Neuromagnetska istraživanja najranijih učinaka prostorne vidne pažnje

Luketin, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:072128

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

FIZIČKI ODSJEK

Luka Luketin

Neuromagnetsko istraživanje najranijih učinaka prostorne vidne pažnje

Diplomski rad

Zagreb, 2016

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

FIZIČKI ODSJEK

SMJER: ISTRAŽIVAČKI

Luka Luketin

Diplomski rad

Neuromagnetsko istraživanje najranijih učinaka prostorne vidne pažnje

Voditelj diplomskog rada: doc. dr. sc. Selma Supek

Ocjena diplomskog rada: _____

Povjerenstvo: 1. _____

2. _____

3. _____

Datum polaganja: _____

Zagreb, 2016

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Selmi Supek na strpljenju te komentarima i ispravcima, sadržajne i formalniije prirode, tijekom analize i izrade diplomskog rada. Zahvaljujem v. pred. dr. sc. Ani Sušac na uloženom vremenu i strpljenju u komentiranju rezultata, a posebno na pozitivnom pristupu zbog kojeg se puno lakše održi motivacija. Posebna zahvala cijeloj mojoj obitelji, ponajviše ipak divnim roditeljima Šimi i Jadranki, koji su mi, baš kao i sestra Andrea te Srđan, uvijek pružali bezrezervnu podršku u svim segmentima života, zbog čega mi je ta avantura uvijek bila obojana ljepšim bojama. Tu su naravno i dragi mi nećaci Šime, Frane i Luči, nasmijani izvori radosti na kojima budućnost ostaje.

Sažetak

Magnetoencefalografija (MEG) je metoda funkcionalnog oslikavanja mozga koja ima izrvrsnu vremensku rezoluciju od 1 ms, a uz to i dovoljno dobru prostornu rezoluciju od 2-3 mm, što je čini sjajnim alatom za proučavanje funkcije mozga u stvarnom vremenu, na milisekundnoj razini. Cilj ove radnje je proučavanje učinaka endogene, prikriveno usmjerene, prostorne vidne pažnje na najranije vidne odgovore, koji uključuju prvih 100 ms od prezentacije vidnog podražaja. Donedavno se smatralo da je aktivnost primarnog vidnog korteksa V1 modulirana prostornom vidnom pažnjom tek na latencijama nakon 100 ms od prezentacije vidnog podražaja, i to putem povratnih veza iz viših područja vidnog sustava, poput V2 i V3, međutim nekoliko EEG studija poput Kelly i suradnici [15] i dosad samo jedna MEG studija Poghosyan i suradnici [24] nalaze modulaciju endogenom prikrivenom prostornom vidnom pažnjom čak i te najranije aktivnosti. Pitanje je i dalje otvoreno i predstavlja glavni cilj naše radnje. Neuromagnetska mjerenja su napravljena na 15 ispitanika prosječne dobi 26 godina u MEG laboratoriju u *Biomagnetism Center, Department of Neurology, Jena University Clinic* u Jeni, u okviru bilateralne sveučilišne suradnje između sveučilišta u Zagrebu i *Technical University of Ilmenau*. Korišteni su Gabor vidni podražaj i *target* podražaj (Gabor sa superponiranim prstenom promjenjive osvijetljenosti), pažljivo izabrane veličine, prostorne frekvencije, kontrasta i osvijetljenosti prstena te položaja prikazivanja u vidnom polju, kao i adaptivna eksperimentalna paradigma. Provjeru postoji li modulacija aktivnosti prostornom vidnom pažnjom vršili smo usporedbom slučajeva kada je prostorna vidna pažnja bila i kad nije bila usmjerena vidnim usmjerivačem na dio vidnog polja u kojem je prezentiran Gabor podražaj, izravno iz izmjerenih neuromagnetskih odgovora, kao i pomoću izračunate kortikalne dinamike dobivene koristeći CSST (*Constrained Start Spatio-Temporal*) metodu. Rezultati naše MEG analize pokazuju modulaciju prostornom vidnom pažnjom, čak i najranijeg vidnog odgovora, u slučajevima nasumično usmjeravane i održavane prostorne vidne pažnje, što je u skladu s nedavnim studijama poput [15] [24]. Rezultat analize za održavano usmjeravanje, kao i usporedba među nasumičnom i održavanom pažnjom, koja je pokazala jače izražen učinak modulacije u slučaju održavane pažnje, predstavljaju novi doprinos razumijevanju najranijih učinaka moduliranja endogenom prikrivenom prostornom vidnom pažnjom. Također, pokazali smo da nema utjecaja pažnje na latenciju maksimuma najranijeg vidnog odgovora, što je u skladu sa svim prethodnim studijama.

Neuromagnetic study of the earliest effects of the spatial visual attention

Abstract

Magnetoencephalography (MEG) is functional brain imaging method with great temporal resolution of 1 ms and good enough spatial resolution of 2-3 mm, what makes it a great tool for studying brain functioning in real time, on the milisecond level. The goal of this work is to study effects of endogenous, covertly oriented, spatial visual attention on the earliest visual responses, involving first 100 ms from the presentation of the visual stimulus. Until recently it was considered that the activity of the primary visual cortex V1 is modulated by spatial visual attention only on the latencies later than 100 ms after the stimulus presentation, by feedback connections from the higher visual areas, like V2 or V3, but few recent EEG studies, like Kelly et al. [15], and until now only one MEG study, Poghosyan et al. [24], find attentional modulatin of even the earliest evoked visual activity. The question is still open and represents the main goal of our study. Neuromagnetic measurements were made on 15 subjects, of average age 26, in the MEG laboratory in Biomagnetism Center, Department of Neurology, Jena University Clinic in Jena, as a part of bilateral university collaboration between University of Zagreb and Technical University of Ilmenau. We used Gabor visual stimulus and target stimulus (Gabor with superimposed ring of changing luminosity), with specifically chosen size, spatial frequency, contrast, luminosity of the ring and position of appearing in the visual field, just as adaptive experimental paradigm. Checking of the activity modulation by attention was done by comparing tasks when spatial visual attention was and when it was not oriented on the part of visual field where the stimulus was presented, directly from the measured neuromagnetic responses and by using cortical dynamics calculated using CSST (Constrained Start Spatio-Temporal) method. The results of our MEG analysis show activity modulation by spatial visual attention of the earliest visual response, in the tasks of random and sustained orienting, what is in accordance with recent studies like [15] [24]. Result of the analysis for sustained orienting and comparison between the random and sustained orienting, which showed greater effect of attentional modulation, represent the new contribution to understanding of the earliest effects of modulation by endogenous covertly oriented spatial visual attention. We also showed that there is no effect of attention on the latency of maximal earliest visual response, which is in accordance with all the studies.

Sadržaj

1 Uvod u radnju **1**

2 Uvod **4**

2.1 Magnetoencefalografija 4

2.1.1 Neuronski izvori magnetskog polja mozga 4

2.1.2 Instrumentacija i šum 8

2.2 Prostorno-vremensko lokaliziranje kortikalne aktivnosti 10

2.2.1 Direktni problem 11

2.2.2 Inverzni problem 13

2.2.3 Programski paketi za prikaz i analizu MEG podataka 17

2.3 Pažnja 20

2.3.1 Otvoreno i prikriveno usmjerena pažnja 20

2.3.2 Egzogeno i endogeno usmjerena pažnja 20

2.3.3 Prostorna, objektno-orijentirana i svojstveno-orijentirana pažnja 21

2.4 Vidni sustav 22

2.5 Neurodinamička mjerenja najranijih učinaka prostorne vidne pažnje . 24

3 Ciljevi radnje **29**

4 Metode **30**

4.1 Ispitanici 30

4.2 Vidni podražaji 30

4.3 MEG i MRI mjerenja 34

4.4 Predprocesiranje podataka 35

4.5 Prostorno-vremensko lokaliziranje 37

4.6 Prikaz lokaliziranih izvora 39

5 Rezultati **41**

5.1 Najraniji učinak nasumičnog usmjeravanja prostorne vidne pažnje . . . 44

5.2 Najraniji učinak održavane prostorne vidne pažnje 51

5.3 Razlike najranijih učinaka pažnje kod nasumičnog i održavanog usmjeravanja prostorne vidne pažnje 57

6 Diskusija **61**

7 Zaključci **66**

Dodaci **67**

A Vrste i karakteristike senzora za mjerenje magnetskog polja **67**

B Detektorska mreža Elekta Neuromag VectorView Systema **70**

C Gabor podražaj **72**

8 Literatura **73**

1 Uvod u radnju

Magnetoencefalografija (MEG) je metoda funkcionalnog oslikavanja mozga koja ima izvrsnu vremensku rezoluciju od 1 ms, a uz to i dovoljno dobru prostornu rezoluciju od 2-3 mm, što je čini sjajnim alatom za proučavanje utjecaja prostorne vidne pažnje na najranije vidne odgovore, pod čime se misli na prvih 100 ms od prikazivanja podražaja. Upravo zbog visoke vremenske rezolucije MEG-a, kao i činjenice da su evocirani neuromagnetski odgovori relativno slabo ovisni o vodljivoj geometriji glave, za razliku od elektroencefalografskih (EEG) mjerenja, MEG ima bolju rezoluciju u prostoru izvora u usporedbi sa ostalim metodama za neurooslikavanje (EEG, fMRI, PET) i predstavlja u ovom trenutku optimalnu metodu za praćenje topologije i dinamike kortikalnih mreža aktiviranih senzornim i kognitivnim procesima. Radi se o izuzetno osjetljivoj metodi, koja mjeri magnetska polja reda veličine fT i stoga je nužan poseban mjerni postav, koji uključuje magnetski zaštićenu prostoriju koja senzore štiti od utjecaja vanjskih, puno jačih magnetskih polja te izuzetno osjetljivi senzori, SQUID-ovi, koji za funkcioniranje trebaju jako niske temperature od nekoliko kelvina te se stoga sve drži u spremniku s tekućim helijem.

Pažnja je izuzetno bitan biološki proces koji omogućuje poboljšano procesiranje usmjeravanjem na određene podražaje iz okoline. Pažnja je, usmjeravanjem na određene podražaje, odgovorna za filtraciju u velikom skupu podražaja iz okoline kojima su živa bića svakodnevno okružena. Stoga pažnja pažnja omogućuje ljudima normalno svakodnevno funkcioniranje. Učinci pažnje postoje u svim modalitetima, poput auditornog, vidnog, somatosenzornog itd., međutim nas je zanimao isključivo vidni modalitet i to endogeno, prikriveno usmjerena prostorna vidna pažnja. Endogeno usmjeravanje se postiže prezentiranjem vidnog usmjerivača (*visual cue*), u našem slučaju male strelice (okrenutog slova L) u blizini točke fiksiranja pogleda, 733 ms prije Gabor podražaja. Prikriveno usmjeravanje općenito se odnosi na činjenicu da nema izravnog usmjeravanja osjetila prema izvoru podražaja: u našem slučaju su ispitanici upućeni da fiksiraju točku u centru vidnog polja te da ne usmjeravaju pogled prema vidnim podražajima, gdje god se oni pojavili u vidnom polju. Također, usmjeravanje je na dio vidnog polja, a ne na neko svojstvo objekta u prostoru pa se radi o selektivnoj prostornoj vidnoj pažnji.

Aine i suradnici [1] su napravili prva neinvazivna istraživanja ljudskog mozga koja su demonstrirala učinke selektivne prostorne vidne pažnje u primarnom vidnom korteksu V1 već na 150 ms od prezentacije vidnog podražaja, i to putem povratne veze iz V2 područja, suprotno tradicionalnom modelu serijskog procesiranja u kojem je postojao prominentan učinak prostorne vidne pažnje u V1, ali tek oko 300 ms poslije prezentiranja vidnog podražaja. Radilo se o MEG ekvivalentu EEG komponente N1(150-200), čija je modulacija aktivnosti prostornom vidnom pažnjom, zajedno s

još ranijom EEG komponentom P1(80-130 ms), također pokazana npr. u istraživanju Martineza i suradnika [20]. Radi se, dakle, o modulaciji aktivnosti V1 putem povratnih veza iz viših područja vidnog sustava poput V2 i V3. Međutim, pitanje modulacije pažnjom najranije, C1 EEG komponente, odnosno njenog MEG ekvivalenta, ostaje otvoreno. Neke novije studije, naime, pokazuju modulaciju pažnjom čak i tog najranijeg odgovora: Koristeći eksperimentalnu paradigmu tzv. usmjeravanja pažnje (*top-down cuing*) više EEG istraživanja poput Kellyja i suradnika [15] i Proverbia i suradnika [25], dosad samo jedna MEG studija Poghosyana i suradnika [24] te neke bihevioralne studije (Spence i McDonald [32]) su pokazali učinke pažnje i na znatno ranijim latencijama, tj. ispod 100 ms. Takvi rezultati upućuju na to da čak i najranije faze kortikalnog vizualnog procesiranja kod ljudi mogu biti modificirane faktorima više razine poput pažnje, učenja i emocija te da je stariji pogled na V1 kao rigidni modul koji samo prima i dekodira vidne podražaje nedovoljno dobar, a mijenja se idejom da se radi o adaptivnom i dinamičkom procesoru vidnih podražaja [31].

Primarni cilj radnje je odgovor na pitanje modulira li prostorna vidna pažnja čak i najranije vidne odgovore, koristeći magnetoencefalografiju i ekvivalentnu eksperimentalnu paradigmu kao i [15]. Specifični ciljevi naših istraživanja uključuju analizu izmjerenih MEG signala i izračunate najranije kortikalne aktivnosti ne samo na nasumično usmjeravanje kao u studiji Kelly i suradnici [15] nego i na održavano usmjeravanje prostorne vidne pažnje. Naša eksperimentalna paradigma uključuje stoga dva zadatka. U prvom se orijentacija usmjerivača nasumično mijenja od mjerenja do mjerenja, bilo prema donjem desnom vidnom polju bilo prema gornjem lijevom vidnom polju u kojem se prezentiraju Gabor podražaji. U drugom zadatku orijentacija prethodno prezentiranog vidnog usmjerivača je konstantne, održavane orijentacije bez obzira u kojem vidnom kvadrantu se prikazuju Gabor podražaji. Dodatno, analizirane su razlike između najranijih učinaka endogene prikrivene prostorne vidne pažnje ovisno o orijentaciji prethodno prezentiranog vidnog usmjerivača.

Mjerenja su napravljena u MEG laboratoriju u *Biomagnetism Center, Department of Neurology, Jena University Clinic* u Jeni, u okviru bilateralne sveučilišne suradnje između sveučilišta u Zagrebu i *Technical University of Ilmenau*. Korišteni su Gabor vidni podražaj i *target* podražaj (Gabor sa superponiranim prstenom promjenjive osvijetljenosti), pažljivo izabrane veličine, prostorne frekvencije, kontrasta i osvijetljenosti prstena te položaja prikazivanja u vidnom polju. Korištena je adaptivna eksperimentalna paradigma, u kojoj se mijenja težina zadatka kroz eksperiment mijenjajući osvijetljenost prstena, s ciljem održavanja razine pažnje kod ispitanika i, samim time, boljih konačnih rezultata.
Za predprocesiranje i prostorno-vremensko lokaliziranje smo koristili *MEGAN* i *MRIVIEW*, koji služe za prikazivanje i obradu MEG podataka, kao i za prikaz položaja modeliranih kortikalnih izvora i njihove aktivnosti u vremenu. Za prostorno-vremensko lokaliziranje korišten je CSST (*Constrained Start Spatio-Temporal*), program u okviru

MRIVIEW paketa. CSST program uključuje nelinearni model višestrukih strujnih dipola, višestruko započeti (*multi-start*) *downhill simplex* algoritam te minimizira dvije funkcije dobrote slaganja (*cost* funkcije), a radi se o reduciranom hi kvadratu (χ_r^2) i *percent of variance* (pve).

Analizu smo izvršili izravno iz izmjerenih, vidnim podražajem evociranih, neuromagnetskih odgovora, kao i analizom modeliranih strujnih dipola, dobivenih korištenom metodom prostorno-vremenske lokalizacije. U oba slučaja uspoređivali smo slučaj u kojemu je prostorna vidna pažnja bila usmjerena na dio vidnog polja u kojem je bio vidni podražaj sa slučajem kada nije bila. U prvom slučaju uspoređivali smo amplitude usrednjenih izmjerenih evociranih neuromagnetskih odgovora, a u drugom slučaju izračunate kortikalne jakosti identificiranog okcipitalnog izvora.
Rezultati su u skladu s najnovijim studijama, koji pokazuju da postoji učinak pažnje i na najranije vidne odgovore, kao i s činjenicom da usmjerena prostorna vidna pažnja nema utjecaj na vrijeme u kojem se pojavljuje maksimalna aktivnost najranijeg neuromagnetskog odgovora. Izmjereni su jači neuromagnetski odgovori u slučaju nasumičnog usmjeravanja prostorne vidne pažnje, ali učinak modulacije pažnjom je bio jači u slučaju održavanog usmjeravanja, što predstavlja novi doprinos razumijevanju najranijih učinaka endogenog moduliranja prikrivene prostorne vidne pažnje.

U uvodu smo predstavili magnetoencefalografiju i njene prednosti u istraživanju prostorne vidne pažnje, metodu prostorno-vremenske lokalizacije, dali osnovne informacije u vezi vidnog sustava koje omogućuju lakše praćenje podsekcije o pažnji te, specifično, dali informacije o prostornoj vidnoj pažnji koja je tema našeg istraživanja. Nakon sekcije ciljeva radnje, u sekciji metoda se nalazi detaljan opis našeg eksperimenta. Zatim su detaljno predstavljeni dobiveni rezultati, koristeći reprezentativne primjere za oba specifična zadatka koja smo analizirali. U diskusiji je napravljena usporedba naših rezultata sa rezultatima ranijih istraživanja, a na kraju su dani zaključci. Dodatno, radnja uključuje i tri dodatka te popis korištene literature.

2 Uvod

2.1 Magnetoencefalografija

Magnetoencefalografija (MEG) je u potpunosti neinvazivna metoda za funkcionalno oslikavanje mozga koja mjeri magnetska polja nastala funkcioniranjem mozga u normalnim fiziološkim uvjetima ili promijenjena različitim patologijama [12] [39]. Uz odličnu vremensku rezoluciju od 1 ms i dovoljno dobru prostornu rezoluciju od 2-3 mm imamo metodu koja je sjajan alat za proučavanje funkcioniranja mozga. Najčešće se kombinira s MRI koja daje infromaciju o građi tako da je konačni rezultat cjelovita anatomsko-funkcionalna slika mozga. Potrebno je razumjeti kako mozak uopće stvara magnetska polja da bi ih mogli učinkovito izmjeriti magnetoencefalografijom te ćemo se tim problemom baviti u sljedećoj podsekciji, a zatim se malo bolje upoznati s instrumentacijom koja čini MEG, kao i izazovima s kojima se metoda susreće.

2.1.1 Neuronski izvori magnetskog polja mozga

Glavni funkcionalni dijelovi mozga na staničnoj razini su neuroni i glija stanice. Mozak ima ≈86 miljardi neurona, a glija stanica ima čak 10 puta više. Dok glija stanice održavaju homeostazu, formiraju mijelin i pružaju zaštitu i potporu neuronima, neuroni su stanice koje procesiraju informacije [52]. Neuron se sastoji od staničnog tijela ili some, dendrita koji primaju električne impulse od drugih neurona i aksona koji šalju električni impuls dalje prema drugim neuronima [6].

Vanjski dio neuronskog tkiva mozga čini cerebralni korteks, uglavnom sastavljen od sive tvari, koja se sastoji ponajviše od staničnih tijela, dok je bijela tvar nešto dublje u mozgu i sastoji se uglavnom od mijeliniziranih neuronskih aksona. Cerebralni korteks se sastoji od brojnih ispupčenja (girusa) i udubljenja (sulkusa), što mu uvelike povećava ukupnu površinu [47]. Postoji više vrsta neurona, a od interesa za MEG su piramidalni kortikalni neuroni, koji se smatraju izvorima MEG/EEG signala. Relativno su veliki i imaju distribuciju velikih dendritskih debala lokalno orijentiranih paralelno (prostorna koherencija).

