zawierające artefakty, które oznacza się na podstawie zmian widocznych przede wszystkim w kanałach EOG, usuwa się z zapisu. Jak wiadomo, właściwe odpowiedzi mózgowie (potencjały wywołane) uzyskuje się, uśredniając sygnał EEG związany czasowo z bodźcami wywołującymi odpowiedzi [7].

Usuwać fragmenty zapisu zawierające artefakty EOG, eliminuje się zatem te próby, które były „zanieczyszczone” artefaktami [14].

Niestety czasami liczba wygenerowanych artefaktów jest tak duża, że po odrzuceniu „zanieczyszczonych” fragmentów sygnału pozostaje niewiele prób do uśrednienia. W celu uniknięcia takiej sytuacji zaleca się osobom badanym ograniczenie ruchów oczu i mrugania podczas rejestracji. Może to być trudne dla niektórych osób (szczególnie dzieci), zwłaszcza gdy rejestracja jest długa. Tego typu zachowanie może również odciągać uwagę osoby badanej od bodźców lub zadania wykonywanego w trakcie rejestracji potencjałów. W konsekwencji może to wpływać na jakość uzyskiwanych odpowiedzi [14,15].

Alternatywną metodą pozwalającą wyeliminować artefakty EOG stają się więc coraz częściej różnego rodzaju techniki, które polegają nie na odrzucaniu artefaktów (ang. *artifact rejection*), lecz na zarejestrowaniu nie pochodzących z mózgu sygnałów, a następnie ich skorygowaniu na przykład poprzez matematyczne odjęcie artefaktów z sygnału EEG (ang. *artifact correction*) [16–19]. Chociaż tego typu podejście nie jest zawsze możliwe z racji ograniczeń sprzętowych i programowych, bardziej zaawansowane systemy rejestracji i analizy sygnału stają się jednak coraz dostępnejsze. Pozwalają one również na rejestrację słuchowych potencjałów korowych przy użyciu wielu kanałów EEG, co znacznie ułatwia, a czasami jest wręcz konieczne, aby zastosować daną matematyczną technikę korekcji. Tego typu techniką jest na przykład preferowana przez niektóre środowiska naukowców metoda analizy sygnału oparta na tzw. składowych niezależnych (ang. *independent component analysis* – ICA) [20,21]. Metoda ta – ogólnie mówiąc – zakłada, że zmiany w sygnale EEG związane z ruchem oczu (artefakty EOG) są niezależne w czasie od mózgowych aktywności bioelektrycznych związanych z przetwarzaniem bodźców reprezentowanych w elektroencefalogramie przez potencjały wywołane. Wszelkie zmiany w sygnale EEG, w tym także te związane z ruchem oczu, opiswane są w postaci tzw. składowych niezależnych – komponentów, które – można powiedzieć – „tłumaczą” matematycznie aktywności zawarte w sygnale EEG. Wyekstrahowane składowe związane z ruchem oczu po zidentyfikowaniu są następnie odejmowane od pozostałych składowych reprezentujących całą pozostałą aktywność bioelektryczną mózgu. Tego typu zabieg pozwala na bardzo skuteczne „oczyszczenie” sygnału EEG z artefaktów ocznych. Korekcja artefaktów EOG za pomocą ICA, chociaż na „pierwszy rzut oka” daje doskonałe efekty (rycyna 2B), budzi wśród niektórych ekspertów wiele zastrzeżeń. Dotyczą one między innymi wpływu korekcji ICA na fazę rejestrowanych sygnałów [22], jak również tego, iż w praktyce nie zawsze spełnione są założenia, jakie leżą u podłoża tej analizy, takie jak chociażby niezależność separowanych i odejmowanych sygnałów [7].

