

5. ELEKTROFIZIOLÓGIAI MÓDSZEREK A KOGNITÍV IDEGTUDOMÁNYOKBAN

Kéri Szabolcs és Gulyás Balázs

BEVEZETÉS	81
AZ ELEKTROENCEFALOGRAM TÖRTÉNETI HÁTTERE ÉS FOGALMA	82
AZ EEG MECHANIZMUSA	84
AZ EEG KELETKEZÉSÉNEK REGISZTRÁLÁSA ÉS ÉRTÉKELÉSE	85
AZ ESEMÉNYFÜGGŐ POTENCIÁL FOGALMA, LEÍRÁSA ÉS REGISZTRÁLÁSA	87
AZ ESEMÉNYFÜGGŐ POTENCIÁLOK CSOPORTOSÍTÁSA	88
AZ ESEMÉNYFÜGGŐ POTENCIÁLOK AGYI LOKALIZÁCIÓJA	91
ESEMÉNYFÜGGŐ POTENCIÁLOK VIZUÁLIS KATEGORIZÁCIÓS 19FOLYAMATOK ALATT	92
MAGNETOENCEFALOGRÁFIA (MEG)	92
IRODALOM	93

BEVEZETÉS

Az empirikusan megközelíthető és törvényszerűségek által leírható világképet előtérbe helyező fel fogásban a mentális funkciók agyi működésekhöz kapcsolása jelenti a tudományos világkép kiteljesedését. Ma a szenzoros, motoros és kognitív funkciók lokalizációjával kapcsolatos próbálkozások funkcionális képalkotási eljárások formájában öltenek testet. A funkcionális lokalizációval kapcsolatban ezen esetekben a neuronális aktivitást követő agyi vérátáramlás- és metabolizmusváltozások képezik az elméleti alapot. Egy másik, közvetlenebb lehetőség szerint lehetőség nyílik az idegi

működés elektromos és mágneses korrelátumainak nyomon követésére. Az elkövetkezőkben ismertetett *elektrofiziológia módszerek* jelentősége pontosan ez.

Míg a funkcionális képalkotással választ kaphatunk elsősorban arra, hogy „mi” és „hol” történik az agyban, az elektrofiziológiai technikák ezt kiegészítve fontos információt nyújthatnak a „mikor” kérdésével kapcsolatban. Fontos továbbá, hogy elektrofiziológiai szempontból az agy könnyen szemlélhető egységes egészként működő rendszerként, fontos integratív modellek alapját megteremtve (Gordon, 2001). Az integratív idegi tevékenység milliszekundomos tartományra vonatkoztatott idő-

1. TÁBLÁZAT

Elektrofiziológiai módszerek

Módszer	Jelentőség
Elektroencefalográfia (EEG)	Az agy elektromos tevékenységének globális, időbeli követése
Eseményfüggő potenciálok (ERP)	Időben meghatározott ingerekhez kapcsolódó körülírtabb elektromos válaszok
Brain electrical activity mapping (BEAM)	Sok csatornán regisztrált EEG jel szinkódolt feltüntetése a skalpon
Forrásanalízis (LORETA, ELEKTRA)	Az eseményfüggő potenciálok forrásának agyi lokalizációja
Magnetoencefalográfia (MEG)	Az agyi működést kísérő mágneses tevékenység követése
Egysejt-aktivitás regisztrálása	Egy neuron működését kísérő extracelluláris áram regisztrálása
Elektrokortikogram	Elektromos aktivitás regisztrálása a kéreg felszínéről
Transzkraniális ingerlés	Agyi funkciók megváltoztatása mágneses vagy elektromos ingerléssel

beliségéről kaphatunk információt az *elektroencefalográfia* és az *eseményfüggő potenciálok* segítségével. E szempontból hasonlóan pontos információ-t nyújt a *magnetoencefalográfia* (MEG).

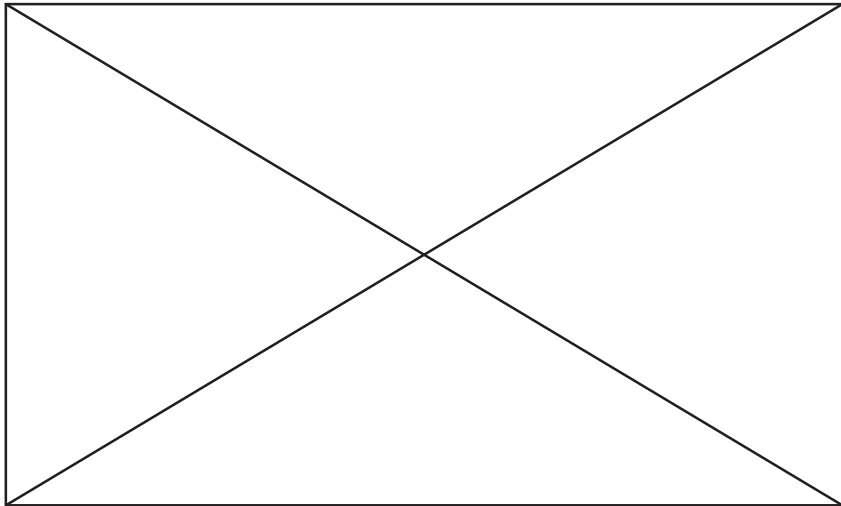
Az elektrofiziológiai módszerek nemcsak az elektromos tevékenység rögzítésében nyújtanak segítséget, de mágneses és elektromos ingerléssel a kérgi működés meg is változtatható. Ezen eljárásokkal a könyvben a *transzkraniális ingerléssel* kapcsolatos fejezet foglalkozik. Az elektrofiziológiai módszereket az 1. táblázat foglalja össze.

AZ ELEKTROENCEFALOGRAM TÖRTÉNETI HÁTTERE ÉS FOGALMA

Galvani 1791-ben publikálta tézisét, mely szerint az idegek belső elektromos energiával rendelkeznek. Fritsch és Hitzig (1870), majd később Ferrier (1875) munkássága során vált világossá, hogy az agykéreg elektromos ingerlésével motoros és szenzoros jelenségek válthatók ki. A modern elektro-

fiziológia kialakulásában a legfontosabb lépést mégis Richard Caton (1875) nyulakon és majmokon végzett kísérletei jelentették, melyekben elsőként mutatta ki, hogy fényinger segítségével az idegsejtek elektromos aktivitása megváltoztatható. Mintegy fél évszázad szükségeltett ahhoz, hogy a felfedezés jelentősége megmutatkozzék. Hans Berger (1929), a Jénai Egyetemen dolgozó pszichiáter vizsgálati személyek fejbőréről elektromos aktivitást regisztrált, mely az *elektroencefalogram* (EEG) nevet kapta (történeti áttekintésként lásd Ray, 1990, valamint Kolb és Whishaw, 1996). Az EEG egy komplex, több komponensből álló periodikus görbe, melyet nyugalomban viszonylag nagy amplitúdójú, 8-12 Hz tartományba eső hullámok dominálnak. Ez az *alfa-aktivitás*. Berger megfigyelte, hogy fényinger, mentális erőfeszítés hatására vagy felfokozott emocionális állapotban az alfa-aktivitást egy kisebb amplitúdójú, nagyobb frekvenciájú komponens váltja fel (*béta-aktivitás*). A klasszikus nevezéktan szerint ha a nagyobb amplitúdójú és kisebb frekvenciájú hullámot egy kisebb amplitúdójú és nagyobb frekvenciájú váltja fel, *deszinkro-*

