

Magnetoencefalografija

Vlajčević, Josip

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:123710>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
FIZIČKI ODSJEK
ZAVOD ZA EKSPERIMENTALNU FIZIKU

JOSIP VLAJČEVIĆ

MAGNETOENCEFALOGRAFIJA:
NELINEARNI I LINEARNI MODELI PROSTORNO-VREMENSKE LOKALIZACIJE

DIPLOMSKI RAD

ZAGREB, SRPANJ 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
FIZIČKI ODSJEK
ZAVOD ZA EKSPERIMENTALNU FIZIKU

SMJER: DIPLOMIRANI INŽINJER FIZIKE

JOSIP VLAJČEVIĆ

DIPLOMSKI RAD

MAGNETOENCEFALOGRAFIJA:
NELINEARNI I LINEARNI MODELI PROSTORNO-VREMENSKE LOKALIZACIJE

VODITELJ DIPLOMSKOG RADA: DOC. DR. SC. SELMA SUPEK

OCJENA DIPLOMSKOG RADA: _____

POVJERENSTVO: 1. _____

2. _____

3. _____

DATUM POLAGANJA: _____

ZAGREB, SRPANJ 2014.

SAŽETAK

U teorijskom uvodu opisane su osnove magnetoencefalografije (MEG), modeli neurofizioloških izvora elektomagnetskih polja te modeli prostorno-vremenske lokalizacije izvora koji se koriste u magnetoencefalografiji i elektroencefalografiji (EEG). U istraživačkom dijelu uspoređeni su nelinearni i linearni modeli lokalizacije izvora izvođenjem numeričkih simulacija. Rezultati simulacija u nelinearnom modelu korišteni su u analizi empirijskih podataka.

Neuronska aktivnost proizvodi slabu ionsku struju koja se, promatrano s udaljenosti površine glave, može aproksimirati kao izvor i ponor struje u jednoj točki, odnosno strujni dipol, s orijentacijom vektora dipolnog momenta okomitom na plohu korteksa. Mjerenjem slabih magnetskih polja senzorima ravnomjerno raspoređenim iznad površine glave te kombiniranjem MEG mjerenja s MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) podacima o geometriji kortikalne plohe rekonstruirana se prostorno-vremenska distribucija strujnog dipola, odnosno dinamika kortikalne aktivnosti. Kako inverzni elektromagnetski problem nije rješiv u eksplicitnoj formi, statističkim pristupom se pronalaze vjerojatne konfiguracije izvora. Dva su moguća matematička pristupa rješavanju inverznog problema, nelinearni i linearni.

Usporedba nelinearnih i linearnih modela kroz numeričke simulacije pokazala je suštinsku razliku u karakteru rješenja i načinu njihove prezentacije i interpretacije, ali i usporedive efektivne mogućnosti prostorne lokalizacije razmatranih konfiguracija izvora s točnošću reda veličine milimetra te praktično idealnom vremenskom rezolucijom. Kako u nelinearnom tako i u linearnom modelu, teško je izdvojiti utjecaj veličine izvora na točnost inverznog računa kao i pouzdano procijeniti veličinu izvora jer, zbog zakrivljenosti kortikalne plohe, porast veličine nužno uzrokuje i promjenu orijentacije izvora. Problem je na jednostavan način demonstriran grafičkom metodom u nelinearnom modelu te posebnom konfiguracijom s dva bliska sinkrona izvora u linearnom modelu.

Uočeno je da u granici malog izvora, dimenzije manje od lokalnog polumjera zakrivljenost kortikalne plohe, izvor postaje približno ravan pa su površina i iznos ukupnog dipolnog momenta izvora u linearnom odnosu. Taj uvid iskorišten je za procjenu površine malih kortikalnih izvora u analizi empirijskih MEG mjerenja.

SADRŽAJ

Zahvale	vi
Uvod u diplomski rad	vii
I. Uvod.....	1
A. Neurofiziološki izvori elektromagnetskih polja	2
1. Transport iona.....	3
Elektrodifuzija.....	3
Natrij-kalij pumpa	5
Električka pobudljivost stanice.....	5
2. Neuron	8
Kemijska sinapsa	9
Električna aktivnost neurona	9
Strujni dipol	10
3. Mozak	11
Moždana kora.....	11
Funkcionalna područja.....	12
B. Osnove magnetoencefalografije	13
1. Strujni dipol u vodljivom mediju	13
2. MEG mjerenja.....	15
Variable eksperimenta i mjerne veličine	15
Signal / šum	15
3. Instrumentacija.....	16
Senzor	16
4. Primjene	17
C. Metode lokalizacije izvora	18
1. Direktni problem	18
Kvazistatička aproksimacija.....	18
Modeli vodiča	20
2. Inverzni problem.....	21
Matematička formulacija.....	21
Nelinearni ili točkasti modeli.....	22
Linearni ili distribuirani modeli	22

II. Motivacija i ciljevi istraživanja.....	24
III. Metode.....	25
A. Korišteni računalni programi.....	25
B. Nelinearni model – MRVIEW CSST metoda	25
1. Anatomski model.....	26
2. Simulirani izvori	27
3. MEG podaci	27
C. Linearni model – MNE metoda	28
1. Anatomski model.....	28
2. Simulirani izvori	29
3. MEG/EEG podaci	29
IV. Rezultati i diskusija	30
A. Simulacije s jednim izvorom.....	30
1. Nelinearni model - CSST	31
Utjecaj veličine izvora na točnost lokalizacije	31
Utjecaj veličine izvora na izračun dipolnog momenta	33
Utjecaj veličine izvora na izračun dinamike.....	37
2. Linearni model - MNE.....	38
Utjecaj veličine izvora na MNE procjene.....	38
B. Simulacije s dva izvora.....	43
1. Nelinearni model - CSST	44
Asinkroni izvori.....	44
Sinkroni izvori.....	46
2. Linearni model - MNE.....	47
Asinkroni izvori.....	47
Sinkroni izvori.....	47
C. Simulacije s više izvora	50
D. Obrada empirijskih podataka	54
1. Prostorno-vremenska lokalizacija izvora	55
2. Procjena greške u izračunu dipolnog momenta	58
3. Procjena veličine izvora.....	59
V. Zaključci.....	61
Literatura	62
Dodatak – Popis obrada	67

ZAHVALE

Zahvaljujem svima koji su mi tijekom studija pomogli da dođem u priliku pisati ove rečenice, svim svojim profesorima i kolegama. S posebnim se poštovanjem sjećam onih koji više nisu s nama, neka njihovo djelo nastavi živjeti i kroz ovaj rad.

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Selmi Supek, što me je nakon dugog puta dovela do vrijednog cilja.

Hvala kolegicama Ani Sušac i Sanji Josef Golubić koje su u suradnom MEG laboratoriju u Jeni napravile mjerenja koja sam i ja koristio u ovom radu. Ti su mi dragocjeni podaci prošiliri uvid u tajne Prirode, a njihova ranija istraživanja utrla su mi dio puta.

Zahvaljujem i članovima ispitnog povjerenstva, prof. dr. sc. Mariu Basletiću koji mi je tijekom studija dao pregršt vrlo korisnih znanja te doc. dr. sc. Davoru Horvatiću s kojim sam se tek susreo na životnom putu, a već sam mu dužnik. Hvala za savjete i motivaciju dobrom i pouzdanom kolegi, prof. dr. sc. Hrvoju Buljanu.

Najveća hvala mojoj obitelji za žrtve koje je podnijela dok sam se bavio ovim radom. Draga Ena, knjiga je gotova, sad će tata opet imati više vremena za igru.

*Gospodin je Pastir moj, ni u čem ja ne oskudjevam,
na poljanama zelenim On mi daje odmora.*

*Na vrutke me tihane vodi i krijepi dušu moju.
Stazama pravim On me upravlja radi imena svojega.*

*Pa da mi je i dolinom smrti proći zla se ne bojim jer ti si sa mnom.
Tvoj štap i palica tvoja utjeha su meni.*

*Trpezu preda mnom prostireš na oči dušmanima mojim,
uljem mi glavu mažeš, čaša se moja preljeva.*

*Dobrota i milost pratit će mene sve dane života moga.
U Gospodnjem ću domu prebivati kroz dane mnoge.*

UVOD U DIPLOMSKI RAD

Magnetoencefalografija i njoj srodna i komplementarna elektroencefalografija jedine su raspoložive neinvazivne eksperimentalne tehnike kojima se može dobiti informacija o moždanoj aktivnosti uz dovoljno dobru prostornu i vremensku rezoluciju kakvu zahtijevaju brojne istraživačke i kliničke primjene. Stoga su MEG i EEG nezamjenjivi u širokom spektru primjena, u prvom redu u funkcionalnom mapiranju mozga, pa je svaki napredak u tom području dragocjen.

Sama eksperimentalna tehnika je u proteklom desetljećima usavršena do granica određenih danas raspoloživom mjernom instrumentacijom i teško je vidjeti značajniji prostor za dodatni razvoj u ovom trenutku. S druge strane, matematičke metode analize mjernih podataka se kontinuirano razvijaju, a taj je razvoj uvjetovan nemogućnošću eksplicitnog rješavanja takozvanog inverznog problema. Naime, teorija klasične elektrodinamike pokazuje da izračun konfiguracije izvora na osnovu konfiguracije polja koja izvori proizvode nije moguć u općenitom slučaju. Ipak, moguće je statističkim pristupom odrediti vjerojatnosti pojedinih rješenja te suziti skup mogućih rješenja korištenjem podataka o anatomiji i neurofiziologiji dobivenih drugim tehnikama. Time se otvara široko područje metoda prostorno-vremenske lokalizacije izvora kojima se bavi i ovaj rad.

Glavni problem u razvoju metoda lokalizacije izvora je provjera dobivenih rezultata. Budući da ne postoji univerzalan način za provjeru rezultata nekom drugom eksperimentalnom tehnikom, jedini način za evaluaciju metoda su numeričke simulacije elektromagnetskih posljedica kortikalne aktivnosti. Rješavanjem direktnog problema magnetostatike za zadanu prostorno-vremensku konfiguraciju izvora te opcionalnim dodavanjem šuma simulira se signal na senzorima. Tako izračunata prostorno-vremenska distribucija polja zatim se analizira na isti način kao da se radi o stvarnim, empirijskim mjerenjima. Izvori identificirani rješavanjem inverznog problema se uspoređuju s poznatim, zadanim izvorima i tako se doznaje o karakteristikama predmetne metode lokalizacije. Budući da je matematička priroda problema takva da on nikad ne može biti u potpunosti riješen, najveći prostor za napredak u magnetoencefalografiji nalazi se upravo u teorijskim modelima i metodama lokalizacije izvora koje se uvijek mogu dodatno unaprijediti. Osnovna podjela pristupa, odnosno modela, također je matematički određena i to na nelinearne ili točkaste i linearne ili distribuirane modele. Od tuda i glavna tema ovog rada, usporedba tih modela.

Na točnost metoda lokalizacije utječu brojni parametri kao što su dubina, orijentacija, intenzitet i dinamika izvora, čiji utjecaj je u nekim slučajevima teško razdvojiti. Jedan od težih zadataka je izolirati utjecaj veličine izvora jer se, zbog nepravilnog oblika korteksa, s veličinom mijenja i orijentacija izvora, pomiče se položaj središta izvora, a mijenja se i ukupni intenzitet izvora. Zbog toga je utjecaj veličine izvora na točnost lokalizacije slabo poznat, čak i kod metoda koje se već dugo koriste. Iz tog je razloga kroz glavnu temu rada provučena kao dodatna tema analiza utjecaja veličine izvora na rezultate lokalizacije.

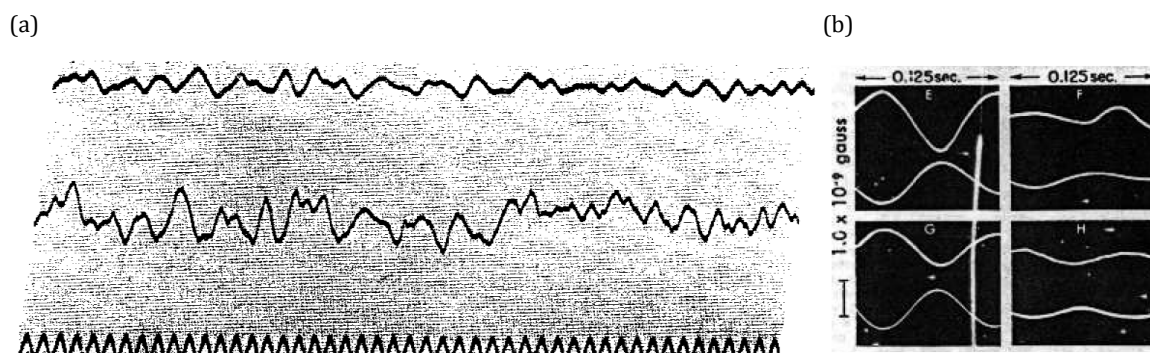
U teorijskom uvodu dan je kratki prikaz neurofizioloških izvora elektromagnetskih polja i teorijskih modela izvora, opisane su osnove magnetoencefalografije kao eksperimentalne tehnike te teorijske postavke nelinearnih i linearnih modela lokalizacije. U istraživačkom dijelu uspoređene su karakteristike nelinearnih i linearnih metoda izvođenjem numeričkih simulacija za odabrane konfiguracije jednostrukih i višestrukih područja kortikalne aktivnosti, a rezultati simulacija primijenjeni su u analizi empirijskih podataka. Korištena su empirijska MEG mjerenja evocirane aktivnosti iz eksperimenta s vizualnim stimulusima različitih veličina. Na temelju teorijskih spoznaja te rezultata simulacija i analize empirijskog materijala, napravljena je procjena veličine nepoznatih izvora kortikalne aktivnosti.

I. UVOD

Istraživanje mozga jedan je od glavnih fokusa znanosti. Rijetka su područja koja okupljaju toliki broj znanstvenika raznih disciplina i koja proizvode toliko publikacija kao što je to slučaj s neuroznanostima. Potreba za poznavanjem rada mozga u svrhu medicine kao i mogućnost tehnoloških primjena spoznaja iz neuroznanosti dovoljan su razlog za interes. Dodatno motivira ideja kako bi bolje razumijevanje načina funkcioniranja mozga moglo objasniti prirodu uma, svijesti i misli te time riješiti neke od temeljnih problema filozofije. Otvoreno pitanje odnosa materije i svijesti predstavlja trajno nadahnuće za filozofiju i znanost, uključujući i teorijsku fiziku (Bohm 1980).

Temeljni problem s kojim se neuroznanost suočava je stupanj kompleksnosti sustava. Ljudski mozak se sastoji od oko 10^{11} specijaliziranih stanica, neurona, koji međusobno ostvaruju preko 10^{14} sinaptičkih veza (Kandel, Schwartz i Jessell 2000), tvoreći jedinstven sustav koji funkcionira kao koherentna cjelina. Osim što je to najsloženija uređena struktura koju poznajemo, sustav pokazuje i zapanjujuća svojstva, od sposobnosti memoriranja i procesiranja senzornih podražaja pa sve do notorne mogućnosti proučavanja principa vlastitog rada. Pored iznimne složenosti strukture, eksperimentalno istraživanje dodatno otežava činjenica da se radi o biološkom sustavu, štoviše o čovjeku, što postavlja zahtjev za neinvazivnost eksperimentalnih tehnika *in vivo*.

Aktivni neuroni proizvode električne impulse pa se mjerenjem elektromagnetskih polja koja pri tom nastaju otvara prozor u rad mozga. Neinvazivna elektroencefalografija (EEG) temelji se na mjerenju razlika električnog potencijala u odabranim točkama na koži glave i prakticira se još od tridesetih godina prošlog stoljeća (Collura 1993). Magnetoencefalografija (MEG), tehnika praćenja aktivnosti mozga mjerenjem magnetskog polja izvan glave, uvedena je krajem šezdesetih godina, prvo uz korištenje klasičnih zavojnica kao senzora (Cohen 1968). Slika•1 prikazuje neke od ranih EEG i MEG zapisa. Zavojnice su ubrzo zamijenili puno osjetljiviji magnetometri na bazi supravodljivog

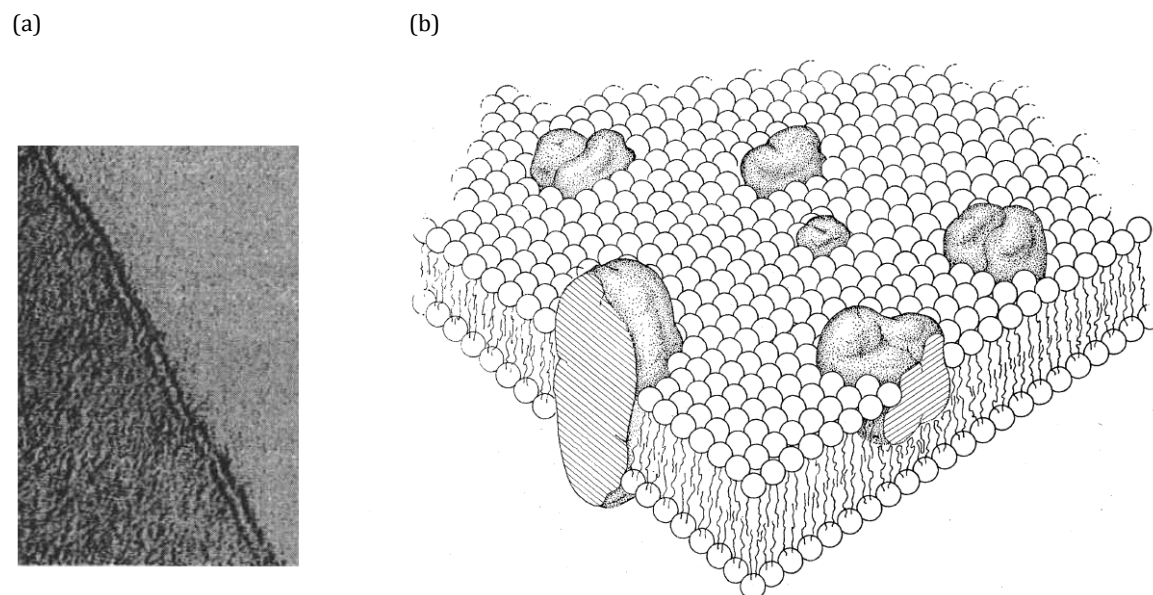


Slika•1. (a) Elektroencefalogram H. Bergera iz 1932. godine. Gornje dvije linije su zapisi s dva razna tipa uređaja koja je uspoređivao, donja krivulja je referentni signal frekvencije 10 Hz. Vidi se razlika u osjetljivosti uređaja i vremenskom pomaku signala. Preuzeto iz (Collura 1993). (b) Jedan od prvih magnetoencefalograma D. Cohena iz 1968. godine. Gornje linije u sva četiri zapisa su MEG podaci usrednjeni kroz period od nekoliko minuta, donje linije su simultano snimljeni i usrednjeni EEG podaci. Lijevi zapisi (E i G) snimljeni su kod dva ispitanika sa zatvorenim očima, a desni zapisi (F i H) s otvorenim očima. Pri zatvorenim očima primjećuje se alfa-ritmička spontana aktivnost na približno 10 Hz. Preuzeto iz (Cohen 1968).

kvantnog interferentnog uređaja (*Superconducting Quantum Interference Device*, SQUID) (Zimmerman, Thiene i Harding 1970) koji su omogućili bilježenje stimulirane moždane aktivnosti, u pravilu znatno slabije i lokalnije od spontane aktivnosti. Sve do osamdesetih godina EEG i MEG metode imaju vrlo ograničene mogućnosti prostorne lokalizacije izvora, prvenstveno zbog izrazite anatomske složenosti problema što nije bilo moguće adekvatno matematički tretirati. S pojavom računala pomoću kojih su se mogli ostvariti realističniji modeli izvora i vodiča te s usporednim napretkom tehnika anatomske oslikavanja, EEG i MEG doživljavaju procvat (Hämäläinen, Hari i Ilmoniemi, i dr. 1993, Baillet, Mosher i Leahy 2001). Današnji modeli i metode lokalizacije izvora u određenim slučajevima postižu točnost reda milimetra. Inherentna nerješivost inverznog elektromagnetskog problema kao i teškoće oko provjere rezultata garancija su nastavka razvoja EEG/MEG metoda i u budućnosti.

A. NEUROFIZIOLOŠKI IZVORI ELEKTROMAGNETSKIH POLJA

Svi složeni organizmi građeni su od eukariotskih stanica, visoko uređenih nakupina tvari omeđenih tankom membranom (Weiss 1996, Svez. 1). Dimenzije životinjske eukariote su reda veličine deset mikrometara, a debljina membrane je svega desetak nanometara. Oko pola volumena stanice zauzimaju organeli, kompleksne strukture omeđene vlastitim membranama, a ostatak je ispunjen citosolom, tekućom staničnom otopinom. Citosol zajedno sa svim organelima osim najvećeg, jezgre, tvori citoplazmu. Prostor između stanica ispunjen je međustaničnom otopinom u kojoj se, kao i u citoplazmi, pored drugih molekula različitih veličina nalaze i male ionizirane molekule. Ioni su vrlo pokretni nosioci naboja, a njihova prisutnost i struje uslijed njihovog gibanja izvor su bioelektriciteta i biomagnetizma.



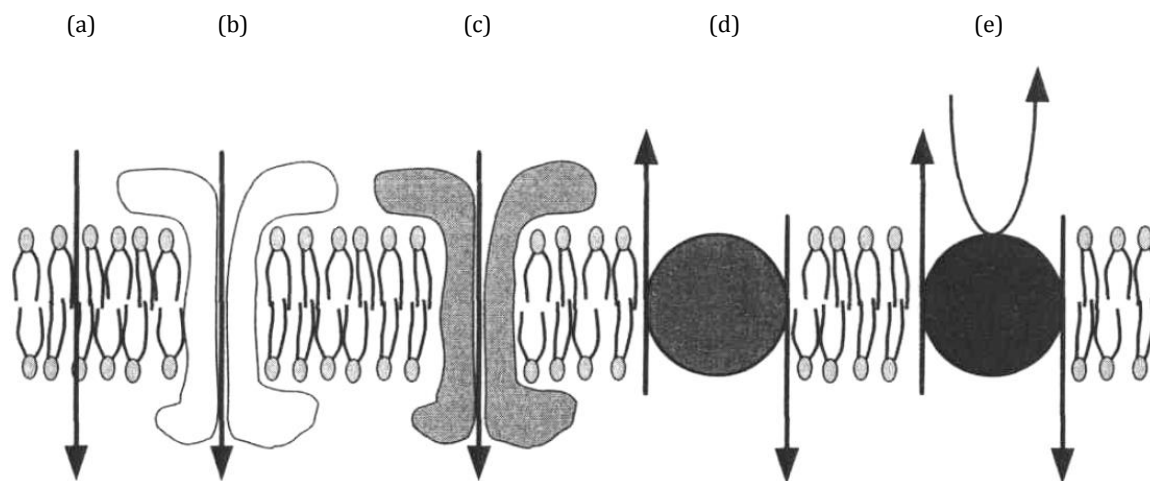
Slika•2. (a) Elektronski mikrograf stanične membrane. Lijevo je citoplazma, a desno međustanična tekućina. Membrana organizira kaos u uređeni sustav. Prilagođeno iz (Weiss 1996). (b) Model biološke membrane poznat kao fluidni mozaik. Kuglica s dvije valovite linije predstavlja jednu molekulu fosfolipida građenu od hidrofilnog polarnog dijela i dva hidrofobna lanca masnih kiselina. Okolina bogata vodom podržava konfiguraciju tekućeg kristala. Veće nepravilne strukture predstavljaju membranske proteinske molekule. Slika preuzeta iz (Singer i Nicolson 1972).

1. TRANSPORT IONA

Stanična membrana odjeljuje citoplazmu od međustanične tekućine te, uz druge fiziološke funkcije, služi i kao selektivna barijera za čestice. Membrana je građena od dva sloja molekula fosfolipida mjestimično prožetih većim proteinskim molekulama. Proteini mogu potpuno premostiti dvostruki sloj fosfolipida ili se dinamički provlačiti kroz njega, a mogu se i kretati plohom membrane, čineći tako fluidni mozaik na površini stanice (Singer i Nicolson 1972). Slika•2 prikazuje strukturu membrane. Molekule mogu proći kroz membranu, direktno ili uz pomoć određenih membranskih proteina koji reguliraju propusnost membrane za pojedine vrste molekula. Postoji mnoštvo membranskih proteina s različitim funkcijama, a oni koji sudjeluju u transportu tvari preko membrane mogu se podijeliti na kanale, nosače i pumpe. Transport može biti pasivan ako se odvija u smjeru manje koncentracije tvari, ali moguć je i aktivan transport u smjeru veće koncentracije i uz potrošnju energije. Na Slici•3 ilustrirani su mehanizmi transporta malih molekula. U transportu iona dominantni procesi su (a) difuzija kroz fosfolipidni sloj, (c) difuzija kroz statične i upravljane ionske kanale i (e) pumpanje.

ELEKTRODIFUZIJA

U citoplazmi, kao i u međustaničnoj tekućini, prisutni su raznovrsni ioni u različitim koncentracijama. Razlika u koncentracijama određene vrste iona unutar i izvan stanice uzrokuje njihovu difuziju kroz poroznu membranu u smjeru manje koncentracije, no zbog različite propusnosti membrane za razne vrste iona i zbog njihove električne interakcije membrana se električki polarizira. Najjednostavniji model koji predviđa taj efekt su dvije električki neutralne otopine istog sastava ali različitih koncentracija, odijeljene membranom



Slika•3. Mehanizmi transporta malih molekula kroz membranu. Gore je citoplazma a dolje međustanična otopina. (a) Difuzija kroz fosfolipidni sloj zbog razlike u koncentracijama. (b) Osmotski vodeni kanal je visoko selektivan za molekule vode. Voda prolazi kanalom uslijed razlike u osmotskom tlaku. S molekulama vode mogu proći i druge manje molekule. (c) Ionski kanal je selektivno propustan za određenu vrstu iona koji prolaze difuzijom. Propusnost kanala može biti konstantna, a može biti i upravljana promjenom napona membrane uslijed koje protein mijenja oblik ili vezanjem drugih molekula, liganada, koje zatvaraju kanal. (d) Nosač prihvaća molekulu iz otopine s jedne strane membrane i prenosi je na drugu stranu. Moguć je pasivan transport, ali i aktivan, protiv gradijenta koncentracije, na račun razlike koncentracija neke druge tvari. (e) Pumpa je aktivan nosač koji u transport unosi kemijsku energiju dobivenu iz nekog odvojenog procesa. Prilagođeno iz (Weiss 1996).

propusnom samo za jednu vrstu iona. Ta vrsta iona se difuzijom giba kroz membranu u smjeru manje koncentracije dok druge vrste iona ne mogu ući u pore membrane. Time se narušava električka neutralnost otopina pa na ione koji prolaze kroz membranu djeluje električna sila u suprotnom smjeru. Postiže se ravnotežno stanje u kojem nema fluksa ali se pojavljuje višak naboja s jedne strane membrane i razlika potencijala koja se naziva Nernstov ravnotežni potencijal.

Elektrodifuzijski tok sadrži difuzijski doprinos, koji je prema prvom Fickovom zakonu proporcionalan gradijentu koncentracije C , i električni doprinos proporcionalan koncentraciji i gradijentu električnog potencijala V . U kontinuiranom sredstvu fluks čestica određene vrste kroz ravninu okomitu na os x jednak je:

$$\Phi = -D \frac{\partial C}{\partial x} - \mu C \frac{\partial V}{\partial x} \quad (1)$$

D je koeficijent difuzije određen Einsteinovom relacijom $D = uk_B T$, gdje je $u = \tau/2m$ mehanička mobilnost čestice mase m i srednjeg slobodnog vremena između sudara τ . Električna mobilnost definirana je kao $\mu = uq$, gdje je q naboj čestice. Okomito na koordinatnu os postavljena je membrana debljine d tako da se granica membrane i međustaničnog prostora nalazi u ishodištu. Uz zahtjev da fluks bude konstantan i pod pretpostavkom konstantnog električnog polja unutar membrane (Goldman 1943), integracijom (1) između granica membrane dobija se izraz za gustoću struje kroz membranu kao funkcija razlike potencijala $\Delta V = V_{int} - V_{ext}$ i koncentracija C_{int} i C_{ext} unutar i izvan stanice:

$$J = q\Phi = P \frac{q\Delta V}{k_B T} \cdot \frac{C_{ext} - C_{int} e^{-\frac{q\Delta V}{k_B T}}}{1 - e^{-\frac{q\Delta V}{k_B T}}} \quad (2)$$

P je koeficijent propusnosti homogene membrane definiran kao $P = D/d$, što uključuje doprinose svih mehanizama pasivnog transporta difuzijom. Jednadžba (2) je strujno-naponska karakteristika modela membrane i čestice. Ako je fluks jednak nuli izraz se svodi na Nernstovu jednadžbu za ravnotežni potencijal. Strujno-naponska karakteristika postaje nelinearna za pomake od ravnotežnog potencijala reda veličine $k_B T/q$.

Ako je membrana propusna za više vrsta iona uspostavlja se potencijal mirovanja koji se razlikuje od Nernstovih potencijala za pojedine vrste iona pa ni jedna vrsta nije u ravnoteži. Stanje je električki stabilno jer nema neto struje kroz membranu, ali su dozvoljene struje koje se međusobno poništavaju. Uz uvjet da je zbroj svih struja jednak nuli, iz jednadžbe (2) se može odrediti potencijal mirovanja V_0 . Kad se uzmu u obzir samo jednovalentni ioni, p vrsta pozitivnih i n vrsta negativnih, sumacija daje Goldman-Hodgkin-Katz jednadžbu:

$$V_0 = -\frac{k_B T}{q_e} \ln \left(\frac{\sum_{i=1}^p P_i C_i^{ext} + \sum_{j=1}^n P_j C_j^{int}}{\sum_{i=1}^p P_i C_i^{int} + \sum_{j=1}^n P_j C_j^{ext}} \right) \quad (3)$$

Jednadžba izražava odnos energije elektrostatske interakcije $q_e V_0$ i energije termalnog gibanja. Članovi pod sumama u brojniku imaju dimenziju i smjer difuzijskog fluksa koji podiže potencijal stanice, a nazivnik ima smisao fluksa koji ga smanjuje. Ako je samo jedan P_i različit od nule potencijal mirovanja je jednak Nernstovom potencijalu te vrste iona.

Električna svojstva stanice u najvećoj mjeri određuju ioni natrija, kalija i klora. U ravnotežnom stanju tipične neuronske stanice koncentracija K^+ je dvadeset do trideset puta veća unutar stanice, a koncentracije Na^+ i Cl^- su pet do deset puta veće izvan stanice. Uz te omjere, na tjelesnoj temperaturi, jednadžba (3) daje približne vrijednosti Nernstovih potencijala za kalij, natrij i klor: -80 mV , $+50\text{ mV}$ i -50 mV . U stanju mirovanja propusnosti za K^+ i Cl^- su puno veće nego za Na^+ pa je potencijal mirovanja negdje između Nernstovih potencijala kalija i klora i iznosi približno $V_0 = -70\text{ mV}$. Zbog razlike u odnosu na Nernstove potencijale prisutan je stalni difuzijski tok. Razlike koncentracija održavaju se procesima aktivnog transporta, u prvom redu natrij-kalij pumpom.

NATRIJ-KALIJ PUMPA

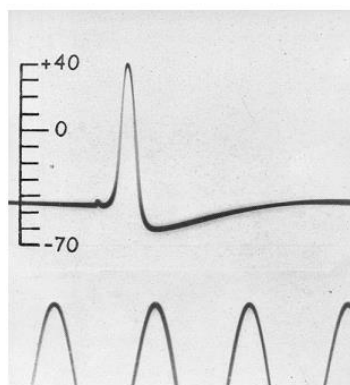
Ionske pumpe su procesi u kojima se energija transformira iz kemijskog u kinetički i električni oblik. Natrij-kalij pumpu ostvaruje membranski protein nosač, adenzin trifosfataza, koji energiju crpi iz ciklusa hidrolize adenzin trifosfata (ATP). Površinska gustoća aktivnih natrij-kalij pumpi integriranih u membrani može biti do tisuću po kvadratnom mikrometru. Membranski nosači prenose molekule na način da molekula nikad nema kontakt s obje otopine. Tako je isključen utjecaj drugih interakcija na proces transporta i bilanca jednog ciklusa je točno određena. Nosač prihvata i obujmljuje molekulu iz jedne otopine, prenosi je na drugu stranu membrane i ispušta u drugu otopinu. U narednom dijelu ciklusa nosač može prenijeti neku drugu molekulu u suprotnom smjeru. Natrij-kalij pumpa u jednom punom ciklusu ubacuje u stanicu 2 iona K^+ i izbacuje 3 iona Na^+ povećavajući tako razlike u koncentracijama i jednih i drugih. Pumpanje aktivno uravnotežuje difuzijski tok održavajući razlike u koncentracijama iona u stanju kvaziekvilibrija. Pored toga, natrij-kalij pumpa je i elektrogenična. Efektivna struja jednog pozitivnog naboja iz stanice prema van koju pumpa proizvodi u punom ciklusu dodatno polarizira membranu i pomiče napon membrane u odnosu na potencijal mirovanja oko 5 mV (Henquin i Meissner 1982).

ELEKTRIČKA POBUDLJIVOST STANICE

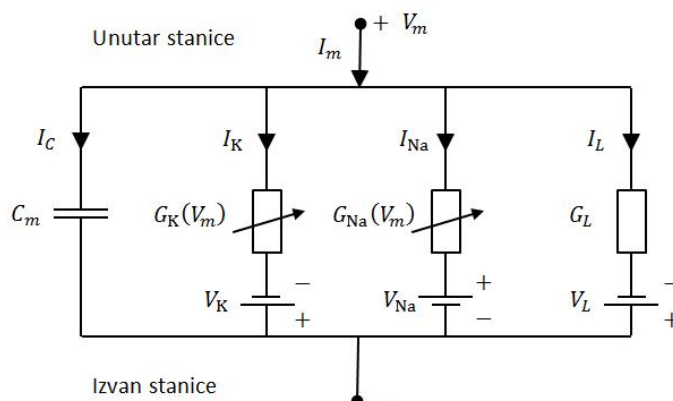
Neke stanice, među kojima i stanice živčanog i mišićnog tkiva, su električki pobudljive (Weiss 1996, Svez 2). Takve stanice imaju velik broj posebnih membranskih proteina s funkcijom naponski upravljanih ionskih kanala. Površinska gustoća kanala može biti reda veličine stotina po kvadratnom mikrometru membrane. Pri naponu mirovanja upravljani kanali su zatvoreni. Propusnost kanala naglo poraste kad se membrana depolarizira preko nekog praga. Ionske struje koje se pritom pokreće uzrokuju lokalni poremećaj napona membrane u okolini kanala što dalje utječe na propusnost susjednih kanala. Uz odgovarajuću pobudu, naponski upravljano otvaranje kanala za natrij i kalij može dovesti do pojave okidanja akcijskog potencijala kao na Slici•4(a).