Eliminując z sygnału EEG niepotrzebne aktywności, trzeba więc przed wykorzystaniem określonej metody usuwania artefaktów mieć świadomość zalet i wad, jakie niesie ze sobą jej zastosowanie. Wydawać się to może archaicznym podejściem, ale niekiedy nieocenione pozostaje doświadczenie osoby analizującej zapis EEG. Przykładem może być prosta zależność, której świadomy jest każdy

Rycina 3. (A) Przykłady dwóch rodzajów artefaktów w sygnale EEG: 1) tzw. wolnego artefaktu (ang. *slow voltage shift*) wywołanego nieprawidłowym kontaktem między elektrodą rejestrującą a skórą głowy osoby badanej oraz 2) tzw. *blocking artifact* związanego z wysyceniem wzmacniacza EEG; (B) inny przykład *blocking artifact*. Artefakt ten przyjmuje z reguły formę płaskiej linii lub niekiedy tworzy wzorec wzajemnie przeplatających się okresów, kiedy napięcie jest przez pewien okres stałe lub zmienia się z powodu odbieranego szumu elektromagnetycznego. Zapis może wtedy przyjmować naprzemiennie „wypląszczoną” i „niewypląszczoną” formę. Przykłady artefaktów widocznych na Rycinie 3 A i B zaczerpnięto ze strony: http://erpinfo.org/erplab/erplab-documentation/manual/Artifact_Detection.html

Figure 3. (A) Slow voltage shift and blocking artifacts in EEG signal usually caused by inadequate contact between the active electrode and subject's skin or by amplifier saturation respectively. (B) another example of blocking artifact. This artifact has generally flat line form (see figure 3A) but sometimes can form pattern of mutually interweaving periods when the voltage of recordings is constant or varies because of the surrounding electromagnetic noise. The recording may then take a “flattened” and “non-flattened” form. Both artifacts included in the Figure 3A and Figure 3B were derived from the following website: http://erpinfo.org/erplab/erplab-documentation/manual/Artifact_Detection.html

praktykujący przez pewien czas w badaniach CAEP. Polega ona na tym, iż zakłócenia generowane przez ruch oczu mają – z racji bliskości gałek ocznych – znacznie większą amplitudę w przednich niż tylnych odprowadzeniach [13]. Znajomość tego faktu może niekiedy bardzo pomóc ocenić wykonany zapis i zdecydować o odrzuceniu tych, a nie innych fragmentów sygnału zakłóconych artefaktami ocznymi.

Innym rodzajem zakłóceń spotykanym w badaniach elektrofizjologicznych, w tym także rejestracjach potencjałów korowych, są bardzo wolne (charakteryzujące się bardzo niską częstotliwością) zmiany napięcia w sygnale EEG (ang. *slow voltage shifts*). Uważa się, że zmiany te generowane są poprzez niestabilną i zmieniającą się w trakcie badania impedancję elektrod i/lub skóry głowy osoby badanej (rycyna 3A). Zmiana impedancji może wynikać z różnych czynników, na przykład ze zwiększonej potliwości skóry pacjenta [7]. Ważnym i często pomijanym zabiegiem, który skutecznie eliminuje artefakty niskoczęstotliwościowe, jest więc odpowiednie przygotowanie miejsc na głowie, w których mocowane będą elektrody. Istotne jest również utrzymanie w miarę niskiej, ale komfortowej

Rycina 4. Fragment zapisu EEG z synchronicznymi falami alfa o częstotliwości około 10 Hz (zaznaczone żółtą elipsą) wyróżniającymi się na tle rejestrowanej czynności bioelektrycznej, widocznymi najwyraźniej w tylnych (potylicznych) odprowadzeniach

Figure 4. Synchronous alpha waves artifact of about 10Hz (yellow ellipse) stands out against the acquired EEG most prominently in rear (occipital) recordings