1. ÁBRA
EEG-regisztrátum
egészséges személyben



2. TÁBLÁZAT

Az EEG frekvencia-spektrumainak fizikai és funkcionális jellemzői

Spektrum	Frekvencia (Hz)	Amplitúdó (mikroV)	Jelentőség
Delta	0,5–3,5	100–200	<ul style="list-style-type: none"> – mély alvás – 1-2 éves korban fiziológiás – tumor, ér eredetű károsodás – frontális lebenyhez köthető kognitív feladatok (Fourier-analízissel)
Théta	4–7,5	<30	<ul style="list-style-type: none"> – REM alvás – 1-6 éves korban fiziológiás – hipnózis és meditáció – frontális lebenyhez köthető kognitív feladatok (Fourier-analízissel) – hippocampushoz kapcsolódó memóriefolyamatok
Alfa	8–12	30–50	<ul style="list-style-type: none"> – az agy „alapritmusa” – stimuláció hatására nagyfrekvenciájú ritmus váltja fel (alfa-blokk) – az információfeldolgozás általános időbeli koordinációja – thalamo-corticalis kapcsolatok mutatója
Béta	13–30	<20	<ul style="list-style-type: none"> – szenzoros és emocionális behatások – akaratlagosan blokkolható
Gamma	30–50	<10	<ul style="list-style-type: none"> – neuronális elemek koaktivációja (szinkronizációja), amely a tudatos információfeldolgozás alapja lehet – ingerek alkotórészeinek (pl. forma és mozgás) összekapcsolása (<i>binding</i>)

nizációról beszélünk. A folyamat ellenkezője a *szinkronizáció*. Berger azt is feltételezte, hogy míg az alfa-komponens a figyelmi folyamatokat tükrözi, addig a béta- az agy anyagcsere-folyamataival áll összefüggésben. Kimutatta továbbá, hogy az EEG megváltozása megelőzi az agyi vérátáramlás módosulását. Ez utóbbi felismerés a mai képalkotás egyik alaptétele, hiszen pozitron emissziós tomográfiával (PET) vagy funkcionális mágneses rezonancia (fMRI) vizsgálatokkal detektálható agyi véráramlás-változások sokkal gyengébb időbeli felbontást biztosítanak, mint az EEG (Adrian és Matthews, 1934; Ray, 1990; Gazzaniga és munkatársai, 1998; Raichle, 2000) (1. táblázat).

Bár egy EEG-regisztrátum megtekintése során valóban az alfa- és béta-aktivitás a leginkább szembeötlő, hamar világossá vált, hogy más frekvencia- és amplitúdó-tartományokba eső komponensekkel is számolni kell (1. ábra). Az egyes komponensek jelenlétét elsősorban az éberségi szint határozza meg: míg fokozott éberség mellett magas frekvenciájú komponensek vannak jelen, addig az alvás mély fázisában például a delta-hullámok dominálnak (2. táblázat). Éber felnőtt személyek esetében a lassú hullámok jelenléte kóros folyamatra utal (pl. metabolikus zavar, koponyaűri térfoglaló folyamatok, degeneratív elváltozások), míg alvás alatt vagy fiatal gyermekek esetében normális jelenségnek számít. Bizonyos speciális hullámformák epilepszia kísérői lehetnek, ilyen a gyors és lassú komponensekből összetevődő *tüskehullám-aktivitás*. Fontos kiemelni, hogy az egyes komponensek jelenlétével kapcsolatban határozott különbséget kell tenni a vizuális értékelés és a komplex EEG-görbe matematikai analízise között. Míg a normál görbe megtekintésekor extrém lassú vagy gyors hullámot nem látunk, addig Fourier-analízissel a görbe számos frekvenciakomponensre bontható (*kvantitatív EEG*). E komponenseknek specifikus funkcionális jelentőségük lehet (2. táblázat) (Ray, 1990; Basar, 1998).

Mind Caton, mind Berger munkájában középonti szerepet kapott az ingerek által kiváltott EEG-változások jelentősége. E tekintetben problémát jelent, hogy a számos komponensből álló, nehezen lokalizálható idegsejt-populáció aktivitását tükröző görbében egy-egy inger által előidézett kicsiny változás alig észlelhető, vagyis a jel-zaj arány rendkívül kedvezőtlen. A kognitív idegtudományok

szempontjából pedig pontosan ezek a jelenségek lennének a fontosak, betekintést engedve a specifikus információfeldolgozási folyamatok milyenségébe (Hillyard, 1993). Az ingerek előidézte EEG-változások agyi lokalizálásával pedig az idegrendszer funkcionális szerveződéséhez juthatnánk közelebb. E kérdésről a *kiváltott válaszok* és a *forrásanalízis* témakörénél szólnunk bővebben. Az EEG-vel foglalkozó szakemberek körében ismeretes másik fő probléma a *műtermékek* megjelenésével áll kapcsolatban. Igen jelentős, az eredmények értékelését könnyen tévútra terelő műtermékeket idézhetnek elő az izommozgások, a szemmozgások és a külső elektromos források. (Természetesen az EEG-hez hasonlóan mind az izommozgások, illetve szemmozgások által keltett elektromos térváltozásokat vizsgálni lehet az electrooculogram /EOG/, illetve electromyogram /EMG/ segítségével.)

AZ EEG KELETLEKEZÉSÉNEK MECHANIZMUSA

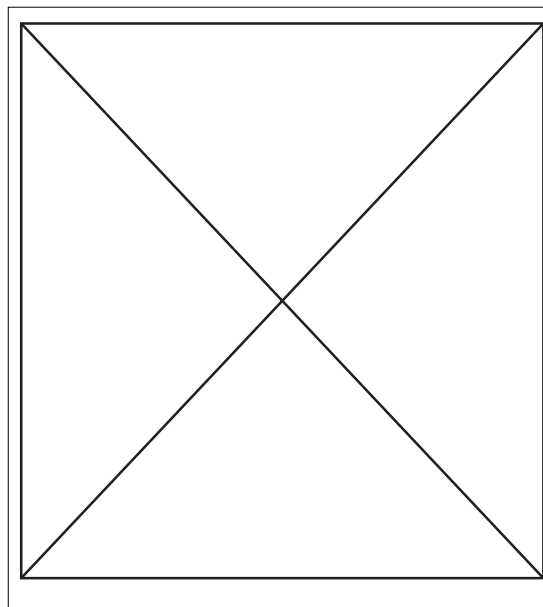
Az EEG keletkezésének pontos mechanizmusa a mai napi nem ismert. Valószínű, hogy több ezer neuron összesített elektromos aktivitását tükrözi, melyek az agykéreg felszíni részének megfelelően helyezkednek el. A mélyebb struktúrák aktivitása a szignál gyengülése miatt nem idézhet elő a fejbőrrel elvezethető mikrovolts nagyságrendű jelet. Tekintettel az EEG fokozatos jellegű változásaira, inkább a piramissejtek dendritnyúlványain lejátszódó küszöb alatti depolarizációra (posztzinaptikus potenciálváltozásokra) kell gondolni, semmint a gyors, minden-vagy-semmi jellegű akciós potenciálokra. Elul (1972) klasszikus elképzelése szerint az EEG-jel generálásában számos neuron kiterjedt dendritfáinak szinkronizált, összesített aktivitása játszik szerepet. Ezeket a több neuronhoz tartozó, de együttműködő kapcsolatokat nevezte *szinaptikus funkcionális egységeknek*. Az agy spontán ritmusának megfelelő és az adott ingerek függvényében számos átfedést mutató funkcionális egység közül más és más csoportok mutathatnak szinkronizált aktivitást (Roland és Zilles, 1998; Roland 2002). Ez a mintázat időben dinamikusan változik. Az epilepszia alkalmával látható nagy ampli-

túdójú tüskék és hullámok a kóros aktivitású gócnak megfelelően elhelyezkedő sok idegsejt szinkronizált működését mutatják. A szinaptikus funkcionális egységek koordinációjában fontos szerepet tölthetnek be a kéreg alatti struktúrák. Példaként említhető, hogy a thalamus PET-tel kimutatható hipoaktivitása az occipitalis alfa-tevékenység redukciójával jár együtt.

A szinkronizált elektromos aktivitáson felül fontos az agyi struktúrák *geometriai konfigurációja* is. Az EEG-jel kialakulásának feltétele ugyanis, hogy a sok kis elektromos változás felerősítse egymást. A neves idegkutató, Lorente de No (1947) volt az első, aki leírta az ehhez szükséges szerkezeti elrendeződést. Az egymással párhuzamosan elhelyezkedő kérgi piramis sejtek depolarizációs áramai ideálisan képesek összeadódni („open field” szerveződés), míg radier vagy véletlenszerű orientáció esetében („closed field”) a mikroáramok nagy valószínűséggel kioltják egymást. Míg az agykéreg szerveződésére az „open field”, addig egyes agytörzsi struktúrákra a „closed field” jellegű organizáció jellemző (2. ábra) (Gray, 1990; Kutas és Dale, 1997).

