



**UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET
DEPARTMAN ZA FIZIKU**

MERENJE MOŽDANIH ERP POTENCIJALA

- diplomski rad -

mentori:

Doc. dr Platon Sovilj
Prof. dr Olivera Klisurić

kandidat:

Ivan Domazet

Novi Sad, 2014.

Sadržaj:

1. Uvod	5
2. Bioelektrični signali i elektroencefalografija (EEG)	6
2.1. Bioelektrični signali	6
2.1.1. Bioelektrični potencijali.....	6
2.1.2. Moždani talasi	7
2.2. Elektroencefalografija.....	7
2.2.1. Postupak snimanja i dobijeni potencijali EEG uređajem.....	8
3. Moždani potencijali u vezi sa događajima	10
3.1. Pojam i istorijski osvrt	10
3.1.1. Istorijski osvrt	10
3.1.2. EP	12
3.1.3. ERP	12
3.2. Karakteristike potencijala	12
3.3. Obrada signala	13
3.3.1. Metode obrade signala	14
3.3.1.1. Metoda usrednjavanja	14
3.3.1.2. Autokorelacijska funkcija	17
3.4. Dijagnostika signala.....	18
4. Vrste ERP potencijala u zavisnosti od nadražaja	19
4.1. Vizuelni evocirani potencijali (VEP).....	20
4.1.1. Način izazivanja VEP potencijala.....	20
4.1.1.1. Uobičajeni vizuelni nadražaj.....	20
4.1.1.2. Neuobičajeni vizuelni nadražaj.....	22
4.2. Slušni evocirani potencijali.....	24
4.2.1. Slušni evocirani potencijali ranih i srednjih latencija	24
4.2.2. Slušni evocirani potencijali srednjih latencija	25
4.2.3. Slušni evocirani potencijali dugih latencija	26
4.3. Somatosenzorni evocirani potencijali (SEP)	28
5. Uobičajena struktura sistema za merenje i akviziciju ERP potencijala	29
5.1. Merenje ERP potencijala	29
5.1.1. Unipolarna i bipolarna merenja	30
5.2. Delovi uređaja za merenje	31
5.2.1. Sedište.....	31
5.2.2. Bihejvioralni odgovori	31
5.2.3. Konekcija elektroda, pojačavača i računara.....	32
5.2.4. Eksperimentalna kabina (komora za snimanje)	33
5.2.5. Dodatna oprema	34
5.2.6. Odabir elektroda, pojačavača i računara.....	34
5.2.6.1. Elektrode	34

5.2.6.2. Pojačavač	35
5.2.6.2.1. Pojačavač za merenje ERP potencijala	36
5.2.6.2.2. Diferencijalni pojačavač	36
5.2.6.2.3. A/D pretvarač.....	37
5.2.6.3. Računar	37
5.3. Primeri komercijalnih sistema za merenje ERP potencijala	37
5.3.1. NeuroScan.....	37
5.3.1.1. Komponente <i>NeuroScan</i> sistema	38
5.3.1.1.1. SynAmps RT pojačavač.....	38
5.3.1.1.2. Nuamps pojačavač	39
5.3.1.1.3. Quik-Cap (kape).....	40
5.3.1.1.4. CURRY 6.....	40
5.3.2. BioSemi.....	40
5.3.2.1. Komponente <i>BioSemi</i> sistema.....	40
5.3.2.1.1. AD-box	40
5.3.2.1.2. USB2 prijemnik	41
5.3.2.1.3. Analog Input Box (AIB)	42
6. Zaključak.....	43
Literatura:	44

Zahvalnica

Zahvaljujem se mentoru Doc. dr Platonu Sovilju na svim korisnim sugestijama koje mi je pružio tokom izrade ovog rada, na pruženoj pomoći oko odabira literature, i odvojenom vremenu za konsultacije.

Zahvaljujem se mentoru dr Oliveri Klisurić na korisnim sugestijama, na pomoći oko odabira teme za diplomski rad i na mogućnosti rada sa Doc. dr Platonom Soviljom.

Posebno se zahvaljujem porodici i prijateljima na pruženoj podršci.

1. Uvod

Zadatak ovog rada je da prikaže fizičke osnove moždanih potencijala i ERP (*Event Related Potentials*) sistema, i da pruži osnovno teorijsko znanje o merenju, obradi i vrstama potencijala.

U 2. poglavlju dato je objašnjenje bioelektričnih potencijala – kako nastaju i šta predstavljaju. Opisana je elektroencefalografija kao metoda ispitivanja centralnog nervnog sistema. Date su njene osnovne karakteristike, postupak snimanja kao i talasni ritmovi dobijeni snimanjem.

U 3. poglavlju, detaljno su opisani ERP potencijali. Potpoglavljje „*Pojam i istorijski osvrt*“ opisuje kako je tekao razvoj merenja i ispitivanja ovih potencijala. U potpoglavljju „*Karakteristike potencijala*“ navedene su sličnosti i razlike između EEG-a i ERP-a. Potpoglavljje „*Obrada potencijala*“ opisane su dve metode za obradu rezultata merenja - metoda usrednjavanja i metoda autokorelacijske funkcije.

U 4. poglavlju opisane su tri vrste ERP potencijala u zavisnosti od nadražaja. Detaljno je dat opis svake vrste posebno. Opisan je način izazivanja potencijala, opšte karakteristike i komponente dobijene snimanjem.

Na početku 5. poglavlja izložene su osnove merenja bioelektričnih potencijala, postupak izvođenja merenja i delovi uređaja za merenje. Dat je opis dva najpoznatija komercijalna sistema za merenje i obradu ERP potencijala - NeuroScan i BioSemi, kao i njihove osnovne komponente i šeme.

6. poglavljje je zaključak, u kom je dat kratak osvrt na ispunjeni zadatak rada i mogućnost da rad bude od koristi onima koji su zainteresovani za ovu tematiku.

Na kraju rada je dat spisak korišćene literature.

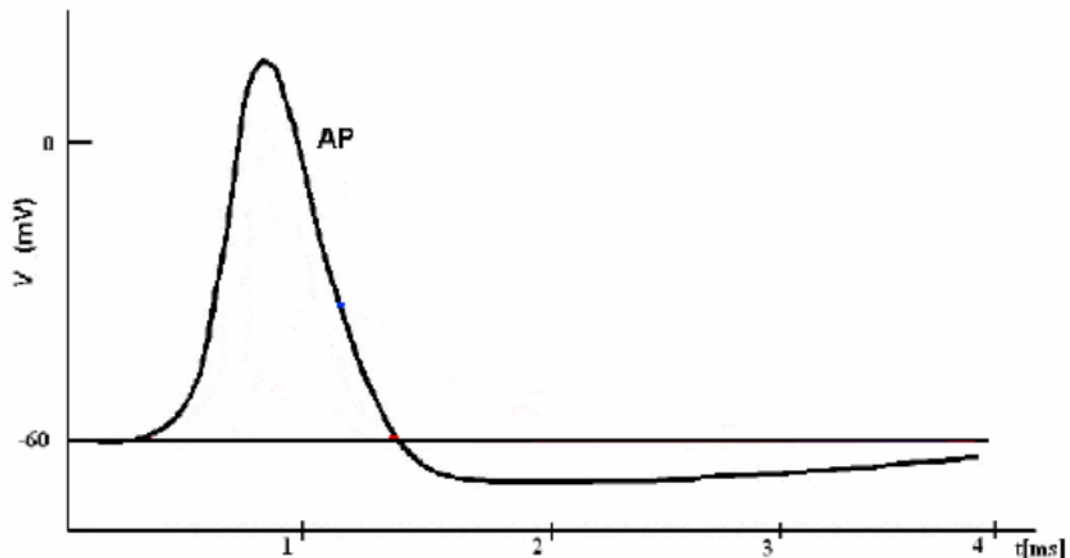
2. Bioelektrični signali i elektroencefalografija (EEG)

2.1. Bioelektrični signali

Bioelektrični signali su posledica jonskih reakcija koje uzrokuje elektrohemijaska aktivnost posebne grupe ćelija koje imaju svojstvo prenošenja električnih impulsa. Mehanizmi koji upravljaju aktivnošću ovih ćelija su slični bez obzira da li su to neuroni, mišići ili srce. Električni signali u telu održavaju svojstva njegovih bioloških sistema. Razumevanje osnova fiziologije je fundamentalno u razumevanju i objašnjavanju njihove funkcije i disfunkcije.

2.1.1. Bioelektrični potencijali

Bioelektrični potencijali se javljaju u ćelijama, tkivima i organima kao rezultat životnih funkcija (membranski potencijal). Promena ovih veličina se manifestuje kao kratkotrajni impuls i naziva se akcioni potencijal ili potencijal dejstva (slika 1). Akcioni potencijal je aktivni odgovor membrane na spoljni nadražaj (električni, hemijski, mehanički, termalni). Kada membranu na kratko depolarizujemo spoljnim nadražajem u vidu impulsa čija je količina naelektrisanja veća od nivoa „praga”, počinje reakcija koja obrće polaritet membrane. Unutrašnjost ćelije ima nekoliko ms veću vrednost potencijala od spoljašnjeg, a potom se ponovo uspostavlja ravnotežno stanje.



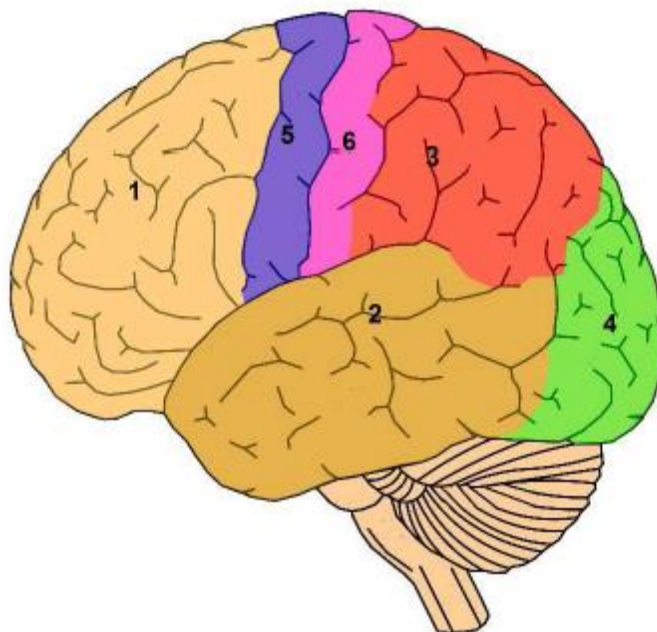
Slika 1. Akcioni potencijal.

Potencijali pojedinih ćelija se sabiraju i formiraju zajedničku potencijalnu razliku koja se može meriti, između pojedinačnih tačaka organa i tkiva. Registrovanje vremenskih promena ovih potencijala i njihova analiza daju vredne podatke o funkcionisanju pojedinih organa i tkiva.

Bioelektrični potencijali su posledica hemijske aktivnosti koja nastaje u ćeliji.

2.1.2. Moždani talasi

Ako se registruju električne aktivnosti na površini mozga, može se uočiti neprestana aktivnost. Intenzitet i oblik ove električne aktivnosti u velikoj meri određuje ukupan nivo aktivnosti mozga. U cilju posmatranja određenih moždanih aktivnosti, korteks čoveka je podeljen na zone (slika 2). Samim tim još jedna od karakteristika koja međusobno odvaja talase je da se pojedini talasi mogu javiti samo u određenim zonama *korteksa* (latinski, *korteks* - kora) velikog mozga.



Slika 2. Podela korteksa na zone: 1 - Frontalna, 2 - Temporalna, 3 - Parietalna, 4 - Okcipitalna, 5 - Primarni motorni korteks, 6 - Primarni somatosenzorni korteks.

2.2. Elektroencefalografija

Elektroencefalografija (EEG) je metoda i postupak za ispitivanje centralnog nervnog sistema, pomoću koje se snimaju i obrađuju bioelektrični potencijali. Na osnovu ovih snimljenih potencijala analizira se električna aktivnost mozga.

Elektroencefalogram predstavlja snimak električne aktivnosti pretežno neurona u korteksu mozga. Mozak sadrži nekoliko milijardi neurona koji generišu i propuštaju električne signale. Ukupna električna aktivnost rezultira potencijalima, koji se mogu detektovati i zabeležiti van mozga. Električna aktivnost mozga se manifestuje kao slabi kompleksni električni potencijali koji se mogu registrovati pomoću elektroda. Elektrode su najčešće u obliku malih pločica od srebrohlorida. Njihov raspored zavisi od dela mozga koji se želi ispitivati. Vrednost potencijala kreće se 0.5-100 mV kod normalnih psihofizičkih funkcija čoveka.

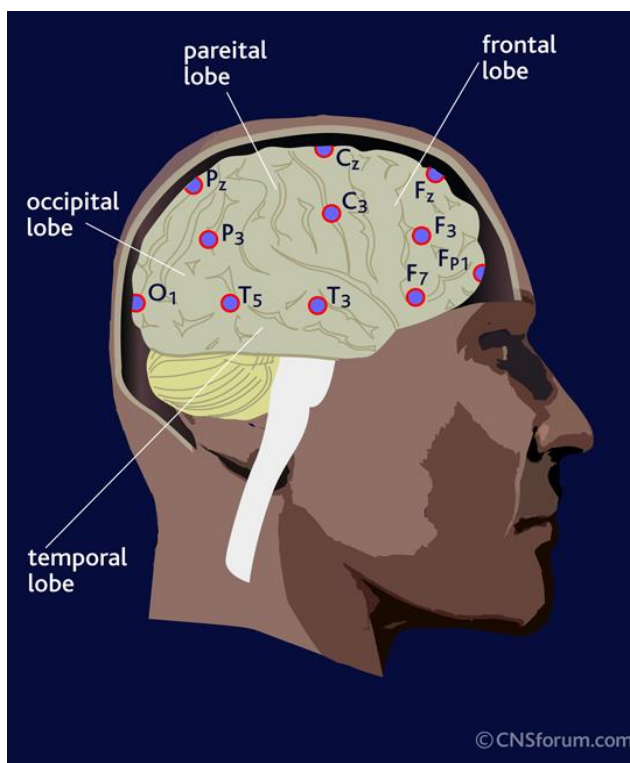
U slučajevima oštećenog nervnog sistema potencijal dostiže 500 mV. Učestalost ovih potencijala je između 0.3 Hz i 100 Hz, a najčešće obuhvata spektar između 0.3 Hz i 30 Hz. Amplitude potencijala mogu biti veoma male oko 50 μ V. Zbog toga je preciznost snimanja često ugrožena uticajem spoljnih električnih potencijala ili pokretima tela (pomeranje oka npr.). Električni potencijal generišu moždane celije a glavnu funkciju imaju *dendriti* (kratki, razgranati nastavci koji nadražaj dovode do tela neurona).

2.2.1. Postupak snimanja i dobijeni potencijali EEG uređajem

Snimanje se vrši u tihim prostorijama, bez jakih izvora svetlosti, gde je pacijent udobno smešten sa opuštenu muskulaturom, naročito u predelu vrata. Pri snimanju elektrode se raspoređuju na površini glave na različite načine u zavisnosti od ciljeva ispitivanja. Najčešće se postavljaju 24 aktivne elektrode i jedna neutralna koja se postavlja na jedno od dva uha. Ukupno 25 elektroda i 40 tačaka za postavljanje elektroda (38+2).

