



UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET
DEPARTMAN ZA FIZIKU



EEG TEHNIKA I KOGNITIVNI EVOCIRANI POTENCIJALI
- diplomski rad -

Mentor:
doc. dr Otto Barak

Kandidat:
Ivan Mađarević

Komentor:
doc. dr Olivera Klisurić

Novi Sad, 2011.

SADRŽAJ:

1. Elektroencefalografija (EEG).....	3
1.1. Uvod.....	3
1.2. EEG metoda sa stanovišta fizike (rešavanje EEG problema).....	4
2. Nervne ćelije.....	7
2.1. Električne karakteristike nervne ćelije.....	13
2.1.1. “Naka – Rushton” relacija.....	14
2.2. Elektrofiziologija provođenja depolarizacije duž nervnih vlakana.....	16
3. Mozak.....	17
3.1. Građa velikog mozga.....	19
3.2. Funkcije velikog mozga.....	19
4. Tehnika EEG registracija.....	21
4.1. Elektrode.....	21
4.2. Grafo elementi.....	23
4.3. Karakteristike osnovne EEG aktivnosti.....	24
5. Metoda evociranih potencijala (EP).....	25
5.1. Kognitivni P300 evocirani potencijali.....	26
6. Uticaj intenziteta fizičkog opterećenja na evocirane kognitivne potencijale.....	28
6.1. Metodologija.....	29
6.2. Rezultati.....	31
6.3. Diskusija.....	32
6.4. Zaključci.....	35
LITERATURA.....	36

1. Elektroencefalografija (EEG)

1.1. Uvod

Napredak nauke i tehnike omogućio je nagli razvoj metoda u neurofiziologiji koje se baziraju na registraciji bioelektričnih potencijala ćelija centralnog nervnog sistema (CNS). Takva metoda je i elektroencefalografija (EEG), koja je počela da se primenjuje posle Drugog svetskog rata, a danas ima široku interdisciplinarnu primenu..

EEG je metoda kojom se registruje električna aktivnost mozga. Predstavlja dijagnostičku, neinvazivnu neurofiziološku metodu u čijoj osnovi leži stalna promena potencijala na nivou membrane ganglijskih ćelija CNS. Promene potencijala, naročito na nivou dendrita, registruju se preko intaktne lobanje u vidu sinusoidne krive koja se naziva "ritam". Drugim rečima, ova metoda omogućava registraciju razlike potencijala između dve tačke na lobanji čoveka u funkciji vremena - $V[t]$.

Razvoj EEG bio je u tesnoj vezi sa razvojem tehnike i njene primene u medicini. Konstrukcija odgovarajućeg aparata za registrovanje veoma malih biopotencijala (reda 5 – 100 μV), omogućila je intenzivan razvoj ove metode.

Istorija današnjeg oblika EEG metode započinje radovima nemačkog psihiyatра Hansa Bergera, koji je nakon svojih prvih eksperimentalnih radova 1924. godine uspeo da registruje električnu aktivnost mozga preko intaktne lobanje. EEG era počinje publikacijom njegovog rada 1929. godine, u kome je Berger diferencirao dve vrste "ritma" u ljudskom mozgu. Jedan sa 10 ciklusa/s, koji je nazvao "alfa ritam", i drugi sa 15 – 60 c/s, koji je nazvao "beta ritam". Treba napomenuti da njegovi radovi nisu bili posebno zapaženi sve dok drugi autori nisu objavili slična istraživanja. Naučni metod neophodne ponovljivosti eksperimenta ni ovde nije izbegnut.

1.2. EEG metoda sa stanovišta fizike (rešavanje EEG problema)

Kako bismo fizički prišli objašnjenju osnova EEG metode posmatraćemo lobanju kao zapreminske provodnik. Generalno, konstanta provodljivosti u ovom slučaju nije uniformna (anizotropija), tako da se mora definisati kao tenzorska veličina: $\sigma_{ij}(r)$. Magnetna permeabilnost prostora je $\mu=\mu_0$. Elektromagnetno polje u nekoj sredini opisuje se sistemom Maxwell-ovih jednačina:

$$\begin{aligned}\nabla \cdot E &= \frac{\rho}{\epsilon \epsilon_0} \\ \nabla \times E &= -\frac{\partial B}{\partial t} \\ \nabla \cdot B &= 0 \\ \nabla \times B &= \mu_0 \left(j + \epsilon \epsilon_0 \frac{\partial E}{\partial t} \right)\end{aligned}$$

gde su E i B električno i magnetno polje, j je gustina struje a ϵ dielektrična konstanta materijala. Druga važna formula je jednačina kontinuiteta:

$$\nabla \cdot j + \frac{\partial \rho}{\partial t} = 0$$

gde ρ predstavlja gustinu nanelektrisanja.

U neuromagnetizmu, frekvencije su obično ispod 100 Hz, a izvodi električnog i magnetnog polja su mnogo manje od omskih struja, tako da možemo zanemariti te članove u jednačinama. Iz ovoga sledi da ćemo koristiti Maxwell-ove jednačine u kvazi-statičkoj aproksimaciji:

$$\begin{aligned}\nabla \cdot E &= \frac{\rho}{\epsilon \epsilon_0} \\ \nabla \times E &= 0 \\ \nabla \cdot B &= 0 \\ \nabla \times B &= \mu_0 j\end{aligned}\tag{1}$$

uz jednačinu:

$$\nabla \cdot j = 0\tag{2}$$

Poslednja jednačina pokazuje da je suma svih struja koje ulaze u zapreminu nula (drugi Kirhofov zakon).

Podelićemo ukupnu gustinu struje j , na primarnu: j^P (struja izvora), i sekundarnu (povratnu) gustinu struje j^r , koja je jednaka σE . Primarna struja generiše električno polje koje stvara sekundarnu struju.

$$j = j^P + \sigma E\tag{3}$$

Zamenom ove jednačine u jednačinu (2) dobijamo:

$$\nabla \cdot (\sigma E) = \nabla \cdot j^P \quad (4)$$

Kako je $\nabla \times E = 0$, električno polje može biti predstavljeno kao gradijent potencijala:

$$E = -\nabla \Phi \quad (5)$$

Zamenom ovog izraza u jednačinu (4), dobija se:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \Phi) = \nabla \cdot j^P \quad (6)$$

Ovaj izraz naziva se Poisson-ova jednačina za električni potencijal.

Druga Maxwell-ova jednačina zajedno sa jednačinom kontinuiteta (2) daće nam stanja na graničnim površinama između dve sredine:

$$\begin{aligned} j_{1n} &= j_{2n} \\ E_{1\tau} &= E_{2\tau} \end{aligned}$$

Pošto se razmatra granica između provodnika i izolatora ($j_2 = 0$), sledi:

$$\begin{aligned} j_{1n} &= 0 \\ E_{1\tau} &= E_{2\tau} \end{aligned}$$

Pod pretpostavkom da nema drugih izvora struje na površini glave:

$$j_{1n} = \sigma E_{1n} = \sigma \frac{\partial \Phi}{\partial n}$$

odakle sledi:

$$\frac{\partial \Phi}{\partial n} = 0 \quad (7)$$

Ne postoje struje van posmatrane sredine, ali postoje tangencijalna komponenta električnog polja koja se smanjuje sa dubinom. Kako oblik površine glave nije trivijalan, rešenje jednačine (6) sa graničnim uslovima (7) može da se reši samo numerički.

Primarana gustina struje j^P može se aproksimirati tzv. *strujom dipola*, koja jednosmerna, sa smerom prema izvoru. Konvencionalna matematička reprezentacija za ovu gustinu struje može se predstaviti Dirac-ovom delta funkcijom:

$$j^P(r) = Q \delta(r - r_Q)$$

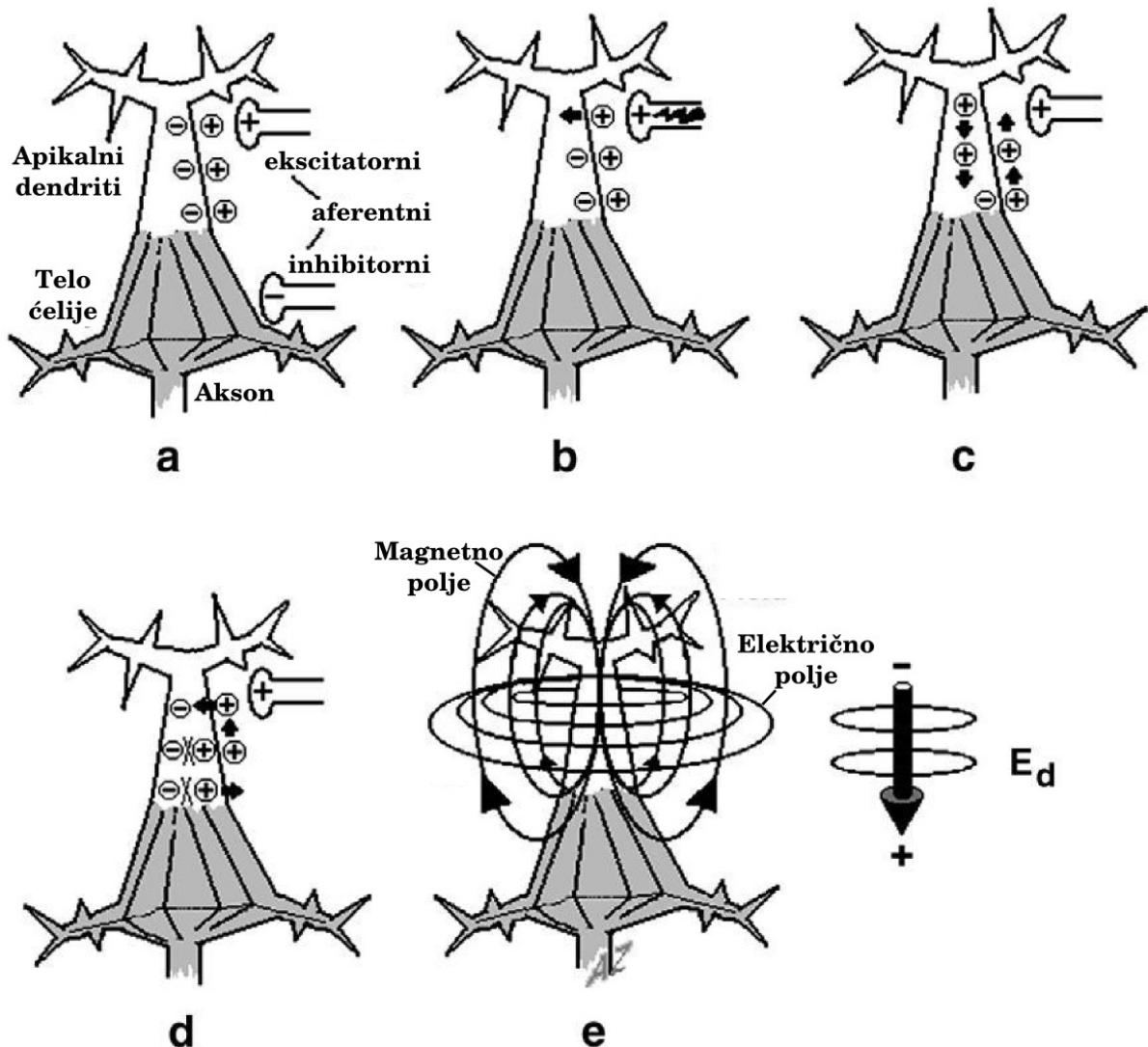
gde Q predstavlja struju dipola: $Q = I(r^+ - r^-)$. Dakle Poisson-ova jednačina sada dobija oblik:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \Phi) = \nabla Q \delta(r - r_Q) .$$

Na kraju pogledajmo kako izgleda algoritam za rešavanje EEG problema:

- definisati izvore j^P ,
- rešiti jednačinu (6) pomoću graničnih uslova (7),
- odrediti potencijale $\Phi(r)$ na lobanji

Promene električnih potencijala detektovane na skalpu, generisane su ukupnim ekscitatornim i inhibitornim postsinaptičkim potencijalom nervnih ćelija, koje moraju biti orijentisane na određeni način (Slika 1). EEG tehnika može da meri potencijale nervnih ćelija koje su organizovane u slojevima i čiji apikalni dendriti su orijentisani normalno na površinu korteksa (kao na primer kod vizuelnog korteksa).



Slika 1. Elektrofunkcionalna aktivnost piramidalnih neurona: relativni tok transmembralnih jona i pojava elektromagnetne indukcije (a-e). Postepene faze elektrojonskih promena između tela neurona i apikalnih dendrita izazvane postsinaptičkim ekscitatornim potencijalima i protokom struje, generišu polje ekvivalentno elektromagnetsnim dipolima (E_d)

2. Nervne ćelije

Nervne ćelije (**neuroni**) imaju ulogu provodnika (konduktora) nadražaja od receptora do CNS-a, od CNS-a do odgovarajućih ćelija i organa (efektori), koji će odreagovati na nadražaj, i ulogu prenosa i skladištenja informacija u nervnom sistemu. To su visokodiferencirane ćelije koje nemaju sposobnost deljenja (izuzetak su mirisni neuroni koji se kod čoveka obnavljaju svakih dva meseca).

Neuroni se sastoje od:

- tela (soma) ili perikariona (od gr. peri = oko; karyon = jedro) sa koga polaze
- dve vrste nastavaka:
 - ✓ dendriti (od gr. dendron = drvo) i
 - ✓ akson (od gr. axon = osovina) ili neurit, nervno vlakno.

Dendriti su kratki, razgranati nastavci koji nadražaj dovode do tela neurona. Broj dendrita može biti manji ili veći ili mogu i potpuno da odsustvuju. Oni se dalje mogu granati i na ograncima se uočavaju bojni dendritski trnići.