AZ EEG REGISZTRÁLÁSA ÉS ÉRTÉKELÉSE

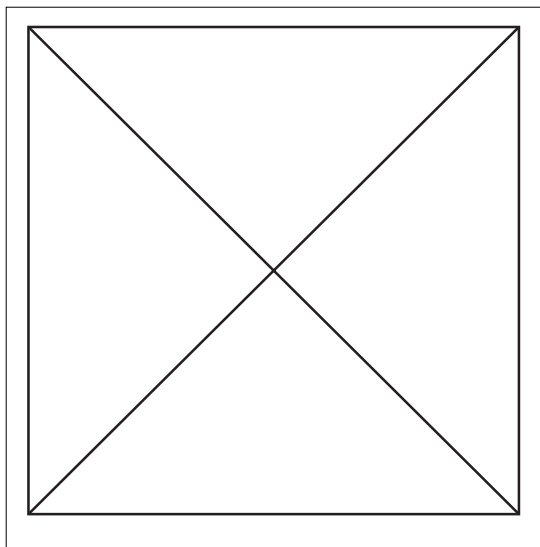
Az EEG regisztrálása a hajás fejbőrrel történik, kis ellenállású fémből (pl. ezüst) készült elektródákkal. Az elektródákat a nemzetközi *10 - 20-as rendszer* szerint helyezik fel. Az elnevezés arra utal, hogy az egyes elektródák négy referenciapont: nasion (orrnyereg), inion (az occipitalis területen lévő kiemelkedés) és két preauricularis pont) között 10, illetve 20% távolságra vannak (3. ábra). Az elvezetések elnevezésénél használt nagybetűk az elhelyezkedésre utalnak (F = frontális, P = parietális, C = centrális, T = temporális, O = occipitalis), míg az ezeket követő páratlan számok a bal, a párosok a jobb oldalt jelzik, a kis z pedig középvonalra utal. A mai korszerű berendezésekkel számos, akár kétszáznál több csatornán is történhet elvezetés. A sok csatornán nyert amplitúdó- és frekvenciaadatokat szinkódok segítségével feltüntetve a skalp egyes részeire lokalizálható aktivitás szemléletesen megadható (*brain electrical activity mapping, BEAM*) (Cooper és munkatársai,



2. ÁBRA

Az EEG és az eseményfüggő potenciálok keletkezésének mechanizmusa. (A) A párhuzamosan elhelyezkedő piramis sejtek csúcsi dendritjein végződnek az izgató afferens rostok. Ingerület esetén a dendrit membránja depolarizálódik, a sejtbe pozitív töltésű ionok áramlanak az extracelluláris térből. Emiatt az extracelluláris térben az ionok eloszlása megváltozik, mikroáramok kialakulásához vezetve. A párhuzamos (*open field*) szerveződés következtében a mikroáramok összeadódnak, így a skalpon is mérhető potenciál alakul ki. Eseményfüggő potenciálok keletkezésekor számos, az adott eseményhez kapcsolódóan ingerületbe jött neuron mutat együttes aktivitást. Ez erős dipólusok kialakulásához vezet. Az inverz dipólus modellek szerint ezek képezik a skalpon regisztrálható hullámok forrását. Forrásanalízis során a hullámok jellemzőiből próbálunk visszakövetkeztetni a dipólusok agyi lokalizációjára. (B) A zárt vagy véletlenszerű (*closed field*) szerveződés esetén a mikroáramok kioltják egymást, így regisztrálható dipólus nem jön létre. (Az áttekinthetőség kedvéért a sejteket szimbolizáló háromszögeken a nyúlványokat nem tüntettük fel)

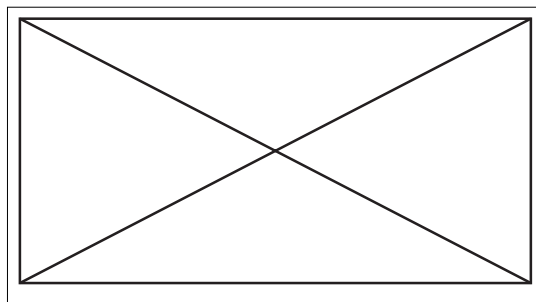
1974; Gray, 1990). Fontos azonban kiemelni, hogy az egyes elektródáknál mért aktivitás nem feltétlenül a skalpnak megfelelő kérgi területek működését tükrözi. Az EEG-szignál lokalizációja bonyolult, a mai napig megnyugtatóan nem megoldott feladat.



3. ÁBRA

Az EEG elvezetések elhelyezkedése a 10–20-as rendszer logikája szerint. Ha a nasion és az inion távolságot 100%-nak vesszük, a nasion és a fronto-poláris (Fp) elvezetés közötti távolság 10%, a Fp-Fz, az Fz-Cz, a Cz-Pz és Pz-O között egyenként 20%, míg az O és az inion között 10%. Részletek tekintetében utalunk a szövegre

A vizsgálatok során mindig két elektróda közötti potenciálkülönbséget mérünk. Aktív elektródának nevezünk azon elvezetéseket, melyek alatt EEG generátor neuronok helyezkednek el, míg az inaktív (referencia) elektródok nem közvetítenek idegi aktivitást. Így például a fülcimpára kapcsolt elektródok (A) inaktívnak számítanak. *Bipoláris elvezetés* során két aktív elektróda között mérünk potenciálkülönbséget, míg *unipoláris elvezetés*kor az aktív elektróda jelét inaktív elektródával vesszük össze. Fontos, hogy a beérkező elektromos jellet a megjeleníthetőség érdekében fel kell erősíteni. A *jelerősítő* érzékenységet az határozza meg, hogy mekkora nagyságú bemenő jelre képes reagálni, ill. mekkora frekvenciatartományban képes a bemenő jelet torzítás nélkül reprodukálni. Különböző *szűrők* segítségével a frekvenciatartomány beszűkíthető, általában 0,5 és 30 Hz közé. E tartományban kicsi a valószínűsége a torzításnak. A tartomány alsó értékére vonatkozó szűrőt *high-pass filter*nek, míg a magasra vonatkozót *low-pass filter*



4. ÁBRA

EEG regisztrálásának és feldolgozásának folyamata

nek nevezik. Újabban egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak az EEG nagyfrekvenciájú komponenseinek, melyeknek meghatározása technikailag nehéz feladat. Ilyenkor természetesen a szűrőket úgy kell beállítani, hogy a nagyfrekvenciájú komponenseket ne veszítsük el. A jelerősítést és szűrést követően az analóg EEG-görbét digitális jellé alakíthatjuk, melynek segítségével az egyszerű megtekintésen túl matematikai analízisnek vethetjük alá adatainkat. E lépésnél fontos az EEG-minta rögzítésének frekvenciája, melynek a *low-pass filter* által meghatározott érték legalább kétszeresét kell elérni (Nyquist frekvencia) (4. ábra) (Cooper és munkatársai, 1974; Gray, 1990).

Az EEG matematikai feldolgozásakor először mindig meg kell adni egy időablakot, amelyre az értékelés vonatkozni fog. A *Fourier-analízis* során a komplex EEG-görbét különböző frekvenciájú komponenseire bontjuk fel. Ennek során az időben változó EEG-jel amplitúdóját és fázisát határozzuk meg az egyes frekvenciatartományokban. A végeredmény tehát megadja a jel amplitúdóját egy frekvenciatartományban (*power*). A *koherenciaanalízis* során az egyes elvezetésekénél nyert, adott frekvenciatartományokban elhelyezkedő hullámok kovarianciájának mértékét határozzuk meg. Amennyiben a kovariancia nagy, vagyis a két elvezetésből nyert hullámok azonos fázisúak, a térben különálló generátorok működése időben erősen összekapcsoltnak minősíthető (Basar, 1998).

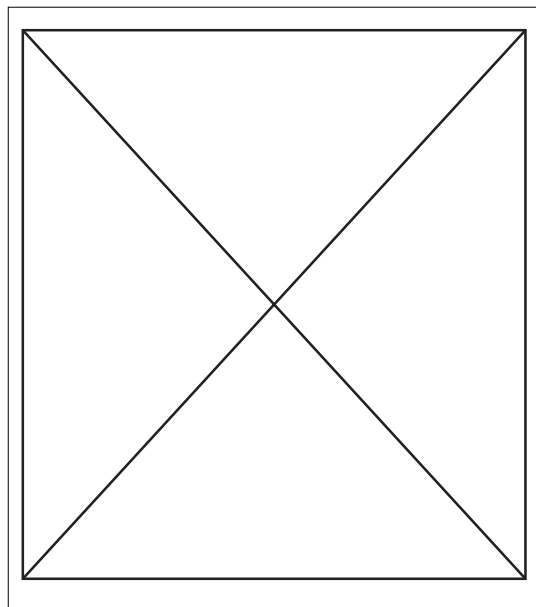
A látszólagosan irreguláris EEG-jel értelmezése történhet a nemlineáris rendszerek szempontjából is (*káosz-elmélet*). A megközelítés alapkérdése az, hogy az EEG-görbe egy szegmense hány differen-

ciálegyenlettel modellezhető. Ha csak néhány ilyen egyenletre van szükség, akkor azt mondhatjuk, hogy az EEG-jel dimenzionalitása alacsony. Ezzel ellentétben egy random görbe leírásához végtelen számú differenciálegyenletre lenne szükség. Figyelemre méltó, hogy például a lassú hullámú alvást vagy az epilepsziát kísérő EEG-tevékenység jóval alacsonyabb dimenzionalitással bír, mint az alfa-aktivitás. Így tehát az agy működésének komplexitása bizonyos élettani és kóros körülmények között más és más lehet (Skarda és Freeman, 1987).