Električna aktivnost neuronskih stanica

Stanična membrana, koja obavija sve životinjske stanice, se sastoji od fosfolipidnog dvosloja, s proteinima ugrađenim u strukturu. Sadrži ionske kanale, koji omogućuju ionima tok duž membrane, niz gradijente koncentracije, kao i ionskih cr-

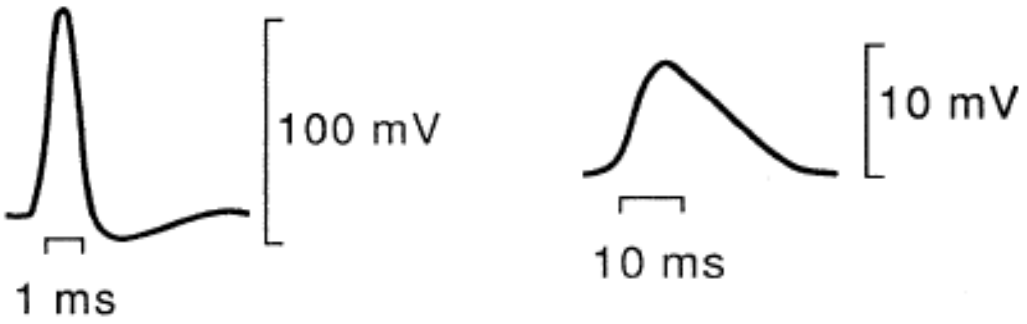
pki koje aktivno prebacuju ione uz koncentracijski gradijent. Membranski potencijal se definira kao razlika potencijala između područja unutar i izvan stanice. Membranski potencijal mirovanja je tipično -70 mV za životinjske stanice [41].

Akcijski potencijal je kratkotrajni događaj u kojem dolazi do brzog rasta i pada membranskog potencijala stanice. Akcijski potencijal se ostvaruje otvaranjem ionskih kanala, većinom natrija (Na^+) i kalija (K^+), kada membrana dosegne granični potencijal okidanja (-55 mV) i to kao reakciju na signal od drugog neurona. Na početku se otvaraju ionski kanali za Na^+ i ioni ulaze unutar aksona, što se naziva faza depolarizacije. Repolarizacija nastaje kada se otvaraju ionski kanali za K^+ ione, koji izlaze van aksona vraćajući potencijal ponovno na negativnu vrijednost. Impuls putuje duž aksona, samo u jednom smjeru, sve do aksonskog terminala, koji je u kontaktu sa sljedećim neuronima [48].

Dolazak akcijskog potencijala do aksonskog terminala rezultira otpuštanjem posebnih neurotransmitera u sinaptičku šupljinu, široku oko 50 nm. Vezanje nekih od neurotransmitera za receptore na površini postsinaptičkog neurona omogućuje otvaranje ionskih kanala i depolarizaciju postsinaptičkog neurona te nastaje postsinaptički potencijal. Postsinaptički potencijali se definiraju kao promjene membranskog potencijala postsinaptičkog terminala sinapse. Mogu biti ekscitacijski i inhibitorni. Ekscitacijski postsinaptički potencijal (EPSP) dovodi membranski potencijal postsinaptičkog neurona nešto bliže membranskom potencijalu okidanja (-55 mV). Postsinaptički potencijali mogu biti i inhibitorni (IPSP), ako uzrokuju još negativniji potencijal od ravnotežnog membranskog potencijala, što odgovara fazi hiperpolarizacije. Važno je istaknuti da je EPSP samo jedne sinapse premalen da bi uzrokovao akcijski potencijal novog neurona. Neuron mora primiti impuls od stotina, pa čak i tisuća susjednih neurona da bi kombinirana aktivnost mogla prouzročiti dovoljno veliku depolarizaciju membranskog potencijala. Ako je postsinaptički neuron dovoljno depolariziran, iznad granice okidanja, nastaje akcijski potencijal.

Postsinaptički potencijali završavaju kada se neurotransmiteri odvoje od receptora na postsinaptičkom neuronu. Receptor se vraća u prvotno strukturno stanje, ionski kanali koji su bili otvoreni se zatvaraju, ioni se vraćaju u ravnotežno stanje, a membranski potencijal poprima vrijednost potencijala mirovanja [49].

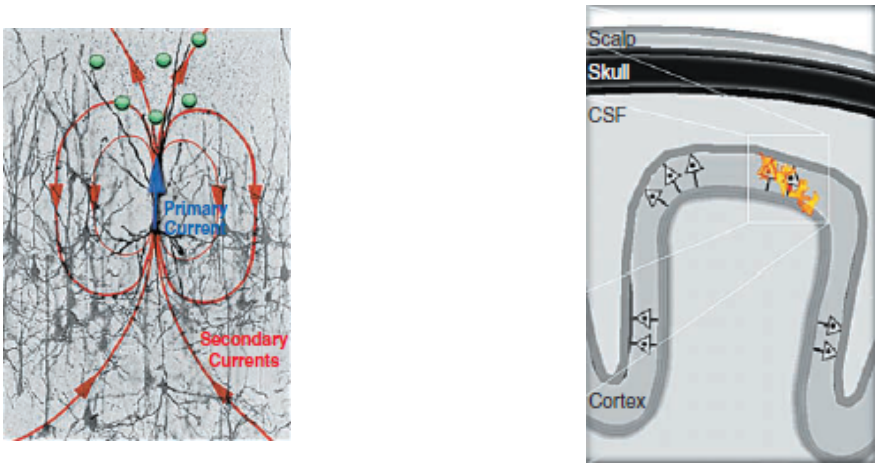
Predsinaptički akcijski potencijal je kratkog vremena uspona, $\approx$2 ms, a uz to je bifazičan, zbog čega dolazi do djelomičnog poništavanja vrhova i konačni učinak je manji. Postsinaptički potencijali su dužeg vremena uspona $\approx$10 ms i monofazični. Slika 2.1 prikazuje usporedbu akcijskog potencijala i postsinaptičkog potencijala. Najveći doprinos izmjerenim MEG i EEG signalima dolazi od postsinaptičkih potencijala pošto oni tipično traju dulje od brzo okidajućih akcijskih potencijala koji se šire duž aksona pobuđenih neurona [6] [12] [13] [39].



Slika 2.1: lijevo) Akcijski potencijal; (desno) Postsinaptički potencijal. Preuzeto iz [12].

Fizikalni opis

Cijeli proces se fizikalno može opisati kao tok struje kroz volumni vodič i, da bi se zatvorila strujna petlja (ukupno sačuvanje naboja mora vrijediti), nastaju ekstracelularne struje koje teku i najudaljenijim dijelovima volumnog vodiča, u suprotnom smjeru naravno, kao što se vidi na Slici 2.2.

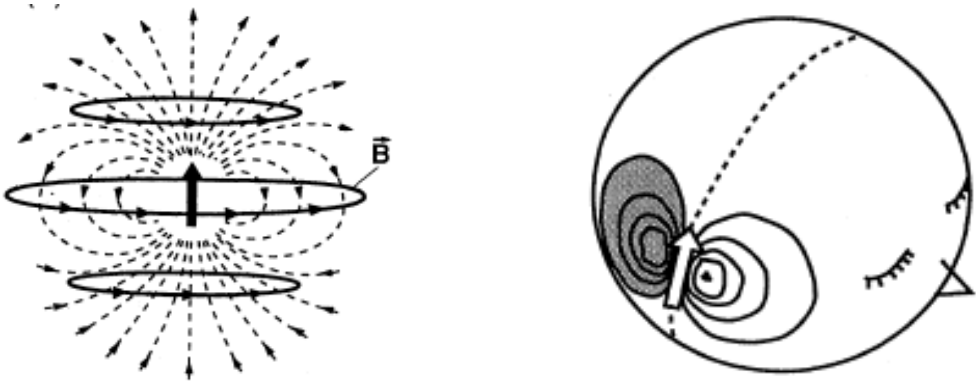


Slika 2.2: (lijevo) Plava strelica prikazuje unutarstaničnu, primarnu struju. Crvenim strelicama označene su izvanstanične, volumne struje; (desno) Prikaz orijentacije piramidalnih stanica, okomito na kortikalnu površinu. Prostorni i vremenski sinkronicitet velikog broja piramidalnih stanica je nužan da bi nastala struja koja producira mjerljiva električna i magnetska polja. Preuzeto iz [6].

Obje vrste struja doprinose izmjerenim električnim i magnetskim poljima van glave, ovisno također i o prostornom rasporedu piramidalnih stanica.

Akcijski potencijal se može aproksimirati sa dva suprotno usmjerena strujna dipola, čija udaljenost ovisi o brzini vodljivosti v. U nemijeliniziranom kortikalnom aksonu jakost strujnih dipola u fazama depolarizacije i repolarizacije je oko 100 fAm, a brzina širenja $v \approx 1m/s$. Pošto su strujni dipoli suprotno orijentirani oni tvore kvadrupol. Dipolno polje, koje opisuje postsinaptički tok struje, opada s udaljenošću

kao $1/r^2$, sporije nego kvadrupolno, koje opada s $1/r^3$. Također, vremenska sumacija struja je učinkovitija za postsinaptičke struje, koje traju desetke ms, nego za akcijske potencijale, koji traju $\approx 1ms$. Dakle, EEG i MEG signali su uzrokovani ponajviše postsinaptičkim tokom struje, koji je dipolnog karaktera i to je razlog zašto se izvore u mozgu najčešće modelira strujnim dipolima. Desni panel Slike 2.3 prikazuje položaj strujnog dipola u glavi, a lijevi panel shemu električnog i magnetskog polja koja se oko njega stvaraju.



Slika 2.3: (lijevo) Izvor aproksimiran točkastim strujnim dipolom. Neprekinute kružne linije predstavljaju silnice magnetskog polja. Isprekidane linije predstavaljaju silnice električnog polja; (desno) Idealizirano magnetsko polje tangencijalnog strujnog dipola u sfernom modelu glave. Strujni dipol je predstavljen bijelom strelicom. Preuzeto iz [12].

Neuronski izvori struje su jakosti dipolnog momenta ≈10 nAm i očito je koherentna vremenska i prostorna aktivnost minimalno 10^5 neurona potrebna da bi se dobio mjerljiv signal. Ako se uzme izračunata vrijednost da korteks ima površinsku gustoću struje 100 nA/mm^2 i činjenica da je ≈4 mm debeo, onda je površina od 5 mm$\times$5 mm dovoljna da se proizvede struja momenta 10 nAm [6].

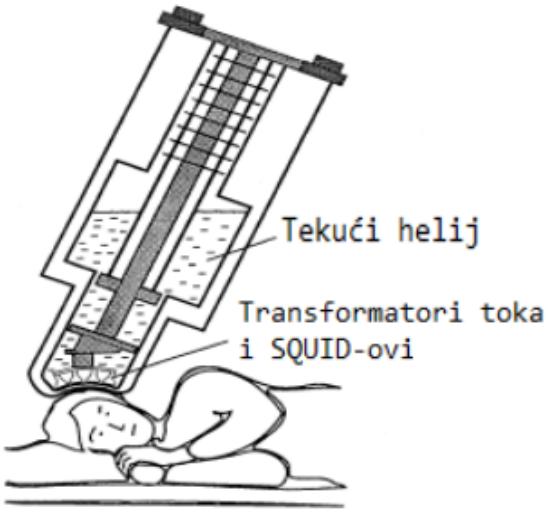
U slučaju kada je poznata ili se koriste pretpostavke o distribuciji izvora i vodljivosti okolnog tkiva može se iz Maxwellovih jednadžbi izračunati električni potencijal i magnetsko polje svuda u prostoru. Radi se o rješenju direktnog problema i ono je jedinstveno [10]. U empirijskim MEG mjerenjima uobičajeno je koristiti sfernu aproksimaciju glave iako se, po potrebi, koriste i realistični modeli bazirani na MRI volumetrijskim modelima mozga. U aproksimaciji glave sferom samo struje koje imaju komponentu tangencijalnu površini glave produciraju magnetsko polje izvan glave. Radijalni izvori se, isključivo u slučaju sfernog vodiča, ne mogu detektirati magnetoencefalografijom. Bez obzira na korištenu aproksimaciju glave kao volumnog vodiča najveći doprinos MEG mjerenjima dolazi iz izvora u kortikalnim fisurama (zbog konvoluirane površine mogu biti na različitim dubinama u glavi, odnosno mozgu), u kojima su locirana sva primarna senzorna područja mozga, poput auditornog, somatosenzornog i vizualnog [12] [13] te stoga daju mjerljive neuromagnetske odgovore.

2.1.2 Instrumentacija i šum

Magnetoencefalografijom mjerimo magnetska polja koja stvaraju neuronske struje, nastale sinkronom aktivnošću stotina tisuća neurona. Magnetska polja koja nastaju od električnih struja u mozgu su ekstremno mala, tipično 50-500 fT, miljardu puta slabija od magnetskog polja Zemlje. Da bi ta mala magnetska polja bila mjerljiva treba koristiti osjetljive neuromagnetometre koji se sastoje od transformatora toka i supravodljivog kvantnog interferometra (*SQUID-Superconducting QUantum Interference Device*).

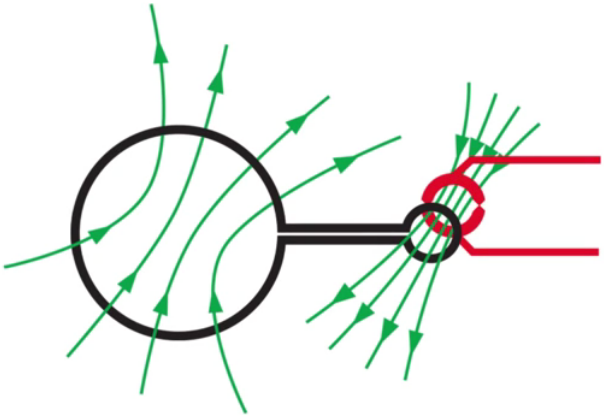
Transformator toka i SQUID

Funkcija transformatora toka je pojačavanje signala koji dolazi iz glave. Transformator toka se sastoji od velike strujne petlje, obično $\approx 1cm^2$ povezane sa puno manjom strujnom petljom. Neuromagnetometar ili mjerni kanal se nastoji staviti što bliže glavi no, treba istaknuti da je najbliža udaljenost velike strujne petlje transformatora toka nekoliko centimetara od kortikalnog izvora. Obje petlje su napravljene od supravodljivog metala, a da bi se postigla supravodljivost potrebno je hlađenje na temperaturu od gotovo apsolutne nule, za tipične metale koji se koriste ≈4 K, što se postiže stavljanjem cijelog sustava senzora u spremnik s tekućim helijem (*dewar*). Slika 2.4 prikazuje veliki spremnik ispunjen tekućim helijem, u kojem su transformatori toka i SQUID-ovi na temperaturi supravodljivosti.



Slika 2.4: Tijekom MEG mjerenja, u shematskom prikazu ispitanika u ležećem položaju, veliki spremnik s tekućim helijem je prislonjen što bliže površini glave. Preuzeto iz [12].

Cijeli sustav tada postane supravodljiv i nema nikakvog otpora, što je ključni učinak koji kao posljedicu ima činjenicu da se u sustavu ne može pojaviti nikakvo magnetsko polje. Magnetski tok koji postoji u većoj strujnoj petlji mora biti jednak toku koji postoji u manjoj petlji. Onoliko puta koliko je površina manje petlje manja od površine velike petlje toliko puta jače magnetsko polje će biti u manjoj petlji, što se može vizualizirati većom gustoćom magnetskih silnica. Upravo to amplificirano magnetsko polje moguće je izmjeriti koristeći SQUID. SQUID je supravodljivi prsten, presječen s jednim ili dva Josephsonova spoja. Ovi spojevi ograničavaju tok struje u supravodljivom stanju i karakterizirani su s maksimalnom kritičnom strujom I_c koja se može održati bez gubitka supravodljivosti. Sve navedeno se vidi na Slici 2.5. Detaljan opis raznih vrsta senzora se nalazi u dodatku A.



Slika 2.5: Transformator toka, koji uključuje veliku i malu petlju, SQUID i silnice magnetskog polja. Transformator toka je označen crnom bojom, SQUID crvenom, a silnice magnetskog polja zelenom bojom. Preuzeto iz [39].

Zahvaljujući faznoj koherenciji nositelja naboja u supravodiču prsten u supravodljivom stanju ima kvantiziran magnetski tok: ukupan tok Φ kroz prsten mora biti cijeli broj puta pomnožen s kvantom toka Φ_0, $\Phi_0 = h/2e = 2.07\ fWb$. U vanjskom magnetskom polju to se postiže tako što se stvaraju male površinske struje na prstenu, koje točno poništavaju bilo kakve devijacije od kvantiziranog stanja. Mjereći male nastale površinske struje moguće je izračunati magnetsko polje koje je navedene površinske struje uzrokovalo.

Magnetski zasjenjena prostorija

MEG uređaj se nalazi u magnetski zasjenjenoj sobi koja je građena od slojeva metala koji blokiraju prolaz vanjskim magnetskim poljima koja bi mogla interferirati sa signalom od interesa. Tipična magnetski zasjenjena prostorija se sastoji od 3 sloja μ-metala, što je jako efikasno u štićenju od niskih frekvencija vanjskog magnetskog polja i tri sloja aluminija, koji jako dobro atenuiraju visoke frekvencije vanjskih magnetskih polja. Faktor štićenja na niskim frekvencijama je tipično $10^3 - 10^4$ dok je za

frekvencije 10 Hz i više ($\approx 10^5$). Cijeli ovaj proces zovemo pasivno zasjenjenje. Koristi se i aktivno zasjenjenje, u kojem se produciraju dodatna magnetska polja kojima se poništavaju pretpostavljena magnetska polja koja ipak dopiru do mjernog uređaja. Kao način poboljšavanja signala u odnosu na šum koristi se i usrednjavanje po velikom broju ponovljenih mjerenja, a omjer signala i šuma (*Signal to Noise*) raste s $\sqrt{N}$, gdje je N broj ponovljenih mjerenja, s istim podražajem. Unatoč zaštiti pozadinski šum je uvijek prisutan i kvaliteta mjerenja magnetskih polja nastalih u mozgu samim time jako ovisi o adekvatnom izboru senzora s kojima se mjeri, a od kojih svaki ima specifične karakteristike. [12] [39].

Izvori šuma

Svi uređaji koji bi mogli stvarati magnetska polja koja bi interferirala s mjerenim magnetskim poljima, su postavljeni izvan magnetski zasjenjene prostorije. Magnetski šum dolazi od, na primjer, vozila koja sudjeluju u okolnom prometu, dizala, radiouređaja, televizije ili pak fluktuacija u magnetskom polju Zemlje. Aktivnost srca također generira polje, 2-3 reda veličine veće od polja podrijetlom iz mozga. Micanje očiju također generira jak šum te se stoga u eksperimentu izbacuju ona mjerenja kod kojih je došlo do bitnijeg micanja očima. Mjerenje pomicanja očiju naziva se elektrookulografija (*ElectroOculoGraphy-EOG*). Važno je istaknuti da je zbog znatno jačih signala prvo bila izmjerena magnetska aktivnost srca, već 1970. godine, i to jednokanalnim rf-SQUID detektorom kojeg je razvio James Zimmerman, a tek je 1972. David Cohen napravio prva magnetoencefalografska mjerenja [50].

2.2 Prostorno-vremensko lokaliziranje kortikalne aktivnosti

Prostorno-vremensko lokaliziranje kortikalne aktivnosti predstavlja izračun vremenske aktivnosti te prostornu lokalizaciju izvora u mozgu koji su producirali izmjerena magnetska polja u vremenu za svaki od senzora.
Kada imamo izmjerena magnetska polja u vremenu za svaki od senzora, ako želimo identificirati strujne kortikalne izvore trebamo riješiti inverzni problem, što zahtijeva pretpostavke o izvorima u mozgu koji su stvorili izmjerena polja. Naime, inverzni problem nema jedinstveno rješenje i, da bi se moglo dobiti zadovoljavajuća rješenja nužne su dodatne pretpostavke o samim izvorima. Da bi se riješilo inverzni problem (koristeći dodatne pretpostavke, modeliranje) nužno je znati riješiti direktni problem, u kojem je cilj izračunati električne potencijale i magnetska polja u prostoru iz poznate aktivnosti skupa izvora u mozgu. Teorijski možemo izračunati polja svuda u prostoru, međutim praktično nas zanimaju samo na mjestima u prostoru gdje se nalaze senzori, a to je jako blizu površine glave.

