

Słuchowe potencjały korowe. Część II. Teoretyczne podstawy generacji oraz charakterystyka wybranych komponentów

Cortical Auditory Evoked Potentials. Part II. Theoretical basis of generation and individual component characterization

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. Obecnie istnieje wiele teorii na temat dokładnego miejsca ich generacji, funkcjonalnego znaczenia oraz mechanizmów neurofizjologicznych leżących u podłoża powstawania CAEP. Naukowcy próbują także ustalić, które czynniki oraz w jaki sposób wpływają na słuchowe potencjały korowe. Wpływ ten jest badany w doświadczeniach wykorzystujących różnego rodzaju bodźce, schematy doświadczalne oraz techniki rejestracji. Niniejsza II część artykułu zawiera szczegółową charakterystykę wybranych, najczęściej spotykanych w literaturze komponentów słuchowych potencjałów wywołanych. W tej części pracy zamieszczono także opis technik rejestracji poszczególnych odpowiedzi.

Słowa kluczowe: słuchowe potencjały korowe • P1 • N1 • N1-P2 • fala niezgodności • MMN • N2 • P3 • N400

Abstract

Cortical auditory evoked potentials (CAEP) are bioelectric brain responses to acoustic stimuli which are generated in nervous centers located on higher levels of auditory information analysis. At the moment, there are many theories about the exact place of generation, functional significance and neurophysiological mechanisms underlying the CAEP. It is also still unknown which and in which way different factors influence the CAEP. Different stimuli, paradigms and experimental recording techniques are used to study this effect. This second part of article includes detailed description of selected and most common encountered in the literature CAEP components. This part of the paper also contains a general description of the recording techniques used during CAEP acquisition.

Key words: cortical auditory evoked potentials • CAEP • P1 • N1 • P2 • N1-P2 • mismatch negativity • MMN • N2 • P3 • N400

Wprowadzenie

Od końca lat 60. przeprowadzono wiele badań naukowych dotyczących miejsca generacji, znaczenia funkcjonalnego czy różnego rodzaju zmiennych, które mają wpływ na słuchowe potencjały korowe (przegląd patrz: [1,2]). Celem naukowym tych doświadczeń jest poznanie złożonych mechanizmów opracowywania informacji akustycznej jak również roli i wpływu tych procesów na analizę informacji innych modalności oraz inne procesy mózgowe. Bardzo ważnym elementem prowadzonych eksperymentów jest znalezienie potencjalnych klinicznych możliwości wykorzystania CAEP. Wiele z przeprowadzonych dotychczas

doświadczeń wykonanych zostało nie tylko z udziałem osób zdrowych, lecz także grup pacjentów z różnymi zaburzeniami i dysfunkcjami przetwarzania bodźców dźwiękowych. Analiza kolejnych komponentów CAEP stanowi bowiem doskonale narzędzie diagnostyczne do oceny stanu funkcjonalnego poszczególnych pięter układu nerwowego zaangażowanych w opracowanie informacji słuchowej [2]. Ponadto, na podstawie wybranych parametrów CAEP, oceniane mogą być postępy i efektywność różnego rodzaju form terapii, metod rehabilitacji czy weryfikowane korzyści z zastosowania określonych urządzeń wspomagających procesy słyszenia [2].

Cel

Niniejsza II część publikacji zawiera szczegółowy opis najczęściej spotykanych w literaturze komponentów słuchowych potencjałów korowych. Szczególny nacisk położono na charakterystykę poszczególnych składowych CAEP, miejsce generacji, rodzaj czynników wpływających na komponenty oraz opis ich funkcjonalnego znaczenia. W tej części pracy zawarte zostały również podstawowe informacje związane z rejestracją poszczególnych odpowiedzi, takich jak rodzaj bodźców wykorzystywanych do wywoływania fal, parametry rejestracji czy rozmieszczenie elektrod podczas badania.

Słuchowe potencjały korowe – szczegółowy opis wybranych komponentów

FALA P1

Fala P1 to załamek uważany za pierwszą ze składowych słuchowych potencjałów korowych (rycina 1). Ma on dodatnią polaryzację i pojawia się w odpowiedzi korowej z latencją w zakresie 55–80 ms. Tak wczesna latencja załamka powoduje, że P1 zalicza się niekiedy do wcześniejszych, tzw. średniolatencyjnych potencjałów wywołanych. Określany jest on wówczas mianem fali Pb [3]. Problem z klasyfikacją fali P1 do grupy odpowiedzi korowych wynika także z szeregu cech charakteryzujących załamek, typowych tak naprawdę dla wcześniejszych (sensorycznych) odpowiedzi. Załamek P1 na przykład w bardzo dużym stopniu zależy od fizycznych parametrów bodźca wywołującego odpowiedź. Jest więc „dobrym” markerem aktywności systemu sensorycznego i – jak podkreśla się – w znaczącym stopniu spełnia kryteria składowej egzogennej [4].

Generator fali P1

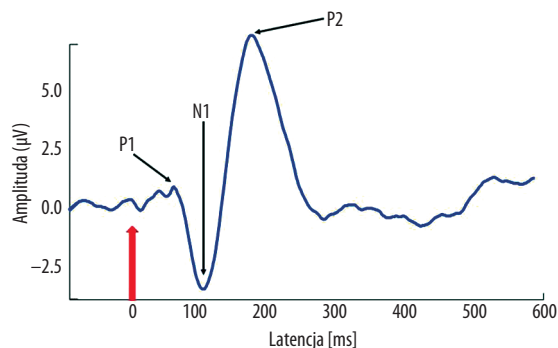
Za generator fali P1 uważa się aktywność neuronalną generowaną nie w samej korze mózgowej, tylko przede wszystkim w drogach projekcyjnych biegnących ze wzgórza do wejściowych pól pierwszorzędowej kory słuchowej [3]. Według innych źródeł miejscem generacji fali P1 jest niespecyficzny polisensoryczny system znajdujący się w przeciwległej do strony stymulacji górnoskraniowej części kory słuchowej [5].

FALA N1

Fala N1 występuje w słuchowych odpowiedziach korowych z latencją 90–110 ms po podaniu bodźca (rycina 1). Falę N1 o maksymalnej amplitudzie rejestruje się, gdy jej latencja wynosi ok. 100 ms. Fala N1 charakteryzuje się czołowo-centralną dystrybucją. W elektrodach takich jak punkt centralny (vertex) – Cz załamek N1 jest około 10% większy niż na przykład w tych samych odprowadzeniach kontrlateralnych do stymulowanego ucha [6].

Generator fali N1

Fala N1 nie jest jednolitym komponentem, nie ma więc jednego dobrze zdefiniowanego generatora. Badania sugerują, że N1 jest załamkiem, w którym zawierają się trzy inne składowe. Dwie z nich generowane są bilateralnie w korze słuchowej. Miejsce generacji trzeciej ze



Rycina 1. Słuchowe potencjały korowe: fale P1, N1 oraz P2 pojawiające się w odpowiedzi korowej najwcześniejszej. Czerwoną strzałką zaznaczono moment prezentacji bodźca wywołującego odpowiedź

Figure 1. Cortical auditory evoked potentials: P1, N1 and P2 waves, which earliest appear in cortical responses

składowych jest wciąż niejasne, a dostępne dane wskazują na lokalizację generatora w modalnie niespecyficznych polach korowych [6].

Pierwszą ze składowych załamek N1 określa się jako N1b i opisuje jako ujemną falę o czołowo-centralnej dystrybucji (ang. *fronto-central negativity*). N1b generowana jest obustronnie, a dipol tej składowej zorientowany jest pionowo (i prawdopodobnie dookoła) pierwotnej kory słuchowej [7].

Drugą ze składowych N1 stanowi dwufazowy załamek określane mianem kompleksu T (ang. *T-complex*). Jest to komponent z maksymalnym dodatnim odchyleniem ok. 100 ms i maksymalnym ujemnym odchyleniem ok. 150 ms. Kompleks ten jest najlepiej rejestrowany z elektrod znajdujących się pośrodku płata skroniowego. Najprawdopodobniej odzwierciedla zaś obustronną aktywność w asocjacyjnej korze słuchowej znajdującej się w górnym zakręcie obręczy. Dipol kompleksu T jest promieniście zorientowany [8].

Trzecia ze składowych załamek N1 najlepiej koresponduje z niespecyficzną odpowiedzią. Jest ujemną falą o latencji ok. 100 ms, z maksymalną amplitudą w punkcie centralnym (vertex – Cz) i generatorem zlokalizowanym najprawdopodobniej w korze ruchowej lub przedruchowej. Podlega rozlanym wpływom tworu siatkowatego i brzuszno-bocznego jądra wzgórza. Odstęp między podawanymi w stymulacji bodźcami krótszy niż 4 sekundy redukuje amplitudę tej składowej [6].

Funkcjonalne znaczenie fali N1

Wszystkie z trzech składowych fali N1 reagują istotnie na zmianę fizycznej energii dostarczanej przez bodziec, która pozostaje niezmienna przynajmniej przez krótki czas. A zatem włączenie bodźca na cichym tle lub ciągły ton, który co jakiś czas zmienia częstotliwość, będą wywoływać zmianę fali N1. Tego typu właściwości wskazują zatem, że fala N1 odzwierciedla mechanizmy w korze słuchowej wrażliwe na zmianę [6]. Mówi się również, że załamek N1 nie jest jedynie wskaźnikiem samej zmiany

(nieważne jakiej), lecz może być markerem korowej aktywności związanej ze zmianą w samej reprezentacji bodźca. Niewykluczone też, że N1, a zwłaszcza jego składowa N1b, odzwierciedla rodzaj kierowanego uwagą procesu „pierwszego czytania” informacji z analizatora czuciowego. N1 może też być reprezentantem tworzenia się śladów pamięciowych prezentowanego bodźca, który jest następnie używany w procesie porównywania ze śladami różnych innych bodźców. Obecność komponentu N1 jest też jednoznaczny fizjologiczny dowód, że informacja o bodźcu dotarła do kory słuchowej. N1 może zatem odzwierciedlać obecność słyszalnych bodźców. Chociaż obecność fali N1 wydaje się konieczna, aby mogła zajść dyskryminacja bodźców, sama obecność tego komponentu nie wskazuje, że odzwierciedla ona proces różnicowania [9]. Nadal nie do końca wiadomo, jakie jest funkcjonalne znaczenie poszczególnych składowych N1. Dotychczasowe badania wskazują, że mogą one być odmienne, a zatem w odmienny sposób reagować na różnego rodzaju dysfunkcje [10].

Czynniki wpływające na falę N1

Na amplitudę fali N1 ma wpływ częstotliwość bodźców wywołujących odpowiedź. Komponenty wywołane przez bodźce o częstotliwości w zakresie 250–1000 Hz będą więc większe niż komponenty generowane przez bodźce w zakresie częstotliwości 2000–4000 Hz. Różnice w amplitudzie odpowiedzi zmniejszają się lub zanikają, jeżeli bodźce prezentowane są z głośnością bliską progu słyszenia lub jeśli bodźce prezentowane są ze zbalansowaną głośnością [11].

Fala N1 jest wywoływana przez stosunkowo nagle zmiany w energii bodźca, które trwają przez pewien czas. Na amplitudę i latencję N1 ma wpływ czas narastania tych zmian. Amplituda N1 wzrasta wraz ze stopniowym wydłużaniem czasu trwania bodźca aż do ok. 30 ms [12] i obniża się, gdy czas wznoszenia lub opadania bodźców staje się dłuższy niż 50 ms [13]. Bodźce z bardzo długim włączeniem (ang. *onset time*; >500 ms, zależnie od typu bodźców i ich intensywności) nie wywołują w ogóle fali N1. Bodźce ciągle wywołują fale N1 w momencie włączenia lub w momencie wyłączenia pod warunkiem, że bodziec trwał przynajmniej 500 ms [16]. Zmiana załamka N1 w zależności od włączenia bodźca wywołującego wskazuje więc, że fala ta odzwierciedla mechanizm kory słuchowej uruchamiany w odpowiedzi na zmianę, a nie artefakt wywołany np. synchronizacją neuronalną [14].