Prilikom postavljanja elektroda, na glavi razlikujemo šest ravni:

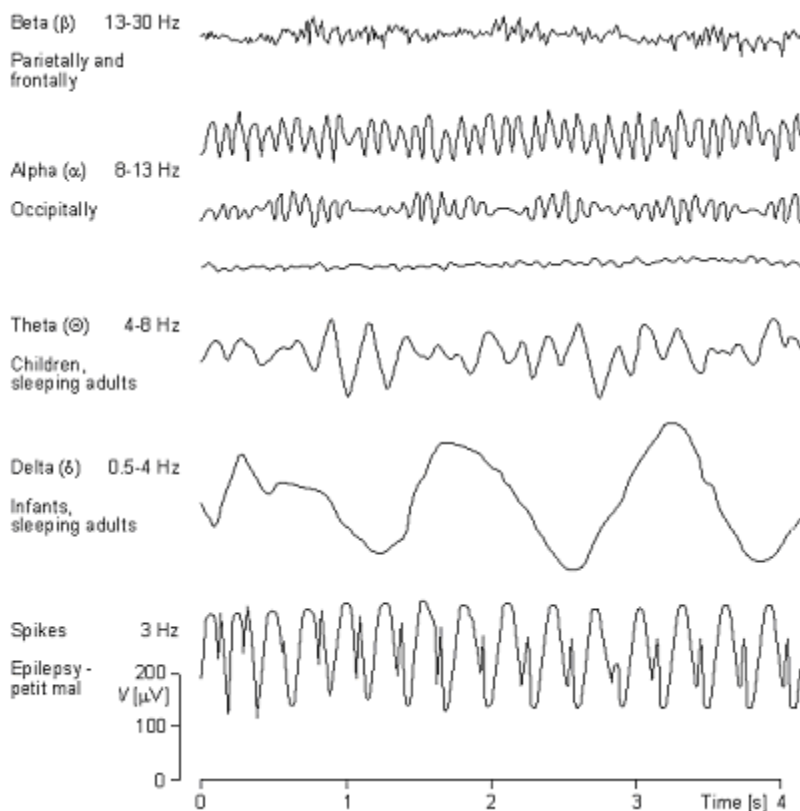
1. PF - prefrontalna (3+3)
2. F - frontalna (4+4)
3. C - centralna (4+4)
4. P - parietalna (temena) (4+4)
5. O - okcipitalna (vratna) (3+3)
6. Op - okcipito posteriorna (zadnja vratna) (1+1)



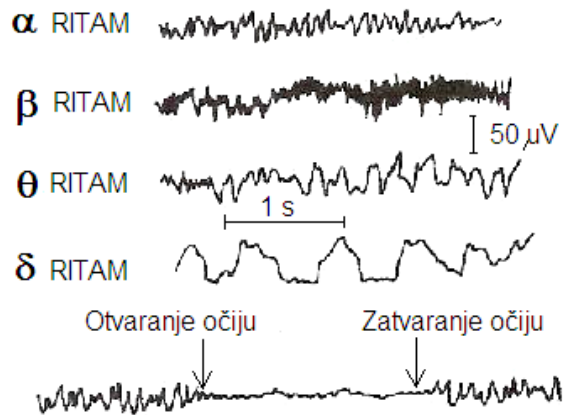
Slika 3. Pozicije elektroda na kori mozga.

Na EEG signalu možemo uočiti 5 talasa (ritmova) (slika 4):

1. β talas (13-30Hz) karakterističan je za budno stanje,
2. α talas (8-13Hz) karakterističan je za umni rad,
3. θ talas (4-8Hz) javlja se pri pojavi opasnosti,
4. Δ talas (0,5-4Hz) karakterističan je za duboki san,
5. epileptični talas.



Slika 4. Talasni ritmovi EEG potencijala.



Slika 5. Tipični oblici talasa u EEG zapisu:

- karakteristični ritmovi u slučaju pravilnog funkcionisanja (α , β , θ , δ ritam),
- neželjeni ritam koji nastaje pri otvaranju i zatvaranju očiju.

3. Moždani potencijali u vezi sa događajima

3.1. Pojam i istorijski osvrt

3.1.1. Istorijski osvrt

Godine 1929. Hans Berger je objavio izvanredan i kontroverzan set eksperimenata u kojima je pokazao da je moguće izmeriti električnu aktivnost mozga postavljanjem elektrode na kožu glave, pojačavanjem signala i beleženjem promene napona tokom vremena. Neurolozi tog vremena su bili preokupirani akcionim potencijalima i u početku su verovali da Bergerova merenja čine neki artefakt (smetnja). Kasnije su i drugi naučnici potvrdili Bergerove nalaze i to je dovelo do priznavanja EEG-a kao realnog fenomena.

U dekadama nakon ovog pronalaska, EEG se pokazao kao veoma koristan alat i u naučnim i u kliničkim primenama. U svom sirovom obliku, EEG signal predstavlja grubu meru moždane aktivnosti i veoma ih je teško koristiti za određivanje specifičnih neuronskih reakcija koje su predmet izučavanja kognitivne neuronauke. Mana EEG-a je što ono predstavlja mešavinu stotinu različitih izvora neuronskih aktivnosti, čineći izolaciju individualnih neuro-kognitivnih procesa teškim. Međutim, unutar EEG-a se nalaze i odgovori (reakcije), motornih i čulnih događaja, koje je moguće izdvojiti iz ukupnog EEG potencijala pomoću metode usrednjavanja, kao i pomoću drugih, sofisticiranih metoda. Ove specifične reakcije nose naziv potencijali u vezi sa događajima (*Event Related Potentials* - ERP) i predstavljaju električne potencijale povezane sa specifičnim događajima.

Poline i Helovel Dejvis (*Pauline i Hallowell Davis*) se smatraju prvima koji su izvršili ERP merenja na budnim dobrovoljcima koja datiraju iz 1935-1936. godine. To je bilo mnogo pre pojave računara, ali su istraživači uspeali da vide jasne ERP-ove tokom perioda kada je EEG

signal bio miran. Četrdesetih godina dvadesetog veka istraživanje je prekinuto zbog drugog svetskog rata, da bi 50-tih godina opet uzelo maha. Prvi računarski obrađen ERP signal objavljen 1962. godine. Početak modernog doba ERP istraživanja se smatra 1964. godina kada je Grej Volter (*Grey Walter*) sa njegovim kolegama, otkrio prvu ERP komponentu koju su nazvali *Contingent Negative Variation* - CNV.

U ovom eksperimentu prvo je prikazan nadražaj upozorenja pa nakon 500 ili 1000ms ciljani nadražaj. U nedostatku zadatka oba nadražaja su izazvala odgovarajuće ERP odgovore. Međutim, kada je dat zadatak da pritisnu taster čim osete ciljani nadražaj, primećen je veliki negativni napon na elektrodama u periodu između nadražaja upozorenja i ciljnog nadražaja. Iz ovog eksperimenta je postalo jasno da ovaj negativni napon nije samo čulni odgovor već odražava pripremu za nadolazeći ciljani nadražaj. Ovo otkriće je navelo naučnike da se bave istraživanjem kognitivnih komponenti ERP potencijala.

Sledeći veliki napredak je bilo otkriće P3 komponente od strane Sutona (*Sutton*) i Džona (*John*) 1965. godine. Oni su ustanovili da kad subjekti ne mogu da predvide da li će sledeći nadražaj biti vizualni ili auditivni, izaziva veliku pozitivnu komponentu P3 sa vrhom oko 300 ms nakon nadražaja. Ova komponenta je bila mnogo manja kada je nadražaj bio totalno predvidljiv. Značaj ovog otkrića pokazuje i mnoštvo citata i više hiljada članaka koji govore o P3 komponenti.

Tokom nadolazećih godina veliki deo istraživanja je bio usmeren na identifikovanje različitih kognitivnih ERP komponenti i razvijanje metoda za njihovo snimanje i analizu u eksperimentima. Većina istraživanja se bavila otkrivanjem i razumevanjem ERP komponenti, a ne njihovom primenom za rešavanje naučnih pitanja. Ovakve vrste izučavanja ERP-ova se mogu nazvati i *erpologija*. *Erpologija* igra značajnu ulogu u neurologiji jer je dobro poznavanje specifičnih ERP komponenti preduslov za njihovu primenu u oblastima od šireg naučnog značaja. Tokom sredine 80-ih godina ERP istraživanja postaju sve popularnija zahvaljujući pojavi jeftinih kompjutera i razvojem istraživanja na polju kognitivne neuronauke. Kada su se pojavili PET (*Pozitronska Emisiona Tomografija*) i MR (*Magnetna Rezonanca*) uređaji, mnogi istraživači su mislili da će ERP istraživanja prestati, ali se desilo upravo suprotno. Naime, ERP-ovi imaju visoku vremensku rezoluciju koja fali hemodinamičkim merilima (uređaji koja mere protok krvi). Većina neuronaučnika posmatra ERP tehnologiju kao bitnu dopunu PET i MR.

Iako se danas uglavnom koristi termin ERP (*Event Related Potentials*), to nije bilo uvek tako. ERP-ovi su se prvobitno nazivali evocirani potencijali (*Evoked Potentials* - EP) jer su činili električne *potencijale* koji su *evocirani* nekim nadražajem (za razliku od spontanih EEG potencijala). Najranije objavljena upotreba termina ERP datira iz 1969. godine gde je dat predlog ovog novog termina koji bi obuhvatao i moždane procese koji nisu posledice nadražaja, kao što su npr. pokreti. ERP se predlaže kao pojam koji obuhvata opštu klasu potencijala čije je vreme stabilno u odnosu na neki referentni događaj koji se definiše.

3.1.2. EP

Evocirani potencijali (*evoked potentials* - EP) predstavljaju promene u električnoj aktivnosti nervnog sistema, izazvane nekim događajem odnosno pobudom. Danas su EP postali standardna dijagnostička metoda u klinikama. U kliničkim ispitivanjima EP se izazivaju slikovnom, auditivnom, magnetskom ili električnom stimulacijom senzornih i motornih delova.

3.1.3. ERP

U širem smislu pod EP se podrazumeva i odziv mozga kao rezultat kognitivnih procesa i mehanizma pripremanja koji prethodi motornim akcijama (*event related potentials* - ERP).

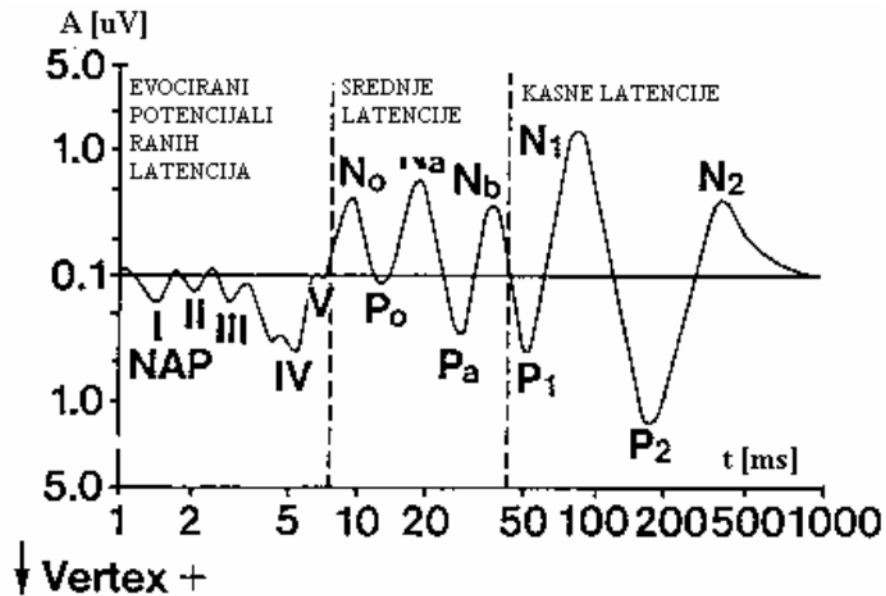
Potencijali vezani za događaj ERP predstavljaju meru moždanog odziva na specifičan senzorni, kognitivni ili motorni događaj. Senzorni nadražaji i motorne informacije mogu izazvati promene u određenom vremenskom intervalu nakon početka nadražaja u skupovima neurona za dati događaj. Ukoliko se nadražaj ne menja, ove promene u potencijalu mogu se očekivati na približno istom vremenskom intervalu od početka, iako je faza signala promenljiva. Može se reći da promene karakteristika ERP potencijala nakon događaja, menjaju promene na određenim frekvencijama trenutne ERP aktivnosti i u opštem slučaju se sastoje od promene amplitude spektralne snage u datom opsegu frekvencije. Promena spektralne snage nastaje upravo usled sinhronizacije ili desinhronizacije aktivnosti skupova neurona. Opisane promene spektralne snage moždane aktivnosti u stručnoj literaturi su poznate pod nazivom desinhronizacija sinhronizacija vezana za događaj.

3.2. Karakteristike potencijala

Aparatura za snimanje EP-a je identična aparaturi za snimanje EEG-a:

- EP je vrlo male amplitude 0,5-100 μV .
- EP je superioran na spontanu aktivnost mozga koja se u ovom slučaju tretira kao šum.
- Odnos signal/šum je od 0-40 dB, što znači da je EP skoro potpuno pokriven postojanjem EEG aktivnosti.
- Zbog ovako malih napona i velikog šuma koriste se pojačavači velikog pojačanja i osetljivosti.
- Frekvencijski spektar EP potencijala se preklapa sa EEG potencijalom.
- EP ima konstantno kašnjenje u odnosu na pobuđivanje, uobičajena metoda je usrednjavanje više odziva sinhronizovanih u odnosu na ponovljene nadražaje ili događaje (tzv. *ensemble averaging tehnika*).
- Time se eliminiše nekorelisani EEG koji se ponaša kao slučajan signal pa mu je srednja vrednost bliska nuli. Obično je potrebno usrednjiti više stotina pa i hiljada odziva u zavisnosti od tipa EP-a.

Rane komponente EP, javljaju se unutar prvih 100 ms nakon nadražaja i vrlo su niskog napona (0.1-20 μV) (slika 6). Događajem evocirani potencijali ili kasne komponente imaju veća kašnjenja (*latenca* - kašnjenje) preko 100ms i veću vrednost napona, koja zavisi od dela korteksta u kojem se javlja reakcija na nadražaj.



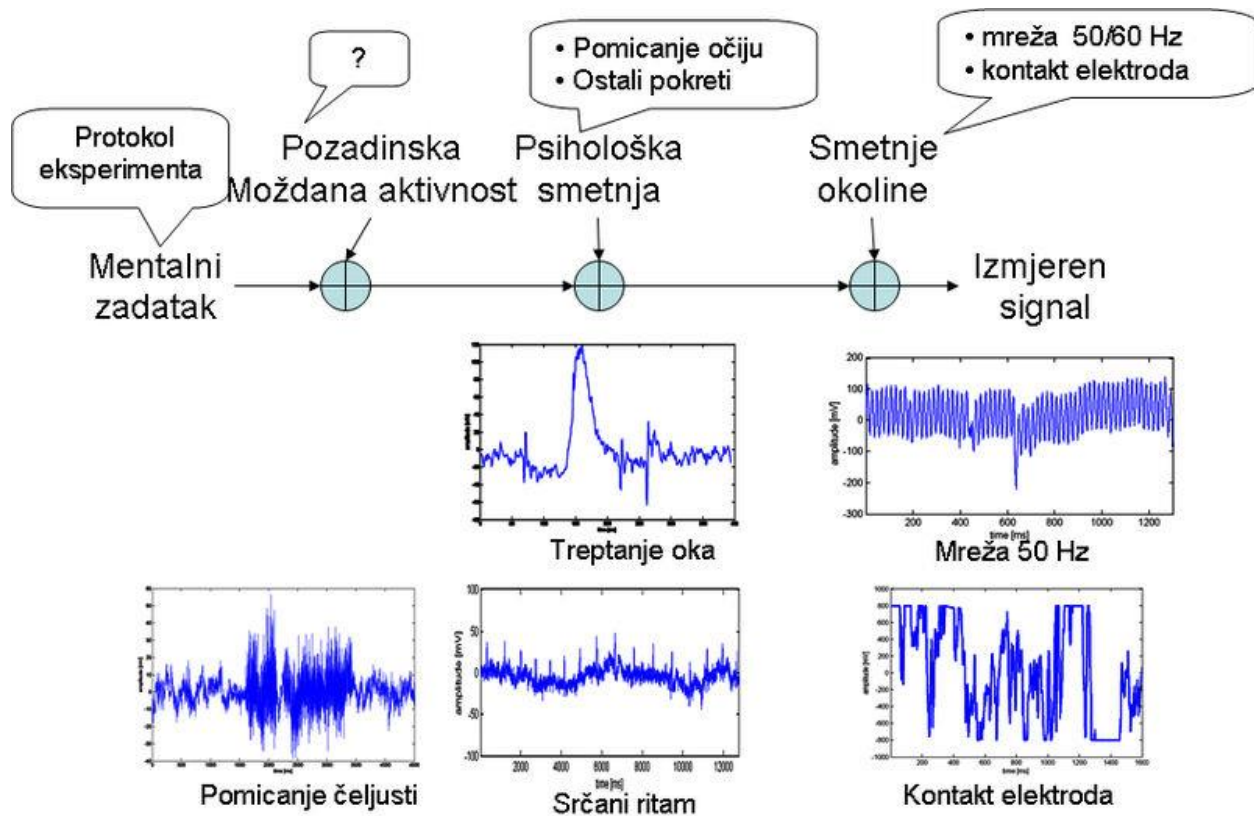
Slika 6. Prikazan je evocirani potencijal (SEP) sa njegovim komponentama (u daljem tekstu će biti više reči).