temperatury oraz niezbyt wysokiej wilgotności powietrza w pomieszczeniu, gdzie prowadzone jest badanie. Artefakty w postaci wolnych zmian napięcia mogą powstawać także pod wpływem ruchu osoby badanej, powodujące go minimalne zmiany położenia elektrod na głowie [7]. Tego typu przesunięcia elektrod wywołują również zmiany impedancji. Istotnym praktycznym aspektem badań jest więc zapewnienie osobie badanej komfortowego miejsca do siedzenia w trakcie przeprowadzania badania. Dobrze, jeśli badany nie ma możliwości oparcia głowy np. o zagłówek fotela. Pocieranie głową o fotel może bowiem również przesuwając elektrody rejestrujące i generować wolne zmiany potencjału. W celu zapewnienia komfortu czasami zastosować można specjalną podpórkę pod brodę, która redukuje niepotrzebne ruchy głowy. Jeżeli artefaktów w postaci wolnych zmian napięcia nie można wyeliminować żadnym z opisanych powyżej sposobów, stosuje się wówczas tzw. filtry górnoprzepustowe (ang. *high-pass filters*), które skutecznie odcinają bardzo niskie częstotliwości w sygnale EEG i umożliwiają wyeliminowanie wolnozmiennych artefaktów [7].

Podczas rejestracji słuchowych potencjałów korowych może również dojść do tzw. wysycenia się wzmacniacza EEG (ang. *amplifier saturation*). Tego typu zjawisko wywoływane jest najczęściej przez opisywane powyżej zmiany napięcia w sygnale EEG charakteryzujące się dużą amplitudą i niską częstotliwością. Wysycenie się wzmacniacza EEG widoczne jest z reguły w postaci rejestrowanego przez pewien czas płaskiego zapisu (ang. *bloking*), widocznego we wszystkich rejestrujących elektrodach (rycina 3A). Artefakt związany z wysyceniem można zredukować poprzez zmniejszenie wzmocnienia wzmacniacza (ang. *gain*), które aktualnie jest wykorzystywane, aby wzmocnić odbierany sygnał EEG. Fragmenty sygnału z potencjałami wywołanymi, które „zanieczyszczone” zostały już przez artefakt, można też łatwo wyeliminować programowo, ustawiając parametry tak, aby do uśrednienia nie były włączane te

fragmenty zapisu, w których poziom (amplituda) sygnału EEG był tuż powyżej wartości, przy której doszło do wysycenia wzmacniacza [7].

W momencie, kiedy rejestracje słuchowych potencjałów korowych prowadzone są przez dłuższy czas, w sygnale EEG mogą zacząć pojawiać się synchroniczne fale o częstotliwości ok. 10 Hz – tzw. fale alfa (ang. *alpha waves*). Są one najbardziej widoczne w tylnych potylicznych odprowadzeniach i pojawiają się z reguły wówczas, gdy osoba badana jest zmęczona (rycina 4) [23]. Najprostszym sposobem na uniknięcie tego typu niepożądanych elementów w zapisie EEG jest wykonywanie rejestracji potencjałów wywołanych u osób wypoczętych i w dobrej kondycji fizycznej. Niestety, niektóre osoby charakteryzują się występowaniem i generowaniem fal alfa o dużej amplitudzie nawet wtedy, gdy są czujne. Ponadto fale alfa mogą stać się problematyczne, gdy wykorzystywany schemat stymulacji polega na prezentacji bodźców w jednostajnym tempie. Częstotliwość, z jaką aktywują się struktury odpowiedzialne za generację fal alfa, zaczyna się bowiem niejako „dostosowywać” do zadanego tempa stymulacji. Fale alfa zaczynają synchronizować z prezentowanymi bodźcami, a tym samym w mniejszym stopniu ulegają wyeliminowaniu w trakcie procedury uśredniania potencjałów wywołanych. Chcąc uniknąć tego dość kłopotliwego artefaktu, należy pamiętać, aby podczas projektowania schematu stymulacji uwzględnić tzw. *jitter* – czyli nie stały, tylko losowy (± 50 ms) odstęp pomiędzy kolejnymi bodźcami [7].