Akson je neparan nastavak koji se samo na kraju grana. Akson odvodi nadražaj od tela neurona ka sledećem neuronu.

Sa svim delovima nervne ćelije, dakle telom, dendritima i aksonom uspostavljaju vezu mnogobrojni kako neuroni tako i nastavci glijalnih ćelija pa se svi ti nastavci zajedno nazivaju neuropila (od gr. pilos= svaljana vuna, filc).

Telo je prošireni deo nervne ćelije koji može biti različitog oblika. Nislovom metodom oboje se tela nervnih ćelija u kojima se uočavaju:

- krupno, centralno, svetlo (euhromatsko) jedro u kome je jako obojeno jedarce;
- jako obojena Nislova tela, složene grupacije granula, cevčica, vezikula koja ustvari odgovaraju skupinama rapavog endoplazmatičnog retiku-luma i poliribozoma; najviše ih ima u telima motornih neurona;
- elementi citoskeleta: mikrotubule, mikrofilamenti i neurofilamenti (intermedijarni filamenti koji se nalaze samo u nervnim ćelijama);

Na osnovu tog bojenja moguće je ustanoviti broj, veličinu, oblik kao i raspored tela neurona i ćelija glije.

Veličina tela neurona kreće se u mikroskopskim razmerama. Prečnik tela patuljastih neurona, kakvi su npr. zrnasti neuroni kore malog mozga čoveka je 7-8 μm . Divovski neuroni, kao što su Purkinjeove ćelije, u kori malog mozga čoveka, imaju prečnik od 120 - 150 μm . Između ovih, prema veličini krajnjih, mogu se opisati neuroni koji su mali, srednje veliki i veliki.

Smatra se da se prema morfologiji (obliku) tela može razlikovati čak nekoliko stotina neurona, među kojima se mogu izdvojiti:

- zrnasti (granularni) neuroni koji imaju malo, okruglo telo sa tamnim krupnim jedrom i tankim perifernim slojem citoplazme pa liče na zrnce; obrazuju zrnaste slojeve u kori velikog i malog mozga čoveka;
- piramidni neuroni čija su tela trouglasta, slična piramidi; grade piramidalne slojeve u kori velikog mozga čoveka;
- vretenasti neuroni sa izduženim telima oblika vretena kakvi su npr. neuroni šestog sloja kore velikog mozga čoveka
- zvezdasti neuroni i dr.

Tela neurona mogu biti raspoređena tako da obrazuju strukture:

1.) u centralnom nervnom sistemu su to:

- jedra (nuclei) predstavljaju grupacije tela neurona sa sličnim citološkim osobinama i čiji aksoni imaju zajedničku putanju, funkciju i ciljno mesto; poznati primeri koji su vidljivi i golim okom jesu crveno i crno jedro (nucleus ruber, nucleus niger) srednjeg mozga čoveka i mnogi drugi u ostalim delovima mozga;
- slojevi (laminae, strata) kada su neuroni raspoređeni u vidu tankih ploča; ako su te ploče naslagane jedna na drugu onda je u pitanju slojevita (laminarna) građa; slojevi mogu graditi koru (cortex) kao što je to slučaj u velikom mozgu (cortex cerebri) i malom mozgu (cortex cerebelli);

2.) izvan CNS-a su ganglije i to dva tipa:

- spinalne ganglije
- vegetativne (autonomne) ganglije

Kada je otkrivena struktura i sastav Nislovih tela postalo je jasno da su tela nervnih ćelija centri metaboličkih aktivnosti kojima se ispunjava trofička funkcija tela u odnosu na dendrite i aksone. U njima se odvijaju procesi sinteze svih bitnih proteina koji regulišu procese ne samo u telu već i u nastavcima koji sa njega polaze.

Dendriti su kratki, mnogobrojni produžeci citoplazme koji polaze sa tela nervne ćelije i granaju se čime se povećava površina kojom primaju signale. Imaju funkciju primanja nadražaja koji dolaze od drugih neurona i njihovom provođenju ka telu nervne ćelije. U citoplazmi dendrita nalaze se:

- brojne mikrotubule,
- malo neurofilamenata,
- aktinskih filamenata najviše u predelu dendritskih trnića,
- ribozomi, poliribozomi
- mitohondrije.

Ostvaruju brojne sinapse. Kao receptori, senzitivni završeci, primaju različite vrste osećaja: bol, toplotu, dodir, ukus, miris, zvuk itd.

Akson, neurit ili nervno vlakno je cilindrični nastavak koji prenosi impulse od tela nervne ćelije i sastavni je deo nerava. Sa tela neurona polazi sa područja koje se naziva aksonski brežuljak jer se uočava kao blago uzdignuće, bleđe boje koje ne sadrži organele uključene u procese sinteze, kao što su rapavi ER, Goldžijev aparat, poliribozomi. Pored aksonskog brežuljka, na aksonu je moguće razlikovati:

- kolaterale, grane koje se odvajaju pod pravim uglom bočno u nivou Ranvijerovih čvorova; one se mogu granati tako da svaka od ogranaka stupa u vezu sa nekim drugim neuronom;
- telodendrija (telodendria), granati završni deo aksona; svaka od grana telodendrije predstavlja završava se sinaptičkim pupoljkom.

Akson kičmenjaka može biti kratak (kod većine njegova dužina je oko 5 µm) ili kod krupnih životinja značajno duži, kao kod npr. plavog kita njegova dužina iznosi do 10 m. Kratki aksoni se granaju u neposrednoj okolini tela neurona i karakteristični su za umetnute neurone (interneurone). Dugački aksoni se završavaju u udaljenom području sive mase prenoseći signale iz jednog dela mozga u drugi. Takvi aksoni mogu biti:

- aferentni (donoseći), koji donose signal (nadražaj) u neki deo mozga;
- eferentni (odnoseći) koji signal iz jednog dela odnosi u drugi deo mozga.

Uobičajeno je da se pojmovi aferentno i eferentno izjednače sa pojmovima senzitivno i motorno pa su zato aferentni aksoni, aksoni senzitivnih puteva, a eferentni su aksoni motornih puteva.

Akson koji se nalazi van nervnih centara je obavljen omotačem nazvanim mijelinski omotač, koji je prisutan kod kičmenjaka dok je kod beskičmenjaka relativno redak. Taj omotač daje vlaknima belu boju, dok nervna vlakna sa malo mijelina izgledaju sivo. Mijelinski omotač u PNS-u obrazuju Švanove ćelije, a u CNS-u ga obrazuju oligodendroci. Omotač se obrazuje od segmenata između kojih su prekidi nazvani Ranvijerovi čvorovi (francuski patolog Ranvijer, Ranvier, 19. vek). Plazma membrana koja obavlja akson naziva se aksolema, a unutrašnjost je aksoplazma.

Nervne ćelije u okviru nervnog sistema, ma koliko izgledale prostorno udaljene, ne funkcionišu odvojeno i nezavisno. One su uvek morfološki i funkcionalno povezane što obezbeđuje normalno funkcionisanje svih delova nervnog sistema.

Neuroni se prema broju nastavaka koji polaze sa tela dele na:

- unipolarne (pseudounipolarne),
- bipolarne i
- multipolarne.

Unipolarni neuroni imaju samo jedan nastavak i to akson, dok dendriti ne postoje; nalaze se u sluzokoži čula mirisa kičmenjaka.

Bipolarni imaju dva nastavka dendrit i akson i ima ih u spinalnoj gangliji kičmenjaka.

Multipolarni imaju veći broj dendrita i jedan akson; nalaze se u CNS-u kičmenjaka.

Postoje neuroni koji se ne mogu svrstati ni u jednu od prethodno navedenih tipova kao što su:

- neuroni u spinalnim ganglijama koji imaju samo jedan nastavak, akson pa bi ih trebalo priključiti unipolarnim, ali taj akson se grana u dva ogranka; njih možemo odrediti kao lažno unipolarne (pseudounipolarni)
- anaksonski nemaju aksone već dendriti pored aferentne imaju i eferentnu ulogu; tako amakrine ćelije koje grade mrežnjaču i nemaju akson već samo veći broj dendrita.

Prema pravcu prenošenja nadražaja razlikuju se tri vrste neurona :

- senzitivni,
- motorni i
- asocijativni.

Senzitivni neuroni (afferentni) prenose nadražaj od receptora do odgovarajućih centara u CNS-u, a motorni (efferentni) prenose nadražaj od centara u CNS-u do efektora. Asocijativni neuroni (umetnuti) se nalaze u CNS-u i prenose nadražaj od senzitivnih ka motornim neuronima.

Pored čulne i mišićne ćelije i nerva ćelija ima sposobnost **nadražljivosti**. Nadražljivost je sposobnost ćelije da na određeni nadražaj (stimulus) odreaguje promenom svogmembranskog potencijala. Kada je ćelija u stanju mirovanja taj membranski potencijal se naziva potencijal mirovanja.

Stimulacijom membrane neurona dolazi prvo do depolarizacije koja kada dostigne kritični nivo nastaje akcioni potencijal koji se dalje prenosi duž nervnog vlakna po zakonu "sve ili ništa" koji govori o tome da:

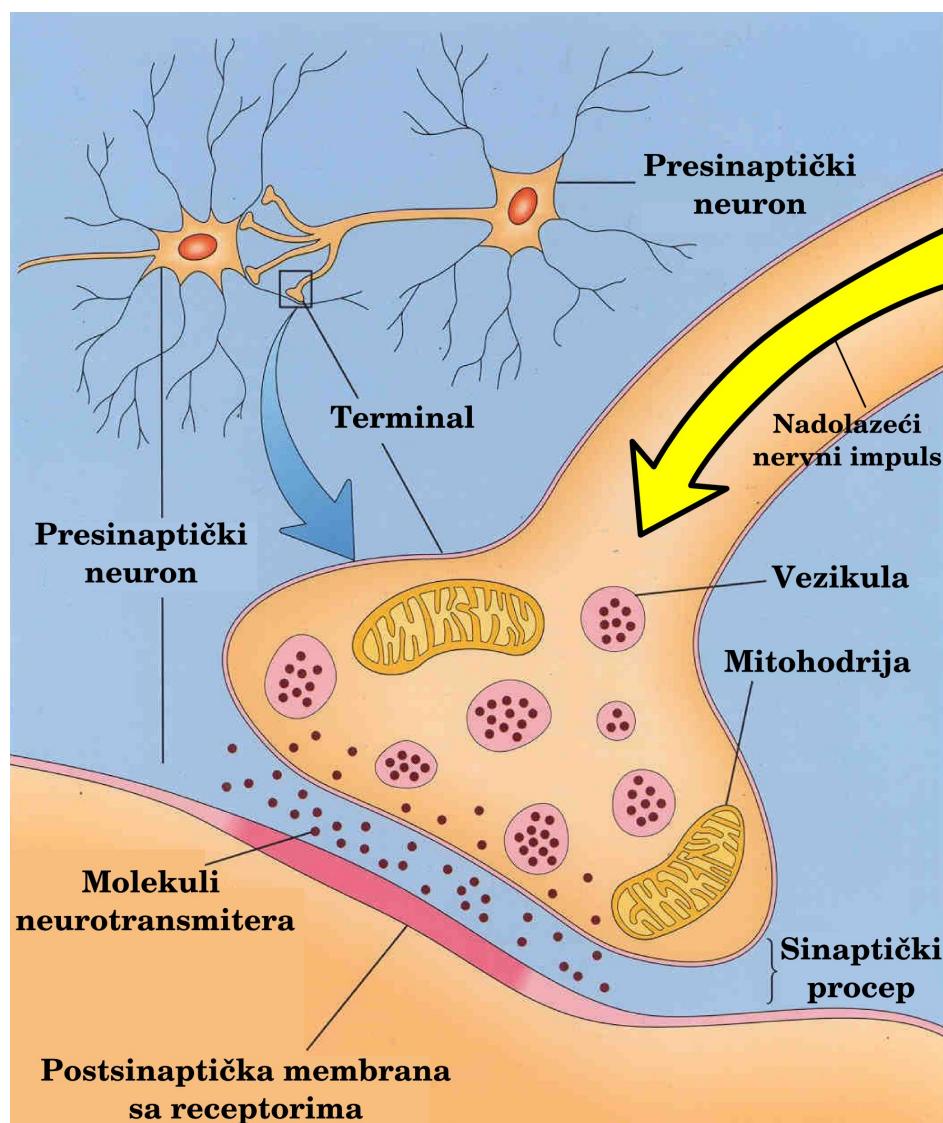
- svi stimulusi čija je jačina veća od pražnog stimulusa izazivaju stvaranje akcionog potencijala, dok oni ispod praga ne stvaraju akcioni potencijal
- se akcioni potencijal prenosi bez opadanja što znači je uvek iste amplitude i trajanja.

Informacija u obliku akcionog potencijala se sa jedne na drugu nervnu ćeliju ili sa nervne na mišićnu ćeliju prenosi kroz specijalizovane međućelijske veze komunikacionog tipa, **sinapse** (slika 2).