S obzirom na tehničke (ne)mogućnosti, u počecima proučavanja ERP-a, 50-ih godina prošlog veka, proučavane su samo rane EP komponente, tj. moždana aktivnost u prvih 100ms nakon zadavanja nadražaja. 60-ih godina je primenjena tehnika usrednjavanja, omogućeno je da se ERP proučavaju i kod ispitanika u budnom stanju, otvorenih očiju.

3.3. Obrada signala

Obrada EP zasniva se na nekoliko pretpostavki, čija opravdanost zavisi kako od metode snimanja tako i od stanja subjekta:

- EP je ponovljiv signal (nije sasvim tačno jer signal zavisi od stanja subjekta, zamora, adaptacije, pažnje, itd.),
- EP analiziramo kao stacionarni i stohastički šum, što je tačno samo za kratke vremenske intervale reda 1-2 sekunde,
- aditivnost signala i šuma,
- signal i šum su nekorelisani.



Slika 7. Na slici je prikazan postupak snimanja i signali koji predstavljaju smetnje pri analizi (artefakti).

3.3.1. Metode obrade signala

Od različitih tehnika, potiskivanja smetnji i „izvlačenja“ signala, upotrebljavaju se:

- metoda usrednjavanja (*averaging*),
- autokorelacijska funkcija.

3.3.1.1. Metoda usrednjavanja

Metoda usrednjavanja omogućuje „izvlačenje“ iz šuma (gausovski slučajnog) kada se može primeniti serija pobuđenih impulsa istog talasnog oblika koji se pojavljuju u isto vreme nakon pobuđenog signala.

Najbolji primer primene usrednjavanja za „izvlačenje“ signala iz šuma jeste evocirani potencija., odnosno evocirani potencijal. Ponavljanjem bljeska 50 - Evocirani potencijal se pojavljuje u određenim delovima mozga kao odzivi na spoljašnji nadražaj. Nadražaj može biti svetlosni impus koji uvek nakon određenog vremena prouzrokuje odziv u delu mozga, gde je područje vida i sinteza slike u mozgu. Na taj način se može odrediti odziv očnog živca na različit intenzitet svetla. Naponski odziv se ne može videti jer je manji od 1 μV i prikriven naponima mozga koji su obično dvadeset do trideset puta veći, tako da potpuno maskiraju napon

odziva 100 puta, napon odziva će biti veći od šuma i pojaviće se kao „čist“ signal, tzv. evocirani potencijal.

Usrednjavanje potencijala se vrši na sledeći način:

- diskretizacija svakog uzoraka potencijala (n uzoraka)
- srednja vrednost j -te ordinate nakon vremena t_j svakog uzorka će biti:

$$y_{jsr} = \frac{y_{1j} + y_{2j} + \dots + y_{nj}}{n}$$

$$y_{jnsr} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n y_{kj}(t_j)$$

- u svakoj ordinati se uz komponentu odziva na podražaj y_e nalazi i komponenta šuma y_s , pa sledi:

$$y_j(t_j) = y_e(t_j) + y_s(t_j)$$

iz čega sledi:

$$y_{jnsr} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n y_{ke}(t_j) + \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n y_{ks}(t_j)$$

pri čemu se drugi član sabiranjem približava nuli, jer što je veći broj uzoraka n , to je više pozitivnih i negativnih komponenti koje se međusobno poništavaju, pa zbir teži nuli.

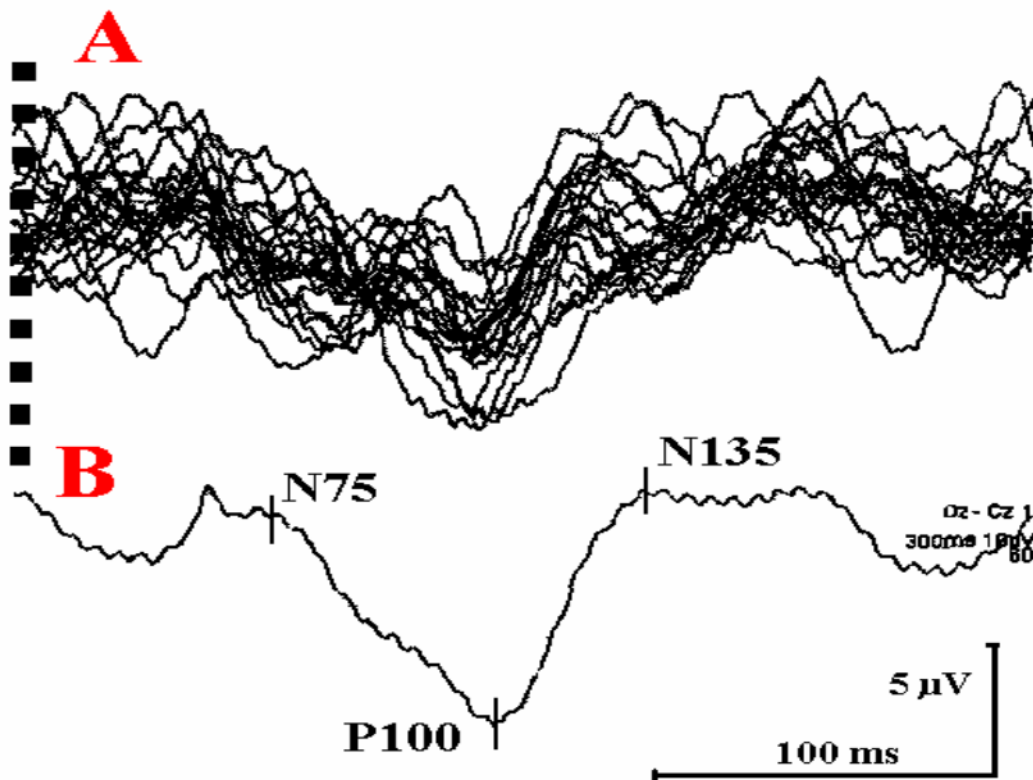
U prvom članu su sve ordinate istog predznaka tako da s povećanim brojem uzoraka njegova vrednost neprekidno raste, pa se drugi član sabiranjem sa prvim može potpuno zanemariti. Prema tome možemo pisati:

$$y_{jnsr} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n y_{ke}(t_j)$$

Odnosno dolazi do izdvajanja evociranog potencijala iz šuma i njegov prikaz bez šuma. Tako evocirani potencijal, koji je na početku procesa usrednjavanja bio nevidljiv nakon n -nadražaja postaje „pročišćen“ od šuma.

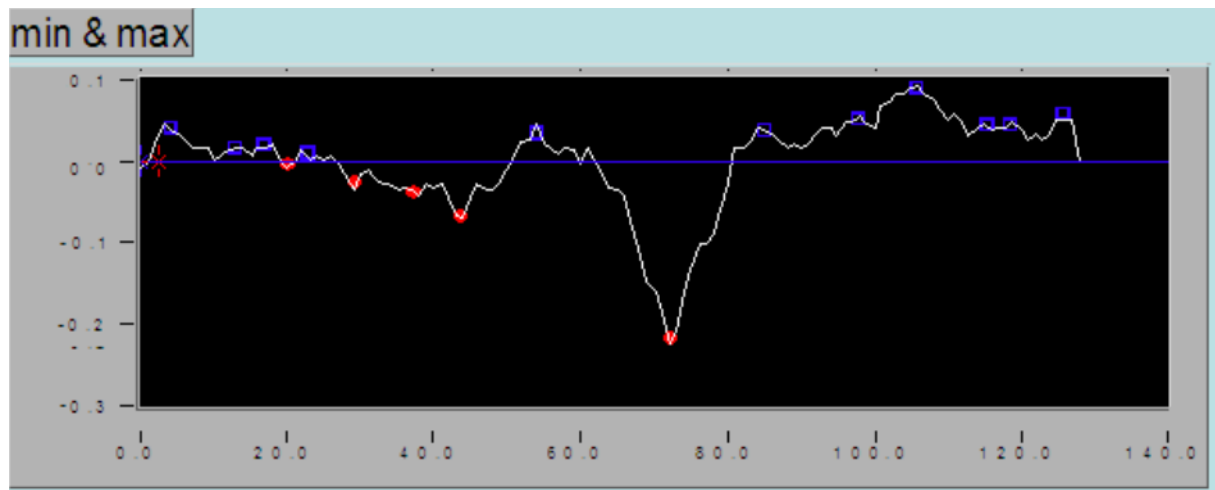
Ova metoda se najviše upotrebljava u neurologiji kod EEG-a i ERP-a, no može se upotrebiti u drugim područjima medicine gdje je potrebno „izvlačenje“ ponavljajućeg potencijala iz šuma. U kardiografiji se usrednjavanjem može izdvojiti signal ako mu je smetnja mišićni napon.

Kao rezultat usrednjavanja se dobija signala (slika 8) koji je sastavljen iz sekvence talasa koji se mogu preklapati, za čiju detekciju se uglavnom koristi analiza pikova. Pikovi se označavaju kao P100, N75, N135,... gde slovo predstavlja polaritet (P-pozitivan, N-negativan) a broj, kašnjenje u ms. Ovde se pod pikom smatra najveći pozitivni ili najmanji negativni napon u toku vremenskog intervala.



Slika 8. Grafik usrednjavanje potencijala, „izvlačenje“ snimljenog EP iz EEG i šuma, koji je gausovski i slučajan.

- A signal dobijen merenjem,
- B signal dobijen usrednjavanjem velikog broja signala.



Slika 9. EP dobijen usrednjavanjem prvobitnog potencijala A (sa slike 8)

- plavi kvadratić - pozitivan pik (P),
- crvenii krug - negativan pik (N),
- ljubičasta linija je aritmetička sredina signala (nulta linija).

3.3.1.2. Autokorelacijska funkcija

Autokorelacijske funkcije imaju najveću primenu u EEG gde omogućuju određivanje periodičnosti potencijala, ako takav postoji, što se inače ne bi moglo uočiti na elektroencefalografskom naponu koji kao šum prekriva postojeću periodičnost.

Autokorelacijska funkcija nekog potencijala $y(t)$ dobija se ako se ordinate funkcije množe međusobno uz rastući međusobni fazni pomak τ . Najpre se množi svaka ordinata y_k sama sa sobom, što daje maksimalnu vrednost funkcije i uzima se srednja vrijednost. Zatim se množi svaka ordinata sa susednom za malen vremenski interval $\Delta\tau$ pomaknuta od početnog položaja. Funkcije i srednja vrijednost predstavlja drugu tačku autokorelacijske funkcije. Pri množenju vrednosti samih sa sobom u ishodu za $\Delta\tau = 0$ dobija se:

$$\frac{y_1y_1 + y_2y_2 + y_3y_3 + \dots + y_ny_n}{n}$$

Zatim uz pomak $\Delta\tau$ dobija se:

$$\frac{y_1y_2 + y_2y_3 + y_3y_4 + \dots + y_ny_{n+1}}{n}$$

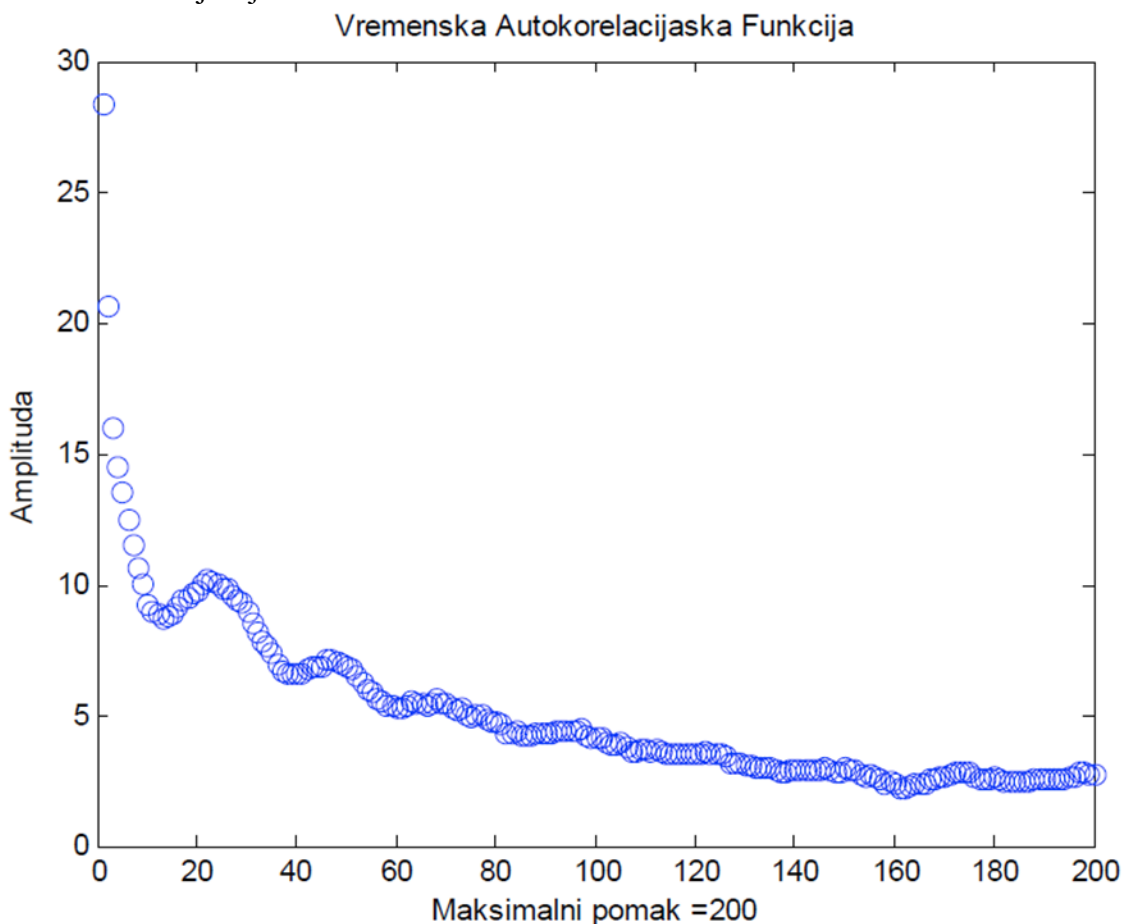
Za pomak $2\Delta\tau$:

$$\frac{y_1y_3 + y_2y_4 + y_3y_5 + \dots + y_ny_{n+2}}{n}$$

To možemo napisati kao:

$$R(\tau) = \frac{1}{n} \sum_{j=0}^n y(t) y(t - \tau)$$

U *Matlabu* se dobije sljedeći rezultat:



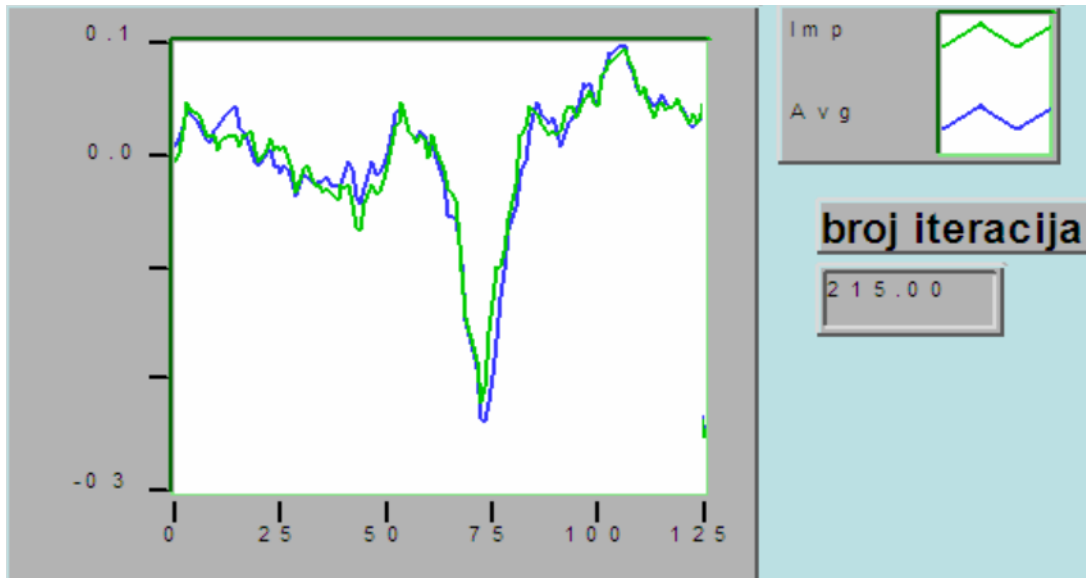
Slika 10. Grafik zavisnosti amplitude od pomaka, dobijen simulacijom u *Matlabu*.