Odstęp między kolejnymi bodźcami w sekwencji stymulującej (ang. *interstimulus interval*, ISI) ma bardzo istotny wpływ na amplitudę fali N1. N1 zwiększa swoją amplitudę w miarę jak ISI zwiększa się >1 sek. aż do 10 sek. Z kolei największe obniżenie amplitudy N1 uwidacznia się podczas powtarzania bodźca, co wynika niejako z pewnego oporu generatora potencjału przed stałą aktywacją. Wiadomo również, że największe obniżenie amplitudy N1 jest widoczne w odpowiedzi na drugi bodziec w sekwencji stymulującej składającej się z ciągu bodźców [14]. Co ciekawe, jeżeli powtarzany bodziec, który wywołuje obniżenie amplitudy N1, ulegnie niewielkiej zmianie (np. zmieni się jego częstotliwość), amplituda od razu powraca do swojej pierwotnej wartości [14,15]. Uważa się, że tego typu efekt spowodowany jest przynajmniej częściowym nakładaniem się populacji neuronalnych aktywowanych przez dwa rodzaje

bodźca. Bodźce różniące się istotnie od tych, które były prezentowane dotychczas w trakcie prezentacji sekwencji, aktywują „nowe” pule neuronów, a zatem wywołują większą odpowiedź N1. Efekt ten określany jest jako tzw. efekt Butlera [15] lub efekt N1 [14] i często mylony jest z podobnym efektem obserwowanym w przypadku fali niezgodności (ang. *mismatch negativity*, MMN; opis poniżej).

Zarówno latencja, jak i amplituda fali N1 zależą od intensywności bodźca i ulegają skróceniu wraz ze wzrostem jego intensywności. Wykazano, że podczas optymalnie wykonanej rejestracji (pacjent niestwarzający problemów, dobrze dobrane parametry stymulacji i rejestracji), manipulując głośnością bodźca, można uzyskać wyraźną odpowiedź nawet przy jego poziomie 5–10 dB powyżej progu słyszenia. Tego typu efekt powoduje, że komponenty N1 i P2 (opis poniżej) wykorzystuje się niekiedy do oceny progów słyszenia [11].

Na falę N1 istotny wpływ ma uwaga osoby badanej. N1 ma większą (bardziej ujemną) amplitudę, kiedy badany zwraca uwagę na prezentowane stymulacje. Niektórzy uważają więc, że fala N1 jest ściśle związana z procesem uwagi selektywnej [16]. Inni z kolei sądzą, że wzmocnienie amplitudy N1 podczas uwagi aktywnej skierowanej na bodźce bierze się z nakładania się na tę odpowiedź tzw. *processing negativity* – dodatkowej fali generowanej właśnie w momencie wzmocnionej uwagi selektywnej, sztuwnie zwiększającej odpowiedź N1 [14]. Są też opinie wskazujące, że uwaga ma wpływ zarówno na samą falę N1, jak i w zwiększeniu jej amplitudy ma udział dodatkowa fala *processing negativity* [17].

Czynnikiem związanym z uwagą wpływającym na falę N1 jest również czujność (ang. *alertness*) osoby badanej. Amplituda fali N1 wywołanej przez bodźce, na które uwaga nie jest zwracana, jest większa, gdy czujność osoby badanej również jest większa. Efekt ten może w dużym stopniu zależeć od niespecyficznego składowego komponentu N1 [14]. Może być on również związany z wpływem składowej określanej mianem N2 (nie mylić z falą N2b czy N2b-P3b), która pojawia się, gdy osoba zaczyna być senna. Składowa ta ma długi czas trwania i osiąga maksimum ok. 300 ms po podaniu bodźca. Uważa się, że może ona wywierać istotny wpływ zarówno na falę N1, jak i pozostałe komponenty – falę P2 czy kompleks N1–P2 (opis poniżej) [18]. Potwierdza to fakt dużej zmienności fali N1 w czasie snu jak również zmienność amplitudy fali w zależności od stadium snu [14].

Wszystkie słuchowe potencjały korowe, w tym fala N1, podlegają istotnym zmianom w miarę dojrzewania układu słuchowego. Zmiany te zachodzą aż do wieku nastoletniego. Są to nie tylko zmiany dotyczące amplitudy czy latencji poszczególnych komponentów, lecz także ich morfologii czy dystrybucji fal na powierzchni głowy. Na przykład fala N1 jest komponentem, który na początku dojrzewania korowej części układu słuchowego jest słabo wyrażony. Wraz z wiekiem zaczyna się ona jednak coraz bardziej wyodrębnić z odpowiedzi wywołanej oraz mieć coraz większą amplitudę [18]. Również latencja fali zmienia się z wiekiem. Wszystkie komponenty słuchowe odpowiedzi korowych, w tym N1, mają znacząco dłuższą latencję u dzieci (zwłaszcza najmłodszych) niż u osób dorosłych [1].

FALA P2

Fala P2 występuje w słuchowych potencjałach korowych z latencją 150–250 ms po podaniu bodźca [19]. Załamek P2 o maksymalnej amplitudzie rejestrowany jest zaś przy latencji również około 160 ms (rycina 1) [3]. Fala P2 to podobnie jak N1 przede wszystkim komponent o charakterze egzogennym. Tak jak fala N1 podlega on jednak również pewnym wpływom endogennym – zmienia się na przykład pod wpływem uwagi (szczegóły poniżej). Załamek P2 z reguły rozpatruje się jako komponent odrębny od N1. Fala P2 może być bowiem eksperymentalnie oddzielona od występującego wcześniej w odpowiedzi wywołanej komponentu N1 [20]. P2 zmienia się bowiem z wiekiem niezależnie od poprzedzającego załamka [21] jak również ma inną dystrybucję na powierzchni głowy niż N1 [22]. Zmiany widoczne w fali P2 bardzo często współwystępują jednak z N1. Oba komponenty niekiedy rozpatruje się więc łącznie jako jeden kompleks zwany N1-P2 (opis poniżej).

Generator fali P2

Zarówno miejsce generacji, jak i funkcjonalne znaczenie fali P2 są nadal mało poznane. Postuluje się między innymi, że fala P2 generowana jest w górnej powierzchni płata skroniowego. Generator tam umieszczony zlokalizowany jest jednak bardziej do przodu niż generator fali N1, który znajduje się w tzw. *planum temporale* leżącym w centrum zakrętu skroniowego. Oprócz wymienionego generatora wskazuje się również inne miejsca powstawania fali P2. Niektórzy za generator załamek P2 uważają na przykład niespecyficzny polisensoryczny system zlokalizowany w boczno-czołowej części górnoskroniowej powierzchni kory słuchowej [23] lub w generacji fali P2 upatrują roli aktywującej części tworzącej siatkowatego [24]. Mówi się też, że fala P2 może mieć więcej niż jedno miejsce generacji. Niektóre z tych miejsc zlokalizowane mogą być promieniście, co skutkuje trudnością w zobrazowaniu generatora(-ów) P2 w badaniach wykonywanych na przykład za pomocą magnetoencefalografu [24].

Funkcjonalne znaczenie fali P2

Opisując funkcjonalne znaczenie fali P2, większość naukowców zwraca bardzo często uwagę na fakt, że komponent ten występuje w odpowiedzi korowej bezpośrednio po fali N1. Najprawdopodobniej więc każda z fal reprezentuje różne procesy przetwarzania informacji – fala N1 być może ocenę odbieranej (docierającej) informacji akustycznej, a P2 – transmisję odebranej (rozpoznanej) informacji do innych pól korowych w celu dalszej oceny. Jest to być może uproszczone wytłumaczenie natury fali P2, lecz dość dobrze wydaje się pasować do wpływu treningu czy uczenia się na amplitudę fali P2, któremu ona podlega (szczegóły poniżej). Trzeba bowiem zaznaczyć, że w momencie, kiedy nie zachodzi proces uczenia się, liczba sygnałów wychodzących z pól korowych, które przetwarzają informację akustyczną lub inną, powinna być taka sama jak liczba, która dociera do kory z obwodu (z receptora). Taka sytuacja ma miejsce do czasu, kiedy nie zaszedł jeszcze proces uczenia się i niejako kora „nie wie”, jak efektywniej przetworzyć odebraną informację. Należy przypuszczać, że gdy do tego dojdzie, liczba sygnałów

wychodzących z pól korowych, które nabyły tą umiejętność, powinna być większa. Fala P2 byłaby reprezentantem bioelektrycznym tego procesu [19].

Czynniki wpływające na falę P2

Fala P2, podobnie jak N1, jako że jest w dużej mierze komponentem egzogennym, podlega wpływom czynników związanych z fizycznymi parametrami bodźców wywołujących odpowiedź. Tak jak na falę N1, wpływ na amplitudę P2 ma głośność bodźców wywołujących odpowiedź. W zakresie 30–70 dB zwiększenie głośności bodźców o 10 dB wywołuje wzrost zarówno fali N1, jak i P2 o ok. 0,6 uV. Powyżej 70 dB amplituda fali P2 wzrasta pod wpływem zwiększania głośności bodźca, natomiast N1 maleje [25]. Głośność bodźca ma również wpływ na latencję fali. Latencja P2 skraca się wraz ze wzrostem głośności bodźców [26].

Na zmiany fali P2 mają wpływ również zmiany częstotliwości bodźców wywołujących odpowiedź. Bodźce o niższej częstotliwości wywołują fale P2 o większej amplitudzie i dłuższej latencji niż bodźce o wyższych częstotliwościach [27]. Niektóre z badań pokazują też, że latencja fali P2 skraca się, jeśli częstotliwość bodźca rośnie, a efekt ten jest szczególnie widoczny dla bodźców o wyższej głośności [12]. Są jednak doniesienia, które wskazują, że częstotliwość nie ma wpływu na latencję P2 [27].

Badano również wpływ habituacji na falę P2. Wiadomo, że fala N1 podlega wpływom habituacji. Jej amplituda obniża się pod wpływem tzw. krótkotrwałej habituacji – wywołanej powtarzaniem się bodźców prezentowanych z krótkimi odstępami między sobą (ISI), jak i pod wpływem tzw. długotrwałej habituacji – wywołanej powtarzaniem się w trakcie całej stymulacji kolejnych serii takich samych ciągów bodźców (ang. *inter-train intervals*, ITI) [28]. Niektórzy autorzy sugerują natomiast, że fala P2 nie podlega takim wpływom [29].

Na falę P2 mają wpływ również czynniki endogenne. W związku z tym, co napisano na temat funkcjonalnego znaczenia fali P2, wielokrotnie stwierdzono, że komponent ten ulega wyraźnym zmianom wraz z nabywaniem umiejętności odróżniania bodźców akustycznych. Tego typu efekt obserwowano chociażby w badaniach wymagających różnicowania bodźców różniących się tzw. parametrem VOT (ang. *voice-onset time*) – ważnym parametrem fonetycznym pozwalającym poprawnie rozpoznawać mowę ludzką, określającym czas pomiędzy rozpoczęciem wymawiania spółgłoski zwartej a jej plozją, czyli drganiem strun głosowych. Stwierdzono, że pod wpływem treningu amplituda fali P2 generowanej w odpowiedzi na bodźce różniące się tym parametrem ulegała istotnemu zwiększeniu [30]. Wzmocnienie amplitudy P2 pod wpływem nabywania umiejętności percepcyjnego różnicowania bodźców akustycznych obserwowano również w zadaniach, w których należało różnicować złożone sekwencje tonów (wzorce dźwiękowe) [31] czy separować nałożone na siebie samogłoski [32]. Wykazano ponadto, że amplituda fali P2 jest wyraźnie większa u zawodowych muzyków, którzy z racji wykonywanego zawodu mają duże doświadczenie w różnicowaniu bodźców akustycznych, niż u osób niewykonywujących zawodu muzyka. Analiza źródła zwiększonej

amplitudy P2 pokazuje, że jest nim przede wszystkim prawy płat skroniowy [33].