Prema tome koji delovi neurona stupaju u međusobne veze razlikuje se nekoliko tipova sinapsi:

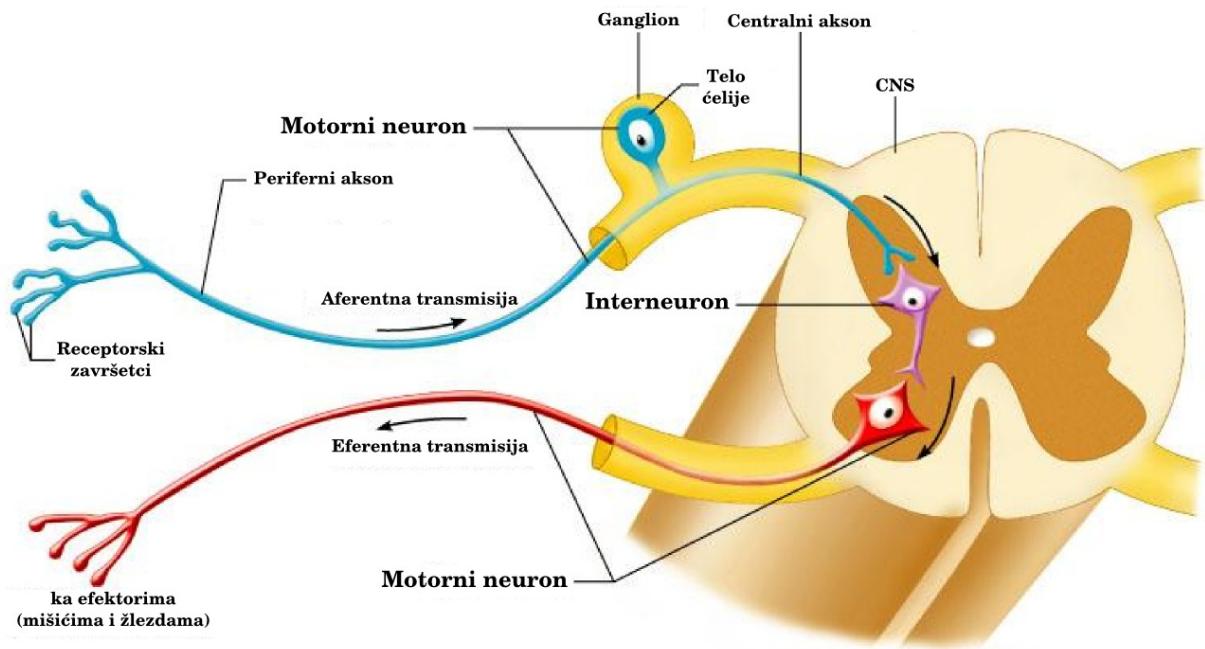
- akso-dendritske, uspostavljaju se između aksona jedne i dendrita druge nervne ćelije;
- akso-somatske, kada je sinapsa između aksona jedne i tela druge nervne ćelije;

- dendro-dendritske uspostavljaju se između dendrita dve nervne ćelije;
- akso-aksonalne u kojima su aksoni dva neurona u međusobnoj vezi;
- telo-dendritske, telo jedne i dendriti druge nervne ćelije;



Slika 2. Sinapsa: specijalizovana međućelijska veza komunikacionog tipa

Put koji nadražaj pređe od receptora sezitivnim neuronom do nervnog centra u CNS-u, a zatim motornim neuronom do efektora (radnog organa) naziva se **refleksni luk** (slika 3).



Slika 3. "Refleksni luk"

Evolucija nervnih ćelija vezana je za evoluciju višećelijskih životinja. Tokom evolucije životinja dolazi do:

- povećanja broja nervnih ćelija
- usložnjavanja građe neurona i samog nervnog sistema.

U najjednostavnijem obliku nervnog sistema, senzitivni neuroni istovremeni i primaju i provode nadražaje do epitelo-mišičnih ćelija (efektora). Takvi, prvobitni neuroni su unipolarne ćelije jer je njihovo telo na površini organizma u kontaktu sa spoljašnjom sredinom, a citoplazmatični nastavak, nervno vlastno se pruža do efektora.

Složeniji stupanj u evoluciji razvijaju se brojne nervne ćelije koje uspostavljaju kontakte - sinapse. Tako dolazi do toga da senzitivni neuron predaje nadražaj motornom neuronu koji taj nadražaj prenosi do većeg broja efektora. Ako se između senzitivnog i motornog neurona umetne i treći, asocijativni neuron, onda je reč o tzv. troneuronskom načinu prenošenja nadražaja. Neuroni se raspoređuju tako da formiraju prvo jednostavne, a zatim sve složenije refleksne lukove.

Kod većine beskičmenjaka senzitivni neuroni imaju funkcije:

- primanja draži (primarne čulne ćelije) i
- provođenja nadražaja (čulno-nervne ćelije).

Kod kičmenjaka dolazi do diferencijacije tako da:

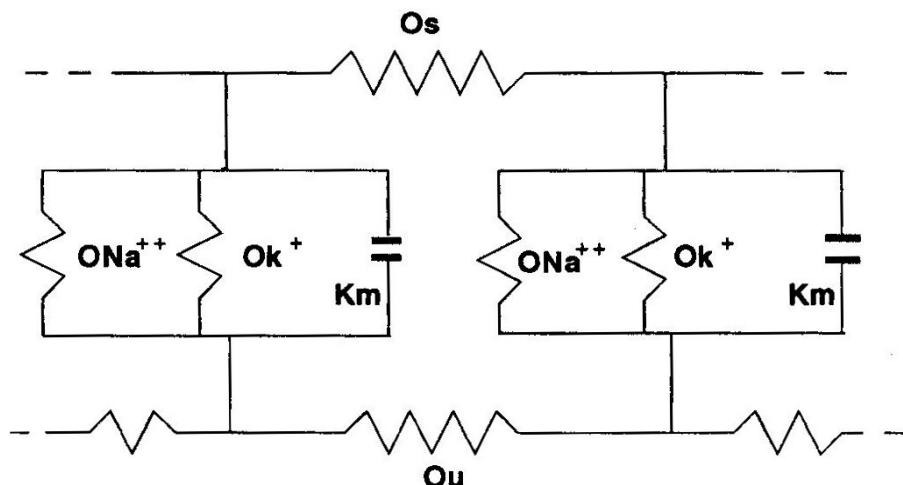
- posebne ćelije primaju draži (sekundarne čulne ćelije)
- senzitivni neuroni samo povezuju receptore sa CNS-om.

2.1. Električne karakteristike nervne ćelije

Za razumevanje prenosa informacija duž nervnih membrana neophodno je poznavanje njihovih električnih svojstava, jer taj prenos podrazumeva protok struje.

Površina membrane sadrži pretežno lipoproteine što je čini semi-permeabilnom (polupropusnom); propušta samo "male" jone. Sa aspekta električne provodljivosti membrane poseduju visok otpor, tj. loši su provodnici. Membrana nervnih vlakana je polarizovana. Spolja, ona je pozitivno nanelektrisana, dok je sa unutrašnje strane negativno nanelektrisana. Sa spoljne (pozitivne) strane preovladavaju joni natrijuma (Na^{++}), a sa unutrašnje (negativne) joni kalijuma (K^+). Razlika potencijala mirovanja membrane je +70 mV. Ova razlika se održava uz veliku potrošnju energije, a uspostavljen potencijal mirovanja je u funkciji čuvanja energije neophodne u mehanizmu proizvodnje akcionog potencijala.

Membrana nervnog vlakna je dielektrična formacija koja odvaja dva provodnika, vanćelijsku tečnost i aksoplazmu. Prema tome membrana deluje kao kondenzator, a vanćelijska i unutarćelijska sredina kao otpornici.



Slika 4. Membrana nervne ćelije predstavljena kao električno kolo.

Kapacitet membrane (Km) je predstavljen nizom paralelnih

kapacitivnosti. Os – otpor spolja (vanćelijska tečnost),

Ou – otpor unutra (Aksoplazma).

OK^+ , ONa^{++} – otpor protoku K^+ i Na^{++} .

Na slici 4, je istaknut veći otpor unutrašnje u odnosu na spoljašnju sredinu koje razdvaja membrana nervnog vlakna.

Razlog tim razlikama u otporu protoka struje leži u fizičko – hemijskim karakteristikama vanćelijske i unutarćelijske tečnosti. Otpor svakog provodnika zavisi od njegove dužine i poprečnog preseka, ali i od specifičnosti materijala. U tom smislu otpor vanćelijske tečnosti je oko $20 \Omega/\text{cm}$, a aksoplazme $30 \Omega/\text{cm}$. Kako je električni otpor provođenja struje direktno proporcionalan dužini

provodnika, a u inverzno proporcionalan poprečnom preseku istog, veliki poprečni presek vanćeljske tečnosti čini njen otpor zanemarljivim. U isto vreme iz istih razloga otpor aksoplazme je veliki.

Značajna karakteristika nervnih ćelija je ekscitabilnost. Ekscitabilnost označava mogućnost izazivanja akcionog potencijala. Ekscitacija nastaje kao rezultat depolarizacije membrane, koju mogu pokrenuti stimulusi različitog porekla. Na primer, pražnjenje membranskog kondenzatora se može proizvesti u jednoj lokalizovanoj regiji, pomoću negativno nanelektrisane elektrode u blizini te regije. Pozitivno nanelektrisani joni sa spoljne i unutrašnje površine membrane se kreću prema elektrodi, usled čega nastaje redukcija transmembranskog potencijala, tj. nastaje depolarizacija. Primenom pozitivne elektrode dešava se suprotno, nastaje hiperpolarizacija.

Osnovni kriterijumi za utvrđivanje strukturne i funkcijeske razlike između pojedinih nervnih vlakana su veličina poprečnog dijametra i brzina provođenja impulsa. Vlakna tipa A, u koje spadaju mijelizovana somatomotorna i somatosenzorna vlakna. Tip B vlakna predstavljaju vegetativna preganglijska vlakna, a tip C nemijelizovana aferentna i vegetativna postganglijska vlakna. U Tabeli 1, prikazane su osnovne karakteristike pojedinih nervnih vlakana. Evidentno je da je većina nervnih vlakana mijelizovana, odnosno obložena mijelinom. Isto važi i za aksone CNS.

Mijelinom počinje sasvim u blizini tela nervne ćelije i proteže se skoro do samih terminala aksona. Međutim omotač nije neprekidno raspoređen duž nervnog vlakna (Slika 3). U regularnim intervalima od 0.5 – 1.5 mm mijelinom se potpuno prekida i ta mesta se nazivaju Ranvier-ovi čvorovi. Hemijski, glavne komponente mijelina su lipidi, složeni spiralno oko aksona, a između njih su tangencijalno postavljeni proteinski molekuli. Glavna funkcija mijelininskog omotača je izolacija aksona, odnosno sprečavanje transmembranskog protoka električne energije.

Tabela 1

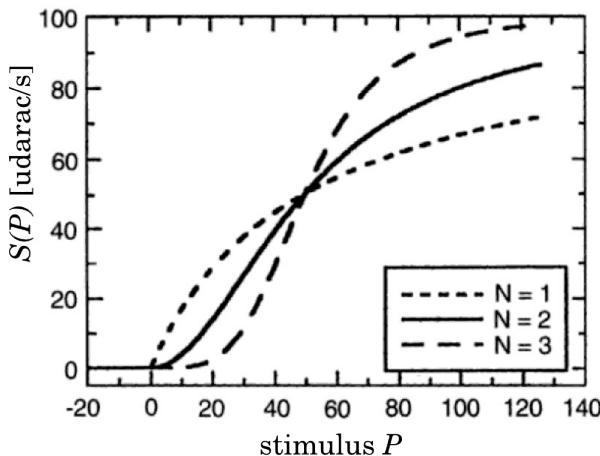
Tip	Grupa	Dijametar (μm)	Brzina provođenja (m/s)
Mijelinizirana			
A	Ia	12 – 20	70 – 120
	α	12 – 20	70 – 120
	γ	2 – 8	12 – 48
	Ib	12 – 20	70 – 120
	II	6 – 12	30 – 70
	III	1 – 6	6 – 36
B		3	3 – 15
Nemijelinizirana			
C		0.3 – 1.3	0.5 – 2.3

2.1.1. “Naka – Rushton” relacija

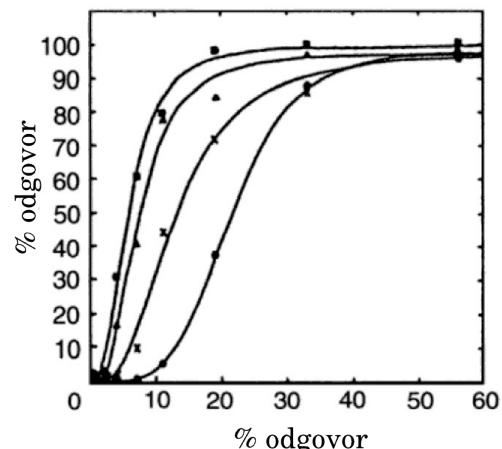
U razvijanju i proučavanju modela neuronskih mreža potrebno je definisati kvantitativnu relaciju između intenziteta stimulusa P na mestu stvaranja akcionog potencijala, i brzine generisanja istog, “udaraca” depolarizacije. Za veliki broj neurona ova relacija ima opšti oblik, uz

prepostavku da je intenzitet stimulusa (P) konstantan, kao i da je u pitanju stacionarno stanje u kojem je brzina okidanja akcionog potencijala vremenski nezavisna. (slike 5 i 6). Ova relacija je ***Naka-Rushton*** formula:

$$S(P) = \begin{cases} rP^N / (\Theta^N + P^N), & P \geq 0 \\ 0, & P < 0 \end{cases}$$



Slika 5. Naka-Rushton funkcija za $N = 1, 2$ i 3 (Wilson, 1999.)



Slika 6. Eksperimentalno posmatrana učestalost "udaraca" za četiri različita neurona sa fitovanjem po Naka-Rushton funkciji. (Albrecht i Hamilton, 1982.)