W badaniach elektrofizjologicznych, w tym w rejestracjach słuchowych potencjałów korowych, artefaktami bardzo często pojawiającymi się w zapisie są również tzw. artefakty mięśniowe (ang. *muscle artifacts*). W sygnale EEG zmiany te charakteryzują się dosyć wysoką częstotliwością, a ich źródłem jest – jak sama nazwa wskazuje – aktywność różnego rodzaju mięśni: mimicznych, znajdujących się wokół gałek ocznych czy odpowiedzialnych za ruchy szczęki

Rycina 5. Fragment zapisu EEG z artefaktem mięśniowym widocznym wyraźnie w odprowadzeniach skroniowych (T3,T4); bardziej po prawej stronie (T4)

Figure 5. Muscle artifact clearly visible in EEG signal in temporal (T3, T4) and especially in right hemisphere (T4) recordings

i zuchwy (rycina 5). Mięśnie te zlokalizowane są głównie w pobliżu elektrod czołowych oraz skroniowych, dlatego też artefakty mięśniowe są najbardziej widoczne w tych odprowadzeniach. Istnieje kilka sposobów, aby wyeliminować niepożądaną aktywność w sygnale EEG związaną z aktywnością mięśni. Najprostszym sposobem jest zastosowanie filtra dolnoprzepustowego (ang. *low pass filter*), który będzie skutecznie eliminował z sygnału EEG wysokie częstotliwości. Innym, mniej technicznym sposobem wyeliminowania artefaktów mięśniowych jest próba do osoby badanej, aby rozluźniła mięśnie czoła, karku czy szczęk znajdujące się blisko elektrod rejestrujących sygnał EEG. Pewnym udogodnieniem mogą okazać się także specjalne podpórki na czoło czy pod brodą, umożliwiające relaksację niewolnych mięśni. Jeżeli chodzi o samą analizę odpowiedzi wywołanych, to nie zawsze jest konieczne wyłączenie z procesu uśrednienia prób czy fragmentów zapisu „zanieczyszczonych” artefaktami mięśniowymi, przy założeniu, że przedsięwzięte zostały wszelkie środki służące wyeliminowaniu tych artefaktów. Gdy artefakty mięśniowe są jednak zbyt duże i stanowią problem, rozwiązaniem może być wykonanie tzw. analizy Fouriera na każdym z fragmentów zapisu zawierających odpowiedź wywołaną. Pozwala ona obliczyć moc poszczególnych częstotliwości w sygnale EEG i odrzucić z dalszej analizy te próbki, w których moc zakresów częstotliwości reagujących na aktywność mięśniową była zbyt duża [7]. Innym sposobem wyeliminowania aktywności związanych z pracą mięśni może być też wykorzystanie analizy ICA do redukcji artefaktów mięśniowych [20,24].

Artefaktem spotykanym niekiedy podczas rejestracji potencjałów wywołanych jest również tzw. artefakt serca (ang. *cardio artifact*). Artefakt ten może mieć nieraz dość znaczną amplitudę i występuje z reguły w postaci jednofazowej fali. Powstawanie tego artefaktu wiąże się z bioelektryczną czynnością serca (ang. *electrocardiography*, *EKG*), która zostaje niepotrzebnie zarejestrowana w sygnale EEG. Czynność EKG jest z reguły zapisywana przez

elektrody referencyjne umieszczane na wyrostkach sutkowatych znajdujących się z tyłu ucha. Przyczyną może być także umieszczenie elektrod aktywnych w miejscach na głowie, gdzie przebiegają niewielkie tętnice, których aktywność mięśniówki może znajdować odzwierciedlenie w rejestrowanym sygnale. Ponieważ czynność serca jest regularna, artefakt serca widoczny jest z reguły w trakcie całego zapisu i występuje w powtarzalny sposób z częstotliwością ok. 1 Hz (rycina 6) [25]. Jego redukcja może być niekiedy kłopotliwa, ponieważ z reguły jest on widoczny w większości zarejestrowanych próbek z odpowiedzią wywołaną. Odrzucenie ich wpłynie niewątpliwie na jakość uzyskanych uśrednionych odpowiedzi. Artefakt serca można najprościej zredukować poprzez niewielką zmianę pozycji elektrody lub elektrod rejestrujących aktywność serca. Problem pojawia się jednak, gdy artefakt został już zarejestrowany. Na szczęście nigdy nie jest on aż tak powtarzalny i po uśrednieniu potencjałów z reguły obniża jedynie stosunek sygnału szumu, a tym samym skutkuje niższą amplitudą uzyskiwanych odpowiedzi [7].