Warto zaznaczyć, że efekt zwiększenia amplitudy P2 zależy raczej wyłącznie od samego doświadczenia odbioru różnych bodźców, a nie jest związany ze specyficzną uwagą kierowaną w stronę bodźców wywołujących potencjał P2. To najprawdopodobniej kora słuchowa bez udziału uwagi zmienia na podstawie „zebranego doświadczenia” swoją aktywność na odbierane bodźce. Rolą uwagi podczas odbioru różnych stymulacji byłoby zaś niejako kategoryzowanie „doświadczanych” przez korę pobudzeń [34].

Abstrahując od powyższych faktów, niektórzy autorzy podkreślają ścisły związek fali P2 z poziomem uwagi osoby badanej. Wzrost natężenia uwagi powoduje bowiem obniżenie amplitudy załamka P2. Tak jak w przypadku fali N1, przyczyną tego zjawiska może być także wpływ fali *processing negativity* (PN) [35] lub Nd [36]. Istnieją jednak również dane wskazujące na niezależny wpływ uwagi na komponenty N1 i P2 [19].

Fala P2 podlega także istotnym zmianom w trakcie dojrzewania i rozwoju [37]. Niektóre z badań pokazują, że załamek P2 „dojrzewa” dużo wcześniej niż fala N1, osiągając wartość amplitudy i latencji taką jak u dorosłych już u dzieci w wieku nawet 2–3 lat [21]. Różnice w kształtowaniu się odpowiedzi wraz z wiekiem pomiędzy falą N1 i P2 wskazywać mogą, że inne drogi nerwowe i generatory są zaangażowane w powstawanie każdej z fal. Krótki okres kształtowania się komponentu P2, zwłaszcza jego latencji, jest podobny do tego, jaki widoczny jest w przypadku odstępów między kolejnymi o wiele wcześniejszymi potencjałami pniowymi – ABR (falami I–V). Może to wskazywać na o wiele szybsze dojrzewanie dróg łączących pień mózgu z tworem siatkowatym, rozważanym – jak wspomniano – jako jeden z niespecyficznych generatorów fali P2 [24].

Jeżeli o chodzi o zmiany fali P2 w wieku dorosłym, to niektóre badania wskazują na wydłużanie się latencji załamka P2 wraz z wiekiem [31], podczas gdy inne pokazują brak wpływu wieku zarówno na amplitudę, jak i latencję tej fali [32]. Niektórzy autorzy wskazują jednak, że wiek ma wpływ na amplitudę P2, z tym że efekt ten trzeba rozważać topograficznie. Według przeprowadzonych przez nich badań amplituda wzrasta wraz z wiekiem i jest to widoczne wyłącznie w odprowadzeniach czołowych [33].

Innym czynnikiem mającym wpływ na falę P2 jest czujność osoby badanej. Podobnie jak w przypadku wieku również i tutaj obserwowane efekty nie są jednoznaczne. Wiele badań pokazuje, że w przeciwieństwie do fali N1 amplituda fali P2 wzrasta, gdy badany zaczyna zasypiać [35] i zwiększa się jeszcze bardziej w II stadium snu i śnie wolnofalowym [36]. Zmiany tego typu nie są jednak obserwowane zawsze. Część badań wskazuje, że wpływ czujności jest inny na fale P2 generowane w odpowiedzi na bodźce „standard” i bodźce „dewiant”. W niektórych z nich amplituda fali P2 zwiększała się w I lub II stadium snu w odpowiedziach na bodźce „dewiant” [36], natomiast inne dane pokazują, że fale P2 o większej amplitudzie pojawiają się we śnie non-REM [38].

KOMPLEKS N1-P2

Jak wspomniano wcześniej, fale N1 i P2 występujące po sobie w słuchowych potencjałach wywołanych analizowane są niekiedy łącznie jako jeden komponent – tzw. kompleks N1-P2 [39].

Generator kompleksu N1-P2

Dane literaturowe dotyczące miejsca generacji kompleksu N1-P2 wskazują na więcej niż jedno źródło generacji. Niektóre z lokalizacji generatorów przynajmniej po części pokrywają się ze źródłami będącymi miejscami generacji pojedynczych fal N1 oraz P2. Tak jest na przykład z górną płaszczyną zakrętu skroniowego – *planum temporale* położoną blisko kory słuchowej. W obszarze tym, za pomocą zarówno metod analizy lokalizacji źródeł potencjałów wywołanych, jak i źródeł pól magnetycznych zsynchronizowanych z podawanymi bodźcami, kilkakrotnie lokalizowano dipole (generatory) kompleksu N1-P2 ustawione stycznie do płaszczyny struktury [6,40–42]. Inne badania, wykorzystujące analizę źródła potencjałów rejestrowanych za pomocą siatki gęsto rozłożonych elektrod wszczepianych bezpośrednio do kory, wskazywały z kolei, że kompleks N1-P2 może być wyjaśniony przez pionowo i stycznie zorientowane generatory położone w pierwotnej korze słuchowej lub promieniowej zorientowane dipole w drugorzędowej korze słuchowej [43].

Funkcjonalne znaczenie kompleksu N1-P2

Niewiele jest prac na temat funkcjonalnego znaczenia kompleksu N1-P2. Niektóre z nich wskazują, że kompleks ten może być bioelektrycznym markerem procesów związanych z przetwarzaniem czasowych lub spektralnych aspektów języka mówionego [9]. Wykazano bowiem, że fala N1-P2 ulega zmianom pod wpływem treningu mającego na celu zwiększenie percepcji VOT. Na tej podstawie uprawnione wydaje się wnioskowanie, że zmiany widoczne w kompleksie N1-P2 wywołane treningiem VOT mogą odzwierciedlać zmiany aktywności neuronalnej związane z neuroplastycznością i lepszym opracowywaniem informacji werbalnej.

Czynniki wpływające na kompleks N1-P2

Zarówno amplituda, jak i latencja kompleksu N1-P2, podobnie jak fal N1 i P2 rozpatrywanych jako oddzielne załamki, zależą w dużej mierze od czynników egzogennych. Na amplitudę kompleksu N1-P2 mają wpływ zarówno rodzaj, jak i parametry prezentacji bodźców.

Istotnym czynnikiem wpływającym na amplitudę N1-P2 jest intensywność bodźca powodującego odpowiedź wywołaną. W miarę jak intensywność bodźca maleje, zmniejsza się również amplituda kompleksu N1-P2. Tego typu efekt utrzymuje się nawet do wartości ok. 20 dB powyżej progu słyszenia. Gdy głośność bodźca spada do poziomu 10–15 dB ponad próg słyszenia, amplituda załamka P2 maleje, aż w końcu odpowiedź całkowicie zanika. Załamek N1 staje się zaś jedyną obserwowaną odpowiedzią. Kompleks N1-P2 odzwierciedla więc akustyczną charakterystykę bodźca dźwiękowego wywołującego późną odpowiedź korową. Na kompleks N1-P2 istotny wpływ wywierają zmiany w czasie trwania bodźca, sekwencja, w jakiej podawany jest bodziec

wywołujący odpowiedź, oraz inne zmiany fizycznych parametrów bodźca, takie jak zmiana jego częstotliwości czy intensywności. Bodźce takie jak klik, najbardziej optymalne do wyzwalania wcześniejszych składowych ABR, nie są stymulacjami optymalnymi do generowania tego typu odpowiedzi. Oprócz czynników egzogennych na amplitudę N1-P2 istotny wpływ mają również zmienne endogenne na przykład stan (kondycja) osoby badanej. Amplituda N1-P2 zależy również od wieku – wzrasta wraz z nim [3].

Jak wspomniano wcześniej, kompleks N1-P2 w bardzo dużym stopniu zależy od zmian neuroplastycznych mających miejsce w obszarach mózgu związanych z przetwarzaniem werbalnym. Amplituda fali N1-P2 zmienia się w istotny sposób pod wpływem treningu różnicowania parametrów związanych z odróżnianiem bodźców werbalnych, na przykład parametru VOT [44,45].

W przeciwieństwie do amplitudy latencja N1-P2 jest stosunkowo niezmienna i niezależna od cech bodźca wywołującego. Na latencję N1-P2 niewielki wpływ ma stan funkcjonalny (rodzaj zaburzenia, na jakie cierpi badana osoba). Wiadomo, że u osób >5 lat latencja N1-P2 nie powinna ona przekraczać 195 ms. Odpowiedź N1-P2 z taką latencją uważa się za mieszczącą się w granicach normy, powyżej zaś – za będącą poniżej normy wiekowej i nieprawidłową [3].

Technika rejestracji P1, N1, P2 i kompleksu N1-P2

Lokalizacja elektrod rejestrujących

Fale P1, N1, P2 oraz kompleks N1-P2 o największej amplitudzie i nieodwróconej polaryzacji można zarejestrować, umieszczając elektrodę aktywną w punkcie szczytowym głowy (ang. *vertex*), w pozycji Cz, elektrodę referencyjną zaś w punkcie C7 znajdującym się z tyłu głowy, na karku. Innym miejscem umieszczenia elektrody referencyjnej może być, w zależności od tego, z którego ucha chcemy zarejestrować odpowiedzi, płatek uszu (A1 lub A2) lub wyrostek sutkowaty (M1 lub M2). Chcąc oceniać asymetrię półkulową załamek, można wykorzystać dwa kanały rejestracji EEG, mierząc słuchowe potencjały korowe w konfiguracji Cz-Ai (ipsilateralnie) i Cz-Ac (kontralateralnie). W tym miejscu trzeba również zaznaczyć, że we wszystkich przypadkach, kiedy rejestrację prowadzimy do referencji na płatek ucha czy wyrostka sutkowatego, uzyskane komponenty będą miały odwróconą polaryzację. Natomiast najlepszym miejscem umieszczenia elektrody uziemiającej jest pozycja na środku okolicy przedczołowej – Fpz. Jak wspomniano wcześniej (I część artykułu), ważnym elementem podczas rejestracji fal P1, N1, P2 i N1-P2 są artefakty pochodzące z ruchu (mrugania) oczu. Podczas rejestracji odpowiedzi wskazane jest więc zamontowanie elektrod EOG z boku głowy oraz powyżej i poniżej jednego z oczodołów.

Parametry rejestracji

Okno rejestracji, a więc długość fragmentów sygnału nakładanych na siebie podczas uśredniania odpowiedzi, powinno wynosić min. 50 ms przed oraz ok. 300 ms po podaniu bodźca. W celu uzyskania klarownych odpowiedzi P1, N1, P2 oraz N1-P2 należy uśrednić ok. 200–250 wolnych

od artefaktów fragmentów sygnału EEG. Filtr pasmowy zastosowany w trakcie rejestracji sygnału EEG powinien zawierać się w zakresie 1–300 Hz. Przy dużych zakłóceniach pochodzących z sieci elektrycznej zaleca się również włączenie filtra „notch” – 50/60 Hz [3] (opis także w I części artykułu).