3.4. Dijagnostika signala

Za dijagnostiku su bitne dve karakteristike:

Amplituda (vrednost potencijala) se određuje u odnosu na nultu liniju (ljubičasta linija na slici 9) koja se pomera pa se ne koristi samostalno za kliničku interpretaciju. Međutim odsustvo ili mala vrednost amplitude mogu odmah ukazati na patološka stanja.

Latenca (kašnjenje) je vremenski interval između početka nadražaja i pika EP potencijala. Fizičko značenje je kašnjenje potencijala duž nervnog puta koji prenosi nadražaj. Uočeno je znatno produženje kašnjenja kod obolelih u odnosu na vrednost kod normalnih osoba.



Slika 11. Dijagnostika ERP potencijala:

- zelena linija predstavlja potencijal stimulacije,
- plava dobijeni EP potencijal.

U zavisnosti od frekvencije nadražaja razlikujemo:

- *Tranzijetni EP*, dobijen usrednjavanjem odziva u slučaju da je vremenski interval između dva nadražaja duži od trajanja celog EP.
- *Ravnotežni EP*, kada je frekvencija veća od predviđene, tako da susedni odzivi počinju da se preklapaju formirajući potencijal sličan sinusnim talasima gde je vrlo teško definisati komponente i *latence* koje se odnose na pojedinačni nadražaj.

4. Vrste ERP potencijala u zavisnosti od nadražaja

Prema vrsti stimulacije ERP potencijale delimo na:

- *vizuelne* (engl. *Vizual Evoked Potentials* - VEP), promene u kortikalnoj aktivnosti izazvane vizuelnom stimulacijom. Uobičajeno je da se koriste slikovne stimulacije koje izazivaju potencijale određenog kašnjenja i napona.
- *auditorne* (engl. *Auditory Evoked Potentials* - AEP) kortikalni odziv na zvukovnu stimulaciju.
- *somatosenzorne* (engl. *Somatosensory Evoked Potentials* - SEP), predstavljaju odgovore na stimulaciju perifernog nervnog sistema. Stimulacija se primenjuje za proveru provođenja nervnog impulsa od perifernog nervnog sistema do centralnog nervnog sistema.

4.1. Vizuelni evocirani potencijali (VEP)

Vizuelni evocirani potencijal (VEP) je evocirani potencijal dobijen svetlosnom stimulacijom, a koristi se za procenu funkcionalnog stanja optičkih puteva i vidnog korteksa. Specifičnost VEP-a prema ostalim metodama je u tome što procenjuje funkcionalno stanje puteva između retine i korteksa te je koristan u otkrivanju organskog supstrata, deficita vida.

VEP se većinom koristi u kliničkom radu određivanja funkcionalnog oštećenja *prehijazmalnog* dela vidnog puta. Stimulacija s polovinom vidnog polja uz veći broj elektroda na skalpu, omogućava važne podatke u proceni oštećenja.

Ovo je najveći evocirani potencijal, najlakše se snima i najosetljiviji je na promene uzrokovane neurološkim oboljenjima.

4.1.1. Način izazivanja VEP potencijala

4.1.1.1. Uobičajeni vizuelni nadražaj

Uobičajeni vizuelni nadražaj, uzorci svetlih i tamnih traka ili polja (tzv. šahovska tabla) čija se nijansa periodično menja iz svetle u tamnu. Subjekt se nalazi na rastojanju 0.5-1.5 m od ekrana. Frekvencija promene boje uzoraka je 0.5-4 Hz. Za frekvencije veće od 4 Hz dobija se *steady-state* VEP.

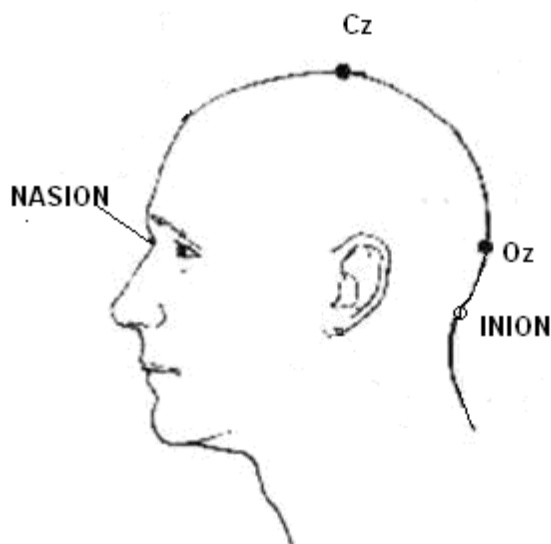
TV stimulator je najjednostavniji za upotrebu, zbog mogućnosti izbora različitih veličina polja i uzoraka (slika 12). Karakteristike nadražaja kod VEP-a su:

1. iluminacija, potrebno je ograničiti varijacije kontrasta jer utiču na rezultate,
2. veličina šahovskog polja i veličina uzorka,
3. brzina promene uzorka treba biti što veća,
4. boja ekrana treba biti crno-bela,
5. fiksirane tačke na ekranu su potrebne za zadržavanje pogleda na centru polja tokom prezentacije promene uzorka,
6. osvetljenje okoline mora biti dovoljno da uzorak ne bi izbleđivao.



Slika 12. Primer uobičajenog vizuelnog nadražaja, šahovska tabla na monitoru.

VEP se izvodi tako što ispitanik sedi 75 cm udaljen od ekrana, pogleda fiksiranog na ekran. Ekran je veličine 32.5 cm sa 24.2 cm, ima na sebi uzorak šahovske table sa 16 crnih i 16 belih polja veličine 2 cm puta 2 cm. Elektroda na skalpu ima ukupno šest, peta aktivnih i jedna referentna. Uzemljenje se stavlja na bilo koji deo tela osim glave. Srednja okcipitalna elektroda (Oz) je smeštena 5cm iznad *iniona* (slika 13). Lateralne okcipitalne elektrode su smeštene 5cm od Oz elektrode (sa desne strane O2, sa leve strane O1). Referentna elektroda (Cz) je smeštena prema Internacionalnom „10-20“ sistemu, na 50% udaljenosti između *nasiona* i *iniona* u sagitalnoj liniji.



Slika 13. Položaj referentne elektrode, između *nasiona* i *iniona* (dve tačke na glavi).

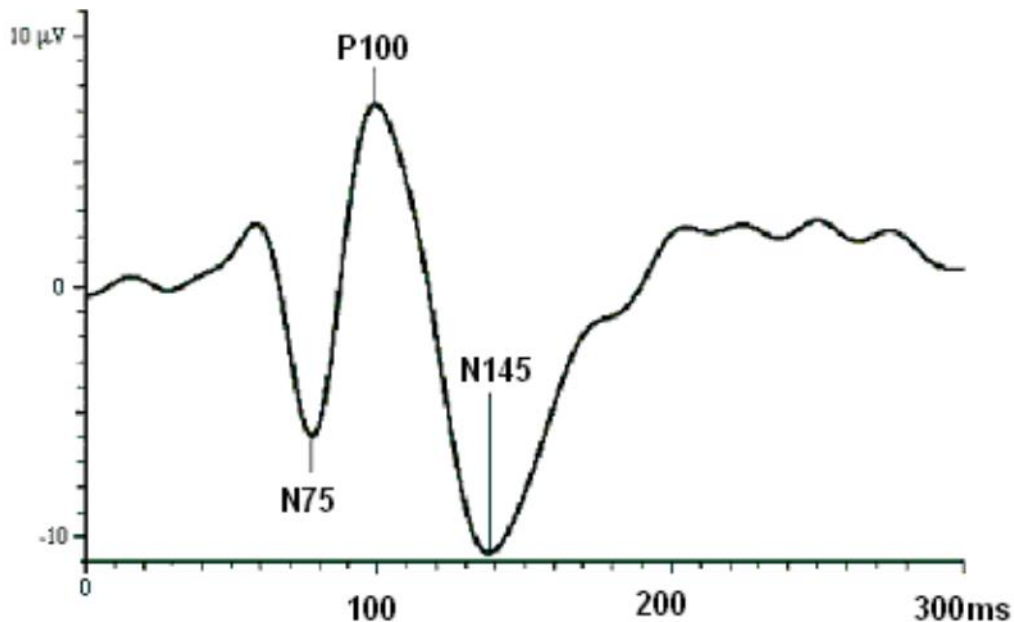
Prema međunarodnom standardu (ISCEV - International standards for clinical visual evoked potentials), otpor elektroda mora biti manja od 4 Ω . Filter za frekvencije se postavlja 1-100 Hz, pojačavač na 2.5 mV, kontrast na 100%, osetljivost na 20 μ V, broj ponavljanja (*repetition rate*) na 1.9/s, trajanje odgovora na zaslonu (*sweep duration*) na 300 ms. Test vidnog polja se radi tako da pacijent gleda u ekran sa oba oka, zatim pojedinačno levim i desnim okom. Oko kojim pacijent ne gleda prekriva se zavojem.

Evocirani potencijali vidljivi na zaslonu dobijeni su usrednjavanjem odgovora nakon 128 nadražaja (slika 14), a sastoje se od:

- negativne komponente koju nazivamo N75,
- pozitivne komponente P100,
- druge negativne komponente N145.

Komponente VEP-a se prikazuju kao: N75, P100 i N145 a napon se meri u μ V.

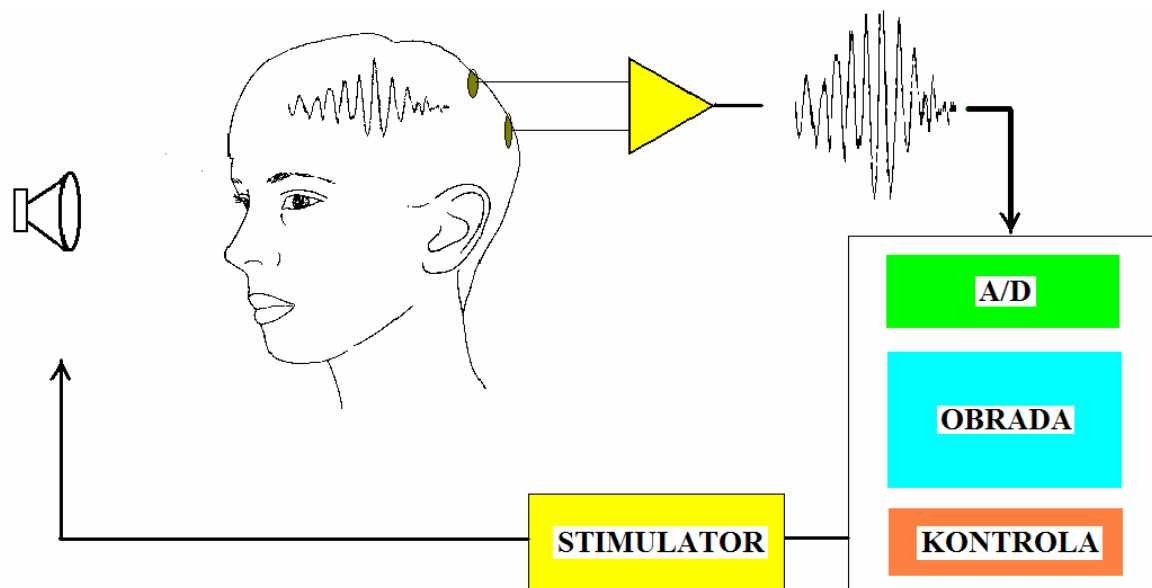
Najvažnija komponenta je svakako P100, kašnjenje maksimalnog pozitivnog pika na oko 100ms koja je stabilna i postojana komponenta kod zdravih osoba. Postoji više tehnika određivanja napona i kašnjenja komponente P100.



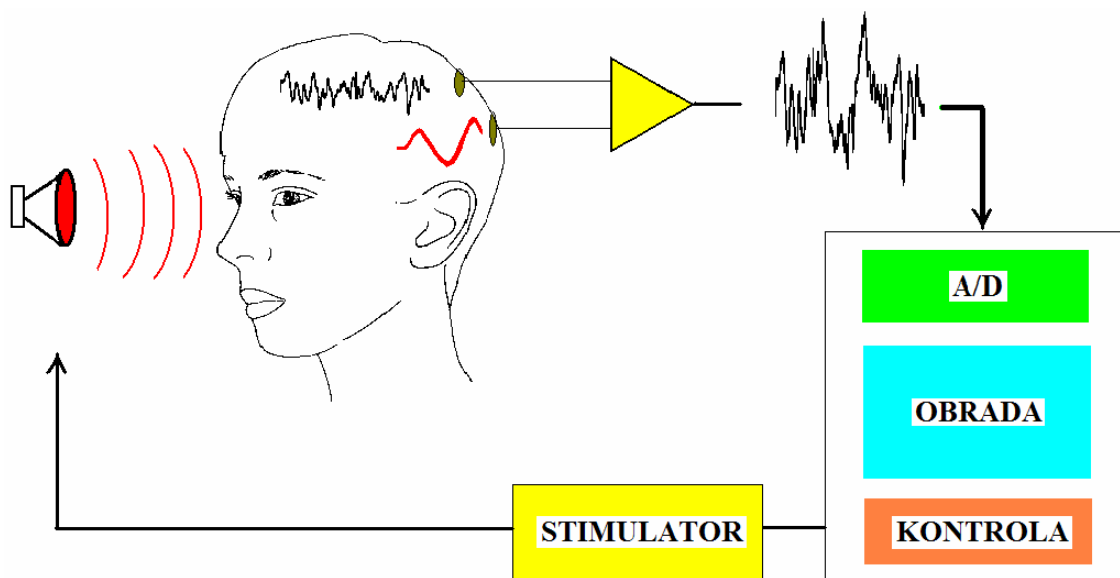
Slika 14. Grafik negativne i pozitivne komponente VEP-a (N75, P100 i N145).

4.1.1.2. Neuobičajeni vizuelni nadražaj

Neuobičajeni vizuelni nadražaj, bljesak iz lampe, koji se koristi i kao metoda stimulacije pri EEG snimanju. Stimulacija se vrši na rastojanju 25-30 cm od oka u trajanju 10 ms frekvencije 1-2 Hz. Kortikalni odziv na ovaj stimulus može se izmeriti skoro svuda na površini glave pa je pogodan za pravljenje mapa mozga na kojima asimetrija hemisfera može da ukaže na neka oboljenja.



Slika 15. Postupak izvođenja neuobičajenog vizuelnog nadražaja sa aparaturom, stimulacija se vrši bljeskom iz lampe (levo). Stanje neposredno pre nadražaja.



