



## Metody oceny dynamiki zmian aktywności bioelektrycznej mózgu w czasie stymulacji

EWA ZALEWSKA, LESZEK KOWALCZYK, JAN MISZCZAK<sup>1</sup>

Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN, 02-109 Warszawa, ul. Trojdena 4

<sup>1</sup>Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej, 01-755 Warszawa, ul. Krasińskiego 54

**Streszczenie.** Badanie zmienności aktywności spontanicznej mózgu podczas stymulacji jest bardzo istotnym elementem oceny reaktywności ośrodkowego układu nerwowego. Porównywana była charakterystyka czynności bioelektrycznej mózgu przed bodźcem (500 ms) i po bodźcu (do 1500 ms). Opracowane zostały metody oceny dynamiki zmian aktywności bioelektrycznej mózgu podczas stymulacji, a ich przydatność zweryfikowano w badaniach anormalności sygnału EEG u osób zdrowych oraz w różnicowaniu postaci otępienia starczego.

**Słowa kluczowe:** elektroencefalografia, mózgowo wywołane potencjały, MultiSimilarity, podobieństwo całościowe, sygnały biomedyczne — analiza

**Symbole UKD:** 616-073

### Wstęp

Ocena dynamiki zmian aktywności bioelektrycznej mózgu w czasie stymulacji jest bardzo istotnym zagadnieniem mającym znaczenie w badaniu procesów przetwarzania informacji i wspomagania diagnostyki centralnego układu nerwowego. Analiza zmian aktywności zachodzących w czasie stymulacji umożliwia pośrednie badanie procesów związanych z rozpoznawaniem bodźców i generacją odpowiedzi wywołanej bodźcami. Możliwe jest także wnioskowanie o wpływie stymulacji na czynność podstawową badanych struktur mózgu [1, 2].

W badaniach reaktywności ośrodkowego układu nerwowego stosowana jest stymulacja serią bodźców w celu oceny zarówno aktywności wywołanej bodźcami, jak i zmian czynności spoczynkowej podczas stymulacji. W czasie stymulacji rejestrowany jest sygnał będący sumą spontanicznej i wywołanej aktywności

bioelektrycznej kory mózgowej. Potencjały wywołane mają kilkakrotnie mniejszą amplitudę niż czynność podstawowa i nie różnią się pod względem charakterystyki częstotliwościowej [1, 3, 4, 5].

W badaniach rutynowych do ekstrakcji potencjałów wywołanych stosowana jest metoda uśredniania arytmetycznego i stanowiąca jedyną metodę zaimplementowaną w powszechnie stosowanych aparatach EEG. W badaniach naukowych wykorzystywane są bardziej złożone metody, takie jak Warp Averaging czy Matching Pursuit, ale ich stosowanie sprawia niekiedy trudności interpretacyjne wyników.

W analizie potencjałów wywołanych stosowane są zarówno metody liniowe, jak i nieliniowe. Do metod liniowych należą: uśrednianie, FT (*Fourier Transform*), STFT (*Short Time Fourier Transform*), ICA (*Independent Component Analysis*) oraz PCA (*Principal Component Analysis*) [6]. Wśród metod nieliniowych najczęściej stosowane są Filtracja Adaptacyjna, Wavelet Transform, Warp Averaging, Matching Pursuit.

Efektywność stosowania metody uśredniania arytmetycznego zależy od spełnienia założeń dotyczących charakteru analizowanego sygnału [7]. Dlatego opracowywane są bardziej zaawansowane procedury polegające na modyfikacji metody uśredniania i eliminacji sygnału czynności spontanicznej z zarejestrowanych danych.

Modyfikacje uśredniania, takie jak filtracja adaptacyjna, uśrednianie selektywne, warp averaging, mają na celu uzyskanie poprawy eliminacji szumu i ekstrakcję sygnału odpowiedzi wywołanej po mniejszej liczbie powtórzeń bodźców. Ocena efektywności tych metod w zastosowaniu do analizy sygnałów rzeczywistych jest trudna, ponieważ nie ma możliwości obiektywnej weryfikacji ich wyników. Ocena ich skuteczności opiera się zatem głównie na symulacjach i analizie statystycznej. Metody te nie dają odpowiedzi na pytanie, czy otrzymane wyniki są faktyczną reprezentacją potencjałów wywołanych (szczególnie w przypadku filtracji adaptacyjnej). Metody statystyczne (ICA, PCA) powodują z kolei trudności interpretacyjne, szczególnie w przypadku generalizacji wyników dla większej liczby badań wielu pacjentów. Dlatego też poszukiwane są nowe metody oceny zmienności sygnału, bardziej skuteczne w ocenie dynamiki zmienności aktywności bioelektrycznej mózgu podczas stymulacji. Podjęte badania miały na celu opracowanie i weryfikację metod, które mogłyby być przydatne w tej ocenie.