Električna svojstva membrane mogu se dobro modelirati ekvivalentnim elektroničkim sklopovima tako da se ionske struje zamijene strujama elektrona kroz standardne elektroničke elemente. Na Slici•4(b) prikazan je model (Hodgkin i Huxley 1952) koji uključuje najvažnije procese poznate iz mikroskopske teorije. Mali element površine membrane električki djeluje kao kapacitet C_m u paralelnom spoju s doprinosima pojedinih mehanizama transporta. Svaki ionski kanal zamijenjen je serijskim spojem vodljivosti i

(a)



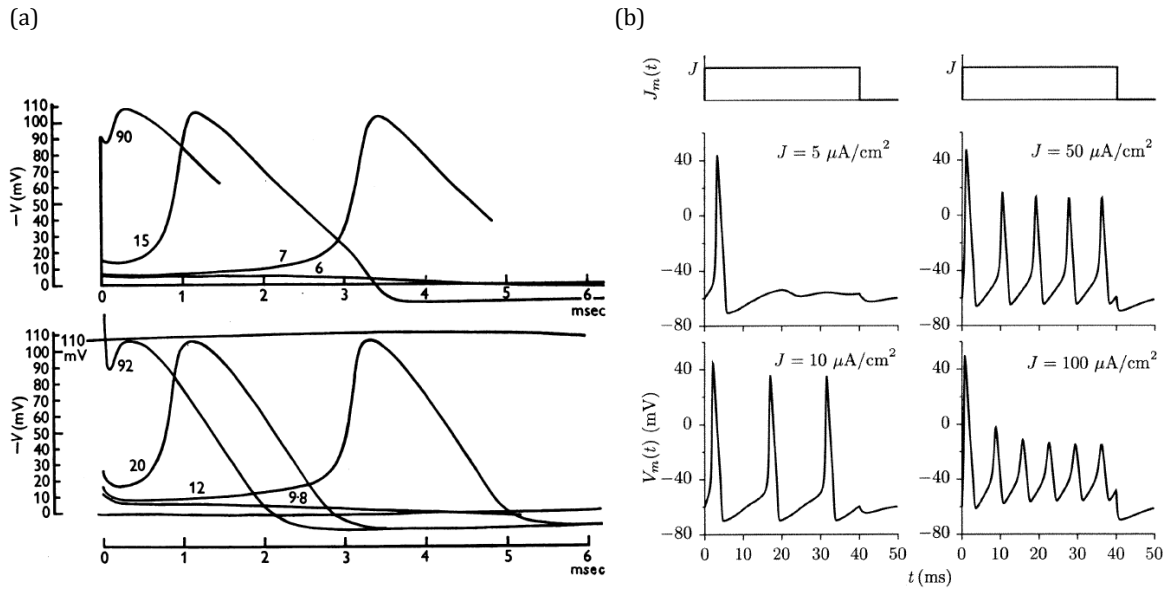
(b)



Slika•4. (a) Oscilogram iz 1939. godine jednog od prvih intracelularnih mjerenja akcijskog potencijala, staklenom kapilarnom mikroelektrodom na divovskom aksonu lignje *Loligo forbesii*. Naponska skala je u milivoltima, s nulom u ekstracelularnoj otopini. Frekvencija vremenskog markera na horizontalnoj osi je 500 Hz. Prilagođeno iz (Hodgkin i Huxley 1945). (b) Hodgkin-Huxley model malog elementa membrane električki pobudljive stanice. Izvori su ucrtani tako da pokazuju polaritet Nernstovih potencijala.

naponskog izvora na Nernstovom potencijalu. Vodljivosti $G_i(V_m)$ naponski upravljanih kanala za kalij i natrij su funkcije napona membrane. Zadnja grana sklopa koja se naziva curenje je Thevéninov ekvivalent svih ostalih doprinosa vodljivosti što može obuhvaćati difuziju ostalih vrsta iona i ionske pumpe. U stabilnom stanju, kad je ukupna struja jednaka nuli, V_m je jednak naponu mirovanja i sklop je ekvivalentan jednadžbi (3), pod uvjetom da su uključeni isti doprinosi u sklopu i jednadžbi. Vrijednosti vodljivosti G_i odgovaraju koeficijentima propusnosti membrane P_i . Naponske karakteristike $G_i(V_m)$ mogu se odrediti mjerenjem I_m na izoliranoj stanici, pomoću spone (njemački: *Klemme*) kojom se V_m prisilno održava konstantan tako da nema struje kroz kondenzator. Doprinosi struja pojedinih kanala mogu se razlučiti blokiranjem kemijskim inhibitorima ili pomoću posebnih mikroelektroda. Detalji fizikalnih procesa u kojima membranski proteini određuju propusnosti $P_i(V_m)$ ne moraju biti poznati, već se u model unose empirijski podaci.

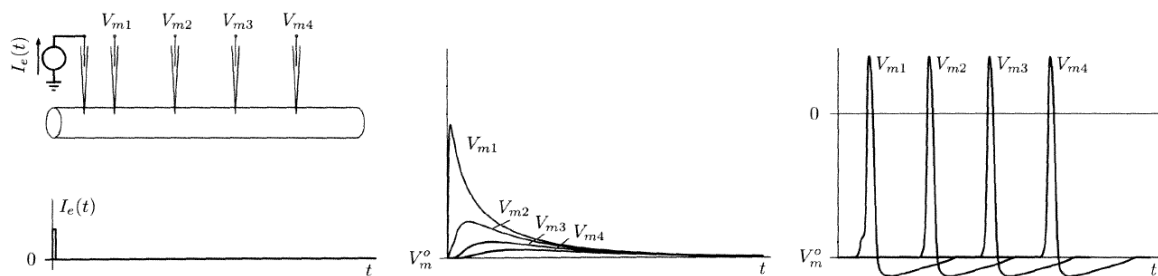
Pomoću ekvivalentnog sklopa može se numeričkim postupcima simulirati dinamika sustava. Model izvrsno reproducira pojave poznate iz eksperimentalnih opažanja. Kao što se može vidjeti na Slici•5(a), moguće su dvije vrste odgovora na kratku električnu pobudu. Za pobudu u smjeru jače polarizacije membrane, kao i za pobudu u smjeru depolarizacije ispod određenog naponskog praga, ne otvaraju se naponski upravljani kanali i Hodgkin-Huxley ekvivalent se svodi na pasivni RC-sklop. Nastaje takozvani stupnjevani potencijal koji odgovara intenzitetu i predznaku pobude, a po prestanku pobude eksponencijalno trne prema početnom naponu mirovanja. Za depolarizirajuće pobude iznad praga dolazi do brze dodatne depolarizacije pa zatim repolarizacije membrane, odnosno pojave akcijskog potencijala. Okidanje akcijskog potencijala je diskretan događaj. Ispod praga pobude se ne događa, a kad se dogodi uvijek ima punu amplitudu. S jačom pobudom impuls se odvija brže. Akcijski potencijal nastaje uslijed otvaranja naponski upravljanih kanala i posljedičnih difuznih ionskih struja. Vodljivost membrane za natrij poraste brže nego vodljivost za kalij i zatim se brzo vrati na početnu vrijednost, dok vodljivost za kalij poraste kasnije i zadržava se dulje. Kako je, zbog razlika u koncentracijama, struja Na^+ u smjeru stanice, a struja K^+ iz stanice prema van, rezultat takvog otvaranja i zatvaranja kanala je karakterističan naponski impuls amplitude oko 100 mV i trajanja reda veličine 1 ms.



Slika•5. (a) Usporedba simuliranih (gornji dijagram) i izmjerenih (donji dijagram) naponskih odgovora aksona lignje na kratke depolarizirajuće strujne pobude različitih intenziteta, pri 6°C. Naponska skala je u milivoltima s nulom u potencijalu mirovanja. Brojevi uz krivulje približno odgovaraju naponu pobude. Za pobude ispod praga od oko 7 mV u simuliranim i oko 10 mV u empirijskim podacima potencijal trne, a za pobude iznad praga okida se akcijski potencijal. Preuzeto iz (Hodgkin i Huxley 1952). (b) Simulirani naponski odgovori na dugotrajne strujne pobude različitih intenziteta, iznad praga okidanja. Prilagođeno iz (Weiss 1996, Svez 2).

Kod dugotrajnih i opetovanih pobuda prag okidanja nije konstantan već ovisi o snazi i trajanju pobude te o povijesti ranijeg pobuđivanja. Tako se pri brzom uzastopnom okidanju akcijskog potencijala uočava nagli porast praga sa smanjenjem vremenskog intervala između impulsa. Pojava se može nazvati odupiranje (engleski: *refractoriness*) i u tipičnoj neuronskoj stanici ograničava minimalni period između impulsa na oko 5 – 10 ms, odnosno maksimalnu frekvenciju impulsa na oko 100 – 200 Hz. Time je određena i frekvencija uzimanja mjernih podataka potrebna za postizanje idealne vremenske rezolucije u elektrofiziološkim mjerenjima. Model ispravno predviđa i brojna druga svojstva membranskih potencijala. Primjerice, pri dugotrajnoj i dovoljno jakoj pobudi dolazi do opetovanog okidanja s frekvencijom koja raste s jačinom pobude, kao što je prikazano na Slici•5(b).

Slika•6 ilustrira prostorno širenje obje vrste potencijala. Kod stupnjevanog potencijala ne otvaraju se upravljeni kanali i lokalna promjena potencijala pada s udaljenošću zbog pasivne difuzije. U slučaju akcijskog potencijala napon pobude se aktivno



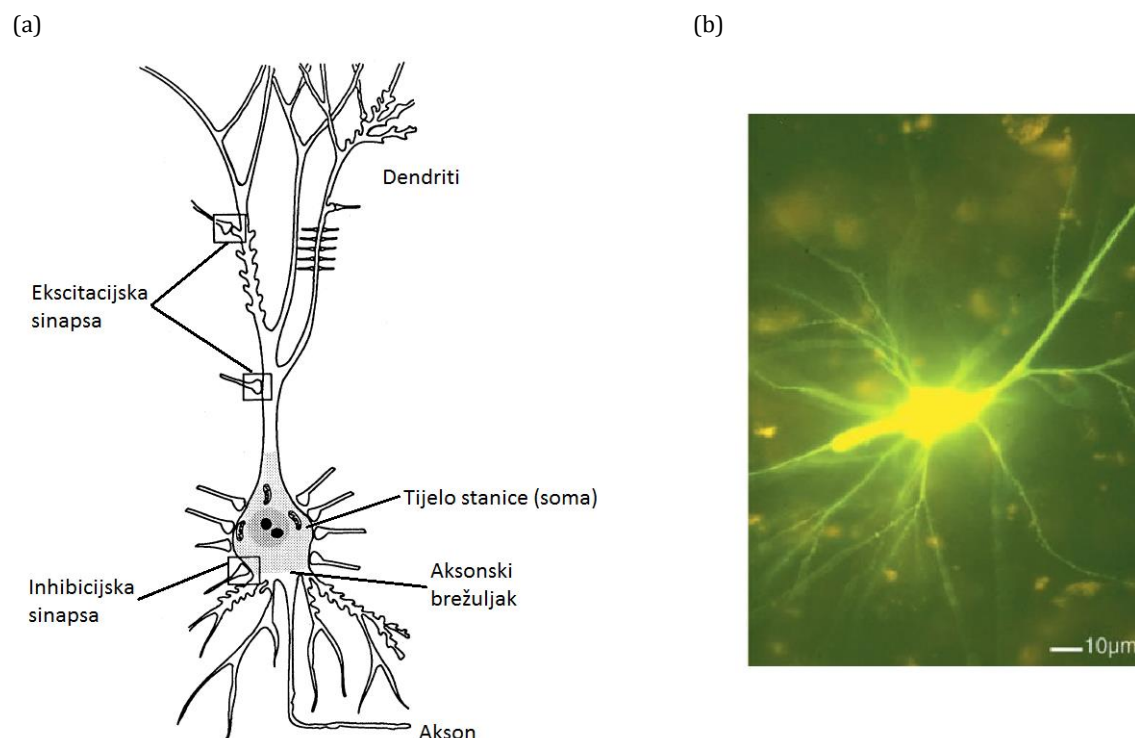
Slika•6. Stupnjevani i akcijski potencijal izmjeren u više točaka duž stanične membrane nakon kratke pobude strujom elektrona. Stupnjevani potencijal (dijagram u sredini) pada s udaljenošću, dok kod akcijskog potencijala (dijagram desno) dolazi do pojačanja i propagacije signala. Prilagođeno iz (Weiss 1996, Svez 2).

pojačava što dalje uzrokuje otvaranje kanala i okidanje akcijskog potencijala na susjednom elementu membrane. Na svakom elementu membrane proces akcijskog potencijala se odvija u cijelosti i signal se propagira bez degradacije. Tipična brzina propagacije je oko 10 m/s.

Električki pobudljive stanice pružaju neobičnu platformu za prijenos impulsno kodiranog signala u frekvencijskom području do nekoliko stotina herca. Brzine prijenosa su relativno male što je posljedica fizikalnog procesa na kojem se pojava temelji, a on je u osnovi difuzijski. Nosioce naboja s masom četiri reda veličine većom od mase elektrona pokreće termičko gibanje, a električni potencijal na membrani nastaje kao reakcija koja zaustavlja i posredno, upravljajući kanalima, sinkronizira difuzijske tokove. Načelno isti elektrodifuzijski mehanizam s upravljanim membranskim proteinima može raditi u širokom rasponu temperatura, koncentracija tvari i drugih fizikalnih uvjeta. Nalazimo ga u vrlo različitim živim bićima, stanicama različitih funkcija, čak i u nekim prokariotskim stanicama.

2. NEURON

Najrazvijenije električki pobudljive stanice su neuroni. Ljudske neuronske stanice različitih tipova i funkcija su međusobno povezane u jedinstvenu signalnu mrežu čiji je najveći dio i upravljačko središte mozak (Kandel, Nerve Cells and Behavior 2000). Od posebnog su interesa piramidalni kortikalni neuroni koji obavljaju prikupljanje informacija sa senzora, upravljanje motorikom i kognitivne funkcije, a zbog svog položaja na samoj površini mozga te guste međusobne umreženosti i sinkronizirane aktivnosti proizvode mjerljiva elektromagnetska polja (Hämäläinen, Hari i Ilmoniemi, i dr. 1993). Građa piramidalne neuronske stanice je ilustrirana na Slici•7. Neuron se sastoji od some ili tijela stanice,



Slika•7. (a) Struktura piramidalnog neurona. Promjer aksona i dendrita je oko jednog mikrometra, akson je dugačak do nekoliko centimetara (kod nekih tipova neurona može biti reda metra), a stablo dendrita do jednog milimetra. Prilagođeno iz (Hämäläinen, Hari i Ilmoniemi, i dr. 1993). (b) Fotomikrograf fluorescentnom mikroskopijom piramidalnog neurona ljudskog korteksa. Preuzeto iz (Annese i Toga 2002).

izduljenog i razgranatog stabla dendrita kojima se podražaj prima i dovodi do tijela stanice te izrazito dugačkog aksona kojim se impulsi odvođe prema drugim stanicama, a koji završava čuperkom presinaptičkih terminala. Presinaptički terminali povezuju se s dendritima ili somom drugih neurona preko sinapsi. Prosječan piramidalni kortikalni neuron ostvaruje do 10^4 ulaznih i 10^2 izlaznih sinapsi.

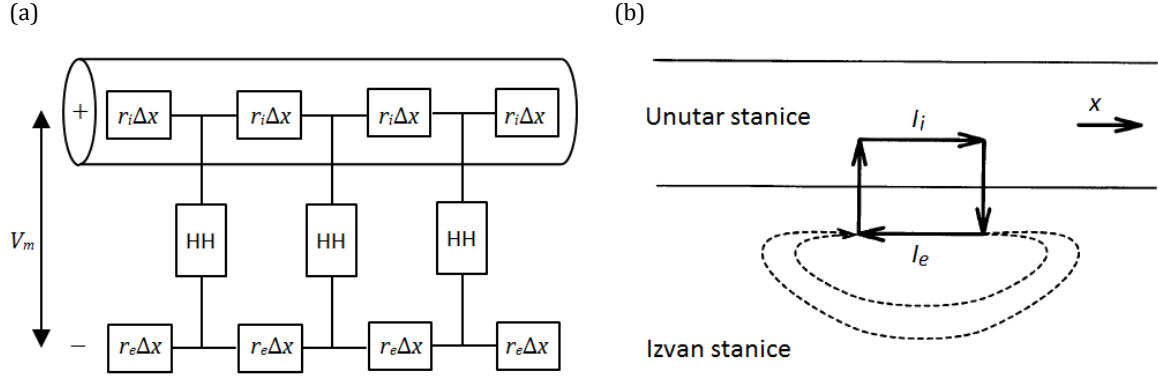
KEMIJSKA SINAPSA

Na sinaptičkom mjestu, aksonski terminal presinaptičkog neurona približava se postsinaptičkom neuronu tvoreći sinaptički procijep širine 20-40 nm (Kandel i Siegelbaum 2000). Aksonski terminali imaju naponski upravljane kanale za Ca^{2+} koji se otvaraju kad naponski impuls stigne aksonom. Ulaz kalcija u stanicu potiče proces egzocitoze kojim presinaptički terminal otpušta u procijep posebne molekule, neurotransmitere. Za razliku od mehanizama transporta kroz poroznu membranu, egzocitozom se lokalno mijenja oblik membrane. Transmiteri se nalaze u sinaptičkim mjehurićima, organelima s vlastitom membranom. Mjehurić se približi membrani stanice, na mjestu dodira se obje membrane otvore i spoje u jednu i sadržaj mjehurića izađe iz stanice. Odmah po ispuštanju transmittera mjehurić se u procesu endocitoze ponovo zatvara, odvaja od membrane i vraća u stanicu. Cijeli proces otpuštanja transmittera traje oko 1 μs . Neurotransmiteri difuzijom prolaze kroz sinaptički procijep i na postsinaptičkom neuronu djeluju na druge molekule, neuroreceptore, koji kemijski, preko liganada, upravljaju ionskim kanalima. Otvaranjem kanala pokreću se ionske struje što djeluje kao pobuda za novi membranski potencijal na postsinaptičkom neuronu. Ovisno o tipu neuroreceptora na određenom postsinaptičkom mjestu, sinapsa može biti ekscitacijska, u smjeru depolarizacije, ili inhibicijska, u smjeru hiperpolarizacije membrane. Ekscitacijska sinapsa otvara kanale za Na^+ , a inhibicijska za Cl^- . Iako se njome prenose signali, sama sinaptička veza je biokemijski proces koji ne uključuje nosioce naboja i ne proizvodi značajna elektromagnetska polja.

ELEKTRIČNA AKTIVNOST NEURONA

Neuronski izvori elektromagnetskih polja su akcijski potencijal (AP) kojim signal stiže do sinapse te postsinaptički potencijal (PSP). Postsinaptička pobuda ima amplitudu oko 10 mV, što je ispod praga okidanja AP, tako da PSP ima karakter stupnjevanog potencijala. PSP ima doseg do 1 mm, što je približno duljini stabla dendrita, i trajanje od oko 20 ms. Svaki PSP duž stabla dendrita i some pokreće se neovisno, kemijski upravljanom injekcijom nosioca naboja u stanicu, pa se doprinosi potencijala od svih sinapsi zbrajaju, odnosno za inhibicijske sinapse oduzimaju. Kad potencijal na aksonskom brežuljku pri korijenu aksona postigne prag od oko -40 mV, okida se AP koji se propagira duž aksona. Frekvencija okidanja AP je funkcija velikog broja ekscitacijskih i inhibicijskih ulaznih signala, položaja sinaptičkih mjesta i drugih varijabli. Kod nekih tipova neurona, u određenim uvjetima, AP može nastati i na dendritima (Spruston 2008).

Za opis propagacije potencijala duž dendrita i aksona prikladan je model vodljive jezgre (*Core Conductor Model*) skiciran na Slici 8(a). Dugački, tanki cilindar citoplazme polumjera a odvojen je od izvanstanične otopine membranom vodljivom samo u okomitom smjeru. Unutarstanični i izvanstanični vodič imaju otpore po jedinici duljine r_i i r_e . Zbog aksijalne simetrije sve struje i potencijali su funkcije samo položaja x . Na osnovu modela



Slika•8. (a) Model vodljive jezgre. Cilindar predstavlja vlaknasti dio neuronske stanice. Mali prstenasti element membrane zamijenjen je ekvivalentnim sklopom, u ovom slučaju Hodgkin-Huxley ekvivalentom. (b) Transmembranske i aksijalne struje u modelu vodljive jezgre, u aproksimaciji velikog izvanstaničnog volumena.

vodljive jezgre i Kichhoffovih pravila izvode se takozvane kablovske jednadžbe za struje i napone (Plonsey i Barr 2007). Slika•8(b) prikazuje transmembranske i aksijalne struje u aproksimaciji velikog izvanstaničnog volumena, gdje izvanstanične struje mogu zatvarati strujni krug u širokim petljama. Zbog toga je efektivni otpor po jedinici duljine r_e izvan stanice mali i ne doprinosi promjeni napona membrane V_m u smjeru x pa vrijedi:

$$I_i = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_m}{\partial x} \quad (4)$$

STRUJNI DIPOL

Kako PSP potpuno trne na udaljenosti reda veličine 0,1 mm, promatrano s udaljenosti od nekoliko centimetara to izgleda kao vrlo bliski izvor i ponor struje, takozvani strujni dipol, orijentiran u smjeru duž dendrita. Za mali Δx i uz definiciju $Q = I_i \Delta x$ iz izraza (4) slijedi:

$$Q = a^2 \pi \sigma_i \Delta V_m \quad (5)$$

gdje je a polumjer dendrita, a σ_i je vodljivost unutar stanice. Q se, prema analogiji s elektrostatikom (Jackson 1962), naziva strujni dipolni moment. Magnetsko polje strujnog dipola istog je oblika kao električno polje električnog dipola, dakle opada s kvadratom udaljenosti.

Za razliku od PSP koji samo trne, AP se propagira pa promatran iz udaljenosti izgleda kao putujuća depolarizacijska fronta i brzo iza nje repolarizacijska fronta, odnosno dva bliska strujna dipola suprotne orijentacije. To je strujni kvadrupol, čije polje opada s trećom potencijom udaljenosti. Sa svakim AP dolazi tipično oko 10^3 PSP-a koji su ga izazvali, a uz to je PSP i znatno dugotrajniji događaj od AP, pa se polja PSP-a s različitih sinapsi vremenski preklapaju i sumiraju. Zbog toga polja neuronskih izvora dolaze uglavnom od sinaptičke aktivnosti. Uvrštavanjem približnih vrijednosti $a = 1 \mu\text{m}$, $\sigma_i = 1 \Omega^{-1}\text{m}^{-1}$ i $V_m = 10 \text{ mV}$ u jednadžbu (5) izlazi da jedan PSP nosi strujni dipolni moment iznosa

$$Q \approx 20 \text{ fAm} \quad (6)$$

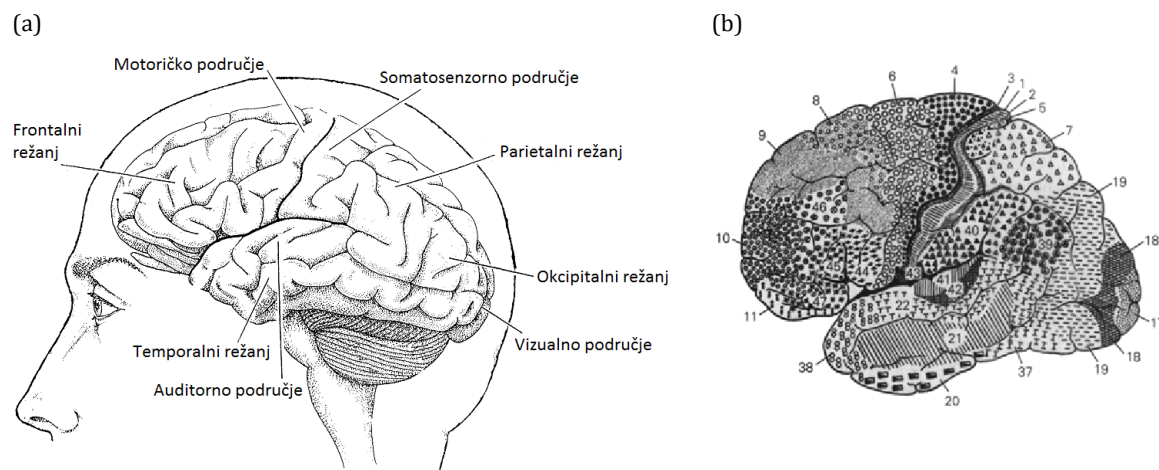
3. MOZAK

Anatomski se mozak sastoji od dvije hemisfere razdvojene glavnom longitudinalnom brazdom. Svaka hemisfera podijeljena je u četiri režnja: frontalni, parietalni, temporalni i okcipitalni, kao što je prikazano na Slici•9(a). Citološki je mozak građen u najvećem dijelu od neurona i glijalnih stanica (Amaral 2000). Većinu sastava čine glijalne stanice, čija je uloga nošenje strukture, održavanje ionskih koncentracija i transport tvari između krvnih žila i živaca. Posebna vrsta glijalnih stanica, oligodendrociti, obujmljuju neke neurone, čineći takozvanu mijelinsku ovojnicu, koja služi kao izolator te pojačava i ubrzava prijenos signala duž neurona. Mijelinska ovojnica je karakteristične bijele boje pa se mijelinizirano živčano tkivo naziva bijela tvar. Bijela tvar uglavnom prevladava u dubljim dijelovima mozga. Nemijelinizirani neuroni tvore takozvanu sivu tvar, raspoređenu pretežno u površinskom dijelu mozga u strukturi koja se naziva moždana kora ili korteks. Budući da siva tvar nije električki izolirana, a nalazi se na površini mozga, glavni je izvor MEG i EEG signala.

U opuštenom stanju, kad nema senzornih podražaja, odvija se spontana ritmička aktivnost mozga s taktom frekvencije 8 – 12 Hz, koja se naziva alfa ritam. U nekim fazama sna, određenim stanjima svijesti, kao i u nekim patološkim stanjima, javljaju se ritmička aktivnost i na drugim frekvencijama. Spontana aktivnost je rezultat sinkronizirane aktivnosti velikog broja neurona u cijelom mozgu i proizvodi elektromagnetska polja koja je relativno lako zabilježiti EEG i MEG tehnikama. Mjerenje spontane aktivnosti mozga ima veliku važnost u dijagnostici određenih bolesti. Za razliku od spontane aktivnosti, stimulirana ili evocirana aktivnost je rezultat aktivnosti manjeg područja mozga specijaliziranog za obavljanje određene funkcije, potaknuta senzornim podražajem, takozvanim stimulusom, ili kognitivnim zadatkom.

MOŽDANA KORA

Površina mozga presvučena je naboranom korom ili korteksom, slojem debljine oko 3 mm, građenim od neuronskih stanica orijentiranih pretežno okomito na kortikalnu plohu ukupne površine oko 0,25 m². Utor i brazde u kortikalnoj plohi nazivaju se *sulci*, a ispupčenja ili vijuge *gyri*. Pojedina područja korteksa razlikuju se, između ostalog, i po svojoj citološkoj strukturi. To su takozvana Brodmannova područja označena na Slici•9(b).



Slika•9. (a) Režnjevi i najvažnija funkcionalna područja mozga. (b) Brodmannova citoarhitektonska područja.

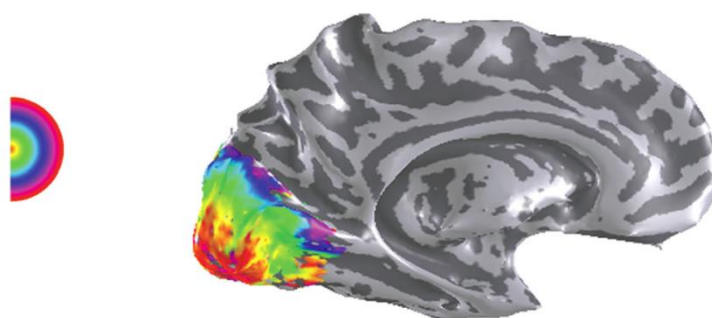
FUNKCIONALNA PODRUČJA

Pojedini dijelovi korteksa specijalizirani su za razne funkcije. Po značaju, kao i po veličini, ističu se vizualno, auditorno, somatosenzorno i motoričko područje, kao što je označeno na Slici•9(a). Funkcije lijeve, odnosno desne strane tijela mapirane su na suprotnu, kontralateralnu, hemisferu. Od posebne je važnosti, kako za sam život tako i za znanost, vidno područje. Slika•10 prikazuje funkcionalne mape vidnog područja korteksa izrađene *Functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI) tehnikom.



Slika•10. Funkcionalna područja vizualnog korteksa za desno vidno polje, mapirana fMRI mjerenjima, prikazana su s unutarnje strane (lijevo) i vanjske strane (desno) lijeve hemisfere, na izgladenoj površini korteksa. Primarno vidno područje ima oznaku V1. Prilagođeno iz (Wandell, Brewer i Dougherty 2005).

Neki dijelovi vizualnog područja, a posebno primarno vidno područje V1, imaju retinotopsku organizaciju što znači da postoji geometrijsko mapiranje točaka retine oka na točke korteksa (Daniel i Whitteridge 1961, Duncan i Boynton 2003, Engel, Glover i Wandell 1997, Perry, i dr. 2011, Slotnick, i dr. 2001). Posljedično, porastom dimenzije vizualnog podražaja raste površina područja kortikalne aktivnosti. Slika•11 prikazuje retinotopsku mapu primarnog vidnog područja za stimulus rastuće veličine u desnom vidnom polju.



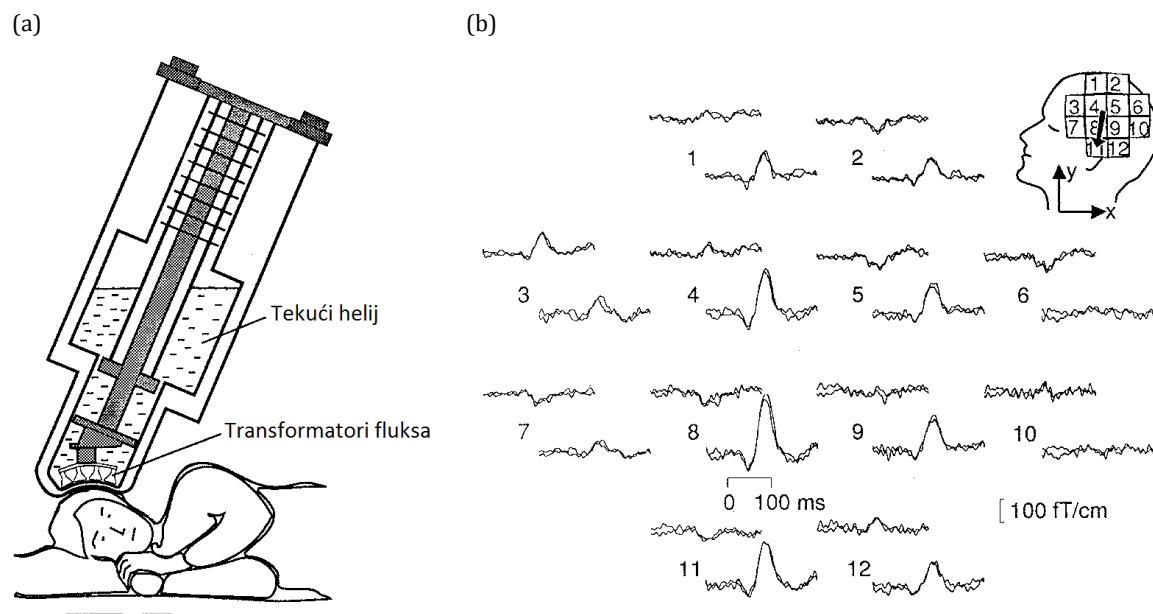
Slika•11. Stimulus rastuće veličine u desnom vidnom polju (lijevo) i mapa rastućeg područja aktivnosti (desno) prikazana na unutarnjoj strani izgladene plohe lijeve hemisfere. Kut koji stimulus zatvara u vidnom polju varira u rasponu od 0° do 20°. Prilagođeno iz (Wandell, Brewer i Dougherty 2005).

B. OSNOVE MAGNETOENCEFALOGRAFIJE

MEG, kao i srodne tehnike, MCG (magnetokardiografija) i MMG (magnetomiografija), bazira se na mjerenju magnetskih posljedica bioloških procesa. MEG-om se mjeri magnetsko polje u mreži točaka ravnomjerno raspoređenih pri površini glave. Na osnovu tih mjerenja, rješavanjem inverznog problema, izračunavaju se parametri izvora odgovornih za takvu distribuciju polja (Hämäläinen, Hari i Ilmoniemi, i dr. 1993, Baillet, Mosher i Leahy 2001, Hämäläinen i Hari 2002). Na Slici•12 ilustriran je princip MEG mjerenja. Mjerena polja su ekstremno mala, reda veličine 10 fT, pa se za detekciju koriste vrlo osjetljivi supravodljivi magnetometri koji moraju biti hlađeni u tekućem heliju. Tipični iznos momenta strujnog dipola potrebnog za objašnjenje izmjerenih polja stimulirane aktivnosti je reda veličine 10 nAm. Usporedba s izrazom (6) govori da se radi o sinkroniziranoj aktivnosti oko milion sinapsi. Kako kvadratni milimetar korteksa sadrži oko 10^5 piramidalnih neurona, a na svaki neuron dolazi oko 10^4 sinapsi, simultana aktivacija već svake tisućite sinapse u 1 mm^2 korteksa dovoljna je da proizvede površinsku gustoću dipolnog momenta od 10 nAm/mm^2 , odnosno mjerljiv signal.

1. STRUJNI DIPOL U VODLJIVOM MEDIJU

Pobuđeni neuroni su izvori struje koje možemo zamisliti kao baterije vrlo malih dimenzija smještene u vodljivom mediju. Takva elektromagnetska situacija je specifična za biološke sustave i ne sreće se u drugim područjima fizike. Iz tog razloga morali su biti razvijeni posebni teorijski koncepti i modeli bioelektromagnetizma (Malmivuo i Plonsey 1995, Plonsey i Barr 2007).