Smisao konstanti r i Θ , postaju jasniji ako razmotrimo specijalne slučajeve. Ako je: $P \gg \Theta$, sledi: $S(P) \approx r$, pa vidimo da r predstavlja maksimum učestalosti stvaranja akcionog potencijala (frekvencija udaraca). Ako sa druge strane: $P = \Theta$, sledi:

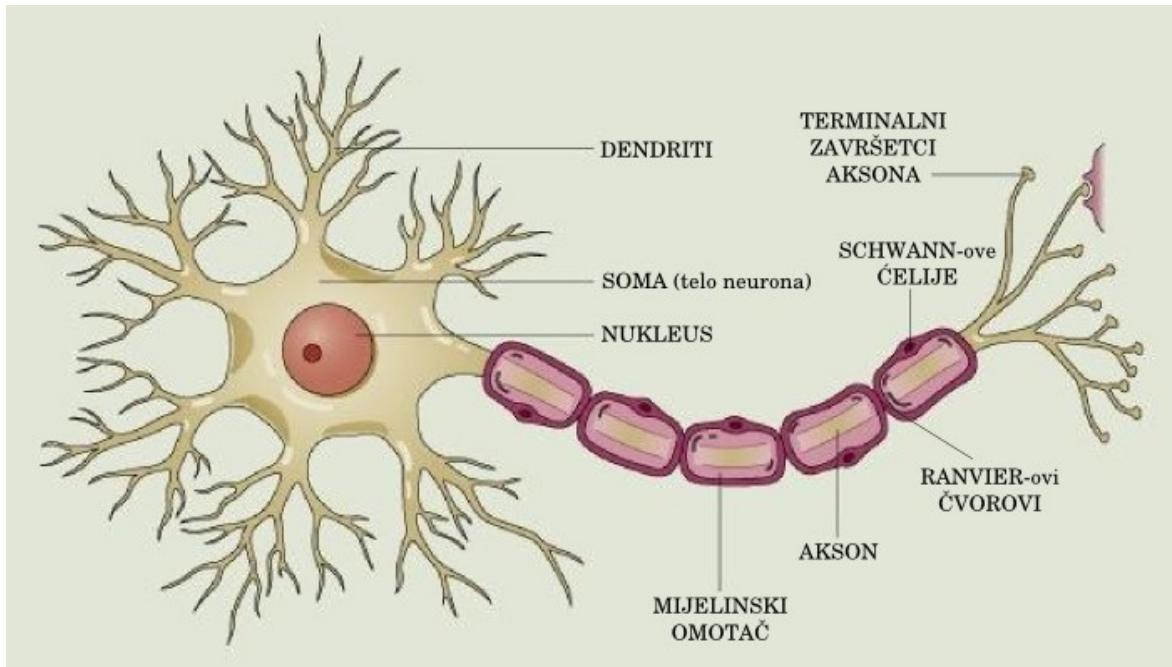
$$S(P) = \frac{rP^N}{2P^N} = \frac{r}{2}$$

dakle, Θ je konstanta koja nam pokazuje vrednost za koju $S(P)$ dostiže polovinu maksimalne vrednosti.

Eksponent N je koeficijent nagiba krive $S(P)$. Tipične vrednosti N koje se slažu sa eksperimentalnim podacima su u intervalu $1.4 - 3.4$.

U literaturi koriste se brojne slične funkcije S da bi se opisala frekvencija udaraca akcionog potencijala. Sve one imaju sledeće osobine:

1. Postojanje praga funkcije za P u blizini nule.
2. Postojanje linearne oblasti u kome je $S(P) \propto P$.
3. Za velike vrednosti P , S postaje konstantna, odnosno saturira.

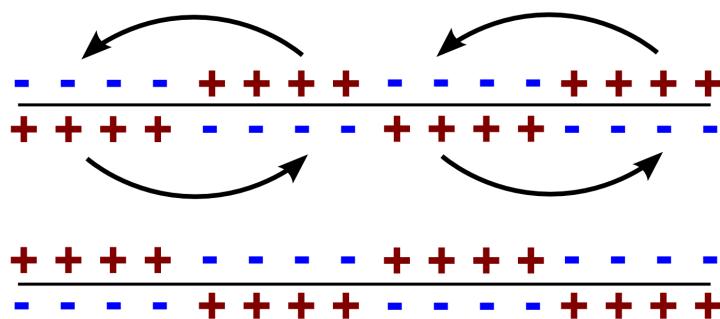


Slika 7. Nervna ćelija

2.2. Elektrofiziologija provođenja depolarizacije duž nervnih vlakana

Već je istaknuto da su nervna vlakna loši provodnici. Osim toga svojstvo električnih provodnika je da se signal smanjuje sa dužinom prostiranja, tj. postaje sve slabiji duž prodovnika. Gubitak nastaje usled grejanja provodnika (topljeni gubici) i isticanja struje kroz zid provodnika.

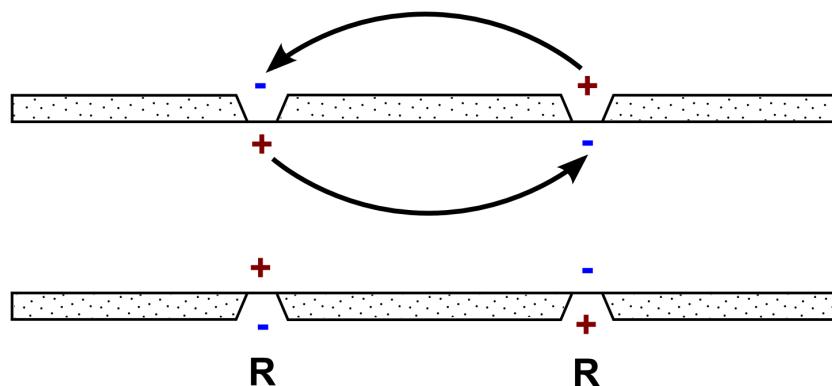
Provođenje talasa depolarizacije duž nervnog i mišićnog vlakna se odvija bez pada amplitude akcionog potencijala duž celog vlakna. To se postiže specifičnom organizacijom elektrofizioloških zbivanja. Ekscitacija membrane izaziva jonske izmene, odnosno depolarizaciju jednog dela membrane. Između depolarizovanog dela vlakna i susednog neekscitiranog dela membrane sada postoji razlika potencijala, što uslovljava protok električne struje, odnosno depolarizaciju neekscitiranog dela membrane. U isto vreme odvija se proces repolarizacije (slika 8).



Slika 8. Provođenje depolarizacije duž nervnog nemijelizovanog vlakna

Kao što se vidi na slici 4, talas depolarizacije se prenosi u obliku lokalnih strujnih kola, čime je izbegnut gubitak jačine potencijala. Na ovakav način se akcioni potencijal prenosi duž nemijelizovanih nervnih i mišićnih vlakana.

Kod mijelizovanih nervnih vlakana, mijelinska ovojnica značajno povećava otpor i smanjuje kapacitet membrane, pa se ekscitiraju samo delovi označeni kao Ranvier-ovi čvorovi koji su raspoređeni na intervalima od oko 0.5 – 1.5 mm. To znači da se u ovim vlaknima ekscitacija prenosi skokovito (slika 9).



Slika 9. Provodenje ekscitacije duž mijelizovanog nervnog vlakna
R – Ranvijer-ovi čvorovi

Ovakav tip prenosa depolarizacije ima za rezultat povećanje brzine provođenja i uštedu energije. Na ovim karakteristikama ekscitabilnosti se zasnivaju značajne razlike u brzini provođenja akcionog potencijala za pojedine tipove i grupe vlakana prikazanih u *Tabeli 1*.

3. Mozak

3.1. Građa velikog mozga

Mozak predstavlja proširenje prednjeg dela nervne cevi i sastoji se iz: prednjeg (velikog) mozga, međumozga, srednjeg mozga, malog mozga i produžene moždine.

U toku evolucije je ***prednji mozak*** (*telencephalon*) CNS-a najviše progresivno evoluirao. Njegova primarna funkcija je centar čula mirisa i to on obavlja kod nižih kičmenjaka. Kod viših kičmenjaka je, osim mirisne, dobio ulogu glavnog koordinacionog centra i centra više nervne delatnosti.

Nervne ćelije se kod viših kičmenjaka nalaze u površinskom sloju sive mase – moždanoj kori, dok nastavci nervnih ćelija grade unutrašnjost mozga – belu masu. Moždana kora je centar celokupne nervne delatnosti i umne aktivnosti.

Kod većine kičmenjaka površina velikog mozga je glatka; međutim, kod viših sisara, posebno čoveka, ona je uvećana pojavom brazda i nabora. Raspored i izgled brazda je isti kod svih ljudi bez obzira na njihove umne sposobnosti.

Nervni centri su lokalizovani, odnosno u kori mozga se razlikuju zone sa različitim, tačno određenim funkcijama. Tako se u potiljačnoj oblasti nalazi centar za vid, u slepoočnoj je centar za sluh itd. Pošto se nervna vlakna ukrštaju na svom putu, bilo u mozgu bilo u kičmenoj moždini, to desna polovina mozga kontroliše levu stranu tela i obrnuto. Najveću površinu kore zauzimaju tzv. asocijativne zone. U njima su smešteni neuroni koji ostvaruju vezu između drugih oblasti, objedinjuju sve impulse; to su zone psihičkih funkcija, učenja, logičkog mišljenja.

Međumozak (*diencephalon*) je pokriven ostalim delovima mozga tako da se vidi samo sa donje strane. U njemu leži treća moždana komora. Na njegovom krovu je razvijena epifiza, žlezda sa unutrašnjim lučenjem. Na donjoj strani, podu komore, označenoj kao hipotalamus, javlja se levkasto ispupčenje (*infundibulum*) koje je u vezi sa hipofizom. Hipotalamus je vrlo značajan refleksni centar koji kontroliše temperaturu tela, rad unutrašnjih organa, krvni pritisak, san, osećaj gladi, žeđi, straha, besa.

Srednji mozak (*mesencephalon*) je naročito razvijen kod nižih kičmenjaka. Jednom uzdužnom brazdom podeljen je na dva dela, samo kod sisara postoji i poprečna brazda koja ga deli na četiri režnja. U srednjem mozgu nema komora već se nalazi "Silvijusov kanal" koji povezuje treći i četvrtu komoru. Duž njegove osnove teku snopovi vlakana koji povezuju prednji mozak sa produženom moždinom i malim mozgom.

Mali mozak (*cerebellum*) je kod sisara podeljen na dve hemisfere i srednji deo. Mali mozak je centar ravnoteže i mišićne koordinacije pa je njegova veličina proporcionalna pokretljivosti životinje. Naročito jako je razvijen kod životinja koje se brzo i okretno kreću (kod riba su to npr. ajkule, kod ptica su to dobri letači, a kod sisara trkači). Kod vodozemaca i gmizavaca je slabo razvijen. Siva masa je smeštena u perifernom delu (kori), dok se bela nalazi u unutrašnjosti. Kod sisara dolazi do jakog nabiranja malog mozga pa bela masa zalazi između nabora sive mase, što na poprečnom preseku izgleda kao razgranato drvo. Usled toga se vrlo često naziva drvo života.

Producena moždina (*medulla oblongata*) je zadnji deo mozga koji se nastavlja na kičmenu moždinu. U njoj se nalazi četvrta komora čiji je krov jako tanak, ali su pod i bokovi zadebljali i u njima se nalaze:

- nervna vlakna koja povezuju produženu moždinu sa prednjim delovima mozga;
- nervni centri za: disanje, rad srca, širenje i skupljanje krvnih sudova, gutanje, povraćanje.

Kod čoveka produžena moždina svojim gornjim krajem obrazuje moždani most (pons) i sa nje polaze moždani nervi: IX, X, XI i XII par. Takođe kod čoveka produžena moždina gradi pod četvrte moždane komore.

Kanal nervne cevi u nivou mozga obrazuje proširenja – **moždane komore**, koje su međusobno povezane i nastavljaju se u kanal kičmene moždine. U velikom mozgu se nalaze I i II moždana komora (u svakoj hemisferi po jedna), osim kod riba kod kojih veliki mozak nije izdeljen na hemisfere pa je i komora neparna. III moždana komora nalazi se u međumozgu, a IV je smeštena u zadnjem mozgu (zadnji mozak sačinjavaju mali mozak, produžena moždina i kod čoveka i moždani most). III i IV komora povezane su Silvijusovim kanalom (u srednjem mozgu), a III je preko otvora u vezi sa I i II komorom. IV komora se nastavlja na kanal kičmene moždine.

CNS je obavljen vezivnim opnama (**moždanicama**) kojih kod sisara ima tri:

- 1.) tvrda – spoljašnja, ka lobanji;
- 2.) paučinasta – srednja, nežna, rastresita i bogata limfom;
- 3.) meka – unutrašnja, naleže na mozak i sadrži krvne sudove koji produžuju u unutrašnjost mozga.

Prostor između moždanica je ispunjen likvorom (cerebrospinalna tečnost) tako da ceo CNS pliva u tečnosti i na tej način se štiti od udara o tvrdnu površinu lobanje i kičmenih pršljenova.