## **Materiał i metoda**

Badania prowadzone były w Środowiskowej Pracowni Badania Ośrodkowego Układu Nerwowego IBIB i WIML przy użyciu systemu do badań neurofizjologicznych *NeuroScan* 4.3. Analizowane były zapisy EEG w czasie stymulacji bodźcami wzrokowymi, którymi była zmiana barwy ekranu: ekran na przemian czarny i biały. W celu

uzyskania fragmentu sygnału o czasie trwania umożliwiającym analizę zmiany charakterystyki aktywności bioelektrycznej mózgu po bodźcu, stosowana była mniejsza częstotliwość stymulacji niż w standardowych badaniach potencjałów wywołanych. Zgodnie z protokołem badania aplikowane były dwie serie bodźców co 3 i 5 sekund, zawsze w tej samej kolejności. Analizowano epoki związane tylko ze zmianą ekranu z czarnego na biały, czyli epoki rozpoczynające się co 6 lub 10 sekund. Sygnały były rejestrowane systemem *NeuroScan 4.3* i próbkowane z częstotliwością 500 Hz lub 1000 Hz (dla stosowanych metod taka różnica częstotliwości próbkowania nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy). Rejestrowana była ciągła czynność EEG podczas stymulacji. Chwile padania bodźców zaznaczano na zapisie markerami.

Wykorzystywany w badaniach system do badań neurofizjologicznych *NeuroScan 4.3* z systemem stymulacji *Stim2* został przez nasz zespół rozbudowany poprzez dołączenie własnego systemu rejestracji audio-wideo *AuViEEG* zsynchronizowanego z zapisem EEG. Daje to dodatkowo możliwość obserwacji zachowania pacjenta podczas stymulacji. Jest to bardzo istotne między innymi w przypadku weryfikacji czynności artefaktycznej.

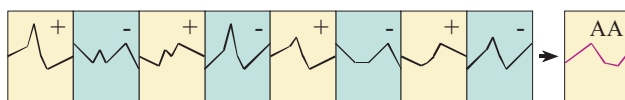
Porównywana była charakterystyka czynności bioelektrycznej mózgu przed bodźcem (500 ms) i po bodźcu (do 1500 ms). Analizowano sekwencje losowe bodźców oraz sekwencje wyselekcjonowane. Analiz dokonywano za pomocą uśredniania sekwencyjnego oraz naprzemiennego. Wyróżniono komponenty czynności zależne i niezależne od bodźca oraz zbadano ich charakterystykę w dziedzinie czasu i częstotliwości. Stosowana była filtracja w standardowych zakresach częstotliwości sygnału EEG, analiza widmowa i korelacyjna.

Analiza zmian czynności EEG podczas stymulacji wymagała opracowania własnych metod oceny podobieństwa sygnałów *MultiSimilarity* i podobieństwa całościowego [10].

W ocenie zmian czynności EEG podczas stymulacji, a także w ekstrakcji i analizie czynności wywołanej bodźcem, stosowane były opisane poniżej metody.

## Uśrednianie naprzemienne

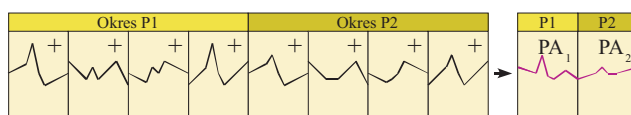
Uśrednianie naprzemienne opisane w pracy [10] jest metodą pozwalającą na ocenę zmienności czynności spontanicznej po bodźcu. Metoda ta polega na przemiennym dodawaniu i odejmowaniu kolejnych epok. Wynik jest następnie dzielony przez liczbę epok. W ten sposób eliminuje się składową powtarzalną i w wyniku otrzymuje się średnią wartość składowej zmiennej sygnału. Część stała ulega prawie całkowitej redukcji w procesie dodawania i odejmowania kolejnych epok. Zastosowanie tej metody w badaniach potencjałów wywołanych umożliwia ekstrakcję składowej aktywności bioelektrycznej mózgu, która nie zmienia się podczas stymulacji.