Az EEG-jel nem teljességgel random jellegű. Vannak olyan rövid, 80-120 ms-os szakaszai, melyek ez idő alatt figyelemre méltó stabilitást mutatnak. E *mikroállapotok* körülhatárolható egységekként ismétlődnek, határaikon gyors konfigurációs váltások figyelhetők meg. A mikroállapotokat az agy alapvető funkcionális egységeinek tekintik (a gondolat „atomjai”). Matematikai modellek segítségével milyenségükből következtetni lehet a szinaptikus jelátvitel karakterisztikájára, funkcionális szerveződésére is (Lehmann, 1990).

AZ ESEMÉNYFÜGGŐ POTENCIÁL FOGALMA, LEÍRÁSA ÉS REGISZTRÁLÁSA

Caton és Berger munkájával kapcsolatban már megemlítettük, hogy az agyi elektromos tevékenységet vizsgáló kutatók egyik fő célja az EEG-n olyan jelek detektálása, amelyek specifikus szenzoros, motoros és kognitív folyamatokkal állnak kapcsolatban. Az ilyen jeleket nevezzük *eseményfüggő potenciáloknak* vagy *kiváltott válaszoknak* (*event-related potentials, ERP; evoked potentials, EP*) (Coles és munkatársai, 1990). A lényeg tehát, hogy valamilyen esemény, amely lehet külső inger vagy belsőleg generált mentális állapot (pl. mozgás kivitelezésének szándéka) az alap EEG-görbében változást idéz elő (5. ábra). Ilyenkor pozitív vagy negatív irányba kilengő hullámot kapunk. A pozitív hullámokat P, a negatívakat N betűvel jelöljük. Ezenkívül az eseményfüggő potenciáloknak ezen felül megadjuk a latenciáját, az alapvonalhoz vagy más csúcsokhoz viszonyított maximális amplitúdóját és a skalpelozslását is. Az utóbbi arra utal, hogy a komponensek más és más elvezetésben eltérő



5. ÁBRA

Az eseményfüggő potenciálok keletkezése. Az inger hatására a receptoroknál keletkező jel eljut a thalamus specifikus (thal-spec) és aspecifikus (thal-aspec) magvaihoz. Az aspecifikus magvak a formatio reticularisszal és az agytörzsi monoaminerg központokkal együtt képezik a felszálló retikuláris aktiváló rendszert, amely az EEG-n deszinkronizációt idéz elő. A specifikus thalamo-corticalis rendszernél ábrázolt jel a kiváltott válasz megjelenését szimbolizálja. Természetesen a specifikus és aspecifikus rendszerhez kapcsolódó folyamatok a valóságban közel sem ilyen élesen szétválaszthatók, megkülönböztetésükre elsősorban didaktikai okok miatt került sor

nagyságú amplitúdóval jelentkeznek. Tekintettel arra, hogy az egyes hullámformák az adott feladat és vizsgálati személy függvényében változékonyságot mutatnak, a maximális amplitúdó egyértelmű meghatározása nehézségekbe ütközhet. Ezért sokszor az ERP-komponens bizonyos időintervallumra vonatkoztatott görbe alatti területét adják meg. Ez a kiváltott válasz nagyságával kapcsolatban nem csupán egyetlen időmomentumot ragad meg, hanem több egymást követő időponthoz tartozó jel nagyságot integrál.

A fentiekkel kapcsolatban példaként említsük meg a P300-komponenst. E parietális maximum-

mal leírható hullám esetében a P a pozitív potenciálváltozásra, az ezt követő szám pedig a latenciára utal, vagyis a komponens maximális amplitúdója az inger követően 300 ms-mal jelentkezik. Gyakran rövidített formában P3-ként tüntetik fel. Számos esetben az egyes hullámoknak specifikus nevek van, melyet rövidítve adnak meg (például CNV = *contingent negative variation*) (Coles és munkatársai, 1990).

Az ERP-k regisztrálásával kapcsolatos fő probléma abból ered, hogy az események által kiváltott, néhány mikrovolt nagyságrendű elektromos jel elvész az EEG 30-50 mikrovoltos háttértevékenységében. Így a jel-zaj arány javítására különböző módszereket voltak kénytelen kifejleszteni. Ezek közül a legelterjedtebb az *átlagolási technika* (lásd hátul x. tábla x. ábra). Ennek lényege, hogy az ERP-t kiváltó eseményt sokszor megisméltik (pl. 100-500 alkalommal bemutatják az adott ingert, minden egyes alkalommal rögzítve az EEG-jelet), majd az így kapott számos EEG-regisztrátumot átlagolják. Ekkor az elméletileg mindig ugyanabban az időben jelentkező kicsiny eseményfüggő jel kiemelkedik, míg az eseménytől független random háttértevékenység kiátlagolódik. Próbálkozhatunk a háttértevékenység *szűrésével* is. A kiváltott válaszok közül számos a 0,5–20 Hz spektrumba tartozik, így az e tartományon kívül eső frekvenciák *szűrésével* a jel-zaj arány elméletileg javítható. Végül a *mintafelismerő algoritmusok* az eseményfüggő jelet tartalmazó EEG-szegmens felismerését képesek elvégezni. Ezzel kiátlagolás nélküli, „single-trial” regisztrátumok is nyerhetők. Újabban egyre több olyan tanulmánnyal lehet találkozni, ahol az eseményt követő EEG-spektrumanalízisét végzik el, megállapítva, hogy az egyes frekvenciatartományok milyen változást mutattak az eseményt követően. Kiváló lehetőséget kínál erre a *wavelet-analízis* (Bodis-Wollner és munkatársai, 2001). Természetesen mindegyik eljárásnak megvannak a maga előnyei és hátrányai. Az átlagolási technika során például nem lehetünk biztosak abban, hogy az egyes regisztrációk során az eseményfüggő jel mindig ugyanolyan időzítéssel jelenik meg, sőt a háttér EEG random volta is megkérdőjelezhető. Szűréssel ugyanakkor megvan a valószínűsége annak, hogy értékes, a vizsgálat szempontjából releváns frekvenciákat veszítünk (Coles és munkatársai, 1990; Kutas és Dale, 1997).

AZ ESEMÉNYFÜGGŐ POTENCIÁLOK CSOPORTOSÍTÁSA

A klasszikus elméletek *exogén* és *endogén* komponenseket különböztettek meg. Az exogén (szenzoros) komponensek az eseményt követően rövid latenciával jelennek meg és nagyban függenek az ingerek fizikai sajátosságaitól. Az endogén (kognitív) komponensek latenciája hosszabb, modulációjukban elsődlegesen a belső mentális folyamatok (például figyelem) játszanak szerepet. Az ilyen típusú szenzoros-kognitív megkülönböztetés érvényessége azonban korlátozott. Mára ismertté vált, hogy az alacsonyabb szintű szenzoros kérgi területek is figyelmi szabályozás alatt állnak, így az „exogén” komponenseknek is jelentős „endogén” befolyásoltsága lehet (Hillyard és munkatársai, 1998).

Kutas és Dale (1997) az eseményfüggő potenciálok funkcionális osztályozására tett kísérletet. Ezek szerint – némi leegyszerűsítéssel – négy csoportról beszélhetünk: (1) az eseményeket megelőző negativitások, (2) figyelmi modulációval kapcsolatos komponensnek, (3) információfeldolgozással kapcsolatos válaszok és (4) a nyelvi funkciókat kísérő válaszok. A következőkben ezen osztályozás szerint adjuk meg a legismertebb néhány ERP-komponens definícióját (3. táblázat). A részletekkel kapcsolatban utalunk a megfelelő fejezetekre.