Slika•12.(a) Detektiranje cerebralnih magnetskih polja. Ispitanik leži na nemagnetičnoj podlozi. Dno Dewarove posude sa supravodljivim magnetometrima spušta se čim bliže glavi. (b) Vremenska funkcija gradijenta magnetskog polja u dva ortogonalna smjera, u 12 mjernih točaka. Mjerenja su zabilježena nakon zvučne stimulacije u trenutku $t = 0$. Strelica na skici glave predstavlja položaj i orijentaciju ekvivalentnog strujnog dipola određenog inverznim računom. Prilagođeno iz (Hämäläinen, Hari i Ilmoniemi, i dr. 1993).

Budući da strujni dipol nije zatvoren strujni krug, kad ne bi bilo drugih struja unutar volumena mozga dolazilo bi do beskonačnog nakupljanja naboja s jedne strane plohe korteksa. Princip očuvanja naboja, odnosno kontinuiteta toka, koji je implicitno ugrađen i u Maxwellove jednadžbe elektromagnetizma, zahtijeva da strujni krug bude zatvoren. Struje koje zatvaraju petlju pokreće električno polje inducirano promjenom magnetskog polja uslijed struje izvora. U biomagnetizmu je za gustoću struje izvora uobičajen naziv primarna struja, $\mathbf{J}^P$, a inducirane struje koje zatvaraju krug se nazivaju volumne struje, $\mathbf{J}^V$. Ukupna gustoća struje u točki $\mathbf{r}$ je

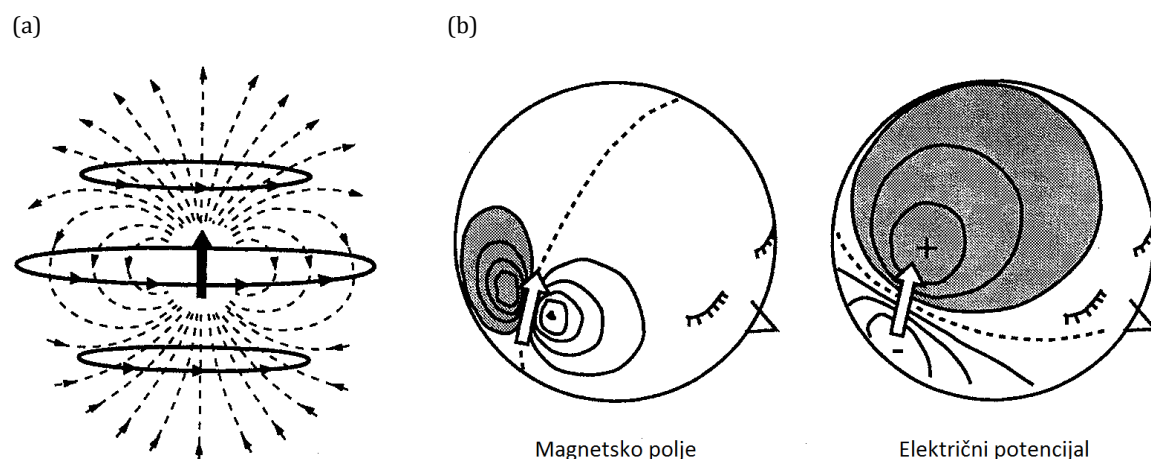
$$\mathbf{J}(\mathbf{r}) = \mathbf{J}^P(\mathbf{r}) + \mathbf{J}^V(\mathbf{r}) = \mathbf{J}^P(\mathbf{r}) + \sigma(\mathbf{r})\mathbf{E}(\mathbf{r}) \quad (7)$$

gdje je σ vodljivost tkiva. Primarna struja koncentrirana u točki $\mathbf{r}_Q$ može se predstaviti pomoću Diracove delta funkcije.

$$\mathbf{J}^P(\mathbf{r}) = \mathbf{Q}\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_Q) \quad (8)$$

$\mathbf{Q}$ je vektor strujnog dipolnog momenta ili, jednostavno, strujni dipol. Na Slici•13 prikazan je strujni dipol u vodljivom mediju te magnetsko polje i električni potencijal na površini sfernog vodiča. Polaritet električnog potencijala određen je smjerom volumnih struja te mijenja predznak ovisno je li primarna struja u porastu ili u padu. To se može objasniti kroz koncept vrtložnih struja (engleski: *eddy currents*) (Feynman, Leighton i Sands 1964, 16-3). Kao posljedica primarne struje, prema Amperovom zakonu, nastaje polje magnetske indukcije. Promjena polja inducira u vodiču vrtložne struje. Prema Lentzovom pravilu, smjer vrtložnih struja je takav da se opiru promjeni magnetskog fluksa kroz vodič koju izaziva porast primarne struje. Kad aktivnost izvora, odnosno iznos primarne struje prođe maksimum i počne padati, vrtložne struje obrću smjer jer se tada opiru smanjenju fluksa, a električni potencijal mijenja polaritet.

Sve struje, i $\mathbf{J}^P$ i $\mathbf{J}^V$, stvaraju magnetsko polje. U sfernom vodiču dio polja koji dolazi od $\mathbf{J}^V$ se pokrati pa mjerenjem polja posredno doznajemo o $\mathbf{J}^P$. Najjednostavniji način za rekonstrukciju izvora je grafička metoda. Položaj dipola je ispod polovišta linije, duljine Δ , koja spaja polove u konturama magnetskog polja, a orijentacija mu je okomita na tu liniju.



Slika•13. (a) Strujni dipol (debela strelica) u homogenom i izotropnom vodljivom mediju. Punim crtama označene su silnice magnetskog polja, a isprekidanim crtama primjeri induciranih volumnih struja. (b) Magnetsko polje i električni potencijal strujnog dipola (bijela strelica) smještenog tangencijalno ispod površine sfernog vodiča. Iz izmjerenog magnetskog polja (MEG) i električnog potencijala (EEG) rekonstruira se položaj, orijentacija i magnituda dipola. Prilagođeno iz (Hämäläinen, Hari i Ilmoniemi, i dr. 1993).

Dipol se nalazi na dubini $d = \Delta/\sqrt{2}$. Grafička metoda lokalizacije izvora primjenjiva je samo u slučaju jednog izvora.

2. MEG MJERENJA

Eksperiment u magnetoencefalografiji povezan je s nizom teškoća koje uglavnom dolaze zbog niskog omjera signala i šuma pri mjerenju ekstremno slabih magnetskih polja, zbog čega je mjerna instrumentacija vrlo komplicirana. Drugi značajan izazov za analizu predstavljaju individualne razlike među ispitanicima. Neponovljivost svakog događaja cerebralne aktivnosti postavlja dodatne zahtjeve pri dizajnu eksperimenta i obradi podataka.

VARIJABLE EKSPERIMENTA I MJERNE VELIČINE

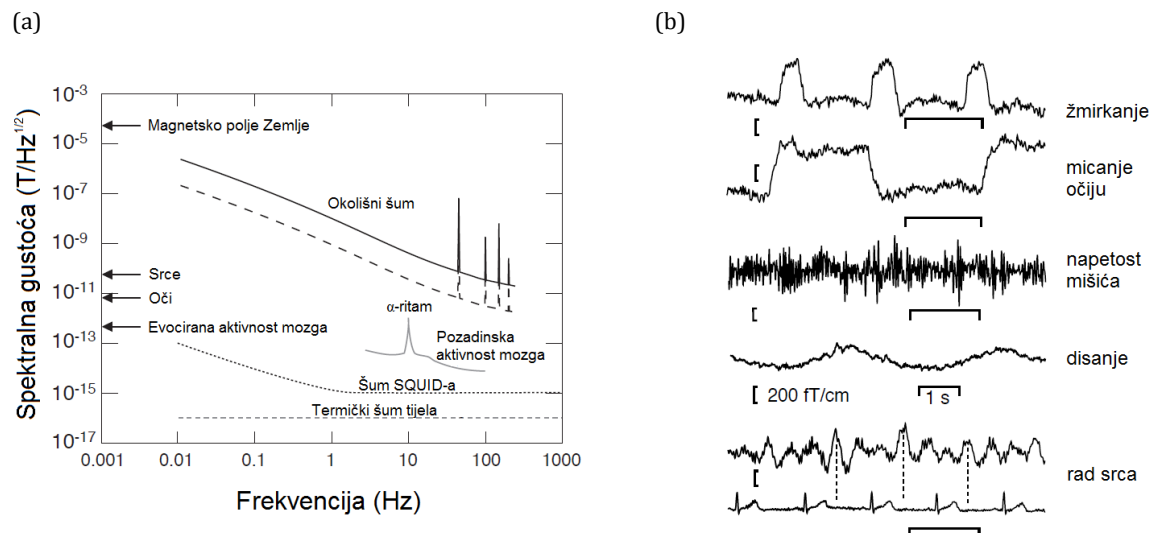
Cerebralna aktivnost ispitanika potaknuta je ciljanom stimulacijom pomoću posebno dizajniranih stimulusa i/ili kognitivnih zadataka. Podražaji mogu biti vizualni, auditorni, somatosenzorni i slično te se mogu kombinirati s kognitivnim i motoričkim zadacima. Na primjer, ispitaniku se prezentiraju vizualni stimulusi raznih vrsta, a od njega se traži da prepozna određeni uzorak i reagira pritiskom na tipku. U dijagnostičkim primjenama, aktivnost je uzrokovana određenim patološkim stanjem. Položaji, orijentacije i tipovi senzora su također varijabilni te je potrebno zabilježiti podatke o njihovoj konfiguraciji. Budući da je anatomija svakog ispitanika drugačija, a MEG podaci se u obradi kombiniraju s anatomskim podacima dobivenim drugim tehnikama, važno je uskladiti koordinatne sustave što se postiže označavanjem tri standardne fiducijalne točke na površini glave.

Mjeri se iznos i gradijent magnetskog polja, obično u dva ortogonalna smjera. Često se uz MEG mjerenja simultano mjeri i električni potencijal na koži glave EEG tehnikom. Također je potrebno mjeriti vrijeme i uskladiti ishodište vremenske osi mjerenja s vremenom primjene stimulusa. U obradi se MEG podaci superponiraju na anatomske podatke i pokušavaju se dovesti u vezu s varijablama stimulacije.

SIGNAL / ŠUM

Na Slici•14(a) prikazan je nivo signala moždane aktivnosti u usporedbi s raznim smetnjama iz okoliša i drugim biološkim signalima iz ljudskog tijela. Budući da su smetnje iz okoliša i do nekoliko redova veličine jače od mjerenih signala, neophodno ih je smanjiti na način da se eksperiment izvodi u magnetski izoliranoj prostoriji. Postoji više načina na koji se prostorija može magnetski izolirati, a uobičajeno je koristiti dva sloja aluminijske i sloj feromagnetičnog materijala. Dodatno se koriste i kompenzacijski senzori relativno udaljeni od glave tako da bilježe samo smetnju čime se onda korigira mjereni signal.

Smetnje koje dolaze iz samog tijela, prikazane na Slici•14(b), uzrokovane nesvjesnim pokretima očiju, podrhtavanjem mišića, disanjem, srčanim ritmom i slično ne mogu se isključiti na gore opisani način. Za eliminaciju takvih smetnji koriste se razne tehnike, primjerice simultano snimanje elektrookulograma, na osnovu čega se onda izbacuju kontaminirani periodi mjerenja.



Slika•14. (a) Jakost različitih ambijentalnih i bioloških signala i šumova u usporedbi sa signalima cerebralne aktivnosti. Prikazana je spektralna gustoća kao funkcija frekvencije. (b) Primjeri bioloških signala koji mogu kontaminirati MEG mjerenja. Prilagođeno iz (Hämäläinen i Hari 2002).

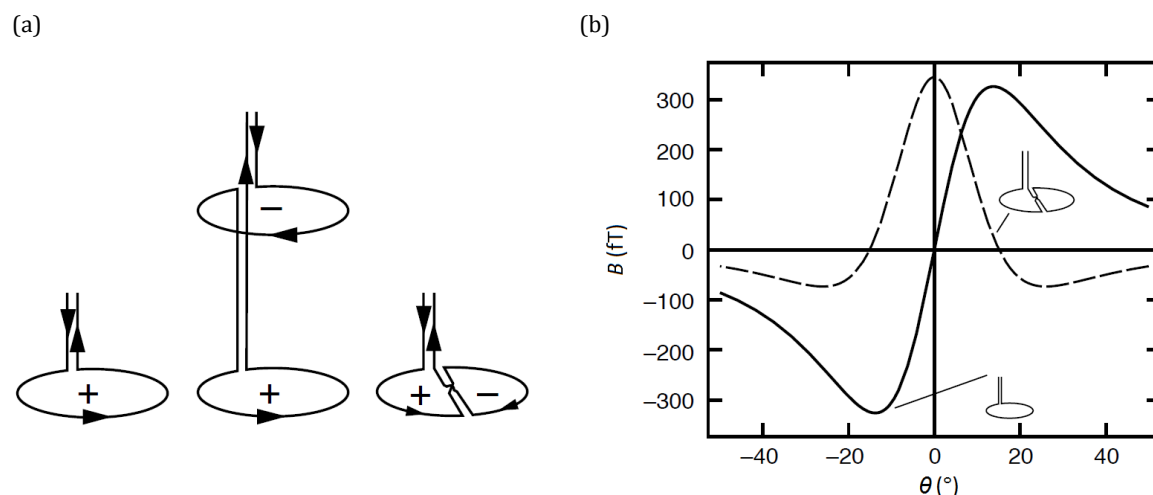
Pored nabrojanih vanjskih izvora smetnji, i sam mozak proizvodi signale koji nam nisu interesantni u MEG eksperimentu, a zasjenjuju signal stimulirane aktivnosti koji želimo izmjeriti. Jedan izvor takvih smetnji je uvijek prisutna pozadinska aktivnost zbog drugih funkcija koje mozak mora obavljati, a drugi dolazi zbog neponovljivosti odaziva na stimulaciju, koji nikad nije potpuno jednak. Zato se isti uvjeti stimulacije uvijek moraju ponavljati više puta i izmjereni odaziv usrednjiti, obično za oko stotinjak ponavljanja evociranog događaja, kako bi se nivo signala evociranog događaja istaknuo dovoljno da se može prepoznati kao odgovor na stimulaciju.

3. INSTRUMENTACIJA

Za vrijeme akvizicije podataka analogni signal se digitalizira. Frekvencija uzimanja uzoraka je najčešće 1 kHz, što je i više nego dovoljno jer elektrofiziologija stanice ograničava frekvenciju svih elektromagnetskih signala biološkog porijekla na nekoliko stotina herca. U postprocesiranju prikupljenih podataka, pomoću niskopropusnog filtra izdvojiti će se frekvencijski opseg od interesa za analizu. Time se uklanjaju smetnje na višim frekvencijama i popravljaju se omjer signala i šuma. Osim vremenske, važna je i prostorna gustoća uzorkovanja. Današnji MEG sustavi najčešće pokrivaju 102 mjerne točke s ukupno 306 senzora različitih tipova.

SENZOR

Jedini detektor koji pruža dovoljnu osjetljivost za MEG je SQUID (Fagaly 2006). SQUID je supravodljivi prsten prekinut s jednim ili dva Josephsonova spoja (Jaklevic, i dr. 1964). Napon na SQUID-u je periodička funkcija magnetskog fluksa kroz prsten, a period oscilacija se naziva kvant fluksa i iznosi $\Phi_0 = 2,07 \cdot 10^{-15}$ Wb. Da bi supravodljivi uređaj mogao funkcionirati mora biti hlađen tekućim helijem na temperaturi 4 K, što je ujedno i najveći tehnički problem u primjeni MEG-a. Magnetski signal dovodi se na SQUID preko transformatora fluksa, petlji oblikovanih tako da u određenoj točki registriraju polje, ili



Slika•15. (a) Različiti tipovi transformatora fluksa. S lijeva na desno: magnetometar, aksijalni gradiometar prvog reda i planarni gradiometar prvog reda. Plus i minus označavaju smjer fluksa, a strelice smjer struje. (b) Ilustracija jakosti signala strujnog dipola mjenog duž linije izvan sfere pomoću magnetometra (puna linija) i pomoću planarnog gradiometra (isprekidana linija). Dipol je smješten na kutu 0° . Prilagođeno iz (Hämäläinen i Hari 2002).

gradijent polja u željenom smjeru, a umanje okolni šum. Osnovni tipovi transformatora fluksa prikazani su na Slici•15(a). Različiti tipovi imaju značajno različite osjetljivosti, ovisno o geometrijskom položaju u odnosu na izvor, kao što se može vidjeti na Slici•15(b).

Iako magnetometri bazirani na SQUID-u danas nemaju pravu alternativu, radi se na razvoju optičkih magnetometara (Budker i Romalis 2007) koji imaju veliku prednost što ne moraju biti hladjeni i s kojima su već zabilježena i prva MEG mjerenja (Sander, i dr. 2012).

4. PRIMJENE

Zbog svoje odlične prostorne rezolucije reda veličine milimetra, za lokaliziranje jednostrukih izvora, odnosno centimetra, za razlučivanje višestrukih izvora (Liu, Dale i Belliveau 2002, Supek i Aine 1993, 1997) i idealne vremenske rezolucije reda veličine milisekunde MEG je nezamjenjiv u funkcionalnom oslikavanju, odnosno mapiranju mozga. Kako je MEG vrlo srodan EEG-u iste matematičke metode lokalizacije izvora primjenjive su za MEG i EEG (Michel, i dr. 2004). S druge strane, MEG i EEG su komplementarni na sličan način kako je magnetsko polje komplementarno električnom polju. Zbog toga se najbolji rezultati postižu kombiniranjem obje tehnike. Ostale tehnike koje se koriste za funkcionalno oslikavanje, a među kojima se ističe fMRI, imaju 2-3 reda veličine slabiju vremensku rezoluciju.

Osim što se koristi za istraživačke svrhe funkcionalnog mapiranja, MEG već više od dva desetljeća ima značajne i rastuće kliničke primjene gdje se koristi u dijagnostici za lociranje izvora povezanih s nekim patološkim stanjima, ponajprije epilepsijom. Najveći problem pri uvođenju MEG-a u kliničku praksu predstavlja visoka cijena zbog potrebe za hladjenjem supravodljivih elemenata te otežana mobilnost zbog potrebe za magnetski izoliranom prostorijom.

C. METODE LOKALIZACIJE IZVORA

Nakon što je izmjerena prostorno-vremenska distribucija magnetskog polje izvan glave, cilj je odrediti konfiguraciju strujnih izvora koji su za nju odgovorni. U općenitom slučaju problem nema jedinstveno rješenje. Zato se koriste dodatni fiziološki i anatomske podaci, u prvom redu anatomija korteksa, koji sužavaju skup mogućih rješenja. Postavlja se pojednostavljeni model izvora definiran konačnim skupom parametara i onda se određuju vrijednosti parametara koje najbolje opisuju izmjereno polje. Na taj način se rješavanje inverznog problema svodi na rješavanje direktnog problema (Mosher, Leahy i Lewis 1999).

1. DIREKTNI PROBLEM

U biološkom tkivu, zbog slabe vodljivosti membrane, volumne struje teku prateći staničnu strukturu. Prostorna rezolucija današnjih metoda oslikavanja ograničena je na detalje reda veličine 10^{-3} m, dok su detalji citostrukture koji određuju električna svojstva na skali 10^{-6} m. Zbog toga je moguće jedino makroskopsko tretiranje vodljivosti i ostalih električkih svojstava tkiva. Vodljivost određene vrste tkiva aproksimira se konstantnom vrijednošću σ , zanemarujući pri tome mikroskopsku nehomogenost i anizotropnost. Živčano tkivo, kao uostalom i sva biološka tvar, ne pokazuje svojstva magnetičnosti, odnosno magnetska susceptibilnost tkiva se ne razlikuje značajno od permeabilnosti praznog prostora pa se može ispustiti iz razmatranja. S druge strane, vrijednosti dielektrične funkcije $\epsilon(\omega)$ raznih vrsta tkiva od kojih je građena glava imaju značajan iznos. Za sivu i bijelu tvar vrijednost dielektrične funkcije u frekvencijskom opsegu od interesa je veća od permitivnosti vakuumu za faktor reda veličine 10^5 (Gabriel, Gabriel i Corthout 1996). Prema tome, električno polje $\mathbf{E}$ i magnetska indukcija $\mathbf{B}$ određeni su Maxwelllovim jednadžbama u dielektriku (Feynman, Leighton i Sands 1964, Pogl. 32-2):

$$\nabla \cdot \mathbf{D} = \rho \quad (9)$$

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} \quad (10)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0 \quad (11)$$

$$\nabla \times \mathbf{B} = \mu_0 \left(\mathbf{J} + \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t} \right) \quad (12)$$

gdje je $\mathbf{D}$ polje pomaka definirano kao

$$\mathbf{D} = \epsilon \mathbf{E} = \epsilon_0 \mathbf{E} + \mathbf{P} \quad (13)$$

ϵ_0 i μ_0 su električna permitivnost i magnetska permeabilnost vakuumu: $\epsilon_0 = 8,854 \cdot 10^{-12} \text{ C}^2\text{N}^{-1}\text{m}^{-2}$, $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{ TmA}^{-1}$. $\mathbf{P}$ je vektor polarizacije, a ρ i $\mathbf{J}$ su gustoća naboja i gustoća struje bez doprinosa od polarizacije, dakle $\mathbf{J}$ sadrži samo doprinose od slobodnih nosioca naboja.

KVAZISTATIČKA APROKSIMACIJA

Neuromagnetska polja su relativno sporo mijenjajuća. Brzina odvijanja električkih pojava u stanicama ograničava frekvencije na nekoliko stotina herca, a tipične frekvencije neuronskih izvora su do 100 Hz, kao što je pokazano u sekciji ELEKTRIČKA POBUDLJIVOST STANICE na

stranici 5. Doprinos Maxwellovog člana u jednadžbi (12) možemo procijeniti promatrajući oscilirajuće električno polje frekvencije f :

$$\mathbf{E} = \mathbf{E}_0 e^{i\omega t}, \quad \omega = 2\pi f \quad (14)$$

Prema jednadžbi (7), svuda osim pri samim primarnim izvorima vrijedi:

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E} \quad (15)$$

Iz (13), (14) i (15) slijedi da je omjer članova u jednadžbi (12) jednak

$$\frac{\left| \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t} \right|}{|\mathbf{J}|} = \frac{|i\omega \epsilon \mathbf{E}|}{|\sigma \mathbf{E}|} = \frac{\omega \epsilon}{\sigma} \quad (16)$$

Uz približne vrijednosti dielektrične konstante $\epsilon = 10^5 \epsilon_0$ i vodljivosti neuronskog tkiva $\sigma = 0,3 \Omega^{-1} \text{m}^{-1}$ (Gabriel, Peyman i Grant 2009) te uz $f = 100 \text{ Hz}$ vrijednost izraza (16) je $2 \cdot 10^{-3}$ pa je kapacitivni doprinos zanemariv.

Također se može pokazati da je induktivni doprinos u jednadžbi (10) zanemariv. Primjenom operatora rotacije na (10) te uvrštavanjem (12), (13) i (15) imamo

$$\begin{aligned} \nabla \times (\nabla \times \mathbf{E}) &= -\mu_0 \frac{\partial}{\partial t} \left(\mathbf{J} + \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t} \right) \\ \nabla(\nabla \cdot \mathbf{E}) - \nabla^2 \mathbf{E} &= -\mu_0 \frac{\partial}{\partial t} \left(\sigma \mathbf{E} + \epsilon \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t} \right) \\ \frac{\nabla \rho}{\epsilon} - \nabla^2 \mathbf{E} &= -\mu_0 (i\sigma \omega - \epsilon \omega^2) \mathbf{E} \end{aligned}$$

te uz aproksimaciju homogene raspodjele slobodnog naboja izlazi homogena Helmholtzova jednadžba za $\mathbf{E}$:

$$(\nabla^2 + k^2) \mathbf{E} = 0 \quad (17)$$

gdje je

$$k^2 = |-\mu_0(i\sigma\omega - \epsilon\omega^2)| = \mu_0 \sqrt{\sigma^2 \omega^2 + \epsilon^2 \omega^4} \quad (18)$$

Najjednostavnija rješenja jednadžbe (17) su valovi u prostoru: $\mathbf{E} = \mathbf{E}_0 e^{-ik \cdot \mathbf{x}}$. Uvrštavanjem prije navedenih vrijednosti u (18) dobija se karakteristična prostorna dimenzija vala $1/k = 65 \text{ m}$. Derivacija polja je najveća u područjima oko $\mathbf{E} = 0$ gdje relativna promjena amplitude preko udaljenosti Δx iznosi:

$$\frac{\Delta E}{E_0} \approx k \Delta x \quad (19)$$

Za dimenziju glave $\Delta x = 0,2 \text{ m}$ vrijednost izraza (19) je $3 \cdot 10^{-3}$, odnosno amplituda polja je gotovo konstantna.

Izrazi (16) i (19) pokazuju da je opravdano korištenje statičke aproksimacije. Ipak, treba primijetiti da utjecaj dinamičkih članova raste s frekvencijom te za $f = 500 \text{ Hz}$ kapacitivni i induktivni efekti doprinose oko 1%. U statičkoj aproksimaciji Maxwellove jednadžbe (9) i (10) postaju jednadžbe elektrostatičke u dielektriku:

$$\nabla \cdot \mathbf{E} = \frac{\rho}{\epsilon} \quad (20)$$

$$\nabla \times \mathbf{E} = 0 \quad (21)$$

dok jednadžbe (11) i (12) postaju jednadžbe magnetostatike:

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0 \quad (22)$$

$$\nabla \times \mathbf{B} = \mu_0 \mathbf{J} \quad (23)$$

To ne znači da su dinamičke pojave potpuno zanemarene već samo da se za izračun polja zadane konfiguracije izvora koriste jednadžbe elektrostatičke i magnetostatičke. Dinamičke pojave su ipak implicitno ugrađene u modele izvora. Naime, u magnetostatici ne bi mogle nastati inducirane volumne struje nego se njihovo postojanje uzima kao zadano. Zato se aproksimacija naziva kvazi-statička.

Za izračun ekstrakranijskog polja na osnovu zadane konfiguracije izvora koristi se ekvivalent Maxwellovih jednadžbi (22) i (23) u integralnoj formi, poznat kao Biot-Savartov zakon:

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \mathbf{J}(\mathbf{r}') \times \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dv' \quad (24)$$

Kako je rotacija gradijenta skalarnog polja jednaka nuli, iz (21) slijedi da se u elektrostatici može definirati električni potencijal kao $\mathbf{E} = -\nabla V$. Korištenjem te definicije i primjenom operatora divergencije na (7) imamo:

$$\nabla \cdot \mathbf{J}^P = \nabla \cdot \mathbf{J} + \nabla \cdot (\sigma \nabla V) \quad (25)$$

Budući da je divergencija rotacije jednaka nuli, iz jednadžbe (23) slijedi da je u magnetostatici $\nabla \cdot \mathbf{J} = 0$, odnosno struje mogu teći samo u zatvorenim petljama. Uvrštavanjem u (25) izlazi Poissonova jednadžba:

$$\nabla \cdot \mathbf{J}^P = \nabla \cdot (\sigma \nabla V) \quad (26)$$

Jednadžba (24) za polje magnetske indukcije $\mathbf{B}$ i jednadžba (26) za električni potencijal V definiraju direktni problem.

MODELI VODIČA

Ako je vodič podijeljen na homogene dijelove izvode se formule (Geselowitz 1967) za V i $\mathbf{B}$ koje koriste vrijednosti V na plohama koje razdvajaju pojedine odjeljke:

$$(\sigma_i + \sigma_j)V(\mathbf{r}) = 2\sigma_0 V_0(\mathbf{r}) - \frac{1}{2\pi} \sum_{ij} (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{ij}} V(\mathbf{r}') \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} \cdot d\mathbf{S}'_{ij} \quad (27)$$

$$V_0(\mathbf{r}) = -\frac{1}{4\pi\sigma_0} \int_G \mathbf{J}^P(\mathbf{r}') \cdot \nabla' \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} dv'$$

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}) = \mathbf{B}_0(\mathbf{r}) + \frac{\mu_0}{4\pi} \sum_{ij} (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{ij}} V(\mathbf{r}') \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} \times d\mathbf{S}'_{ij} \quad (28)$$

$$\mathbf{B}_0(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_G \mathbf{J}^P(\mathbf{r}') \times \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|^3} dv'$$

G označava integraciju po volumenu cijelog vodiča, a S_{ij} po plohama koje razdvajaju odjeljke. V_0 i $\mathbf{B}_0$ su potencijal i polje samo od primarne struje $\mathbf{J}^P$, σ_i su vodljivosti pojedinih odjeljaka, a $\sigma_0 = 1 \Omega^{-1} \text{m}^{-1}$ je potrebno samo da bi se dobila ispravna dimenzija fizikalne

veličine. Na formulaciji (27) i (28) bazira se *Boundary Element Method* (BEM) metoda (Fuchs, i dr. 2002) rješavanja direktnog problema u modelu vodiča realističnog oblika.

Može se pokazati da u slučaju sferno simetričnog vodiča magnetsko polje izvan glave ne ovisi o volumnim strujama. Vrijedi formula (Sarvas 1987):

$$\mathbf{B}(\mathbf{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{F\mathbf{Q} \times \mathbf{r}_Q - (\mathbf{Q} \times \mathbf{r}_Q \cdot \mathbf{r})\nabla F(\mathbf{r}, \mathbf{r}_Q)}{F(\mathbf{r}, \mathbf{r}_Q)^2} \quad (29)$$

$$F(\mathbf{r}, \mathbf{r}_Q) = a(r a + r^2 - \mathbf{r}_Q \cdot \mathbf{r})$$

$\mathbf{r}_Q$ je položaj dipola u odnosu na središte sfere. $\mathbf{a} = \mathbf{r} - \mathbf{r}_Q$ je položaj točke u kojoj računamo polje u odnosu na položaj dipola. Ako je izvor radialno orijentiran tada je $\mathbf{Q} \times \mathbf{r}_Q = 0$ i polje iščezava. To pokazuje da je MEG neosjetljiv na radialno orijentirane izvore i, posljedično, slabije osjetljiv na dublje izvore. Rezultat vrijedi i za vodič sastavljen od više homogenih dijelova, pod uvjetom da je zadovoljena sferna simetrija. Obično se koristi model s tri koncentrična odjeljka koja aproksimiraju mozak, kost i kožu.

2. INVERZNI PROBLEM

Za rješavanje inverznog problema prvo je potrebno odabrati model izvora u kojem će se tražiti najbolje rješenje. Moguća su dva načelno različita modela (Baillet, Mosher i Leahy 2001, Hämäläinen i Hari 2002). U prvom se pretpostavlja mali broj izvora za koje se traže položaji, orijentacija i intenzitet. Budući da magnetsko polje ovisi o udaljenosti kao $1/r^2$, variranje položaja vodi na rješavanje nelinearnih jednadžbi i zato se takvi modeli nazivaju nelinearni. Drugi pristup problemu je da se pretpostave svi mogući položaji i orijentacije izvora kao fiksni i da se varira samo intenzitet. U tom slučaju jednadžbe su linearne pa se tako nazivaju i modeli. Linearni modeli zahtijevaju podatke o anatomiji korteksa, odnosno o mogućim položajima i orijentacijama, dok nelinearni takve podatke mogu i ne moraju koristiti.

MATEMATIČKA FORMULACIJA

Pri određivanju nepoznatih parametara modela koristi se statistički, Bayesov pristup. Fizikalne veličine se modeliraju kao slučajne varijable s pripadajućim distribucijama vjerojatnosti. Ako se sve mjerne veličine organiziraju u vektor $\mathbf{y}$, a sve nepoznate, tražene, veličine u vektor $\mathbf{x}$, prema Bayesovom teoremu uvjetne vjerojatnosti vrijedi:

$$f_{post}(\mathbf{x}) = C f_{prior}(\mathbf{x}) f(\mathbf{y}|\mathbf{x}) \quad (30)$$

gdje je $f_{post}(\mathbf{x})$ *a posteriori* distribucija vjerojatnosti nepoznatih veličina, C je konstanta, a $f_{prior}(\mathbf{x})$ je *a priori* vjerojatnost koja odražava pretpostavke koje unosimo u model, primjerice anatomska ograničenja na položaje izvora. $f(\mathbf{y}|\mathbf{x})$ je vjerojatnost da mjerne veličine poprimo vrijednosti $\mathbf{y}$ uz uvjet da nepoznate veličine imaju vrijednosti $\mathbf{x}$. U analizi MEG podataka $\mathbf{y}$ sadrži vremensku funkciju magnetskog polja u mjernim točkama, a $\mathbf{x}$ sadrži parametre odabranog modela. Uz pretpostavku Gaussovog šuma, Bayesov pristup vodi na standardnu metodu najmanjih kvadrata kojom se pronalzi set parametara za koje je $f_{post}(\mathbf{x})$ maksimalan.

NELINEARNI ILI TOČKASTI MODELI

U nelinearnom modelu rješenje se sastoji od jednog ili više točkastih izvora, takozvanih ekvivalentnih strujnih dipola (*Equivalent Current Dipole*, ECD). Ako se izmjerni podaci urede u matricu $\mathbf{B}$ čiji stupci sadrže vrijednosti u pojedinim vremenskim trenucima, a svaki stupac odgovara jednoj mjernoj točki, multidipolni model od p dipola se može predstaviti kao

$$\mathbf{B} = \mathbf{G}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_p, \hat{\mathbf{e}}_1, \dots, \hat{\mathbf{e}}_p) \mathbf{Q} + \mathbf{N} \quad (31)$$

gdje je $\mathbf{G}$ matrica koja povezuje parametre dipola s mjerenjima. Stupci matrice $\mathbf{G}$, $\mathbf{g}_1(\mathbf{r}_1, \hat{\mathbf{e}}_1) \dots \mathbf{g}_p(\mathbf{r}_p, \hat{\mathbf{e}}_p)$, sadrže distribuciju polja koju stvaraju dipoli na lokacijama $\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_p$ s orijentacijama $\hat{\mathbf{e}}_1, \dots, \hat{\mathbf{e}}_p$. $\mathbf{Q}$ je matrica čiji redovi, $\mathbf{q}_1^T, \dots, \mathbf{q}_1^T$, sadrže iznose dipolnih momenata izvora kao funkcije vremena, a $\mathbf{N}$ je matrica šuma s Gaussovom distribucijom.