Rys. 1. Przykład uśredniania naprzemiennego dla testowego sygnału syntetycznego. Każdy prostokąt odpowiada jednej epoce i zawiera jeden fragment zapisu. Przy uśrednianiu naprzemiennym sygnały w epokach oznaczonych (+) są dodawane, a w oznaczonych (-) odejmowane. Krzywa AA to wynik uśredniania 8 epok

## Uśrednianie sekwencyjne

Uśrednianie sekwencyjne pozwala śledzić zmienność czynności w czasie stymulacji. Polega ono na uśrednianiu kolejnych  $p$  epok. Wynikiem uśredniania sekwencyjnego jest ciąg  $n/p$  sygnałów uśrednionych, gdzie  $n$  jest liczbą wszystkich epok. Uśrednianie okresowe pozwala ocenić, jaka jest zmienność komponentu sygnału wywołanego bodźcami podczas stymulacji.



Rys. 2. Przykład uśredniania sekwencyjnego dla testowego sygnału syntetycznego. Każdy prostokąt oznacza jedną epokę, dwie ostatnie krzywe to średnie z kolejnych okresów (sekwencji), krzywa  $PA_1$  to średnia z okresu P1 zawierającego 4 epoki, a  $PA_2$  to średnia z okresu P2

## Metoda oceny podobieństwa MultiSimilarity

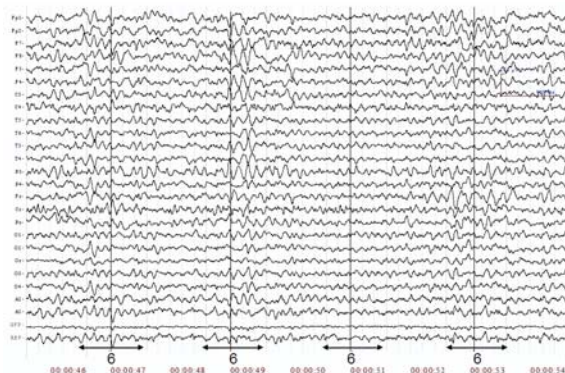
Metoda MultiSimilarity ocenia podobieństwo badanego fragmentu sygnału do sygnału wzorcowego. Miara opiera się na średniej kilku wskaźników opisujących właściwości sygnału, takich jak średnie wartości ekstremów czy odchylenie standardowe wartości sygnału [10].

### Metoda oceny zmiany dynamiki sygnału — podobieństwo całościowe

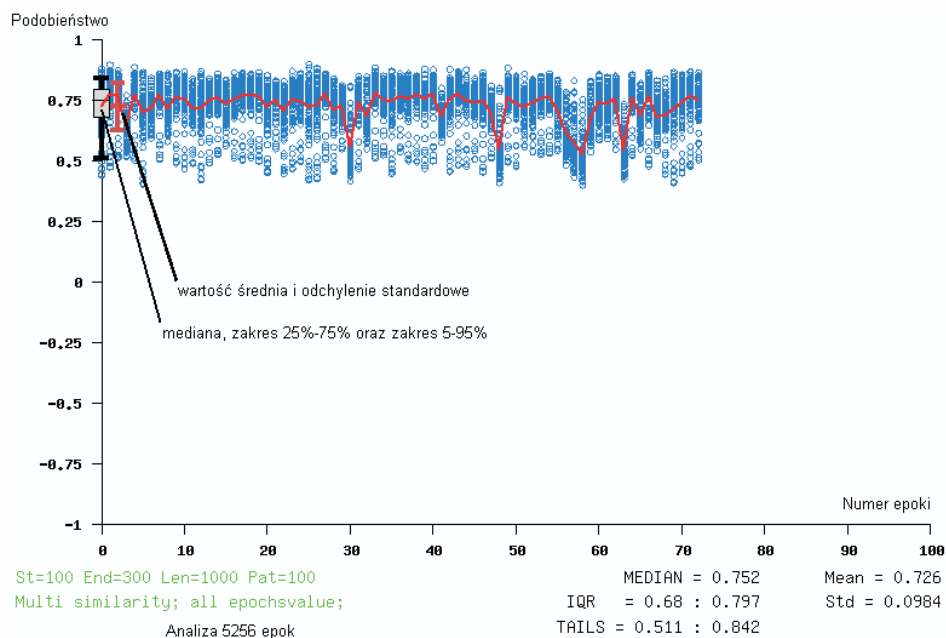
Oceny podobieństwa sygnału można dokonać także globalnie, porównując fragmenty sygnału z różnych epok, ale położone w takim samym odstępnie czasu od bodźca [10]. Można stosować różne funkcje oceny podobieństwa sygnałów: MultiSimilarity, współczynnik korelacji, Dynamic Time Warping [8].