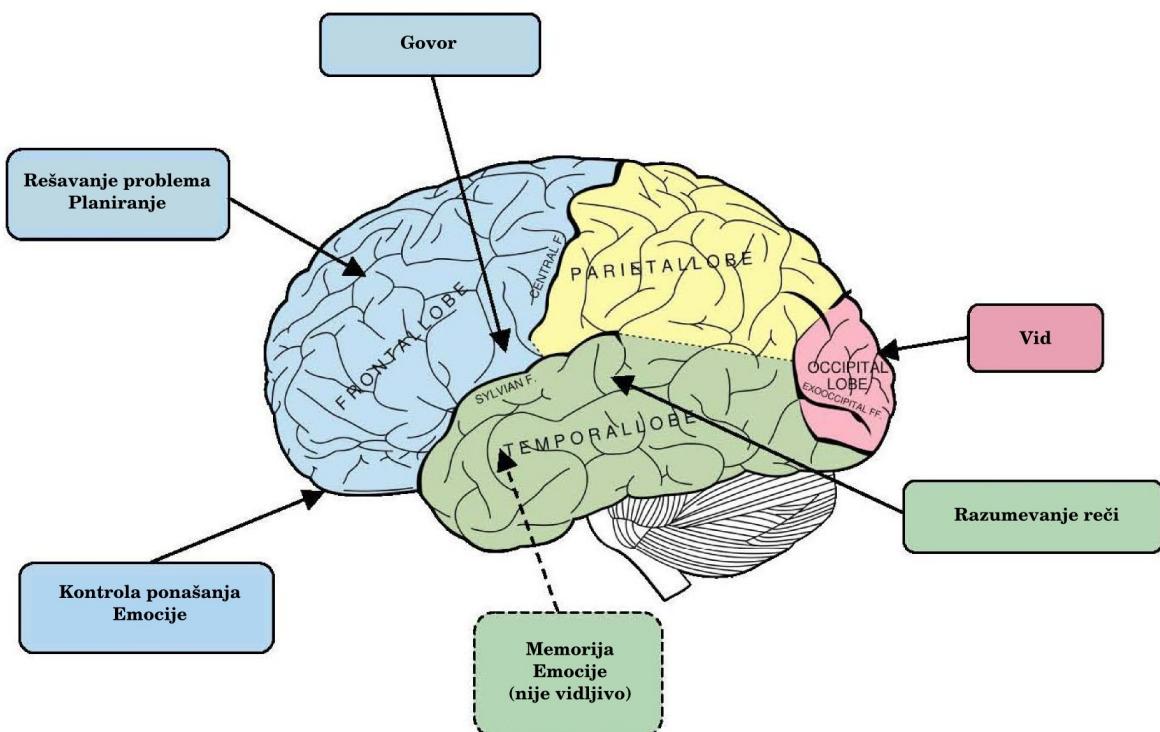
3.2. Funkcija velikog mozga

Duž srednje linije veliki mozak je podeljen nepotpuno na dve hemisfere: desnu i levu, dubokom uzdužnom pukotinom čije dno gradi žuljevito telo (corpus callosum) - tanak snop nervnih vlakana preko kojih se informacije prenose iz jedne u drugu hemisferu. Leva hemisfera kontroliše desnu polovicu tela i obrnuto. Razlika između hemisfera je u načinu obrade informacija: leva hemisfera podatke obrađuje sekvenčno, a desna sve istovremeno. Zbog toga desna hemisfera ne daje odgovore u svakom trenutku i ostavlja levoj hemisferi da sama nađe razloge nekih uverenja i odluka koje ona donese. Samim tim desna hemisfera je više uključena u osećanja i kreativnost, a leva u logično zaključivanje, analiziranje i snalaženje u prostoru.

Površine hemisfera su vijugavo naborane - moždane vijuge (gyri) razdvajaju moždani žlebovi (sulci). Duboki žlebovi dele površine svake hemisfere na po pet delova: čeonu zonu, potiljačnu zonu, slepoočnu zonu, temenu zonu i ostrvo (insula). Čeona zona učestvuje u kontroli nagona, planiranju, rasuđivanju, pamćenju, rešavanju problema, socijalizaciji, spontanosti, pomaže nam da izaberemo između dobrog i lošeg ili boljeg i najboljeg, ima sposobnost da predvidi posledice trenutnih događanja i na osnovu toga doneše neku odluku, pomaže da se prebrode i potisnu socijalno neprihvatljive želje, ima sposobnost da uvidi sličnosti i razlike između nekih događaja i stvari, omogućava da se naše misli pretvore u reči, stvara našu ličnost. Potiljačna zona prima informacije od čula vida i obrađuje ih: razlikuje boje i oblike, opaža pokrete i prostorne odnose.

Slepoočna zona je zadužena za obradu informacija koje prima od čula sluha (uključujući više funkcije: govor, razumevanje jezika, govorna memorija), za više vizuelne funkcije (prepoznavanje lica, prizora i objekata) i kratkoročno pamćenje. Temena zona sakuplja zajedno sve senzorne informacije (ukus, dodir, temperaturu, bol, vid, sluh) i povezuje ih sa našim sećanjima kako bi im dala značenje, a zadužena je i za orientaciju. Ostrvo ima ulogu u stvaranju nekih emocija kao što su strah, bes, tuga, sreća, gađenje, i povezivanju nekih sećanja sa emocijama.

Funkcionalne zone (polja) moždane kore su primarne, sekundarne i asocijativne. Primarne zone su odgovorne za elementarne motorne funkcije i za elementarne osete. Sekundarna polja se nalaze oko primarnih senzornih oblasti i njihova uloga se sastoji u tome da na osnovu iskustva omoguće prepoznavanje različitih oseta. Asocijativna polja su oblasti moždane kore u kojima se vrši složena obrada više različitih informacija koje dolaze iz raznih područja kore. Ona omogućavaju složene funkcije kao što su mišljenje, rasuđivanje, pamćenje, motivacija, emotivno ponašanje. Sva polja se nalaze i u levoj i u desnoj hemisferi, ali nemaju jednak funkcionalni značaj. U glavnom je polje u jednoj hemisferi dominantno u odnosu na isto polje suprotne hemisfere - to je lateralizacija funkcija kore velikog mozga.



Slika 10. Funcijonalne regije mozga

4. Tehnika EEG registracija

Elektroencefalografska obrada cerebralnih potencijala vrši odgovarajućim aparatima koji daju grafički prikaz promene potencijala u toku vremena.

Svaki EEG aparat u osnovi sadrži iste bazične elemente: program, selektor, pojačivač i oscilograf.

Selektor je deo aparata kojim se menja unapred pripremljena montaža elektroda i predstavlja osnovni program.

Pojačivač služi za pojačavanje veoma malih cerebralnih potencijala do nivoa potrebnog za registraciju. Potencijali su praćeni i raznim drugim signalima koji potiču od drugih izvora i predstavljaju artefakte*, pa se uz pojačivač ugrađuju i odgovarajući filtri za otklanjanje ovih smetnji. Radi efikasnog izbegavanja ovih smetnji veoma je važno ispravno postavljanje elektroda na glavu ispitanika (sa minimalnim otporom između u dodiru sa kožom lobanje).

Cerebralni potencijali obuhvataju frekvenciju u području 0.5 – 30 Hz. Kako se u raznim patološkim stanjima povremeno pojavljuju i šiljci sa višom frekvencijom, neophodno je registrovati opseg 0.5 – 70 Hz, što predstavlja "graničnu frekvenciju" ili "vremensku konstantu".

Savremeni EEG aparati sadrže mikroprocesore. Kompjuterizacija procesa registracije cerebralnih signala omogućila je efikasniji izbor elektroda po kanalima, određivanje srednje elektrode, promenu osjetljivosti, vremensku konstantu, uključivanje filtera za otklanjanje artefakata i dr.

4.1. Elektrode

Elektrode za detekciju cerebralnih potencijala izaređene su od metala (najčešće srebra), koji je presvučen tkaninom. Natapaju se u slanu vodu radi bolje provodljivosti, i fiksiraju gumenim trakama od kojih je napravljena kapa. Pre postavljanja elektroda, koža glave se mora očistiti alkoholom. Elektrode se postavljaju tako da svaka odgovara određenoj regiji mozga, prema međunarodnom "10 – 20" sistemu (slika 12). Označene su početnim slovima latinskih naziva onih regija mozga iznad kojih se nalaze.

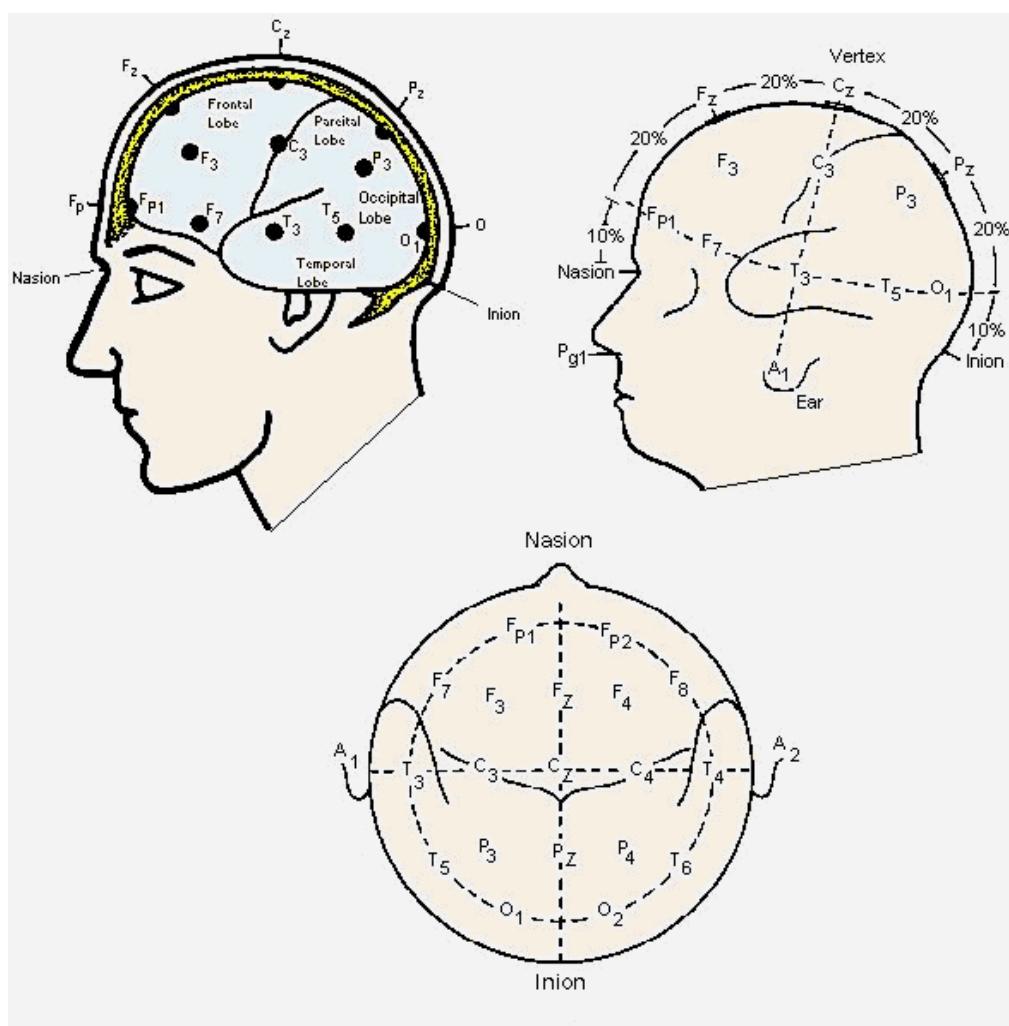
Za oznaku regije koristi se veliko slovo, a za precizniju lokalizaciju elektrode koristi se malo slovo koje se piše uz veliko. Strana se označava brojevima. Parni brojevi označavaju desnu, a neparni levu stranu glave. Elektrode na srednjoj liniji označene su malim slovom "z". Za rutinsko EEG snimanje koristi se 22 elektrode, sa aparatima od 8 – 16 kanala.

Elektroencefalogram treba da sadrži nekoliko kombinacija rasporeda elektroda po pojedinim kanalima EEG aparata. U načelu postoje dva načina odabira elektroda:

1. Nezavisno biranje pomoću selektora, tako da se uvek mogu postaviti razne kombinacije elektroda
2. Programsко biranje elektroda, po unapred određenom rasporedu.



Slika 11. EEG "kapa" sa konektorima elektroda
po sistemu "10 – 20"



Slika 12. Raspored elektroda EEG tehnike prema sistemu "10 – 20"

Prvi način biranja se koristi za specijalna snimanja i zahteva znatno više vremena. Drugi način biranja koristi se u rutinskoj praksi i omogućava znatno brži rad i manju mogućnost greške pri postavljanju programa.

Svaka elektroda spojena je sa razvodnom pločom, a ova sa aparatom. Radi kontrole međuelektrodног otpora, svaki EEG aparat ima uređaj za merenje otpora koji se meri pre svakog snimanja. Otvor ne sme biti veći od $5\text{ k}\Omega$.

4.2. Grafo elementi

Osnovna linija EEG snimka predstavlja razliku potencijala između dve elektrode na skalpu u funkciji vremena. Oscilacije potencijala u mozgu dovode do kolebanja krive i tako formiraju izvesne morfološki definisane grafo elemente određenih vremenskih topografskih karakteristika koji čine osnovu EEG snimka.

Osnovni grafo element svake EEG krive je talas koji predstavlja najmanju promenu potencijala i koji ima nekoliko osnovnih karakteristika.

Polaritet ili faza, predstavlja odnos jednog talasa prema osnovnoj liniji. Može biti:

- monofazan, kada talas ima otklon samo u jednu stranu od osnovne linije,
- bifazan, predstavlja otklon krive u oba smera od osnovne linije,
- polifazan, predstavlja otklon krive više puta u suprotnim smerovima od osnovne linije
- reverzija faze, predstavlja fazni preokret potencijala za 180 stepeni dve susedne krive koje imaju jednu zajedničku elektrodu.

Amplituda je drugi važan parametar i predstavlja visinu od baze do vrha talasa. Izražava se u μV . Prema vrednostima amplitude, EEG aktivnosti delimo na:

- visoko voltiranu (preko $100\text{ }\mu\text{V}$)
- više voltiranu ($70 - 100\text{ }\mu\text{V}$)
- srednje voltiranu ($30 - 70\text{ }\mu\text{V}$)
- nisko voltiranu ($10 - 30\text{ }\mu\text{V}$)
- desinhronizovanu (ispod $10\text{ }\mu\text{V}$)

Ritam predstavlja određenu frekvenciju pojave talasa koji se javljaju u približno konstantnoj formi.

Šiljak je visoko voltirani grafo element koji traje manje od 60 ms i spada u frekventno područje tzv. Beta aktivnosti.

Zašiljeni talasi su grafo elementi sa trajanjem $80 - 200\text{ ms}$ iz frekventnog područja alfa i teta ritma. Više su voltirani od osnovne aktivnosti.