Kod multidipolnog modeliranja važno je dobro odabrati broj izvora. Taj izbor se može temeljiti na dekompoziciji matrice $\mathbf{B}$ na singularne vrijednosti (*Singular Value Decomposition*, SVD) (Golub i Van Loan 1996)

$$\mathbf{B} = \mathbf{U} \mathbf{\Lambda} \mathbf{V}^T \quad (32)$$

gdje je $\mathbf{\Lambda}$ dijagonalna matrica koja sadrži singularne vrijednosti od $\mathbf{B}$, a $\mathbf{U}$ i $\mathbf{V}$ su unitarne matrice izgrađene od njenih lijevih i desnih singularnih vektora. Iznos reda modela prema kojem pada singularna vrijednost ukazuje na vjerojatni broj izvora, iako u nekim slučajevima to ne daje dobre rezultate. Numeričkim simulacijama je pokazano da je najbolji način postepeno graditi model prema većem broju izvora, uz zahtjev da svaki novi uveden dipol jasno objašnjava neki aspekt analiziranih podataka. Loše odabrani ili neadekvatni red modela obično vodi k rješenjima koja nisu anatomski i fiziološki smisljena.

Sam postupak pronalaženja parametara izvora koji najbolje opisuju mjerenja, u nelinearnom modelu je također zahtjevan. Zbog nelinearne ovisnosti polja o položajima izvora, standardne procedure za minimizaciju metodom najmanjih kvadrata teško pronalaze globalni minimum. Zbog toga su razvijene posebne metode minimizacije za tu svrhu, na primjer (Huang, i dr. 1998).

Točkasti ECD modeli općenito mogu imati problema s lokalizacijom izvora koji nisu dipolni već sadrže značajan kvadrupolni i više multipolne doprinose uslijed konačnih dimenzija realnih izvora (Nolte i Curio 1997, Jerbi, Mosher, i dr. 2002). Metoda *Multiple Signal Characterization* (MUSIC) (Mosher i Leahy 1998) i njene izvedenice, uvedena je s ciljem boljeg razlučivanja u slučaju prisustva nedipolarnih ili više sinkronih izvora (Hämäläinen i Hari 2002).

LINEARNI ILI DISTRIBUIRANI MODELI

Moguća alternativa za slučajeve proširenih, nedipolarnih i kompleksnih konfiguracija izvora, s kojima je teško raditi ili ne daju dobre rezultate u nelinearnom modelu, leži u linearnom pristupu (Hämäläinen i Ilmoniemi 1984, 1994). U linearnim modelima pretpostavlja se da su izvori distribuirani po određenom volumenu ili plohi, koji se nazivaju prostor izvora. Kao prostor izvora obično se koristi ploha korteksa definirana na temelju MRI snimki. Karakteristika rješenja u linearnom modelu je difuznost. Čak i ako je stvarni izvor točkast,

njegova slika u rješenju je razmazana i do nekoliko centimetara što je intrinzično svojstvo i ograničenje modela (Baillet, Mosher i Leahy 2001). Prednost linearnog modela je upravo linearnost jer se transformacije iz prostora izvora u prostor mjerenja i obrnuto, dakle rješavanje direktnog i inverznog problema, ostvaruju jednostavnim množenjem linearnim operatorima. Kako broj aktivnih izvora u linearnom modelu nije čvrsto definiran, odnosno izvori nisu postojani kroz cijeli modelirani vremenski period, operatori su vremenski nezavisni.

Rješenja se modeliraju distribucijom strujnog dipola čije amplitude imaju Gaussovu raspodjelu s kovarijancom $\mathbf{C}_q$. Mjerenja sadržavaju Gaussov šum s kovarijancom $\mathbf{C}_b$. Moguće je definirati i kontinuirani prostor izvora, ali uobičajeno je koristiti diskretnu mrežu točaka. U diskretnom pristupu maksimalna *a posteriori* vjerojatnost distribucije dipolnog momenta je određena s

$$\mathbf{q}_{MAP} = \arg \min \{ (\mathbf{b} - \mathbf{G}\mathbf{q})^T \mathbf{C}_b^{-1} (\mathbf{b} - \mathbf{G}\mathbf{q}) + \mathbf{q}^T \mathbf{C}_q^{-1} \mathbf{q} \} \quad (33)$$

gdje je $\mathbf{q}$ vektor s iznosima dipolnih momenata izvora. Funkcija $\arg \min$ daje vrijednost argumenta $\mathbf{q}$ za koju izraz ima minimalnu vrijednost. $\mathbf{G}$ je rješenje direktnog problema, odnosno matrica koja povezuje mjerenja $\mathbf{b}$ s iznosima dipolnih momenata $\mathbf{q}$. Prvi član predstavlja razliku između izmjerenih vrijednosti i vrijednosti koje predviđa model. Drugi član određuje veličinu distribucije. Procjena (33) naziva se L2 norma ili, prema svojoj prvoj i najpoznatijoj računalnoj implementaciji, MNE (*Minimum Norm Estimates*). Rješenje jednadžbe (33) je:

$$\mathbf{q}_{MAP} = \mathbf{C}_q \mathbf{G}^T (\mathbf{G} \mathbf{C}_q \mathbf{G}^T + \mathbf{C}_b)^{-1} \mathbf{b} \quad (34)$$

Kovarijanca distribucije dipola se može pisati kao $\mathbf{C}_q = s^2 \mathbf{I}$, gdje je $\mathbf{I}$ jedinična matrica. U granici $s^2 \rightarrow \infty$ izraz (34) postaje

$$\mathbf{q}_{MAP} = \mathbf{G}^T (\mathbf{G} \mathbf{G}^T)^{-1} \mathbf{b} \quad (35)$$

Kada se s^2 smanjuje doprinos drugog člana u izrazu (34) postaje značajniji i dozvoljene su veće razlike između mjerenih i predviđenih vrijednosti. Važan je dobar izbor s^2 što ovisi o nivou šuma u mjerenim podacima. Budući da raspršenost rješenja ovisi o pretpostavljenoj varijanci izvora, procijenjenu veličinu izvora u linearnom modelu treba uzimati s oprezom.

Nešto drugačiji pristup u linearnom modelu nudi L1 norma ili MCE (*Minimum Current Estimates*) (Uutela, Hämmäläinen i Somersalo 1999). L1 norma koristi sumu apsolutnih vrijednosti strujnog dipola preko cijelog prostora izvora kao kriterij za izbor distribucije koja najbolje opisuje mjerenja. Za razliku od L2 norme gdje amplitude strujnog dipola imaju Gaussovu raspodjelu, u L1 normi je ta raspodjela eksponencijalna. Maksimalna *a posteriori* vjerojatnost distribucije je

$$\mathbf{q}_{MAP} = \arg \min \left\{ (\mathbf{b} - \mathbf{G}\mathbf{q})^T \mathbf{C}_b^{-1} (\mathbf{b} - \mathbf{G}\mathbf{q}) + \sum_k |q_k| \right\} \quad (36)$$

gdje je $|q_k|$ apsolutna vrijednost dipolnog momenta na k -toj lokaciji u prostoru izvora. Za razliku od L2 norme u jednadžbi (33), L1 kriterij proizvodi procjene fokusirane na mala područja unutar prostora izvora i daje bolju predodžbu o veličini stvarnog izvora. Nedostatak je što rezultat minimizacije, odnosno rješenje jednadžbe (36), više ne može biti izraženo u eksplicitnom obliku linearnih operatora zbog čega je primjena kompliciranija.

II. MOTIVACIJA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Osnovni cilj rada bio je usporediti nelinearne i linearne modele lokalizacije izvora izvođenjem numeričkih simulacija s različitim zadanim konfiguracijama jednostrukih i višestrukih aktivnih kortikalnih područja rastuće veličine. Uz to, zadatak je bio usporediti rezultate simulacija i analize empirijskih mjerenja u nelinearnom modelu s ranijim istraživanjem utjecaja veličine izvora na inverzni račun (Josef Golubic, i dr. 2011) i proširiti uvid u isti fizikalni problem kroz linearni model.

Nelinearni i linearni modeli uspoređeni su kroz simulacije s jednakim prostorno-vremenskim konfiguracijama izvora. Rješavanjem direktnog problema magnetostatike na osnovu zadanih izvora i opcionalnim dodavanjem šuma simuliran je signal na senzorima u zadanom vremenskom periodu. Tako izračunata prostorno-vremenska distribucija polja zatim je analizirana na isti način kao da se radi o stvarnim, empirijskim mjerenjima. Izvori identificirani rješavanjem inverznog problema su uspoređeni sa zadanim izvorima. Sustavnim mijenjanjem pojedinih parametara izvora i parametara obrade ispitane su karakteristike metoda i uspoređeni dobiveni rezultati za niz konfiguracija i uvjeta od interesa za obradu empirijskih podataka. U svakom modelu napravljeni su zasebni direktni i inverzni izračuni za iste konfiguracije te su rezultati za oba modela predstavljeni i diskutirani usporedno. Rezultati dobiveni simulacijama dalje su korišteni za procjenu točnosti inverznog računa i određivanje broja nepoznatih izvora u obradi empirijskih podataka.

U simulacijama s jednim izvorom osnovni cilj je bio istražiti utjecaj porasta veličine i intenziteta izvora na pojedine parametre rješenja inverznog problema. U simulacijama s dva izvora istražen je utjecaj sinkrone i asinkrone aktivacije bliskih izvora rastuće površine na razlučivanje i točnost lokalizacije izvora, a u simulacijama s više izvora provjerene su mogućnosti metoda u razlučivanju nepoznatog broja izvora.

III. METODE

Simulacije i obrade empirijskih podataka rađene su u nelinearnom i u linearnom modelu korištenjem odgovarajućih računalnih programa za svaki model. Simulirane prostorno-vremenske konfiguracije izvora postavljene su posebno u svakom modelu s približno istim parametrima pri čemu su uzete u obzir načelne razlike u samim modelima kao i razlike u konkretnim programskim implementacijama.

A. KORIŠTENI RAČUNALNI PROGRAMI

Simulacije i inverzni izračuni u modelu lokaliziranih izvora rađeni su s programom MRVIEW, integriranim sustavom za vizualizaciju i segmentaciju MRI snimaka te analizu, simuliranje i vizualizaciju izvora MEG i EEG signala (D. Ranken 2014, u tisku). Grafički prikazi polja na senzorima i priprema mjernih podataka za analizu rađeni su s pratećim programom MEGAN. Oba programa su slobodna za distribuciju i korištenje. Programski kod je djelomično dostupan, a formati datoteka s rezultatima su zatvoreni. Programi rade u specijaliziranom okruženju za vizualizaciju podataka, ITT IDL. Korištena je slobodno dostupna verzija IDL Virtual Machine. Sve obrade rađene su s verzijom MRVIEW 6.1.10 za 32-bitni IDL 6.1. Izračuni površina izvora u Tablici 1 napravljeni su s verzijom MRVIEW 8.1.31 za 64-bitni IDL 8.1. Sustav je postavljen na 64-bitnom operativnom sustavu Microsoft Windows Server 2008 R2.

Distribuirani modeli rađeni su s programom MNE 2.7.3 (M. Hämäläinen 2010). MNE se oslanja na FreeSurfer, sustav za oslikavanje mozga na osnovu MRI podataka. Korištena je verzija FreeSurfer 5.3.0. Programi MNE i FreeSurfer su slobodni za distribuciju i korištenje. Sve funkcije sustava su programibilne putem skripti, izvorni kod je dostupan, a formati datoteka su otvoreni i dokumentirani. Neke funkcije FreeSurfer-a i MNE-a potrebne za provođenje simulacija zahtijevaju specijalizirano matematičko okruženje MathWorks MATLAB. Korištena je komercijalna 64-bitna verzija MATLAB R2014a. Sustav je postavljen na 64-bitnoj distribuciji operativnog sustava Linux Ubuntu 12.04.3.

Za pripremu simulacija i obradu podataka korišteni su programi iz paketa Microsoft Office Professional Plus 2010 i Microsoft Visual Studio 2010 Professional.

B. NELINEARNI MODEL – MRVIEW CSST METODA

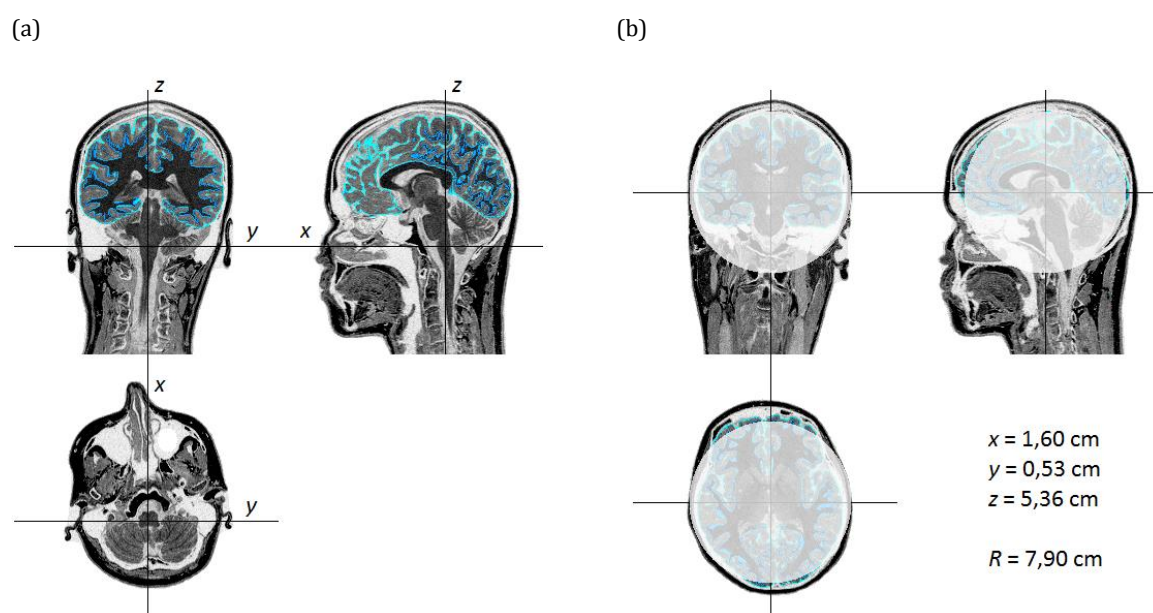
Nelinearni model lokalizacije izvora ostvaren je *Calibrated Start Spatio-Temporal* (CSST) metodom implementiranom u programskom paketu MRVIEW (Ranken i George 1993). CSST metoda koristi modelske pretpostavke kortikalnih izvora kao skupa ekvivalentnih strujnih dipola (ECD) fiksnih položaja i orijentacija te vremenski promjenjivih iznosa dipolnog momenta. Koordinate položaja, orijentacija vektora strujnog dipolnog momenta i pripadajuća vremenska funkcija iznosa dipolnog momenta svakog izvora određuju se variranjem parametara i minimizacijom funkcije razlike između izmjerenog odnosno simuliranog polja i polja određenog rješavanjem direktnog problema na osnovu

pretpostavljenih parametara izvora. Pri tom orijentacija izvora može biti slobodna, u smislu da je svako pronađeno rješenje prihvatljivo, ili fiksirana u smjeru okomitom na kortikalnu plohu. U svim obradama korišten je model slobodno orijentiranih dipola. Minimizacija se vrši unaprijedom dvostupanjskom nelinearnom simpleks pretragom (Nelder i Mead 1965, Press, i dr. 1992, Huang, i dr. 1998, Ranken, Stephen i George 2004). Broj izvora, odnosno red modela zadaje se kao parametar. Metoda pronalazi lokalne minimume funkcije i procjenjuje vjerojatnost pojedinih rješenja na osnovu kriterija χ^2 reduciranog brojem stupnjeva slobode.

1. ANATOMSKI MODEL

U svim simulacijama i obradama empirijskih podataka korišten je realistični anatomske model izrađen na osnovu MRI snimaka jednog ispitanika. MRI podaci sastoje se od 256 ravninskih presjeka, svaki rezolucije 256 x 256 kvadratičnih elemenata slike, piksela, s 8-bitnim podatkom o sastavu tkiva, čime je definirana trodimenzionalna struktura sastavljena od kubičnih elemenata, takozvanih voksela, volumena 1 mm³. Segmentacijom voksela na osnovu gradijenta gustoće tkiva i njihovim opločavanjem (engleski: *tessellation*) algoritmom *Marching Cubes* izdvojena je ploha određena granicom sive i bijele tvari koja služi kao aproksimacija površine korteksa. Kortikalna ploha prikazana je na Slici•16(a).

Pri izračunu polja prema (Sarvas 1987) korištena je aproksimacija tri koncentrična sferno simetrična vodiča koji predstavljaju mozak, kost i kožu glave s vodljivostima $\sigma_1 = \sigma_3 = 0,33 \Omega^{-1}\text{m}^{-1}$ i $\sigma_2 = 0,0042 \Omega^{-1}\text{m}^{-1}$. Polumjer najmanje sfere koja predstavlja unutarnju površinu kosti program određuje iz MRI podataka, a polumjere ostale dvije sfere procjenjuje na osnovu najmanje prema standardnim aproksimativnim vrijednostima. Koordinate središta i polumjer unutarnje sfere prikazani su na Slici•16(b).



Slika•16. (a) Koronalni, sagitalni i horizontalni presjek, okomito na osi x , y i z , kroz ishodište MRIVIEW *Head Coordinates* (HC) koordinatnog sustava. Segmentirana kortikalna ploha prikazana je plavo. (b) Presjek kroz središte sfernog vodiča i parametri sfere koja aproksimira unutarnju površinu kosti, takozvane EEG sfere. Prema uobičajenoj radiološkoj konvenciji, na MRI slikama je zamijenjena lijeva i desna strana.

2. SIMULIRANI IZVORI

Lokacija i veličina izvora aktivnosti definirani su središtem i polumjerom sfere kojom je zahvaćen dio korteksa koji se naziva krpica (engleski: *patch*). Ploha koja aproksimira korteks obuhvaćen zadanom sferom nosi površinsku raspodjelu strujnih dipola orijentiranih okomito na plohu koji svi djeluju sinkronizirano. Simulirana mjerenja na senzorima računaju se sumiranjem doprinosa s cijele krpice (Ranken, i dr. 2002). Simulira se određeni položaj, veličina i dinamika izvora, dok se na orijentaciju vektora dipolnog momenta, kao i na strukturu tenzora kvadrupolnog momenta, ne može utjecati jer su određeni geometrijom zahvaćene kortikalne plohe. Intenzitet izvora zadaje se neovisno o njegovoj veličini kao vremenska funkcija iznosa strujnog dipolnog momenta cijele krpice. Na taj način izvor je praktično zadan kao ekvivalentni strujni dipol (ECD), ali nosi i informaciju o multipolnim momentima određenim geometrijom zadane kortikalne plohe.

U Tablici•1 su navedene korištene veličine definicijske sfere i zahvaćene kortikalne površine na dvije različite lokacije, jednoj u okcipitalnom i drugoj u temporalnom korteksu. Zbog načina zadavanja izvora, površine krpica s istom oznakom veličine razlikuju se na različitim lokacijama pa su oznake veličine korištene samo za opis simulacija, a u kvantitativnim analizama su korišteni iznosi površina.

Tablica•1. Veličine simuliranih izvora u nelinearnom modelu. Dimenzije definicijske sfere i površine zahvaćene krpice korteksa na dvije lokacije.

Veličina	Polumjer sfere (mm)	Približni volumen sfere (mm ³)	Kortikalna površina na Lokaciji 1 (mm ²)	Kortikalna površina na Lokaciji 2 (mm ²)
1	1	4	4	3
2	3	113	47	26
3	5	524	152	75
4	7	1437	322	160

3. MEG PODACI

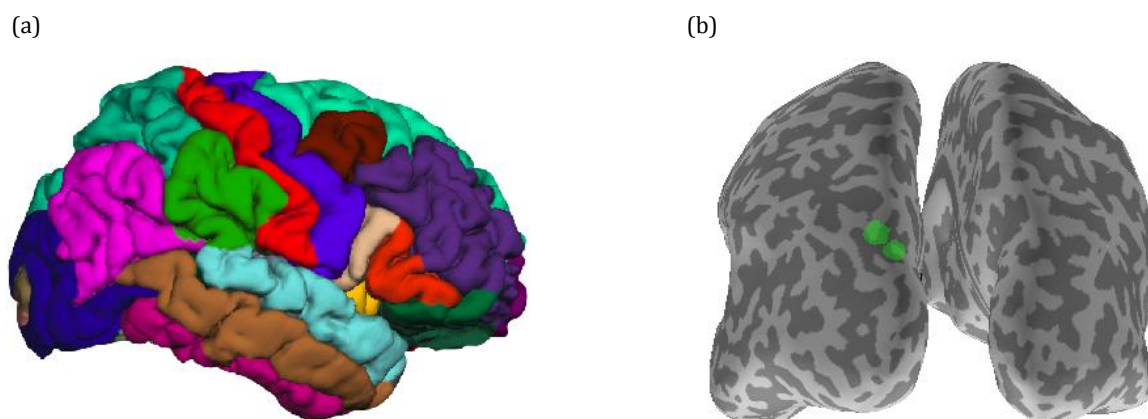
Analizirana su empirijska mjerenja evocirana prezentacijom vizualnih stimulusa različitih veličina, usrednjena kroz približno 100 ponavljanja istih uvjeta podražaja. Korišteni MEG podaci sadrže 306 kanala, 102 magnetometarska i 204 gradiometarskih, izmjerenih uređajem Elekta Neuromag Oy. Mjerenja su zabilježena s vremenskom rezolucijom od 1 kHz. Originalni podaci su predprocesirani programom MEGAN. Uklonjen je dio smetnji nastalih vanjskim utjecajima i izdvojene su frekvencije od interesa niskopropusnim filtrom na 40 Hz. Isti MEG sustav je virtuelno korišten i za direktne izračune polja u simulacijama. Koordinatni sustavi MRI i MEG podataka usklađeni su označavanjem na MRI slikama standardnih anatomskih fiducijalnih točaka.

C. LINEARNI MODEL – MNE METODA

Linearni ili distribuirani model lokalizacije izvora realiziran je *Minimum Norm Estimates* (MNE) metodom (Hämäläinen i Ilmoniemi 1984, 1994) pomoću programa MNE (Gramfort, i dr. 2014). Rješenje inverznog problema u MNE pristupu modelirano je kao veliki broj fiksnih izvora ravnomjerno raspoređenih po cijeloj kortikalnoj plohi, orijentacije vezane za okomicu kortikalne plohe (Dale i Sereno 1993, Lin, i dr. 2006). Iznosi dipolnog momenta za svaki elementarni izvor su nezavisni i vremenski promjenjivi. Na osnovu anatomskog modela, definicije mreže izvora i parametara senzora konstruirani su vremenski nezavisni linearni operatori direktne i inverzne transformacije između prostora izvora i prostora mjerenja. Primjenom inverznog operatora na izmjerenu ili simuliranu distribuciju polja izračunavane su distribucije izvora, a najplauzibilnije distribucije su određivane minimizacijom različitih statističkih normi. Uspoređene su MNE, *Dynamic Statistical Parametric Mapping* (dSPM) (Dale, Liu, i dr. 2000, Hauk, Wakeman i Henson 2011) i sLoreta (Pascual-Marqui 2002) norme. Za usporedne prikaze rezultata odabrana je dSPM, bezdimenzionalna procjena normalizirana šumom.

1. ANATOMSKI MODEL

U svim obradama korišten je ogledni anatomski model iz paketa MNE. MRI slike napravljene su s uređajem Siemens 1.5 T Sonata i segmentirane pomoću programa FreeSurfer prema metodama iz (Dale, Fischl i Sereno 1999). Segmentirane su granična ploha sive i bijele tvari i ploha pia tvari, posebno za lijevu i desnu hemisferu. Iz segmentiranih ploha morfiranjem su izvedene napuhane plohe kortikalnih utora (*sulci*) i vijuga (*gyri*) koje su zbog prirode MNE mapa neophodne za vizualizaciju (Fischl, Sereno i Dale 1999). Na Slici•17 prikazan je korteks segmentiran u FreeSurferu i napuhani korteks u MNE-u.



Slika•17. (a) Mozak segmentiran u FreeSurferu s automatski prepoznatim anatomskim dijelovima. (b) Napuhana ploha korteksa u MNE-u. Hemisfere su razmaknute radi pregleda unutrašnjosti ploha. Stijenke kortikalnih utora (*sulci*) su označene tamnijim tonom sive, a vijuge (*gyri*) svjetlijim. Simulirana područja aktivnosti označena su zeleno.

Postupkom segmentacije su također izdvojene unutarnja i vanjska površina kosti te vanjska površina kože koje su korištene za model vodiča realističnog oblika primjenom *Boundary Element Method* (BEM) metode uz standardne aproksimativne vrijednosti vodljivosti tkiva.

2. SIMULIRANI IZVORI

Prostor izvora razapet je na plohi koja odjeljuje sivu i bijelu tvar. Ukupna kortikalna površina od 212430 mm² pokrivena je s 8192 izvora. Simulirani izvori kortikalne aktivnosti zadavani su kao približno kružna područja na napuhanoj plohi korteksa kao što je prikazano na Slici•17(b). Izabrane su krpice takvih veličina da kortikalne površine približno odgovaraju površinama izvora korištenim u simulacijama u nelinearnom modelu. Budući da je ploha na kojoj je definirana krpica nastala napuhavanjem, tako definirani izvori preslikani na realnu plohu korteksa oblikom i dimenzijama približno odgovaraju izvorima korištenim u MRVIEW simulacijama. U Tablici•2 navedene su veličine simuliranih izvora koje se mogu usporediti s izvorima u Tablici•1. Najmanja veličina izvora nije korištena u MNE simulacijama.

Intenzitet izvora zadavan je, kao i u nelinearnom modelu, kao vremenska funkcija ukupnog iznosa strujnog dipolnog momenta cijele krpice. Strujni dipolni moment je povećavan s površinom izvora u granicama od 10 nAm do 40 nAm.

Tablica•2. Veličine simuliranih izvora u linearnom modelu. Dimenzije krpice korteksa i broj zahvaćenih izvora na različitim lokacijama.

Veličina	Približni promjer krpice (mm)	Lokacija 1		Lokacija 2		Lokacija 3	
		Kortikalna površina (mm ²)	Broj izvora	Kortikalna površina (mm ²)	Broj izvora	Kortikalna površina (mm ²)	Broj izvora
2	7	40	2	38	1	-	-
3	12	115	3	134	5	115	3
4	18	228	8	272	10	-	-

3. MEG/EEG PODACI

Budući da distribuirani modeli daju bolje rezultate kombiniranjem EEG podataka s MEG podacima (Hämäläinen, Hari, i dr. 1993, Huizenga, i dr. 2001), a usporedba s nelinearnim modelom nije zamišljena u smislu natjecanja već produbljivanja spoznaja, u MNE simulacijama su uz MEG korišteni i EEG kanali. Koordinatni sustav MEG i EEG senzora usklađen je s MRI koordinatnim sustavom kroz proceduru automatskog prepoznavanja fiducijalnih točaka. Simulirano je 306 MEG kanala uređaja Neuromag Vectorview i 60 simultanih EEG kanala, uz frekvenciju uzorkovanja od 1 kHz. Omjer simuliranog signala i dodanog šuma u simulacijama postavljen je na SNR = 3.

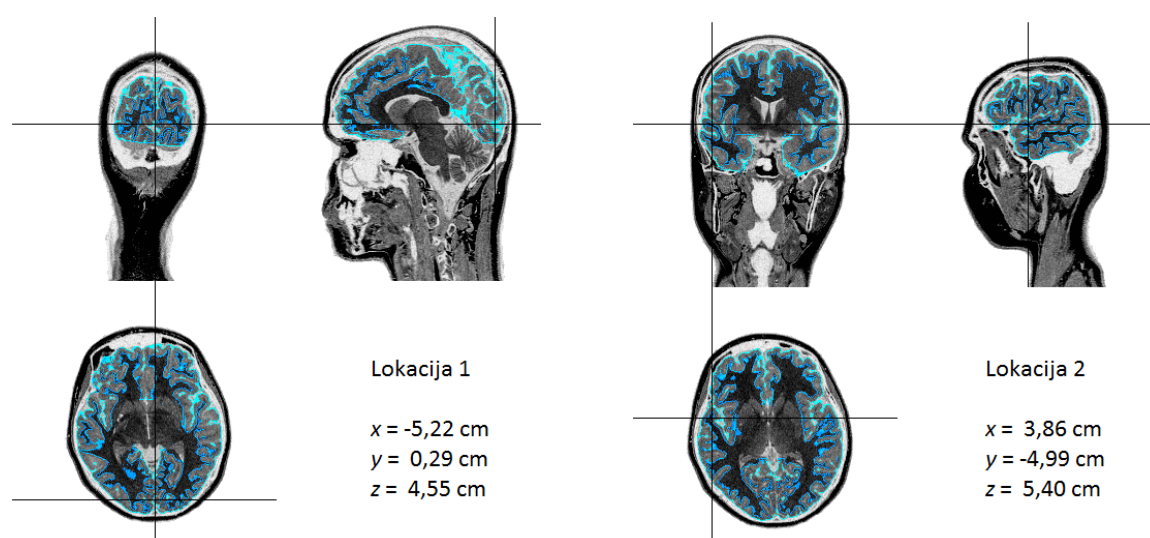
IV. REZULTATI I DISKUSIJA

Rezultati su predstavljeni usporedno za nelinearni i linearni model za svaku od ispitivanih situacija. Budući da cilj istraživanja nije bio uspoređivanje performansi metoda i programa nego usporedba i karakteriziranje razlika dvaju teorijskih modela, u simulacijama se nije inzistiralo na postavljanju identičnih elektromagnetskih uvjeta u oba modela već su konfiguracije postavljene u svakom modelu na način koji je predviđen i prirodan za taj model i metodu pazeći pri tome da simulirane situacije budu u neurofiziološkom smislu dovoljno slične da se rezultati mogu uspoređivati. Serije simulacija i obrada mjerenja sistematizirane su u prilogu DODATAK – POPIS OBRADA, na stranici 67.

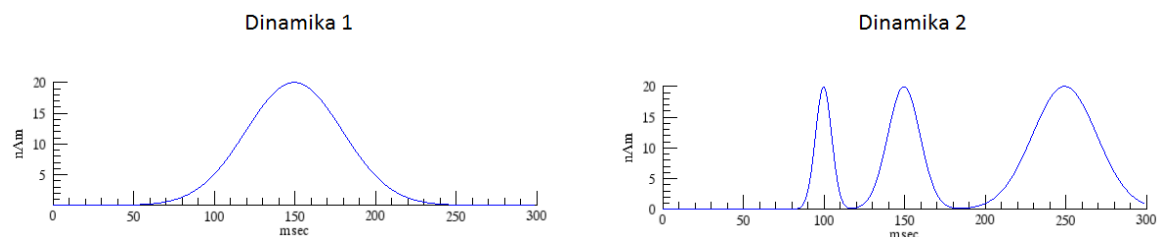
A. SIMULACIJE S JEDNIM IZVOROM

Simulacije s jednim izvorom kortikalne aktivnosti promjenjive veličine rađene su na dvije lokacije, jedna u vizualnom dijelu okcipitalnog režnja i druga u temporalnom režnju. Izvori su smješteni na približno istu dubinu od oko 1,5 cm u odnosu na unutarnju površinu kosti što je određeno vizualnim prepoznavanjem na MRI snimkama. Lokacije izvora su prikazane na Slici•18.

Simulirana su dva tipa dinamike izvora prikazana na Slici•19. Oba tipa dinamike imaju trajanje od 300 ms. Dinamika 1 ima jedan maksimum u 150 ms i trajanje oko 200 ms. Dinamika 2 ima tri maksimuma, u 100 ms, 150 ms i 250 ms, iste amplitude i različitog trajanja. Korišteni su isti oblici dinamike s različitom maksimalnom amplitudom koja je mijenjana ovisno o veličini izvora. Jednaka dinamika korištena je u simulacijama u nelinearnom i u linearnom modelu.



Slika•18. Koordinate Lokacije 1 u okcipitalnom području u blizini longitudinalne brazde i Lokacije 2 u desnom temporalnom režnju, prikazane u MRIVIEW HC koordinatnom sustavu. Prema radiološkoj konvenciji, na MRI slikama su zamijenjene lijeva i desna strana.



Slika•19. Dinamika 1 i Dinamika 2 za isti iznos maksimalnog dipolnog momenta od 20 nAm.

1. NELINEARNI MODEL - CSST

Mijenjane su četiri veličine izvora navedene u Tablici•1. Iznos dipolnog momenta povećavan je s veličinom izvora na dva različita načina. Simulacije su rađene bez šuma, s bijelim šumom i s empirijskim šumom. U svim simulacijama s jednim izvorom CSST algoritam je pokretan s 50 startnih točaka što je bilo dovoljno za pronalaženje najboljih rješenja u svim promatranim slučajevima.

UTJECAJ VELIČINE IZVORA NA TOČNOST LOKALIZACIJE

Prve simulacije su provedene na Lokaciji 1 i Lokaciji 2, s Dinamikom 1 i s izvorima različite veličine. Maksimalna amplituda dipolnog momenta povećavana je linearno s radijusom sfere koja definira krpicu. Serija istih simulacija napravljena je bez dodavanja šuma na simulirani signal i uz dodavanje bijelog šuma amplitude 20 fT. U Tablici•3 su navedeni zadani parametri direktnog računa i rezultati inverznog računa za položaj izvora na Lokaciji 1. Zbog nepravilnog oblika kortikalne plohe efektivne koordinate položaja izvora razlikuju se malo u odnosu na definirane koordinate Lokacije 1. U izračunima su korištene koordinate položaja, a oznake lokacija korištene su samo za opis simulacija. Rezultati pokazuju povećanje razlike zadanog i izračunatog položaja s povećanjem veličine izvora.

Tablica•3. Greške lokalizacije na Lokaciji 1, u simulacijama bez šuma i s malim šumom.

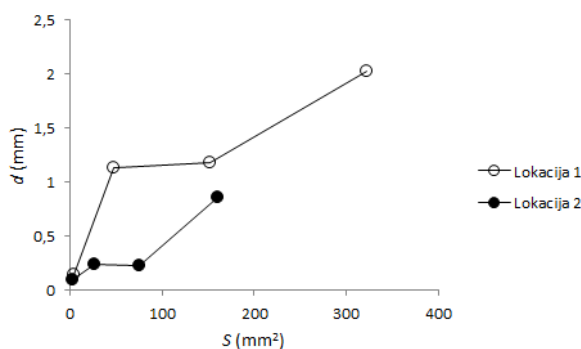
Šum (fT)	Veličina	Zadani položaj			Izračunati položaj			Razlika
		x (cm)	y (cm)	z (cm)	x (cm)	y (cm)	z (cm)	d (mm)
0	1	-5,22	0,27	4,57	-5,22	0,28	4,58	0,14
	2	-5,19	0,25	4,57	-5,24	0,35	4,59	1,14
	3	-5,25	0,26	4,54	-5,29	0,24	4,43	1,19
	4	-5,32	0,30	4,51	-5,33	0,33	4,31	2,02

20	1	Isto			-5,21	0,26	4,59	0,24
	2				-5,23	0,35	4,59	1,07
	3				-5,28	0,23	4,44	1,09
	4				-5,32	0,32	4,31	2,00

Tablica•4. Greške lokalizacije u simulacijama na Lokaciji 2.