Artefaktem czy też źródłem szumu dość często pojawiającym się w trakcie badań potencjałów korowych są też różnego rodzaju zakłócenia pochodzące od urządzeń elektrycznych czy elektronicznych oraz/lub będące efektem zmian napięcia w sieci elektroenergetycznej – tzw. artefakt sieciowy (ang. *power line artifact*). Częstotliwość napięcia w sieci elektroenergetycznej w Europie, w tym w Polsce, wynosi 50 Hz, również różnego rodzaju monitory czy inne urządzenia elektroniczne pracują z podobną częstotliwością. Ich aktywność w zapisywanym sygnale EEG może więc powodować pojawienie się wysokoczęstotliwościowej aktywności, która nakłada się i zakłóca rejestrowaną czynność mózgu (rycina 7). Najprostszym sposobem wyeliminowania artefaktów pochodzących z urządzeń elektronicznych jest usunięcie źródła szumu elektromagnetycznego. Gdy jest to niemożliwe, można wykorzystać tzw. klatkę Faradaya. Jest to z reguły pomieszczenie zbudowane z metalowych osłon lub obudowane metalową siatką,

Rycina 6. Fragment zapisu EEG z artefaktem serca widocznym wyraźnie w kilku odprowadzeniach: czołowym (F8), skroniowym (T4), skroniowo-potylicznym (T5) oraz potylicznym (O1)

Figure 6. Heart artifact clearly detectable in EEG signal in several: frontal (F8), temporal (T4), temporo-occipital (T5) and occipital (O1) recordings

Rycina 7. Fragment zapisu EEG z artefaktem sieciowym „nałożonym” na sygnały z większości odprowadzeń

Figure 7. Power artifact in EEG signal superimposed on recordings from the majority of leads

przez które nie przenika pole elektromagnetyczne [26]. W pomieszczeniu tym umieszcza się wzmacniacz EEG, dzięki czemu jest on skutecznie odizolowany od zakłóceń generowanych przez urządzenia elektryczne. W ostatnich

czasach istnieją jednak znacznie prostsze sposoby redukcji wpływu artefaktów generowanych przez różnego rodzaju urządzenia czy przez sieć. Najprostszym z nich jest włączenie w trakcie badania tzw. filtra sieciowego (ang. *notch*

Rycina 8. Przykłady wybranych metod wyznaczania amplitudy potencjałów wywołanych: szczyt fali – linia bazowa (ang. *peak voltage*), szczyt – szczyt (ang. *peak-to-peak*) oraz pole powierzchni pod danym komponentem (area amplitude method)

Figure 8. Selected examples of evoked potentials amplitude measurements: peak voltage – baseline (peak voltage method), peak voltage – peak voltage (peak-to-peak method) and measurement of area under individual component (area amplitude method)

filter), którego zadaniem jest efektywne wytłumianie częstotliwości 50 Hz lub jej harmonicznych [27]. Po wykonaniu zapisu artefakty sieciowe można zaś zredukować, stosując np. analizę składowych niezależnych – ICA [28].