2.2.1 Direktni problem

Kvazistatička aproksimacija Maxwellovih jednadžbi

Frekvencijski spektar od interesa u elektrofiziološkim signalima je tipično ispod 1 kHz, u najvećem broju slučajeva 0.1-100 Hz. Stoga se može primijeniti kvazistatička aproksimacija Maxwellovih jednadžbi. Tada je tok struje $\vec{J}(\vec{r\prime})$ na lokaciji $\vec{r\prime}$ povezan s magnetskim poljem $\vec{B}(\vec{r})$ na lokaciji $\vec{r}$ putem dobro poznatog Biot-Savartovog zakona

$$\vec{B}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \vec{J}(\vec{r'}) \times \frac{\vec{r} - \vec{r'}}{\|\vec{r} - \vec{r'}\|^3} dv' \tag{2.1}$$

gdje je μ_0 permitivnost vakuuma. Ukupnu gustoću struje se dijeli na primarnu ($J^P(\vec{r\prime})$) koja predstavlja primarnu neuronsku aktivnost ($\approx 10^5$ piramidalnih neurona koji okidaju vremenski i prostorno sinkronizirano) i volumnu struju ($J^V(\vec{r\prime})$) koja je rezultat učinka električnog polja u tom volumenu na vanstanične nositelje naboja. Ako se pretpostavi da se glava sastoji od seta vodljivih regija različitih vodljivosti σ_i Biot-Savartov zakon se može napisati kao suma doprinosa primarnih i volumnih struja.

$$\vec{B}(\vec{r}) = \vec{B_0}(\vec{r}) + \frac{\mu_0}{4\pi} \sum_{ij} (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{ij}} V(\vec{r\prime}) \frac{\vec{r} - \vec{r\prime}}{\|\vec{r} - \vec{r'}\|^3} \times d\vec{S}_{ij\prime} \tag{2.2}$$

gdje je $B_0(\vec{r})$ magnetsko polje samo od primarnih struja. Drugi član je doprinos volumnih struja kao suma površinskih integrala preko površina mozak-lubanja, lubanja-skalp i skalp-zrak.
Dakle, ako znamo raspodjelu primarnih struja i potencijal na svakoj površini možemo izračunati magnetsko polje svuda u prostoru. Analogna jednadžba se može dobiti i za sam potencijal na površini $\vec{S_{ij}}$:

$$(\sigma_i + \sigma_j) V(\vec{r}) = 2\sigma_0 V_0(\vec{r}) - \frac{1}{2\pi} \sum_{ij} (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{ij}} V(\vec{r\prime}) \frac{\vec{r} - \vec{r\prime}}{\|\vec{r} - \vec{r'}\|^3} d\vec{S}_{ij\prime} \tag{2.3}$$

gdje je $V_0(\vec{r})$ potencijal na lokaciji $\vec{r}$ uzrokovan primarnom raspodjelom struje.
Jednadžbe 2.3 i 2.2 predstavljaju integralno rješenje direktnog problema.
Ako specificiramo distribucije primarne struje $\vec{J}^P(\vec{r\prime})$ možemo izračunati primarni potencijal i magnetsko polje:

$$V_0(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int \vec{J}^P(\vec{r'}) \times \frac{\vec{r} - \vec{r'}}{\|\vec{r} - \vec{r'}\|^3} dr' \tag{2.4}$$

$$\vec{B}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \vec{J}^P(\vec{r'}) \times \frac{\vec{r} - \vec{r'}}{\|\vec{r} - \vec{r'}\|^3} dv' \tag{2.5}$$

Primarni potencijal $V_0(\vec{r})$ se onda koristi u rješavanju 2.3 za dobivanje potencijala na svim površinama i time je teorijski riješen direktni problem za EEG. Ovi površinski potencijali $V(\vec{r})$ i primarno magnetsko polje $\vec{B_0}(\vec{r})$ se onda koriste za rješavanje 2.2

za dobivanje magnetskog polja svuda u prostoru te je time riješen i MEG direktni problem. Nažalost, 2.3 ima analitička rješenja samo za specifične geometrije, inače se mora rješavati numerički.

Najčešće se distribucija primarne struje aproksimira ekvivalentnim strujnim dipolom $\vec{J^P}(\vec{r\prime}) = q\delta(\vec{r\prime} - \vec{r_q})$ gdje je $\delta(\vec{r})$ Diracova delta-funkcija sa momentom $q = \int \vec{JP}(\vec{r\prime})dr\prime$. Ekvivalentni strujni dipol je izravna ekstenzija modela električnog dipola u elektrostatici i predstavlja koherentnu aktivnost velikog broja piramidalnih neurona, koji mogu zauzimati čak do nekoliko cm^2 sive tvari. U slučaju kada puno malih regija sa svojim ekvivalentnim strujnim dipolima predstavlja veću regiju koherentne aktivnosti aproksimacija točkastog strujnog dipola neće biti zadovoljena i pribjegava se multipolnom modelu koji se temelji na Taylorovom razvoju Greenove funkcije oko centroida izvora [6].

Analitičko rješavanje: Sferni model glave

Analitička rješenja jednadžbi 2.3 i 2.2 direktnog problema postoje samo za jako pojednostavljene geometrije. Najčešće je korišten sferni model glave u kojem se glava sastoji od koncentričnih sfernih ljusaka koje predstavljaju mozak, lubanju i skalp. U ovom slučaju nema doprinosa volumnih struja i ako se uzme samo radijalna komponenta polja dobiva se za magnetsko polje strujnog dipola:

$$B_r(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{\vec{r} \times \vec{r_q}}{r\|\vec{r} - \vec{r_q}\|^3} \cdot \vec{q} \tag{2.6}$$

Iz jednadžbe 2.6 se vidi da je, zbog svojstava skalarnog produkta, $B_r(\vec{r})$ nula svugdje van glave ako je $\vec{q}$ usmjeren u radijalnom smjeru $\vec{r_q}$. Dakle, radijalno orijentirani dipoli ne proizvode magnetsko polje izvan glave, u sfernom modelu glave. U jednadžbi 2.6 također možemo primijetiti da je magnetsko polje linearno u članu dipolnog momenta $\vec{q}$, a izrazito nelinearno u članu položaja dipola $\vec{r_q}$. Isto svojstvo vrijedi i ako se ide u numeričko rješavanje jednadžbi 2.2 i 2.3, dakle za bilo koje geometrije glave: izmjerena polja ostaju linearna u dipolnom momentu i nelinearna u lokaciji dipola [6]. U najčešće korištenom modelu fiksnih položaja dipola, 5 parametara je potrebno za opis dipola: $\rho, \theta, \phi, \Psi, P(t)$. Lokacija dipola je određena u sfernom sustavu s tri parametra, ρ, θ, ϕ, dok je orijentacija dipola opisana s kutem Ψ. Kut Ψ je definiran u ravnini tangencijalnoj na površinu sfere na lokaciji dipola i mjeri se obrnuto od kazaljke na satu. ρ, θ, ϕ, Ψ su nelinearni prostorni parametri, dok je P(t) linearan parametar koji označava jakost dipola u vremenu [12].
U realnosti glave nisu sferičnog oblika i mora se pribjeći realističnim modelima glave i numeričkom rješavanju. Sferni model glave, međutim, jako dobro funkcionira, pogotovo u slučaju MEG-a, koji je puno manje osjetljiv od EEG na utjecaj volumnih struja, koje su pod većim utjecajem devijacija od idealiziranog, sfernog modela [12].

Numeričko rješavanje

Za numeričko rješavanje jednadžbi najčešće se koriste podaci o površinama dobiveni iz MR snimki, koje se onda uključuju u *Boundary Element Method (BEM)* metodu. Ona i dalje pretpostavlja homogenost i izotropiju unutar svake od regija glave. Za razliku od toga *Finite Element Method (FEM)* metoda mozak dijeli na velik broj odvojenih regija (elemenata) i svakome pridjeljuje odgovarajuće parametre. Radi se o jako moćnoj metodi u rješavanju *forward* problema, iako ponekad uzima dosta vremena, kao i BEM, što može biti otežavajući faktor u iterativnom rješavanju inverznog problema te se uvijek nastoji naći kompromisno rješenje [12].

2.2.2 Inverzni problem

Inverzni problem općenito je izračun, iz seta izmjerenih fizikalnih veličina, kauzalnih faktora koji su te fizikalne veličine producirali. Kod EEG i MEG rješava se bioelektromagnetski problem, u kojem se iz izmjerenih električnih i magnetskih polja van glave nastoji napraviti prostorno-vremensku lokalizaciju izvora u mozgu koji su ta polja producirali. Od primarnog interesa nam je ipak biomagnetski inverzni problem, kao centralni problem u MEG-u.
Rješenje inverznog problema generalno nije jedinstveno. Naime, broj senzora koji mjere magnetske tokove u vremenu je reda veličina 10^2, a broj nepoznatih veličina može biti, ovisno o modelu, i veći. Dva su glavna pristupa rješavanju inverznog problema: oslikavajuće (linearne) i parametarske (nelinearne) metode [6].

Linearni pristupi su pododređeni i rješenja nisu moguća bez dodatnih pretpostavki [7]. Aproksimativna rješenja su moguća korištenjem raznih metoda, uz kombinaciju s pretpostavkama o distribuciji struje i aproksimacijama geometrije i vodljivosti glave [33].
Nelinearni pristupi nemaju problem pododređenosti jer imaju puno manji broj nepoznanica i oni su *overdetermined* (npr. stotine mjerenja za desetak parametara koje želimo odrediti).
Slaganje modela s izmjerenim podacima najčešće se predstavlja vrijednostima *cost* funkcije. Radi se o funkciji jedne ili više varijabli čija je vrijednost jedan broj koji intuitivno predstavlja razlike između procijenjenih i izmjerenih podataka. Cilj problema optimizacije općenito je minimizacija *cost* funkcije, korištenjem raznih miminizatora, ovisno o problemu. U našem problemu korištene *cost* funkcije su reducirani hi kvadrat (χ_r^r) i pve (*percent of variance*) koje predstavljaju razlike između izmjerenih i procijenjenih magnetskih polja.

Pve vrijednost se definira kao

$$\%V = 100 \cdot \left[1 - \frac{\sum_{i=1}^{N} \left(M_i - T_i(a_j)\right)^2}{\sum_{i=1}^{N} M_i^2}\right] \tag{2.7}$$

gdje su M_i izmjerene vrijednosti, T_i vrijednosti koje predviđa korišteni model, izračunate na mjestima svakog od N senzora, dok su a_j parametri koji se procjenjuju, ovisno o modelu.
Hi kvadrat se definira kao

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{N} \left(\frac{M_i - T_i(a_j)}{\sigma_i}\right)^2 \tag{2.8}$$

gdje je $\sigma_i = \sigma$ standardna devijacija šuma, za koju se pretpostavlja da je jednaka za sve senzore. Reducirana hi kvadrat vrijednost je zapravo hi kvadrat podijeljen s brojem stupnjeva slobode. Neke od *cost* funkcija koje se također često koriste su F i RDM vrijednost te F-omjer.
U studiji Supek i suradnici [33] napravljena je usporedba učinkovitosti različitih mjera slaganja i pokazano je da je za diskriminaciju MEG višestrukih izvora najučinkoviji reducirani hi kvadrat.

Za minimizaciju *cost* funkcija koriste se razni minimizatori. *Downhill simplex* je minimizator koji se koristi kod *Constrained Start Spatio-Temporal* (CSST) metode koja je korištena u našem radu, minimizirajući cost funkcije χ_r^2 i pve, međutim on se koristi i za razne ostale primjene. Više o *downhill simplex* minimizatoru, kao i CSST metodi, nalazi se u kasnijim podsekcijama. Postoje i drugi minimizatori, poput Levenberg-Marquardt algoritma, Gauss-Newton algoritma, Frank-Wolfe metode itd.

Oslikavajuće (*imaging*) metode-linearni modeli

Oslikavajuće metode se baziraju na pretpostavci da su primarni izvori struje unutarstanične struje dendrita kortikalnih piramidalnih neurona, koji su orijentirani normalno na kortikalnu površinu. Strujni dipol se pridjeljuje svakom od više desetaka tisuća elemenata kortikalne površine, s fiksiranom orijentacijom koja je normalna lokalno na kortikalnu površinu. U ovom je slučaju inverzni problem linearan, pošto su jedine nepoznanice amplitude strujnih dipola u svakom od elemenata kortikalne površine. Budući da je broj senzora reda veličine 10^2, a broj nepoznanica reda veličine 10^4 problem je jako pododređen i nužno je primijeniti razne metode regularizacije da bi se ograničilo intervale dopuštenih rješenja.

Parametarske metode-nelinearni modeli

Parametarske metode pretpostavljaju da se izvori mogu prikazati kao jedan ili više ekvivalentnih strujnih dipola nepoznatih lokacija i momenata, koji se onda računaju nelinearnim numeričkim metodama. Nama su posebno zanimljive pošto je u radu korištena jedna od parametarskih metoda, dakle nelinearan model.
Najčešće se za dani red modela, tj. pretpostavljeni broj strujnih izvora, parametri numerički procjenjuju koristeći nelinearni algoritam za minimiziranje **kvadratne pogreške** između izmjerenih polja i izračunatih teorijskih/modelskih polja za pretpostavljenu distribuciju strujnih izvora, što još zovemo i **metodom najmanjih kvadrata**. Svaki od dipola ima tri nelinearna parametra lokacije, dva nelinearna parametra orijentacije i linearan parametar vremenske ovisnosti.

Metoda najmanjih kvadrata se može aplicirati na jedan vremenski trenutak, kao i na cijeli vremenski interval. Kada se aplicira na set individualnih vremenskih trenutaka radi se o modelu 'pokretnog dipola', pošto lokacija nije fiksirana. Pri prostorno-vremenskoj lokalizaciji tijekom izabranog vremenskog intervala pretpostavlja se da se položaji aktivnih izvora ne mijenjaju tj. da su fiksirani, a u vremenu se mijenjaju parametri jakosti i orijentacije dipola. Oba pristupa imaju svoje specifične prednosti pri analizi MEG i EEG podataka.
Najveći problem s metodama najmanjih kvadrata je što zahtijevaju pretpostavku o broju izvora. Procjena se ponekad vrši koristeći SVD (*Singular Value Decomposition*) metodu, ali u praksi istraživač napravi prostorno-vremensku lokalizaciju za nekoliko redova modela i bira na temelju fiziološke plauzibilnosti [33]. Također, kako raste broj izvora raste vjerojatnost zarobljenosti u lokalnim minimumima *cost* funkcije, zbog njene nekonveksnosti [34].

Supek i suradnici [34] naglašavaju izbor početnih parametara u karakteriziranju lokacija izvora i posebno vremenskih ovisnosti izvora. Naime, simulacije su pokazale da je procjena lokacije bila preciznija, ali i točnija u usporedbi sa vremenskom ovisnošću pojedinih izvora. Također, rezolucija raste što je manja vremenska korelacija izvora. Problem modela sa višestrukim strujnim izvorima je da male promjene u izboru početnih točaka mogu jako utjecati na rješenje inverznog problema [33] [34], što se može umanjiti stohastičkim ili *multistart* algoritmima. [14].

Postoje i alternative pristupu problemu nekonveksnosti funkcije dobrote slaganja(*cost* funkcije), koje skeniraju regije od interesa, što može varirati od jedne lokacije do cijelog mozga. Procjena doprinosa svakog pretpostavljenog izvora se može napraviti ili koristeći tehnike prostornog filtriranja (***Beamforming approaches***) ili pak MUSIC algoritma (***MUltiple SIgnal Classification approach***) [6], no u studiji Supek i suradnici [34] pokazano je da ne mogu diskriminirati vremenski korelirane izvore. Novije inačice tih pristupa umanjuju do neke mjere uočena ograničenja.

Multi-start downhill simplex metoda

Downhill simplex ili Nelder-Mead metoda je nelinearna numerička metoda korištena za nalaženje minimuma *cost* funkcije u multidimenzionalnom prostoru. Radi se metodi iz skupa metoda najmanjih kvadrata koja se koristi za rješavanje nelinearnih problema optimizacije, a u upotrebi je od 1965. godine kada su je predložili John Nelder i Roger Mead.

U N dimenzonalnom prostoru *simplex* je geometrijska figura koja se sastoji od $N + 1$ točaka i svih segmenata koji ih spajaju, stranicama poligona (u 2 dimenzije *simplex* je trokut, u 3 dimenzije tetraedar itd.). U N dimenzija postoji N+1 točka, organizirana kao opisani *simplex*. Algoritam zatim ekstrapolira ponašanje cost funkcije u svakoj od testnih točaka, s ciljem nalaženja nove testne točke i zamjene novom jedne od starih testnih točaka. Najjednostavniji je pristup zamjena testne točke u kojoj je bilo najlošije ponašanje cost funkcije točkom reflektiranom kroz centroid ostalih N točaka. Ovi se koraci zovu refleksije i čuvaju volumen *simplex-a*. Kada može, metoda ekspandira *simplex* u nekom smjeru s ciljem uzimanja većih koraka. Radi se o koracima koje zovemo ekspanzije [51].

Zbog postojanja lokalnih minimuma i svojstava tehnika minimizacije rješenja su osjetljiva na početne pretpostavke posebno kada je broj modeliranih dipola veći od 1. Također, ručno postavljanje početnih pretpostavki dosta dugo traje i ako određeni broj različitih startnih parametara ne bude postavljen velik je rizik od upadanja u lokalni minimum cost funkcije, bez nalaženja globalnog minimuma uopće. *Multi-start downhill simplex metoda* može učinkovito naći globalni minimum bez početnih ručno postavljenih parametara. Ova metoda postiže cilj koristeći *downhill simplex* traženje određen broj puta s nasumično izabranim početnim pretpostavkama. Tipično, intervali parametara lokacije dipola pokrivaju cijelu glavu, a broj početno izabranih točaka od 100 do 10000, ovisno o redu modela. Viši redovi modela zahtijevaju veći broj startnih točaka da bi se došlo do globalnog minimuma [14].

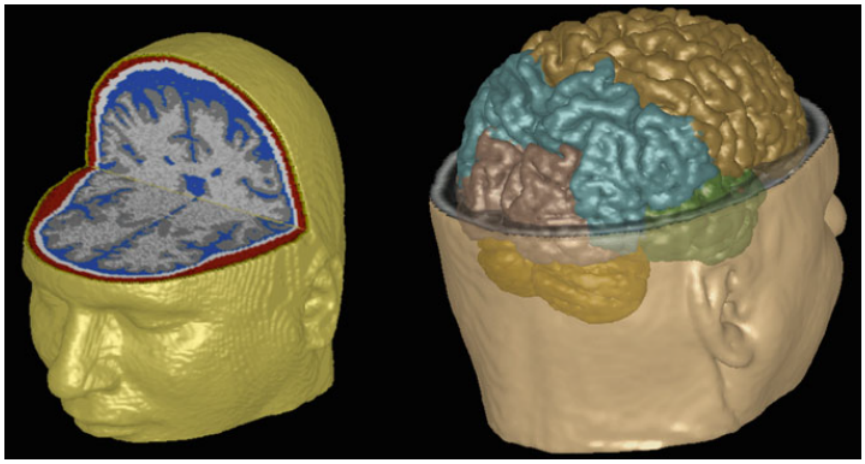
Višestruko započeti (*multi-start*) *downhill simplex* ne zahtijeva od korisnika početne pretpostavke za parametre dipola te je stoga cijeli postupak automatiziran, brži, objektivniji i lakši za korištenje u usporedbi s nekim drugim nelinearnim minimizatorima. Također, ova metoda nudi više od jednog adekvatnog rješenja, s pripadajućim rastućim vrijednostima *cost* funkcije [51].
U konačnici, metoda ima vrlo atraktivna svojstva koja nemaju druge optimizacijske tehnike: a) učinkovita je u nalaženju globalnog minimuma, b) Korisnik ne mora postavljati početne pretpostavke u algoritam, c) Daje više od jednog adekvatnog rješenja što omogućuje procjenu intervala nesigurnosti za parametre dipola, d) Vrijeme računanja je razumno.

Numeričke simulacije [3] i empirijska istraživanja [14] pokazuju kako je ručno postavljanje početnih parametara, s brojem fitova npr. manje od 100 nedovoljno za postizanje konzistentnosti i stabilnosti pozicija i pogotovo vremenskih ovisnosti izračunatih strujnih dipola. Aplicirali su Multistart algoritam na somatosenzorne odgovore s visokim i niskim omjerom signala i šuma (*Signal to Noise Ratio-SNR*). Rezultati su pokazali da se regije aktivnosti i vremenske ovisnosti dipola mogu vrlo pouzdano odrediti pa se zaključuje da Multistart algoritam nudi pouzdana rješenja inverznog problema.