Rodzaj bodźców

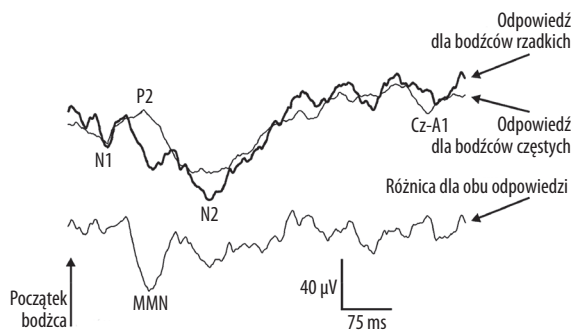
Najlepszym rodzajem stymulacji do wywołania komponentów P1, N1, P2 oraz N1-P2 są w zależności od załamka: tony, krótkie sylaby, krótkie słowa lub pseudosłowa. Wszystkie fale są wrażliwe, o czym już wcześniej wspomniano, przede wszystkim na cechy akustyczne materiału dźwiękowego, zwłaszcza na zmianę tych cech w prezentowanym materiale. Najczęściej używanym, chociaż najbardziej prostym bodźcem, który jest wykorzystywany do wyzwalania każdej ze składowych, są jednak tony. Ich czas trwania nie powinien być jednak dłuższy niż 60 ms, z czasem narastania i opadania tonu 5–10 ms, oraz plateau pomiędzy 25 a 50 ms. Jeżeli stosowane są bodźce werbalne, to ich czas trwania również nie powinien przekraczać 50–60 ms lub być minimalnie krótszy niż pierwszy z komponentów analizowanych potencjałów wywołanych. Dłuższy czas ekspozycji bodźca może bowiem wywoływać tzw. falę związaną z oczekiwaniem na bodziec (ang. *sustained potential*) [46], która będzie nakładać się na właściwą odpowiedź na prezentowany bodziec i stanowić artefakt zakłócający rejestrację. Mówiąc o stymulacji wywołanej tonem, warto również zaznaczyć, że bodźce te powinny być podawane z odpowiednim odstępem. Jak zaznaczono wcześniej, ISI ma istotny wpływ na rejestrowane komponenty. W przypadku, kiedy jednak załamek ma niezbyt klarowną morfologię, jak to często bywa zwłaszcza w przypadku rejestracji przeprowadzanych u dzieci, faza podawanych sygnałów stymulujących (tonów) powinna być odwrócona [14]. Częstość prezentacji bodźców wywołujących fale P1, N1, P2 i N1-P2 powinna zawierać się w zakresie 0,9–2,9/sek. Szybsze tempo stymulacji powoduje bowiem redukcję amplitudy komponentów, chociażby fali N1 [6,47].

FALA NIEZGODNOŚCI – MMN

Fala niezgodności (MMN) to komponent odpowiedzi korowych odkryty przez Näätänen w 1975 roku [48]. Fala MMN jest odpowiedzią na pojawienie się fizycznie odmiennego bodźca (bodźca „dewiant”) w sekwencji powtarzających się bodźców „standard” prezentowanych w trakcie procedury *passive oddball* (opis w części I artykułu). Termin *mismatch negativity* odnosi się do zdolności ośrodkowego układu nerwowego do porównania reprezentacji odbieranego właśnie bodźca z zapisanym wcześniej w pamięci krótkotrwałej śladem wywołanym przez ciąg pojawiających się bodźców „standard”. Zgodnie z tym fala MMN jest najlepiej widoczna nie w uśrednionych odpowiedziach na rzadsze bodźce „dewiant” czy częstsze bodźce „standard”, tylko w tzw. odpowiedziach różnicowych (opis w części I artykułu) (rycina 2) [49].

Generator fali MMN

Obserwacja dystrybucji przestrzennej fali MMN w badaniach z użyciem magnetoencefalografii, rejestracji



Rycina 2. Przykład nałożonych na siebie słuchowych potencjałów korowych zarejestrowanych w odpowiedzi na bodźce częste „standard” (cienka linia) oraz rzadkie „dewiant” (gruba linia) prezentowanych w procedurze *passive oddball*. Poniżej odpowiedź różnicowa wraz z widoczną falą niezgodności MMN obliczona poprzez matematyczne odjęcie od odpowiedzi na bodźce rzadkie odpowiedzi na bodźce częste. Rycinę zaczerpnięto z publikacji Senderski (2002)

Figure 2. An example of superimposed cortical auditory evoked potentials to frequent standard (thick line) and rare deviant (thin line) stimuli presented in passive *oddball* paradigm. Below is the differential potential with mismatch negativity wave calculated by mathematical subtraction of the evoked potentials to standard stimuli from the evoked potentials to deviant stimuli. The figure is derived from Senderski (2002) publication

wewnątrzmoźgowych u zwierząt i ludzi jak również badania dotyczące skutków uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego u ludzi pokazują, że generator fali MMN znajduje się w korze słuchowej. Wykazano jednak, że dokładna lokalizacja generatora MMN zmienia się wraz ze zmianą fizycznych aspektów (częstotliwości, czasu trwania czy głośności) oraz złożoności (werbalne vs. niewerbalne) bodźców użytych w procedurze *oddball*. Niektóre z ostatnich badań pokazują również, że oprócz kory słuchowej w generacji fali MMN aktywny i istotny udział ma kora czołowa. Sądzi się jednak, że pełni ona rolę automatycznego przełącznika uwagi z odbieranych dotychczas bodźców „standard” na pojawiający się nagle inny bodziec „dewiant”. Są również dane, zebrane zwłaszcza podczas badań na zwierzętach, które wskazują na udział podkorowych generatorów zlokalizowanych we wzgórzu i hipokampie w powstawaniu MMN [50].

Funkcjonalne znaczenie fali MMN

Jak wspomniano wcześniej, uważa się, że fala MMN odzwierciedla zdolność ośrodkowego układu nerwowego do porównania reprezentacji bodźca „dewiant” z reprezentacją neuronalną zapisanych w krótkotrwałej pamięci i występujących wcześniej bodźców „standard”. MMN jest więc reprezentantem automatycznego procesu niedopasowania pomiędzy sensoryczną aktywnością neuronalną wywołaną przez bodźce „dewiant” a śladem pamięciowym związanym z bodźcami „standard”. Bodziec „dewiant” nie aktywuje jednak nowych dróg wejściowych, tak jak to ma miejsce w przypadku fali N1, ponieważ zmiana pomiędzy bodźcem „dewiant” i „standard” dotyczy wyłącznie cech bodźca. MMN odzwierciedla więc proces oddzielnego

i niezależnego przetwarzania różnych cech bodźca, ponieważ w danym momencie bodziec „dewiant” różni się właśnie daną cechą od bodźca „standard”. Tą cechą różniącą oba bodźce i będącą niespójną może być intensywność [51], inny czas trwania bodźców [52], zmiana we wzorcu podawania bodźców poprzez niewielkie przesunięcia (wcześniejsze pojawienie się w sekwencji) bodźca „dewiant” [53].

Obecność fali MMN świadczy więc o tym, że system detekcji zmiany na poziomie kory słuchowej działa poprawnie i po serii bodźców „standard” odkodował zmianę w odbieranym właśnie bodźcu „dewiant”. Fala MMN jest wysoko skorelowana z behawioralną dyskryminacją bodźców, a zatem jej pojawienie się świadczy o tym, że osoba badana jest zdolna odróżniać bodźce. Jednakże obecność fali nie oznacza, że percepcja zmian zachodzi świadomie – uważa się, że zachodzi ona automatycznie i ma miejsce bez udziału procesu uwagi czy innych procesów poznawczych. Może zatem zachodzić bez zaangażowania badanego w zadanie słuchowe, który w czasie prezentacji bodźców np. czyta gazetę lub ogląda telewizję [54].

Technika rejestracji

Lokalizacja elektrod rejestrujących

Elektrodami rekomendowanymi do rejestracji komponentu MMN są elektrody srebrne pokryte chlorkiem srebra (Ag-AgCl). Dają one lepsze jakościowo zapisy niż na przykład elektrody cynowe lub wykonane ze złota. Najbardziej popularnym montażem jednocanałowym pozwalającym zarejestrować falę MMN jest umieszczenie elektrody aktywnej w punkcie centralnym nad okolicą czołową (Fz) lub na środku głowy w punkcie vertex (Cz), a elektrod referencyjnych na płatkach uszu (A1 lub A2). Powoduje to odwrócenie polaryzacji załamka MMN ze względu na specyficzną orientację dipola. Chcąc zarejestrować komponent gorszej jakości, lecz o nieodwróconej polaryzacji, należy umieścić elektrodę referencyjną na czubku nosa. Innym rozwiązaniem jest postawienie elektrody w punkcie C7 na karku. Rejestrację MMN można przeprowadzać nie tylko z jednego, lecz także z kilku lub większej liczby kanałów. W przypadku kilku kanałów innymi punktami, nad którymi można umieścić aktywne elektrody, są punkt Pz nad okolicą ciemieniową, punkt Fpz nad okolicą przedczołową czy punkt Oz nad okolicą potyliczną. Elektrodę uziemiającą podczas rejestracji fali MMN umieszczamy z reguły na czole [3,55].

Parametry rejestracji

Liczba elektrod, jak wspomniano powyżej, może się różnić. Z reguły jest to od 3 do 7 elektrod rejestrujących. Można przeprowadzać jednak rejestrację, wykorzystując o wiele większą liczbę odprowadzeń, np. w celu badania źródeł fali. W podstawowych badaniach klinicznych najbardziej optymalną liczbą elektrod są jednak 3 odprowadzenia. Rejestrując falę MMN, trzeba również pamiętać o monitoringu ruchu oczu. Konieczne jest zatem zamocowanie minimum dwóch elektrod EOG.

Okno czasowe w okolicy bodźca, w jakim z reguły zapisujemy sygnał EEG do dalszej analizy i uśredniania

potencjałów, wynosi 0–400 ms po podaniu bodźca. Do wyznaczenia linii bazowej trzeba również uwzględnić pewien odstęp czasowy przed podaniem bodźca. Jeżeli badanie komponentu MMN mają na celu określenie wpływu wieku na jego zmiany, pod uwagę trzeba wziąć szersze okno czasowe analizy odpowiedzi.

Fala MMN należy do składowych korowych, dlatego też jej amplituda ma dość znaczącą wartość. W związku z powyższym wystarczająca liczba uśrednień pojedynczych odpowiedzi może zawierać się w przedziale 50–100 prób.

Fala MMN jest sygnałem niskiej częstotliwości, dlatego też zakres filtrów ustawianych podczas rejestracji sygnału może zawierać się w przedziale 0,1–100 Hz [1,3].

Rodzaj bodźców

Podczas rejestracji MMN wykorzystuje się standardowo, jak wspomniano, procedurę *passive oddball*. Prawdopodobieństwo prezentacji bodźców „dewiant” powinno wnosić 0,15–0,20, natomiast bodźców „standard” 1 – p (dla bodźców „dewiant”). Przyjmując prawdopodobieństwo dewiantów 0,20, standardy powinny być prezentowane z prawdopodobieństwem 0,80. Fala MMN wyzwalana jest pod wpływem zmian w parametrach bodźca takich jak częstotliwość [56], czas trwania bodźców [57], głośność [54] czy miejsce lokalizacji w sekwencji [58]. Te różnice pomiędzy bodźcem „dewiant” i „standard” mogą być bardzo małe, w przypadku częstotliwości na przykład rzędu nawet tysięcznych części Hz [56]. Czynnikiem wpływającym na falę MMN jest także odstęp pomiędzy kolejnymi stymulacjami (ISI). Na przykład krótszy ISI powoduje zwiększenie amplitudy MMN [14]. Fala MMN wydaje się jednak zjawiskiem nadprogowym, dlatego też do wywołania wyraźnych odpowiedzi konieczne są ponadprogowe wartości stymulacji.