Šum (fT)	Veličina	Zadani položaj			Izračunati položaj			Razlika
		x (cm)	y (cm)	z (cm)	x (cm)	y (cm)	z (cm)	d (mm)
0	1	3,82	-4,96	5,44	3,82	-4,97	5,44	0,10
	2	3,85	-4,98	5,45	3,86	-4,99	5,47	0,24
	3	3,86	-4,99	5,45	3,86	-5,00	5,47	0,22
	4	3,87	-5,00	5,41	3,79	-4,99	5,44	0,86

Jednako postavljene simulacije na Lokaciji 2 daju slične rezultate navedene u Tablici•4. Dijagram na Slici•20 prikazuje ovisnost greške u lokalizaciji o aktivnoj kortikalnoj površini, na obje simulirane lokacije. Trend i iznosi greške lokalizacije odgovaraju rezultatima ranijih istraživanja (Supek i Aine 1993, Huang, i dr. 1998, Josef Golubic, i dr. 2011).



Slika•20. Ovisnost greške u lokalizaciji izvora o površini kortikalne krpice, na Lokaciji 1 i Lokaciji 2. Površine korištenih krpica navedene su u Tablici•1.

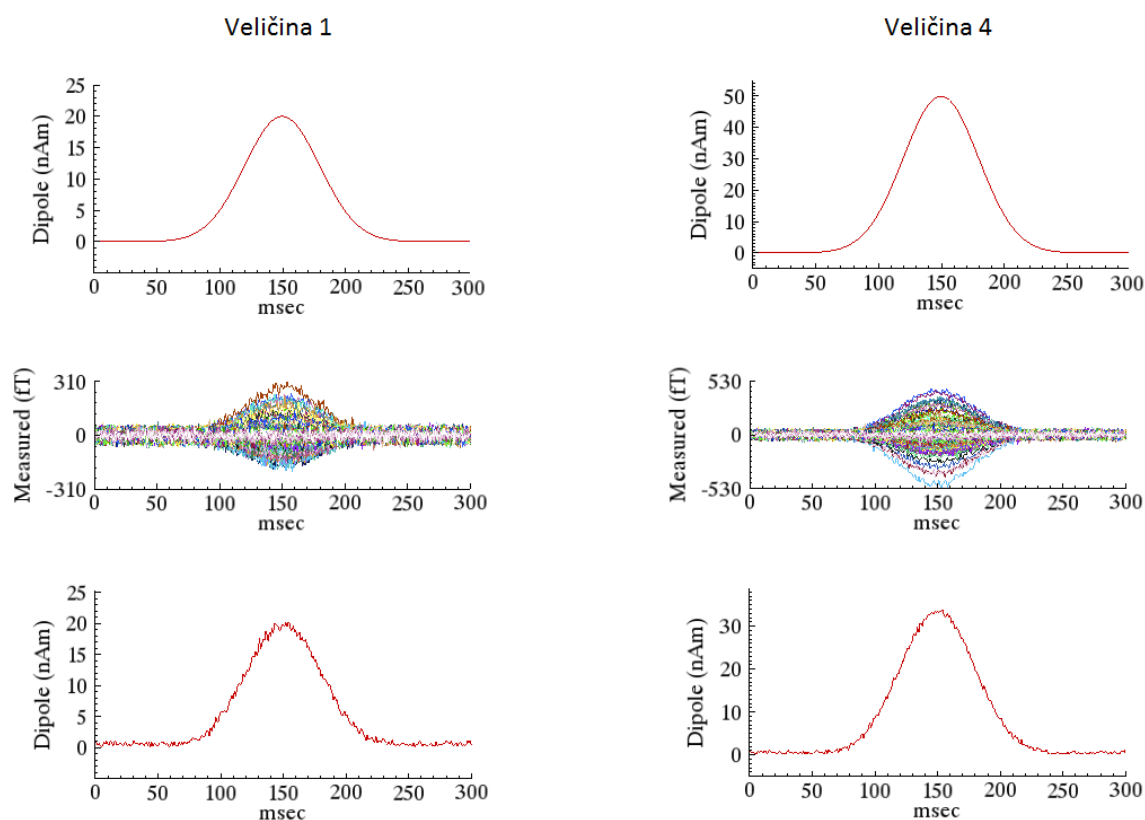
U nelinearnom modelu korištena je sferna aproksimacija vodiča. Kao što se može vidjeti na Slici•18 i Slici•16, Lokacija 1 nalazi se na izrazito podcijenjenoj, a Lokacija 2 na izrazito precijenjenoj dubini u odnosu na površinu sfernog vodiča. Dubine izvora u odnosu na sferno simetričnu aproksimaciju navedene su u Tablici•5. Rezultati lokalizacije u simulacijama sugeriraju da je sferna aproksimacija dobra u cijelom području od interesa.

Tablica•5. Dubine izvora u odnosu na antomske točke i u odnosu na sfernu aproksimaciju vodiča.

Lokacija	Anatomska dubina izvora (cm)	Dubina izvora u sfernoj aproksimaciji (cm)
1	1,4	1,0
2	1,4	1,9

UTJECAJ VELIČINE IZVORA NA IZRAČUN DIPOLNOG MOMENTA

Na istim serijama simulacija s Dinamikom 1 ispitan je utjecaj promjene veličine izvora na inverzni izračun amplitude dipolnog momenta.



Slika•21. Zadana dinamika izvora (gore), simulirani signal na svim MEG senzorima sa dodatim šumom amplitude 20 fT (u sredini) i rezultat inverznog računa (dolje) za najmanji izvor (lijevo) i najveći izvor (desno).

Tablica•6. Točnost inverznog izračuna amplitude izvora na Lokaciji 1, uz linearno povećavanje dipolnog momenta s radijusom sfere koja definira krpicu.

Šum (fT)	Veličina	Zadani dipolni moment Q_{max} (nAm)	Izračunati dipolni moment Q'_{max} (nAm)	Q'_{max}/Q_{max}
0	1	20	19,8	0,99
	2	30	27,5	0,92
	3	40	33,2	0,83
	4	50	33,4	0,67

20	1	20	20,9	1,05
	2	30	28,6	0,95
	3	40	34,3	0,86
	4	50	34,4	0,69

Na Slici•21 prikazana je zadana dinamika, simulirani MEG signal na senzorima te dinamika određena inverznim računom za najmanji i najveći izvor. Rezultati inverznog računa za sve veličine izvora, bez šuma i sa šumom, navedeni su u Tablici•6. Evidentno je da se s povećanjem veličine i intenziteta izvora smanjuje omjer izračunate i zadane vrijednosti dipolnog momenta, odnosno rezultat postaje lošiji. Ponašanje je približno isto bez šuma i sa šumom, osim u slučaju najslabijeg izvora.

Dalje je provjereno da li greška u izračunu dipolnog momenta ovisi o odnosu veličine i intenziteta izvora. Za razliku od ranijih simulacija gdje je amplituda dipolnog momenta povećavana proporcionalno s radijusom sfere koja definira krpicu, napravljena je serija simulacija u kojima je maksimalni dipolni moment povećavan proporcionalno zahvaćenoj površini korteksa, što može biti bliže realnim izvorima. Amplituda svakog izvora određena je na osnovu grube procjene od 10 nAm na 100 mm² aktivne kortikalne površine. Korišteni su podaci o površini krpice iz Tablice•5. Rezultati su prikazani u Tablici•7. Rezultati su potpuno isti kao i kod linearnog povećavanja intenziteta u Tablici•6. Time je demonstrirano da greška u dipolnom momentu određenom CSST metodom ne ovisi o iznosu dipolnog momenta već samo o obliku i veličini izvora, odnosno da CSST metoda u inverznom računu ne koristi nikakve pretpostavke o odnosu intenziteta i veličine izvora.

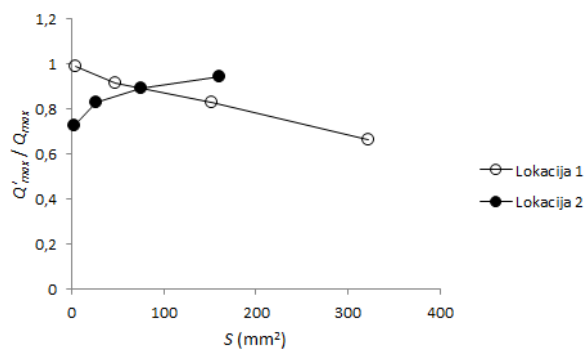
Tablica•7. Točnost inverznog izračuna amplitude izvora na Lokaciji 1, uz povećavanje intenziteta s površinom krpice.

Šum (fT)	Veličina	Zadani dipolni moment Q_{max} (nAm)	Izračunati dipolni moment Q'_{max} (nAm)	Q'_{max}/Q_{max}
0	1	0,4	0,40	1,00
	2	4,7	4,34	0,92
	3	15,2	12,60	0,83
	4	32,2	21,51	0,67

Jednake simulacije na Lokaciji 2 pokazuju suprotan učinak povećavanja izvora na grešku u izračunu amplitude. Greška se smanjuje s povećanjem krpice. Rezultati za Lokaciju 1 i Lokaciju 2 uspoređeni su u Tablici•8 i na dijagramu na Slici•22.

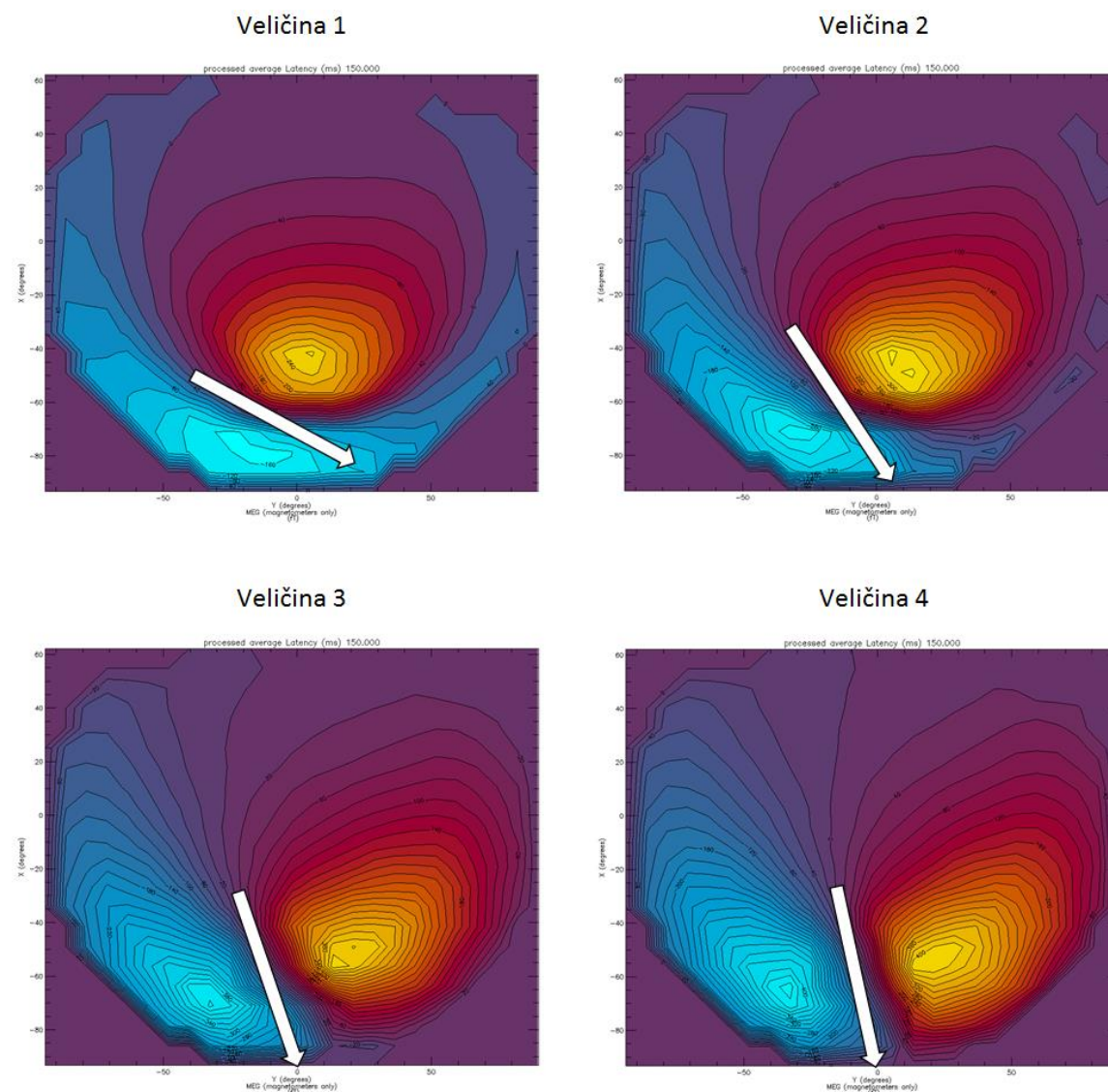
Tablica•8. Ovisnost točnosti inverznog izračuna dipolnog momenta o veličini izvora, na Lokaciji 1 i Lokaciji 2.

Veličina	Q'_{max}/Q_{max}	
	Lokacija 1	Lokacija 2
1	0,99	0,73
2	0,92	0,83
3	0,83	0,89
4	0,67	0,95



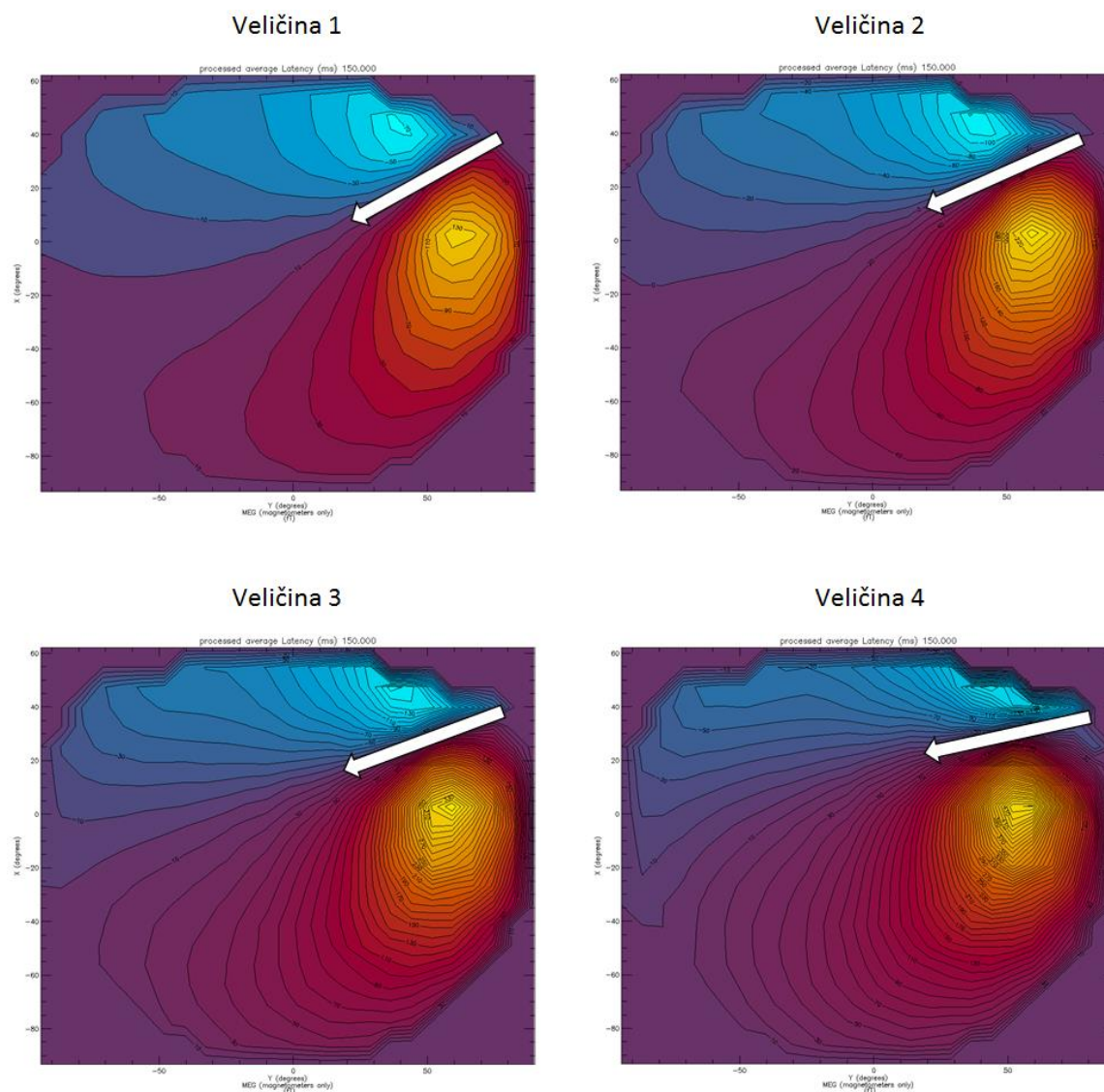
Slika 22. Omjer izračunatog i zadanog dipolnog momenta u ovisnosti o površini krpice, na Lokaciji 1 i Lokaciji 2.

Suprotan trend krivulja na Slici 22 nije moguće objasniti samo povećavanjem dimenzije izvora. Kroz simulacije je uočeno da se, zbog načina na koji se zadaje krpica, s promjenom veličine izvora neizbježno mijenja i orijentacija vektora ukupnog dipolnog momenta izvora.



Slika 23. Horizontalna projekcija izoamplitudnih konturnih mapa simuliranog magnetskog polja na senzoru za četiri rastuće veličine izvora na Lokaciji 1, u trenutku maksimuma aktivnosti, $t = 150$ ms. Strelica približno označava orijentaciju izvora.

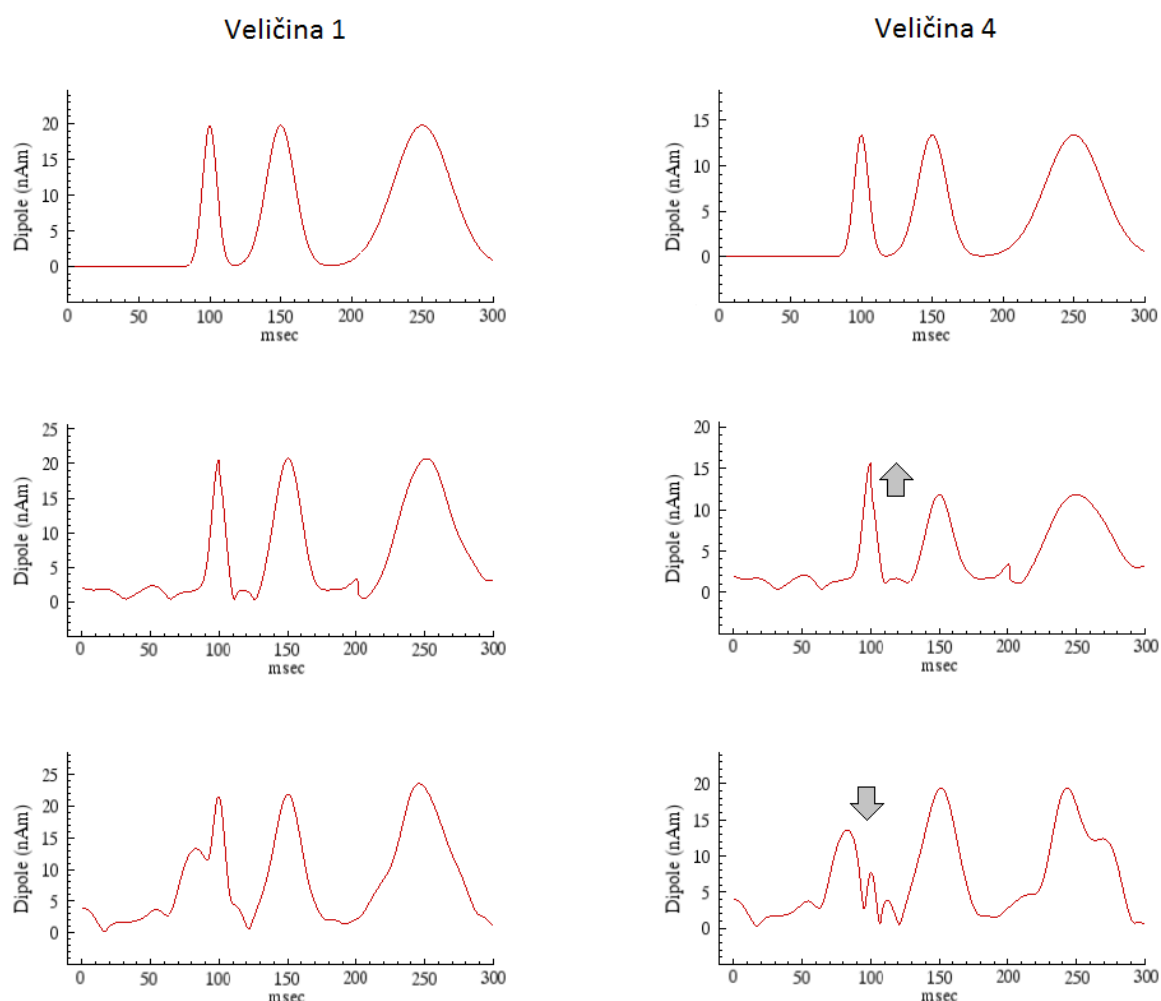
Ovisno o geometriji korteksa na zadanoj lokaciji, s povećavanjem krpice orijentacija dipolnog momenta može postajati više radijalna ili više tangencijalna. To ima za posljedicu povećavanje odnosno smanjivanje greške u inverznom izračunu jer je MEG slabije osjetljiv na radijalne nego na tangencijalne izvore (Dale i Sereno 1993, Ahlfors, i dr. 2010, Hillebrand i Barnes 2002). Opisani učinak može se vidjeti na izoamplitudnim mapama simuliranog magnetskog polja prikazanim na Slici•23 i Slici•24. Strelica na slikama približno označava horizontalnu projekciju orijentacije izvora, ali ne i iznos vektora dipolnog momenta koji u ovom kontekstu nije važan. Orijetacija izvora je određena grafičkom metodom na osnovu polova u konturama polja pa prikazani smjer nije potpuno točan već služi samo za ilustraciju karaktera pojave. Prikazane konturne mape objašnjavaju rezultate iz Tablice•8. Na Lokaciji 1 s povećanjem krpice izvor postaje sve radijalniji, a greška inverznog izračuna postaje sve veća, dok na Lokaciji 2 izvor s povećanjem krpice postaje sve tangencijalniji, a greška se smanjuje. Na slikama se također može vidjeti da je, osim suprotnog trenda, raspon u kojem se mijenja orijentacija izvora veći na Lokaciji 1 nego na Lokaciji 2, a jednako se ponaša i raspon greške inverznog računa.



Slika•24. Izoamplitudne konturne mape simuliranog magnetskog polja na senzorima za četiri rastuće veličine izvora na Lokaciji 2, u trenutku $t = 150$ ms.

UTJECAJ VELIČINE IZVORA NA IZRAČUN DINAMIKE

Simulacije s Dinamikom 2 s više pikova (engleski: *peak*, vrh) rađene su s ciljem da se provjeri utjecaj veličine izvora na oblik vremenske funkcije intenziteta izvora. Mijenjana je veličina krpice i uvjeti šuma, uz konstantni maksimalni dipolni moment od 20 nAm. Rezultati prikazani na Slici•25 su u skladu s ranijim istraživanjima (Supek i Aine 1997, Huang, i dr. 1998). Potvrđeno je povećanje greške u izračunu amplitude s povećanjem izvora poznato iz rezultata simulacija u Tablici•6 i Tablici•7. Inverzna metoda dobro reproducira oblik vremenske funkcije, pikovi su na istom mjestu i njihove relativne amplitude su približno iste. U uvjetima empirijskog šuma moguće je znatnije odstupanje amplitude najužeg pika u odnosu na ostale. Iznos odstupanja raste s veličinom izvora.



Slika•25. Rezultat inverznog računa bez šuma (gore), s empirijskim šumom (u sredini) i s empirijskim šumom iz drugog uzorka (dolje) za najmanji izvor (lijevo) i najveći izvor (desno).

Rezultati ukazuju da zbog šuma prisutnog u empirijskim podacima intenzitet kratkih aktivnosti, trajanja do 30 ms, može biti značajno podcijenjen ili precijenjen u odnosu na dugotrajnije aktivnosti te da efekt raste s veličinom izvora aktivnosti. Kod aktivnosti trajanja 50 ms i dulje, efekt se ne primjećuje.

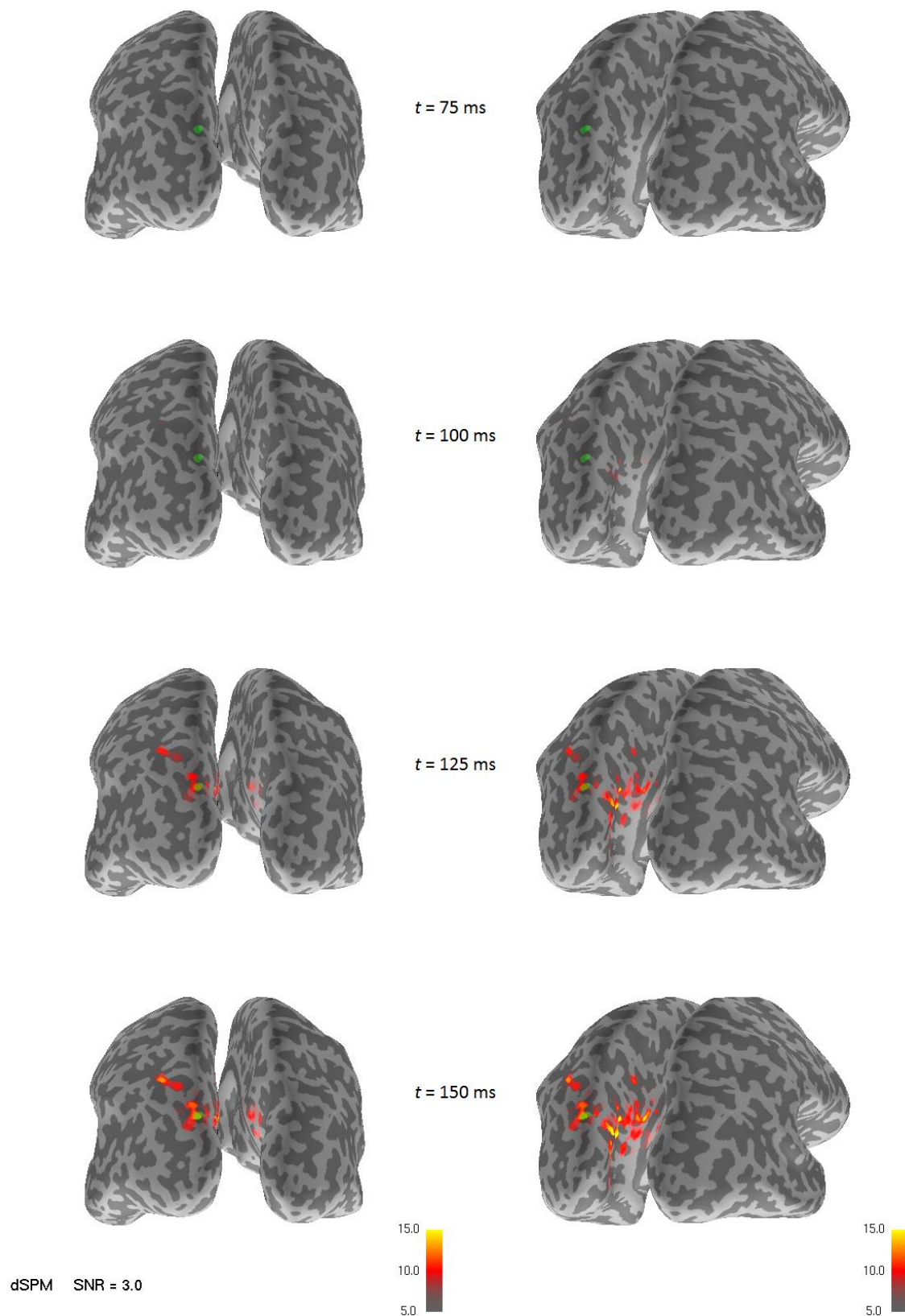
2. LINEARNI MODEL - MNE

Simulacije s izvorom aktivne kortikalne površine promjenjive veličine rađene su i u linearnom modelu. Korišteni su isti oblici vremenskih funkcija dinamike te približno iste lokacije i veličine izvora kao u simulacijama u nelinearnom modelu. Budući da je korišten drugi anatomski model glave, lokacije su prepoznate na osnovu anatomske obilježja. Dimenzije korištenih krpica navedene su u Tablici•2. Iznos dipolnog momenta povećavan je s površinom izvora.

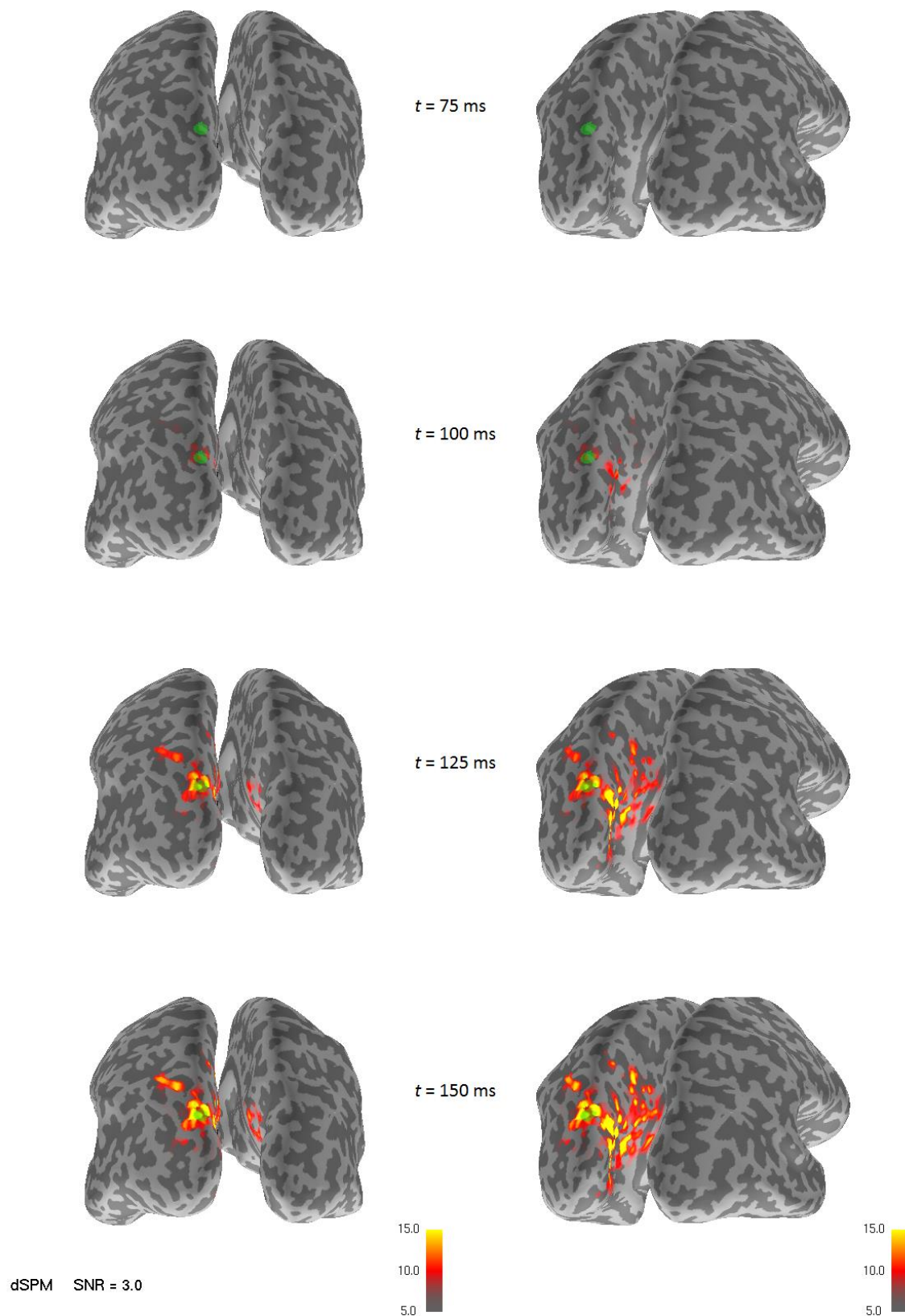
Na Slikama•26-29 prikazan je vremenski razvoj distribuiranih izvora u simulacijama s Dinamikom 1, na Lokaciji 1 i s različitim veličinama izvora. Na Slikama•26-27 su mape za izvore Veličine 2 i Veličine 3 prikazane na napuhanom korteksu, a na Slikama•28-29 mape za izvor Veličine 4 na napuhanom i na realističnom korteksu. Dodatno su na Slici•28 uspoređene MNE i dSPM procjene. Zajedno s mapama inverzno izračunatih distribucija izvora, na modelima korteksa su prikazana i simulirana područja aktivnosti. Krpice prikazane na napuhanoj plohi korteksa su relativno pravilnog oblika jer su u ovim simulacijama i definirane na napuhanoj plohi. Pri analizi prikaza na napuhanoj plohi treba uzeti u obzir da takav prikaz krpice ne odražava dubinu zadanog izvora jer tamna područja plohe predstavljaju kortikalne utore, odnosno točke različite dubine. U desnom stupcu na Slikama•26-28 vidljiva je dubina izračunatog centra aktivnosti na unutarnjoj strani hemisfere i krpica na površini napuhanog korteksa. Prava dubina krpice i izračunatog područja aktivnosti može se vidjeti na realističnoj plohi korteksa na Slikama•29-30. Točke na suprotnim stijenama utora, koje su u realnom prostoru susjedne, na napuhanoj plohi mogu biti prilično udaljene, čak i do 2 cm. U prikazima na napuhanom korteksu kod jače aktivnosti dolazi do preskakanja mape na susjedni *sulcus* što može stvoriti nerealan dojam o disperziji izvora. U prikazu na realnoj plohi korteksa mape aktivnosti su kompaktnije. Budući da se veći dio kortikalne plohe nalazi u utorima, a uz to je MEG osjetljiviji na tangencijalne izvore nego na radijalne, većina prepoznatih područja aktivnosti je uvučena u *sulci* pa je, i pored navedenih nedostataka, za prikaz distribuiranih izvora prikladnija napuhana ploha.