2.2.3 Programski paketi za prikaz i analizu MEG podataka

MRIVIEW

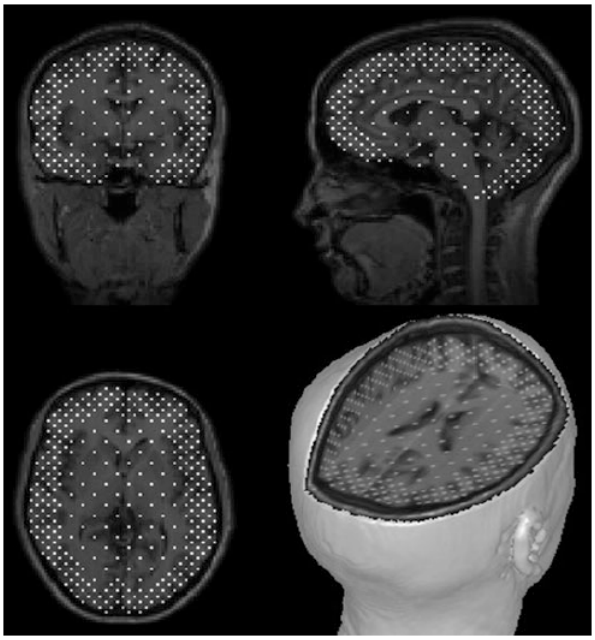
MRIVIEW je softver implementiran koristeći IDL (*Interactive Data Language*), napravljen od *ExelisVIS*. Radi se o interpretiranom programskom jeziku, koje se može koristiti za interaktivnu analizu podataka, ali se primarno koristi kao četvrta generacija programskih jezika u znanosti dijeleći neke sličnosti s MATLAB-om. Neke od mogućnosti MRIVIEW-a možemo vidjeti na Slici 2.6.



Slika 2.6: Neke mogućnosti MRIVIEW-a. (lijevo) Segmentacija 6 tipova tkiva u mozgu u 3D; (desno) Segmentacija velikih regija mozga u 3D. Preuzeto iz [27].

MRIVIEW je originalno dizajniran kao softver za manipuliranje volumetrijskih MRI podataka i upotrebu ovih podataka kao anatomske referentne točke u MEG studijama funkcije mozga. Radilo se o mogućnostima čitanja izmjerenih MRI podataka, vezivanja koordinatnih sustava među različitim modalitetima oslikavanja i kombiniranja anatomske i funkcionalne informacije. MRIVIEW se od tih početnih mogućnosti proširio u nekoliko smjerova, uključujući: MEG/EEG multidipolno prostorno-vremensko lokaliziranje korištenjem *Constrained Start Spatio-Temporal* (CSST) metode, MEG/EEG direktni simulator, proširen skup mogućnosti vizualizacije i procesiranja slika.

U CSST-u, multidipolna inverzna procedura se pokreće M puta, koristeći M setova od N nasumično uzetih lokacija. N predstavlja red modela, a njega, kao i broj pokretanja inverzne procedure, određuje korisnik. Kortikalne lokacije volumnih elemenata koje se dobiju segmentacijskim postupkom u 2D sučelju služe kao set lokacija iz kojih se biraju nasumično početne točke u postupku. Originalno, koristile su se kortikalne lokacije, pošto su pokrivale dobar dio mozga koristeći manje od 40000 točaka. Radilo se o tzv. *Cortical Start Spatio-Temporal*, a trenutno se koristi *Calibrated Start Spatio-Temporal* metoda, koja koristi točke iz korteksa plus izbor dodatnih točaka van korteksa. Važno je istaknuti da je se u dubljim dijelovima mozga koristi grublja rešetka nego u kortikalnim dijelovima, što se može vidjeti na Slici 2.7 koja predstavlja tipičnu mrežu korištenih početnih lokacija.



Slika 2.7: Rešetka lokacija u mozgu iz kojih CSST nasumično izabire setove početnih lokacija dipola. Preuzeto iz [27].

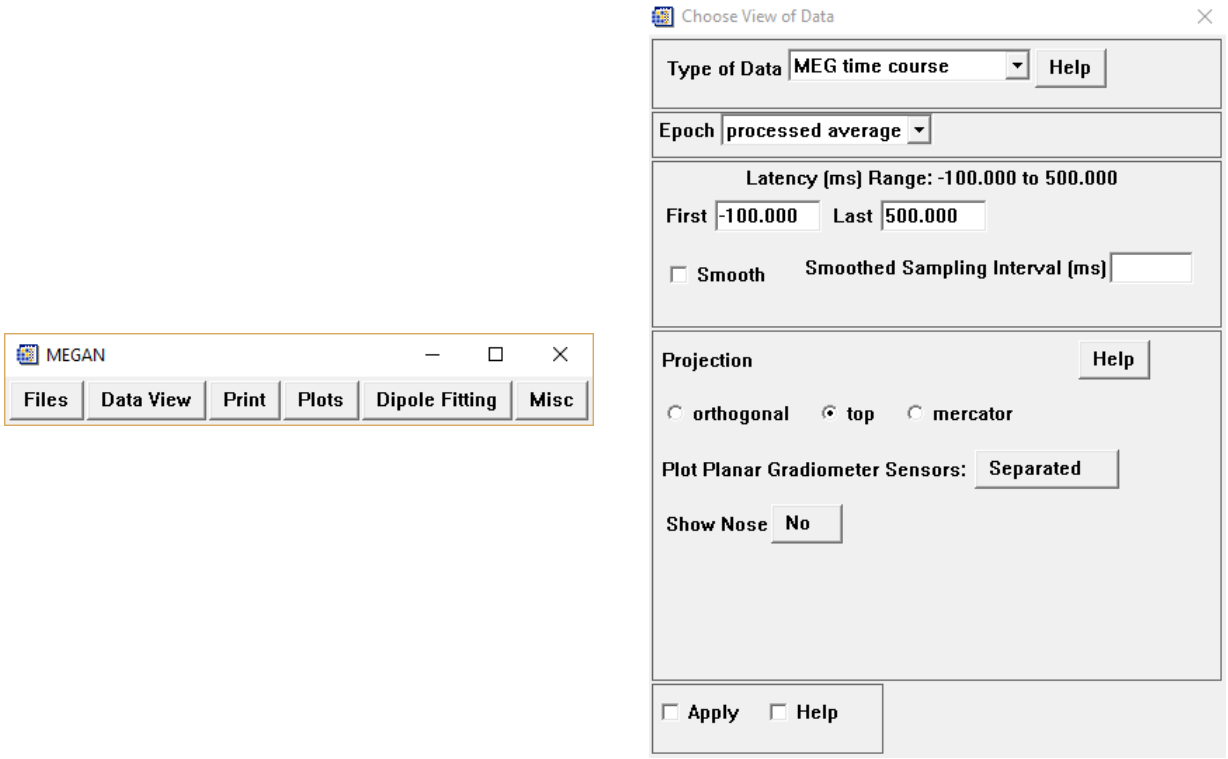
Za svaki set početnih lokacija CSST koristi Nelder-Mead nelinearnu *simplex* proceduru. Računa se reducirana hi kvadrat vrijednost (χ_r^2) i ta se vrijednost minimizira *downhill simplex* (Nelder-Mead) procedurom. Kao mjera slaganja navodi se također i pve (*percent of variance*). Korisnik bira koliko najboljih rješenja se sprema u memoriju, a nakon procesiranja željeni broj najboljih rješenja se prikazuje koristeći *Model Viewer*, potprogram MRIVIEW-a [26] [27].

Pošto rješavanje inverznog problema u slučajevima viših redova modela (5-9 dipola) uzima dosta vremena u programu je putem *MPI*-ja (*Message Passing Interface*) napravljena mogućnost upotrebe više procesora (*Linux clusteri*), na koje bi se raspodijelili višestruki startovi. Rješenja *CSST* postupaka se uspoređuju kako bi se odredili setovi koji pokazuju najbolje slaganje, čime se ostvaruje značajna ušteda vremena. Brzina računanja raste linearno s brojem procesora koji sudjeluju u računu [26] [28].

Za teže inverzne analize (visok red modela, nizak SNR), CSST zahtijeva jako velik broj početnih konfiguracija (čak do 15000 početnih konfiguracija za šest dipola) da bi se dobila velika sigurnost da je pronađen globalni minimum funkcije reduciranog hi kvadrata [26].

MEGAN

MEGAN je softver za vizualizaciju i analizu MEG podataka, kojeg je razvila Elaine Best (*Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory*). Slika 2.8 prikazuje sučelje programa *MEGAN*.



Slika 2.8: Sučelje programa *MEGAN*: glavni prozor (lijevo) i prozor u kojem se bira način prikaza podataka (desno)

Svi MEG/EEG podaci koji se podvrgavaju CSST analizi se prvo procesuiraju koristeći MEGAN, programski paket napisan u IDL-u. MEGAN nudi velik broj alata za procesiranje i gledanje MEG/EEG podataka iz senzora. Alati za procesiranje signala uključuju filtriranje šuma, odbacivanje artefakata, usrednjavanje i ostale mogućnosti potrebne za rad s MEG/EEG podacima. MEGAN ima grafičko bazno sučelje i omogućuje nekoliko sučelja za gledanje izmjerenih i procesuiranih podataka, poput multisenzornih vremenski ovisnih signala, valnih formi za svaki od senzora, obojenih izoamplitudnih mapa i filmova. MEG/EEG podaci koje MEGAN procesuira su u standardiziranom formatu, *netMEG*, kojem se može pristupiti koristeći standardne knjižnice nekoliko velikih programskih jezika, poput *C* i *Fortrana* [27].

2.3 Pažnja

Pažnja je bihevioralni i kognitivni proces selektivnog koncentriranja na određeni skup od svih podražaja koji su na raspolaganju, što vodi do poboljšanog procesiranja podražaja u tom skupu, a smanjenog procesiranja svih ostalih podražaja. Učinci pažnje vidljivi su kod raznih organizama, međutim u daljnjem tekstu govori se o pažnji kod ljudi. Smatra se da pažnja ima barem tri različita aspekta: usmjeravanje, filtriranje i traženje. Svaki od ovih aspekata se zasebno proučava u brojnim studijama, a da bi se dobro razumjelo našu studiju nužno je poznavanje različitih vrsta usmjeravanja pažnje [38] [40].

2.3.1 Otvoreno i prikriveno usmjerena pažnja

Otvoreno usmjerena pažnja nastaje u slučaju orijentiranja senzornih receptora prema jednom od podražaja. Radnje poput usmjeravanja glave pa potom i očiju na neki podražaj služe upravo tome da se postigne optimalni ulazak informacija koje su od interesa. Moguće je, međutim, i prikriveno usmjeravanje pažnje na neki podražaj bez davanja ikakvog izvana vidljivog znaka da se to radi (bez usmjeravanja osjetila prema samom podražaju). Otvoreno orijentiranje pažnje na podražaje u okolini je najčešće praćeno prikrivenim usmjeravanjem pažnje, fiksiranjem pažnje na događaj ili objekt koji je uzrokovao obraćanje pažnje uopće. Kombinacija otvorenog i prikrivenog obraćanja pažnje rezultira poboljšanom percepcijom nekog događaja, što uključuje bržu identifikaciju i veću svjesnost njegovog značenja [38].

2.3.2 Egzogeno i endogeno usmjerena pažnja

Pokazuje se da ako se oko 100 ms prije glavnog podražaja (*target*) pojavi u vidnom polju naglo nastali podražaj (*direct cue*), *target* biva procesuiran prije i odgovor je jači nego da se pojavio na mjestu u vidnom polju na kojem nije bilo *cuea*. Ovakvu pažnju, uzrokovanu nekim neočekivanim podražajem, nazivamo egzogenom ili podražajno uzrokovanom. Utjecaj je najveći kad se podražaj pojavi točno na usmjerenoj lokaciji i opada kako se podražaj pojavljuje udaljenije od usmjerene lokacije, čak i kada se sve događa u istom vidnom poluprostoru. Učinak ovako inducirane pažnje nestaje nakon 100-200 ms. U svakodnevnom životu takvo egzogeno prikriveno orijentiranje pažnje bi vjerojatno prethodilo otvorenom orijentiranju, dakle micanju očiju u smjeru egzogenog usmjerivača. Međutim, u većini studija koje su se bavile ovim problemom ispitanici su dobili upute da drže pogled fiksiran na jednu točku fiksacije što je rezultiralo jasnim razlikovanjem otvorene i prikrivene prostorne vidne pažnje [32] [38].

Uz egzogeno uzrokovano usmjeravanje pažnje, postoji također i endogeno (voljno) usmjeravanje pažnje. Najčešće se temelji na nekom usmjerivaču koji ispitanicima daje uputu gdje usmjeriti pažnju. Vidni usmjerivači prethode prezentiranju vidnog podražaja, a u našem slučaju, kao i u studiji Kelly i suradnici [15], čak 733 ms. Za proučavanje endogene prostorne pažnje koriste se usmjerivači koji su prostorno prediktivni i simbolični. Mana endogenog usmjeravanja pažnje je da kada podražaj ne dođe na očekivano mjesto u vidnom polju ili pak dođe u neočekivanom vremenu, procesiranje tako dobivenih podražaja je sporije i manje efikasno. Općenito je endogena pažnja sporija od egzogeno uzrokovane pažnje i treba joj ≈300 ms da dosegne punu učinkovitost [38]. Voljno uzrokovana pažnja može biti zadržana na nekoj lokaciji na dosta duge periode, čak nekoliko minuta, dok je egzogeno orijentirana pažnja tranzijentna. Endogeno uzrokovana pažnja može biti prekinuta pojavom neočekivanog podražaja međutim u slučajevima kada je prediktivna vrijednost podražaja na koji usmjerava usmjerivač dovoljno velika, ona može biti održana čak i u slučaju pojave neočekivanog podražaja koji ometa endogeno usmjerenu pažnju [32] [38].

Način na koji ove dvije vrste prostornog usmjeravanja pažnje kontroliraju ponašanje još nije dovoljno poznat. Važnost razlikovanja je najbolje demonstrirana primjerom koktel-zabave: endogeno usmjerena prostorna vizualna pažnja koju pridajemo osobi koju slušamo može biti nadvladana egzogenom prostornom pažnjom kada netko iznenada vikne naše ime. Odnos između ovih *bottom-up* i *top-down* faktora koji se konstantno natječu za kontrolu prostorne raspodjele pažnje je nešto o čemu se još debatira [32].

2.3.3 Prostorna, objektno-orijentirana i svojstveno-orijentirana pažnja

Kada je pažnja orijentirana na specifično mjesto u prostoru radi se o prostornoj pažnji. U slučaju kada je orijentirana na pojedini objekt u prostoru radi se o objektno-orijentiranoj pažnji. To je podjela koja vrijedi za svaku od vrsta pažnje: vizualnu, auditornu, somatosenzornu, njušnu, okusnu. Što je veće područje prostora u fokusu pažnje, kojeg god tipa, to je manje efikasno procesiranje informacija koje pristižu iz tog područja.
Specifično za vidnu pažnju, postoji i svojstveno-orijentirana pažnja, kod koje se obraća pažnja na specifično svojstvo nekog objekta, poput boje, a učinak je također bolje procesiranje u odnosu na slučaj bez pažnje, kao i kod prostorne i objektno-orijentirane pažnje [38].

2.4 Vidni sustav

Vidni sustav je dio centralnog živčanog sustava koji detektira i procesira primljenu vidljivu svjetlost da bi se stvorila cjelokupna slika okoline iz koje stižu vidni podražaji. Vidnom percepcijom se naziva mogućnost interpretacije informacije koja je sadržana u vidljivoj svjetlosti koja se prima, stvarajući time cjelovitu sliku okoliša [53].

Svjetlost dolazi u oko, prolazi kroz zjenicu, leću i dolazi do mrežnice. Mrežnica sadrži velik broj fotoreceptorskih stanica koje sadrže proteinske molekule opsine, koje se dijele na čunjiće i štapiće. Čunjići su osjetljiviji na raspoznavanje boja, a štapići su odgovorni za noćni vid i imaju osjetljivost 1000 puta veću od čunjića. Optičkim živcem informacija dolazi do optičke hijazme, mjesta na kojem se križaju pojedina vlakna desnog i lijevog očnog živca, prelazeći na suprotnu stranu. Signali zatim odlaze prema lateralnom genikulatnom nukleusu (LGN), a zatim dalje do primarnog vizualnog korteksa (V1), koji se nalazi u okcipitalnom režnju, u bliskoj okolini kalkarinog sulkusa. LGN nije samo prolazna stanica već također i centar za procesiranje: dobiva informacije iz kortikalnih i subkortikalnih područja, kao i recipročnu inervaciju iz vizualnog korteksa [42].

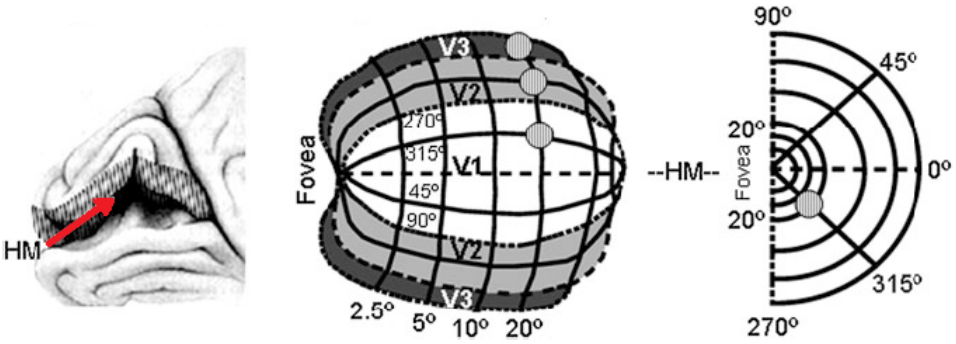
Dva glavna neuronska puta spajaju mrežnicu sa V1 područjem: magnocelularni i parvocelularni. Zbog veće brzine provođenja magnocelularnog puta i bržeg retinalnog procesiranja, tranzicija informacija od mrežnice do V1 je brža kod magnocelularnog neuronskog puta. Zabilježene razlike između dva neuronska puta su od 6-20 ms. Također, omjer magnocelularnih u odnosu na parvocelularne primljene impulse raste s retinalnim ekscentricitetom: od 1/35 u fovealnom području do 1/5 na 15^o ekscentricitetu [23].

Vidna informacija se zatim širi kroz područja V2, V3, V4 i V5/MT. Sva navedena područja čine sekundarna vidna područja i zovemo ih još i ekstrastriatni vidni korteks. Procesiranje nakon V1 možemo, gledajući specijalizaciju procesiranja vizualne informacije, podijeliti na dva nezavisna vidna puta: dorzalni i ventralni. Dorzalni vidni put se širi dorzalno od V1 do parijetalnog korteksa, uključujući područja dorzalnog okcipitalnog, srednjeg temporalnog te donjeg i gornjeg parijetalnog korteksa, dok se ventralni vidni put širi ventralno prema temporalnim područjima, prolazeći kroz ventralni okcipitalni i donji temporalni korteks. Podražajno evocirana aktivnost putuje jako brzo kroz obje struje. Kod makaki majmuna na primjer počinje već na 35 ms u V1 i doseže najudaljenija područja u obje struje unutar 100 ms od prezentacije podražaja. Do vremena kada V1 ima maksimum aktivnosti u najranijim odgovorima, 30 ms nakon nastanka, sva ostala područja su već aktivna [17]. Kod ljudi aktivnost u V1 počinje na 55 ms, a do 70 ms, kada V1 ima maksimum, aktivnost zbog prezentacije vidnog podražaja dođe do većine ekstrastriatnih područja [23].

Dorzalna struja je karakterizirana primarno brže provodećim, velikim, magnocelularnim stanicama, dok je ventralna struja karakterizirana primarno sporije provodećim, manjim, parvocelularnima stanicama. Stoga dorzalna struja pokazuje nešto kraće latencije odgovora nego ventralna. Područja dorzalne struje se aktiviraju ≈10 ms poslije V1, za razliku od područja ventralne struje, koja se aktiviraju ≈23 ms poslije V1. Također, područja u dorzalnoj struji se aktiviraju dosta jače na podražaje u donjem nego u gornjem dijelu vidnog polja [42].

Dorzalna struja, često nazivana i 'gdje' struja, je uključena u proces prostorne vidne pažnje (otvorene i prikrivene) i u kontaktu je s regijama koje uključuju micanje očiju i ruku (procesiranje pokreta). Od nedavno, dorzalnu struju se naziva i 'kako' strujom, da se naglasi njena uloga u vođenju ponašanja prema određenim lokacijama u prostoru. Ventralna struja se često naziva i 'što' struja, uključena je u prepoznavanje boje, prostorne frekvencije te identifikaciju objekata i lica. Postoje brojne neuronske veze koje povezuju ove dvije struje i dalje se debatira o stupnju nezavisnosti svake od njih [42].