Oprócz zmian w prostych sygnałach, jakimi są tony, do generowania załamka MMN wykorzystywać można również bardziej złożone, np. werbalne, stymulacje różniące się cechami kategoryalnymi (np. sylaby różniące się spółgłoską – dźwięczna/bezdźwięczna) [59].

Czynniki wpływające na MMN

W przeciwieństwie do większości słuchowych potencjałów korowych i pomimo długiej latencji fala MMN w niewielkim stopniu zależy od czynników endogennych, takich jak na przykład uwaga. Załamek MMN charakteryzuje się też dużą zmiennością zarówno indywidualną, jak i grupową. Duża zmienność dotyczy zarówno latencji, jak i amplitudy fali. Trzeba jednak zaznaczyć, że latencja komponentu MMN jest bardziej stabilnym parametrem i w mniejszym stopniu ulega zmianom niż amplituda. Fakt ten skutkuje tym, że latencja jest zmienną, którą częściej bierze się pod uwagę, oceniając składową, jaką jest fala MMN.

Zarówno amplituda, jak i latencja MMN ulegają mniejszym lub większym zmianom w zależności od czujności osoby badanej. Kiedy osoba badana jest senna, obie te zmienne odpowiednio albo zwiększają się, albo wydłużają. W głębokim śnie natomiast amplituda MMN obniża się, natomiast latencja również się wydłuża. W konsekwencji,

aby utrzymać stałość odpowiedzi MMN, bardzo ważne jest zachowanie czujności podczas wykonywania rejestracji.

Badania pokazują również istotny wpływ leków na falę niezgodności. Dotyczy to zwłaszcza leków wywołujących aktywny lub hamujący wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, jak na przykład barbiturany [1,3].

FALA N2

Fala N2 jest negatywnym komponentem widocznym w słuchowych odpowiedziach korowych z latencją w zakresie 200–300 ms (rycyna 3). Podobnie jak fala N1, komponent N2 osiąga maksymalną amplitudę w okolicach czołowo-centralnych. W przeciwieństwie do wcześniejszych komponentów: P1, N1 czy P2, fala N2 jest jednak pierwszym z załamek tak bardzo zależnym od zmiennych endogennych, takich jak: uwaga, trudność zadania czy znaczenie bodźca.

Generator i funkcjonalne znaczenie fali N2

Fala N2, podobnie jak fala N1 czy P2, nie ma jednego wyraźnego generatora. Uważa się, że komponent ten jest składową trzech innych różnych odpowiedzi. Pierwszą ze składowych określa się mianem N2a i opisuje jako falę o dystrybucji czołowo-centralnej. Generator fali N2a jest bardzo rozległy i obejmuje korę słuchową, płat czołowy i najprawdopodobniej hipokamp. Komponentowi N2a przypisuje się kilka funkcjonalnych znaczeń. Uważa się między innymi, że jest on związany z detekcją nowości lub niespójności w prezentowanych bodźcach. W przypadku zadania *oddball* odzwierciedla on różnicę pomiędzy neuronalnym pobudzeniem wywołanym przez bodziec „dewiant” a sensoryczno-pamięciową reprezentacją bodźca „standard”. Komponent N2a jest więc związany z analizą cech bodźców słuchowych w pamięci sensorycznej. Według niektórych badaczy wyodrębnianie składowej N2a ma jednak w chwili obecnej raczej znaczenie historyczne. Uważa się bowiem, że N2a to jedynie opisywana powyżej składowa słuchowych odpowiedzi korowych, jaką jest fala MMN. Jest ona rejestrowana podczas wykonywania różnych zadań poznawczych i nakłada się na drugą z wyodrębnianych składowych załamek N2 zwaną falą N2b [1].

Składowa N2b ma również czołowo-centralną dystrybucję. W przeciwieństwie do fali N2a generator tej fali lokalizuje się w przednim zakręcie obręczy [60], korze czołowej oraz górnej korze skroniowej [61]. Cechą charakterystyczną komponentu N2b jest wyraźna ekspresja fal w tzw. zadaniach Go-Nogo. Polegają one na różnicowaniu dwóch rodzajów bodźców tej samej kategorii poprzez udzielanie odpowiedzi (z reguły ruchowej) na jeden rodzaj stymulacji oraz powstrzymanie się od odpowiedzi na drugi rodzaj bodźców. Sądzi się więc, że powstawanie N2b związane jest z procesem hamowania odpowiedzi, konfliktem odpowiedzi na prezentowane w zadaniu bodźce czy też kontrolą przed popełnieniem błędu [61].

Czasami opisuje się także trzecią ze składowych N2, zwaną N2c. Dystrybucja tej fali jest inna w zależności od bodźców wywołujących odpowiedź. W przypadku bodźców słuchowych ma ona tak jak dwie poprzednie składowe również dystrybucję czołowo-centralną. Składowa N2c pojawia się

także w odpowiedziach na bodźce prezentowane w procedurze *oddball*. Wówczas jest większa w odpowiedziach na bodźce „dewiant” niż na bodźce „standard”. Wydaje się więc, że funkcjonalnie składowa N2c reprezentuje proces pewnej klasyfikacji bodźca, podczas gdy pozostałym dwóm komponentom przypisuje się rolę bioelektrycznych markerów procesów detekcji niespójności [60]. Inni twierdzą zaś, że procesy detekcji niespójności, których odzwierciedleniem byłyby składowe N2a i N2b, odgrywają rolę w uruchamianiu odruchu orientacyjnego [62].

Technika rejestracji

Lokalizacja elektrod rejestrujących

W trakcie rejestracji fali N2 zaleca się wykorzystanie minimum trzech kanałów EEG. Ze względu na dystrybucję i polimorficzność komponentu na powierzchni głowy, elektrody aktywne wykorzystywane podczas rejestracji fali N2 umieszcza się najczęściej w punktach: Fz (położonym centralnie nad okolicą czołową), Cz (położonym na czubku głowy) i Pz (znajdującym się centralnie nad okolicą ciemieniową). Elektrode referencyjną można umieścić na czubku nosa. Fala N2 ma wtedy odwróconą polaryzację. Ze względu na zachowaną polaryzację referencję częściej umieszcza się na wyrostkach sutkowatych (M1 i M2) (odprowadzenia niepołączone). Elektrode uziemiającą z reguły mocuje się w pozycji Fpz. Artefakty pochodzące z ruchu oczu mogą zakłócać i nakładać się na odpowiedzi N2, dlatego zaleca się monitoring i rejestrację ruchu oczu za pomocą elektrod EOG [1].

Parametry rejestracji

Falę N2 o największej amplitudzie rejestruje się, stosując procedurę *active oddball* lub schemat *Go-Nogo*. Obie z procedur wymagają aktywnego uczestnictwa osoby badanej w wykonywanym zadaniu i dokonania przez nią dyskryminacji dwóch rodzajów: „standard” vs. „dewiant” (zadanie *active oddball*) lub bodźców „Go” vs. „Nogo” (zadanie *Go-Nogo*). Podobnie jak w przypadku fali MMN, załamek N2 jest najlepiej widoczny w tzw. odpowiedziach różnicowych. Uzyskuje się je, uśredniając oddzielnie odpowiedzi na każdy rodzaj różnicowanego bodźca, a następnie odejmując od odpowiedzi na bodźce „dewiant” lub próby „Nogo”, odpowiedzi na bodźce „standard” lub próby „Go”.

Zalecana liczba bodźców w celu uzyskania wyraźnych odpowiedzi to minimum 200 potencjałów wolnych od artefaktów. Odstęp pomiędzy kolejnymi bodźcami w prezentowanej serii stymulacji powinien zawierać się w granicach 1100–2000 ms (może być jeszcze dłuższy, gdy różnicowanie bodźców jest trudniejsze lub gdy rejestrację prowadzi się u dzieci).

Okno analizy zawiera się z reguły w przedziale do 600 ms (dłuższe dla bardziej złożonych bodźców) po prezentacji bodźca oraz 100 ms przed podaniem bodźca. Fala N2 zaliczana jest do odpowiedzi wywołanych o niskich częstotliwościach, dlatego też zakres filtrów ustawianych podczas rejestracji zawiera się w granicach 0,1–30 Hz [1].

Rodzaj bodźców

Podczas procedury *active oddball* i *Go-Nogo* jako bodźce wykorzystuje się najczęściej tony różniące się

częstotliwością, głośnością, czasem trwania a nawet miejscem lokalizacji w przestrzeni. Rejestrując falę N2, czasami stosuje się również bardziej złożone stymulacje składające się z mieszanki różnych tonów lub bodźce werbalne (sylaby lub słowa). Niekiedy manipulując trudnością zadania, zmniejsza się różnicę pomiędzy prezentowanymi w zadaniu bodźcami lub dodaje w tle podawanych bodźców maskujący szum [1].

Wpływ różnych czynników i stanu osoby badanej na falę N2

Fala N2 jest w dużej mierze komponentem endogennym, dlatego że istotny wpływ na tę odpowiedź mają czynniki zależne od osoby badanej. Amplituda fali N2 zależy między innymi od trudności (wysiłku), jaki osoba badana musi włożyć, aby poprawnie zróżnicować na przykład bodźce „dewiant” w ciągu bodźców „standard”. Im mniejsza różnica pomiędzy prezentowanymi bodźcami, tym amplituda fali N2 generowanej w odpowiedzi na bodźce „dewiant” jest większa. Z kolei jeśli bodźce są łatwe do odróżnienia, wówczas amplituda fali N2 zmniejsza się [63].

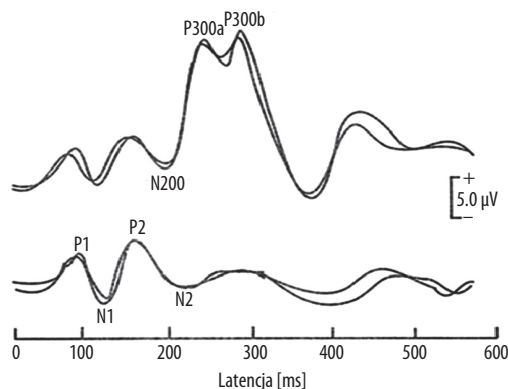
Amplituda fali N2 wzrasta też znacząco w odpowiedziach na bodźce wymagający wyhamowania odpowiedzi, która jest w danym momencie nieprawidłowa. Jest to szczególnie widoczne w zadaniach typu *Go-Nogo*. Zwiększenie amplitudy jest interpretowane jako wzrost mentalnej kontroli nad tym, aby się nie pomylić i udzielić właściwej odpowiedzi.

Wykazano ponadto, że podczas wykonywania zadań zawierających bodźce wymagające powstrzymania się od odpowiedzi, fala N2 jest wrażliwa także na presję czasu. Amplituda fali ulega zwiększeniu, gdy osoby badane proszą się o udzielanie odpowiedzi tak szybko, jak tylko jest to możliwe, na bodźce wymagające tego w zadaniu. Jest ona też większa u osób, które potrafią szybko wyhamować przygotowaną wcześniej odpowiedź, a ulega redukcji u osób mających problemy z powstrzymaniem się od odpowiedzi, na przykład u dzieci z zespołem ADHD. Latencja fali N2 w odpowiedziach na bodźce „Nogo” jest dłuższa wtedy, gdy próba zakończyła się niepowodzeniem, niż wtedy, gdy sukcesem, co pokazuje, że proces mentalny zajął zbyt dużo czasu, aby ocenić bodźce, a sygnał wywołujący odpowiedź ruchową nie został w pełni wyhamowany [64].

Na zmiany parametrów fali N2 bardzo istotny wpływ ma również sama uwaga osoby badanej. Ważny jest także stan czy też czujność osoby badanej. Amplituda fali N2 spada, kiedy natężenie uwagi kierowanej na bodźce ulega obniżeniu. Osoba, u której wykonywana jest rejestracja N2, powinna być więc czujna i uważna oraz niekoniecznie aktywna w trakcie rejestracji [3].