Parametry oceny słuchowych potencjałów korowych

Podstawowym parametrem brany pod uwagę przy ocenie słuchowych potencjałów korowych jest amplituda poszczególnych składowych. Amplituda wyrażana jest w mikrowoltach [uV] i zazwyczaj jest pomiarem relatywnym, tzn. mierzona jest od miejsca, w którym dana odpowiedź osiąga największą wartość – tzw. szczytu fali (ang. *peak*) do tzw. linii bazowej – poziomu sygnału EEG przed bodźcem (rycina 8). Do wyznaczania poziomu linii bazowej brana jest pod uwagę średnia amplituda sygnału przed podaniem bodźca, zazwyczaj z przedziału od 50 do 100 ms. Posiadany sprzęt musi jednak mieć możliwość zarejestrowania i wyznaczenia średniego poziomu sygnałów EEG występujących przed podawanymi stymulacjami, a następnie uwzględnienia (uśrednienia) poszczególnych odpowiedzi wywołanych z włączeniem tzw. poprawki linii bazowej (ang. *baseline correct*). Po wykonaniu korekcji linii bazowej pomiar amplitudy dokonywany jest typowo poprzez pomiar średniego napięcia we wcześniej zdefiniowanym oknie czasowym. Innym sposobem pomiaru wartości napięcia szczytowego jest, jak wspomniano powyżej, pomiar wartości amplitudy odpowiedzi (załamka), kiedy osiąga ona maksymalną wartość (ang. *peak voltage*). Można również mierzyć czas trwania fali lub dokonać pomiaru „pola” pod ocenianą odpowiedzią. Niekiedy oceniając amplitudę słuchowych potencjałów korowych, zwłaszcza tzw. kompleksów fal (odpowiedzi, w skład których wchodzi dwa komponenty), wyznacza się tzw. amplitudę szczyt-szczyt (ang. *peak-to-peak*) (rycina 8). W przypadku kompleksu N1-P2 (opis poniżej) dokonuje się więc pomiaru maksymalnych wartości amplitudy oddzielnie dla poszczególnych fal kompleksu, a więc fal N1 i P2, a następnie

Rycina 9. Nałożone na siebie uśrednione potencjały wywołane w odpowiedzi na bodźce standard (gruba linia) oraz bodźce dewiant (cieńka linia) prezentowane w procedurze *passive oddball*. Poniżej odpowiedzi widoczna tzw. krzywa różnicowa wraz z zaznaczoną falą niezgodności – MMN

Figure 9. Superimposed average evoked potentials to standard (thick line) and deviant (thin line) stimuli presented in the passive oddball procedure. Below the ERP's, the differential potential with mismatch negativity wave (MMN) is visible

wartości te odejmuje się od siebie, uzyskując wartość amplitudy szczyt-szczyt (rycina 8). Tego typu pomiar nie wymaga dokonania korekcji linii bazowej przed wyznaczeniem amplitudy składowej [7].

Innym ważnym parametrem oceny potencjałów korowych jest latencja, czyli punkt w czasie od momentu prezentacji bodźca, w którym analizowana odpowiedź osiąga maksymalną amplitudę. Parametr oceny odpowiedzi korowych, jakim jest latencja, wyrażany jest w milisekundach [ms].

W zależności od celu badań zarówno amplituda, jak i latencja mogą być wyznaczane dla odpowiedzi rejestrowanych na jednej, kilku lub wielu elektrodach (tzw. ang. *mapping*).

W diagnostyce klinicznej zwraca się czasami uwagę również na asymetrię półkulową poszczególnych fal (załamków). Koniecznie należy wówczas wziąć pod uwagę dominację (tzn. ręczność) osoby badanej.

Amplitudę i latencję poszczególnych składowych w niektórych badaniach wyznacza się także na tzw. odpowiedziach różnicowych. Obliczanie tego typu odpowiedzi jest powszechne podczas rejestracji składowych takich jak: fala niezgodności MMN, fala Nd czy N2b. Różnicę potencjałów uzyskuje się, odejmując od potencjału zarejestrowanego w odpowiedzi na jeden rodzaj bodźca (np. w przypadku fali MMN bodźca „dewiant”) potencjał uzyskany w odpowiedzi na drugi rodzaj bodźca (w przypadku fali MMN bodźca „standard”). Uzyskana krzywa (potencjał) odzwierciedla mózgową odpowiedź na zmianę, która zaszła w bodźcach w trakcie wykonywania zadania (opis fal oraz przykład odpowiedzi różnicowej w II części artykułu) [29].