UTJECAJ VELIČINE IZVORA NA MNE PROCJENE

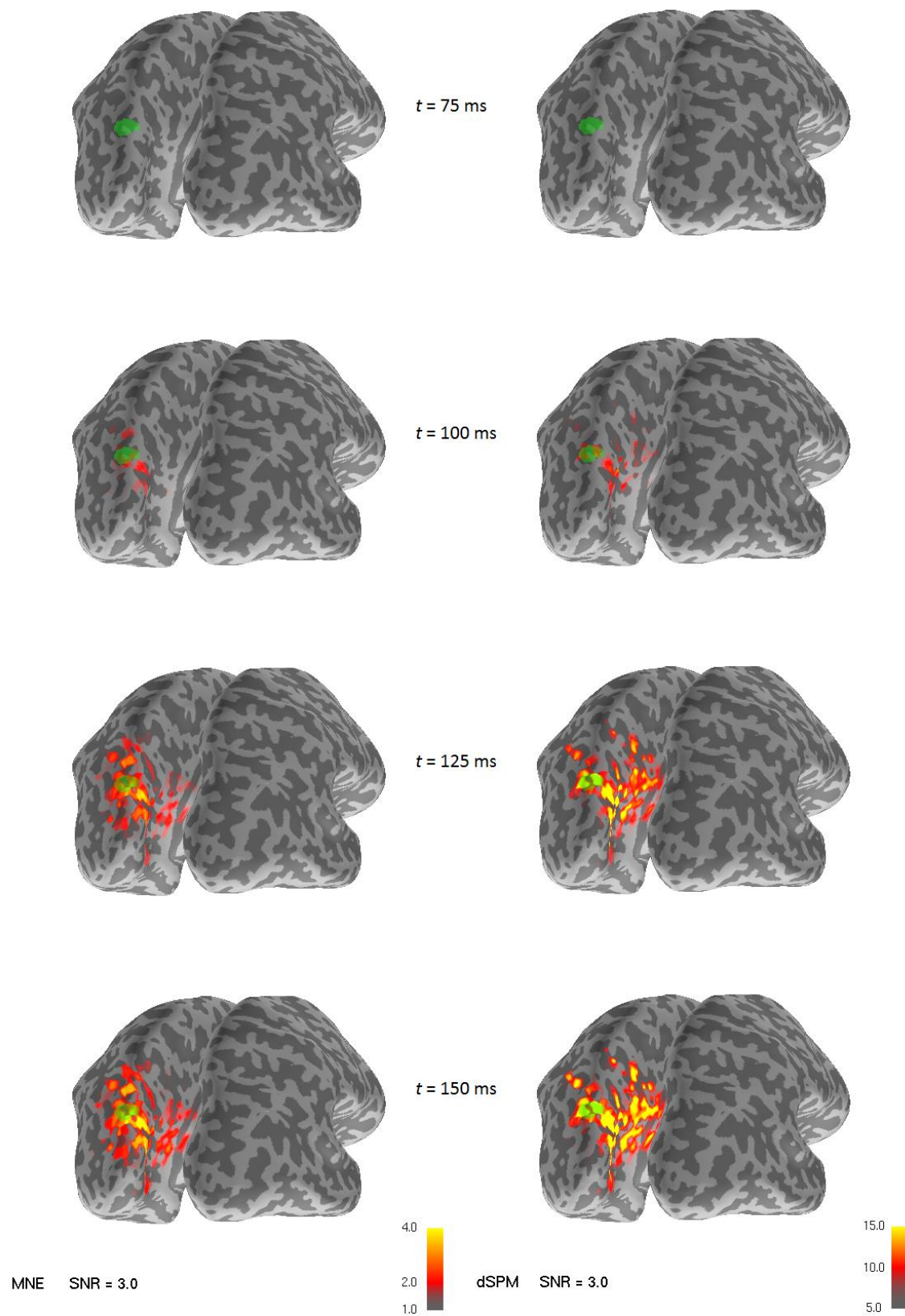
Za razliku od točkastog modela gdje intenzitet simuliranog izvora ne utječe na karakter inverznog rješenja koje je uvijek točkasto, u distribuiranom modelu intenzitet ima ključan utjecaj na oblik rješenja. To se vidi iz vremenskog razvoja mapa na Slikama•26-29. S obzirom da su rješenja u pojedinim vremenskim trenucima nezavisna, svaka mapa se može promatrati i odvojeno. Položaj, oblik i površina simuliranog izvora su tijekom cijelog vremena aktivnosti konstante. Jedina varijabla je iznos dipolnog momenta koji raste kako je definirano krivuljom Dinamika 1. Izvjesno je da procjena aktivne kortikalne površine raste s intenzitetom izvora. Uz to, mijenja se i oblik mape i pomiče se centar procijenjene aktivnosti pa promjena intenziteta utječe i na grešku u lokalizaciji izvora. Ako se zadani intenzitet izvora povećava proporcionalno sa zadanom površinom može se ispitati utjecaj veličine izvora. Učinak povećanja izvora na inverzno rješenje može se pratiti u desnoj koloni na Slikama•26-28 za Lokaciju 1, a za Lokaciju 2 je sumiran na Slici•30. Na MNE procjene također bitno utječe lokalna orijentacija kortikalne plohe te oblik krpice, što je demonstrirano kroz simulacije s dva izvora u sekciji LINEARNI MODEL - MNE, na stranici 47.



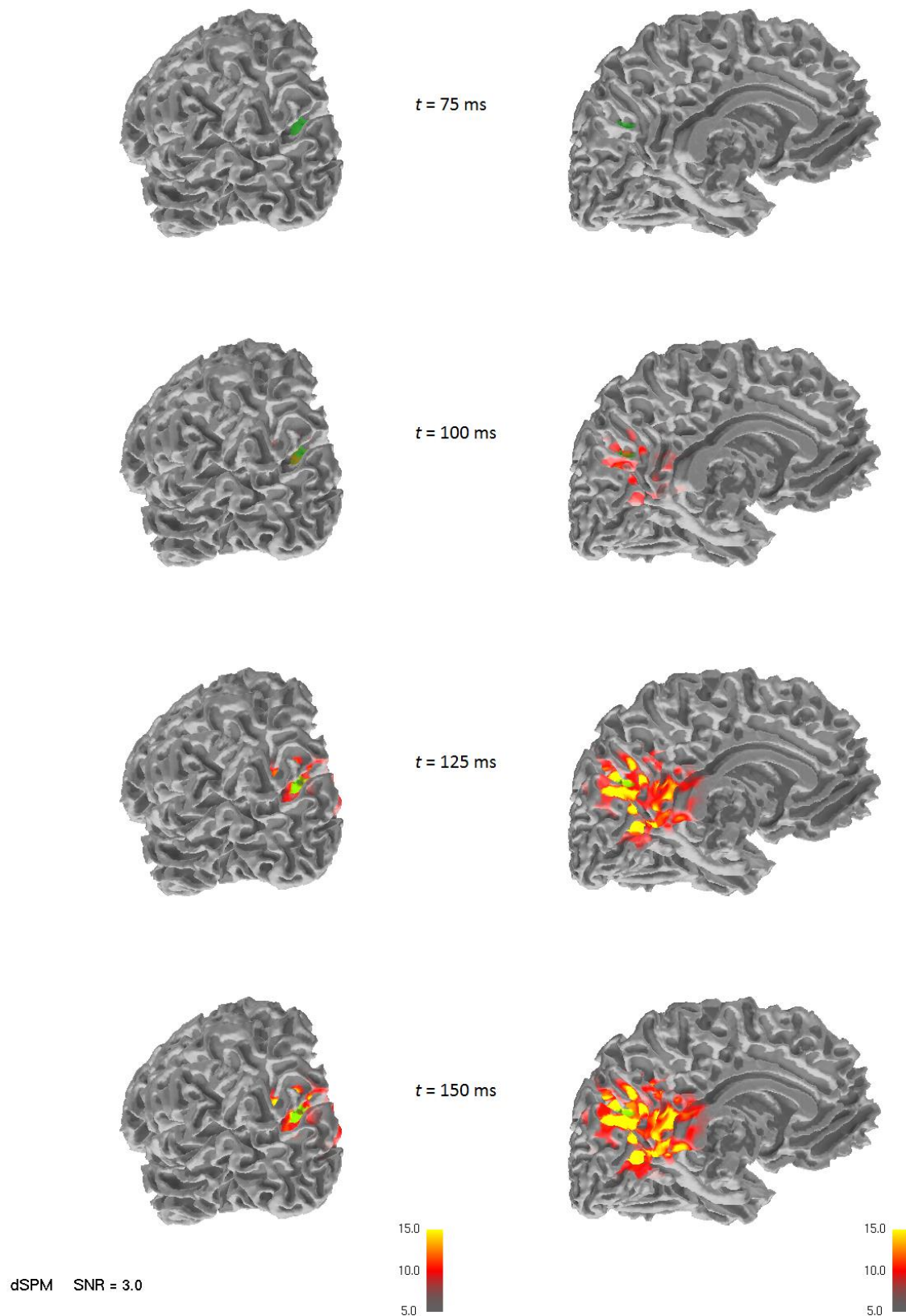
Slika•26. Jedan izvor, Veličina 2, Lokacija 1, Dinamika 1. Mape dSPM procjene u periodu od 75 ms do 150 ms (odozgor prema dolje) prikazane su iz dva kuta sa stražnje strane napuhane plohe korteksa. *Sulci* su označeni tamnijim tonom sive, a *gyri* svjetlijim. Simulirani izvor aktivnosti označen je zeleno, a inverzno izračunate mape tonovima narančaste.



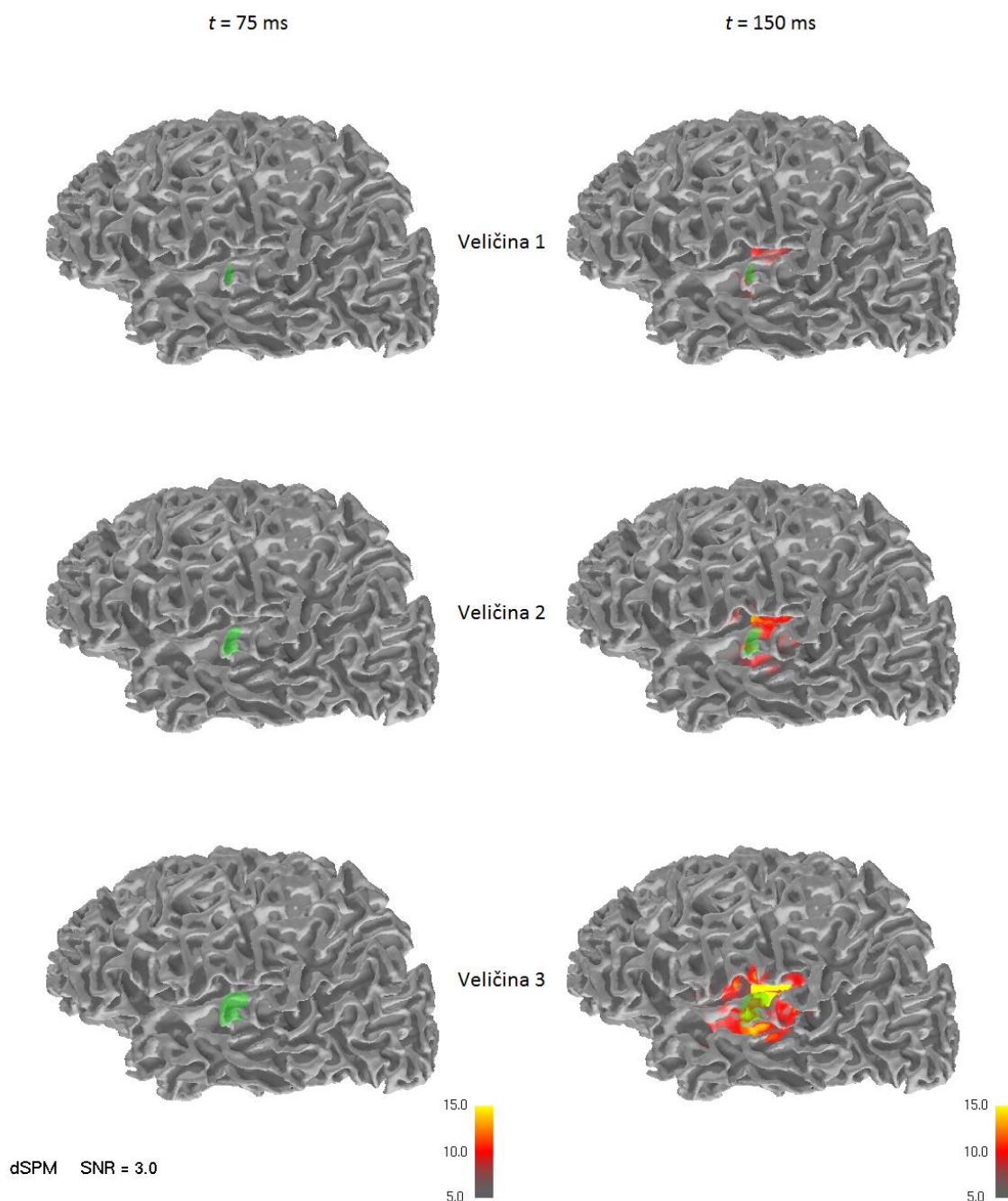
Slika•27. Jedan izvor, Veličina 3, Lokacija 1, Dinamika 1. Mape dSPM procjene u periodu od 75 ms do 150 ms prikazane su iz 2 kuta sa stražnje strane napuhane plohe korteksa. Hemisfere su razmaknute radi pregleda unutrašnjosti.



Slika•28. Jedan izvor, Veličina 4, Lokacija 1, Dinamika 1. Uspoređene su MNE procjene (lijevo) i dSPM procjene (desno) u periodu od 75 ms do 150 ms. Desni stupac može se također usporediti sa Slikama•26-27.



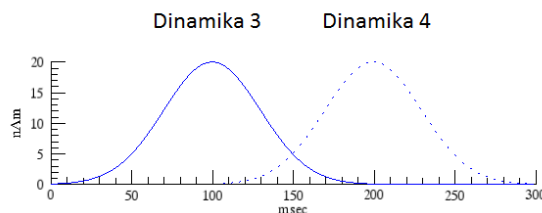
Slika•29. Jedan izvor, Veličina 4, Lokacija 1, Dinamika 1 (isto kao Slika•28). dSPM mape prikazane su na plohi koja dijeli bijelu i sivu tvar, izvan (lijevo) i unutar (desno) lijeve hemisfere, u periodu od 75 ms do 150 ms. Simulirani izvor aktivnosti zavlueen u *sulcus* prikazan je zeleno.



Slika•30. Mape dSPM procjene za tri rastuće veličine izvora na Lokaciji 2 (odozgor prema dolje), na početku aktivnosti (lijevo) i u maksimumu aktivnosti (desno) prikazane su na lijevoj hemisferi korteksa.

B. SIMULACIJE S DVA IZVORA

Simulacije s dva izvora rađene su u okcipitalnom području, na Lokaciji 1 i Lokaciji 3 međusobno udaljenim oko 11 mm i na približno istoj dubini. Povećavana je veličina dva izvora postavljena na fiksnoj međusobnoj udaljenosti i promatran je utjecaj veličine na točnost lokalizacije izvora. Korištena su dva različita tipa dinamike prikazana na Slici•31 čijim kombiniranjem su ostvarene konfiguracije asinkronih izvora (jedan izvor s Dinamikom 3 i jedan s Dinamikom 4) i sinkronih izvora (oba izvora s Dinamikom 3). U linearnom modelu korištena je i Dinamika 1 radi usporedbe sa simulacijama s jednim izvorom.



Slika•31. Dinamika 3 (puna linija) i Dinamika 4 (isprekidana linija) s istim iznosom maksimalnog dipolnog momenta od 20 nAm.

1. NELINEARNI MODEL - CSST

U svim simulacijama s dva izvora bilo je dovoljno 100 startnih točaka CSST algoritma za pronalaženje najboljih rješenja. Za simulacije s najvećim krpicama u kojima su rješenja najviše divergirala napravljena je provjera s 1000 startnih točaka, no nisu pronađena bolja rješenja već samo potvrda najboljeg rješenja pronađenog sa 100 startnih točaka.

ASINKRONI IZVORI

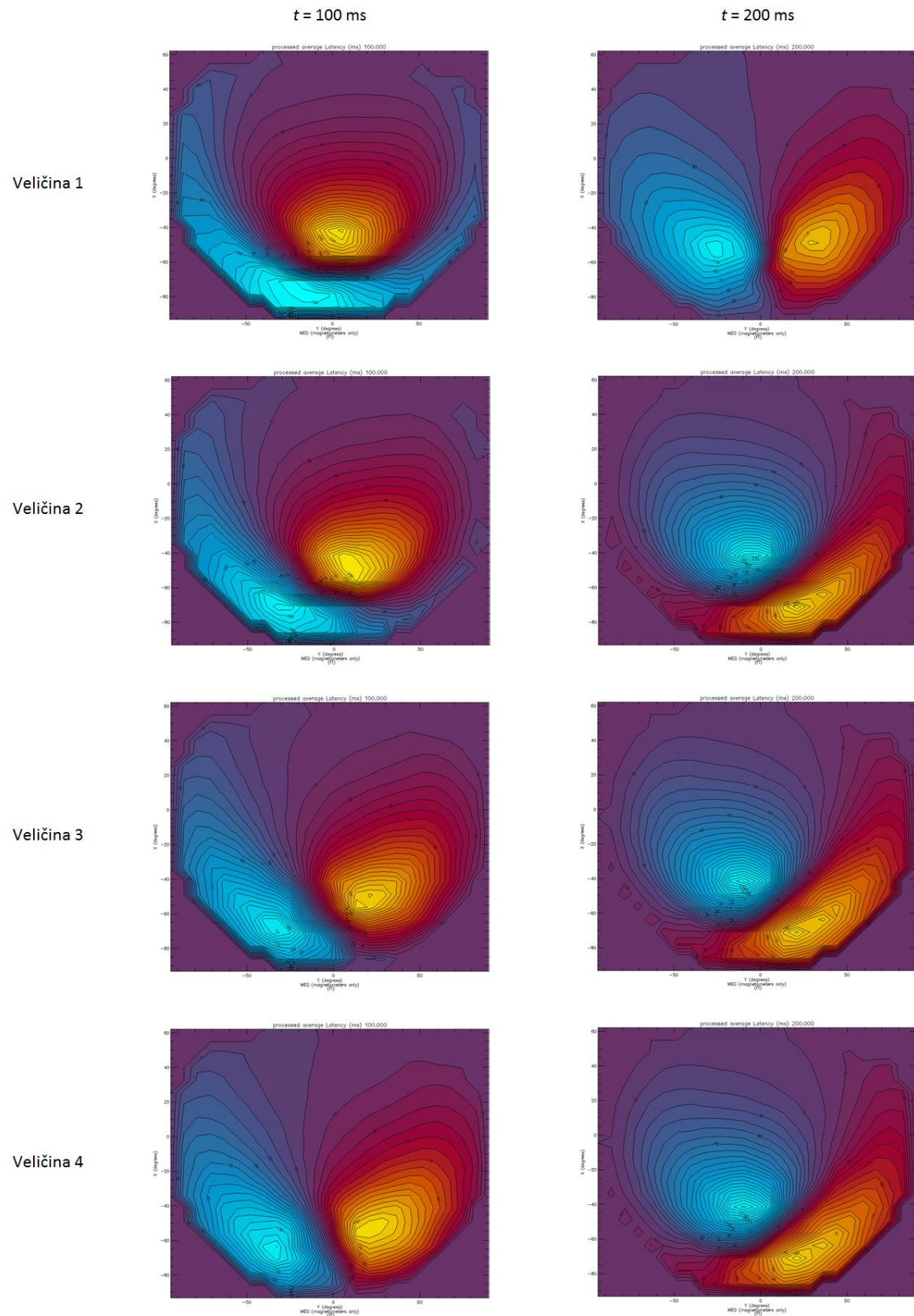
Rezultati lokalizacije u slučaju dva asinkrono aktivna izvora navedeni su u Tablici•9. S promjenom veličine izvora zadana udaljenost se malo mijenja u odnosu na početnih 11,2 mm jer sfere koje definiraju krpice zahvaćaju različite oblike korteksa pa se efektivni centri izvora pomiču u odnosu na centre sfera. Razlika izračunate i zadane udaljenosti izvora računata je u odnosu na efektivne zadane položaje izvora zato da bi se isključio utjecaj postupka kojim se zadaje krpica te kako bi se mogla vidjeti točnost same metode inverznog izračuna.

Tablica•9. Greške lokalizacije dva asinkrona izvora rastuće veličine.

Veličina	Udaljenost izvora (mm)		Razlika udaljenosti (mm)
	Zadana	Izračunata	
1	11,2	11,1	-0,1
2	11,7	11,8	0,2
3	11,9	13,1	1,2
4	12,9	15,3	2,4

S porastom veličine izvora raste greška u lokalizaciji, s trendom povećavanja izračunate udaljenosti izvora u odnosu na zadanu udaljenost.

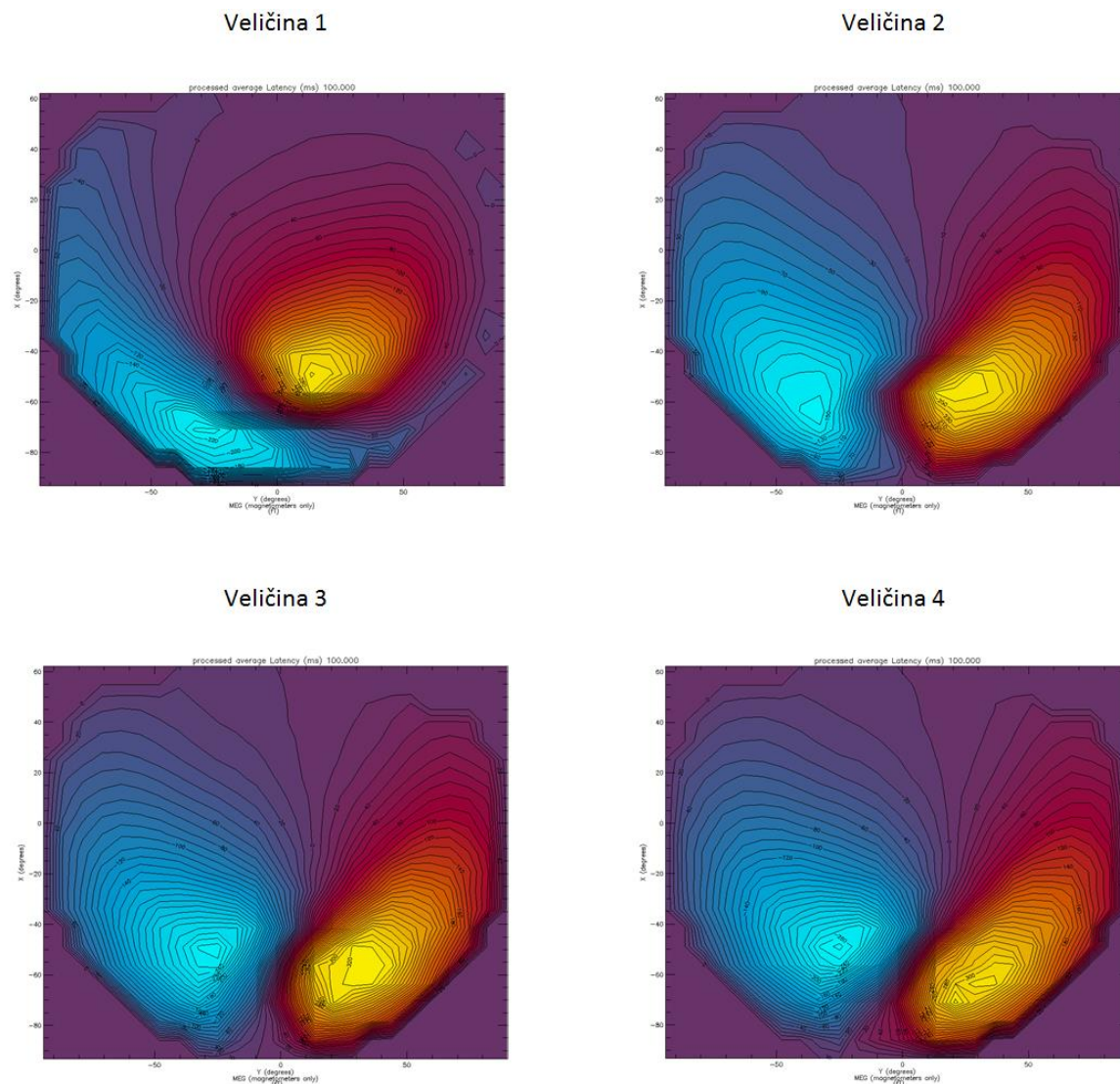
Isto kao i u simulacijama s jednim izvorom, povećavanje izvora uzrokuje i promjenu orijentacije vektora strujnog dipolnog momenta što se može vidjeti iz kontura magnetskog polja prikazanih na Slici•32. Zbog toga greška u lokalizaciji u Tablici•9 sadrži doprinos orijentacije kao i doprinos veličine izvora koji kroz ovakve simulacije nije moguće izolirati, što je razmotreno u sekciji UTJECAJ VELIČINE IZVORA NA IZRAČUN DIPOLNOG MOMENTA, na stranici 33.



Slika•32. Horizontalna projekcija izoamplitudnih konturnih mapa magnetskog polja dva bliska asinkrona izvora s maksimumima u 100 ms (lijevi stupac) i 200 ms (desni stupac), za četiri veličine izvora. Orijentacija polja je različita ovisno je li aktivan prvi ili drugi izvor.

SINKRONI IZVORI

Jednaka serija simulacija napravljena je s dva izvora sinkrone aktivnosti. Konture simuliranog polja prikazane su na Slici•33. Rezultati lokalizacije navedeni su u Tablici•10.



Slika•33. Izoamplitudne konturne mape magnetskog polja dva bliska sinkrona izvora s maksimumima u 100 ms, za četiri rastuće veličine izvora.

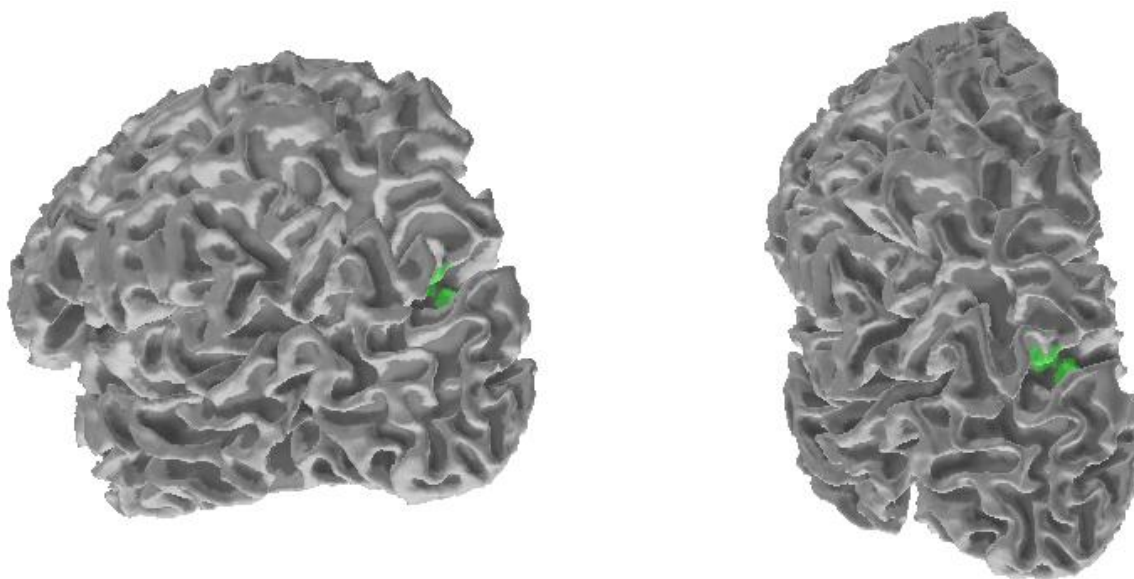
Tablica•10. Greške lokalizacije dva sinkrona izvora rastuće veličine.

Veličina	Udaljenost izvora (mm)		Razlika udaljenosti (mm)
	Zadana	Izračunata	
1	11,2	10,5	-0,6
2	11,7	6,3	-5,3
3	11,9	16,0	4,1
4	12,9	16,9	4,1

U skladu s očekivanjem, greška u lokalizaciji je veća nego kod asinkronih izvora jer se aktivnost odvija istovremeno i izmjerena polja na senzorima sadrže manje informacija potrebnih za razlučivanje izvora. Iznos greške u lokalizaciji i trend povećavanja izračunate udaljenosti među izvorima s povećanjem veličine izvora odgovaraju rezultatima ranijih istraživanja (Supek i Aine 1993, 1997, Josef Golubic, i dr. 2011).

2. LINEARNI MODEL - MNE

Simulacije s dva sinkrona i s dva asinkrona izvora rađene su i u linearnom modelu, s izvorima na približno istim lokacijama. Izvori na Lokaciji 1 i Lokaciji 3 smješteni su na nasuprotne stijenke istog *sulcusa* kao što je prikazano na Slici•34. Kako je vektor strujnog dipolnog moment okomit na kortikalnu plohu, izvori imaju dipolne momente približno suprotnih smjerova.



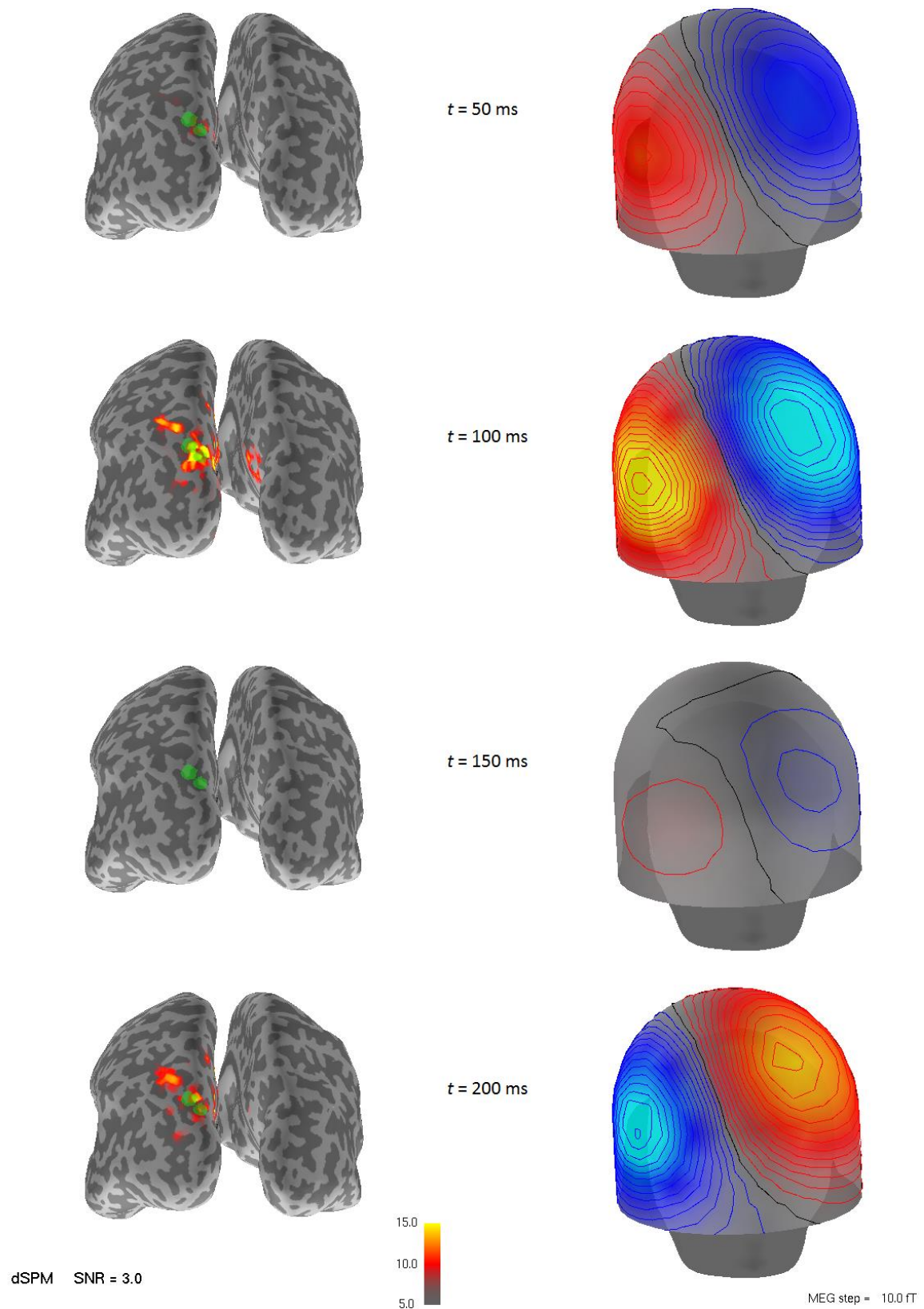
Slika•34. Dva izvora Veličine 3 na Lokaciji 1 i Lokaciji 3, na nasuprotnim stijenkama *sulcusa*. Prikazana je samo lijeva hemisfera iz dva različita kuta.