FALA P3

Fala P3 jest późnym komponentem korowym związanym z procesem poznawczym mającym miejsce na wyższych piętrach przetwarzania i z rozpoznaniem bodźca oraz jego nowością. Fala P3 jest typowym endogennym i niespecyficznym modalnie komponentem, to znaczy, że pojawia się w odpowiedzi na stymulacje o różnych modalnościach (wzrokowej, słuchowej i innej). Latencja, z jaką



Rycina 3. Przykład słuchowych potencjałów korowych zarejestrowanych w odpowiedzi na bodźce dewiant (górną część ryciny) oraz bodźce standard (dolną część ryciny) prezentowanych w procedurze *active oddball*. W odpowiedzi na bodźce standard widać wyraźne składowe P1, N1, P2 i N2. W odpowiedzi na bodźce dewiant wówczas gdy osoba badana zwraca uwagę na bodziec pojawia się dodatkowo komponent P300 widoczny często w postaci dwóch składowych (P300a lub P3a) oraz (P300b lub P3b). Rycinę zmodyfikowano na podstawie McPherson i Ballachanda (2007)

Figure 3. An example of cortical auditory evoked potentials recorded in responses to deviant (upper part of figure) and standard (lower part) stimuli presented in active *oddball* paradigm. The P1, N1, P2 and N2 waves are clearly visible in the evoked potential to standard stimuli. When subjects are paying attention to deviant stimuli, an additional P300 wave (occurs often in form of two components: P300/P3a or P300b/P3b) appears in the evoked potentials to deviant stimuli

fala P3 widoczna jest w odpowiedzi wywołanej, waha się w granicach 220–380 ms. Warto również podkreślić, że fala ta charakteryzuje się również tym, że ma często polimorficzną, składającą się z dwóch szczytów (P3a i P3b) morfologię (rycina 3).

Generator fali P3

Fala P3 o największej amplitudzie rejestrowana jest z reguły w odprowadzeniach zlokalizowanych wzdłuż linii środkowej przebiegającej przez okolice centralno-ciemieniowe. Miejsce generacji P3 pozostaje wciąż nie do końca sprecyzowane. W trakcie rejestrowania załamka P3 obserwuje się więc jednoczesną aktywność w wielu, często nakładających się na siebie rejonach mózgu. Obszary te zlokalizowane są z reguły w korze czołowej lub skroniowej. Aktywność związana z generacją fali P3 była rejestrowana również w skroniowo-ciemieniowej korze asocjacyjnej. Inne pola, które związane są z generacją P3, lokalizuje się w pierwszorzędowej korze słuchowej i wielomodalnej korze asocjacyjnej [65,66].

Funkcjonalne znaczenie fali P3

Przez wiele lat toczą się naukowe debaty i spory dotyczące procesu lub procesów, które leżą u podłoża generacji fali P3 (patrz [67,68]). Na chwilę obecną istnieje kilka często odmiennych teorii opisujących funkcjonalne znaczenie tego załamka [69–71]. Mówi się także o dwóch składowych fali

P3 – zwanych P3a i P3b, przypisując każdej z nich związek z innym procesem mózgowym [72]. Składowa P3a według niektórych odzwierciedla proces związany z pewnego rodzaju automatyczną reakcją orientacyjną [73] lub nieświadomym przełączeniem uwagi na „coś nowego” [14,74]. Kiedy uwaga osoby badanej jest natomiast zaangażowana w bardziej świadomy proces i badany w kontrolowany sposób rozpoznaje oraz uznaje, że to, co „słyszy, widzi lub czuje”, jest w jakimś sensie dla niego ważne, w słuchowych potencjałach korowych rejestruje się drugą ze składowych – falę P3b opisywaną przed laty jako P300 lub po prostu P3 [75]. W związku z powyższym fali P3b przypisuje się bardzo często rolę markera świadomego procesu rozpoznania i kategoryzacji bodźców o istotnym znaczeniu. Niektórzy sugerują jednak, że proces związany z P3b ma jednak miejsce po podjęciu decyzji, co należy zrobić z bodźcem właśnie rozpoznany i zaklasyfikowany jako istotny. Jak pokazują niektóre badania, fala P3b często pojawia się w odpowiedzi wywołanej później niż odpowiedź ruchowa na bodziec „dewiant”. Jak twierdzi Verleger (1997) [71], odzwierciedla ona więc swoisty proces zamknięcia (ang. *closure*) całej ewaluacji bodźca, a więc jego dyskryminację, rozpoznanie i klasyfikację [76]. Latencja P3b byłaby zaś parametrem, który pozwalałby w sposób relatywny niejako zmierzyć, ile czasu trwa ten proces [77].

Technika rejestracji

Lokalizacja elektrod rejestrujących

W trakcie rejestracji fali P3 jest często umieszczana się aktywną elektrodę w miejscu pomiędzy punktem Cz a Pz, określonym mianem Cpz, a elektrodę referencyjną w punkcie C7 [14]. Elektrodę referencyjną można umieścić również na czubku nosa lub wyrostkach sutkowatych (M1/M2). Elektrodę uziemienia natomiast bardzo często umieszcza się nad okolicą przedczołową w punkcie Fpz. Efektem obserwowanym bardzo często podczas rejestracji komponentu P3 jest, różna u poszczególnych osób, zmienność jego amplitudy, gdy rejestrujemy odpowiedź w dowolnym punkcie pomiędzy odprowadzeniem Cz a Pz. Mocno rekomendowanym montażem podczas rejestracji fali P3 jest zatem system wykorzystujący minimum trzy kanały EEG z aktywnymi elektrodami umieszczonymi w pozycjach Fz, Cz i Pz. Pozwala on również na zarejestrowanie i oddzielną ocenę różniących się dystrybucją na powierzchni głowy składowych fali P3 – P3a (o czołowo-centralnej dystrybucji) i P3b (o centralno-ciemieniowym rozkładzie przestrzennym).

Podobnie jak w rejestracjach wszystkich innych słuchowych potencjałów korowych, ruchy oczu mogą wywoływać istotne artefakty oczne kolidujące (nakładające się) z załamkiem P3. Dodatkowym utrudnieniem jest również to, że artefakty EOG generowane są w odpowiedzi z latencją podobną jak fala P3. Procedura rejestracji nakazuje więc stały monitoring ruchu oczu, tak aby artefakty związane z ich aktywnością mogły zostać odrzucone [78].

Parametry rejestracji

Falę P3 rejestruje się, stosując tzw. procedurę *active oddball* wymagającą, podobnie jak podczas rejestracji fali N2, aktywnego uczestnictwa w badaniu i reagowania na rzadziej pojawiające się bodźce „dewiant” (szczegółowy

opis w I części artykułu). Reakcja ta może mieć różną formę. Najczęściej badani liczą w pamięci pojawiające się bodźce „dewiant” lub naciskają przycisk w odpowiedzi na nie. Potencjały wywołane, podobnie jak w przypadku fali MMN, uzyskuje się, uśredniając oddzielnie odpowiedzi na wszystkie bodźce „dewiant” oraz odpowiedzi na bodźce „standard” i porównując je ze sobą. Fala P3 powinna być wyraźnie widoczna w uśrednionej odpowiedzi na bodźce „dewiant” (rycina 3).

Okno analizy uzyskanych odpowiedzi ustawia się z reguły w przedziale 500–800 ms po prezentacji bodźca oraz 100 ms przed bodźcem. Komponent P3 zaliczany jest do odpowiedzi wywołanych o niskich częstotliwościach, dlatego też zakres filtrów ustawianych podczas rejestracji wynosi 0,05–50 Hz. W celu uzyskania dobrej jakości odpowiedzi zalecane jest zebranie przynajmniej 200 wolnych od artefaktów odpowiedzi: 160 odpowiedzi na bodźce „standard” oraz minimum 40 odpowiedzi na bodźce „dewiant”.

Rejestrując odpowiedzi wymagające odpowiedzi ruchowej, trzeba pamiętać, że przed wystąpieniem takiej odpowiedzi bardzo często pojawia się tak zwany potencjał przygotowawczy, zwany również potencjałem przedruchowym (niem. *Bereitschaftspotential*) lub potencjałem gotowości (ang. *readiness potential*). Ma on postać ujemnej długotrwałej (nawet 1 sek.) odpowiedzi pojawiającej się przed początkiem ruchu. Potencjał ten może nakładać się na odpowiedzi wywołane właściwym bodźcem lub być błędnie interpretowany jako neuronalna odpowiedź słuchowa. Efekt ten jest szczególnie widoczny, gdy wykonywane zadanie wyzwala potencjały wymusza warunkowanie odpowiedzi lub gdy badany musi przewidywać jakiej odpowiedzi będzie musiał za chwilę udzielić. W celu uniknięcia lub zminimalizowania efektu zaleca się zwiększyć losowość sekwencji i obniżyć prawdopodobieństwo bodźca „dewiant”. Najbardziej optymalnym prawdopodobieństwem jest wartość około 0,20 [78].

Rodzaj bodźców

Tony o czasie trwania 45–70 ms (czas narastania/opadania =10 ms, czas plateau =25–50 ms) są najbardziej odpowiednimi bodźcami do generowania fali P3. Ponieważ element nowości jest najważniejszy w uzyskaniu dobrej jakości odpowiedzi, w badaniu P3 wykorzystuje się dwa odmienne tony, które – jak wspomniano wcześniej – prezentowane są zgodnie z schematem *active oddball*. Badania pokazują, że rzadziej pojawiające się tony „dewiant” powinny występować z prawdopodobieństwem nie większym niż 0,20 i nie powinny powtarzać się w stymulującej sekwencji bodźców [3].

Sama głośność pojedynczych bodźców nie ma dużego wpływu na wielkość i latencję odpowiedzi, ale różnica w głośności pomiędzy prezentowanymi bodźcami wpływa na falę P3. Trzeba więc pamiętać, że ze względu na specyfikę załamka P3 pojawienie i rozpoznanie różnicy w bodźcach ma kluczowe znaczenie w generacji fali. Głośność bodźców równa 70–75 dB jest wystarczająca, aby wywołać silną, wyraźną odpowiedź.

Do rejestracji komponentu P3, podobnie jak w przypadku fali N2, można również wykorzystać podawane zgodnie

z procedurą *active oddball* bardziej złożone bodźce, takie jak złożone tony czy bodźce werbalne: sylaby lub słowa [3,78].

Czynniki wpływające na falę P3

Istotność lub znaczenie bodźca dla wykonywanego zadania ma kluczowe wpływ na wystąpienie fali P3. Jest również bardzo istotne, aby wystąpienie bodźca „dewiant” było mało pewne. Im więcej niepewności, że zaraz pojawi się bodziec „dewiant”, tym większa amplituda załamka P3 będącego odpowiedzią na jego wystąpienie [69].

Jak wspomniano, fala P3 może mieć dwie składowe określane jako P3a i P3b. Każda z nich odzwierciedla inny proces mózgowy. Załamek P3a pojawia się w zasadzie niezależnie od uczestnictwa osoby badanej w wykonywanym zadaniu. Załamek P3b występuje natomiast, gdy badany jest aktywnie zaangażowany w rozpoznawanie bodźców „dewiant”, licząc je lub naciskając w odpowiedzi na nie przycisk [79].