Stosując tę technikę obliczeń, trzeba jednak pamiętać, że zmiany latencji lub amplitudy poszczególnych fal w odpowiedzi różnicowej mogą odzwierciedlać różnicę pomiędzy odpowiedziami sensorycznymi na bodźce wykorzystane

podczas badania. Zmiany w parametrach mogą być też związane z wpływem niektórych charakterystycznych cech jednego z bodźców, a niekoniecznie zależeć od wykonywanego zadania lub też być związane z samym procesem detekcji zmiany [1,2]. Na tę kwestię trzeba zwracać szczególną uwagę, analizując słuchowe potencjały korowe (np. falę MMN) występujące w zakresie latencji innych fal, np. fali N1.

Jest kilka sposobów na rozwiązanie tego problemu. Jednym z nich jest unikanie zbyt dużych różnic w bodźcach, których używa się do uzyskania potencjałów różnicowych, aby zapobiec zbyt dużym zmianom bodźca. Drugim sposobem jest utrzymanie stałości bodźca poprzez zbalansowanie poszczególnych bodźców użytych do stymulacji (tzn. podawanie na przykład bodźców „standard” i „dewiant” w oddzielnych blokach a następnie obliczenie odpowiedzi różnicowych poprzez odjęcie od odpowiedzi na bodźce „dewiant” odpowiadających im pod względem miejsca prezentacji w bloku odpowiedzi na bodźce „standard”). Można też wreszcie utrzymać stałość bodźca poprzez oddzielne zarejestrowanie odpowiedzi kontrolnych na każdy z bodźców („standard” czy „dewiant”), używając przy tym takiego samego odstępu pomiędzy bodźcami jak we właściwej sekwencji, a następnie odejmując kontrolne krzywe różnicowe od odpowiedzi na bodźce „dewiant” na te same bodźce [29].

Podsumowanie

Słuchowe potencjały korowe to bioelektryczne odpowiedzi mózgu na bodźce akustyczne, które generowane są

w ośrodkach nerwowych znajdujących się na wyższych piętrach analizy informacji słuchowej. W literaturze można spotkać kilka różnych klasyfikacji słuchowych potencjałów wywołanych, do grupy których zaliczają się słuchowe potencjały korowe. Potencjały możemy sklasyfikować ze względu na latencję, z jaką rejestruje się poszczególne odpowiedzi, miejsca generacji komponentów czy też wpływ różnych czynników na te potencjały. Rejestracja słuchowych potencjałów korowych wymaga zastosowania różnych, często skomplikowanych technik i schematów badawczych. Wśród najbardziej popularnych metod stymulacji wymienić można techniki *passive*, *active oddball*, *novelty oddball* czy procedurę do rejestracji potencjałów semantycznych. Badania elektrofizjologiczne, w tym rejestracje słuchowych potencjałów korowych, wiążą się z generacją różnego rodzaju artefaktów wpływających na zapis EEG i utrudniających ocenę poszczególnych odpowiedzi. Do uzyskania wyraźnych odpowiedzi konieczna jest znajomość sposobów czy technik pozwalających zniwelować tego rodzaju zakłócenia. Zarejestrowane potencjały oceniane są na podstawie zmian parametrów poszczególnych komponentów: amplitudy, latencji, asymetrii odpowiedzi obliczanych często w różny sposób. Wartości tych parametrów mogą być wyznaczane zarówno na potencjałach obliczonych poprzez uśrednienie pojedynczych odpowiedzi na bodźce, jak i na potencjałach różnicowych.

Publikacja powstała w związku z realizacją projektu pn. „Zintegrowany system narzędzi do diagnostyki i telerehabilitacji schorzeń narządów zmysłów (słuchu, wzroku, mowy, równowagi, smaku, powonienia)” INNOSENSE, współfinansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach Programu STRATEGMED.