Retinotopska organizacija vidnog korteksa ljudi



Slika 2.9: (lijevo) Lijevi medijalni pogled okcipitalnog režnja sa idealiziranim V1. Horizontalni meridijan (HM) je lociran duž kalkarine fisure, a na njega usmjerava crvena strelica; (sredina) Kalkarina fisura projicirana na ravninu. Tri vizualna područja su označena, V1, V2 i V3; (desno) Podražaji iz donjeg dijela vidnog polja aktiviraju regije gornjeg dijela kalkarine fisure i obrnuto za podražaje iz gornjeg dijela vidnog polja. Postoji sistematična veza između dubina mjesta aktivnosti u kalkarinoj fisuri i ekscentriciteta podražaja u vidnom polju (podražaji na periferiji vidnog polja aktiviraju regije dublje u fisuri). Također, podražaji iz lijevog vidnog polja su projicirani na desnu hemisferu i obratno. Primjer podražaja je označen malim kružićem, pozicioniran u donjem desnom dijelu vidnog polja, a njegove projekcije na V1, V2 i V3 se vide na slici u sredini. HM je označen isprekidanom linijom, a vertikalni meridijani točkastim linijama. Reprezentacije V1 i V2 su zrcalne slike jedna druge, kao što su i reprezentacije V2 i V3. Slika je preuzeta iz [4].

Retinotopske mape su identificirane kod ljudi u V1, V2, V3, V4v, V8, hV4, VO-1 ventralnim područjima i V3A, V3B, V5, MT+, V7, IPS1, IPS2 područjima dorzalne struje. Slika 2.9 prikazuje dio klasičnog modela retinotopske organizacije V1 [4] [37].

Važno je istaknuti da je klasični retinotopski model zapravo pojednostavljena slika retinotopske organizacije [2]. Varijacije među pojedincima su velike pa postoje slučajevi u kojima je tek 55% V1 u kalkarinoj fisuri, a također i oni u kojima podražaji iz donjeg dijela vidnog polja uopće ne aktiviraju regije poviše kalkarine fisure. V1 također varira u obliku, veličini i protežnosti, u odnosu na anatomski bitne točke (u ovom slučaju kalkarina fisura objedinjuje te točke). Područja V2 i V3 također imaju retinotopske organizacije koje su zrcalne slike jedne drugih. Koristeći fMRI retinotopsko mapiranje se može prostorno najpreciznije obaviti, zbog sjajne prostorne rezolucije te metode [4].

2.5 Neurodinamička mjerenja najranijih učinaka prostorne vidne pažnje

C1 komponenta je prva od izmjerenih EEG komponenti, karakterizirana početkom na 50 ms poslije podražaja i maksimumom na oko 100 ms te predstavlja najraniji indikator podražajno evocirane aktivnosti u retinotopski organiziranom vidnom korteksu. Iako su ekstrastriatna retinotopska područja također aktivna u najranijem intervalu odgovora, C1 ostaje jedini pouzdani indikator prvotne aktivnosti vidnog korteksa koristeći skalp EEG kod ljudi. Kao potencijalni indikator vrlo rane aktivnosti u ljudskom primarnom vizualnom korteksu C1 je često bio korišten da bi se saznalo mogu li rane faze procesiranja podražaja biti modulirane *top-down* faktorima, višim kognitivnim funkcijama poput pažnje.

Prepoznatljiva je po svojstvu okretanja polariteta u ovisnosti je li podražaj u gornjem ili donjem dijelu vidnog polja, što je razlikuje od kasnijih komponenti poput P1 ili N1. Također, što nije slučaj za ove potonje dvije, amplituda C1 komponente je osjetljiva na poziciju u vidnom polju, dok su P1 i N1 osjetljivi na sadržaj podražaja više nego na poziciju istog. Objašnjenje ovog obrata polariteta kod C1 komponente leži u tome što V1 kod ljudi uglavnom leži u gornjem i donjem dijelu kalkarinog sulkusa, s tim da je gornji dio vidnog polja reprezentiran na donjem, a donji dio na gornjem dijelu kalkarinog sulkusa. Pretpostavljajući da sulkus ide ortogonalno na interhemisfernu fisuru, kao što prikazuje Slika 2.10, selektivna stimulacija donjeg i gornjeg dijela vidnog polja aktivira populacije piramidalnih neurona sa suprotnim smjerovima, što vodi u navedenu zamjenu izmjerenog polariteta.

Slika 2.10: (lijevo) Retinotopska reprezentacija vidnog okoliša u V1 sadrži centralnu lokaciju (c) na posteriornom dijelu kalkarinog sulkusa i perifernu lokaciju (p) na anteriornijem dijelu sulkusa; (desno) MRI glave sa kalkarinom fisurom obojanom crvenom bojom, sagitalni i koronalni pogled. Točka f odgovara reprezentaciji horizontalnog meridijana. Slika je prezueta iz [31].

Poznati su razlozi zašto C1 nije bio vidljiv u nekim studijama. Prvo, fovealni podražaji aktiviraju regije blizu okcipitalnog pola i reprezentacija fovee pokazuje velike razlike u veličini i lokaciji među pojedincima, što jako smanjuje detektabilnost komponenti na vrlo ranim latencijama. Stoga, iako se može detektirati C1 komponenta za fovealno prezentirane podražaje amplituda je znatno reducirana u odnosu na podražaje prezentirane na mjestima većeg ekcentriciteta, prema periferiji. Također, podražaji prezentirani duž horizontalnog meridijana aktiviraju fundus kalkarine fisure i doimaju se električki neutralni zbog tangencijalne orijentacije u odnosu na centralne parijetalno okcipitalne elektrode [31].
Individualne razlike u funkcionalnoj anatomiji vidnog korteksa nisu, međutim, limitirane na reprezentaciju fovealnih podražaja, već i na lokaciju V1 i eksrastriatnih područja, kao i oblik samog kalkarinog sulkusa. Atipične topografije C1 mogu biti izmjerene te može biti teško usporediti C1 među ispitanicima [15].

Aine i suradnici [1] su napravili prva neinvazivna istraživanja ljudskog mozga koja su demonstrirala učinke selektivne prostorne vidne pažnje u primarnom vidnom korteksu V1 već na 150 ms od prezentacije vidnog podražaja, i to putem povratne veze iz V2 područja, suprotno tradicionalnom modelu serijskog procesiranja u kojem je postojao prominentan učinak prostorne vidne pažnje u V1, ali tek oko 300 ms poslije prezentiranja vidnog podražaja. Radilo se o MEG ekvivalentu EEG komponente N1(150-200), čija je modulacija aktivnosti prostornom vidnom pažnjom, zajedno s još ranijom EEG komponentom P1(80-130 ms), također pokazana npr. u istraživanju Martineza i suradnika [20]. Važno je istaknuti da unatoč povećanoj amplitudi navedenih ERP komponenti, nema nikakve promjene u latencijama i distribuciji ERP, što implicira jednaku poziciju izvora u mozgu koji navedene potencijale proizvode [20]. U svim se studijama pokazalo da C1 komponenta ostaje nepromijenjena učincima pažnje. Radi se, dakle, o modulaciji aktivnosti V1 putem povratnih veza iz viših područja vidnog sustava poput V2 i V3. Međutim, pitanje modulacije pažnjom najranije, C1 EEG komponente, odnosno njenog MEG ekvivalenta, ostaje otvoreno.

Koristeći MEG i napredne tehnike lokaliziranja izvora u MEG-u, Poghosyan i suradnici [22] su također uočili modulaciju V1 aktivnosti kao funkciju količine pažnje u odnosu na pasivnu fiksaciju za fovealno prezentirane podražaje, tijekom prvih 100 ms nakon prezentacije podražaja. Međutim, slične modulacije nije bilo za malu početnu aktivnost ≈50 ms poslije prezentacije podražaja. Iako su autori zaključili kako najranija *feedforwrd* aktivnost u V1 nije modulirana pažnjom, rezultati ipak sugeriraju kako su učinci modulacije putem povratnih (*feedback*) veza prisutni.

fMRI studije su pokazale kako je učinak prostorne vidne pažnje bio pojačavanje neuronske aktivnosti u istim retinotopskim područjima koja su bila aktivirana tijekom pasivnog promatranja podražaja. Učinak je uočen za vidna područja V1, V2, V3/VP, V3A i V4, kao i za anteriornija retinotopska područja [20]. Čak štoviše, neuronska aktivnost u retinotopskim područjima koja su reagirala na podražaje u dijelovima vidnog polja na kojima nije bila prostorna pažnja, je bila ispod *baseline* aktivnosti. Dakle, prostorna vidna pažnja pojačava aktivnost u neuronskim populacijama koje primaju podražaje iz lokacija u vidnom polju na koje je usmjerena pažnja, a supresira neuronsku aktivnost u neuronskim populacijama koje primaju podražaje iz dijelova vidnog polja na koja nije bila usmjerena prostorna vidna pažnja. Treba imati na umu nedovoljno adekvatnu vremensku rezoluciju fMRI zbog koje se iz fMRI studija ne može sa sigurnošću zaključiti da li se modulacija pažnjom aktivnosti u V1 događa na najranijim latencijama ili pak onim koje odgovaraju već pokazanim modulacijama V1 putem povratnih veza iz viših područja, na kasnijim latencijama, što odgovara ERP potencijalima P1 i N1 [20].

Sve do prije nekoliko godina je, dakle, postojao konsenzus da C1 komponenta ne može biti modulirana *top-down* kontrolom. Tvrdilo se da mehanizmi koji kontroliraju pažnju jednostavno ne djeluju u tako ranoj fazi vidne kortikalne aktivnosti. Učinci modulacije pažnjom neuronske aktivnosti uzrokovane jednostavnim podražajima su bili poznati, ali tek nakon nastanka C1 komponente te je činjenica da su studije funkcionalnog oslikavanja mozga pokazivale modulaciju aktivnosti V1 selektivnom pažnjom objašnjavana putem povratnih veza iz viših područja, bez utjecaja na prvotni senzorni unos. Smatralo se da pažnja može modulirati V1 kod ljudi putem povratne veze iz viših područja. Ovaj zaključak bazirao se na činjenici da: 1) učinci povezani s pažnjom u V1 nastaju tek kasnije u vremenu (≈150 ms) i 2) spomenuta kasnije uočena aktivnost vezana uz pažnju pokazuje $\approx 180^o$ razliku u smjeru toka struje u odnosnu na prvotni *feedforward* odgovor oko 80 ms [1] [4].

Neke novije studije, naime, pokazuju modulaciju pažnjom čak i tog najranijeg odgovora: Koristeći eksperimentalnu paradigmu tzv. usmjeravanja pažnje (*top-down cuing*) više EEG istraživanja poput Kellyja i suradnika [15], Khoea i suradnika [16] i Proverbia i suradnika [25], dosad samo jedna MEG studija Poghosyana i suradnika [24] te neke bihevioralne studije (Spence i McDonald [32]), su pokazali učinke

pažnje i na znatno ranijim latencijama, tj. ispod 100 ms. Takvi rezultati upućuju na to da čak i najranije faze kortikalnog vizualnog procesiranja kod ljudi mogu biti modificirane faktorima više razine poput pažnje, učenja i emocija te da je stariji pogled na V1 kao rigidni modul koji samo prima i dekodira vidne podražaje nedovoljno dobar, a mijenja se idejom da se radi o adaptivnom i dinamičkom procesoru vidnih podražaja [31].

Kelly i suradnici [15] su prvi pokazali, koristeći ERP, učinak endogenog usmjeravanja pažnje na amplitude C1. Oni su prikriveno usmjeravali pažnju ispitanika na pojedine lokacije u perifernom vidnom polju i uspoređivali slučajeve kada je podražaj predstavljen u dijelu vidnog polja na koji je bila usmjerena prostorna vidna pažnja sa slučajevima kada je prostorna vidna pažnja bila usmjerena na dijametralno suprotni dio vidnog polja u odnosu na onaj u kojem je bio prezentiran podražaj. Uzimanje dijametralno suprotnih pozicija u vidnom polju je povezano s najvećim razlikama između pozitivne i negativne C1 amplitude. Uzimajući u obzir goleme individualne razlike u funkcionalnoj neuroanatomiji vizualnog korteksa i rezultirajućih C1 topografija, uočili su signifikantne razlike u ranoj aktivnosti vidnog korteksa kao učinak endogeno usmjerene pažnje. Naime, u tipičnoj ERP studiji (10-20 ispitanika), mnogo manje ispitanika pokazuje dovoljno jaku C1 komponentu nego što je to za kasnije, veće komponente, generirane na lateralnoj kortikalnoj površini, P1 i N1. Stoga uniformno mjerenje C1 na više ispitanika može biti nedovoljno precizno te je potrebno primijeniti potpuno individualiziran pristup svakom ispitaniku. Nastanak utjecaja pažnje na C1 komponentu se može uočiti već na 57 ms. Također, u studiji je jasno razlučeno da nije došlo do miješanja s P1 komponentom, što je također moguće jer se modulacija P1 komponente može pojaviti u nekim slučajevima već na 70 ms i ima maksimum nešto kasnije [31].
Ista grupa je identificirala i faktor koji je mogao zasjeniti učinke povezane s modulacijom C1 aktivnosti u prethodnim studijama, a radi se o prostornoj frekvenciji vidnog podražaja. Napravili su eksperiment koji aktivira ili magnocelularni (M-) ili parvocelularni (P-) sustav, ili pak oboje. M- sustav ima podrijetlo u M- ganglionskim stanicama retine, osjetljiv je na niske prostorne i visoke vremenske frekvencije te tvori bazu dorzalnog puta vidnog sustava. P- sustav ima podrijetlo u P- ganglionskim stanicama retine, odgovara jedino na visoke razine konrasta, bez saturacije, visoke prostorne i niske vremenske rezolucije te čini osnovu ventralnog puta vidnog sustava. Najveće C1 amplitude su uočene za izoluminantne podražaje koji su selektivno ciljali procesuiranje P- putem, a potpuno odsustvo C1 amplitude za 4% kontrastne podražaje koji su selektivno ciljali procesuriranje M- putem.

Poghosyan i suradnici [24] su, koristeći MEG, pokazali učinke pažnje na najraniju aktivnost, direktno iz izmjerenih podataka, kao i iz kasnijih analiza lokalizacije izvora. Vremenski prozor učinka pažnje se potpuno poklapao s podražajno uzrokovanom, senzornom aktivnošću, što također ide u prilog hipotezi da je aktivnost V1

modulirana i u prvom *feedforward* odgovoru, a ne isključivo pomoću *top-down* kontrole, povratnim vezama na kasnijim latencijama. Dakle, najraniji odgovor u V1, koji počinje oko ≈55 ms i ima vrh na ≈70 ms, je moduliran pažnjom, a moduliranje počinje u V1 i širi se *feedforward* načinom prema V2, V3 i drugim ekstrastriatnim vidnim područjima. Također, koristeći metodu lokalizacije ekvivalentnim strujnim dipolima (ECD), nisu uočili modulaciju pažnjom najranije aktivnosti u V1. Naime, ECD analize su napravili koristeći samo jednodipolne modele koji su neadekvatne, prepojednostavljene pretpostavke o lokalnoj distribuciji kortikalnih izvora. Radi se o pogreškama dovoljnim da u potpunosti zasjene moguće učinke pažnje na modulaciju rane aktivnosti V1.

Paradigmu unosa pažnje u svojoj studiji koristili su Rauss i suradnici [29]. Što zadatak zahtijeva više selektivne pažnje to su ranije filtrirani periferni distraktorni podražaji u uvjetima veće potrebe za pažnjom, također na latencijama najranijih odgovora, tijekom perceptualnog procesiranja. Pokazuje se, naime, da V1 aktivacija zbog perifernih distraktornih podražaja biva reducirana većom složenošću zadatka u točki fiksacije (amplitude C1 su bile smanjene u uvjetima s velikim *attentional loadom*). Učinak je bio vidljiv samo za gornji dio vidnog polja. Dakle, kod povećanog zahtjeva za pažnjom na neki zadatak filtriranje irelevantnih ometajućih podražaja biva pojačano, već na najranijim latencijama u aktivnosti primarnog vidnog korteksa [29]. Također, u uvjetima kad su periferni distraktorni podražaji i centralni zadatak istovremeno prezentirani, uz sve iste karakteristike podražaja kao u prethodnoj studiji, pokazuje se da umjesto supresiranja odgovora na perifernu stimulaciju velik *attention load* uzrokuje veće C1 amplitude. Radilo se o signifikantno povećanim amplitudama C1 u slučajevima visoke potrebe za pažnjom. Očito, radi se o inverziji učinka uočenog kod nesimultanog prezentiranja podražaja vezanog uz centralni zadatak i perifernog, distraktornog podražaja. Ovi rezultati daju naslutiti da postoji dinamička interakcija između endogenog filtriranja pažnje i egzogenih mehanizama orijentacije u najranijoj fazi kortikalnog vidnog procesiranja [30].

U konačnici, sve više studija koje su zabilježile modulaciju C1 i ekvivalentnog MEG indikatora, upućuje na to da čak i najranije faze kortikalnog vizualnog procesiranja kod ljudi mogu biti modificirane faktorima više razine poput pažnje, učenja i emocija te da je stariji pogled na V1 kao rigidni modul koji samo prima i dekodira vidne podražaje nedovoljno dobar, a mijenja se idejom da se radi o adaptivnom i dinamičkom procesoru vidnih podražaja [31].

3 Ciljevi radnje

Magnetoecefalografija omogućuje uvid u dinamiku kortikalnog procesiranja u stvarnom vremenu, na milisekundnoj razini. Zbog visoke vremenske rezolucije MEG-a kao i činjenice da su evocirani neuromagnetski signali relativno slabo ovisni o vodljivoj geometriji glave, za razliku od elektroencefalografskih (EEG) mjerenja, MEG ima bolju rezoluciju u prostoru izvora u usporedbi sa ostalim metodama za neurooslikavanje (EEG, fMRI, PET) i predstavlja optimalnu metodu za praćenje topologije i dinamike kortikalnih mreža aktiviranih senzornim i kognitivnim procesima. MEG istraživanja Aine i suradnika [1] su bila prva neinvazivna istraživanja ljudskog mozga koja su demonstrirala učinke selektivne vidne pažnje u primarnom vidnom korteksu (V1) već na 150 ms i to putem povratne veze iz V2 područja, suprotno tradicionalnom modelu serijskog procesiranja kada bi se taj učinak očekivao tek oko 300ms poslije prezentiranja vidnog podražaja. Koristeći eksperimentalnu paradigmu tzv. usmjeravanja pažnje (*top-down cuing*) više EEG istraživanja poput Kellyja i suradnika [15] i Proverbia i suradnika [25] te dosad samo jedna MEG studija Poghosyana i suradnika [24], su pokazali učinke pažnje i na znatno ranijim latencijama tj. ispod 100ms.

Članovi Grupe za neurodinamičko oslikavanje mozga Zavoda za eksperimentalnu fiziku Fizičkog odsjeka su u suradnom laboratoriju Sveučilišta u Jeni izvršili eksperimentalna MEG mjerenja selektivne vidne pažnje u kojima je eksperimentalna paradigma za proučavanje usmjerene selektivne prostorne vidne pažnje uključivala dva načina usmjeravanja prostorne vidne pažnje - nasumično i održavano. Cilj ovog diplomskog rada je sudjelovanje u analizi MEG mjerenja i istraživanju topologije i dinamike najranijih vidnih odgovora kako bi se, korištenjem nelinearnog modela prostorno-vremenskog lokaliziranja, dobio uvid na kortikalnoj razini do koje mjere su i kojim mehanizmom i najraniji vidni odgovori podložni modulaciji usmjerenom prostornom pažnjom.

Specifični ciljevi radnje uključuju analizu evociranih neuromagnetskih odogovora na Gabor podražaje prezentirane u donjem desnom vidnom polju sa ili bez prethodno prezentiranog usmjerivača, a usmjerivač je u jednom uvjetu nasumično mijenjao orijentaciju tj. mijenjao se od mjerenja do mjerenja (*trial-by-trial cuing*), a u drugom bio održavane orijentacije (*sustained cuing*). Ciljni (*target*) podražaji na koje je ispitanik trebao obraćati pažnju nisu analizirani. U radnji se izraz ”slučaj sa pažnjom” odnosi na MEG evocirani odgovor na Gabor podražaj kojemu je prethodio usmjerivač koji pokazuje na donji desni dio vidnog polja, u oba zadatka, nasumične i održavane orijentacije. ”Slučaj bez pažnje” se odnosi na evocirani neuromagnetski odgovor na Gabor podražaj prezentiran u donjem desnom vidnom polju, ali kojem je prethodio usmjerivač koji pokazuje na gornji lijevi dio vidnog polja, čime je prostorna vidna pažnja ispitanika usmjerena na taj dio vidnog polja.

4 Metode

4.1 Ispitanici

U eksperimentu je sudjelovalo petnaest zdravih ispitanika (3 muškarca i 12 žena). Prosječna dob ispitanika je bila 26 godina. Ispitanici su imali normalan ili vid ispravljen na normalan. Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo Sveučilišta u Jeni. Svi su ispitanici dali pisani pristanak prije sudjelovanja u eksperimentu.