Kompleksi predstavljaju grupu od dva ili više talasa koji su međusobno povezani, a izdvajaju se iz osnovne aktivnosti. Postoji nekoliko karakterističnih kompleksa.

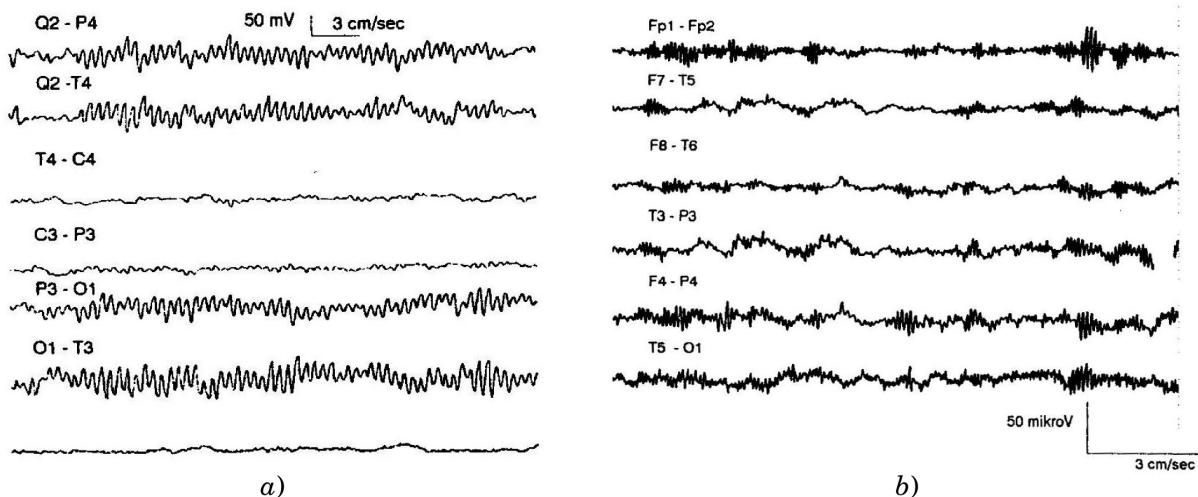
4.3. Karakteristike osnovne EEG aktivnosti

Pod osnovnom aktivnošću podrazumeva se ona aktivnost koja dominira na EEG snimku, a predstavlja cerebralnu aktivnost. Njene osnovne karakteristike su:

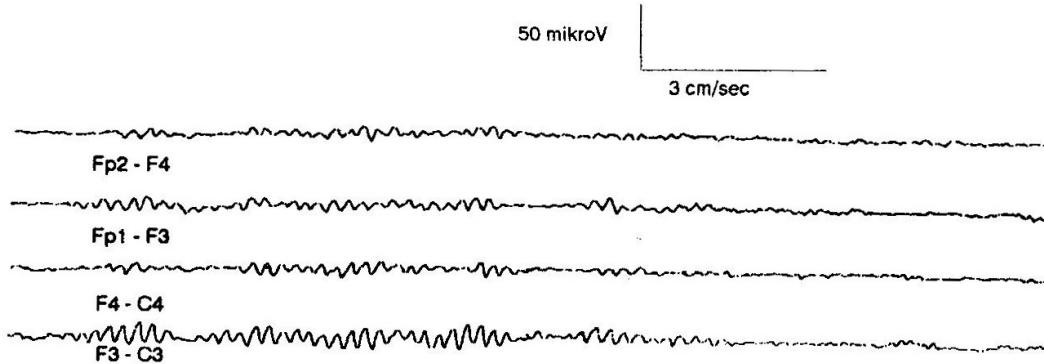
- *izraženost* ili količina osnovne aktivnosti. U zavisnosti od stepena izraženosti, govori se o dobro izraženoj, slabo ili slabije izraženoj i desinhronizovanoj osnovnoj aktivnosti.
- *regularnost* predstavlja određenu frekveneciju osnovne aktivnosti u EEG krivi. Ako se javlja sa frekvencijom u rasponu od 1 ciklus/s onda je lako iregularna; ako frekvencija varira u rasponu od preko 2 c/s onda je umereno iregularna.
- *frekvencija* ili učestanost predstavlja broj talasa jednog ritma u jednoj sekundi.

U odnosu na amplitudu i frekvenciju osnovne aktivnosti, postoje četiri osnovna ritma:

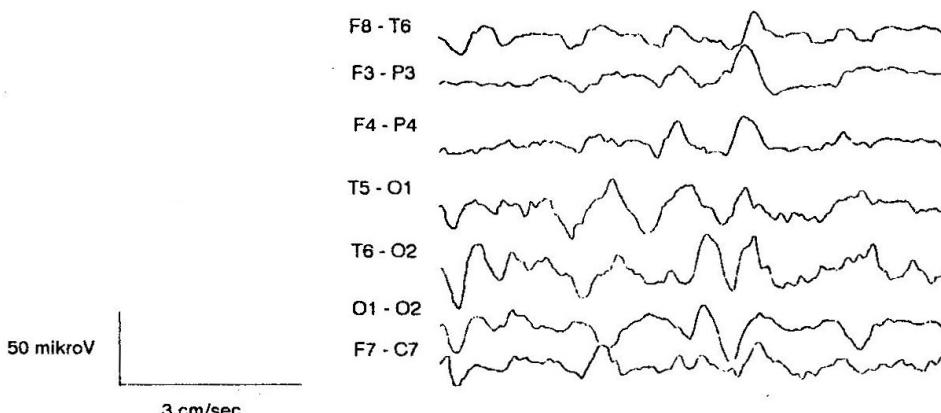
- **Alpha ritam**, amplitude 10 – 100 μ V, frekvencije 8 – 13 c/s
- **Beta ritam**, amplitude 10 – 30 μ V, frekvencije 14 – 30 c/s
- **Tetha ritam**, sa frekvencijom 4 – 6 c/s
- **Delta ritam**, frekvencije ispod 3.5 c/s
- **Subdelta rita**, frekvencije ispod 1 c/s



Slika 13. Alpha ritam (a) i Beta ritam (b) EEG aktivnosti



Slika 14. Theta ritam EEG aktivnosti



Slika 15. Delta ritam EEG aktivnosti

5. Metoda evociranih potencijala (EP)

Metoda evociranih potencijala predstavlja metodu ocene funkcije senzitivnih sistema i njihovih pratećih struktura centralnog nervnog sistema. EP je treća značajna metoda u savremenoj kliničkoj neurofiziologiji, pored elektro-encefalografije (EEG) i elektromiografije (EMG).

Problem procene moždane funkcije bez saradnje sa bolesnikom, metoda EP rešava svojom neinvazivnom prirodom i tehničkom lakoćom snimanja. EP predstavljaju električnu manifestaciju moždanih receptora pojedinih regija CNS i odgovor na spolašnje stimulanse. Potreban je odgovarajući nadražaj izazivanja depolarizacije perifernog ili kranijalnog nerva, što rezultira i odgovarajuću neuroelektričnu reakciju senzornih moždanih struktura.

Tako na prvi pogled jednostavna metoda, pruža velike mogućnosti funkcionalne dijagnostike senzornih i senzitivnih sistema.

Talasi evociranih potencijala se ne mogu videti pri rutinskom EEG pregledu jer ih karakterišu veoma niske amplitude (0.1 – 20 μ V). Izdvajanje EP

iz osnovne električne aktivnosti mozga, moguće je samo savremenom “averager” tehnikom (tehnika usrednjavanja) i primenom kompjutera.

Poslednjih godina istraživački rad na polju EP veoma je intenzivan. Dominiraju informacije o kliničkoj primeni ove metode u raznim granama medicine pa i psihologije, što ovu metodu čini interdisciplinarnom. NA osnovu dosadašnjih saznanja, ne nadzиру se granice mogućnosti koje pruža ova metoda. Na današnjem stepenu razvoja, za analizu EP još uvek koristimo jednostavne kriterijume. Najčešće je to samo merenje i analiza apsolutne latencije (vreme od stimulacije do pojave izazovnog odgovora), zaboravljujući na činjenicu da funkcija CNS-a nije samo provođenje, već je daleko kompleksnija od električne aktivnosti tipa evociranih odgovora.

Poslednjih decenija pojedini modaliteti evociranih potencijala kao što su: vizuelni evocirani potencijali (VEP), somatosenzitivni evocirani potencijali (SEP) i akustični evocirani potencijali (AEP), imaju intenzivnu kliničku primenu u mnogim granama medicine.

5.1. Kognitivni P300 evocirani potencijali

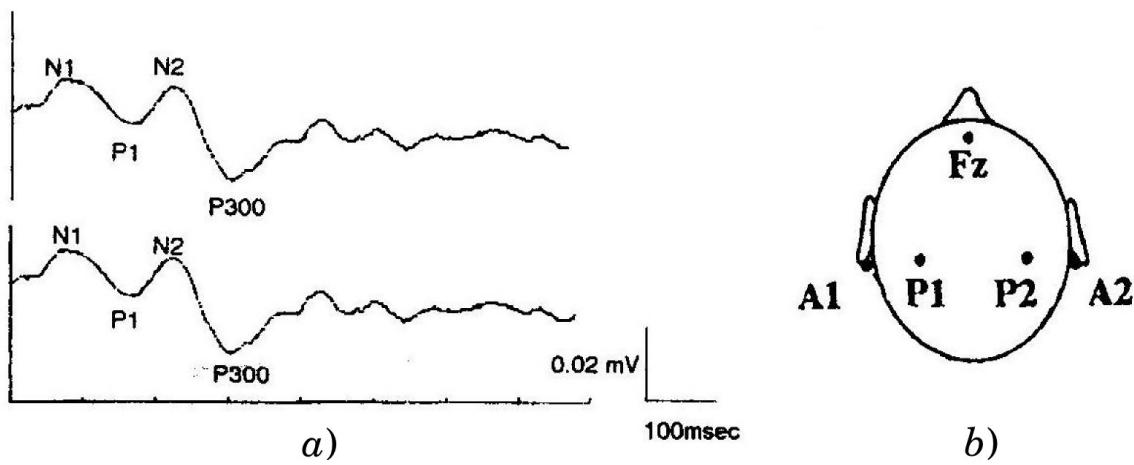
Kratkim akustičnim stimulusima kao što je klik ili ton, izaziva se serija potencijala akustičnog sistema počev od unutrašnjeg uha do akustičnog korteksa. Takvi potencijali registrovani na skalpu, označeni su kao AEP.

U zavisnosti od vremena njihovog nastanka dele se na tri kategorije:

- akustični potencijali kratkih latencija ili potencijali moždanog stabla koji nastaju 10 ms od stimulacije.
- akustični potencijali srednjih latencija, koji nastaju 10 – 50 ms od stimulacije
- akustični potencijali kasnih i dugih latencija, koji nastaju 100 – 500 ms od stimulacije.

Talasi kasnih latencija su **P300** kognitivni potencijal i *contingent negativne varijacije* (CNS). Zavise od perceptivne i kognitivne aktivnosti. Predstavljaju endogeni odgovor na postavljeni zadatok. Endogeni, zato što nastaju bez fizičkog stimulusa za razliku od drugih modaliteta evociranih potencijala.

P300 je, u stvari, neurofiziološki korelat kognicija i može se smatrati internim memorijskim modelom. Nastaje 300 ms posle stimulacije, zavisno od težine postavljenog zadatka. Za izazivanje P300 talasa standardno se koristi akustični “oddball discrimination test” koji podrazumeva upotreba dva tipa tona: *visokofrekventni* aritmični ton i *niskofrekventni* ritmični ton. Razlika između ova dva tona je u frekvenciji i intenzitetu. Zadatak ispitanika je da broji visokofrekventni, aritmični ton. Tako se izaziva serija pozitivnih i negativnih talasa različitog trajanja i amplitude.



Slika 16. Kognitivni evocirani P300 potencijal izazvan zvučnim stimulusom, i registrovan površinskim elektrodama iznad parijetalnih regija (a).
Položaj elektroda (b).

Najraniji talas u nizu nastaje oko 100 ms od stimulacije i označen je kao talas N1, zbog negativne polarizacije. Drugi talas nastaje na oko 150 ms od stimulacije, pozitivnog je polariteta i označen je kao P1. Treći nastaje na oko 200 ms od stimulacije, negativan je i označen kao N2. Najdužu latenciju i najveću amplitudu ima talas P300 (slika 16).

Talas P300 se može registrovati samo pod uslovom da se ispitaniku postavi određeni zadatak. Registruje se površinskim elektrodama na verteksom, pa se zato naziva "*verteks potencijal*". Maksimalne je amplitude kada se registracija vrši iznad centralno-parijetalnih regija, obostrano i simetrično. Osnovni kriterijum za identifikaciju ovog endogenog talasa je zadatak. P300 talas zavisi od psihičkog stanja ispitanika, posebno od pažnje i koncentracije. Analizira se na osnovu morfologije, polariteta, latencije i amplitude. Pored akustičnog stimulusa, P300 može se izazvati vizuelnim i električnim stimulusima.

Istraživanja upućuju na zaključak da se spori talasi ne stvaraju u jednom generatoru, već predstavljaju aktivnost multiplih izvora. Najnovija istraživanja pokazuju, a na osnovu skalp distribucije, površinskom registracijom i intrakranijalnom detekcijom, da verteks potencijali predstavljaju aktivnost limbičkog sistema.

Evaluacija kognitivnih funkcija pomoću objektivne neurofiziološke metode kao što je registracija P300 potencijala, predstavlja veliko polje interesovanja savremenih neurologa, psihologa i neuropsihologa.