ASINKRONI IZVORI

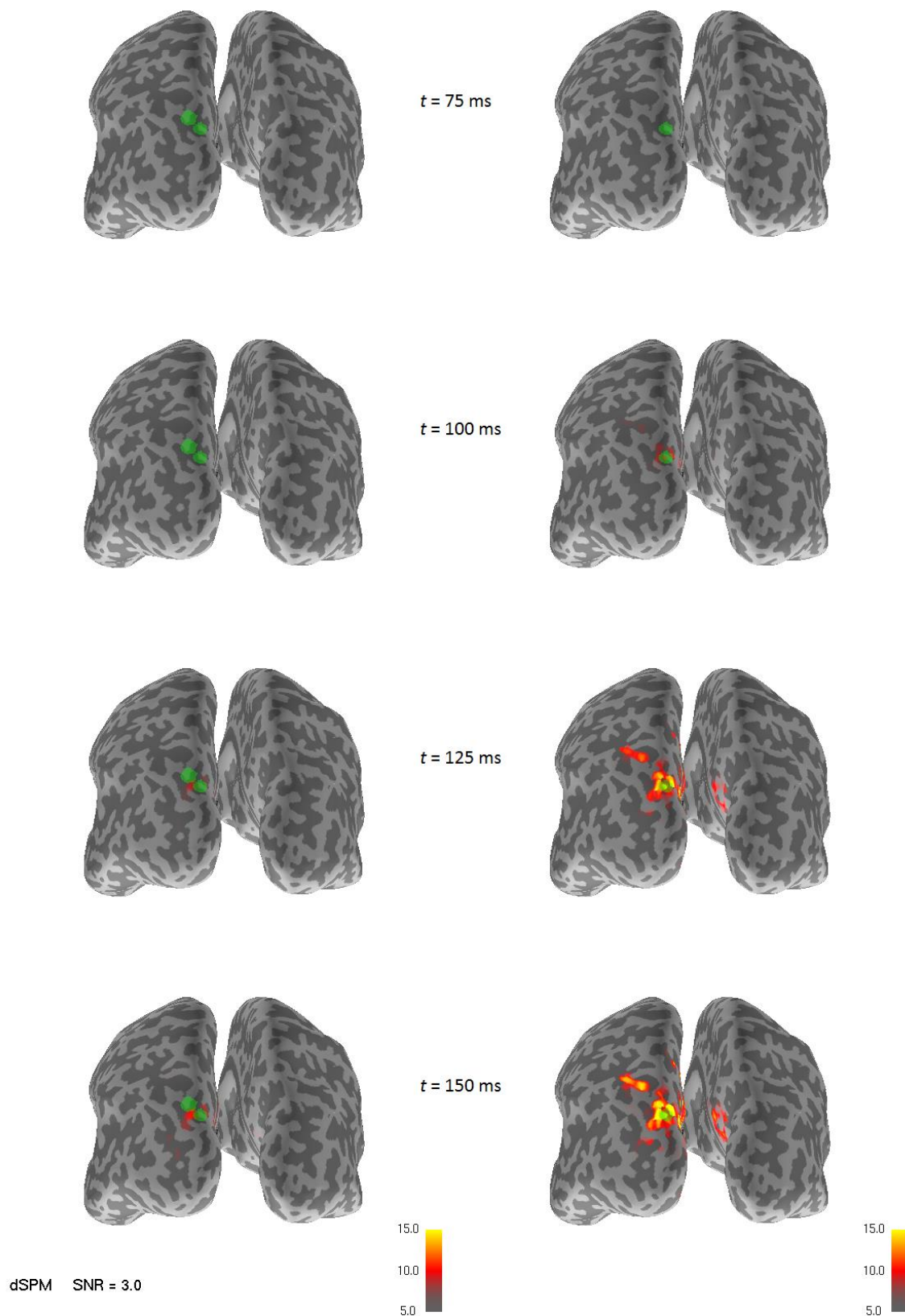
Rezultati za asinkrone izvore prikazani su na Slici•35. Suprotna orijentacija izvora vidi se usporedbom konturnih mapa izmjerenih polja u 100 ms i u 200 ms, kada je maksimum jednog odnosno drugog izvora. Usporedbom izračunatih mapa aktivnosti u maksimumima mogu se razlučiti dva centra aktivnosti udaljena oko 1 cm.

SINKRONI IZVORI

U lijevom stupcu na Slici•36 prikazane su mape aktivnosti za sinkronu aktivaciju istih izvora. U desnom stupcu je usporedba sa slučajem kad je prisutan samo jedan od dva izvora. Zbog suprotne orijentacije dipolnih momenata izvora, polja se poništavaju i izvori se ne mogu razlučiti, a intenzitet izvora je izrazito podcijenjen. Isti efekt može nastati i u slučaju samo jednog izvora dovoljne veličine ako je na položaju u kojem podjednako zauzima nasuprotne stijenke *sulcusa*, a analogno se manifestira i u nelinearnom modelu.



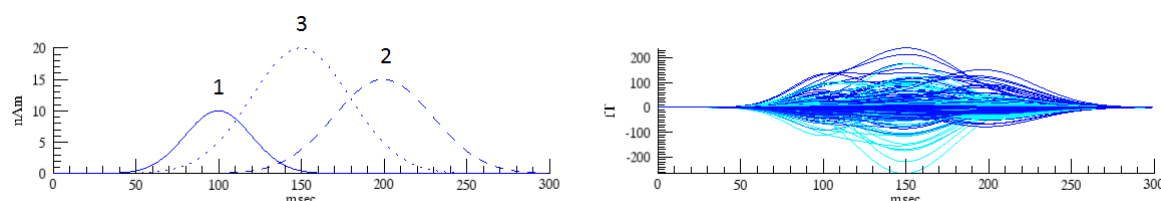
Slika•35. Asinkrona aktivnost dva bliska, suprotno orijentirana izvora Veličine 3 sa Slike•34. Izvor na Lokaciji 1 ima Dinamiku 3, a izvor na Lokaciji 3 ima Dinamiku 4. Mapa dSPM na napuhanom korteksu (lijevo) i konture magnetskog polja (desno) u periodu od 50 ms do 200 ms.



Slika•36. Sinkrona aktivnost (lijevo) izvora sa Slike•34 i usporedba s jednakom aktivnošću samo jednog od ta dva izvora (desno), u periodu od 75 ms do 150 ms. Oba izvora imaju Dinamiku 1 pa dva izvora djeluju kao jedan veći razvučen preko suprotnih stijenki *sulcusa*. Usporedba lijevog i desnog stupca demonstrira ekstremni učinak porasta veličine izvora po zakrivljenoj kortikalnoj plohi na točnost inverznog računa.

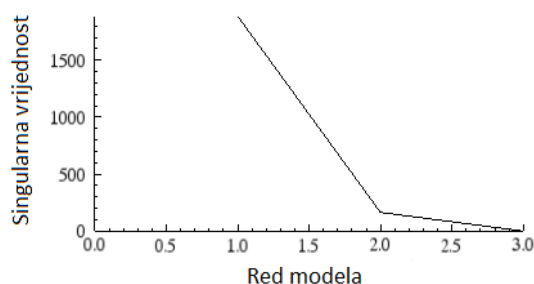
C. SIMULACIJE S VIŠE IZVORA

Kako bi se testirala metoda ocjene reda modela odnosno nepoznatog broja izvora napravljena je konfiguracija s tri izvora srednje veličine, dva bliska na Lokaciji 1 i Lokaciji 3 te treći, udaljeni, na Lokaciji 2. Dinamika izvora prikazana je na Slici•37. Aktivnost izvora na Lokaciji 3 vremenski se značajno preklapa s aktivnošću preostala dva izvora, dok su aktivnosti izvora na Lokaciji 1 i Lokaciji 2 gotovo potpuno asinkrone.



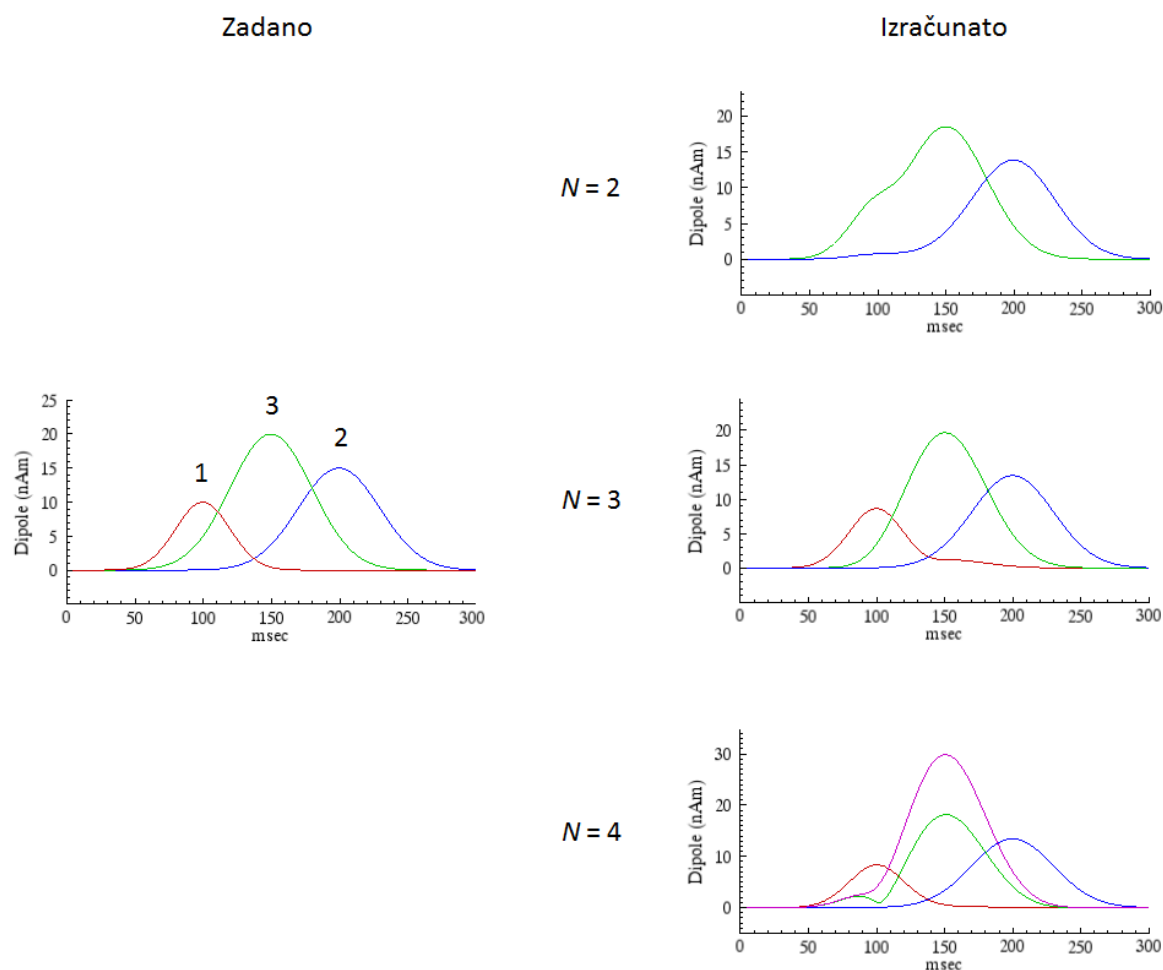
Slika•37. Zadana dinamika tri izvora (lijevo) i simulirani signal na MEG senzorima (desno). Punom crtom označen je izvor na Lokaciji 1, točkama izvor na Lokaciji 3 i isprekidanom crtom izvor na Lokaciji 2.

Broj izvora u nelinearnom modelu procijenjen je dekompozicijom na singularne vrijednosti (Huang, i dr. 1998, Aine, i dr. 2000). Dijagram SVD analize prikazan je na Slici•38. SVD naglo pada prema redu modela 2, a onda sporije prema redu modela 3. Takav oblik dijagrama posljedica je težeg razlučivanja dva bliska i sinkrona izvora na Lokacijama 1 i 3. SVD analiza može se koristiti kao orijentir, no u nekim slučajevima je nepouzdana pa rješenja za pojedine redove modela treba provjeriti prema fizikalnom smislu (Supek i Aine 1993, 1997). Napravljen je inverzni račun CSST metodom s pretpostavljenim redovima modela 2, 3 i 4. Algoritam je pokretan sa 100 startnih točaka. U cilju provjere potrebne količine numeričkih obrada u ovakvim situacijama, napravljeni su isti izračuni s 1000 startnih točaka koji su samo potvrdili ranije pronađena optimalna rješenja.



Slika•38. Dijagram analize dekompozicijom na singularne vrijednosti, za konfiguraciju s tri izvora.

Na Slici•39 prikazana su rješenja za različite redove modela. U slučaju podcijenjenog reda modela (2 izvora) bliski i sinkroni izvori na Lokaciji 1 i Lokaciji 3 nisu razlučeni, već su prepoznati kao jedan izvor. U slučaju precijenjenog reda modela (4 izvora) identificiran je nepostojeći izvor jačeg intenziteta s gotovo istim položajem i dinamikom kao izvor na Lokaciji 3 i suprotnom orijentacijom, dok je intenzitet pravog izvora podcijenjen. Do toga dolazi jer polje dva bliska izvora suprotne orijentacije u dipolnom članu odgovara polju jednog slabijeg izvora pa metoda zbog prevelikog pretpostavljenog broja izvora pronalazi takav par kao rješenje. Uz dobar pretpostavljeni red modela (3 izvora) dinamika je točno rekonstruirana, uz manje odstupanje samo kod prvog, najslabijeg izvora.

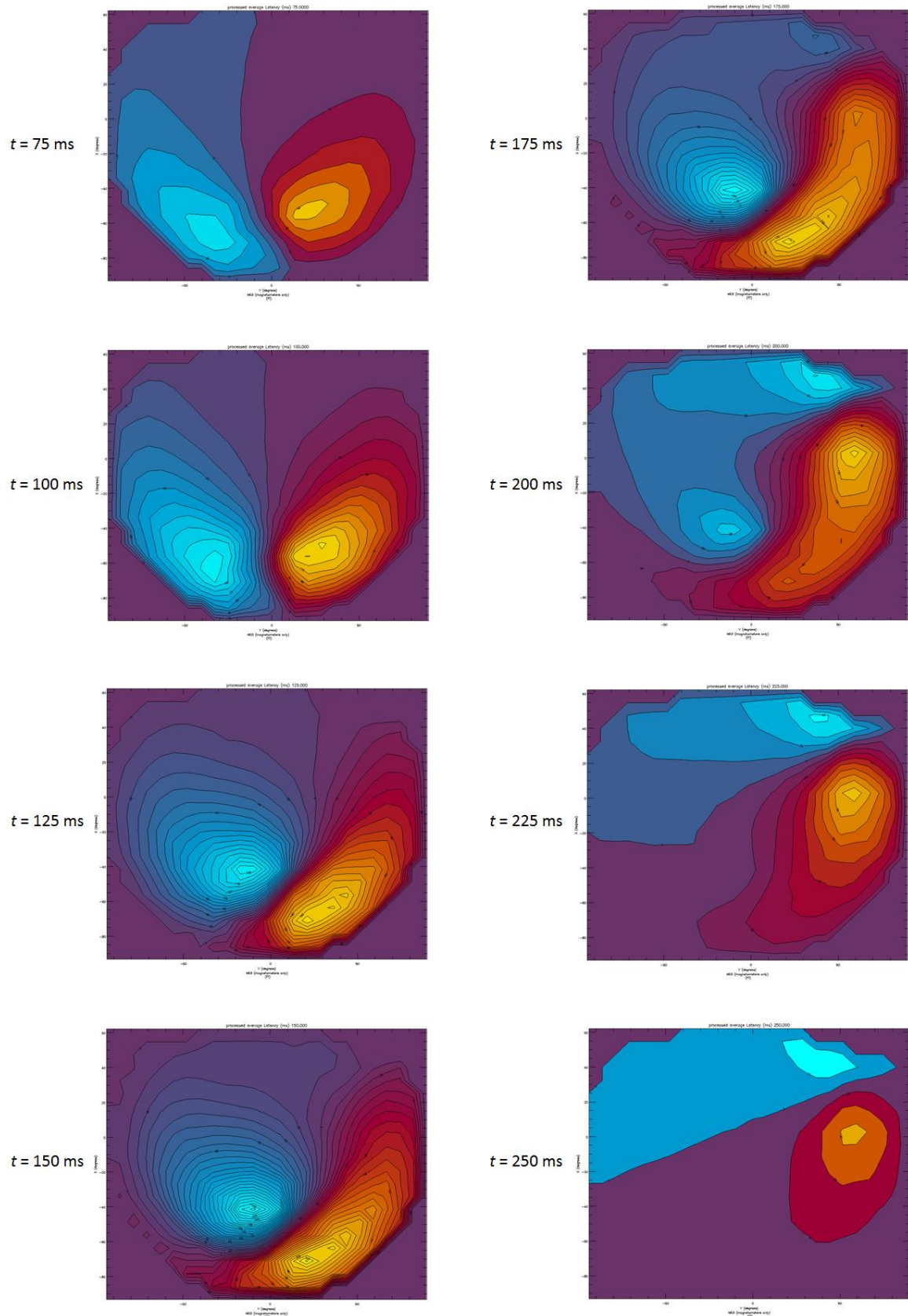


Slika•39. Zadana dinamika izvora (lijevo) i izračunata dinamika za različite pretpostavljene redove modela (desno).

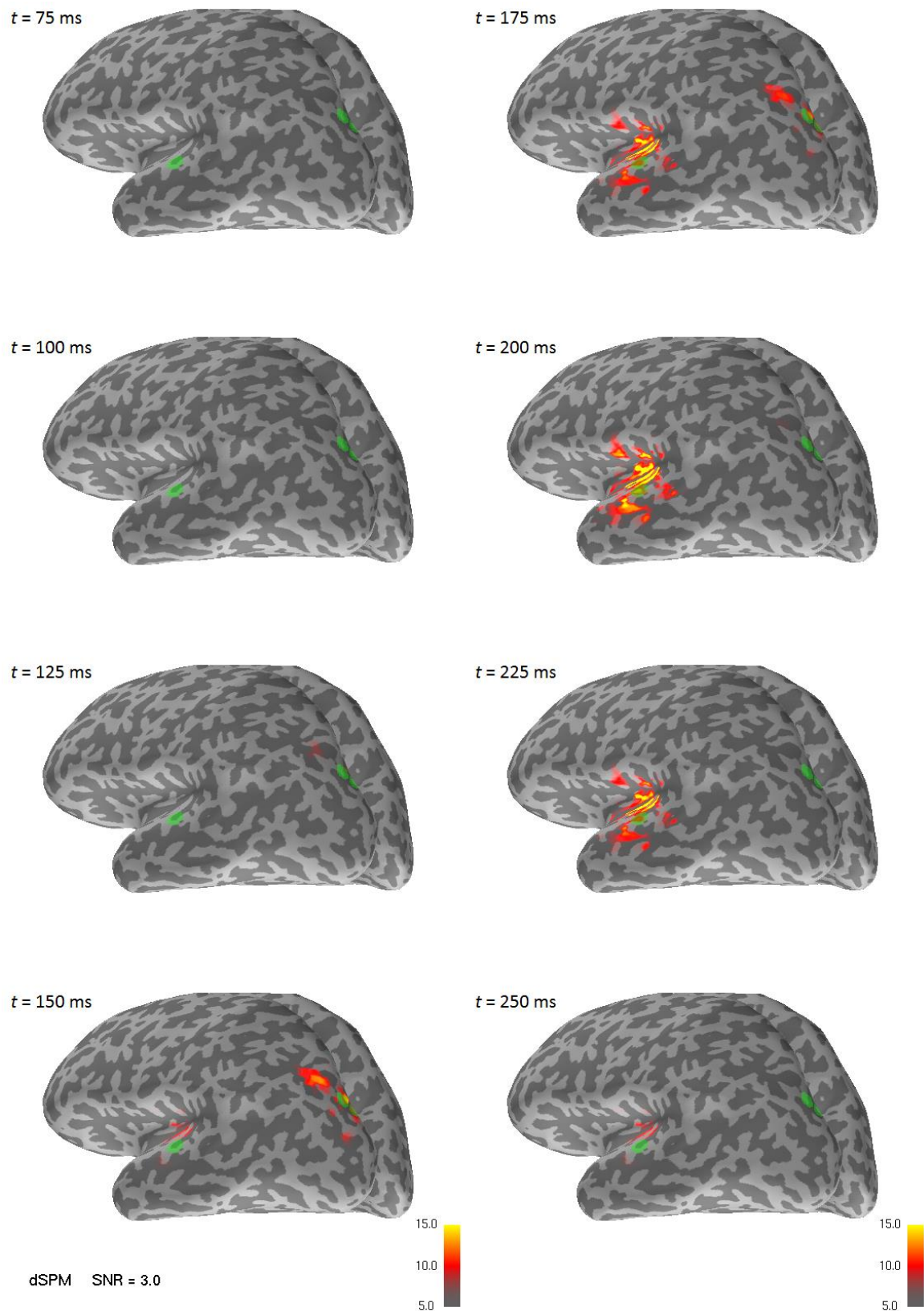
Rezultati prostorne lokalizacije navedeni su u Tablici•11. Očekivano, greška je najveća za izvor na Lokaciji 1 u čijoj se blizini nalazi jači i dulje aktivan izvor na Lokaciji 3. Greška je najmanja za izvor na Lokaciji 2 koji je prostorno udaljen od oba preostala izvora. Na Slici•40 prikazane su konture magnetskog polja na senzorima u različitim vremenskim trenucima. U prvih 150 ms, dok su aktivna dva prostorno bliska izvora, u konturama polja jasno se raspoznaju samo dva pola, odnosno izvori su teško razlučivi. U periodu od 150 ms do 200 ms, dok su aktivna dva udaljena izvora, mogu se u konturama polja vidjeti četiri pola kao posljedica dva izvora. Ista konfiguracija izvora analizirana je i u linearnom modelu. Rezultati su prikazani na Slici•41.

Tablica•11. Točnost prostorne lokalizacije konfiguracije s tri izvora.

Izvor	Zadani položaj			Izračunati položaj			Razlika
	x (cm)	y (cm)	z (cm)	x (cm)	y (cm)	z (cm)	
1	-5,25	0,26	4,54	-5,27	0,19	4,28	2,7
3	-5,33	-0,16	5,65	-5,17	-0,18	5,60	1,7
2	3,86	-4,99	5,45	3,86	-4,99	5,48	0,3



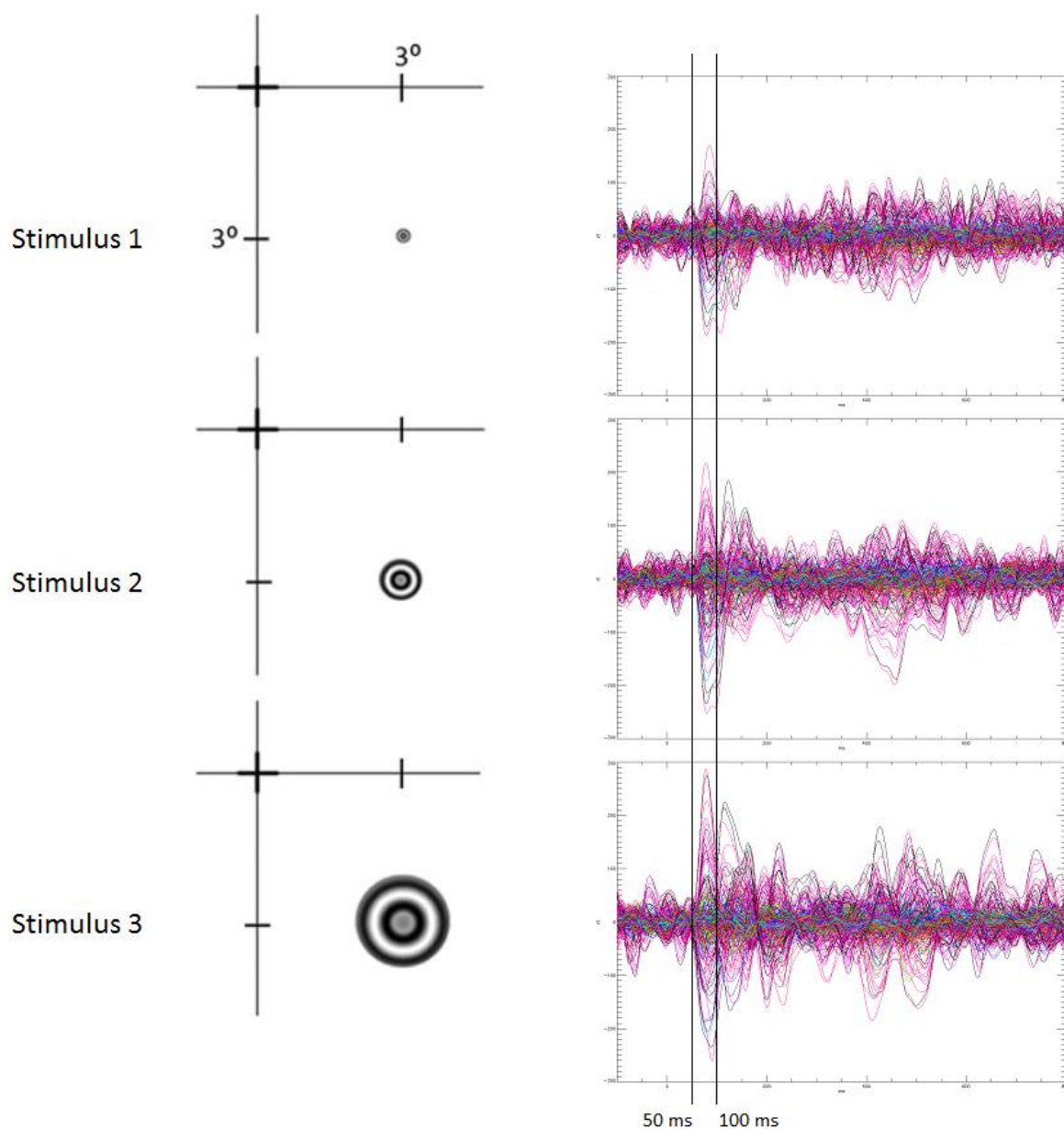
Slika•40. Vremenski slijed promjena magnetskog polja prikazan izoamplitudnim konturnim mapama u intervalu od 75 ms do 250 ms s korakom od 25 ms, za konfiguraciju s tri izvora.



Slika•41. Konfiguracija s tri izvora sa Slike•37 simulirana u linearnom modelu. Prikazane su dSPM procjene u intervalu od 75 ms do 250 ms s korakom od 25 ms.

D. OBRADA EMPIRIJSKIH PODATAKA

Prostorno-vremenska lokalizacija izvora u točkastom modelu napravljena je CSST metodom na empirijskim MEG mjerenjima rane evocirane aktivnosti, u vremenskom intervalu od 50 ms do 100 ms nakon prezentacije vizualnog stimulusa u donjem desnom dijelu vidnog polja, u fovijalnom položaju. Analizirani su podaci za tri veličine stimulusa koje odgovaraju kutu u vidnom polju od 0,3°, 0,9° i 2°. Oblik i položaj prezentiranih stimulusa i signal zabilježen na senzorima prikazani su na Slici•42.



Slika•42. Korišteni stimulusi (lijevo) i signal na svim senzorima (desno) u periodu od -100 ms do 800 ms nakon početka prezentacije stimulusa u trajanju od 300 ms. Označen je analizirani period rane aktivnosti od 50 ms do 100 ms. Podaci su usrednjeni za približno 100 ponavljanja istih uvjeta stimulacije.

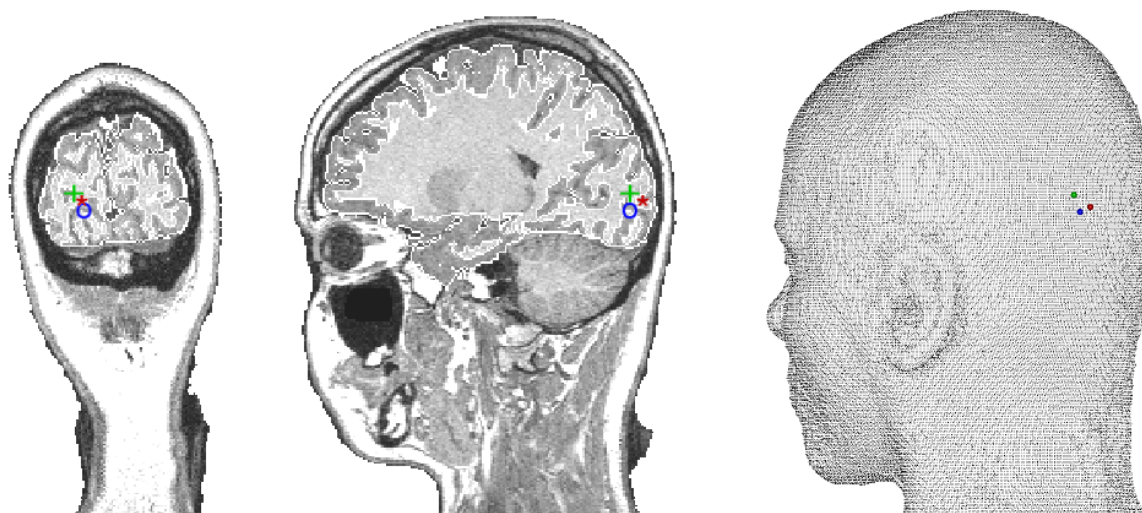
1. PROSTORNO-VREMENSKA LOKALIZACIJA IZVORA

Prvo su napravljeni točkasti modeli s jednim izvorom za sva tri mjerenja. Rezultati inverznog računa CSST metodom za položaje i intenzitet izvora navedeni su u Tablici•12.

Tablica•12. Položaji i dinamika izvora aktivnosti nakon prezentacije vizualnih stimulusa različitih veličina.

Stimulus	Red modela (broj izvora)	Položaj			Dinamika	
		x (cm)	y (cm)	z (cm)	Q_{max} (nAm)	t_{max} (ms)
1	1	-5,1	1,3	7,8	11	84
2	1	-4,3	1,6	8,1	19	80
3	1	-4,6	1,2	7,3	22	78

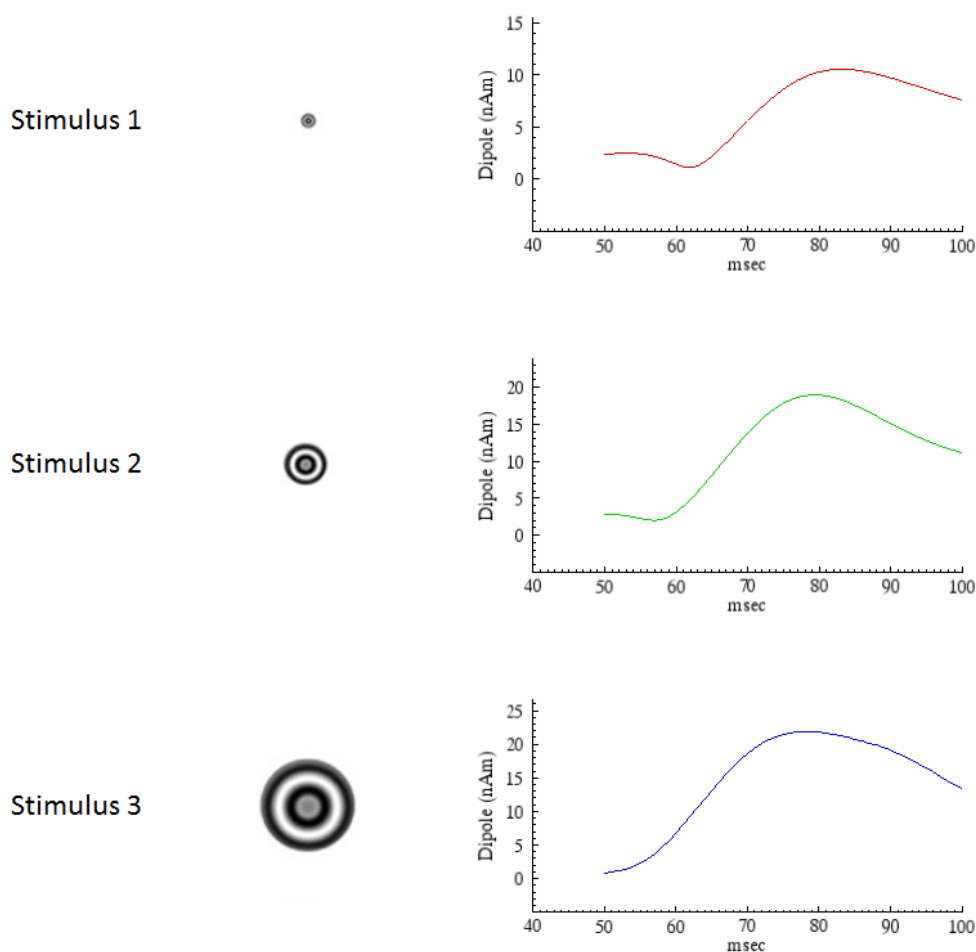
Na Slici•43 označeni su položaji izvora za sva tri stimulusa. S povećanjem stimulusa centar aktivnosti se malo pomiče, ali ostaje unutar granica od oko 1 cm. Na osnovu rezultata simulacija u Tablici•3 i Tablici•11, a pretpostavljajući da je dani red modela adekvatan, možemo procijeniti nepouzdanost izračunatog položaja na 2 – 3 mm.



Slika•43. Izračunati položaji izvora za najmanji stimulus (crveno, u sredini), srednji stimulus (zeleno, gore) i najveći stimulus (plavo, dolje) prikazani na MRI presjecima i kroz vanjsku plohu modela glave. Za razliku od Slike•16 i Slike•18, MRI snimci sa superponiranim MEG/EEG podacima prikazani su u prirodnoj orijentaciji.

Izračunati položaji izvora su uspoređeni s funkcionalnim mapama poznatim iz brojnih istraživanja, primjerice (Wandell, Brewer i Dougherty 2005). Za sva tri stimulusa položaji izvora su na očekivanom mjestu u okcipitalnom režnju kontralateralne, u ovom slučaju lijeve, hemisfere. Usporedbom anatomskih obilježja izvori su precizno locirani u funkcionalnom području V1, odnosno Brodmannovom području 17, u okolini brazde *fissura calcarina*, kao što se može vidjeti na Slici•10.

Izračunata dinamika kortikalne aktivnosti u modelu 1-dipolnog izvora za sve tri veličine stimulusa prikazana je na dijagramima na Slici•44. Maksimalna amplituda dipolnog momenta, a time i aktivna kortikalna površina, raste s porastom veličine stimulusa, što je u skladu s očekivanjima jer zbog retinotopije dolazi do rasta intenziteta kortikalnog izvora s porastom veličine stimulusa. U točkastom ECD modelu to se manifestira kao porast iznosa strujnog dipolnog momenta izvora. Dijagrami na Slici•44, odnosno podaci u Tablici•12, također potvrđuju očekivani učinak da za veći stimulus maksimum aktivnosti nastupa prije. Obje pojave, povećanje intenziteta i raniji odaziv s povećanjem stimulusa, mogu se vidjeti i direktno iz MEG mjerenja, u označenom intervalu na Slici•42.