4.2 Vidni podražaji

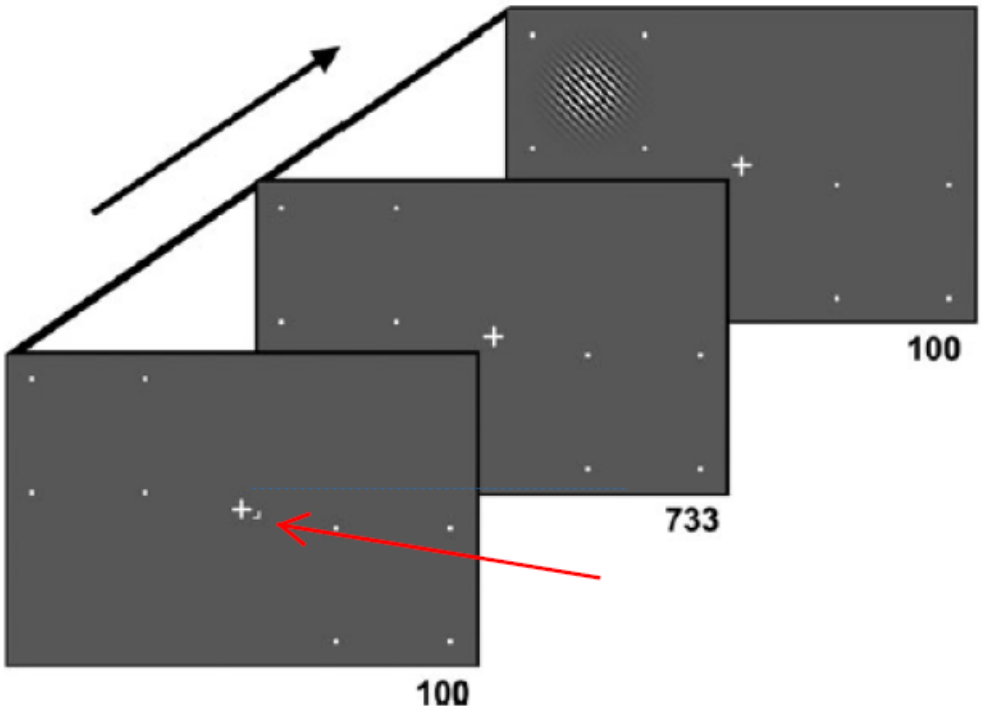
Obični Gabor i ciljni podražaji

Koristili smo Gabor vidne podražaje (više u dodatku C) koje smo ispitanicima prezentirali u donjem desnom i gornjem lijevom dijelu vidnog polja. Podražaj je prezentiran na udaljenosti od 3^o od centra fiksacije koji se nalazio u centru vidnog polja, što spada po definiciji u parafovealno područje [43]. Koristili smo dva tipa podražaja: standardni Gabor podražaj i ciljani podražaj koji uz standarni Gabor podražaj ima prsten reducirane osvijetljenosti (*target* podražaj). Prostorna frekvencija Gabor podražaja je 6 krugova po stupnju, promjer mu je 1^o na polu-kontrastu i traje 100 ms. Podražaj je uvijek orijentiran pod kutem od 45^o u odnosu na horizontalni meridijan. Prsten reducirane osvijetljenosti ima promjer 0.8^o, debljinu 0.11^o i superponiran je na standardni Gabor podražaj, a traje također 100 ms. Na Slici 4.1 osim običnog Gabor podražaja, vidimo dva *target* podražaja različitih razina osvijetljenosti.

Slika 4.1: Vidni podražaji korišteni u eksperimentu; (lijevo) Obični Gabor podražaj, (sredina) *Target* podražaj razine osvijetljenosti 5, (desno) *Target* podražaj razine osvijetljenosti 11

Tijek eksperimenta

Ispitanici su dobili uputu da reagiraju (pomoću stiskanja gumba) kada vide *target* podražaj (Gabor+prsten) i to samo u slučajevima kada se takav *target* podražaj nalazi na lokaciji u vidnom polju na koju pokazuje usmjerivač (*cue*). Usmjerivač, koji je na ekranu bio prikazan u trajanju od 100 ms, sastojao se od malog rotiranog L-oblika čiji je kutak pokazivao u smjeru dijela vidnog polja na koji ispitanik mora obratiti prostornu pažnju te se pojavljivao 0.4^o od križića koji označava centar fiksacije, točno u sredini vidnog polja. Usmjerivač se vidi na Slici 4.2, a radi boljeg uočavanja tu je i crvena strelica koja na njega pokazuje. Ispitanici su instruirani da pogled fiksiraju na centralni križić, koji se nalazi u središtu vidnog polja, a mjerenja u kojima su ispitanici nedovoljno održavali fiksiranost na tu točku su ponavljana.
Podražaj se pojavljivao 733 ms poslije usmjerivača i trajao 100 ms. Vidni podražaji su prezentirani pomoću prezentacijskog softvera (Presentations, Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA) i kontrolirana na osobnom računalu. Vrijeme između pojavljivanja usmjerivača i podražaja (Stimulus Onset Asynchrony) je bilo fiksirano na 833 ms, dok je interval između mjerenja bio fiksiran na 1533 ms. Slika 4.2 prikazuje kako je izgledao vremenski slijed za prostorno usmjeravanje u eksperimentu.



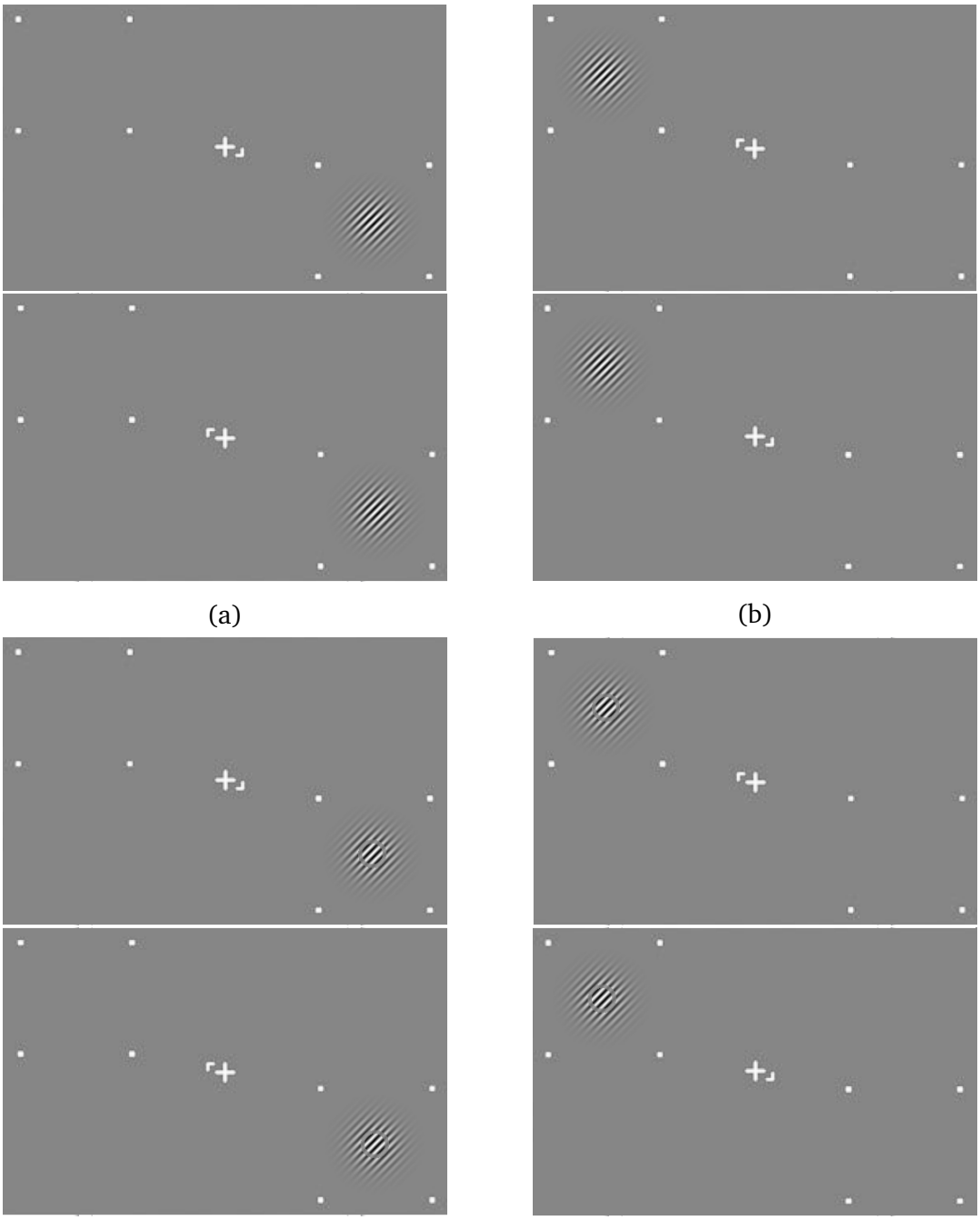
Slika 4.2: Vremenski tijek prikazivanja podražaja na kojeg ispitanici trebaju usmjeriti pažnju (Gabor podražaj sa prstenom (*target* podražaj) prezentiran u gornjem lijevom kvadrantu) kojem prethodi vidni usmjerivač usmjeren prema donjem desnom vidnom kvadrantu. Usmjerivač je u obliku slova L, tik do točke fiksacije (križić u sredini vidnog polja) i istaknut je crvenom strelicom. Preuzeto iz [15].

Eksperimentalna paradigma

Eksperimentalna paradigma je adaptivna, što znači da je težina uočavanja *target* podražaja promjenjiva tijekom eksperimenta. Naime, u slučaju dvije točne reakcije u nizu na usmjerene *target* podražaje, osvijetljenost prstena se smanjuje za jednu razinu. U slučaju nereagiranja na usmjereni *target* podražaj ili pak dva reagiranja u nizu na bilo koji od ostalih podražaja osvijetljenost prstena raste za jednu razinu. Postojalo je 11 razina osvijetljenosti prstena, dobivenih jednostavno množeći vrijednosti razine osvijetljenosti na skali sive boje unutar prstena s faktorima $0.4 - 0.9$, rastućim u koraku od 0.05.
Na početku svakog bloka u eksperimentu imali smo sedmu razinu osvijetljenosti prstena. Postotak pogodaka, gledajući sve ispitanike, je bio $\approx 80\%$. Na kraju svakog bloka u eksperimentu ispitanicima je dana informacija o prosječnoj i maksimalnoj postignutoj razini osvijetljenosti prstena. ispitanici su na kraju svakog bloka u eksperimentu ohrabrivani da drže postotak pogodaka na najvećoj mogućoj razini, a i samo mijenjanje osvijetljenosti prstena imalo je cilj isključivo održati pažnju ispitanika tijekom eksperimenta. Svaki ispitanik prošao je barem 20 blokova (srednja vrijednost 24), od kojih se svaki sastojao od 100 mjerenja (≈4.1 min).

Zadaće

U našem eksperimentu postavili smo ispitanicima dva zadatka:
Zadatak 1: Nasumično usmjeravanje (*trial-by-trial cuing*) - Smjer usmjerivača, odnosno usmjerenost prema jednom ili drugom od dva odabrana vidna kvadranta, gornjem lijevom ili donjem desnom se mijenjala nasumično, mijenjajući tijekom individualnih mjerenja lokaciju u vidnom polju na koju su ispitanici morali obratiti prostornu vidnu pažnju
Zadatak 2: Održavano usmjeravanje (*sustained cuing*) - Ispitanici su dobili upute da usmjere prostornu vidnu pažnju na jedan te isti dio vidnog polja, gornji lijevi ili donji desni, kroz sva mjerenja nekog bloka
Svih osam mogućih odnosa smjera usmjerivača i vrste prezentiranog podražaja koje smo imali u oba zadatka su prikazane na Slici 4.3. Važno je istaknuti da je u zadatku s održanim usmjeravanjem prostorne vidne pažnje usmjerivač u obliku strelice postojao i pokazivao uvijek na isti dio vidnog polja, međutim ispitanici su dobili uputu prije svakog bloka u koji dio vidnog polja gledati pa zapravo nisu ni morali gledati strelicu. U svakom slučaju, situacije u oba zadatka možemo vizualizirati kako je prikazano na Slici 4.3.
Sekvenca prikazivanja podražaja se sastojala od 20% usmjerenih *target* podražaja, 20% neusmjerenih *target* podražaja, 30% usmjerenih standardnih *non-target* podražaja i 30% neusmjerenih standardnih *non-target* podražaja.



(a) (b)

(c) (d)

Slika 4.3: Svi mogući podražaji predstavljeni ispitanicima. Paneli a) i b) predstavaljaju prezentirane standardne (obični Gabor) podražaje, a paneli c) i d) prezentirane *target* podražaje (obični Gabor+prsten). U panelima a) i c) podražaj je u donjem desnom, a panelima b) i d) gornjem lijevom dijelu vidnog polja. Gornji dio svakog od panela predstavlja slučaj s pažnjom (usmjerivač je u smjeru podražaja), a donji dio svakog panela slučaj bez pažnje (usmjerivač u smjeru suprotnom od podražaja). Preuzeto iz [15] i modificirano.

4.3 MEG i MRI mjerenja

MEG mjerenja

Eksperiment je napravljen 2011. godine u MEG laboratoriju (Slika 4.4) u sveučilišnoj bolnici u Jeni, u biomagnetskom centru na zavodu za neurologiju (*Biomagnetic Center, Neurology Department, Friedrich Schiller University Jena, Germany*), u okviru bilateralne sveučilišne suradnje između Sveučilišta u Zagrebu i Technical University of Ilmenau.

Slika 4.4: Laboratorij neuromagnetskog centra na zavodu za neurologiju sveučilišne bolnice u Jeni. Preuzeto iz [44].

Na Slici 4.5 se vidi 306-kanalni, *Elekta Neuromag Vectorview System*, koji je korišten za mjerenje MEG signala.

Slika 4.5: *Elekta Neuromag Vectorview System*. Preuzeto iz [45].

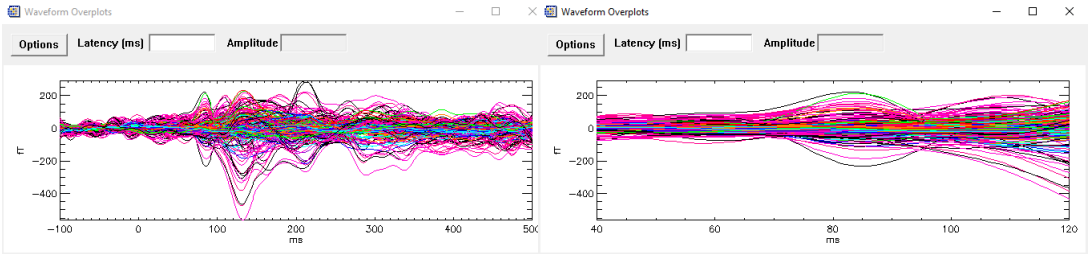
Neuromagnetska aktivnost je kontinuirano mjerena sa 1kHz uzorkovanjem i frekvencijskim rasponom od 0 do 100 Hz. Mjerili smo i EOG (*ElectroOculoGraphy*) signal s ciljem eliminacije artefakata.

MRI mjerenja

Anatomske T1-težinske 3D slike magnetske rezonancije su napravljene za sve ispitanike, a dobivene su koristeći *Siemens Magnetom Vision 1.5 T* skener. Za uklanjanje interferencije sa vanjskim signalima korištena je tSSS metoda (*The Spatiotemporal Signal Space Separation method*) [35] [36]. Korišten je *low-pass* filter na 40 Hz za ekstrahiranje fiziološki relevantnih signala.

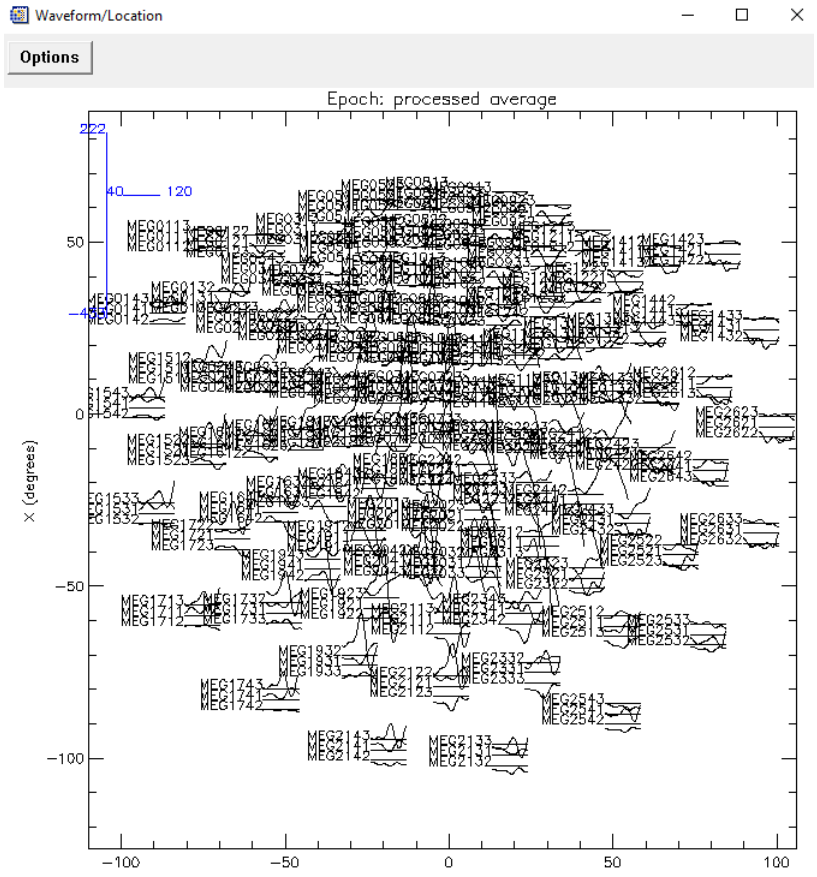
4.4 Predprocesiranje podataka

Koristeći podopciju *Waveform Location Overplots* u opciji *Plots MEGAN* omogućuje prikaz izmjerenih magnetskih tokova u svakom senzoru tijekom vremena. Preko opcije *Data View* dozvoljen je izbor vremenskog intervala za prikaz izmjerenih podataka kao i senzora čije signale želimo vidjeti: postoje opcije gledanja svih senzora, samo gradiometara ili samo magnetometara. Slika 4.6 prikazuje kako izgledaju izmjereni signali tijekom cijelog mjerenja i na skraćenom vremenskom intervalu, koji nas je češće zanimao.

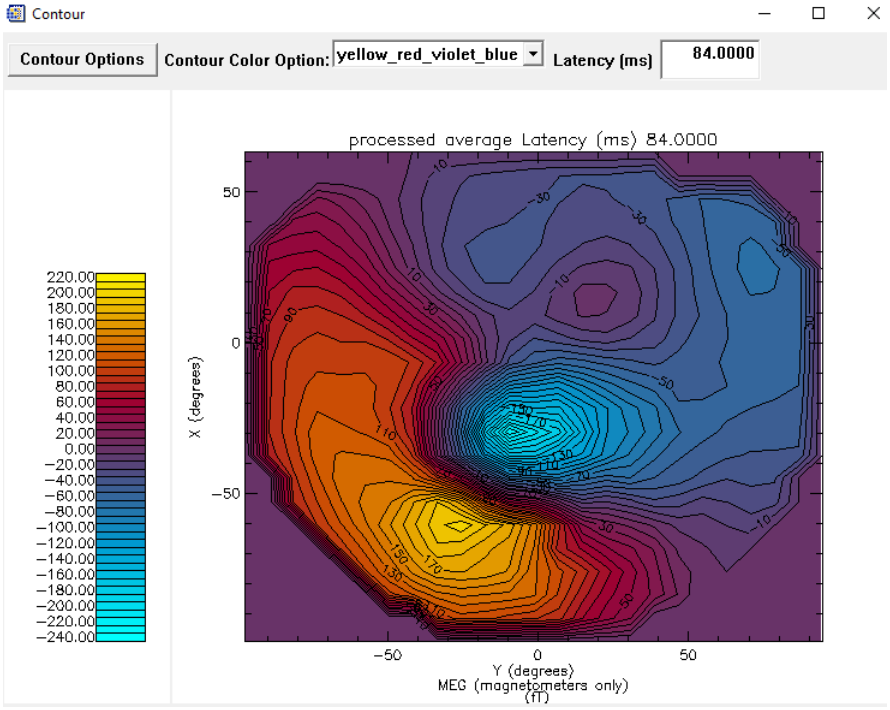


Slika 4.6: *MEGAN*-prikaz ovisnosti izmjerenog magnetskog toka o vremenu za interval -100ms do 500ms (lijevo) te 40ms do 120ms (desno).