Wielkość amplitudy fali P3 jest w zasadzie zdeterminowana przez dwie właściwości bodźców słuchowych: subiektywne prawdopodobieństwo wystąpienia bodźca „dewiant” oraz znaczenie, jaki badany nadał postrzeganemu przed chwilą bodźcowi [80]. Oba te czynniki muszą być rozpatrywane w kontekście udzielonej przez badanego odpowiedzi behawioralnej. Na jej podstawie możemy bowiem określić, czy badany bardziej czy mniej spodziewał się pojawienia się mającej miejsce przed chwilą stymulacji oraz czy nadał i jakie (większe czy mniejsze) znaczenie tej stymulacji. Ocena fali P3 pozwala więc na oszacowanie endogennych – subiektywnych czynników przetwarzania bodźca, co powoduje, że wzbudza ona duże zainteresowanie, zarówno pod względem badawczym, jak i możliwości aplikacji klinicznej [3,78].

Wiadomo również, że dystrybucja fali P3 na powierzchni głowy zmienia się z ciemieniowej na czołową, gdy wykonywane zadanie zmienia się z aktywnego na bardziej pasywne. W konsekwencji zakłada się, że zmiana generatorów fali P3 związana jest z przesunięciem uwagi osoby badanej. Tego typu efekt jest również bardzo ciekawy ze względu na możliwość oszacowania rodzaju zaangażowanej uwagi [78].

KOMPONENT SEMANTYCZNY – FALA N400

Jak wiadomo od kilkudziesięciu lat, fale (składowe) pojawiające się w odpowiedziach korowych z latencją w zakresie 300–500 ms są „wrażliwe” na leksykalne aspekty mowy [81]. Taka jest na przykład z falą N400, określaną niekiedy potencjałem semantycznym, która jest bioelektryczną odpowiedzią mózgu na semantyczną niespójność pojawiającą się na przykład w jakimś zdaniu. Komponent N400 w najprostszy sposób można wywołać, prezentując osobie badanej dwa rodzaje zdań: 1) poprawne semantycznie zdanie, jak na przykład: „Posmarowałem(łam) bułkę masłem”, w którym zakończenie bardzo dobrze pasuje do wcześniejszego kontekstu zdania i jest duże prawdopodobieństwo, że zdanie to zakończy się w spodziewany sposób oraz 2) niepoprawne semantycznie zdanie typu: „Posmarowałem(łam) bułkę biurkiem”, którego zakończenie nie pasuje do wcześniejszego kontekstu, a prawdopodobieństwo

takiego zakończenia zdania jest małe. Rejestrując odpowiedź bioelektryczną mózgu na każde ze zdań, można zauważyć, że o ile pierwsze zdanie z reguły nie wywoła fali semantycznej N400, o tyle jest duże prawdopodobieństwo, że komponent N400 pojawi się w odpowiedzi na drugie ze zdań. Słowa kończące zdania różniące się stopniem kontekstualnego dopasowania i prawdopodobieństwem występowania w danym języku wywołują falę N400 o różnej amplitudzie. Zakończenia o dużym prawdopodobieństwie pojawienia się na końcu danego zdania wywołują komponent N400 o niskiej amplitudzie, natomiast słowa kończące o małym prawdopodobieństwie wystąpienia – falę N400 o wysokiej amplitudzie [82]. Z kolei latencja fali N400 zmienia się wraz ze wzrostem złożoności zadania. Im bardziej złożone zdanie, tym dłuższa latencja N400 [81,82]. Z powyższych faktów wynika jednoznacznie, że komponent N400 związany jest z semantycznym przetwarzaniem na wysokim poziomie. Jest on więc cennym narzędziem do badania mózgowych mechanizmów związanych z mową oraz przetwarzaniem językowym.

Generator fali N400

Fala N400 charakteryzuje się centralno-ciemieniową dystrybucją [74,81,82]. Wiele technik, takich jak zapis EEG z powierzchni głowy, zapis sygnałów bioelektrycznych z elektrod zaimplementowanych bezpośrednio do mózgu, z badań pacjentów z uszkodzonym mózgiem i rejestracje magnetoencefalograficzne, wskazuje przede wszystkim na lewy, ale również na prawy płąt skroniowy jako najbardziej prawdopodobne źródło N400 [83]. Podobnie jak w przypadku fali P3, uważa się jednak, że załamek N400 posiada wiele innych aktywujących się jednocześnie i rozsięgniętych generatorów [73].

Czynniki wpływające na potencjał N400 i jego znaczenie funkcjonalne

Tak jak w przypadku fali P3, badany musi być w pełni świadomy i czujny w trakcie badania. Ponadto powinien on aktywnie uczestniczyć w słuchaniu prezentowanych sentencji. Ruchy oczu, tak jak w przypadku innych potencjałów korowych, muszą być stale monitorowane, ponieważ zakłócają uzyskiwane wyniki. Z uwagi na ograniczoną liczbę uśrednień wynikającą z zamkniętej puli prezentowanych zdań artefakty związane z ruchem oczu muszą być zredukowane, a nie odrzucane podczas uśredniania odpowiedzi.

Dobre rezultaty polegające na zminimalizowaniu ruchów oczu daje poproszenie badanego, aby zachowując ostrość widzenia sentencji prezentowanych w jego polu widzenia, nie fiksował wzroku na monitorze. Drugim sposobem jest poproszenie badanego o delikatne przymknięcie oczu i położenie się, a następnie ułożenie mu na powiekach bawełnianego wacika.

Jak wspomniano, zmiany fali N400 wywołuje wystąpienie w zdaniu słowa, które nie powinno się w nim pojawić (ang. *semantic unexpectancy*). Można powiedzieć, że jest to niejako proces pewnego zaskoczenia, że dane słowo pojawiło się akurat w tym miejscu aktualnie odczytywanego zdania. Na falę N400 nie ma zaś wpływu brak semantycznej relacji końcowego słowa z uprzednim kontekstem (ang. *semantic unrelatedness*) [81]. Komponent

N400 jest więc zatem odpowiedzią raczej na niespójność semantyczną niż gramatyczną [3].

Ponadto fala N400 nie wydaje się bioelektrycznym markerem procesu dyskryminacji bodźca, jak to ma miejsce w przypadku załamka N2. Jak pokazują badania [82] z wykorzystaniem fonologicznego maskowania, latencja fali N400 wzrasta, jeżeli zastosowany masker jest dobrze dopasowany pod względem fonologicznym. Tego typu efektu nie widać w przypadku fali N2. Zjawisko to wskazuje na związek załamka N400 zarówno z semantycznym, jak i poznawczym przetwarzaniem zdania.

Wiadomo również, że fala N400 zależy od złożoności przetwarzanego zdania. Latencja fali N400 ulega wydłużeniu w miarę, jak wzrasta ta złożoność. Z kolei amplituda komponentu N400 jest odwrotnie proporcjonalna do stopnia „niespójności semantycznej”, jaką wywołało pojawienie się kolejnego słowa w prezentowanym aktualnie zdaniu [73]. Zmiany w amplitudzie mogą zatem wskazywać na zdolność do przewidywania semantycznych zakończeń czy kontekstów zdań, latencja zaś na zdolność do przetwarzania złożonej językowo informacji.

Technika rejestracji

Podczas rejestracji komponentu semantycznego N400, podobnie jak w przypadku komponentu P3, można stosować montaż jedno-, kilku- lub wielokanałowy. W przypadku montażu jednokanałowego aktywną elektrodę rejestrującą umieszczamy z reguły punkcie centralnym (vertex) – Cz. Referencję umieszcza się najczęściej w punkcie C7 [3].

Fala N400 jest odpowiedzią o jeszcze niższej częstotliwości niż P3, dlatego też sygnał filtrujemy w zakresie DC – 300 Hz. Okno analizy sygnału EEG (odpowiedzi) ustawiamy w zakresie do 750 ms po prezentacji i 100 ms przed podaniem bodźca. Tak jak w przypadku innych odpowiedzi korowych, monitorujemy i usuwamy z sygnału artefakty związane z ruchem oczu, gdyż wpływają one na jakość uzyskanych odpowiedzi.

Komponent semantyczny N400 jest odpowiedzią trudną do rejestracji, ponieważ odpowiedzi dość szybko ulegają semantycznej adaptacji. Z reguły w trakcie rejestracji N400 prezentowanych jest 100 zdań: 50 tych zdań to zdania, w których słowa końcowe są łatwe do przewidzenia oraz stanowią naturalne uzupełnienie wcześniejszego kontekstu, 50 pozostałych zdań stanowią zadania, których końcowe słowa są zaskakujące i mało przewidywalne. Podczas rejestracji fali N400 wszystkie zdania prezentowane są w pseudoprzypadkowy sposób.

Wszystkie zdania prezentowane są do obojga uszu jednocześnie, na komfortowym poziomie głośności, który z reguły wynosi 70 dB HL. Przerwa pomiędzy kolejnymi prezentacjami bodźców (ISI) wynosi na ogół 1500 ms. Zadaniem osób badanych jest słuchanie z uwagą prezentowanych zdań. Ważne, aby dobierając zdania wykorzystywane w trakcie badania, zastosować wystandaryzowane sentencje [84].

Omawiając technikę rejestracji fali N400, warto również wspomnieć o wpływie na rejestrowane odpowiedzi innych aktywności bioelektrycznych pojawiających się

w sygnale EEG w związku lub bez związku z prezentowanym bodźcem. Tego typu zjawiskiem są na przykład fale Lambda – wysokoamplitudowe (ok. 20–50 uV) synchronizacje o częstotliwości 8–12 Hz, występujące w sygnale EEG periodycznie co około 200–500 ms przez okres około 200–300 ms. Fale Lambda występują synchronicznie w obu półkulach mózgu i są czasowo związane z sakadycznymi ruchami oczu. Ponieważ jest to aktywność synchroniczna, mogą one kontaminować z rejestrowanymi załamkami N400. Jeśli tak jest, należy pamiętać, aby rejestrując komponent N400, uwzględnić – ustawiając przerwę pomiędzy kolejnymi bodźcami – tzw. jitter, czyli niewielki przedział czasowy, w którym ISI może losowo zmieniać się z próby na próbę. Zastosowanie tego typu zabiegu powinno znacząco ograniczyć wpływ aktywności typu Lambda na rejestrowane odpowiedzi semantyczne [3].