Piśmiennictwo:

1. Stapells DR. Cortical event-related potentials to auditory stimuli. W: Katz J, red. Handbook of Clinical Audiology. 5th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002, 378–406.
2. Steinschneider M, Kurtzberg D, Vaughan HG. Event-related potentials in developmental neuropsychology. W: Rappin I, Segalowitz SJ, red. Handbook of Neuropsychology. Amsterdam: Elsevier; 1992; 6: 239–99.
3. Rugg MD, Coles MG. Electrophysiology of mind: Event-related brain potentials and cognition. New York: Oxford University Press; 1995.
4. Picton TW. Human auditory evoked potentials. San Diego: Plural Pub Incorporated; 2011.
5. Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1975; 38: 387–401.
6. Luck SJ. An introduction to the event-related potential technique (cognitive neuroscience). Cambridge Massachusetts: The MIT Press; 2005.
7. Deacon D, Nousak JM, Pilotti M, Ritter W, Yang C-M. Automatic change detection: Does the auditory system use representations of individual stimulus features or gestalts? Psychophysiology, 1998; 35: 413–9.
8. Giard MH, Lavikahen J, Reinikainen K, Perrin F, Bertrand O, Pernier J i wsp. Separate representation of stimulus frequency, intensity, and duration in auditory sensory memory: An event-related potential and dipole-model analysis. J Cogn Neurosci, 1995; 7: 133–43.
9. Ritter W, Deacon D, Gomes H, Javitt DC, Vaughan Jr HG. The mismatch negativity of event-related potentials as a probe of transient auditory memory: a review. Ear Hear, 1995; 16: 52–67.
10. Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R. Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1975; 39: 131–43.
11. Kutas M, Hillyard SA. Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. Science, 1980; 207: 203–5.
12. Croft RJ, Barry RJ. Removal of ocular artifact from the EEG: a review. Neurophysiol Clin Neurophysiol, 2000; 30: 5–19.
13. Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. J Clin Neurophysiol, 1992; 9: 456–79.
14. Verleger R. The instruction to refrain from blinking affects auditory P3 and N1 amplitudes. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1991; 78: 240–51.
15. Berg P, Scherg M. Dipole modelling of eye activity and its application to the removal of eye artefacts from the EEG and MEG. Clin Phys Physiol Meas, 1991; 12(Suppl.A): 49–54.
16. Berg P, Scherg M. A multiple source approach to the correction of eye artifacts. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1994; 90: 229–41.
17. Gratton G, Coles MG, Donchin E. A new method for off-line removal of ocular artifact. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1983; 55: 468–84.
18. Lins OG, Picton TW, Berg P, Scherg M. Ocular artifacts in recording EEGs and event-related potentials. II: Source dipoles and source components. Brain Topogr, 1993; 6: 65–78.

-
19. Jung TP, Makeig S, Humphries C, Lee TW, McKeown MJ, Iragui V i wsp. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*, 2000; 37: 163–78.
 20. Jung T-P, Makeig S, Westerfield M, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects. *Clin Neurophysiol*, 2000; 111: 1745–58.
 21. Thatcher RW. Coherence, Phase Differences, Phase Shift, and Phase Lock in EEG/ERP Analyses. *Dev Neuropsychol*, 2012; 37: 476–96.
 22. Niedermeyer E, Silva FL. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 23. Jung T-P, Humphries C, Lee T-W, Makeig S, McKeown MJ, Iragui V i wsp. Extended ICA removes artifacts from electroencephalographic recordings. *Adv Neural Inf Process Syst*, 1998; 10: 894–900.
 24. Stern JM. *Atlas of EEG Patterns*. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
 25. Kraus JD. *Electromagnetics*. McGraw-Hill; 1953.
 26. Teplan M. Fundamentals of EEG measurement. *Meas Sci Rev*, 2002; 2: 1–11.
 27. Zhou W, Zhou J, Zhao H, Ju L. Removing eye movement and power line artifacts from the EEG based on ICA. *Conf Proc IEEE Eng. Med Biol Soc*, 2005; 6: 6017–20.
 28. Sharma A, Kraus N, McGee T, Carrell T, Nicol T. Acoustic versus phonetic representation of speech as reflected by the mismatch negativity event-related potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*, 1993; 88: 64–71.
 29. Näätänen R. *Attention and brain function*. Hillsdale: Psychology Press; 1992.
-