1. AZ ESEMÉNYEKET MEGELŐZŐ NEGATIVITÁSOK közül a legismertebb a *contingent negative variation* (CNV), amely egy várakozás által kísért főinger megjelenése előtt regisztrálható. A klasszikus kondicionálási paradigmában például a feltételes inger mintegy előre vetíti a főinger megjelenését. A feltételes (jelző) inger bemutatását követően a CNV jól megfigyelhető. A CNV egyes szerzők szerint két komponensből tevődik össze, ezek az *orientációs* (O) és *expektancia* (E) hullámok. Az O-hullám a főingert megelőző jelzőinger által kiváltott aktiváció mutatója, míg az E-hullám a főingerrel kapcsolatos várakozással áll kapcsolatban. Egyes esetekben (pl. szkizofrén pácienseknél) a CNV átlóldhat a főinger megjelenését követő időszakra is, ilyenkor *post-imperative negative variation* (PINV) a neve.

3. TÁBLÁZAT

Néhány ismertebb eseményfüggő potenciál jellemzői

Eseményfüggő potenciál	Lokalizáció, jelentőség
CNV (contingent negative variation)	– prefrontalis cortex – elvárt inger előtti negativitás
RP (readiness potential)	– premotoros área – mozgás elkezdése előtti negativitás
ERN (error related negativity)	– anterior cingulum – hibás válasz detektálása és kompenzációja
PN (processing negativity), SN (selection negativity)	– anterior figyelmi területek (prefrontalis cortex, anterior cingulum és thalamicus-agytörzsi kapcsolataik) és a szenzoros területek kooperációja – ingerek figyelmi súlyozása
P50	– primer auditoros területek és a prefrontalis cortex/hippocampus kölcsönhatása – az információ szűrése (habituáció)
MMN (mismatch negativity)	– szenzoros neocortex – deviáns ingerek detektálása
P300	– frontális, parietális, temporalis és subcorticalis részek – szelektív figyelem, munkamemória frissítése, kategorizáció
N150	– ventrális occipito-temporalis részek – perceptuális kategorizáció
N400	– temporalis és parietalis asszociációs neocortex – szemantikus kontextus
SPS (syntactic positive shift)	– fronto-striatalis rendszer – nyelvtani szabályalkalmazás hibái
LPN (lexical processing negativity)	– frontális áréák – szavak gyakorisága

Az akaratlagos mozgásokat is megelőzi egy negatív hullám, amely a sulcus centralis vidékén észlelhető, szomatotópiás elrendeződéssel. Ez a *readiness potential (RP)* vagy régi nevén *Bereitschaftspotential (BSP)*. A RP a mozgás kivitelezése előtt mintegy 1 s-mal jelenik meg. Független a mozgás se-

bességétől, összetettségétől és az erő kifejtés nagyságától is. A RP vizsgálata során felfigyeltek egy másik negativitásra is, mely specifikusan helytelen válaszok esetén jelent meg (*error-related negativity, ERN*). Az ERN valószínűleg az anterior cingulumhoz kapcsolható belső monitorozási funk-

ciókkal áll kapcsolatban, mely a hibás válaszok felismerését és a kapcsolódó kompenzációs tevékenység beindítását szabályozza (Kutas és Dale, 1997).

2. A szenzoros csatornába beáramló információ-tömegben a *figyelmi moduláció* segítségével egyes elemeket kiemelünk, míg mások gátlás alá kerülnek (Hillyard és munkatársai, 1998; Hopfinger és munkatársai, 2001). Az auditoros modalitásban mérhető *N1* komponens amplitúdója nagyobb, amennyiben a vizsgálati személy a kiváltó ingerre figyel. Egyes elképzelések szerint ilyenkor az *N1*-hullámra frontális-frontocentrális lokalizációban egy több ezer milliszekundumig tartó negativitás adódik össze, ez a *processing negativity* (*PN*).

Az igen korán jelentkező auditoros *P50* az akaratlagos figyelemtől részben független mechanizmussal tükrözi az információ kezdeti szűrését. E hullám ugyanis a hanginger ismétlődéskor nagyfokú habituációt mutat, amplitúdója kifejezetten csökken. Ehhez hasonló jelenséggel találkozhatunk a szomatoszenzoros modalitásban a parietális cortex területéről származó *P14-N20* és a frontális eredetű *P20-N30* esetében is. Érdekes, hogy bár a *P50* a korai auditoros ingerfeldolgozással áll kapcsolatban, a habituációhoz a hippocampus és a prefrontális kéreg intakt működésére van szükség.

A vizuális modalitásban mind a *P1* (80-100 ms), mind az *N1* (140-190 ms) nagyobb amplitúdóval jelentkezik figyelt ingerek esetében. A *P1* inkább occipito-temporalisan, míg az *N1* occipito-parietalis lokalizálható. Amennyiben vizuális vonások közül kell választani (például szín, forma, méret), egy nagyobb, 150-350 ms között jelentkező hátsó negativitást figyelhetünk meg (*selection negativity*, *SN*).

3. AZ INFORMÁCIÓFELDOLGOZÁSI ELMÉLETEK szerint a kognitív folyamatok időben sorozatba állítható komponensekből állnak, melyeknek specifikus funkcióik és elektrofiziológiai jeleik vannak. Az egyik legelső lépés az ingerek szenzoros csatornákból történő kiválasztása. Ezzel kapcsolatosak a fentiekben ismertetett figyelemmel összefüggő komponensek. Összetettebb funkciók vizsgálatára kedvelt eljárás az úgynevezett *oddball paradigma*, melynek során egymást követő ingereket mutatnak be. Az ingerek többsége (75-80%) a vizsgálá-

ti személy számára irreleváns (például alacsony frekvenciájú hangjelzés), míg kisebb részük (20-25%) a célingerek csoportját képezi (pl. magas frekvenciájú hangjelzés). A résztvevők feladata a célingerek detektálása és az irreleváns ingerektől történő megkülönböztetése, például egy gomb lenyomásával. A figyelemmel kapcsolatos hullámokhoz viszonyítva ebben az esetben a szelekciós komponens nagyobb szerepet kap, illetőleg a figyelmi súlyozást kategorizáció és döntéshozatal egészíti ki.

Az oddball helyzetben az első differenciálkomponens az *N2*, amelynek *N2a*, *N2b* és *N2c* alkomponensét különböztetik meg. Az *N2a* felel meg a *mismatch negativity*nek (*MMN*), amely a ritka (deviáns) ingerek esetében nagyobb. A *MMN* az információfeldolgozás automatikus, tudatos kontrolltól független, modalitás specifikus szakaszát tükrözi, mintegy újdonságdetektor funkciót betöltve. Fontos mutatója a verbális ingerek feldolgozásának (Csépe és munkatársai, 2001).

Az *N2* után észlelhető a *P3*-komponens, melynek talán a legtöbb figyelmet szenteltek az elmúlt évtizedekben. A *P3* már az információfeldolgozás kontrollált, szenzoros modalitástól független szakaszát jelzi. Bár funkciója ismeretlen, valószínűleg a szelektív figyelemmel és a rövid távú, aktív emlékezés (munkamemória) tartalmának frissítésével áll kapcsolatban. Amplitúdója a célingerek esetében nagyobb. A *P3* függ a kategorizáció szerkezetétől és nehézségétől, de kevésbé érzékeny a döntéshozatal válasz-szelekciós elemeire. A *P3* esetében is több alkomponenssel kell számolni. Egyesek szerint a hullám összetettsége miatt célszerűbb *P3*-családról vagy *late positive component*ről (*LPC*) beszélni. A klasszikus, fentiekben jellemzett *P3b* parietális maximummal regisztrálható, míg a kisebb *P3a* frontálisan mutatható ki legnagyobb amplitúdóval. A *P3a*-t egyesek újdonságdetektorként tartják számon, a *P3b*-nél korábbi és automatausabb feldolgozási folyamatot tükrözve.

A *difference related to memory* (*Dm*) hullám szintén a *P3*-családba tartozik. A *Dm* pozitívabb olyan információ tanulása során, melyre a későbbiekben hatékonyabban emlékszünk. Végül a *P3*-at az oddball feladatban hosszabb lassú hullámú aktivitás követi (*slow wave*, *SW*), amely a hátsó elvezetésekben pozitív, frontálisan pedig negatív (Picton, 1992; Coles és munkatársai, 1995; Kutas és Dale, 1997; Wilding, 2001).