Metoda polega na porównywaniu każdego badanego fragmentu sygnału z fragmentami znajdującymi się w bliskim otoczeniu wszystkich pozostałych fragmen-

tów znajdujących się w takim samym położeniu czasowym względem badanych bodźców. Jako miarę podobieństwa przyjmuje się największą z uzyskanych wartości podobieństwa.



Rys. 3. Zapis wielokanałowy sygnału EEG podczas stymulacji. Bodźce zaznaczone są kodem 6. Pionowy kursor wskazuje moment podania bodźca, natomiast strzałkami zaznaczone są fragmenty sygnału o czasie 500 ms przed bodźcem i 500 ms po bodźcu. Dla tych fragmentów sygnału oceniane było podobieństwo sygnału przed bodźcem i po nim



Rys. 4. Przykład wykresu podobieństwa całościowego sygnału z wybranej elektrody dla 73 epok przy ustalonym położeniu wzorca i ustalonym przedziale przeszukiwania

Na rysunku 4 przedstawione są obliczenia podobieństwa całościowego dla ustalonego położenia wzorca i 73 epok. Podobieństwo oceniane było metodą MultiSimilarity. Niebieskie kółka oznaczają wartość maksymalnego podobieństwa epoki o numerze podanym na osi poziomej do każdej z pozostałych epok. Pogrubioną linią połączono średnie podobieństwa dla kolejnych epok. Symbolami I oznaczono średnie podobieństwo dla wszystkich epok i odchylenie standardowe, a także medianę i zakresy 25-75% oraz 5-95%. Poniżej wykresu podane są także różne parametry statystyczne danych: mediana, średnia, odchylenie standardowe oraz zakresy 25-75% i 5-95%.

## Material

Opracowane metody były testowane na sygnałach syntetycznych, a ich przydatność do analizy sygnałów rzeczywistych została zweryfikowana w badaniach potencjałów wywołanych w grupie kontrolnej i grupie osób z chorobą Alzheimera. W grupie kontrolnej 12 osób zdrowych w wieku do 35 lat zbadano zmienność EEG po bodźcach, w celu ustalenia rodzajów tej zmienności. W grupie pacjentów z chorobą Alzheimera (12 osób) i odpowiedniej wiekowo (powyżej 50 lat) grupie kontrolnej zbadano zależność tej zmienności od stopnia zaawansowania procesu neurodegeneracyjnego.

Zmienność sygnału analizowana była z zastosowaniem metody oceny podobieństwa sygnałów MultiSimilarity. Oceniane było podobieństwo całościowe fragmentu sygnału o czasie trwania 500 ms przed bodźcem i 500 ms po bodźcu.

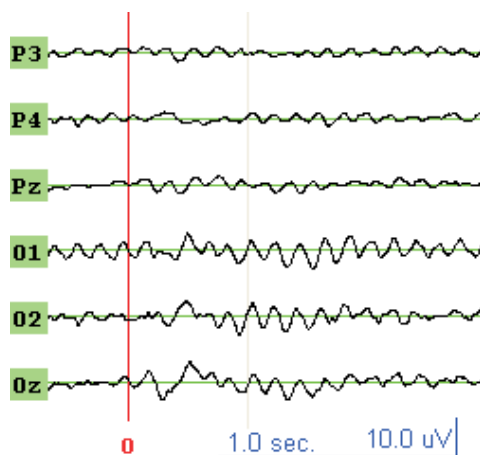
Wartości średnie współczynników podobieństwa sygnałów przed bodźcem i po nim porównywane były w badanych grupach z uwzględnieniem topolokalizacji. Oddzielnie obliczone zostały wartości średnie dla sygnałów z elektrod potylicznych, ciemieniowo-skroniowych i czołowych.