Slika 16. Postupak izvođenja neuobičajenog vizuelnog nadražaja sa aparaturom, stimulacija se vrši bljeskom iz lampe (levo). Stanje posle nadražaja.

Za sva snimanja koristi se aktivna elektroda postavljena u okcipitalnom predelu glave 2.5 cm iznad tačke Oz (slika 12) (prema međunarodnom „10-20“ sistemu). Referentna elektroda se

stavlja na čelo tačka Fz ili tačku Cz (slika 12) , a uzemljenje na lobus ušne školjke. Pri snimanju se preporučuje donja frekvencija 0.2-1 Hz i gornja 200-300 Hz, mada se uglavnom koristi od 70 Hz. Frekvencija odabiranja treba da bude 1000 Hz ili više. Snimanje se vrši 250 ms posle nadražaja, jer se tada javljaju EP. Obično je potrebno naći srednju vrednost 60-120 odziva da bi se dobio dobar odnos signala i šuma.

4.2 . SLUŠNI EVOCIRANI POTENCIJALI

Slušni evocirani potencijali su odgovor uha, moždanog debla i slušne kore na zvučni nadražaj. Zavisno od mesta generisanja električne aktivnosti delimo ih na:

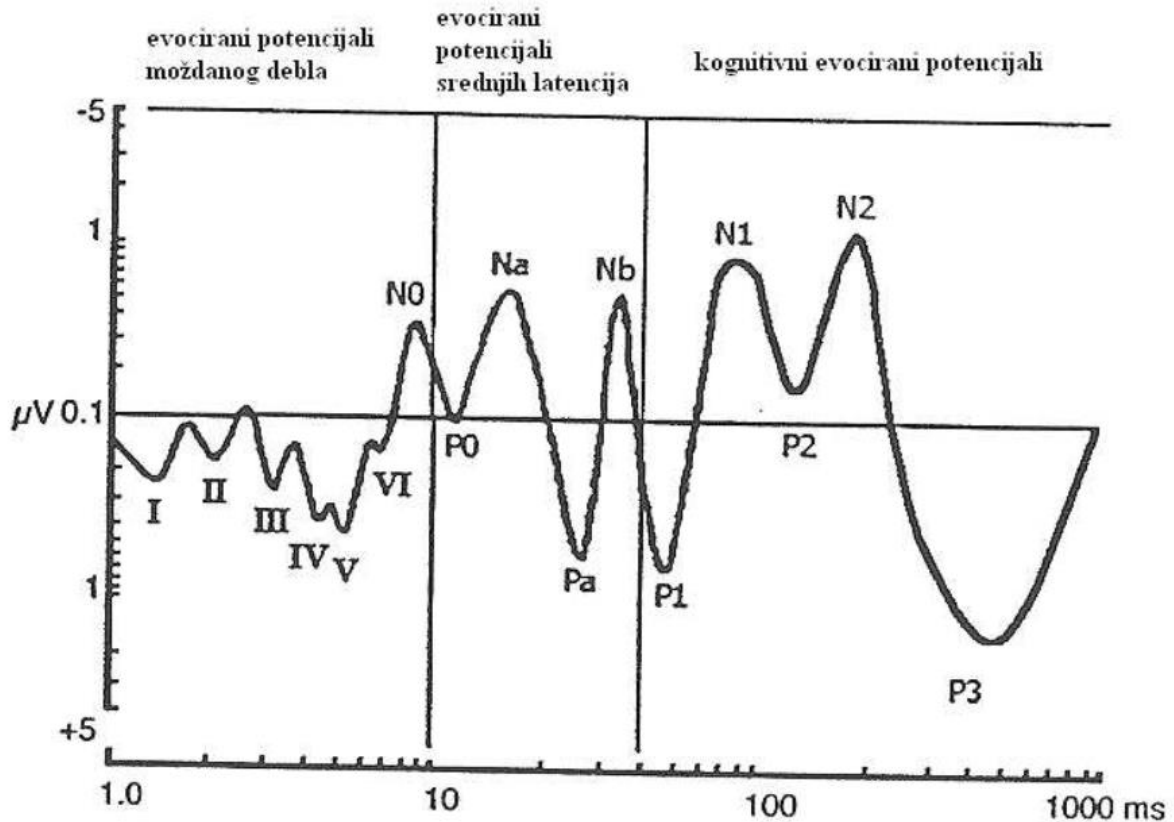
- potencijale ranih,
- srednjih i
- kasnih latencija (kašnjenja).

Kao nadražaji koriste se klik i sinusni nadražaj različitih frekvencija i amplituda. Klik nadražaj nastaje aktivacijom zvučnog pretvarača na monofazni pravougli električni puls kratkog trajanja (npr.100 μ s) i predstavlja seriju zvučnih talasa u trajanju nekoliko ms, frekvencijskog područja 50-300 Hz. Polaritet pravouglog pulsa utiče na početni smer membrane zvučnog pretvarača, a time i na polaritet. Primenom alternativnog nadražaja eliminišu se smetnje.

Čisti sinusni tonovi koriste se pri ispitivanju i pronalaženju slušnih pragova, kao i snimanju EP. Oblik nadražaja određen je maksimalnim intenzitetom, vremenom porasta, trajanja i pada trapezne ovojnice sinusnog talasa. A vremena su reda veličine nekoliko desetina ms.

4.2.1. Slušni evocirani potencijali ranih i srednjih latencija

Rani slušni odgovor sadrži šest talasa (slika 17) (I-VI) koji nastaju unutar 10 ms nakon nadražaja u pužu, slušnom živcu i putevima moždanog debla.



Slika 17. Slušni evocirani potencijali:

- evocirani potencijali moždanog debla (1-10 ms),
- evocirani potencijali srednjih latencija (10-60 ms),
- kognitivni evocirani potencijali (preko 60 ms).

Dijagnostički su značajna kašnjenja i međukašnjenja prvog, trećeg i petog talasa, budući da su najuočljivija kod merenja. Potencijali moždanog debla omogućuju proučavanje i obradu zvučnih informacija na vrlo niskoj razdaljini, a posebno kod novorođenčadi i male dece. Odgovori moždanog debla najčešće se koriste u pedijatrijskoj dijagnostici, posebno u neurologiji i audiometriji u svrhu ispitivanja slušnih oštećenja koja mogu biti povezana sa govorno-jezičkim teškoćama.

4.2.2. Slušni evocirani potencijali srednjih latencija

Slušni evocirani potencijali srednjih latencija (10-60 ms) predstavljaju električnu aktivnost talamusa i dolaska slušne informacije u primarnu slušnu koru. Pretpostavlja se da je to odgovor slušnog sistema na frekvenciju prezentacije nadražaja.

4.2.3 Slušni evocirani potencijali dugih latencija

Duge latence EP su funkcija kognitivnih faktora kao što su pažnja, memorija, jezik...

Mnoge paradigme i nadražaje koriste istraživači, ali kliničke aplikacije su manje uspešne iz sledećih razloga:

- mnoge paradigme su komplikovane za primenu kod pacijenata,
- poklapanje između normalne i srednje je značajno što smanjuje dijagnostičku vrednost kognitivnih potencijala,
- mnoge paradigme su vremenski zahtevne što nije dozvoljeno u kliničkoj praksi,
- psihološka sinteza je povezana sa nekim komponentama, loše je definisana.

Prve odgovore slušne kore predstavljaju komponente talasa P1 i N1 (slika 17). Javljaju se između 60 i 250 ms nakon nadražaja, a odraz su analize fizičkih karakteristika nadražaja, npr. intenziteta, frekvencije, visine i boje. Poseban uticaj na te komponente ima pažnja. Ponavljajući ciljni nadražaj izaziva se osnovna komponenta N2. Ako se između frekventnih nadražaja ubace i obični, napon će porasti. Ako je frekvencija ciljnog nadražaj data manja, napon je veća, te se smatra da komponenta N2 odgovara procesu kategorizacije nadražaja.

Ako nijedan nadražaj ne izaziva promenu u opažanju, trenutni memorijski model sadržaja je očuvan i snimljene su samo komponente (N1, P2, N2). Ako se detektuje novi nadražaj, procesi zapažanja upravljaju promenom ili nadogradnjom reprezentacije nadražaja što je praćeno komponentom P300. Osnovnu komponentu P300 daje paradigma u kojoj se jedini ciljni nadražaj javlja nasumično u vremenu, kao i paradigma u kojoj su između neciljnih nadražaja ubaci ciljni. Subkomponenta P300 javlja se kad upotrebimo tri nadražaja, između neciljnih nadražaja. Ciljni imaju zadatak provere pacijentove sposobnosti upoređivanja i diskriminacije dva nadražaja. Tad nastaje subkomponenta P3b, a dodatno ubačeni nadražaj koji služi za odvlačenje pažnje izaziva subkomponentu P3a. Dakle, subkomponentu P3a, frontalno maksimalnu, izazivaju neočekivani, neuobičajeni ili iznenađujući distrakcijski nadražaji, dok se P3b, pojavljuje za ciljnim nadražajem. Smatra se da je P3b odraz kognitivne obrade nadražaja. Poznati su faktori koji utiču na napon i kašnjenje. Jedan od parametara je verovatnoća pojave ciljnih nadražaja, P3 komponenta postaje veća ako je izazvana ciljnim nadražajem manje verovatnoće. I težina zadatka menja napon potencijala.

Ukoliko je zadatak težak, pacijent ulaže više napora i napon je veći, što dovodi do zaključka da generisanje komponente P3 zavisi od količine uloženog napora. Ukoliko je zadatak pretežak i osoba nije sigurna da li je zadati nadražaj ciljni ili neciljni, napon se smanjuje. Stoga je vrlo bitno razraditi detalje ispitivanja. Budući da pojava komponente P3 zavisi od procesa kategorizacije nadražaja, logično je da će nastati nakon što je nadražaj kategorizovan prema pravilima zadatka. Manipulacija koja odgađa kategorizaciju nadražaja povećava kašnjenje talasa. Takođe kašnjenje talasa ne zavisi od poslekategorizacijskog postupka, P3 komponenta nije osetljiva na potrebno vreme označavanja i samog odgovora jednom kad je nadražaj kategorisan. Stoga kontrolom

kašnjenja možemo odrediti uticaj manipulacije ispitivanja na proces kategorizacije nadražaja, a vremenom reakcije uticaja na proces odabira odgovora.

Od tehničkih zahteva treba zadovoljiti sledeće:

- potrebna minimalno 4 kanala za snimanje i dobijanje potencijala,
- merenje na elektrodama Fz, Cz i Pz sa referentnom na uhu,
- uređaj za otklanjanje smetnji (npr. pomeranje očiju).

Očno treptanje, posebno ako se pojavlja u vremenu sa ciljnim nadražajima narušava kvalitet signala. Snimanje s minimalnim izobličenjem zahteva vremensku konstantu od 1 s (bolje 3 s) i filter 30-100 Hz. Snimljene epohe moraju uključiti 100 ms pre nadražaja (za uklanjanje nulte linije i šuma), i 700-1000 ms posle nadražaja. Vrh potencijala najveći je u vremenskom rasponu 250-500 ms.

AD pretvarač treba da ima rezoluciju 4 ms ili bolju. Usrednjavanje potencijala se radi nakon uklanjanja smetnji i treba da sadrži najmanje 50 ciljnih nadražaja po ispitivanju. Merenje je potrebno ponoviti najmanje dva puta za proveru tačnosti odgovora. Zbog jednostavnosti se naširoko koristi *oddball paradigma*. Vremenski interval između nadražaja je oko 1500 ms. Pacijent broji nefrekventne tonove ili pritska tipku u ruci za svaki nefrekventni ton, i time osiguravamo njegovu pažnju.

Jako važan parametar su godine (kašnjenje raste sa godinama) i klinički rezultati treba da se interpretiraju u odnosu na odgovarajući kontrolni skup.

N400 je negativan talas maksimalan na centralnim elektrodama, sa nešto većim naponom na desnoj hemisferi nego na levoj. Napon zavisi od očekivanja ili predviđanja reči iz konteksta rečenice. Narušavanje semantičke forme postiže se izmenom zadnje reči u rečenici, parom reči (koje su više ili manje semantički zavisne), jednom rečju (koju ispitanik nije čuo ili ju je retko čuo) ili slikama koje predstavljaju objekat ili akciju. Reči koje ne odgovaraju sadržaju doprinose porastu negativnog talasnog oblika sa početkom oko 250 ms nakon nadražaja i vrhom oko 400 ms. Potrebno je prezentovati najmanje 50 retkih nadražaja, a svaki ciljni nadražaj je različit jer ponavljanje smanjuje visinu komponente N400. Takođe narušavajući nadražaj treba da bude iz istog semantičkog polja, učestalosti javljanja i iste dužine.

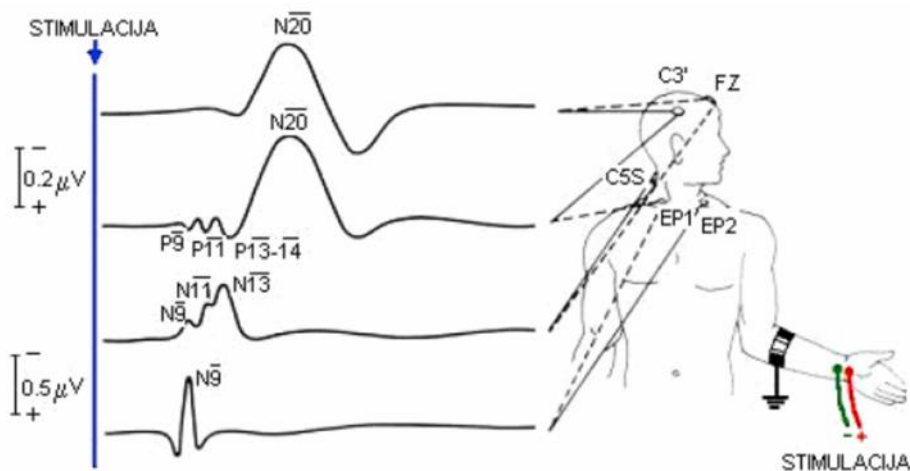
ELAN (*early left anterior negativity*) automatski je odgovor na narušavanje kategorije reči. Karakteriše se preko lateralne elektrode sa kašnjenjem 150-200 ms nakon javljanja kritičnog elementa (reči), određenog kategorijom reči koja nosi informaciju (glagol). Odraz je sintaktike, jer ne zavisi od odnosa ciljnih i neciljnih nadražaja.

Tokom faze obrade gramatički i semantički odnos unutar rečenice je uspostavljen. Gramatički odnosi označeni su morfološkim i sintaktičkim svojstvima, npr. slaganje glagola sa subjektom u rečenici, a njihovo neslaganje, odnosno morfološko i sintaktičko narušavanje izaziva LAN (*left anterior negativity*) sa kašnjenjem 300-500 ms nakon nadražaja. LAN ima levo lateralizovanu distribuciju.

U trećoj fazi obrade, druga kasna komponenta koja je u vezi sa sintaktičkom obradom predstavljena je sa kašnjenjem 600-1000 ms. To je potencijal P600.

4.3. Somatosenzorni evocirani potencijali (SEP)

Ovde se primenjuje bipolarna električna stimulacija perifernih nerava. Generišu se električni signali koji se snimaju duž kičme, ili na površini glave. Za stimulaciju se obično koriste površinske elektrode na koži u blizini nerava. Potrebno je obezbediti uslove koji smanjuju druge nervne aktivnosti koje bi uticale na potencijal. Tipični parametri stimulacije su: trajanje impulsa od 100-300 μ s, frekvencija do 5 Hz, intenzitet struje koji dovodi to aktivacije 1-30 mA.



Slika 18. Šematski prikaz SEP snimanja.