6. Uticaj intenziteta fizičkog opterećenja na evocirane kognitivne potencijale

Brojni radovi o fizičkoj aktivnosti do detalja razmatraju angažovanost celog organizma pri kratkotrajnom vežbanju. Rezultati ovakve aktivacije su sistemske promene u fiziološkim funkcijama, što odgovara alarmnoj fazi stresa. Promene se javljaju u sferi kardiorespiratornog sistema, endokrinih žlezda, telesne temperature, a sve u cilju da se funkcije organizma u celini podignu na viši nivo funkcionisanja kojim se zadovoljavaju novonastale metaboličke potrebe. Pogovornici vežbanja ukazuju na to da im kratkotrajne fizičke aktivnosti pomažu da jasnije razmišljaju i da dolazi do poboljšanja njihovog raspoloženja i psihičkog stanja. Vežbanje se povezuje i sa redukcijom fizioloških parametara stresa, anksioznosti i depresije. Ideja da fizička aktivnost direktno utiče na kognitivne funkcije, međutim, nije u potpunosti empirijski dokazana.

U većini radova u kojima se ispituje uticaj fizičke aktivnosti na kognitivne funkcije kao indeks kognitivnih sposobnosti, koristi se reakcionalno vreme. Nedostatak ove metode je u tome što reakcionalno vreme reflektuje samo sumirani rezultat svih faza kognitivnih procesa, kao što su percepcija stimula, diskriminacija, evaluacija, odabir odgovora, preparacija i izvođenje adekvatnog odgovora. Novija ispitivanja u metodologiju uključuju P300 komponentu evociranih kognitivnih potencijala.

Generalno se smatra da je P300 endogeni kognitivni neuroelektrični fenomen koji nastaje pod dejstvom endogenih stimulusa i zavisi od stanja svesti, koncentracije, vrste zadatka koje ispitanik treba da obavi za vreme ispitivanja. Za njihovo registrovanje primenjuju se različite paradigmе (situacije) te je neophodna saradnja ispitanika odnosno njegovo aktivno učešće u obavljanju određenog zadatka. U toku ispitivanja stvara se serija pozitivnih i negativnih talasa (N1, P1, N2, P2 i P300) različitog trajanja i amplitude, od kojih je najznačajniji P300. P300 se smatra manifestacijom uključenja CNS-a u obradu novih informacija, kada se pažnja angažuje u osvežavanju memorije. Amplituda ovog potencijala se povezuje sa obimom pažnje usmerene na neki zadatak i osvežavanjem sadržaja radne memorije. Latenca P300 reflektuje brzinu klasifikacije stimulusa, odnosno vreme evaluacije informacije.

Kognitivni evocirani potencijali mogu se izazvati na različite načine: vizuelnim, zvučnim, somatosenzornim stimulima i bez obzira na vrstu stimula, uvek se javljaju i registruju iznad istih moždanih regija. S obzirom na artefakte koji se javljaju pri registraciji P300 potencijala kada se koriste vizuelni stimuli (treptanje i sl.), najčešće se koristi zvučna stimulacija. Od više mogućih paradigm sa jednim, dva ili tri različita tona najčešće se koristi "oddball" parigma od dva tona pošto su rezultati reproducibilni, pouzdani, registrovanje je lako i jednostavno i obezbeđuje saradnju ispitanika. „Oddball“ parigma sa dva tona, sastoji se u tome da se ispitaniku prezentuju dve vrste zvučnih stimula: „redak“ ili „neočekivan“, aritmičan ton koji predstavlja ciljni stimulus i

po frekvenciji se razlikuje od „standardnog“, „očekivanog“ tona i javlja se u odnosu na njega po slučajnom redosledu. Od pacijenta se traži da reaguje na ovaj „neočekivani“ ton (brojanjem, pritiskom na taster), a da „standardni“ ton zanemaruje.

Komponente P300 potencijala, njegova latenca i amplituda, zavise od brojnih faktora. U odnosu na stimule postoji zavisnost od frekvence i intenziteta zvučnog signala, broja ponavljanja. Opisane su i brojne biološke determinante koje utiču na komponente P300 talasa: pol, starost, cirkardijalne i sezonske promene, stres, lekovi i stimulansi, fizička aktivnost, zamor i drugi. Posebno se u novijim isražavanjima uočava veza između P300 potencijala i intelektualnih sposobnosti, memorije i tipa ličnosti.

Cilj ovog rada bio je otkrivanje uticaja različitih intenziteta fizičkog opterećenja na amplitudu i latencu P300 komponente evociranih kognitivnih potencijala.

6.1. Metodologija

Ispitanici

U ispitivanju je učestvovalo deset zdravih studenata Medicinskog fakulteta i Fakulteta tehničkih nauka u Novom Sadu (starost, telesna visina, telesna masa). Ispitanici se nisu aktivno i redovno bavili sportom (više od tri puta nedeljno, duže od sat vremena dnevno), što su potvrdili i popunjavanjem ankete za procenu fizičke aktivnosti. Zdravstveno stanje učesnika provereno je anamnestički radi isključenja postojanja istorije neuroloških i drugih poremećaja i utvrđivanja da se ne konzumiraju lekovi i druge supstance koje mogu da utiču na moždane funkcije. Ispitivanja su sprovedena u Neurofiziološkoj laboratoriji i Laboratoriji za funkcionalnu dijagnostiku Zavoda za fiziologiju u rano popodnevnim časovima, a ispitanici su dolazili naspavani i odmorni. Pre dolaska na ispitivanje učesnici nisu uzimali nikakve psihoaktivne supstance tipa kafe, čaja, alkohola.

Registracija kognitivnih evociranih potencijala

Bioelektrična aktivnost mozga registrovana je monopolarno (aparatom za registraciju P300 evociranih potencijala, „KEYSTONE PORTABLE“) pomoću dve dvokanalne (Ag-AgCl) elektrode potavljene na centralnoj liniji skalpa frontalno (**Fz**) i centralno (**Cz**) prema međunarodnom „10-20“ sistemu. Neaktivne elektrode postavljene su na mastoidne nastavke, a uzemljenje na podlakticu ispitanika. Impedanca elektroda se održavala ispod 5Ω zahvaljujući detaljnoj pripremi mesta gde su se one postavljale. Dobijeni signali su amplifikovani i filtrirani a uzorci uzimani u vremenskom okviru od 1000 ms.



Slika 17. Aparat za registraciju P300 evociranih potencijala, "KEYSTONE PORTABLE" (firma "MEDTRONIC")

Korišćena je „oddball“ paradigma sa dva tona. „Standardni“ ton od 90 dB i 1 kHz i „neočekivani“ ton od 90 dB i 2 kHz prezentovani su binauralno u nepravilnim intervalima i sa nepravilnim redosledom preko specijalnih slušalica. Ispitanicima je naloženo da ignorišu niske „standardne“ tonove, a da reaguju što brže pritiskom na taster dominantnom rukom, svaki put kada čuju „neočekivani“ visok ton. Registrovano je 260 pokušaja sa odnosom „standarni“ 80% – „neočekivani“ 20%.

Obrada talasa evociranih kognitivnih potencijala podrazumevala je individualnu identifikaciju najvišeg pozitivnog talasa u prozoru od 220-450 ms za svaku elektrodu i određivanje amplitude i latence P300 potencijala.

Protokol istraživanja

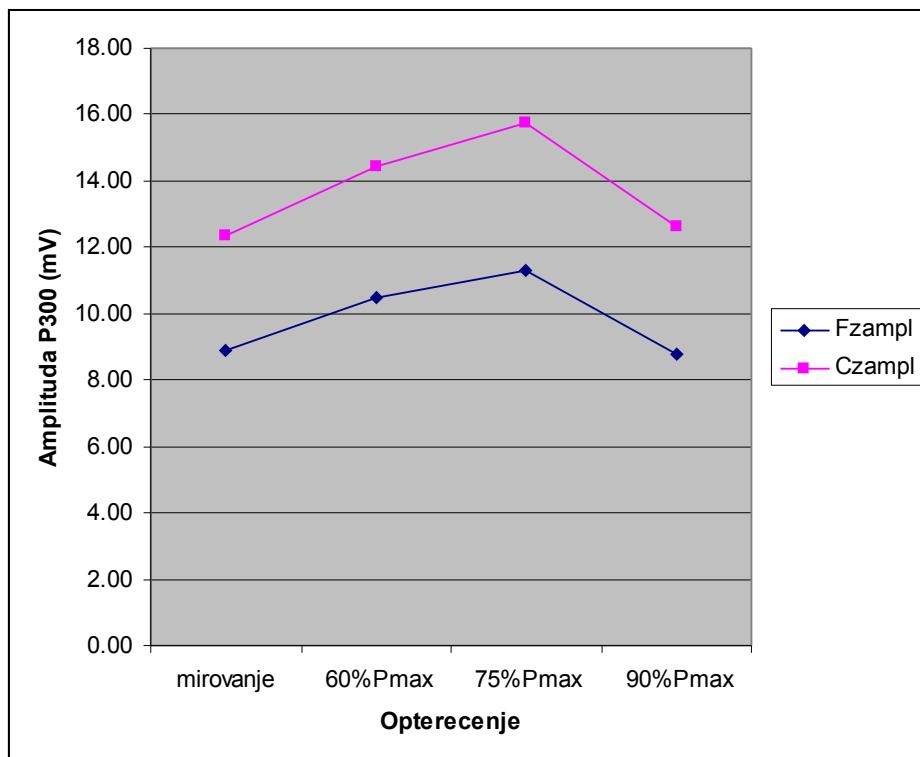
Nakon registracije kognitivnih evociranih potencijala u miru, ispitanici su izloženi kontrolisanom opterećenju na bicikl ergometru. Vožnja je trajala je 10 minuta sa postepenim povećavanjem otpora do postizanja traženih vrednosti procenta maksimalnog pulsa i održavanja tih vrednosti najmanje šest minuta. Kadenca pedaliranja iznosila je 60 obrtaja u minuti. Puls u toku vožnje bicikla određivan je Polar pulsmetrom, a opterećenje u Watima na ergometru određivalo se prema 60%, 75% i 90% maksimalnog pulsa. Nakon završetka svake etape opterećenja ispitanicima su ponovo registrovani kognitivni evocirani potencijali. Pauze između pojedinih etapa opterećenja trajale su oko dvadesetak minuta što su učesnici iskoristili za aktivranje odmora i istezanje mišića.

Dobijeni rezultati statistički su obrađeni pomoću softverskog paketa Statistica for Windows. Korićena je deskriptivna statistika za određivanje srednjih vrednosti, standardne devijacije i koeficijenta varijacije. Statistička značajnost razlike između parametara nakon intervencije određivana je pomoću jednofaktorske (intenzitet opterećenja) analize varijanse (ANOVA).

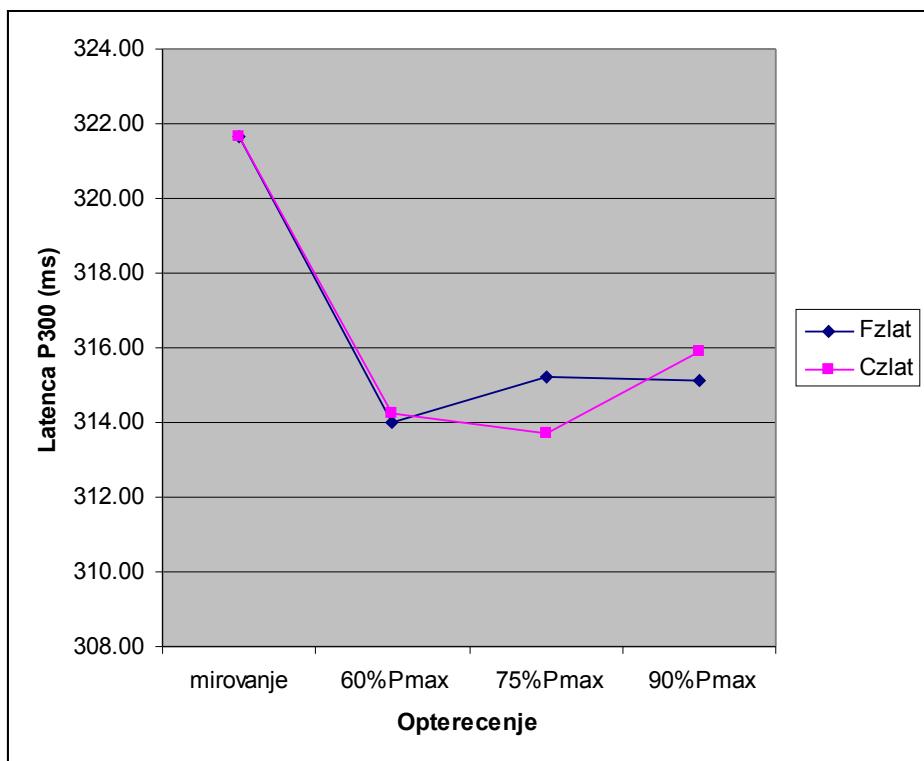
6.2. Rezultati

Amplitude P300 talasa nakon opterećenja pri 60% (Fz 10.46 ± 5.40 mV; Cz 14.42 ± 3.23 mV) i 75% maksimalne vrednosti pulsa (Pmax) (Fz 11.31 ± 5.7 mV; Cz 15.74 ± 3.14 mV) statistički se značajno razlikuju ($p < 0.05$) od amplitute P300 u mirovanju (Fz 8.88 ± 3.72 mV; Cz 12.83 ± 3.15 mV) i nakon opterećenja od 90% maksimalnog pulsa (Fz 8.76 ± 3.05 mV; Cz 12.63 ± 3.31 mV). Ne postoji značajna razlika ($p > 0.05$) između amplitute nakon 60% i 75% Pmax, kao ni između polaznih vrednosti i amplitute nakon opterećenja pri 90% Pmax.