## Wyniki

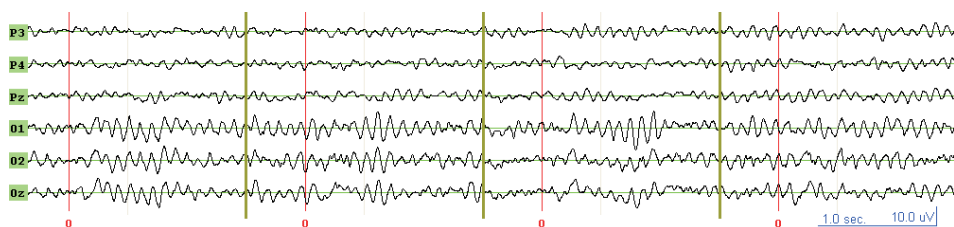
Na rysunkach 5, 6, 7 pokazane są przykłady wyników uśredniania sekwencyjnego i naprzemiennego sygnału aktywności bioelektrycznej mózgu przed bodźcami i po nich.

Wyniki oceny zmian czynności EEG po kolejnych bodźcach z zastosowaniem opracowanych metod wskazują na znaczne zróżnicowanie tej zmienności w badanych przypadkach, w grupie kontrolnej osób zdrowych. Można jednak wyróżnić główne typy tej zmienności: niezmiennosc, synchronizacja lub desynchronizacja czynności podstawowej po bodźcach.

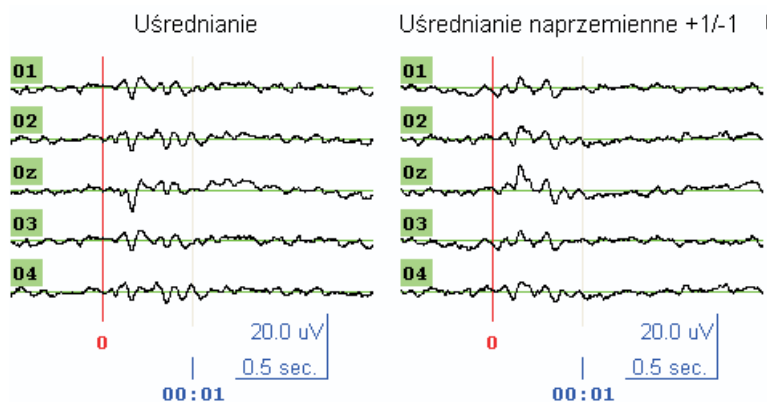
Na rysunku 8 pokazane są średnie wartości podobieństwa sygnału aktywności bioelektrycznej mózgu obliczone z zastosowaniem funkcji MultiSimilarity i metody



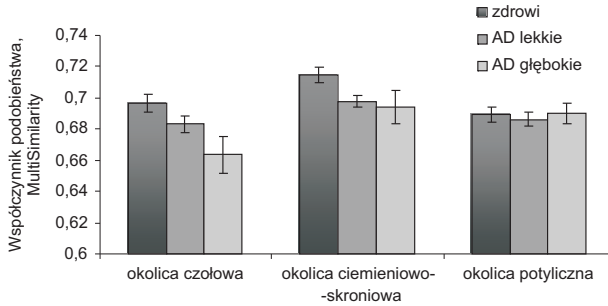
Rys. 5. Wynik uśredniania 64 epok sygnału rzeczywistego. Linia pionowa oznacza moment podania bodźca



Rys. 6. Wynik uśredniania sekwencyjnego 64 epok (sygnał źródłowy jak na rysunku 5) w sekwencjach po 16 epok



Rys. 7. Uśrednianie zwykłe i naprzemienne 40 epok sygnału rzeczywistego



Rys. 8. Wartości średnie współczynnika podobieństwa obliczonego z zastosowaniem funkcji MultiSimilarity

obliczania podobieństwa całościowego. Porównane są wartości tych współczynników w grupie osób zdrowych powyżej 50. roku życia i w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera w stopniu lekkim (AD lekkie) i stopniu głębokim (AD głębokie). Analizowane były oddzielnie sygnały z okolicy potylicznej, ciemieniowo-skroniowej i czołowej.