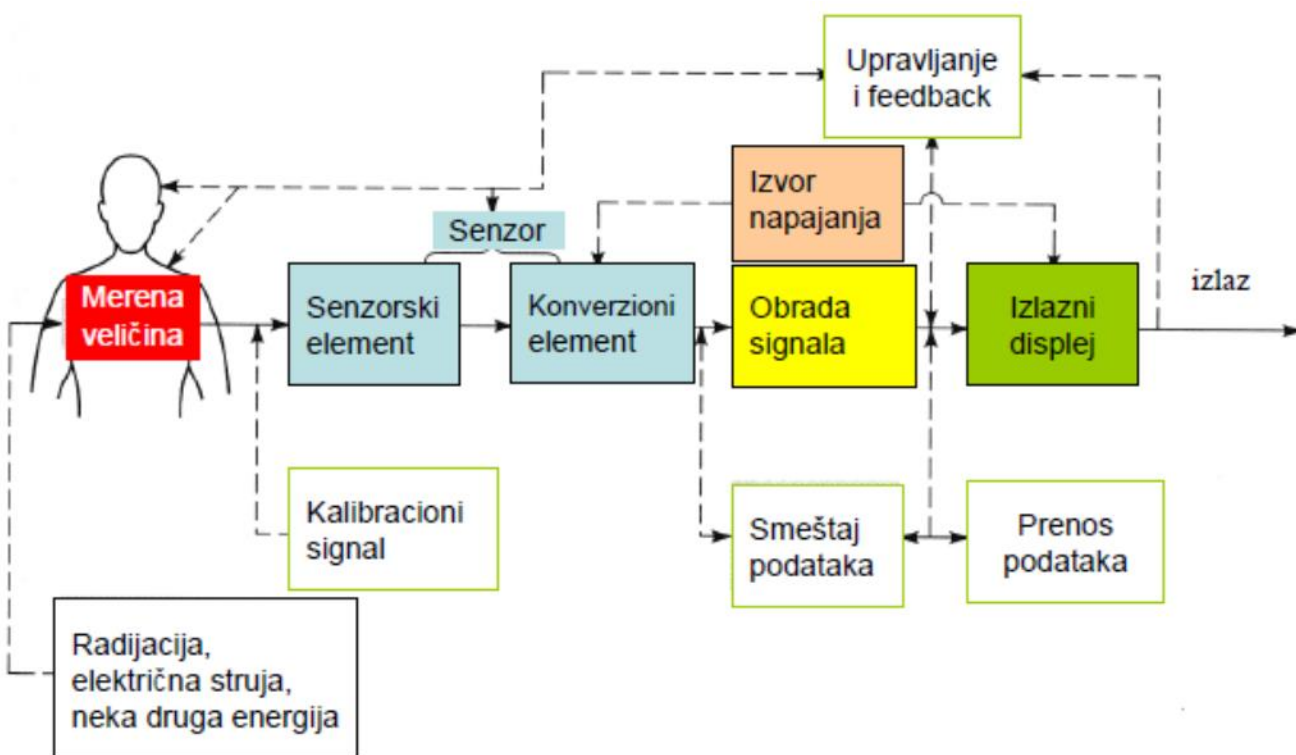
Snima se četiri kanala, pa se zatim kombinacijom registruju najvažnije komponente potencijala. Za SEP medijalnog nerava uzima se prvih 40-50 ms i srednja vrednost 1000-2000 odziva. Uobičajeno je da se signal posmatra u frekventnom opsegu 30-300 Hz. Veći propusni opseg je jako koristan.

5. Uobičajena struktura sistema za merenje i akviziciju ERP potencijala

5.1. Merenje ERP potencijala

Procedure merenja ERP potencijala su zahtevne, po pitanju pripreme mernog sistema, kao i po pitanju kontrole uslova merenja. Značajnu podršku mogu pružiti softverski paketi za merenje, akviziciju i obradu potencijala. Pomoću ovih paketa se mogu izvršiti merenja i rezultati zapisati. Na osnovu tako snimljenih zapisa, merenja se mogu naknadno ponoviti kroz simulaciju, što omogućava efikasnije proučavanje potencijala, obradu i analizu rezultata merenja.

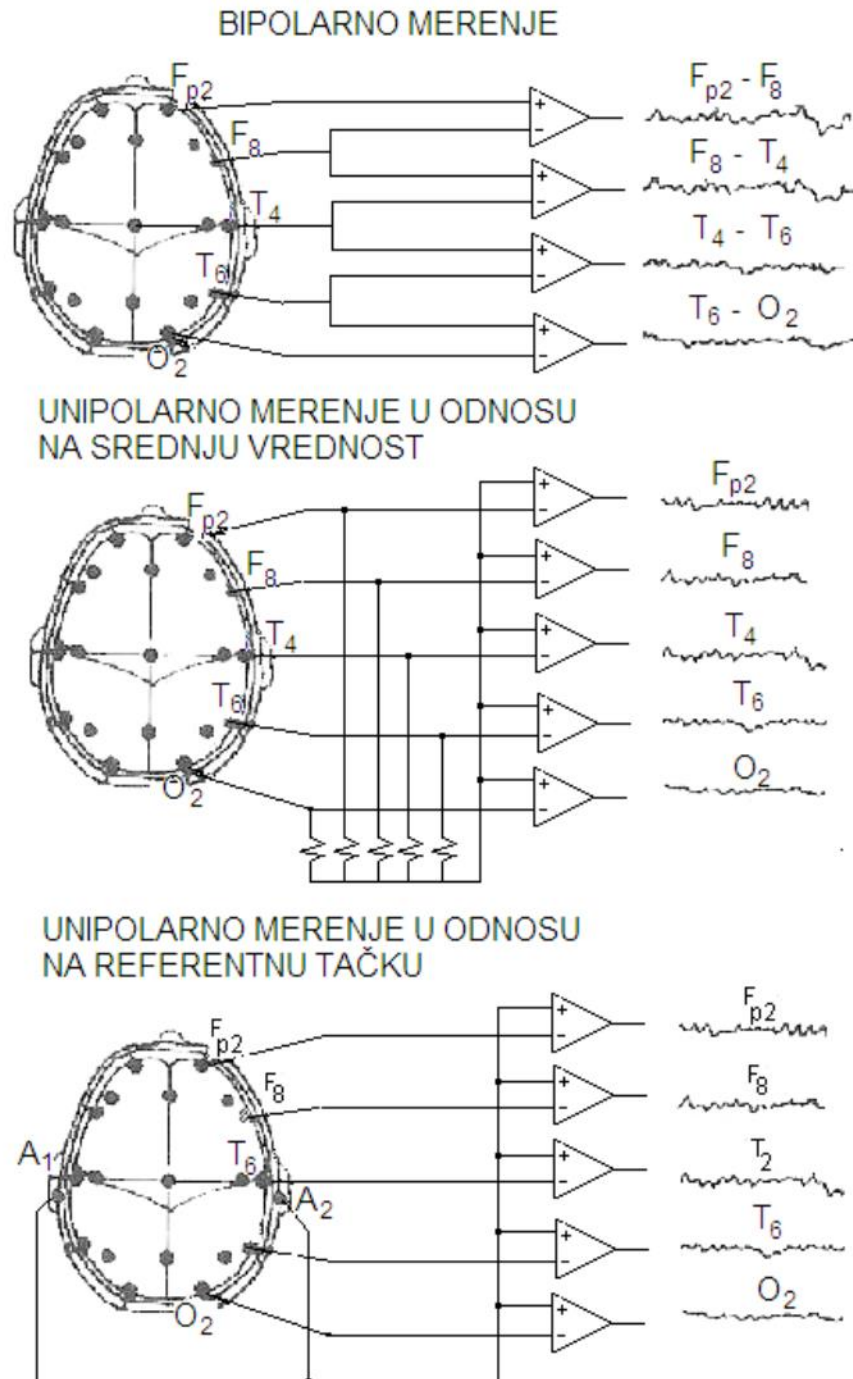
Mnogi električni merni aparati imaju veliku osetljivost pa su dobri za određivanje promena neelektričnih veličina. To je moguće učiniti pod uslovom da su elektrode zamenjene uređajem koji se naziva pretvarač. Pomoću njega se promena fizičke veličine pretvara u njoj odgovarajući impuls. Ovom metodom se u medicini i biologiji meri veliki broj neelektričnih parametara kao što su: pritisak krvi, temperatura, srčani šumovi, veličina kontrakcije mišića i slično.



Slika 19. Postupak izvođenja merenja električnih potencijala.

5.1.1. Unipolarno i bipolarno merenje

Kod bipolarnog merenja, mere se potencijali između pojedinačnih elektroda (dve elektrode). Dok se kod unipolarnog merenja meri u odnosu na referentnu tačku (elektrodu koja je udaljena od mernih elektroda). Unipolarno merenje se može vršiti još u odnosu na srednju vrednost (slika 20).



Slika 29. Šema bipolarno i unipolarno merenje potencijala.

5.2. Delovi uređaja za merenje

U slučaju više računara, neophodno je postojanje neke komunikacione veze između njih pomoću koje se mogu slati kodovi događaja u realnom vremenu, koji se skladište zajedno sa ERP potencijalom u računaru. Pošto se ti kodovi koriste kao vremenske reference prilikom usrednjavanja, tajming mora biti tačan. Konstantno kašnjenje nije veliki problem, to se može kompenzovati pomeranjem srednje vrednosti potencijala u vremenu. Međutim, različito kašnjenje predstavlja veliki problem jer se ne može lako kompenzovati. Ono dovodi do „razmazivanja“ ERP potencijala u vremenu, izobličavanja nastanka i kraja ERP komponenti i pratećih efekata.

Radi otklanjanja neželjenih smetnji i šuma, poželjno je da računari budu van eksperimentalne prostorije, a uređaji koji se moraju naći unutar prostorije, da se stave u Faradejev kavez. Zbog toga se monitor stavlja u Faradejev kavez, a signal se dovodi preko dugačkog izolovanog kabla. Na drugom kraju kabla se obično nalazi razdvajač koji razdvaja signal, što omogućava vršiocima eksperimenta da u realnom vremenu prate šta pacijent vidi i reaguju u slučaju problema. Razdvajač ujedno i pojačava video signal pa je moguće korišćenje relativno dugačkih kablova, bez degradacije signala.

5.2.1. Sedište

U eksperimentima sa slikovnim nadražajima, pacijent se nalazi na određenoj udaljenosti od monitora. Čak i kad je monitor u kavezu, neki električni šum se može javiti od monitora, tako da pacijenti ne bi trebali da budu blizu monitora. Kao minimum se preporučuje 70 cm ili 1-2 m još bolje ako je prostorija dovoljno velika.

Veoma je važno da pacijent bude udobno smešten. U početku ERP snimanja, koristi se mali broj elektroda i uglavnom se radi o slušnom nadražaju. Za takve eksperimente je veliki naslonjač dobar izbor, jer je pacijentima udobno što ujedno smanjuje potrebu korišćenja vratnih mišića, a to dovodi do smanjenja neželjenog EMG (električni potencijal rada mišića) šuma. Međutim, kad se elektrode postavljaju i na pozadinu glave, takva stolica nije praktična jer glava stvara pritisak na elektrode i pomeranje glave može prouzrokovati pomeranje elektroda na površini glave, a to generiše velike i nagle promene napona. Za takve eksperimente najpogodnija je kancelarijska stolica sa mogućnošću podešavanja visine, ali bez točkova da ispitanik ne bi pomerao stolicu tokom eksperimenta. Korišćenje raznih načina stabilizacije glave se pokazalo nepraktičnim, jer vremenom pacijentima postaje neudobno.

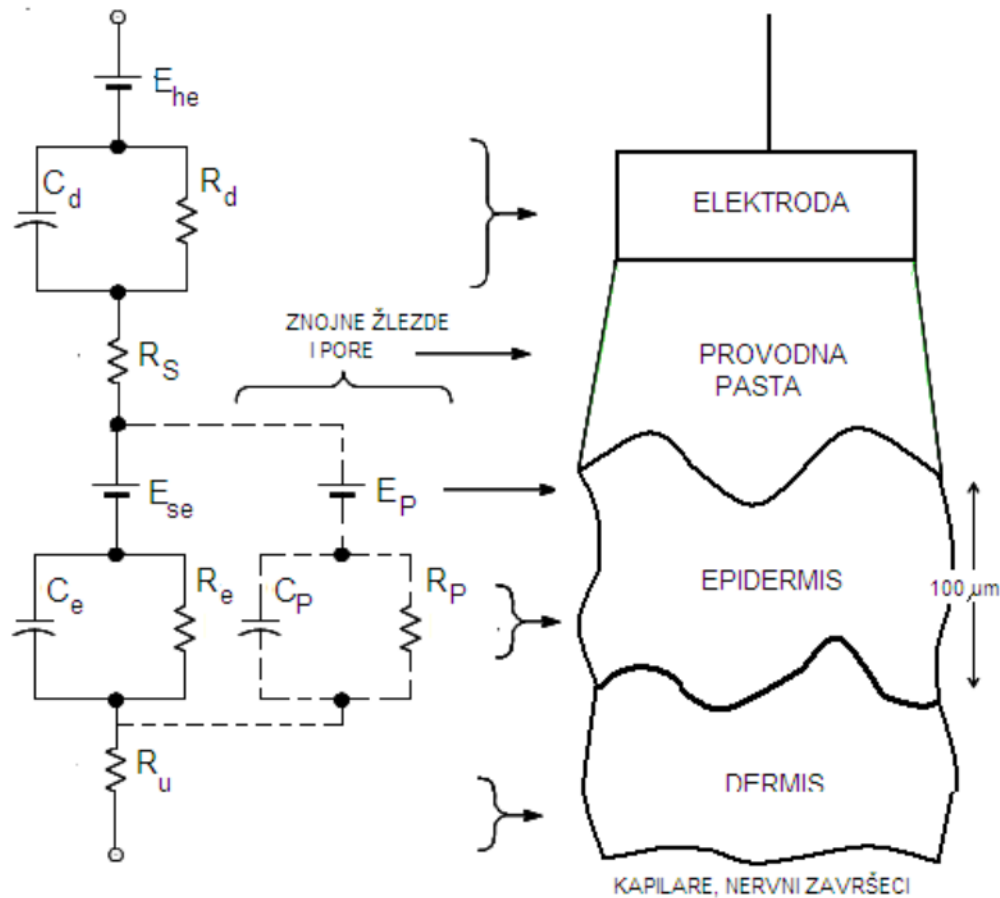
5.2.2. Bihevioralni odgovor

Većina ERP snimanja koristi mali broj mogućih bihevioralnih odgovora, zato ima 2 do 4 dugmeta. Najzgodniji uređaj za odgovore je obično neki mali, lagani i priručni uređaj. To može biti džojstik za video igre, neki specifično napravljen uređaj ili tastatura računara. Gejming džojstici su veoma komforni, laki i obično imaju bar 4 dugmeta, što je dovoljno za većinu

snimanja. Računarska tastatura nije baš pogodna jer je previše velika i zahteva da je pacijent ili drži u krilu ili da pruži ruku do stola, što može stvoriti EMG šum. Takođe ako postoji više mogućih odgovora, i ako pacijent mora da pogleda na tastaturu da nađe odgovarajući taster, mogu se videti smetnje na ERP potencijalu nastale od pomeranja oka. Neki od ovih nedostataka se mogu otkloniti ili smanjiti organizovanjem snimanja i odabirom tastature, tako da se ili izbegne neželjeni šum, ili da se taj šum javi izvan korisnog vremenskog intervala.

Uređaji kao što su tastature i gejming džojstici nisu dizajnirani za snimanje elektrofizioloških pojava u realnom vremenu, i postoji određeno kašnjenje u odnosu na vreme pritiska dugmeta i vreme kada ga računar registruje. Kako je vreme odgovora veoma promenljiv, ovo malo vreme kašnjenja je zanemarljivo. Međutim, problem može nastati ako se radi usrednjavanja na bazi vremena odgovora. U takvim slučajevima je neophodno korišćenje specijalnog uređaja sa konstantnim vremenskim karakteristikama, tj. kašnjenjem. Jedan od načina za obezbeđivanje preciznog podešavanja je upotreba uređaja sa analognim izlazom koji se može snimiti preko AD pretvarača zajedno sa EEG potencijalom.