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, s. 378–406.
2. Martin BA, Tremblay KL, Stapells DR. Principles and applications of cortical auditory evoked potentials. W: Burkard R, Eggermont JJ, Don M, red. Auditory Evoked Potentials: basic principles and clinical application. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, s. 482–507.
3. McPherson DL, Ballachanda BB. Middle and long latency auditory evoked potentials. W: Roester RJ, Valente M, Hosford-Dunn H, red. Audiology: Diagnosis. 2nd ed., New York: Thieme; 2007, s. 443–78.
4. Velasco M, Velasco F, Velasco AL. Intracranial studies on potential generators of some vertex auditory evoked potentials in man. Stereotact Funct Neurosurg, 1989; 53: 49–73.
5. Knight RT, Scabini D, Woods DL, Clayworth C. The effects of lesions of superior temporal gyrus and inferior parietal lobe on temporal and vertex components of the human AEP. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1988; 70: 499–509.
6. Näätänen R, Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. Psychophysiology, 1987; 24: 375–425.
7. Vaughan HG, Ritter W. The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1970; 28: 360–7.
8. Wolpaw JR, Penry JK. A temporal component of the auditory evoked response. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1975; 39: 609–20.
9. Martin BA, Kurtzberg D, Stapells DR. The effects of decreased audibility produced by high-pass noise masking on N1 and the mismatch negativity to speech sounds/ba/and/da. J Speech Lang Hear Res, 1999; 42: 271–86.
10. Klein SK, Kurtzberg D, Brattson A, Kreuzer JA, Stapells DR, Dunn MA i wsp. Electrophysiologic manifestations of impaired temporal lobe auditory processing in verbal auditory agnosia. Brain Lang, 1995; 51: 383–405.
11. Hyde M. The N1 response and its applications. Audiol Neurotol, 1997; 2: 281–307.
12. Alain C, Woods DL, Covarrubias D. Activation of duration-sensitive auditory cortical fields in humans. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect, 1997; 104: 531–9.
13. Onishi S, Davis H. Effects of duration and rise time of tone bursts on evoked V potentials. J Acoust Soc Am, 1968; 44: 582–91.
14. Näätänen R. Attention and brain function. Hillsdale: Psychology Press; 1992.
15. Butler RA. Effect of changes in stimulus frequency and intensity on habituation of the human vertex potential. J Acoust Soc Am, 1968; 44: 945–50.
16. Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, Picton TW. Electrical signs of selective attention in the human brain. Science, 1973; 182: 177–80.
17. Näätänen R. Processing negativity – evoked-potential reflection of selective attention. Psychol Bull, 1982; 92: 605–40.
18. Picton TW, Hillyard SA, Galambos R. Habituation and attention in the auditory system. Audit. Syst., Springer; 1976, 343–89.
19. Crowley KE, Colrain IM. A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. Clin Neurophysiol, 2004; 115: 732–44.
20. Oades RD, Dittmann-Balcar A, Zerbin D. Development and topography of auditory event-related potentials (ERPs): mismatch and processing negativity in individuals 8–22 years of age. Psychophysiology, 1997; 34: 677–93.
21. Ponton CW, Eggermont JJ, Kwong B, Don M. Maturation of human central auditory system activity: evidence from multi-channel evoked potentials. Clin Neurophysiol, 2000; 111: 220–36.
22. Vaughan HG, Ritter W, Simson R. Topographic analysis of auditory event-related potentials. Prog Brain Res, 1980; 54: 279–85.
23. Scherg M, Vajsar J, Picton T. A source analysis of the late human auditory evoked potentials. J Cogn Neurosci, 1989; 1: 336–55.
24. Rif J, Hari R, Hämäläinen MS, Sams M. Auditory attention affects two different areas in the human supratemporal cortex. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1991; 79: 464–72.
25. Adler G, Adler J. Influence of stimulus intensity on AEP components in the 80- to 200-millisecond latency range. Int J Audiol, 1989; 28: 316–24.
26. Beagley HA, Knight JJ. Changes in auditory evoked response with intensity. J Laryngol Otol, 1967; 81: 861–73.

Podsumowanie

Na chwilę obecną słuchowe potencjały korowe nie są powszechnie stosowane podczas rutynowych testów elektrofizjologicznych wykorzystywanych w audiologii. Wydaje się jednak, że ich olbrzymie możliwości aplikacyjne oraz wciąż odkrywane fakty dotyczące funkcjonalnego znaczenia już opisanych i nowo odkrytych potencjałów spowodują, że staną się one wartościowym narzędziem diagnostycznym dla osób z różnego rodzaju problemami związanymi z przetwarzaniem słuchowym.

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.

27. Wunderlich JL, Cone-Wesson BK. Effects of stimulus frequency and complexity on the mismatch negativity and other components of the cortical auditory-evoked potential. *J Acoust Soc Am*, 2001; 109: 1526–37.
28. Lutzenberger W, Elbert T, Rockstroh B, Birbaumer N. The effects of self-regulation of slow cortical potentials on performance in a signal detection task. *Int J Neurosci*, 1979; 9: 175–83.
29. Kenemans JL, Verbaten MN, Roelofs JW, Slangen JL. “Initial-” and “change-orienting reactions”: an analysis based on visual single-trial event-related potentials. *Biol Psychol*, 1989; 28: 199–226.
30. Tremblay KL, Shahin AJ, Picton T, Ross B. Auditory training alters the physiological detection of stimulus-specific cues in humans. *Clin Neurophysiol*, 2009; 120: 128–35.
31. Amenedo E, Díaz F. Ageing-related changes in the processing of attended and unattended standard stimuli. *Neuroreport*, 1999; 10: 2383–88.
32. Barrett G, Neshige R, Shibasaki H. Human auditory and somatosensory event-related potentials: effects of response condition and age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1987; 66: 409–19.
33. Anderer P, Semlitsch HV, Saletu B. Multichannel auditory event-related brain potentials: effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996; 99: 458–72.
34. Picton TW. Human auditory evoked potentials. San Diego: Plural Pub Incorporated; 2011.
35. Ogilvie RD, Simons IA, Kuderian RH, MacDonald T, Rustenburg J. Behavioral, Event-Related Potential, and EEG/FFT Changes at Sleep Onset. *Psychophysiology*, 1991; 28: 54–64.
36. Winter O, Kok A, Kenemans JL, Elton M. Auditory event-related potentials to deviant stimuli during drowsiness and stage 2 sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*, 1995; 96: 398–412.
37. Sharma A, Kraus N, McGee TJ, Nicol TG. Developmental changes in P1 and N1 central auditory responses elicited by consonant-vowel syllables. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*, 1997; 104: 540–45.
38. Van Sweden B, Van Dijk JG, Caekebeke JFV. Auditory information processing in sleep: late cortical potentials in an oddball paradigm. *Neuropsychobiology*, 1994; 29: 152–6.
39. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1974; 36: 179–90.
40. Hari R, Aittoniemi K, Järvinen M-L, Katila T, Varpula T. Auditory evoked transient and sustained magnetic fields of the human brain localization of neural generators. *Exp Brain Res*, 1980; 40: 237–40.
41. Scherg M, Von Cramon D. Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*, 1985; 62: 32–44.
42. Wood CC, Wolpaw JR. Scalp distribution of human auditory evoked potentials. II. Evidence for overlapping sources and involvement of auditory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1982; 54: 25–38.
43. Grillon C, Ameli R. Methods of affective clinical psychophysiology. *Neurobiol. Ment. Illn.* 2nd edition, New York: Oxford University Press; 2004, 127–41.
44. Tremblay K, Kraus N, McGee T, Ponton C, Otis B, others. Central auditory plasticity: changes in the N1-P2 complex after speech-sound training. *Ear Hear*, 2001; 22: 79–90.
45. Tremblay KL, Shahin AJ, Picton T, Ross B. Auditory training alters the physiological detection of stimulus-specific cues in humans. *Clin Neurophysiol*, 2009; 120: 128–135.
46. Picton TW, Woods DL, Proulx GB. Human auditory sustained potentials. I. The nature of the response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1978; 45: 186–97.
47. Picton TW, Woods DL, Baribeau-Braun J, Healey TM. Evoked potential audiometry. *J Otolaryngol*, 1977; 6: 90–119.
48. Näätänen R. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst)*, 1978; 42(4): 313–29.
49. Picton TW. Auditory evoked potentials. *Curr Pract Clin Electroencephalogr*, New York: Raven Press; 1990, s: 625–78.
50. Alho K. Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear Hear*, 1995; 16: 38–51.
51. Näätänen R, Paavilainen P, Alho K, Reinikainen K, Sams M. The mismatch negativity to intensity changes in an auditory stimulus sequence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1987; 40: 125.
52. Joutsiniemi S-L, Ilvonen T, Sinkkonen J, Huutilainen M, Tervaniemi M, Lehtokoski A i wsp. The mismatch negativity for duration decrement of auditory stimuli in healthy subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*, 1998; 108: 15–59.
53. Näätänen R, Jiang D, Lavikainen J, Reinikainen K, Paavilainen P. Event-related potentials reveal a memory trace for temporal features. *Neuroreport*, 1993; 5: 310–12.
54. Näätänen R, Alho K. Mismatch negativity – the measure for central sound representation accuracy. *Audiol Neurootol*, 1997; 2: 341–53.
55. Sandridge SA, Boothroyd A. Using naturally produced speech to elicit the mismatch negativity. *J Am Acad Audiol*, 1996; 7: 105–12.
56. Sams M, Paavilainen P, Alho K, Näätänen R. Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*, 1985; 62: 437–48.
57. Kaukoranta E, Sams M, Hari R, Hämäläinen M, Näätänen R. Reactions of human auditory cortex to a change in tone duration. *Hear Res*, 1989; 41: 15–21.
58. Paavilainen P, Karlsson M-L, Reinikainen K, Näätänen R. Mismatch negativity to change in spatial location of an auditory stimulus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1989; 73: 129–41.
59. Kraus N, McGee T, Sharma A, Carrell T, Nicol T. Mismatch negativity event-related potential elicited by speech stimuli. *Ear Hear*, 1992; 13: 158–64.
60. Folstein JR, Van Petten C. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology*, 2008; 45: 152–70.
61. Patel SH, Azzam PN. Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential. *Int J Med Sci*, 2005; 2: 147.
62. Näätänen R, Gaillard AWK. The orienting reflex and the N2 deflection of the event-related potential (ERP). *Adv Psychol*, 1983;10: 119–41.
63. Fitzgerald PG, Picton TW. Event-related potentials recorded during the discrimination of improbable stimuli. *Biol Psychol*, 1983; 17: 241–76.
64. Azizian A, Freitas AL, Parvaz MA, Squires NK. Beware misleading cues: perceptual similarity modulates the N2/P3 complex. *Psychophysiology*, 2006; 43: 253–60.
65. Buchwald JS. Animal models of cognitive event-related potentials. *Event-Relat. Potentials Brain*, New York: Oxford University Press; 1990, s. 57–75.

66. Buchwald JS. Comparison of plasticity in sensory and cognitive processing systems. *Clin Perinatol*, 1990; 17: 57–66.
67. Verleger R. Event-related potentials and cognition: A critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Behav Brain Sci*, 1988; 11: 343–56.
68. Donchin E, Coles MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci*, 1988; 11
69. Donchin E. Presidential address, 1980. Surprise!...Surprise? *Psychophysiology*, 1981; 18: 493–513.
70. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *J Clin Neurophysiol*, 2007; 118: 2128–48
71. Verleger R. On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry. *Psychophysiology*, 1997; 34: 131–56.
72. 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.
73. Kutas M, Federmeier KD. Thirty Years and Counting: Finding Meaning in the N400 Component of the Event-Related Brain Potential (ERP). *Annu Rev Psychol*, 2011; 62: 621–47.
74. Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol*, 1992; 9: 456–79.
75. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 1965; 150: 1187–88.
76. Verleger R, Jaśkowski P, Wascher E. Evidence for an integrative role of P3b in linking reaction to perception. *J Psychophysiol*, 2005; 19: 165–81.
77. Coles MG, Smid HG, Scheffers MK, Otten LJ. Mental chronometry and the study of human information processing. W: Rugg MD, Coles MGH, red. *Electrophysiology of mind: Event-related brain potentials and cognition*. New York: Oxford University Press; 1995, s. 86–131.
78. McPherson DL. Late potentials of the auditory system. San Diego: Singular Publishing Group; 1996.
79. Michalewski HJ, Rosenberg C, Starr A. Event-related potentials in dementia. New York: Alan R. Liss; 1986, s. 521–8.
80. Kok A. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, 2001; 3: 557–77.
81. Kutas M, Hillyard SA. Brain potentials during reading reflect word expectancy and semantic association. *Nature*, 1984: 161–3.
82. Connolly JF, Phillips NA, Stewart SH, Brake WG. Event-related potential sensitivity to acoustic and semantic properties of terminal words in sentences. *Brain Lang*, 1992; 43: 1–18.
83. Haan H, Streb J, Bien S, Rösler F. Individual cortical current density reconstructions of the semantic N400 effect: using a generalized minimum norm model with different constraints (L1 and L2 norm). *Hum Brain Mapp*, 2000; 11: 178–92.
84. Bilger RC, Nuetzel JM, Rabinowitz WM, Rzeczkowski C. Standardization of a test of speech perception in noise. *J Speech Lang Hear Res*, 1984; 27: 32–48.