Średnie wartości podobieństwa, łącznie z zaznaczonym błędem średniej, otrzymane z zastosowaniem funkcji MultiSimilarity nie wskazują na zróżnicowanie podobieństwa sygnałów rejestrowanych z okolic potylicy, w okolicy ciemieniowej różnicują grupę kontrolną i grupę chorych, natomiast dla sygnałów z okolic czołowych były mniejsze dla pacjentów z głębokim otępieniem niż dla pacjentów z otępieniem lekkim i dla grupy kontrolnej.

Wyniki analizy wskazują na różnice podobieństwa fragmentów sygnałów o czasie trwania 500 ms przed bodźcem i po nim między grupą kontrolną i pacjentami z chorobą Alzheimera. Sugerują również zależność pomiędzy głębokością zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera a stopniem zmienności sygnału podczas stymulacji. Największe różnice średnich wartości podobieństwa były dla sygnałów rejestrowanych z okolic czołowych.

Przeprowadzona analiza zapisów EEG rejestrowanych w czasie stymulacji jest tylko jednym z elementów badania tego zagadnienia, ale jej wyniki uzasadniają podjęcie dalszych badań z zastosowaniem opracowanych metod oceny dynamiki sygnału EEG podczas stymulacji.

Analiza charakterystyki komponentów zależnych i niezależnych od bodźca potwierdziła komplementarność stosowanych metod oraz skuteczność stosowania opracowanych metod oceny podobieństwa całościowego sygnałów do badania dynamiki zmian sygnału EEG w czasie stymulacji.

Praca naukowa finansowana częściowo ze środków na naukę w latach 2006-2008 jako projekt badawczy MNiSW 3T11E01230.

Artykuł wpłynął do redakcji 8.05.2008 r. Zweryfikowaną wersję po recenzji otrzymano w maju 2008 r.



## LITERATURA

- [1] E. BASAR, *EEG-brain dynamics*, Elsevier, 1980.
- [2] P. NUNEZ, *Electric fields of the brain*, Oxford, 1981.
- [3] K. CIAPPA, *Evoked potentials in clinical medicine*, Lippincott-Raven, 1997.
- [4] M. E. BRANDT, *The relationship between prestimulus-alpha amplitude and visual evoked potential amplitude*, Int. J. Neurosci, 61, 1991, nr 3-4, 261-268.
- [5] E. ZALEWSKA, J. MISZCZAK, *Separation of bioelectrical brain activity into dependend and independent of stimulus*, Polish J Med Phys Eng, 2, 1996, nr 6, 235-238.
- [6] J. M. VAN BOXTEL GEERT, *Computational and statistical methods for analyzing event-related potential data*, Behavior Research Methods, Instruments & Computers, 30, 1998, nr 1, 87-102.
- [7] E. J. KEOGH, M. J. PAZZANI, *Derivative Dynamic Time Warping in Proc. of the First Intl. SIAM, Intl. Conf. on Data Mining*, Chicago, Illinois, 2001.
- [8] T. W. PICTON, O. G. LINS, M. SCHERG, *The recording and analysis of event-related potentials in Handbook of Neuropsychology*, Elsevier Science, 10, 1995.
- [9] L. KOWALCZYK, E. ZALEWSKA, *APW Program — Extension of the Neuroscan System for Extraction and Analysis of Cortical Evoked Potentials*, Biocybernetics and Biomedical Engineering, 25, 2, 2005, 61-67.
- [10] L. KOWALCZYK, *Badanie dynamiki aktywności bioelektrycznej mózgu w warunkach stymulacji z zastosowaniem metod oceny podobieństwa sygnałów*, praca doktorska IBiB PAN, 2007.
- [11] H. SCHIMMEL, *The ( $\pm$ ) Reference: Accuracy of Estimated Mean Components in Average Response Studies*, Science, 157, 1967, 92-94.

E. ZALEWSKA, L. KOWALCZYK, J. MISZCZAK

**Methods of evaluation of brain bioelectric activity dynamics  
during its stimulation**

**Abstract.** Examination of spontaneous brain activity during stimulation is an important element of central nervous system reactivity examination. In the study we compared characteristics of brain bioelectrical activity before event (500 ms) and after event (up to 1500 ms). The methods developed for the evaluation of EEG changes due to stimulation have been applied in examinations of EEG signal abnormality in healthy subjects and in studies of senile dementia.

**Keywords:** electroencephalography, brain evoked potentials, MultiSimilarity, comprehensive similarity, biomedical signals — analysis

**Universal Decimal Classification:** 616-073