5.2.3. Konekcija elektroda, pojačavača i računara



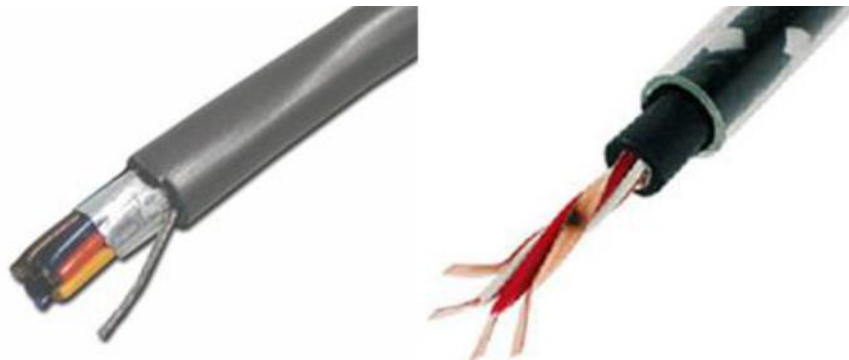
Slika 21. Šematski prikaz koža-pasta-elektrode, uporedni prikaz električne šeme i biološkog uzorka.

Provodna, hipoalergijska pasta (gel) obezbeđuje mehaničku stabilizaciju i dobar kontakt. Otpor paste je 10 oma a kapacitet je oko nule.

ERP signal se skuplja pomoću elektroda i onda se prenosi preko kablova do pojačala. Pre pojačanja, signali su minijaturni i svaki električni šum koji kablovi pokupe biće relativno velik u odnosu na ERP. Zbog toga kablovi između elektroda i pojačala treba da budu što kraći, ali ne previše kratki jer funkcionalnost mora da se sačuva.

Mnogi ERP pojačavači imaju deo koja se montira na glavu ispitanika i omogućava fleksibilan način povezivanja elektroda sa pojačavačem (kao što je mogućnost odabira zajedničkih karakteristika za više kanala). Pošto izlaz iz tog uređaja nije pojačan, i ovde važi pravilo o dužini kablova. Optimalno bi bilo kad bi kablovi bili oklopljeni, naročito ako se pojačavač nalazi izvan eksperimentalne kabine. Ako je pojačavač unutar kabine, trebalo bi da je dovoljan običan, ili trakast kabl (koji drži aktivne, referentne i nulte signale blizu tako da oni pokupe isti šum.

Da bi se eliminisala ova smetnja, koriste se oklopljeni ili upredeni kablovi (slika 22). Kod upredenog kablova se indukovane struje međusobno poništavaju zbog različitog smera u susednim sekcijama kablova.



Slika 22. Oklopljen kabl (levo) i upreden kabl (desno).

Ako se pojačavač napaja naizmeničnom strujom, najbolje je postaviti ga van eksperimentalne kabine da bi se izbeglo stvaranje šuma. Ako se napaja iz baterije, može se smestiti unutar kabine, što je bolje jer tada samo pojačani signal izlazi iz kabine u sredinu sa većim električnim smetnjama. Nakon pojačanja, signali su obično veći od električnog šuma i mogu se koristiti i duži kablovi za povezivanje sa kompjuterom. Uprkos tome, određeni šum se može pokupiti i u ovoj fazi, i u tom slučaju je neophodno oklopljavanje.

5.2.4. Eksperimentalna kabina (Komora za snimanje)

Jedan od najskupljih elemenata ERP laboratorije je električno izolovana kabina, ali ona nije uvek neophodna. Ako nema značajnih izvora električnog šuma u blizini, mogu se raditi merenja i bez takve kabine, samo upotrebom niskopropusnog filtera. Međutim, treba uzeti u obzir lošiji

odnosa signala i šuma, jer to zahteva mnogo veći broj ponavljanja za dobijanje boljeg ERP potencijala.

5.2.5. Dodatna oprema

Preporučljivo je imati merač otpora pomoću kojeg se proverava otpor elektroda prilikom postavljanja. Neka pojačala imaju ovu funkciju u sebi, a to je veoma zgodno za određivanje eventualnih problema sa postavljanjem elektroda. Druga neophodna stvar je neka vrsta kalibratora sa kojim se meri stvarno pojačanje pojačala. Mnogi pojačavački sistemi sadrže ugrađen kalibrator, ali se mogu koristiti i eksterni. Po mogućnosti, bilo bi korisno ako bi kalibrator mogao proizvesti pravougaoni signal, i to u skladu sa računarom.

Snimanje se vrše u izolovanoj sobi (komori) dok se doktori nalaze van te komore, pa je neophodno postojanje nekog sistema za komunikaciju, kao što je recimo interfon. Važno je obratiti pažnju na moguće smetnje koje interfon može uneti u komoru, stoga treba izbegavati sisteme sa naizmeničnim napajanjem. Najbolje rešenje je dvosmerni sistem koji se napaja iz baterije i omogućava simultani razgovor.

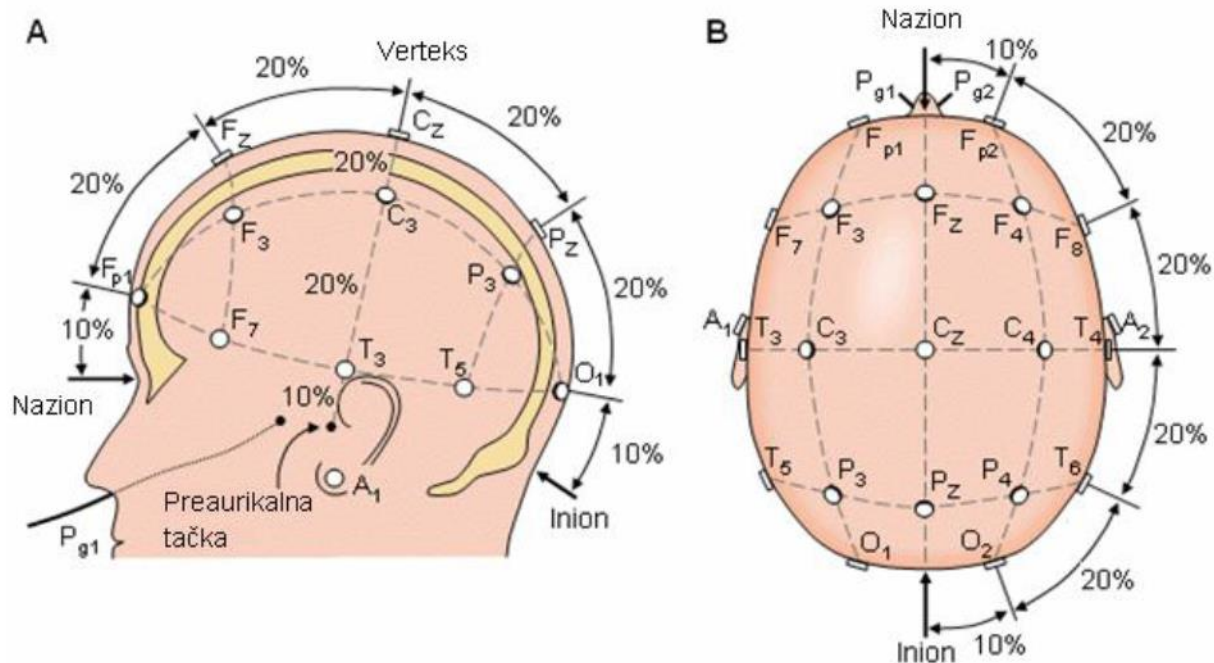
5.2.6. Odabir elektroda, pojačavača i računara

Odabir odgovarajućih elektroda, pojačavača i računara zavisi od potrebe i mogućnosti snimanja.

5.2.6.1. Elektrode

Uobičajeno je da se pre svakog početka snimanja koža ispitanika pripremi i da se uklone sve nečistoće sa kože koje doprinose povećanju otpora kože. Za kvalitetno snimanje potencijala neophodno je održati otpornost kože ispod 5 k Ω . Na tako pripremljenu kožu nanosi se provodni gel za bolji kontakt elektrode sa površinom. Elektrode koje se koriste u svrhu snimanja ERP potencijala mogu da budu za jednu ili više upotreba. Kada govorimo o elektrodama za jednu upotrebu, ukoliko se vrši neinvazivno snimanje signala, tada se koriste elektrode od Ag i AgCl. Za invazivna snimanja se koriste iglene elektrode. Neretko je potrebno istovremeno snimati signale sa više mesta na glavi sa ciljem praćenja potencijala, tada se koriste kape koje u sebi imaju ugrađene elektrode. Kapa sa elektrodama za snimanje ERP-a spadaju u grupu višeupotrebnih elektroda.

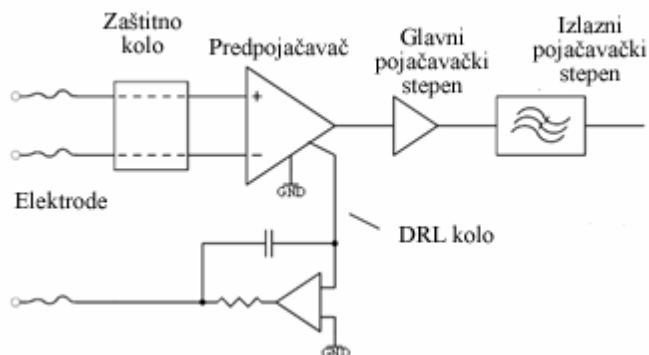
Postavljanje elektroda na skalp se odvija po ugledu na raspored elektroda prema „10-20“ internacionalnom sistemu (slika 23). Svako slovo na slici predstavlja regiju sa koje se snimaju signali (F - frontalna, P - parietalna, T - temporalna, O - okcipitalna, C - centralna), dok parni i neparni brojevi elektroda označavaju desnu i levu moždanu hemisferu, respektivno. Elektroda označena sa G (engl. ground) predstavlja uzemljenje i postavlja se na čelo ispitanika. Elektrode obeležene sa A predstavljaju referentne elektrode i postavljaju se na uho.



Slika 23. Raspored elektroda prema „10-20“ internacionalnom sistemu.

5.2.6.2. Pojačavač

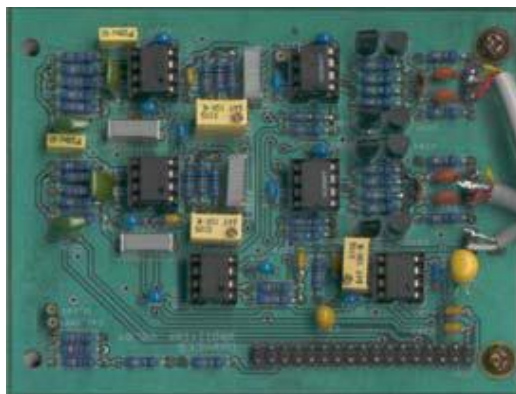
Kada se bira ERP pojačavač, treba obratiti pažnju na nekoliko ključnih karakteristika koje su važne za naše potrebe. Najvažnije su ulazna impedansa i faktor potiskivanja zajedničkog šuma (*Common-mode rejection ratio* - CMRR) koji bi trebali da budu bar 100 k Ω i 100 dB respektivno. Osnovne mogućnosti poželjne za naše potrebe bile bi mogućnost odabira zajedničke reference za neke elektrode i odvojene reference za druge, i širok dijapazon filterskih podešavanja. Od filtera se najčešće koriste niskopropusni i visokopropusni da bi se iz snimljenog potencijala odvojile smetnje i izdvojio koristan ERP potencijal.



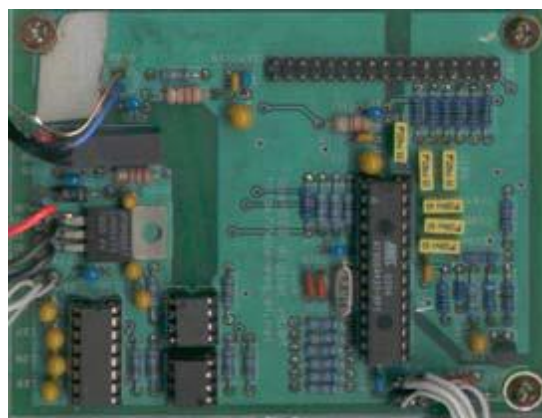
Slika 24. Šema električnog kola za pojačanje.

Neke od dodatnih opcija koje su poželjne, ali ne i neophodne, jesu ugrađeni kalibrator i provere otpora. Ponekad je neophodno imati i pojasni filter (*Notch filter*), kojim se eliminišu smetnje nastale usled naizmeničnog napona (50 Hz). Korišćenje ovakvih filtera se ne preporučuje, ali u nekim slučajevima oni predstavljaju nužnost.

5.2.6.2.1. Pojačavač za merenje ERP potencijala.



Slika 25. Analogni pojačavača.



Slika 26. Digitalni pojačavača.

5.2.6.2.2. Diferencijalni pojačavač

Svaka elektroda sa kojom se snimaju potencijali povezuje se na jedan kanal diferencijalnog pojačavača. Potencijali koji se dobiju snimanjem su mali, pa diferencijalni pojačavač ima ulogu njihovog pojačavanja. Za potrebe snimanja moždanih potencijala zadovoljavajući su pojačavači koji imaju veliki faktor potiskivanja zajedničkog potencijala ($CMRR > 120\text{dB}$), veliku ulaznu otpornost ($Z > 10\text{ M}\Omega$ za diferencijalni signal i $Z > 100\text{ M}\Omega$ za zajednički signal), pojačanje potencijala treba da bude 10³-10⁶ puta.

5.2.6.2.3. A/D pretvarač

Obzirom da se snimaju analogni potencijali, kako bi se signali preneli na računar neophodno je izvršiti analogno-digitalnu (A/D) konverziju. Kako je frekvencijski opseg moždanih signala 0,03-50 Hz, dovoljna frekvencija za digitalizaciju signala je 256-512 Hz. Međutim, za specijalna istraživanja ponekad se koristi i frekvencija od 20000 Hz. Pored digitalizacije signala pri A/D konverziji, vrši se i diskretizacija signala. Kako bi se očuvala što bolja rezolucija signala neophodno je da se pri diskretizaciji izvrši 16-bitna konverzija.

5.2.6.3. Računar

Nakon izvršene A/D konverzije signala, dalje je signale moguće obrađivati na računaru. Postoje diferencijalni pojačavači u sklopu kojih se ugrađuje filter za hardversko filtriranje signala. Međutim, danas je praksa da se na računar prenose neobrađeni signali, a da se sva neophodna obrada izvrši softverski. Pre nego što se potencijali prikažu na računaru neophodno ih je isfiltrirati kako bi se uklonili artefakti koji potiču od gradske mreže (signal frekvencije 50Hz), treptaja i pokreta očnih jabučica i kontrakcija ostalih mišića.

U slučaju više računara, neophodno je postojanje neke komunikacione veze između njih pomoću kojeg se mogu slati sinhronizovani kodovi događaja u realnom vremenu, koji se skladište zajedno sa ERP signalom u računaru. Pošto se ti kodovi koriste kao vremenske reference prilikom usrednjavanja, tajming mora biti tačan. Konstantno kašnjenje nije veliki problem, to se može kompenzovati pomeranjem obrađenog potencijala u vremenu. Međutim, varijacije kašnjenja predstavljaju veliki problem jer se ne mogu lako kompenzovati. Ono dovodi do „razmazivanja“ ERP potencijala u vremenu, izobličavanja nastanka i kraja ERP komponenti.

5.3. Primeri komercijalnih sistema za merenje ERP potencijala

5.3.1. NeuroScan

NeuroScan je vrhunski sistem za snimanje i analizu EEG i ERP podataka. Taj sistem čine integrisane platforme, dizajnirane da omoguće precizna rešenja za besprekorno snimanje i analizu podataka.

NeuroScan sadrži sistem visoke rezolucije. Softver je prilagođen radu velikog broja kanala, uključujući alate za 3D mapiranje, prostornu dekonvoluciju i lokalizaciju elektroda. Ograničenje broja kanala je postavka elektroda.