Ne postoje statistički značajne razlike ($p > 0.05$) između registrovanih vrednosti latenci p300 talasa u mirovanju (Fz 321.69 ± 19.89 ms; Cz 321.67 ± 19.87 ms) i nakon opterećenja pri 60% (Fz 314.00 ± 26.16 ms; Cz 314.22 ± 25.73 ms), 75% (Fz 315.20 ± 13.93 ms; Cz 313.70 ± 13.68 ms) i 90% Pmax (Fz 315.11 ± 21.25 ms; Cz 315.89 ± 21.85 ms).



Grafik 1. Amplituda P300 talasa iznad Fz i Cz odvoda.



Grafik 2. Latenca P300 talasa iznad Fz i Cz odvoda.

6.3. Diskusija

U većini, istraživanja koja su ispitivala uticaj intenzivnog fizičkog rada na mentalne procese dizajnjirana su tako da ispitanika stavlju pred maksimalne anaerobne napore. Ova istaživanja polaze od pretpostavke da kratkotrajan intenzivan fizički napor dovodi do stanja zamora što će rezultirati padom kognitivnih funkcija. Ove funkcije su prema tome procenjivane odmah nakon vežbanja. Brad i Fleury nisu registrovali uticaj kratkotrajne vožnje bicikla pri maksimalnom otporu (6 minuta na 150W, 3 minuta na 200W a potom povećanje od 25W u minuti do otkaza) na prostornu orientaciju ispitanika (Brad). U njihovim kasnijim radovima nisu zapazili promene ni u vizuelnoj percepciji.

Rezultati nekih laboratorijskih istraživanja pokušali su da povežu promene kognitivnih sposobnosti sa nivoom fizičkog opterećenja. Levitt i Gutin su procenjivali reakciono vreme ispitanika nakon trčanja na treadmill traci brzinom koja dovodi do promene srčane frekvencije od 115, 145 i 175 otkucaja u minuti. Rezultati su se rasporedili po specifičnoj krivi. Reakciono vreme se popravilo kada se srčana frekvencija povećala na 115/min, vratio se na polazne vrednosti pri frekvenciji srca od 145/min, a palo ispod ovih vrednosti pri 175/min (Lewitt). Salmela i Ndoye su prikazali rezultate složenog reakcionog vremena kao krivu u vidu obrnutog slova „U“. Nakon polaznog skraćenja reakcionog

vremena na srčanoj frekvenciji od 115/min došlo je do ponovnog produženja pri frekvenciji srca od 145/min (na polazne vrednosti u mirovanju). Ovo „pogoršanje“ u reagovanju oni su povezali sa „sužavanjem“ pažnje usled intenzivnog fizičkog napora (Salmela). Sličnu krvu su dobili i Brisswalter i saradnici ispitujući prosto reakcionalno vreme pri sedam različitim kadencijama pedaliranja sa identičnim opterećenjem na bicikl ergometru. Najbolje rezultate su registrovali pri srednjoj kadenci (50 obrtaja u minuti) a najgore pri najbržem pedaliranju (80 obrtaja u minuti). Brisswalter i Arcelin ispitivali su uticaj vožnje bicikla opterećenjem od 20, 40, 60 i 80% maksimalne anaerobne snage na reakcionalno vreme. Primetili su da u toku većeg opterećenja dolazi do pada kognitivnih performansi. Energetske potrebe kod ovakvih opterećenja plaćaju se iz anaerobnih rezervi.

Aerobno vežbanje srednje jakog intenziteta i dužeg trajanja (do 90 min) ispoljava selektivno poboljšanje nekih kognitivnih funkcija. Adam i saradnici su primenili različite protokole vožnje bicikla u aerobnom režimu rada (40% i 75% Wmax). Nihovi podaci ukazuju na to da aerobno vežbanje ubrzava motorni odgovor pri određivanju složenog reakcionalnog vremena (Adam). Gutin i DiGennaro su davali serije matematičkih zadataka (sabiranje i oduzimanje) ispitnicima nakon 20 i 40 minutnog trčanja. Ovi protokoli su poboljšali brzinu rešavanja zadataka bez gubitka preciznosti (Gutin).

Postoje radovi koji svedoče o pogoršanju kognitivnih funkcija nakon dugotrajnih (duže od 2 sata) vežbanja submaksimalnog intenziteta. Ove fizičke aktivnosti dovode do iscrpljenja fizioloških energetskih rezervi kompromitujući na taj način kognitivne procese. Grego i saradnici su pratili promene parametara P300 u toku i nakon vožnje bicikla u trajanju od 3 sata. Zapazili su povećanje amplitude između prvog i drugog sata i produženje latence nakon drugog sata (Grego). Termički stres kao propratna pojava vežbanja sa dehidratacijom moguće je objašnjenje pada kognitivnih funkcija (Cian).

U skorije vreme pojavili su se radovi koji za osnovu ispitivanja uticaja fizičke aktivnosti na kognitivne funkcije uzimaju obektivne parametre P300 komponente evociranih kognitivnih potencijala. Higashiura ispitujući efekte uticaja trajanja i intenziteta fizičkog opterećenja zapaža da kratkotrajno intenzivno vežbane (što odgovara nivou od 80% maksimalne srčane frekvencije) dovodi do povećanja amplitude P300 talasa, bez značajne promene latence u odnosu na stanje mirovanja. Kod drugih modaliteta vežbanja (malog intenziteta od 50% maksimalne srčane frekvencije – kratkog, srednje dugog i dugog trajanja i velikog intenziteta – srednje dugog i dugog trajanja) ovi autori nisu zapazili značajne promene u amplitudi i latenci P300 (Higashiura).

Kamijo i saradnici su ispitivali promene parametara P300 kod vežbanja pri različitim intenzitetima i opisali značajno veće amplitude P300 nakon opterećenja srednjeg intenziteta, nego nakon vežbanja malog i velikog intenziteta (Kamijo 2004, 2006). Obrazloženje ovog fenomena autori vide u ranijim zapažanjima koja svedoče o povećanju alfa aktivnosti u EEG zapisu ispitanika nakon aerobnog vežbanja. Ovo povećanje oslikava stanje smanjene kortikalne aktivacije indikativne za stanja zamora, relaksacije ili smanjene

anksioznosti (Kamijo). O povećanju alfa aktivnosti nakon kardio treninga svedoče i drugi radovi koji pretpostavljaju da vežbanje dovodi do sinhronizacije neuronske aktivnosti (Kubitz). Polich opisuje korelaciju između individualne varijabilnosti snage alfa spektruma i varijabilnosti P300 parametara, ukazujući na to da promene u EEG aktivnosti u mirovanju mogu direktno uticati na evocirane kognitivne potencijale (Polich EEG).

Razlike u amplitudi P300 nakon vežbanja pri različitim intenzitetima opterećenja prema njima mogu se predstaviti već ranije spomenutom krivom koja liči na obrnuto slovo „U“. Kako se povećava stanje fiziološke pobuđenosti, poboljšavaju se i neke kognitivne funkcije sve do određene tačke, odakle se nadalje beleži pad tih funkcija kako se nastavlja sa povećanjem fizičke pobuđenosti (Magnie, Kamijo 2004). Povećanjem stanja pobuđenosti pažnja se „sužava“ i postiže se jedan optimalan nivo kada se samo relevantne informacije iz okoline obrađuju. Dalje povećanje pobuđenosti sledstveno dovodi do daljnog „sužavanja“ pažnje, te se relevantne informacije mogu promašiti (Brisswalter 2002).

Izgleda da fizička aktivnost može da se dovodi u vezu i sa poboljšenjem preciznosti odgovora, no intenzitet opterećenja ne pokazuje tako jasnu povezanost kao kada se meri brzina odgovora. Najranija istraživanja svedoče o poboljšanju kratkotrajne memorije kada se biciklo vozi na opterećenju od 75% VO₂max u poređenju sa manjim nivoima opterećenja (Sjoberg). U radovima Tenenbauma, rukometaćima su predstavljene slike u trajanju od 2s sa različitim realnim situacijama sa terana i od njih je traženo brzo donošenje odluke o akciji. Odluke su bile značajno bolje pri većim nivoima opterećenja. Mc Morris i kolege koristeći slične testove dokazali su samo brže reagovanje a ne i poboljšanje u donošenju ispravne odluke.

Davis i Bailey su istraživali moguće neurohemski mehanizmi zamora centralnog nervnog sistema pri fizičkoj aktivnosti. Hipoteze ukazuju na uključenost nekoliko neurotransmitera kao što su serotonin, dopamin i acetilholin. Neuromodulatori kao što su citokini i amonijak koji se akumuliraju u krvotoku u toku vežbanja, takođe mogu negativno uticati na funkcionisanje CNS-a i dovesti do pojave centralnog zamora (Davis).

Poboljšanja u domenu kognitivnih funkcija s druge strane objašnjavaju se u svetu ranijih radova koji ukazuju na poboljšanje cerebralnog protoka krvi pri fizičkoj aktivnosti što može da utiče i na promene u elektrofiziološkoj aktivnosti centralnog nervnog sistema (Polich). Pored poboljšanja cerebralnog protoka krvi izmene u neurotransmiterskom balansu i neuroendokrinom i autonomnom tonusu takođe doprinose neuroelektričnim promenama CNS-a pri fizičkoj aktivnosti (Magnie). Povećanje nivoa adrenalina i noradrenalina u plazmi pri aerobnom vežbanju mogu da se dovedu u vezu i sa promenama u sferi kognitivnih funkcija. Ovo zapažanje je od posebnog značaja ako se uzme u obzir da nivo cirkulišućih kateholamina zavisi od intenziteta fizičkog opterećenja (procenjenog prema procentu VO₂max) (Greiwe). Chmura čak uvodi pojam adrenalinskog praga objašnjavajući pozitivne efekte aktivacije CNS-a nivoom

elevacije kateholamina u plazmi pri fizičkom opterećenju. Naglo poboljšanje reakcionog vremena odmah nakon postizanja praga adrenalina podrzava ovakav stav (Chmura).

Hronični efekti dugotrajnog fizičkog rada se ispoljavaju u vidu adaptacije organizma kao celine na novonastale potrebe i uslove sredine. Ovi mehanizmi uključuju morfofunkcionalne promene na nivou skeletnih mišića, kardiovaskularnog i respiratornog sistema i neizostavno i centralnog nervnog sistema. Nekoliko radova svedoče o pozitivnim efektima dugogodišnje fizičke aktivnosti na generalne kognitivne funkcije. Bolji rezultati se postižu prilikom upoređivanja neuropsiholoških sposobnosti i brzine mentalnih procesa između treniranih i netreniranih osoba, u korist treniranih osoba (Geisler). Polich i saradnici su ispitivali P300 potencijale u grupama treniranih i netreniranih osoba i svedočili o povećanju amplitude P300 u grupi treniranih osoba, bez značajne razlike u latenci ovog potencijala (Polich). Autori ovog rada razmatraju uzroke povećane amplitude kod utreniranih osoba, navodeći fundamentalne promene u pozadinskim EEG aktivnostima izazvanim aerobnim aktivnostima. Po njihovom viđenju aerobno vežbanje doprinosi povećanju prisutnosti alfa aktivnosti i prema tome i povećanju amplitude P300 talasa. O razlikama u kognitivnim funkcijama i karakteristikama P300 potencijala svedoči i Hillman sa saradnicima. Oni su uporedili različite kognitivne i motorne sposobnosti kod ispitanika različitog uzrasta i nivoa kardiovaskularnog fitnesa. Starije utrenirane osobe pokazivale su kraću latencu P300 od sedentarnih osoba iste starosne grupe (Hillman).

6.4. Zaključci

Iz sprovedenog istraživanja može se zaključiti:

1. Fizička aktivnost utiče na kognitivne procese.
2. U zoni srednjih opterećenja dolazi do povećanja amplitude P300 talasa a submaksimalna opterećenja smanjuju amplitudu P300 na polazne vrednosti u mirovanju.
3. Latenca P300 talasa se ne menja značajno nakon različitih nivoa fizičkog opterećenja.

LITERATURA:

- (1) Stojanka Đurić: *Klinička neurofiziologija*, Prosveta, Niš, 1992.
- (2) Aco Jovović: *Elektrodijagnostika u neurologiji*, Studio MZ, Beograd, 1995
- (3) Vukadin Milankov: *Uticaj fizičkog opterećenja na evocirane kognitivne potencijale kod osoba muškog i ženskog pola*, diplomski rad, Novi Sad, 2011.
- (4) Alberto Zani, Alice Mado Proverbio and Michael I. Posner (editori): *The Cognitive Electro-physiology of Mind and Brain*, Elsevier Inc, 2003.
- (5) Mirjana Spasić, Stojanka Đurić, Steva Lukić, Miodrag Lazarević, *P300 evocirani potencijali i lokalizacija epileptičkog fokusa*, stručni rad, Klinika za neurologiju, Klinički centar, Niš, 1999.
- (6) Leonid Zhukov, David Weinstein and Chris Johnson, *Independent Component Analysis For EEG Source Localization In Realistic Head Models*, Center for Scientific Computing and Imaging, University of Utah, 1996.
- (7) Zoltan Agocs, *Influence of physical activity on the P300 component of evoked cognitive potentials*, Department of Physiology, Medical Faculty, University of Novi Sad.
- (8) Barak Otto, Ivetić Vesna, Filipović Danka, Naumović Nada, Lukač Damir, Drapšin Miodrag, Karaba-Jakovljević Dea, Popadić-Gačeša Jelena, Klašnja Aleksandar, Grujić Nikola, *Event-related potentials following exercise bouts of different intensity*, Medicinski pregled, Volume 60, 2007.
- (9) Guyton,A. C, Hall, J. E: *Medicinska fiziologija*, Savremena administracija, Beograd, 1999.
- (10) Hermann Haken: *Brain Dynamics, Synchronization and activity patterns in Pulse-coupled Neural nets with delays and noise*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002.