U podopciji *Plots* opcije *Waveform Location Overplots* automatski imamo i prikaz valnih formi za svaki od senzora u vremenskom intervalu od interesa. Izmjereni neuromagnetski odgovori za sve senzore za jednog od ispitanika u nekom mjerenju, na izabranom vremenskom intervalu, se vide na Slici 4.7. U opciji *Plots* programa *MEGAN* možemo izabrati podopciju *Single Contour* koja nudi prikaz izoamplitudnih mapa. One se sastoje od linija koje spajaju mjesta istih izmjerenih magnetskih tokova te tvore površine obojane međusobno različitim nijansama crvene (pozitivni magnetski tokovi) i plave (negativni magnetski tokovi) boje. Samim time dobivamo informaciju o raspodjeli izmjerenih magnetskih tokova po površini cijele glave. Navedene izoamplitudne mape za jednog ispitanika u nekom mjerenju se vide na Slici 4.8.



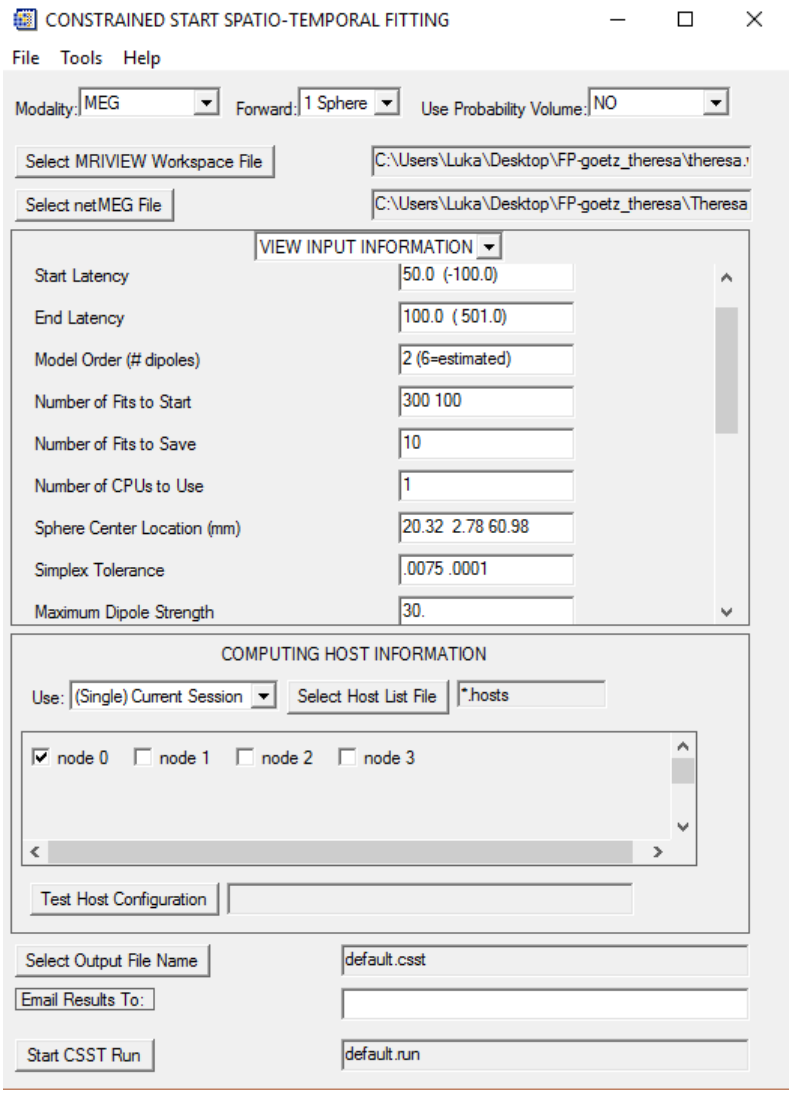
Slika 4.7: Izmjereni neuromagnetski odgovori za sve senzore za jednog od ispitanika, na izabranom vremenskom intervalu



Slika 4.8: Izoamplitudna mapa na latenciji od 84 ms, tj. u 84-toj milisekundi nakon prikazivanja vizualnog podražaja na ekranu, za jednog od ispitanika.

4.5 *Prostorno-vremensko lokaliziranje*

Prostorno-vremenska lokalizacija izvora neuromagnetskog signala (izračun inverznog problema) napravljena je koristeći *CSST* (*Calibrated Start Spatio-Temporal*) algoritam koji je jedan od potprograma *3D Model Viewera*, koji se nalazi unutar programa *MRIVIEW* [27] [28]. Slika 4.9 prikazuje glavni prozor *CSST*-a.



Slika 4.9: Glavni prozor *CSST*-a, u kojem se vrši izbor parametara za inverzni postupak.

Koristili smo pretpostavku višestrukih dipola u sfernom modelu glave. Za procjenu sfere koja najbolje opisuje oblik glave korištena je kortikalna površina dobivena iz MRI snimke koristeći automatski segmentacijski alat. Podaci iz senzora na svim lokacijama su korišteni u lokalizacijama koristeći model rotirajućeg dipola. Red modela je procijenjen koristeći *SVD* (*Singular Value Decomposition*) izabrane prostorno-vremenske matrice.

Anatomske lokacije izvora su određene komponirajući MEG koordinatni sistem, koji ima središte u sredini glave ispitanika, sa MRI koordinatnim sistemom, također sa središtem u sredini glave.

CSST koristi automatiziranu *multi-start downhill simplex* metodu za procjenu najboljih mogućih lokacija, jakosti i orijentacija izvora [3] [14]. U *CSST*-u, broj startnih lokacija je izabran nasumično na dijelu segmentirane kortikalne površine i u njenoj blizini, a njihov broj zadaje istraživač. Većim brojem početnih točaka smanjujemo vjerojatnost da rješenje bude zarobljeno u lokalnom minimumu. Početne točke su ograničene na volumne elemente na i u blizini kortikalne površine, međutim konačna rješenja nisu. *Simplex* algoritam uzima nasumično odabrane početne točke i pretražuje susjedne lokacije minimizirajući χ_r^2 vrijednost, koju uzimamo kao mjeru dobrote slaganja izmjerenih i modelskih signala.

Važno je istaknuti da se minimizacijski *multi-start simplex* postupak pokreće u dva koraka. Prvo se minimizacija provodi na većem broju početnih točaka s većom tolerancijom, a zatim se minimizacija ponavlja na manjem broju početnih točaka koje su dale najbolje slaganje, ovaj put s manjom tolerancijom. Za veću toleranciju uzimali smo 0.0075, a za daljnju minimizaciju, s manjom tolerancijom, uzimali smo 0.0001.

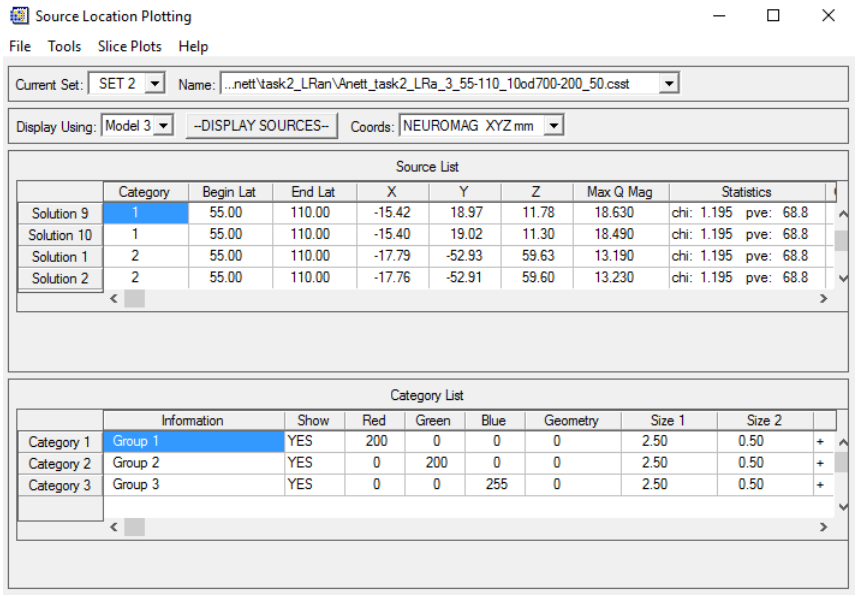
U slučaju lokalizacije tri dipola koristili smo 700 početnih točaka s većom tolerancijom i zatim 200 najboljih koje su ušle u analizu s manjom tolerancijom. U slučaju lokalizacije dva dipola koristili smo 300 točaka s većom tolerancijom i 100 s manjom, a u slučaju lokalizacije samo jednog dipola 100 točaka s većom i 40 točaka s manjom tolerancijom. Da bi bili sigurni da smo zaista uzeli dovoljan broj točaka davali smo uputu programu da nam ispiše deset najboljih rješenja (*number of fits to save* unutar prozora na Slici 4.9) i ako bi ona bila jako slična u pozicijama te statističkim vrijednostima zaključili bi da imamo dovoljno stabilno rješenje, a daljnju analizu radili s najboljim rješenjem.

Osim biranja početnih brojeva točaka koje ulaze u mimimizacijski postupak mijenjali smo još dva parametra. Prvi je vrijeme za koje tražimo vremensku ovisnost lokaliziranih izvora, a koje smo postavljali koristeći već opisan postupak predprocesiranja podataka u *MEGAN*-u. Drugi parametar je ograničenje maksimalne amplitude lokaliziranih dipola, što se pokazivalo vrlo kritičnim u nekim slučajevima.

Analiza je izvršena na osobnom računalu, uz povezivanje na još jedno računalo upotrebom *remote desktop* konekcije, čime se upola smanjilo ukupno potrebno vrijeme u slučaju korištenja.

4.6 Prikaz lokaliziranih izvora

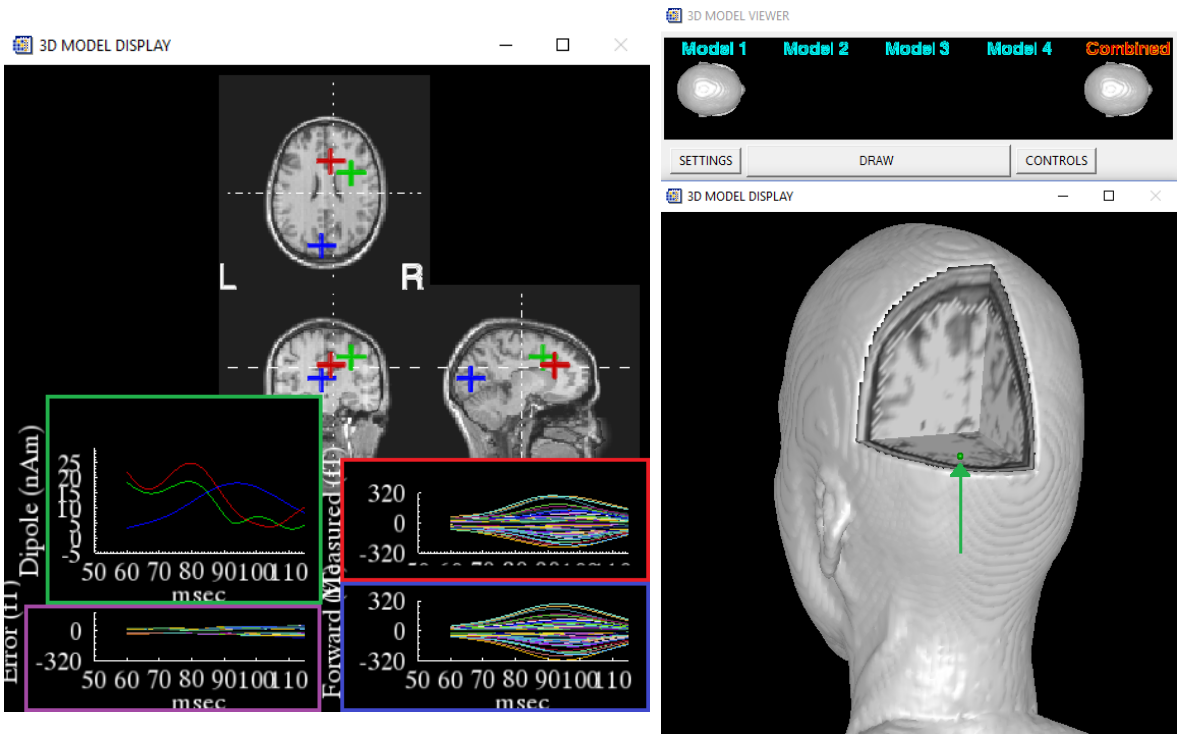
Izračunata rješenja inverznog problema, dakle lokalizirane strujne dipole s vremenskom ovisnošću jakosti prikazivali smo u potprogramu *Source Plotting 3D Model Viewera*. U sklopu tog potprograma moguć je prikaz položaja izvora te proračun njihovih koordinata i jakosti koja varira u vremenu. Koordinate su dane u milimetrima i mogu se izračunati u različitim koordinatnim sustavima. Različite kategorije predstavljaju različite izvore, a program nam omogućuje uvid u željeni broj najboljih rješenja, s tim da on mora biti manji ili jednak broju najboljih rješenja koja se uopće spremaju u memoriju, a kojeg postavljamo još tijekom biranja parametara za rješavanje inverznog problema *CSST* metodom. Slika 4.10 prikazuje sučelje programa *Source Plotting*.



Slika 4.10: Glavni prozor *Source Plottinga*. U području *Source list* prikazane su koordinate svakog od izvora, maksimalna jakost izvora te statističke mjere dobrote slaganja, *hi* vrijednost i *pve*. U području *Category list* prikazane su informacije vezane uz veličinu, boju i vrstu simbola kojima se izvori označavaju.

Lokalizirani izvori mogu se i vizualizirati uz pomoć opcije *Slice Plots* koja se nalazi u programu *Source Plotting*. Postoji više pogleda koji se mogu izabrati, mi smo uvijek koristili opciju *Top-Down 3-Slice Plot* koja prikazuje 3 *2D* slike: transverzalnu, koronalnu i sagitalnu. Pomoću opcije *Add Dipole Timecourse Plot* koja se nalazi u izborniku *Tools* prikazuju se vremenske ovisnosti jakosti lokaliziranih dipola. Također, pomoću opcije *Add Sensor Timecourse Plot*, koja se također nalazi u izborniku *Tools* može se dobiti informacija o izmjerenim valnim formama za sve senzore na vremenskom intervalu od interesa, valnim formama koje svi modelirani dipoli stvaraju, kao i o razlici između izmjerenog i modeliranog (slika 4.11(lijevo)).

3D Model Viewer nudi i mogućnost kombinacije anatomske i funkcionalne informacije što se može iskoristiti za dobivanje *3D* slike glave u kojoj se mogu vidjeti modelirani strujni dipoli. naime, u potprogramu postoje četiri tzv. *model objects* tj. objekta u kojima su pohranjeni volumetrijski ili geometrijski podaci i koje možemo kombinirati u jedinstvenu sliku. Ako se jednom model objektu izreže dio glave u kojem se pojavljuje izvor od interesa, a u drugom prikažu izvori dobiveni rješavanjem inverznog problema, može se kombiniranjem dobiti jasan prikaz strujnih dipola u glavi (slika 4.11 (desno)).



Slika 4.11: (lijevo) Položaj modeliranih strujnih dipola je prikazan na tri *2D* slike: transverzalnoj, koronalnoj i sagitalnoj. U zelenom pravokutniku vidimo vremenske ovisnosti jakosti svakog od modeliranih dipola. U crvenom pravokutniku vidimo izmjerene neuromagnetske signale (odgovore) za sve senzore u intervalu od interesa, u crvenom pravokutniku neuromagnetske signale u istom intervalu koje bi stvarao svaki od modeliranih dipola te u ljubičastom pravokutniku razliku između izmjerenih i modeliranih neuromagnetskih signala; (desno) *3D* prikaz dobiven kombiniranjem dva *model object-a* u *Model Vieweru*. Zelenom bojom prikazan je izvor lokaliziran u okcipitalnom režnju za jednog od ispitanika.

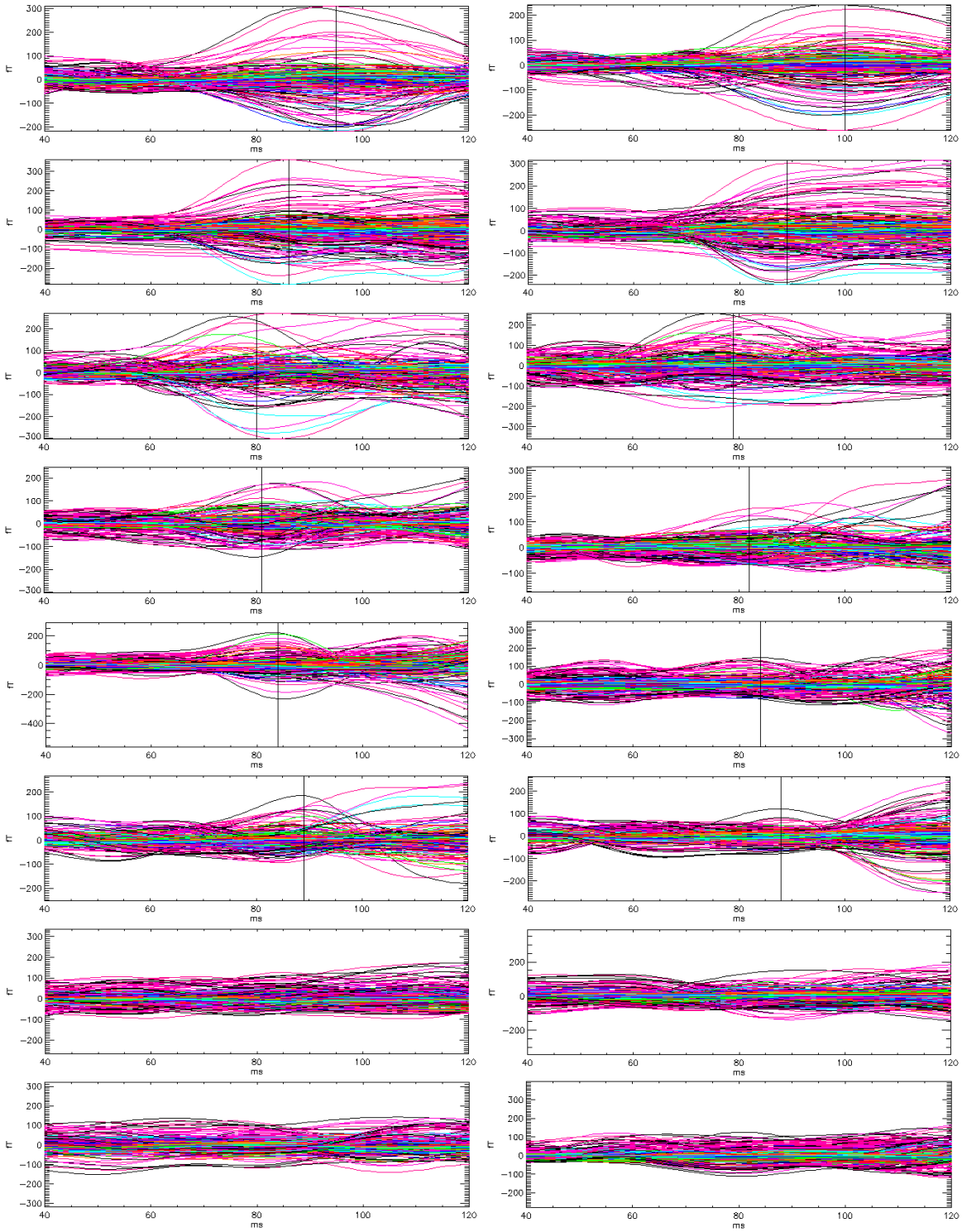
5 Rezultati

U ovoj sekciji su prikazani rezultati analize latencija i amplituda u **prostoru mjerenja**, usrednjenih izmjerenih evociranih neuromagnetskih odgovora za svakog ispitanika pojedinačno, i u **prostoru izvora**, najranije kortikalne dinamike lokaliziranog okcipitalnog izvora. Prostorno-vremenskom analizom najranijih neuromagnetskih odgovora evociranih prostornom vidnom pažnjom pokazali smo aktivaciju višestrukih kortikalnih područja izvan okcipitalnog korteksa no, moguće učinke usmjerene prostorne vidne pažnje i na ta područja nismo analizirali u ovoj radnji.
Iako su mjerenja napravljena na 15 ispitanika detaljnu analizu najranije izmjerene aktivnosti smo napravili za 6 ispitanika u slučaju nasumičnog, odnosno 7 ispitanika u slučaju održavanog usmjeravanja prostorne vidne pažnje. Dodatno, iako su izmjereni odgovori i na standardne i na ciljane (*target*) podražaje prezentirane u donjem desnom kvadrantu i gornjem lijevom kvadrantu i to uz nasumično i održavano usmjeravanje prostorne vidne pažnje, u sekciji Rezultata prikazani su rezultati analize samo za standardne podražaje prezentirane u **donjem desnom** dijelu vidnog polja, tijekom nasumične i održavane orijentacije vidnog usmjerivača.