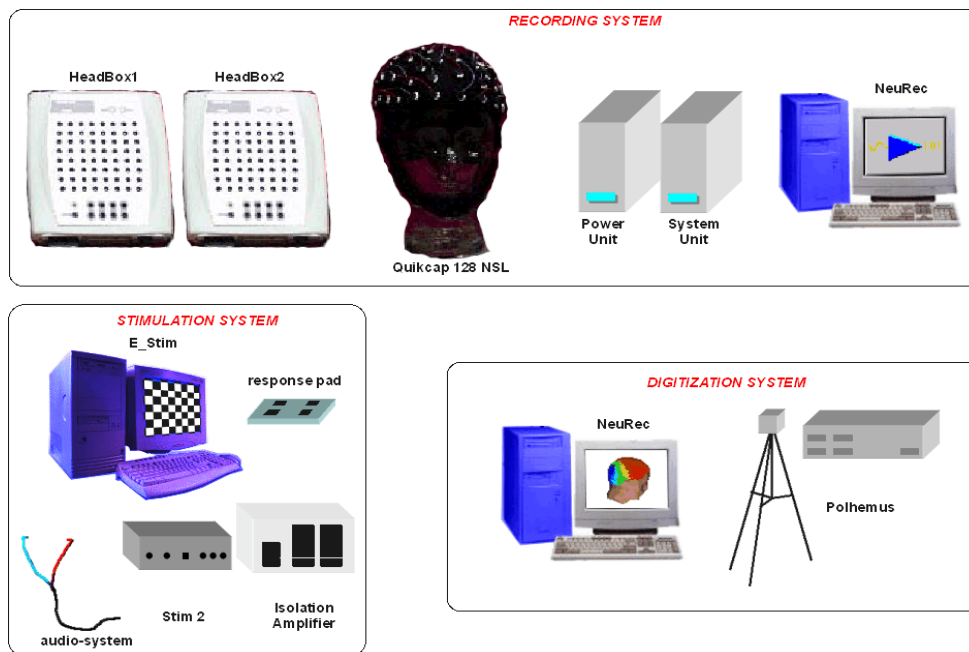
Otklanjanje smetnji je neophodan deo obrade podataka. *NeuroScan* ima više metoda za otkrivanje i smanjenje, tako da se može odrediti koji radi najbolje prilikom snimanja (koristeći CARRY 7).

NeuroScan se sastoji od 3 subsistema (slika 27).

Prva grupa ima za cilj izvršavanje pretvaranja, pojačanja, digitalizacije i skladištenja ERP potencijala.

Druga grupa je posvećena podsticanju (uglavnom auditivno ili vizuelno) i snimanje odziva procesa.

Treća grupa omogućava da se registruje trodimenzionalne lokacije elektroda tako da precizna mapa može da se rekonstruiše u fazi obrade. Svi uređaji mogu biti priključeni na jedan od dva izolovana pojačala, a ta dva pojačala će biti priključena na istu utičnicu.



Slika 27. Pregled sistema *NeuroScan*.

- Prva grupa - sistem za snimanje,
- Druga grupa - sistem za stimulaciju,
- Treća grupa - sistem za digitalizaciju.

Pre početka snimanja treba da se ispune neki tehnički uslovi. Kosa treba da bude čista, bez balzama i gela. Kontaktne sočiva, nakit, mobilni telefoni i slični električni uređaji treba da budu van kabine za snimanje. Osoba koja postavlja elektrode na glavu treba da ima čiste ruke, jer i tada može da dođe do kontaminacije signala.

5.3.1.1. Komponente *NeuroScan* sistema

5.3.1.1.1. SynAmps RT pojačavač

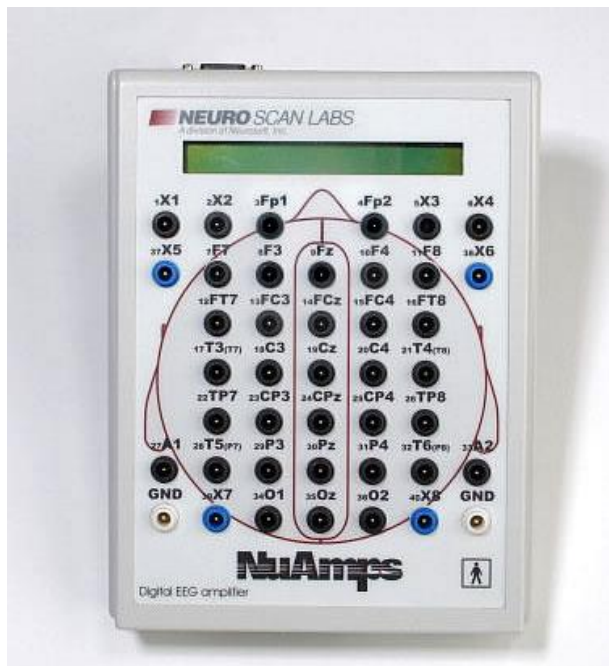
Analogni potencijal, bez obzira da ili ne baferovani, podložni su buci. Sa *SynAmps RT* potencijali se pojačavaju i digitalizuju. Pruža digitalni prenos signala i najbolji integritet signala.



Slika 28. SynAmps RT pojačavač.

5.3.1.1.2. Nuamps pojačavač

Nuamps je potpuno funkcionalan 40 kanalni digitalni uređaj za snimanje EEG i ERP potencijala. Ovaj sistem može da snima i uradi spektralnu analizu, koherentnost i topografsko mapiranje. EEG i ERP potencijali mogu da se snimaju i obrađuju u realnom vremenu. Amplituda i latencija se mere, tako da su pik detekcija i komparativne statistike obezbeđene. Ovim uređajem se može dobiti ceo istraživački postupak obrade podataka, alat za uklanjanje buke i artefakata ili obrada složenih potencijala.



Slika 29. Nuamps pojačavač.

5.3.1.1.3. Quik-Cap (kape)



Slika 30. *Quik-Cap*.

Quik-Cap su dostupni u različitim oblicima od 12 elektroda do 256 kanala. Različitih su veličina, i sa različitim materijalima elektroda u zavisnosti od uslova snimanja. Sve elektrode se postavljaju u skladu sa međunarodnim „10-20“ sistemom.

5.3.1.1.4. CURRY 6

CURRY integriše više komplementarne funkcionalne sisteme (EEG, ECOG, MEG, MRI, fMRI, PET, SPECT i CT) u jednom paketu, radi dobijanja maksimalne tačnosti i analize. Koristi sličan postupak kao MR i CT da obezbedi trodimenzionalni prikaz mozga, omogućavajući topografski prikaz neuronske aktivnosti.

5.3.2. BioSemi

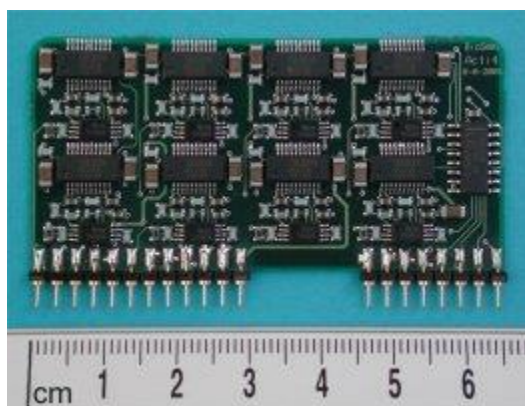
5.3.2.1. Komponente BioSemi sistema

5.3.2.1.1. AD-box

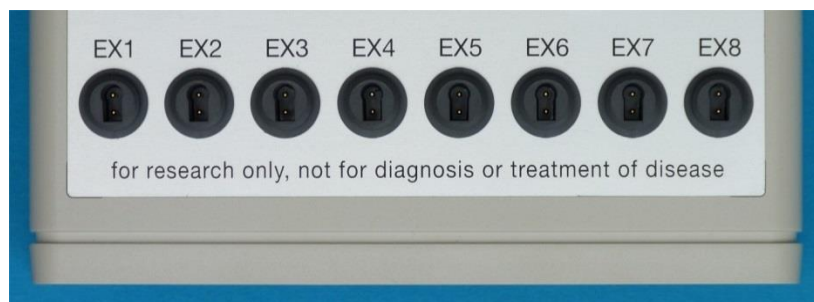
AD-box je ultra kompaktna, male snage galvanskog izvora, izolovana kutija, u kojoj ima do 256 senzora. Potencijali se digitalizuju sa 24 bitnom rezolucijom. Digitalni izlazi svih AD konvertora su digitalizovana i poslata na računar preko jednog optičkog vlakna bez kompresije ili drugog obliku smanjenja podataka.



Slika 31. AD-box sa baterijama (256 kanalni).



Slika 32. 8 kanalni pojačavač (pretvarački modul).



Slika 33. 8 izlaza za EEG, ERP, EP, MR,...

5.3.2.1.2. USB2 prijemnik

Prijemnik pretvara optičke podatke koji dolaze iz *AD-box* na USB2 ulaz. Pored toga, USB2 prijemnik ima deo za okidanje sa 16 nezavisnih okidača ulaza i 16 nezavisnih okidača izlaza. Okidač ulazi omogućavaju lako podešavanje ERP merenja i evidentiranje događaja.

USB2 Prijemnik ima podešavanje i instalaciju (*Plug and Play*) u kombinaciji sa velikom brzinom protoka podataka 256 kanala i 24 bita. *Active Two* ima 32 kanala sa frekvencijom 4096KHz, ima ukupan protok podataka od 3.54 megabajta u sekundi. USB2 prijemnik omogućava da se *Active Two* koristi na računaru.



Slika 34. USB2 prijemnik.

5.3.2.1.3. Analog Input Box (AIB)

Active Two AD meri signale iz elektroda ili drugih senzora koji su povezani sa telom. Ali u nekim merenjima, tu je potrebno da se izmeri dodatni analogni signal iz izvora koji treba da se čuvaju izolovani od ometača (izvor napajanja i električna oprema).

AD-box i *AIB* su povezani optičkim kablom. Optički kabl ide od predmeta do *AD-box* na *AIB*, a sa *AIB* ide na prijemnik i računar. *AD-box* ima do 256 kanala u zavisnosti od elektroda, *AIB* dodaje do 32 kanala u nizu podataka, pa ukupno 288 kanala obrađuje računar. Ovo podešavanje omogućava da svim kanalima rukuje jedan integrisani softverski program, i da se čuvaju na jednom mestu. Standardan, *AIB* je opremljen sa 8 kanala.



Slika 35. AIB levo, povezivanje AD-box i AIB desno.

Zaključak:

Zadaci mog diplomskog rada su bili definisani na sledeći način:

1. proučiti literaturu iz oblasti merenja ERP potencijala;
2. prikazati osnove bioelektričnih potencijala;
3. prikazati vrste ERP potencijala u zavisnosti od nadražaja i njihove karakteristike;
4. objasniti sisteme za merenje i obradu ERP potencijala.

Ovaj rad može da posluži studentima medicinske fizike i psihologije koji žele da se upoznaju sa EEG i ERP potencijalima, metodama njihovog merenja i uređajima koji se koriste za ta merenja. Takođe, rad može da posluži i kao vodič onim koji su zainteresovani za izvođenje merenja i analizu rezultata merenja.

Literatura:

- [1] Steven J. Luck „An introduction to the Event-related potential technique“.
- [2] Wikipedia, Evocirani potencijali.
- [3] Violeta Đurđek, Dalibor Maurović, Barbara Šmit „Metode obrade bioelektričnih signala“.
- [4] Sovilj Platon „Stohastičko digitalno merenje EEG signala“, FTN Novi Sad, 2010.
- [5] Pinter A., „Softverska aplikacija sistema za merenje i akviziciju biomedicinskih ERP potencijala“, 2012.
- [6] Skripte iz predmeta „Merni pretvarači u oblasti biomedicine“, FTN Novi Sad, 2010.
- [7] Skripte iz predmeta „Fizičke osnove medicinske instrumentacije“, PMF Novi Sad, 2010.
- [8] Milica Janković „Automatska dijagnostika senzorno-motornih promena“, (magistarski rad).
- [9] Sanei S., Chambers A. J. „EEG Signal Processing“, London, Centre of Digital Signal Processing, Cardiff University, UK, 2007.
- [10] Radenković Micić A., „Elektromedicinska instrumentacija“, Niš, Elektronski fakultet Univerziteta u Nišu, 2007.
- [11] www.neuroscan.com
- [12] www.biosemi.com
- [13] www.cephalon.dk
- [14] www.electropsychology.com/electrical-brain-potentials.php

UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj:

RBR

Identifikacioni broj:

IBR

Tip dokumentacije:

Monografska dokumentacija

TD

Tip zapisa:

Tekstualni štampani materijal

TZ

Vrsta rada:

Diplomski rad

VR

Autor:

Ivan Domazet, 375/04

AU

Mentor:

Doc. dr Platon Sovilj

MN

Prof. dr Olivera Klisurić

Naslov rada:

Merenje moždanih ERP potencijala

NR

Jezik publikacije:

srpski (latinica)

JP

Jezik izvoda:

srpski/engleski

JI

Zemlja publikovanja:

Srbija

ZP

Uže geografsko područje:

Vojvodina

UGP

Godina:

2014

GO

Izdavač:

Autorski reprint

IZ

Mesto i adresa:

Prirodno-matematički fakultet, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad

MA

Fizički opis rada:

Broj poglavlja/broj strana/broj slika:

FO

6/48/35

Naučna oblast:

Fizika

NO

Naučna disciplina:

Medicinska fizika

ND

Predmetna odrednica/ ključne reči:

ERP, EP, VEP, SEP, Elektroencefalografija

PO

UDK

Čuva se:

Biblioteka departmana za fiziku, PMF-a u Novom Sadu

ČU

Važna napomena:

nema

VN

Izvod:

Opisane su fizičke osnove moždanih potencijala i elektroencefalografije. Opisane su vrste ERP potencijala u zavisnosti od nadražaja. Prikazani su sistemi koji se koriste za merenje ERP potencijala, sa posebnim osvrtima na njihovu strukturu i module.

IZ

Datum prihvatanja teme od NN veća:

DP

Datum odbrane:

DO

Članovi komisije:

KO

Predsednik:

Prof. dr Maja Stojanović, PMF, Novi Sad

član:

Doc. dr Platon Sovilj, FTN, Novi Sad

član:

Prof. dr Olivera Klisurić, PMF, Novi Sad

član:

Prof. dr Maja Stojanović, PMF, Novi Sad

UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF SCIENCE AND MATHEMATICS

KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Document type:

Monograph publication

DT

Type of record:

Textual printed material

TR

Content code:

Final paper

CC

Author:

Ivan Domazet, 375/04

AU

Mentor/comentor:

Doc. dr Platon Sovilj

MN

Prof. dr Olivera Klisurić

Title:

Measuring brain potential ERP

TI

Language of text:

Serbian (Latin)

LT

Language of abstract:

English

LA

Country of publication:

Serbia

CP

Locality of publication:

Vojvodina

LP

Publication year:

2014

PY

Publisher:

Author's reprint

PU

Publication place:

Faculty of Science and Mathematics, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad

PP

Physical description:

6/48/35

PD

Scientific field:

Physics

SF

Scientific discipline:

Medical Physics

SD

Subject/ Key words:

ERP, EP, VEP, SEP, Elektroencephalography

SKW

UC

Holding data:

Library of Department of Physics, Trg Dositeja Obradovića 4

HD

Note:

none

N

Abstract:

Describes the physical basics of brain potentials and electroencephalography. ERP type are described, depending on the potential of irritation. The present systems are used for measuring ERP resources, with special emphasis on their structure and modules.

AB

Accepted by the Scientific Board:

ASB

Defended on:

DE

Thesis defend board:

DB

President:

Prof. dr Maja Stojanović, Faculty of Sciences, Novi Sad

Member:

Doc. dr Platon Sovilj, Faculty of Technical Sciences, Novi Sad

Member:

Prof. dr Olivera Klisurić, Faculty of Sciences, Novi Sad

Member:

Prof. dr Maja Stojanović, Faculty of Sciences, Novi Sad