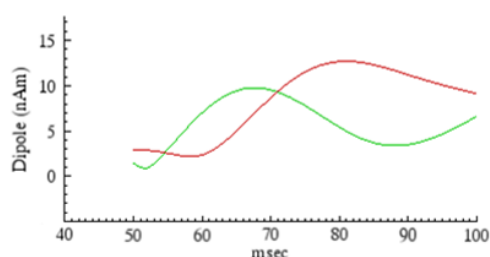
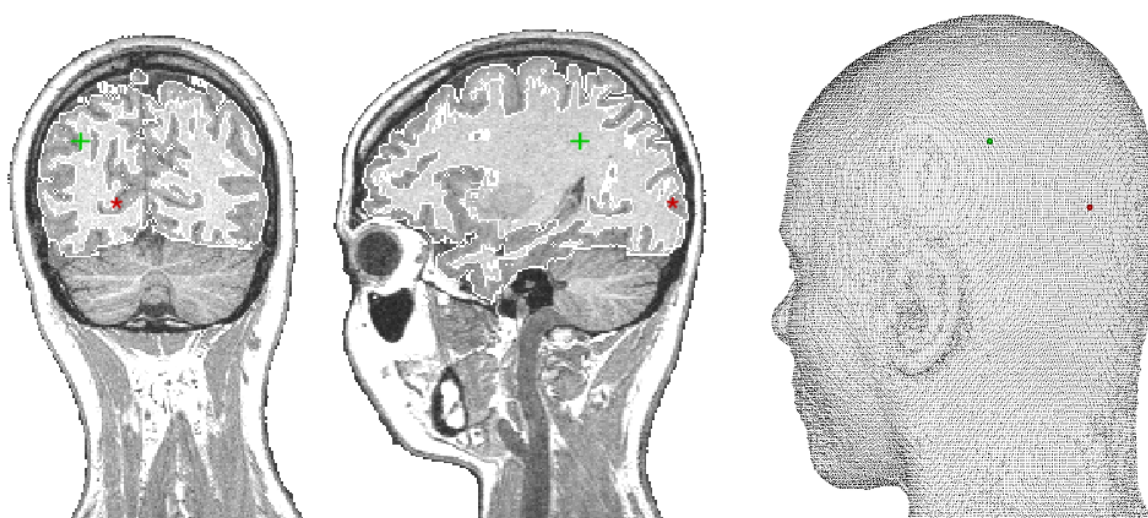
Slika•44. Veličine stimulusa i pripadajuće dinamike aktivnosti u modelu jednog izvora. Boje krivulja u dijagramima odgovaraju bojama izvora na Slici•43.

Dalje je napravljena CSST analiza istih mjerenja u modelu s dva izvora. Za veliki i srednji stimulus nisu pronađena prihvatljiva rješenja, dok za najmanji stimulus postoji rješenje prikazano u Tablici•13 i na Slici•45. Osim izvora u okcipitalnom režnju, približno istog položaja i dinamike kao i u modelu s jednim izvorom, pronađen je još jedan izvor vrlo rane aktivnosti u lijevom parietalnom režnju.

Tablica•13. Rješenje za najmanji stimulus u modelu dva izvora.

Stimulus	Red modela (broj izvora)	Položaj			Dinamika	
		x (cm)	y (cm)	z (cm)	Q_{max} (nAm)	t_{max} (ms)
1	2	-4,8	1,3	7,8	13	81
		0,5	3,3	9,3	9	67

Zbog prisustva drugog izvora u rješenju, okcipitalni izvor je pomaknut 3 mm prema naprijed, a maksimalna amplituda je 2 nAm veća i nastupa 3 ms ranije u odnosu na model s jednim izvorom u Tablici•12.



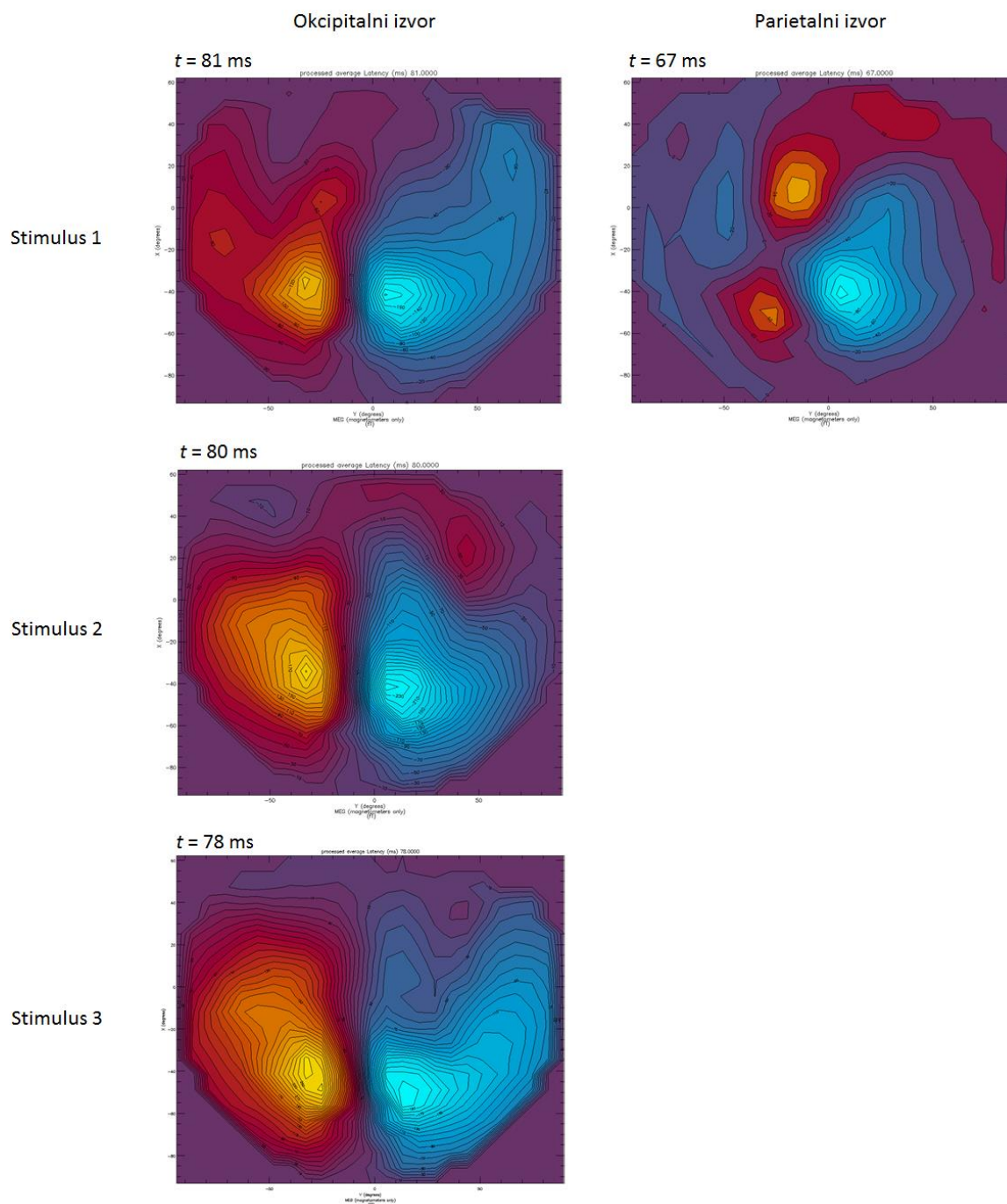
Slika•45. Položaji i dinamika u modelu dva izvora za slučaj najmanjeg stimulusa. Izvor u primarnom vidnom području označen je zvjezdicom i crveno, a parietalni izvor križićem i zeleno. Identificirani izvori u lijevoj hemisferi prikazani su na MRI presjecima i modelu glave ispitanika.

Potražena su rješenja i u modelima višeg reda, ali nisu pronađena prihvatljiva rješenja s 3 izvora kod najmanjeg stimulusa niti s 2 izvora kod srednjeg i kod velikog stimulusa. S većim pretpostavljenim redom modela rješenja postaju statistički sve nepouzdanija i nisu anatomske i fiziološke smislene. Pojavljuju se rješenja s parovima vrlo bliskih dipola suprotne orijentacije i velikog iznosa dipolnog momenta, tipična za precijenjeni red modela, kao što je diskutirano kod Slike•39. Rezultat je da ranu aktivnost u vizualnom području možemo vidjeti samo kao jedan izvor, što odgovara neurofiziološkim

činjenicama i razlučivosti metode, a u slučaju najmanjeg stimulusa raspoznaje se i još jedan izvor u lijevom parietalnom režnju. Rezultati obrada s različitim brojem startnih točaka algoritma, kao i s modelima do trećeg reda koji su odbačeni u analizi, priložene su u datotekama navedenim u prilogu DODATAK – POPIS OBRADA, na stranici 67.

2. PROCJENA GREŠKE U IZRAČUNU DIPOLNOG MOMENTA

Zbog prirode inverznog problema u općenitom slučaju nije moguće odrediti veličinu izvora na osnovu MEG i EEG mjerenja. U nelinearnom modelu izvor je aproksimiran točkastim



ekvivalentnim strujnim dipolom, a u linearnom modelu je izvor raspršen pa nijedan pristup ne daje direktnu informaciju o veličini stvarnog izvora. Veličina izvora može se procijeniti samo posredno na osnovu strujnog dipolnog momenta (Freeman 1975, Hämäläinen, Hari i Ilmoniemi, i dr. 1993), pri čemu teškoće predstavljaju povezanost oblika i veličine izvora s vektorom dipolnog momenta i multipolnim doprinosima (Nolte i Curio 2000, Jerbi, Baillet, i dr. 2004) te značajan utjecaj dubine izvora na točnost inverznog računa (Hillebrand i Barnes 2002). Utjecaj veličine izvora na točnost rješenja inverznog problema nije dovoljno istražen, a postojeće procjene veličine izvora na osnovu MEG mjerenja nisu pouzdane.

Tijekom istraživanja uočeno je da sa smanjivanjem linearne dimenzije izvora na veličinu manju od lokalnog polumjera zakrivljenosti kortikalne plohe izvor postaje približno ravan pa je iznos dipolnog momenta u linearnom odnosu s površinom izvora, a orijentacija vektora dipolnog momenta u nelinearnom modelu ne mijenja se puno s malom promjenom veličine izvora. U slučaju rastućeg izvora na približno fiksnom položaju, kao kod aktivacije primarnog vidnog područja u analiziranom eksperimentu, dubina izvora je također približno konstantna. Greška u inverznom izračunu dipolnog momenta u zadanim eksperimentalnim uvjetima procijenjena je na osnovu rezultata simulacija.

Na Slici•46 prikazano je polje na senzorima u trenutku maksimalne amplitude izvora, za sve tri veličine stimulusa. U slučaju najmanjeg stimulusa prikazano je i polje u trenutku maksimuma dodatnog parietalnog izvora na kojem se vidi prisustvo četiri pola, što ukazuje na postojanje dva aktivna izvora. Konturne mape polja za srednji i veliki stimulus pokazuju povećanje intenziteta izvora i aktivne kortikalne površine s povećanjem stimulusa, a oblik kontura ne ukazuje na postojanje drugog jačeg izvora. Prema položaju polova može se grafičkom metodom procijeniti orijentacija vektora strujnog dipolnog momenta, kao na Slikama•23-24. Orijentacija polja u empirijskim mjerenjima na Slici•46 mijenja se s veličinom stimulusa, odnosno s veličinom izvora, no u znatno manjem rasponu nego u simuliranim slučajevima. Pretpostavljajući da su empirijski rezultati modelirani adekvatnim modelom, usporedba s rezultatima iz simulacija u Tablici•8 i na Slici•22 te analiza na Slici•25 pokazuju da se kod ovih empirijskih podataka može očekivati nepouzdanost u izračunu dipolnog momenta u granicama 5 – 10%, odnosno oko 1 – 2 nAm.

3. PROCJENA VELIČINE IZVORA

Obradom empirijskih podataka u nelinearnom modelu identificirani su izvori i procijenjena je greška u izračunu dipolnog momenta. Na osnovu maksimalnog iznosa strujnog dipolnog momenta Q_{max} iz Tablice•13 za najmanji stimulus i Tablice•12 za ostala dva stimulusa procijenjena je površina aktivnog područja korteksa, prema $S = A \cdot Q_{max}$. Korištena je srednja približna procjena iz (Hämäläinen, Hari i Ilmoniemi, i dr. 1993) od 10 nAm na 100 mm² aktivne kortikalne površine, odnosno $A = 10 \text{ mm}^2/\text{nAm}$. Linearna dimenzija izvora r je izračunata uz aproksimaciju kružnog područja aktivnosti. Rezultati računa su navedeni u Tablici•14.

Tablica•14. Procjena veličine okcipitalnog izvora evociranog stimulusima rastućih površina bazirana na izračunatom maksimumu jakosti dipolnog momenta primjenom 1-dipolnog modela.

Stimulus	Kut u vidnom polju	Dipolni moment izvora	Veličina izvora	
	θ (°)	Q_{max} (nAm)	S (mm ²)	r (mm)
1	0,3	13	130	6,4
2	0,9	19	190	7,8
3	2,0	22	220	8,4

V. ZAKLJUČCI

Nelinearni i linearni modeli prostorno-vremenske lokalizacije izvora suštinski se razlikuju, a tako i karakter te način prezentacije njihovih rješenja. Temeljna razlika je u topologiji modela izvora koji je u nelinearnom pristupu točkast, a u linearnom pristupu distribuiran. Iako modeli daju rezultate u vrlo različitom obliku, interpretacija tih rezultata pruža sličnu predodžbu o stvarnim izvorima, iako ne uvijek na izravan način. U provedenim simulacijama s jednakim konfiguracijama izvora u oba modela, centri područja aktivnosti su locirani s približno istom točnošću reda milimetra, što je u točkastom modelu izraženo kao numerički rezultat, a u distribuiranom modelu se iščitava superponiranjem mapa izračunate aktivnosti na mape zadanih izvora. Mogućnosti razlučivanja prostorno-vremenski bliskih izvora, u primjerima koji su razmatrani, također su usporedive, s tim da se izvori koji se ne mogu razlučiti u točkastom modelu manifestiraju kao podcijenjeni red modela, a u distribuiranom modelu kao nemogućnost vizualnog raspoznavanja oblika u mapi aktivnosti.

U nelinearnom pristupu rješenje se modelira kao mali broj vremenski postojanih točkastih izvora koji predstavljaju aktivna područja korteksa konačne površine i čija aktivnost traje kroz cijeli analizirani period. Intenzitet aktivnosti izvora se mijenja u vremenu, ali su položaji i ukupni broj izvora konstantni kroz cijeli modelirani period. U linearnom modelu rješenje je formirano od puno izvora koji predstavljaju male, nepovezane elemente površine korteksa, a čija prostorna distribucija aktivnosti može biti potpuno drugačija u svakom promatranom trenutku jer su rješenja vremenski nezavisna. Zbog toga je koncept veličine izvora u točkastom i u distribuiranom modelu značajno različit, što su pokazale i provedene simulacije. Porast zadanog intenziteta uz konstantnu veličinu izvora rezultira u točkastom modelu porastom iznosa inverzno izračunatog dipolnog momenta, a u distribuiranom modelu se očituje kao difuzni porast površine izračunate mape aktivnosti.

Simulacijama u nelinearnom modelu u sekciji UTJECAJ VELIČINE IZVORA NA IZRAČUN DIPOLNOG MOMENTA, na stranici 33, te u linearnom modelu u sekciji LINEARNI MODEL - MNE, na stranici 47, pokazan je neizbježan učinak povećavanja veličine izvora na promjenu orijentacije dipolnog momenta zbog zakrivljenosti kortikalne plohe, kako u nelinearnom tako i u linearnom modelu. Zato se rezultati za točnost izračuna položaja i intenziteta dobiveni variranjem veličine krpice ne mogu tumačiti kao posljedica promjene veličine izvora, već odražavaju ukupni učinak promjene veličine i geometrijskog oblika izvora te promjene orijentacije vektora dipolnog momenta i strukture multipolnih doprinosa. Rezultati ukazuju da je kod izračuna amplitude upravo utjecaj orijentacije izvora dominantan te da je kod izračuna položaja također prisutan.

Utjecaj veličine izvora mogao bi se bolje istražiti tako da se programski generira veliki broj krpica različitih veličina na različitim lokacijama, izaberu krpice približno iste orijentacije i dubine te onda statistički analizira utjecaj same veličine izvora. Nema podataka da su do sad rađena takva istraživanja pa problem izoliranog učinka veličine izvora na točnost rezultata korištenog inverznog postupka ostaje otvoren.

LITERATURA

- Ahlfors, Seppo P., Jooman Han, John W. Belliveau, i Matti S. Hämäläinen. »Sensitivity of MEG and EEG to Source Orientation.« *Brain Topogr.* 23, br. 3 (2010): 227–232.
- Aine, C., M. Huang, J. Stephen, i R. Christner. »Multistart Algorithms for MEG Empirical Data Analysis Reliably Characterize Locations and Time Courses of Multiple Sources.« *NeuroImage* 12, br. 2 (2000): 159–172.
- Amaral, David G. »The Anatomical Organization of the Central Nervous System.« Pogl. 17 u *Principles of Neural Science*, uredio Eric R. Kandel, James H. Schwartz i Thomas M. Jessell, 317–336. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Annese, Jacopo, i Arthur W. Toga. »Postmortem Anatomy.« Pogl. 20. u *Brain Mapping: The Methods*, uredio Arthur W. Toga i John C. Mazziotta, 633–659. San Diego: Academic Press, 2002.
- Baillet, Sylvain, John C. Mosher, i Richard M. Leahy. »Electromagnetic Brain Mapping.« *IEEE Signal Process. Mag.* 18, br. 6 (2001): 14–30.
- Bohm, David. *Wholeness and the Implicate Order*. London: Routledge, 1980.
- Budker, Dmitry, i Michael Romalis. »Optical Magnetometry.« *Nature Phys.* 3, br. 4 (2007): 227–234.
- Cohen, D. »Magnetoencephalography: Evidence of Magnetic Fields Produced by Alpha Rhythm Currents.« *Science* 161, br. 3843 (1968): 784–786.
- Collura, Thomas F. »History and Evolution of Electroencephalographic Instruments and Techniques.« *J. Clin. Neurophysiol.* 10, br. 4 (1993): 476–504.
- Dale, Anders M., Bruce Fischl, i Martin I. Sereno. »Cortical Surface-Based Analysis. I. Segmentation and Surface Reconstruction.« *NeuroImage* 9, br. 2 (1999): 179–194.
- Dale, Anders M., i dr. »Dynamic Statistical Parametric Neurotechnique Mapping: Combining fMRI and MEG for High-Resolution Imaging of Cortical Activity.« *Neuron* 26, br. 1 (2000): 55–67.
- Dale, Anders M., i Martin I. Sereno. »Improved Localization of Cortical Activity By Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction.« *J. Cogn. Neurosci.* 5, br. 2 (1993): 162–176.
- Daniel, P. M., i D. Whitteridge. »The representation of the visual field on the cerebral cortex in monkeys.« *J. Physiol.* 159, br. 2 (1961): 203–221.
- Duncan, Robert O., i Geoffrey M. Boynton. »Cortical Magnification within Human Primary Visual Cortex Correlates with Acuity Thresholds.« *Neuron* 38, br. 4 (2003): 659–671.
- Engel, Stephen A., Gary H. Glover, i Brian A. Wandell. »Retinotopic Organization in Human Visual Cortex and the Spatial Precision of Functional MRI.« *Cereb. Cortex* 7, br. 2 (1997): 181–192.
- Fagaly, R. L. »SQUID Instruments and Applications.« *Rev. Sci. Instrum.* 77, br. 10 (2006): 101101.

- Feynman, Richard P., Robert B. Leighton, i Matthew Sands. *The Feynman Lectures on Physics*. Svez. II. Reading: Addison-Wessley Publishing Company, 1964.
- Fischl, Bruce, Martin I. Sereno, i Anders M. Dale. »Cortical Surface-Based Analysis. II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System.« *NeuroImage* 9, br. 2 (1999): 195–207.
- Freeman, Walter J. *Mass action in the nervous system*. New York: Academic Press, 1975.
- Fuchs, Manfred, Jörn Kastner, Michael Wagner, Susan Hawes, i John S. Ebersole. »A standardized boundary element method volume conductor model.« *Clin. Neurophysiol.* 113, br. 5 (2002): 702–712.
- Gabriel, C., A. Peyman, i E. H. Grant. »Electrical conductivity of tissue at frequencies below 1 MHz.« *Phys. Med. Biol.* 54, br. 16 (2009): 4863–4878.
- Gabriel, C., S. Gabriel, i E. Corthout. »The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey.« *Phys. Med. Biol.* 41, br. 11 (1996): 2231–2249.
- Geselowitz, David B. »On bioelectric potentials in an inhomogeneous volume conductor.« *Biophys. J.* 7, br. 1 (1967): 1–11.
- Goldman, David E. »Potential, impedance, and rectification in membranes.« *J. Gen. Physiol.* 27, br. 1 (1943): 37–60.
- Golub, Gene H., i Charles F. Van Loan. *Matrix Computations*. 3. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1996.
- Gramfort, Alexandre, i dr. »MNE software for processing MEG and EEG data.« *NeuroImage* 86 (2014): 446–460.
- Hämäläinen, M. S., i R. J. Ilmoniemi. »Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates.« *Med. Biol. Eng. Comput.* 32, br. 1 (1994): 35–42.
- Hämäläinen, Matti. *MNE software User's Guide*. Version 2.7.3. Charlestown: MGH/HMS/MIT Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, 2010.
- Hämäläinen, Matti S., i Risto J. Ilmoniemi. »Interpreting Measured Magnetic Fields of the Brain: Estimates of Current Distributions.« Technical Report TKK-F-A559, Low Temperature Laboratory, Helsinki University of Technology, Helsinki, 1984.
- Hämäläinen, Matti, i Riitta Hari. »Magnetoencephalographic (MEG) Characterization of Dynamic Brain Activation.« Pogl. 10. u *Brain Mapping: The Methods*, uredio Arthur W. Toga i John C. Mazziotta, 227–253. San Diego: Academic Press, 2002.
- Hämäläinen, Matti, Riitta Hari, Risto J. Ilmoniemi, Jukka Knuutila, i Olli V. Lounasmaa. »Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain.« *Rev. Mod. Phys.* 65, br. 2 (1993): 413–497.
- Hauk, Olaf, Daniel G. Wakeman, i Richard Henson. »Comparison of noise-normalized minimum norm estimates for MEG analysis using multiple resolution metrics.« *NeuroImage* 54, br. 3 (2011): 1966–1974.

- Henquin, J. C., i H. P. Meissner. »The electrogenic sodium-potassium pump of mouse pancreatic B-cells.« *J Physiol* 332 (1982): 529-552.
- Hillebrand, A., i G. R. Barnes. »A Quantitative Assessment of the Sensitivity of Whole-Head MEG to Activity in the Adult Human Cortex.« *NeuroImage* 16, br. 3 Pt 1 (2002): 638–650.
- Hodgkin, A. L., i A. F. Huxley. »A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve.« *J. Physiol.* 117, br. 4 (1952): 500-544.
- Hodgkin, A. L., i A. F. Huxley. »Resting and action potentials in single nerve fibres.« *J. Physiol.* 104, br. 2 (1945): 176–195.
- Huang, M., C. J. Aine, S. Supek, E. Best, D. Ranken, i E. R. Flynn. »Multi-start downhill simplex method for spatio-temporal source localization in magnetoencephalography.« *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 108, br. 1 (1998): 32-44.
- Huizenga, H. M., T. L. van Zuijlen, D. J. Heslenfeld, i P. C.M. Molenaar. »Simultaneous MEG and EEG source analysis.« *Phys Med Biol* 46, br. 7 (2001): 1737-1751.
- Jackson, John David. *Classical Electrodynamics*. New York: John Wiley & Sons, 1962.
- Jaklevic, R. C., John Lambe, A. H. Silver, i J. E. Mercereau. »Quantum Interference Effects in Josephson Tunneling.« *Phys. Rev. Lett.* 12, br. 7 (1964): 159–160.
- Jerbi, K., J. C. Mosher, S. Baillet, i R. M. Leahy. »On MEG forward modelling using multipolar expansions.« *Phys. Med. Biol.* 47, br. 4 (2002): 523–555.
- Jerbi, K., S. Baillet, J. C. Mosher, G. Nolte, L. Garnero, i R. M. Leahy. »Localization of realistic cortical activity in MEG using current multipoles.« *NeuroImage* 22, br. 2 (2004): 779–793.
- Josef Golubic, Sanja, i dr. »Size matters: MEG empirical and simulation study on source localization of the earliest visual activity in the occipital cortex.« *Med. Biol. Eng. Comput.* 49, br. 5 (2011): 545–554.
- Kandel, Eric R. »Nerve Cells and Behavior.« Pogl. 2. u *Principles of Neural Science*, uredio Eric R. Kandel, James H. Schwartz i Thomas M. Jessell, 19-35. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Kandel, Eric R., i Steven A. Siegelbaum. »Overview of Synaptic Transmission.« Pogl. 10. u *Principles of Neural Science*, uredio Eric R. Kandel, James H. Schwartz i Thomas M. Jessell, 175-186. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Kandel, Eric R., James H. Schwartz, i Thomas M. Jessell, . *Principles of Neural Science*. 4. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Lin, Fa-Hsuan, John W. Belliveau, Anders M. Dale, i Matti S. Hämäläinen. »Distributed Current Estimates with a Cortical Orientation Constraint.« *Hum. Brain Mapp.* 27, br. 1 (2006): 1-13.
- Liu, Arthur K., Anders M. Dale, i John W. Belliveau. »Monte Carlo Simulation Studies of EEG and MEG Localization Accuracy.« *Hum. Brain Mapp.* 16, br. 1 (2002): 47–62.

- Malmivuo, Jaakko, i Robert Plonsey. *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. New York: Oxford University Press, 1995.
- Michel, Christoph M., Micah M. Murray, Goran Lantz, Sara Gonzalez, Laurent Spinelli, i Rolando Grave de Peralta. »EEG source imaging.« *Clin. Neurophysiol.* 115, br. 10 (2004): 2195–2222.
- Mosher, John C., i Richard M. Leahy. »Recursive MUSIC: A Framework for EEG and MEG Source Localization.« *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 45, br. 11 (1998): 1342-1354.
- Mosher, John C., Richard M. Leahy, i Paul S. Lewis. »EEG and MEG: Forward Solutions for Inverse Methods.« *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 46, br. 3 (1999): 245-259.
- Nelder, J. A., i R. Mead. »A simplex method for function minimization.« *Comput. J.* 7, br. 4 (1965): 308-313.
- Nolte, Guido, i Gabriel Curio. »Current Multipole Expansion to Estimate Lateral Extent of Neuronal Activity: A Theoretical Analysis.« *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 47, br. 10 (2000): 1347-1355.
- Nolte, Guido, i Gabriel Curio. »On the Calculation of Magnetic Fields Based on Multipole Modeling of Focal Biological Current Sources.« *Biophys. J.* 73, br. 3 (1997): 1253-1262.
- Pascual-Marqui, R. D. »Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details.« *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24D (2002): 5-12.
- Perry, Gavin, Peyman Adjamian, Ngoc J. Thai, Ian E. Holliday, Arjan Hillebrand, i Gareth R. Barnes. »Retinotopic mapping of the primary visual cortex – a challenge for MEG imaging of the human cortex.« *Eur. J. Neurosci.* 34, br. 4 (2011): 652-661.
- Plonsey, Robert, i Roger C. Barr. *Bioelectricity: A Quantitative Approach*. 3. New York: Springer, 2007.
- Press, William H., Saul A. Teukolsky, William T. Vetterling, i Brian P. Flannery. *Numerical Recipes in C*. 2. Cambridge: Cambridge University Press, 1992.
- Ranken, D. M., i dr. »MEG/EEG Forward and inverse modeling using MRIVIEW.« Uredio H. Nowak, J. Haueisen, F. Giebler i R. Huonker. *Proceedings of the 13th International Conference on Biomagnetism*. Berlin: VDE Verlag, 2002. 785-787.
- Ranken, Doug. »MRIVIEW: A software package for the analysis and visualization of brain imaging data.« U *Magnetoencephalography: From Signals to Dynamic Cortical Networks*, uredio Selma Supek i Cheryl J. Aine. Springer, 2014, u tisku.
- Ranken, Douglas M., i John S. George. »MRIVIEW: An Interactive Computational Tool for Investigation of Brain Structure and Function.« Uredio Gregory M. Nielson i Daniel R. Bergeron. *Proceedings of IEEE Visualization '93*. IEEE, 1993. 324-331.
- Ranken, Douglas M., Julia M. Stephen, i John S. George. »MUSIC Seeded Multi-Dipole MEG Modeling Using the Constrained Start Spatio-Temporal Modeling Procedure.« *Neurol. Clin. Neurophysiol.* 2004 (2004): 80.
- Sander, T. H., J. Preusser, R. Mhaskar, J. Kitching, L. Trahms, i S. Knappe. »Magnetoencephalography with a chip-scale atomic magnetometer.« *Biomed. Opt. Express* 3, br. 5 (2012): 981-990.

- Sarvas, Jukka. »Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem.« *Phys. Med. Biol.* 32, br. 1 (1987): 11-22.
- Singer, S. J., i Garth L. Nicolson. »The Fluid Mosaic Model of the Structure of Cell Membranes.« *Science* 175, br. 4023 (1972): 720-731.
- Slotnick, Scott D., Stanley A. Klein, Thom Carney, i Erich E. Sutter. »Electrophysiological estimate of human cortical magnification.« *Clin. Neurophysiol.* 112, br. 7 (2001): 1349-1356.
- Spruston, Nelson. »Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration.« *Nat. Rev. Neurosci.* 9, br. 3 (2008): 206-221.
- Supek, Selma, i Cheryl J. Aine. »Simulation Studies of Multiple Dipole Neuromagnetic Source Localization: Model Order and Limits of Source Resolution.« *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 40, br. 6 (1993): 529-540.
- Supek, Selma, i Cheryl J. Aine. »Spatio-Temporal Modeling of Neuromagnetic Data: I. Multi-Source Location Versus Time-Course Estimation Accuracy.« *Hum. Brain Mapp.* 5, br. 3 (1997): 139-153.
- Uutela, K., M. Hämäläinen, i E. Somersalo. »Visualization of Magnetoencephalographic Data Using Minimum Current Estimates.« *NeuroImage* 10, br. 2 (1999): 173-180.
- Wandell, Brian A., Alyssa A. Brewer, i Robert F. Dougherty. »Visual field map clusters in human cortex.« *Phil. Trans. R. Soc. B* 360, br. 1456 (2005): 693-707.
- Weiss, Thomas Fischer. *Cellular Biophysics*. 2 svez. Cambridge: The MIT Press, 1996.
- Zimmerman, J. E., Paul Thiene, i J. T. Harding. »Design and Operation of Stable rf-Biased Superconducting Point-Contact Quantum Devices, and a Note on the Properties of Perfectly Clean Metal Contacts.« *J. Appl. Phys.* 41, br. 4 (1970): 1572-1580.

DODATAK – POPIS OBRADA

Priložene su .nc datoteke sa simuliranim i empirijskim MEG mjeranjima te .csst datoteke sa simuliranim i inverzno izračunatim konfiguracijama izvora korištene u MRVIEW obradama. Na prefiks naziva datoteke iz Tablice•15 dodaje se redni broj obrade u seriji. Nazivi .nc datoteka sa simuliranim mjeranjima i nazivi .csst datoteka sa zadanim konfiguracijama izvora nemaju sufiks, a nazivi .csst datoteka s rezultatima inverznog izračuna imaju sufiks s parametrima CSST obrade kojom su generirani. Za prikaz simuliranih i empirijskih podataka priložene su odgovarajuće .xform datoteke s transformacijama koordinatnog sustava. Također su priložene .fif datoteke sa simuliranim i empirijskim MEG podacima te direktnim i inverznim operatorima za korištenim u MNE obradama. Datoteke su imenovane prema istom principu, s prefiksima iz Tablice•15.

Serije od 1 do 13 sadrže simulirane podatke, a serije od 14 do 17 empirijske podatke. Ukupno je izvršeno 60 obrada, 46 na simuliranim i 14 na empirijskim podacima, 50 u MRVIEW-u i 10 u MNE-u. Rezultati analiza priloženi su u datoteci Rezultati.xlsx.

Tablica•15. Popis obrada simuliranih i empirijskih podataka.

Seriya	Broj obrada u seriji	Metoda	Opis	Varijabilno	Lokacija	Dinamika	Šum	Prefiks naziva datoteka
1	4	CSST	Jedan izvor, porast intenziteta s radijusom definicijske sfere	Veličina izvora	1	1	0	R1_T1_S1
2	4	CSST	Isto kao Serija 1, s malim šumom	Veličina izvora	1	1	bijeli 20 fT	R1_T1_S2
3	4	CSST	Porast intenziteta s površinom krpice	Veličina izvora	1	1	0	R1_T1_S3
4	4	CSST	Isto kao Serija 1, na Lokaciji 2	Veličina izvora	2	1	0	R1_T1_S4
5	6	CSST	Dinamika s više pikova	Veličina izvora, šum	1	2	varijabilno	R1_T1_S5
6	3	MNE	Jedan izvor rastuće površine	Veličina izvora	1	1	obojeni SNR = 3	R1_T1_S6

7	3	MNE	Isto kao Serija 6, na Lokaciji 2	Veličina izvora	2	1	obojeni SNR = 3	R1_T1_S7
8	5	CSST	Dva bliska sinkrona izvora	Veličina izvora, broj startnih točaka algoritma	1, 3	3	0	R1_T2_S1
9	4	CSST	Dva bliska asinkrona izvora	Veličina izvora	1, 3	3, 4	0	R1_T2_S2
10	1	MNE	Dva sinkrona izvora Veličine 2	-	1, 3	3	obojeni SNR = 3	R1_T2_S3
11	1	MNE	Dva asinkrona izvora Veličine 2	-	1, 3	3, 4	obojeni SNR = 3	R1_T2_S4
12	6	CSST	Tri izvora	Broj izvora u modelu, broj startnih točaka algoritma	1, 3, 2	3, 1, 4	0	R1_T3_S1
13	1	MNE	Tri izvora	-	1, 3, 2	3, 1, 4	obojeni SNR = 3	R1_T3_S2
14	4	CSST	Empirijski podaci, mali vizualni stimulus	Broj izvora u modelu, broj startnih točaka algoritma	-	-	empirijski	R1_T4_S1 ana_csst_4Fs
15	5	CSST	Empirijski podaci, srednji vizualni stimulus	Broj izvora u modelu, broj startnih točaka algoritma	-	-	empirijski	R1_T4_S2 ana_csst_5Fm
16	4	CSST	Empirijski podaci, veliki vizualni stimulus	Broj izvora u modelu, broj startnih točaka algoritma	-	-	empirijski	R1_T4_S3 ana_csst_6Fl
17	1	MNE	Empirijski podaci	-	-	-	empirijski	R1_T4_S4