4. Az elmúlt évtizedek kutatásainak tanulsága szerint a szemantikai tartalommal felruházott *nyelvi ingerekkel* kapcsolatban specifikus ERP-komponensek mutathatók ki. Ezek közül a legismertebb a hátsó dominanciával rögzíthető *N400*, mely szemantikai anomáliák esetében jelentkezik nagy amplitúdóval. Szemantikai anomáliára jó példaként szolgálnak az olyan mondatok, melyekben egy szó jelentése a nyelvi környezet által meghatározott összefüggéstől eltér (például „A kutya megette a *téglát*”). Az *N400* nemcsak mondatokkal, de szó-párokkal, képekkel és jelbeszéddel is kiváltható.

Szavak feldolgozásával kapcsolatban korábbi eseményfüggő válaszokat is leírtak. Egy 250–300 ms között észlelhető frontális negativitás például a kiváltó szó gyakoriságát tükrözi (*lexical processing negativity, LPN*) (2. táblázat). A *P600* vagy *syntactic positive shift (SPS)* ugyanakkor nyelvtani hibák esetén regisztrálható. Végül egyes hullámok a nyelvi funkciók és a munkamemória kapcsolatára utalnak. Ha egy szó esetében a megértéshez fontos a mondatban korábban előfordult elemeire való visszaemlékezés, 300 és 700 ms között frontális negativitást regisztrálhatunk (*left anterior negativity, LAN*). (Osterhout és Holcomb, 1995; Kutas és Dale, 1997; Hinojosa és munkatársai, 2001).

AZ ESEMÉNYFÜGGŐ POTENCIÁLOK AGYI LOKALIZÁCIÓJA

A kognitív idegtudományok szempontjából kiemelt jelentőségű kérdés az eseményfüggő potenciálok agyi lokalizálása (*forrásanalízis*). Bár az EEG kiváló, milliszekundumos nagyságrendű felbontással képes az agyban lejátszódó történéseket követni, az aktivitás térbeli elhelyezkedésével kapcsolatban kevés információt nyújt. A 19. században Herman von Helmholtz felvetette a híressé vált *inverz problémát*, ami a mai napig megoldatlan kérdést jelent az eseményfüggő potenciálok agyi lokalizációjával kapcsolatban. Ha egy gömbszerű test felszínén elektromos aktivitást regisztrálunk, akkor ebből egyértelműen nem tudunk visszakövetkeztetni arra, hogy az aktivitás forrása a gömb belsejében hol helyezkedik el. Ennek oka, hogy egy felszíni aktivitásmintázatnak elméletileg végtelen számú, más és más elhelyezkedésű forrás felelhet meg. Ennek

ellenére a forrásanalízissel foglalkozó kutatók számos *inverz dipólus modellt* dolgoztak ki (Oostendorp és van Oosterom, 1989). Ennek lényege, hogy a parallel elhelyezkedésű kérgi piramis sejtek összessége dipólusként viselkedve felszíni elektromos aktivitást idéz elő a skalpon (2. ábra). Kiindulásként szolgál az ERP-komponensek karakterisztikája, eloszlása és a fej geometriai modellje. Újabban az idealizált gömb helyett MRI-adatbázisokon alapuló modelleket használnak. A forrásanalízis folyamata során a fej modelljében dipólusok elhelyezésével igyekeznek a mért ERP-hez hasonló eloszlást létrehozni. Amennyiben az elhelyezett dipólusok által létrehozott aktivitás hasonlít a mért értékekhez, a modellt elfogadják. Az így létrejött modell természetéből adódóan véges számú pontszerű forrást ad meg, amely ugyan használható egyes szenzoros és motoros folyamatok modellezésére, de a számos kérgi területet párhuzamosan aktiváló kognitív komponensek analizésére alkalmatlan. E probléma megoldására kialakítottak olyan globális algoritmusokat, melyek az agy teljes, háromdimenziós terében megadják a forrásokat, néhány körülírt dipólus helyett. Ilyen rendszer például a LORETA (*low resolution electromagnetic tomography*) vagy az ELECTRA (*electrical analysis*). Az elektromagnetikus tomográfia segítségével sikeresen azonosították különböző vizuális, memóriával és figyelemmel összefüggő feladatokhoz kapcsolódó ERP hullámok forrását (lásd hátul x. tábla x. ábra). (Pascual-Marqui és munkatársai, 1994; Grave de Peralta és munkatársai, 2000; Michel és munkatársai, 2001).

A fentiekből látható, hogy a legmodernebb forrásanalízis-technikák is indirekt megközelítést használnak, érvényességi terük így behatárolt. Lehetőség van azonban arra is, hogy az eseményfüggő agyi aktivitásokat direkt módon regisztráljuk. Ilyen eljárás például az *elektrokortikogram* vagy a *mélyelektrodás regisztráció*, melyek alkalmával idegsebészeti beavatkozások során közvetlenül az agykéreg felszínéről vagy mélyebb struktúrákból mérnek idegi aktivitást. Újabban egyre több közlemény jelenik meg olyan vizsgálatokról, ahol kognitív feladatokhoz kapcsolódó *egysejt-aktivitásokat* vezettek el humán vizsgálati személyekből. Ilyenkor a sztereotaxiás térben kijelölt területről egyetlen sejt működését kísérő extracelluláris potenciálváltozásokat rögzítik. Különösen ígéretesek a számos ne-

uron időben összehangolt működésére vonatkozó mérések, melyekkel a szinaptikus és sejtszintű információfeldolgozás, az anatómiai lokalizáció és az eseményfüggő potenciálok területe összehangolható lehet (Lestienne, 2001). Bár az *in vivo* humán vizsgálatok értékes adatokat szolgáltathatnak, nehéz elérhetőségük és a felmerülő etikai kérdések miatt használatuk korlátozott. Új, elegáns eljárásnak számít az *EEG vezérelte funkcionális mágneses rezonancia (fMRI)*. A vizsgálat lényege, hogy az EEG-n meghatározott mintázatokat választanak ki, például epilepszia esetén a jól megfigyelhető tüskehullám-aktivitást. Ezt követően fMRI segítségével megállapítják, hogy az adott EEG-jel megjelenésének idejében mely agyi területek mutattak aktivitást (Lemieux és munkatársai, 2001).

ESEMÉNYFÜGGŐ POTENCIÁLOK VIZUÁLIS KATEGORIZÁCIÓS FOLYAMATOK ALATT

A következőkben a fentiekben felvázolt elméleti alapokat szemléltetjük egy konkrét paradigma segítségével, mely a perceptuális, döntéshozattal kapcsolatos és szemantikus aspektusokat is magában foglalja (Antal és munkatársai, 2000). A vizsgálati személyek rövid ideig (30 ms) természetes környezetről készült színes fényképeket láttak. Feladatuk az ingerek kategorizációja volt annak alapján, hogy az adott képen látható volt-e állat vagy sem. Ennek megfelelően az állatokat tartalmazó célkategória esetén és az állatokat nem tartalmazó képek esetén különböző gombokat kellett megnyomniuk. Az állatok és nem-állatok által kiváltott elektromos válaszokat külön rögzítettük (8. ábra). A görbén három egymást követő komponens volt elkülöníthető. Az első, 150-250 ms között mért negativitás (N150) nem-állatok esetén nagyobb amplitúdóval mutatkozott (6. ábra, A). Az N150 az ingerek perceptuális kategorizációját tükrözi, forrása a formafelismerésben szerepet játszó ventrális occipito-temporalis részekre lokalizálható. A perceptuális kategorizáció az alapvető vizuális vonások (pl. forma és szín) integrációját, majd valamilyen csoporthoz (pl. állatok kategóriája) való rendelését jelentik. A perceptuális kategorizációt meg szokták különböztetni a szemantikus kategorizációtól, ahol az ingerek jelentése képezi az osz-

tályozás kiindulópontját. Ez utóbbival kapcsolatban a második negatív komponens kapcsán szönlünk.

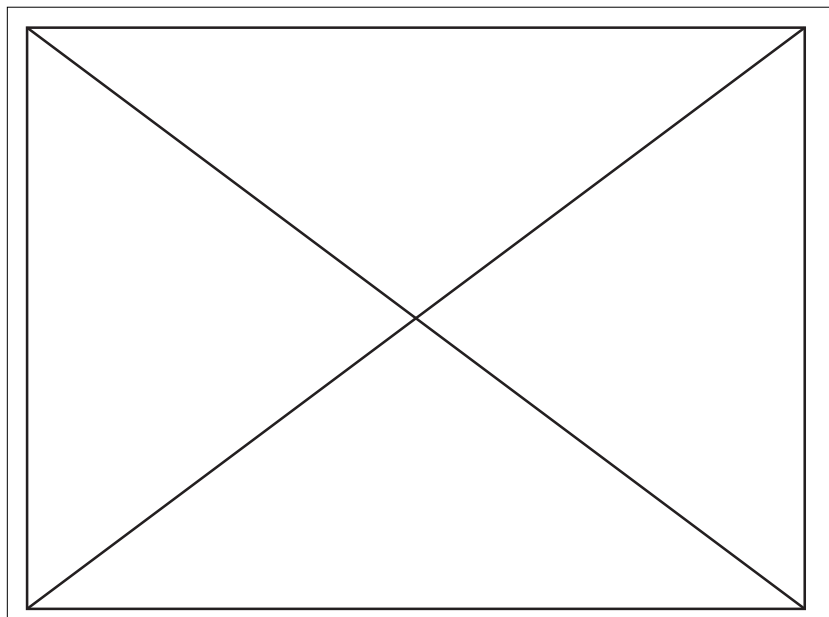
Közvetlen az N150 után egy rövid, de kifejezett pozitív hullám jelentkezett, amely állatok (célkategória) esetén kifejezettebb volt (8. ábra, B). Ez a komponens valószínűleg a P300 ekvivalense lehet, melynek forrása többek között a prefrontális cortex, az anterior cingulum, a temporo-parietális részek és a hippocampus területére tehető. Funkcionális szempontból a szelektív figyelem és a feladat kontextusának feldolgozása említhető meg (Picton, 1992; Kutas és Dale, 1997). Mivel a célkategória tagjai állatokat tartalmazó képek voltak, ezek megjelenésekor a kontextusnak megfelelően a szelektív figyelem kifejezettebb aktivációja történt, mely nagyobb amplitúdójú komponensek formájában volt mérhető.

Végül közvetlenül a pozitív hullámot követően egy kifejezett, második negativitás indult 350-500 ms időtartományban. Hasonlóan az N150-hez, ez is nem-állatok esetében volt markánsabb (8. ábra, C). E késői negativitás az N400 ekvivalense lehet (Hinojosa és munkatársai, 2001). Mivel a nem-állat képek az állatok kategóriája által képviselt fő szemantikai kontextustól eltértek, a késői negativitás esetükben kifejezettebb volt. Az N400 fő generátora a temporális és parietális asszociációs neocortex területére tehető, mely a szemantikus kategóriák reprezentációja szempontjából kritikus (áttekintésként lásd Kéri és Antal, 2000). Paradigmánk tehát jól szemlélteti azon elképzeléseket, amelyek az agy működését részben szekvenciális folyamatként képzelik el, időben és funkcionálisan körülhatárolható komponensekkel. Megfigyelhető azonban az is, hogy a standard komponensek (P300, N400) módosulhatnak, szuperponálódhatnak, latenciájuk változhat. Mindez feladatfüggő plaszticitásra utal, melyben a párhuzamos és adaptív mechanizmusok kiemelt szerepet töltenek be.

MAGNETOENCEFALOGRAFIA (MEG)

A magnetoencefalográfia (MEG) az agy mágneses tevékenységét mérő, regisztráló módszer. Amint minden elektromos áram mágneses teret gerjeszt, így az agyon belül az idegsejtekben keletkező áramok egyszersmind mágneses teret is gerjesztenek, amelyet a mágneses tér változásait követni tudó

6. ÁBRA
 Az állat–nem-állat
 kategorizáció során
 három komponens volt
 elkülöníthető, egy korai
 negativitás (A, N150), egy
 második pozitivitás (B) és
 egy késői negativitás (C).
 Az eseményfüggő
 potenciálok ábrázolásánál
 tradicionálisan
 a pozitivitás lefelé, a
 negativitás pedig felfelé
 mutat. Részletekkel
 kapcsolatban utalunk a
 szövegre



mérőeszközökkel regisztrálhatunk. A biomágnesség mérésére bimagnetométereket, SQUID-eket (*superconducting quantum interference device*) használunk, amelyeket az emberi fej körvonalait követve és szférikusán elrendezve egy detektorrendszerbe építünk be. Mivel a SQUID-ek szupervezetők és állandó hűtést igényelnek, a detektorokat $-269\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on folyékony héliumban kell tartani (Hämäläinen és munkatársai, 1993).

Bár a műszer érzékenysége kiemelkedően jó (10^{-15} Tesla mágneses jelek mérésére is alkalmas), az agyban keletkező mágneses térváltozások mértéke 8-9 nagyságrenddel kisebb, mint a Föld geomágneses tere, ami jelentősen zavarja a mérést. Így a műszert izolálni kell a Föld geomágneses terétől, és a geomágneses teret kiszűrő helyiségben lehet csak működtetni.

A MEG előnye, hogy időbeli feloldóképessége

gyakorlatilag megegyezik az egysejt-regisztráció feloldásával, vagyis a milliszekundumos tartományba esik. Így az agyban keletkező mágneses térváltozásokat kiemelkedően jó időbeli feloldással lehet követni. Ugyanakkor a műszer felépítése miatt térbeli feloldóképessége általában 5 mm alá nem vihető és csak az agy felszínén keletkező mágneses térváltozásokat tudja lokalizálni.

Alapkutatásokban a módszer felhasználható az agy felszínén keletkező mágneses dipólusforrások lokalizálására. Segítségével feltérképezhető a szenzoros és motoros agykérgi áréák topográfiai szerkezete és a magasabb kognitív funkciókban részt vevő kérgi területek működése (lásd hátul x. tábla x. ábra). A neurológiai gyakorlatban jól használható epilepsziás fókuszok lokalizálására vagy idegsebészeti beavatkozások előtt az érintett területek funkcionális feltérképezésére.

IRODALOM

- Adrian, E. D - Matthews, B. H. C. (1934). Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes of man. *Brain* 57, 355-385.
- Amassian, V. E. - Cracco, R. Q. et al. (1989). Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr clin Neurophysiol.* 74 458-462.

- Amassian, V. E. – Cracco, R. Q. et al. (1998). Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway. *J. Clin Neurophysiol* 15: 288-304.
- Antal, A. – Kéri S. – Kovács, G. – Janka, Z. – Benedek, G. (2000). Early and late components of visual categorization: an event-related potential study. *Cogn. Brain Res* 9, 117-119.
- Antal, A. – Nitsche, M. A. – Paulus, W. (2001). External modulation of visual perception in humans. *NeuroReport* 12: 3553-3555.
- Antal, A. – Nitsche, M. A. – Kruse, W. – Hoffmann, K. P. – Paulus, W. (2002a). Visuomotor coordination is improved by transcranial magnetic stimulation of the human visual cortex. In Press.
- Antal, A. – Kincses, Z. T. (2002b). Pulse configuration dependent effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual perception. In Press.
- Barker, A. T. – Jalinous, R. – Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* I:1106-1107.
- Baudewig, J. – Nitsche, M. A. – Paulus, W. – Frahm, J. (2001). Regional Modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Res Med* 45: 196-201.
- Bindman, L. J. – Lippold, O. C. – Redfearn, J. W. T. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 172: 369-382.
- Borojerdí, B. – Prager, A. – Muellbacher, W. – Cohen, L. G. (2000). Reduction of human visual cortex excitability using 1 Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 54: 1529-1531.
- Borojerdí, B. – Phipps, M. et al. (2001). Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology* 56: 526-528.
- Basar, E. (1998). *Integrative Brain Function*. Berlin, Springer.
- Bodis-Wollner, I. – Davis, J. – Tzelepi, A. – Bezerianos, T. (2001). Wavelet transform of the EEG reveals differences in low and high gamma responses to elementary visual stimuli. *Clin. Electroencephalogr* 32, 139-144.
- Cowey, A. – Walsh, V. (2000). Magnetically induced phosphenes in sighted, blind and blindsighted observers. *NeuroReport* 11: 3269-3273.
- Cowey, A. – Walsh, V. (2001). Tickling the brain: studying visual sensation, perception and cognition by transcranial magnetic stimulation. In: Casanova, C- Pito, M- (eds.): *Progress in brain research*. Amsterdam, Elsevier, 411-425.
- Creutzfeld, O. D. – Fromm, G. H. – Kapp, H. (1962). Influence of transcortical dc-currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol* 5: 436-452.
- Coles, M. G. H. – Gratton, G. – Fabiani, M. (1990). Event-related potentials. In Cacioppo, J.T- Tassinari, L.G. (eds.): *Principles of Psychophysiology*. Cambridge, Cambridge University Press. 413-455.
- Coles, M. G. H. – Smid, M. – Scheffers, M. K. – Otten, L. J. (1995). Mental chronometry and the study of human information processing. In Rugg, M.D- Coles, M.G.H. (eds.): *Electrophysiology of Mind: Event-Related Brain Potentials and Cognition*. Oxford, Oxford University Press. 86-131.
- Cooper, R. – Osselson, W. – Shaw, J. C. (1974). *EEG technology*. London, Butterworths
- Csépe, V. – Osman-Sagi, J. – Molnár, M. – Gosy, M. (2001). Impaired speech perception in aphasic patients: event-related potential and neuropsychological assessment. *Neuropsychologia* 39, 1194-1208.
- Elul, M. R. (1972). The genesis of EEG. *Int. Rev. Neurobiol* 15, 227-272.
- Epstein, C. M. – Verson, R. – Zangaladze, A. (1996). Magnetic coil suppression of visual perception at an extracalcarine site. *J Clin Neurophysiol* 13:247-252.
- Gazzaniga, M. S. – Ivry, R. B. – Mangum, G. R. (1998). The methods of cognitive neuroscience. In *Cognitive Neuroscience. The Biology of the Mind*. New York, Norton. 69-120.
- Gordon, E. (2001). Integrative psychophysiology. *Int. J. Psychophysiol* 42, 95-108.
- Grave de Peralta, R. – Gonzalez, S. L. et al. (2000). Imaging the electrical activity of the brain: ELECTRA. *Hum. Brain Mapp* 9, 1-12.
- Hämäläinen, M. – Hari, R. et al. (1993). Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working brain. *Reviews of Modern Physics* 65:413-497.
- Hillyard, S. A. (1993). Electrical and magnetic brain recordings: contributions to cognitive neuroscience. *Curr. Op. Neurobiol* 3, 217-224.
- Hillyard, S. A. – Teder-Sälejärvi, W. A. – Munte, T. F. (1998). Temporal dynamics of early perceptual processing. *Curr. Op. Neurobiol* 8, 202-210.
- Hinojosa, J. A. – Martin-Loeches, M. – Rubia, F. J. (2001). Event-related potentials and semantics: an overview and an integrative proposal. *Brain Lang* 78, 128-139.

- Hopfinger, J. B. - Woldorff, M. G. - Fletcher, E. M. - Mangun, G. R. (2001). Dissociating top-down attentional control from selective perception and action. *Neuropsychologia* 39, 1277-1291.
- Kéri, Sz. - Antal, A. (2000). A komplex vizuális környezet kategorizációjának neurofiziológiai mechanizmusa. *Magyar Pszichol. Szle* 55, 461-473.
- Kamitani, Y. - Shimojo, S. (1999). Manifestation of scotomas created by transcranial magnetic stimulation of human visual cortex. *Nat Neurosci* 2:767-771.
- Kammer, T. - Beck, S. - Erb, M. - Grodd, W. (2001). The influence of current direction on phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 112:2015-2021.
- Korsakov, I. A. - Matveeva, L. V. (1982). Psychophysical characteristics of perception and of brain electrical activity during occipital micropolarization. *Fiziologiya Chaloveka* 8:595-603.
- Kosslyn, SM- Pascual-Leone, A. et al. (1999). The role of area 17 in visual imagery: Convergent evidence from PET and rTMS. *Science*, 284:167-170.
- Kolb, B. - Wishaw, I. Q. (1996). The development of neuropsychology. In *Fundamentals of Human Neuropsychology*. New York, Freeman. 3-22.
- Kutas, M. - Dale, A. (1997). Electrical and magnetic readings of mental functions. In Rugg, M.D. (ed.): *Cognitive Neuroscience*. Sussex, Psychology Press. 197-242.
- Lehmann, D. (1990). Brain electric microstates and cognition: the atoms of thought. In John, E.R. (ed.): *Machinery of the Mind*. Boston: Birkhauser. 209-224.
- Lemieux, L. - Salek-Haddadi, A. et al. (2001). Event-related fMRI with simultaneous and continuous EEG: description of the method and initial case report. *Neuroimage* 14, 780-787.
- Lestienne, R. (2001). Spike timing, synchronization and information processing on the sensory side of the central nervous system. *Prog. Neurobiol* 65, 545-591.
- Mäkelä J. P, Kirveskari E. et al. (2001). Three-dimensional integration of brain anatomy and function to facilitate intraoperative navigation around the sensorimotor strip. *Hum Brain Mapp* (12):180-92.
- Marg, E. - Rudiak, D. (1994). Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain: description and probable site of stimulation. *Optom. Vis Sci* 71:301-311.
- Miller, M. B. - Fendrich, R. - Eliassen, J. C. - Demirel, S. - Gazzaniga, M. S. (1996). Transcranial magnetic stimulation: delays in visual suppression due to luminance changes. *Neuroreport* 7:1740-1744.
- Michel, C.M- Thut, G et al. (2001). Electric source imaging of human brain functions. *Brain Res. Rev* 36, 108-118.
- Niehaus, L. - Hoffmann, K. T. et al. (2000). MRI study of human brain exposed to high-dose repetitive magnetic stimulation of visual cortex. *Neurology* 54:25-6258.
- Nishitani N. -Hari R. (2000). Temporal dynamics of cortical representation for action. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 97:913-918.
- Nitsche, M. A. - Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527: 633-639.
- Nitsche, M. A. - Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57: 1899-1901.
- Oostendorp, T. F. - van Oosterom, A. (1989). Source parameter estimation in inhomogeneous volume conductors of arbitrary shape. *IEEE Trans. Biomed. Eng* 36, 382-391.
- Osterhout, L. - Holcomb, P. J. (1995). Event-related potentials and language comprehension. In Rugg, M. D. - Coles, M. G. H. (eds.): *Electrophysiology of Mind: Event-Related Brain Potentials and Cognition*. Oxford, Oxford University Press. 171-215.
- Pascual-Marqui, R. D. - Michel, C. M. - Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int. J. Psychophysiol* 18, 49-65.
- Picton, T. W. (1992). The P300 wave of human event-related potentials. *J. Clin. Neurophysiol* 9, 456-479.
- Raichle, M. E. (200). A brief history of human functional brain mapping. In A. W. Toga - J. C. Mazziotta (eds.): *The Mapping. The Systems*. San Diego, Academic Press, 33-75.
- Ray, W.J. (1990). The electrocortical system. In Cacioppo, J.T. - Tassinary, L.G. (eds.): *Principles of Psychophysiology*. Cambridge, Cambridge University Press. 385-412.
- Ray, P. G. - Meador, K. J. et al. (1998). Magnetic stimulation of visual cortex: factors influencing the perception of phosphenes. *J Clin Neurophysiol* 15:351-357.
- Roland P.E. (2002). Dynamic depolarization fields in the cerebral cortex. *Trends Neurosci* 25:183-90.
- Rosenkranz, K. - Nitsche, M. A. - Tergau, F. - Paulus, W. (2000). Diminution of training-induced transient motor cortex plasticity by weak transcranial current stimulation in the human. *Neurosci Lett* 296: 61-63.
- Roland, P. E. - Zilles, K. (1998). Structural divisions and functional fields in the human cerebral cortex. *Brain Res. Rev* 26, 87-105.

- Skarda, C. - Freeman, W. (1987). How brain makes chaos in order to make sense of the world. *Behav. Brain Sci* 10, 161-195.
- Stewart L. - Battelli L. - Walsh V. - Cowey A. (1999). Motion perception and perceptual learning studied by magnetic stimulation. In Paulus W. - Hallett M. - Rossini P. M. - Rothwell J. C. (eds.): *Transcranial magnetic stimulation*. Amsterdam, Elsevier, 334-350.
- Stewart, L. M. - Walsh, V. - Rothwell J. C. (2001). Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. *Neurophysiologia* 39:415-419.
- Strafella, A. P. - Paus, T. - Barrett, J. - Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 21:157-161.
- Walsh, V. - Ellison, A. - Battelli, L. - Cowey, A. (1998). Task-specific impairments and enhancements induced by magnetic stimulation of human visual area V5. *Proc R Soc Lond B* 265: 537-543.
- Walsh, V. - Cowey, A. (1998). Magnetic stimulation studies of visual cognition. *Trends Cogn Neurosci* 2:103-110.
- Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108:1-16.
- Wassermann, E. M. - Lisanby, S. H. (2001). Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 112:1367-1377.
- Wilding, E. L. (2001). Event-related functional imaging and episodic memory. *Neurosci. Biobehav. Rev* 25, 545-554.