Slika 5.1 prikazuje izmjerene evocirane neuromagnetske odgovore za svih 6 ispitanika u slučaju s nasumično orijentiranom prostornom vidnom pažnjom, koji su kasnije ušli u detaljniju analizu. Također, na slici 5.1 se nalazi i primjer dva ispitanika koji nisu ušli u analizu, zbog nedovoljno jakog izmjerenog neuromagnetskog odgovora, koji se nalazi u razini šuma. Razina šuma u svim mjerenjima je $\approx$60 fT. Slika 5.2 prikazuje izmjerene neuromagnetske odgovore za svih 7 ispitanika u zadatku s održavanom prostornom vidnom pažnjom, koji su kasnije ušli u detaljnu analizu. Također, na slici 5.2 se nalazi i primjer jednog ispitanika koji nije ušao u detaljnu analizu.
U ostatku radnje koristimo termine "**slučaj s pažnjom**" i "**slučaj bez pažnje**" za izmjerene neuromagnetske odgovore i/ili izračunatu neurodinamiku okcipitalnog izvora evociranog standardnim podražajem prezentiranim u donjem desnom kvadrantu vidnog polja kojem prethodi usmjerivač usmjeren **prema** donjem desnom kvadrantu, odnosno **od** donjeg desnog kvadranta i to u obje zadaće, u slučaju nasumičnog usmjeravanja i u slučaju održavanog usmjeravanja.

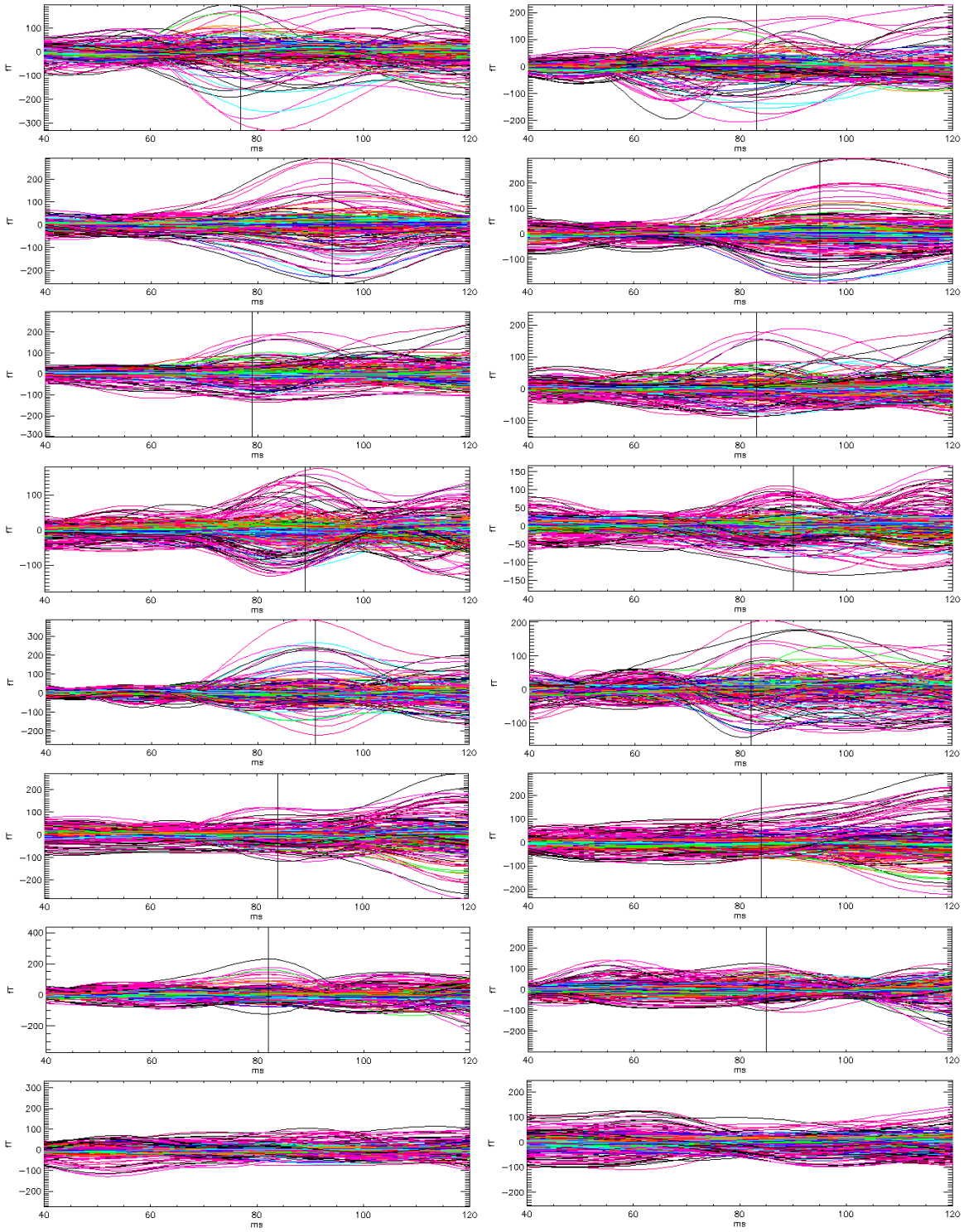
U Rezultatima, radi lakše preglednosti i odgovora na specifične ciljeve, pokazat ćemo samo reprezentativne uzorke. Stoga ćemo navesti po jedan primjer korištenog jednodipolnog i dvodipolnog modela u zadatku s nasumičnim usmjeravanjem prostorne vidne pažnje, kao i po jedan primjer korištenog dvodipolnog i trodipolnog modela u zadatku s održavanom prostornom vidnom pažnjom. Također, kako je navedeno u specifičnim ciljevima radnje, izvršena je na kraju i usporedba među zadacima, dakle nasumičnim i održavanim usmjeravanjem prostorne vidne pažnje.

(a) S pažnjom (b) Bez pažnje



Slika 5.1: Izmjereni neuromagnetski odgovori za 6 ispitanika u zadatku s nasumičnim usmjeravanjem prostorne vidne pažnje (prvih 6, gledajući od gore) koji su ušli u daljnju analizu, kao i za dva ispitanika u istom zadatku koji nisu dalje analizirani (posljednja 2, gledajući od gore). Kod ispitanika koji su ušli u detaljnu analizu vertikalnom crtom je označena latencija maksimalnog najranijeg odgovora.

(a) S pažnjom (b) Bez pažnje

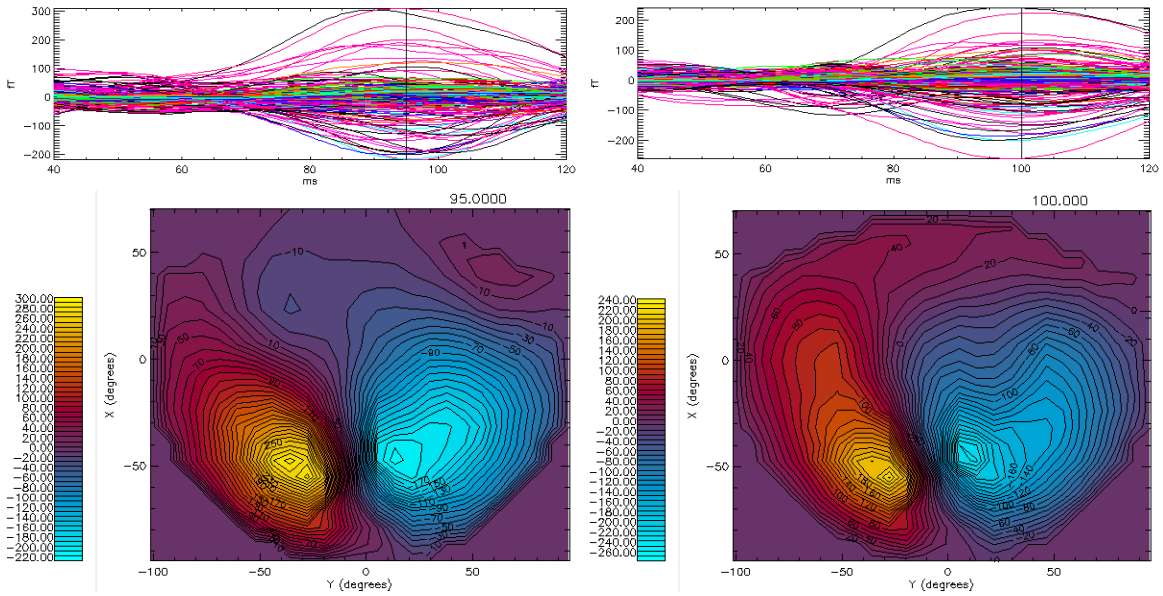


Slika 5.2: Izmjereni neuromagnetski odgovori za 7 ispitanika u zadatku s održavanom prostornom vidnom pažnjom (prvih 7, gledajući od gore) koji su ušli u daljnju analizu, kao i za jednog ispitanika u istom zadatku koji nije dalje analiziran (posljednji, gledajući od gore). Kod ispitanika koji su ušli u detaljnu analizu vertikalnom crtom je označena latencija maksimalnog najranijeg odgovora.

5.1 Najraniji učinak nasumičnog usmjeravanja prostorne vidne pažnje

Jednodipolni model

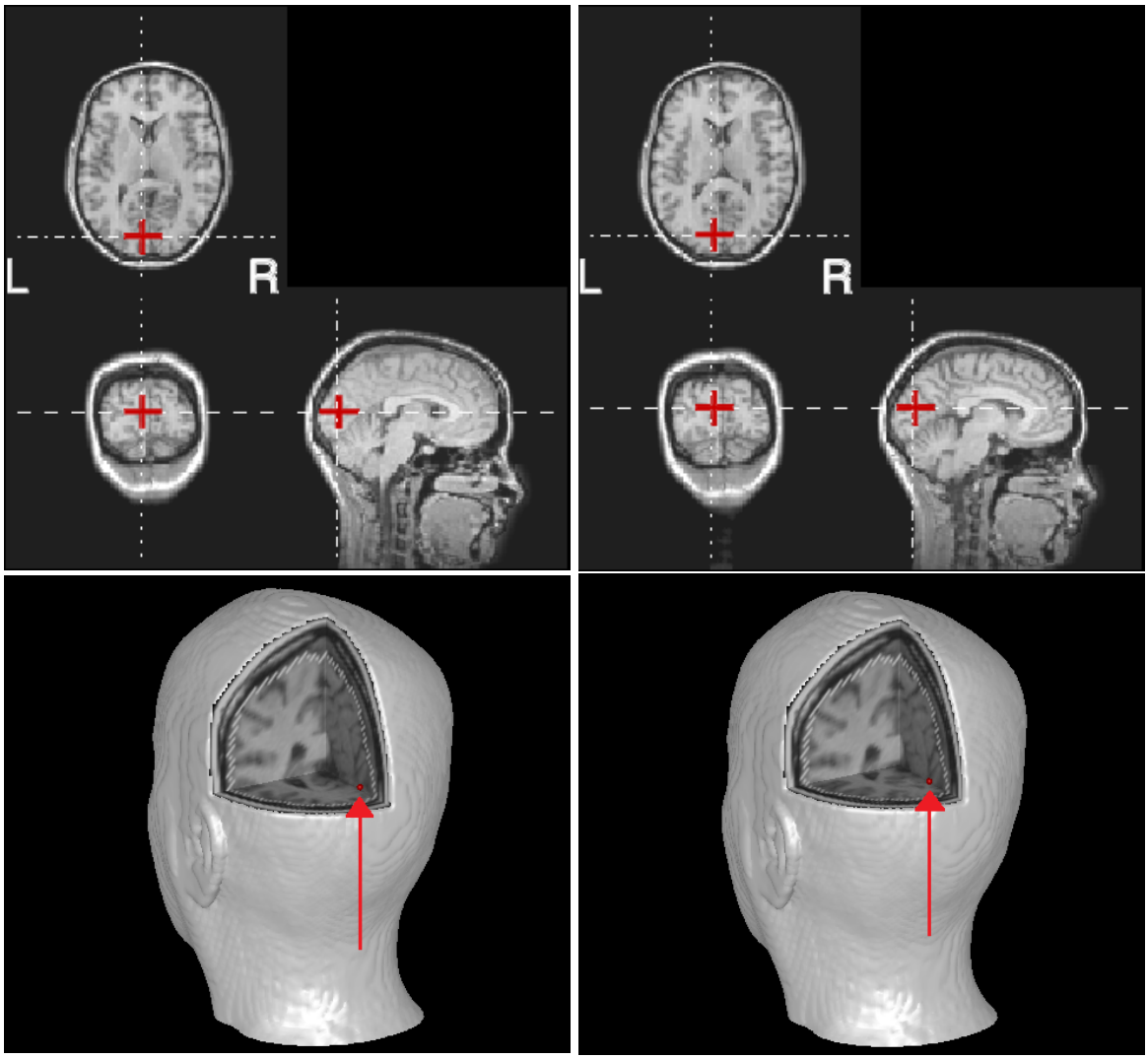
Slika 5.3 prikazuje izmjerene neuromagnetske odgovore i izoamplitudne mape u trenutku maksimalnog najranijeg odgovora za ispitanika S1.



(a) S pažnjom (b) Bez pažnje

Slika 5.3: Prikaz za ispitanika S1 u zadatku s nasumično usmjeravanom prostornom vidnom pažnjom. (gore) Izmjereni neuromagnetski odgovori i (dolje) izoamplitudne mape u trenutku maksimalnog najranijeg odgovora.

Na slici se vide jasno izraženi maksimumi izmjerenih neuromagnetskih odgovora i to na 95 ms za slučaj s pažnjom te na 100 ms za slučaj bez pažnje. U donjem panelu slike 5.3 izoamplitudne mape za taj trenutak prikazuju jasno izraženu dipolnu aktivnost u okcipitalnom području, jaču u slučaju s pažnjom. Tako npr. razlika između najvećeg izmjerenog pozitivnog i negativnog magnetskog toka za slučaj (nadalje u radnji: maksimalan raspon magnetskog toka) s pažnjom iznosi 540 fT, dok za slučaj bez pažnje iznosi 500 fT. Za ispitanika S1 jednodipolni model se pokazao adekvatnim za prostorno-vremensku analizu. Slika 5.4 prikazuje set od tri ortogonalna planarna prikaza položaja modeliranih strujnih dipola u glavi, kao i volumetrijski prikaz modeliranog strujnog dipola u okcipitalnom području, za slučajeve sa i bez pažnje. Na donjem dijelu slike 5.5 možemo vidjeti vremenske ovisnosti jakosti modeliranih strujnih dipola u slučaju sa i bez pažnje. Također, u gornjem dijelu slike 5.5 možemo vidjeti, za strujni dipol u slučaju s pažnjom i bez pažnje, iznose svih koordinata (x, y i z), udaljenost od središta glave (r), χ_r^2 i pve vrijednost najboljeg rješenja, trenutak maksimalnog najranijeg odgovora u okcipitalnom području, kao i jakost strujnog di-



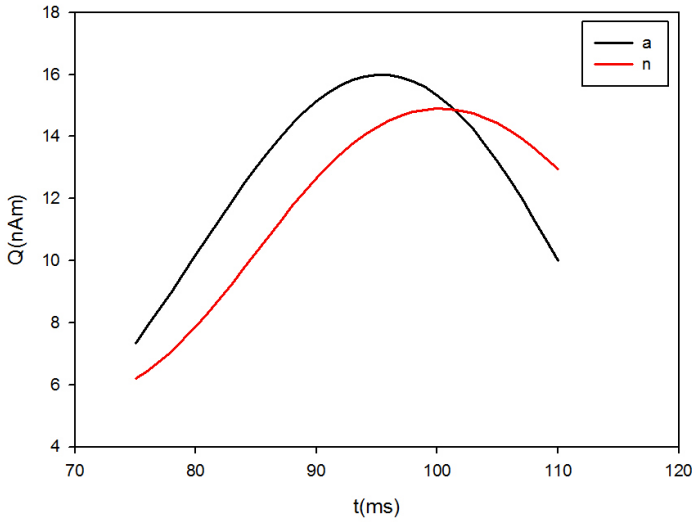
(a) S pažnjom

(b) Bez pažnje

Slika 5.4: Prikaz za ispitanika S1 u zadatku s nasumično usmjeravanom prostornom vidnom pažnjom. (gore) Transverzalni, koronalni i sagitalni 2D prikazi položaja modeliranog strujnog dipola u glavi, (dolje) 3D prikaz glave s modeliranim strujnim dipolom, naznačenim crvenom strelicom.

pola u tom trenutku. Tablica uključena u sliku 5.5 pokazuje vrlo sličnu udaljenost od središta glave, kao i to da je u slučaju s pažnjom y koordinata, koja je dominantna za opis udaljenosti od površine glave, nešto veća po iznosu, pa pošto je taj dipol u trenutku najveće aktivnosti imao veći iznos nego u slučaju bez pažnje, a čak je i nešto bliži površini glave, učinak pažnje je jasno vidljiv. Kod ovog ispitanika latencija maksimalnog najranijeg odgovora je nešto manja u slučaju s pažnjom nego bez pažnje, ali sve je to nedovoljno informativno bez većeg broja ispitanika.

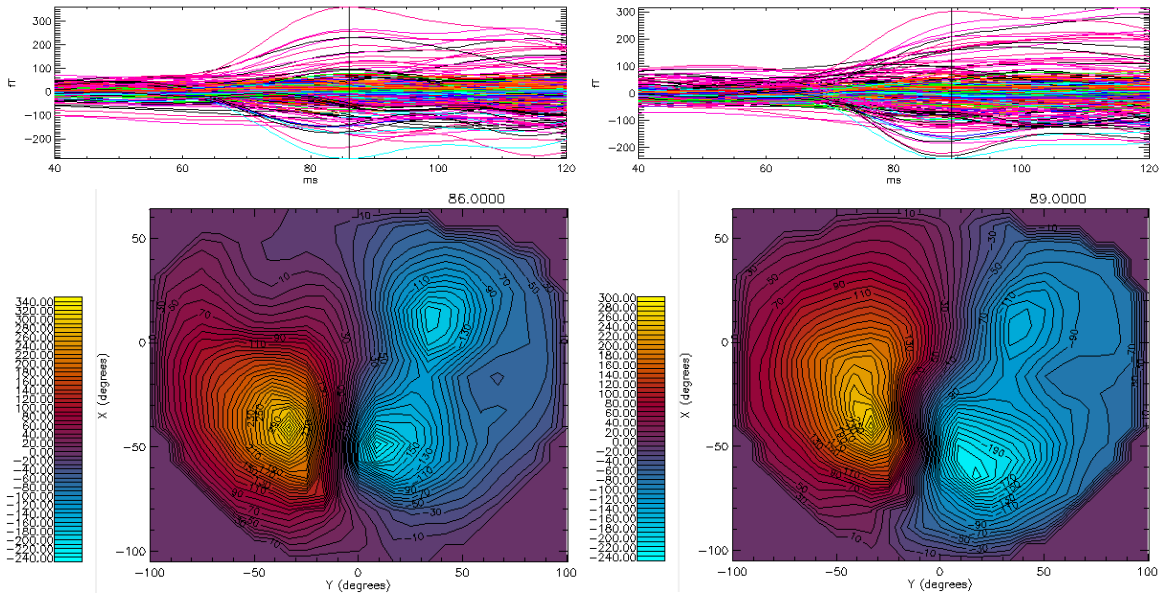
	x(mm)	y(mm)	z(mm)	χ_r^2	pve	r(mm)	t(ms)	Q(nAm)
a	-6.74	-61.60	55.12	2.65	62.80	82.93	95.49	15.99
n	-8.25	-58,83	58,95	3,29	65,80	83,69	100,36	14,88



Slika 5.5: Prikaz za ispitanika S1 u zadatku s nasumično usmjeravanom prostornom vidnom pažnjom. (gore) Tablica optimalnih parametara za modelirani strujni dipol u okcipitalnom području, za slučaj sa (a) i bez pažnje (n); (lijevo) Vremenske ovisnosti jakosti modeliranih strujnih dipola.

Dvodipolni model

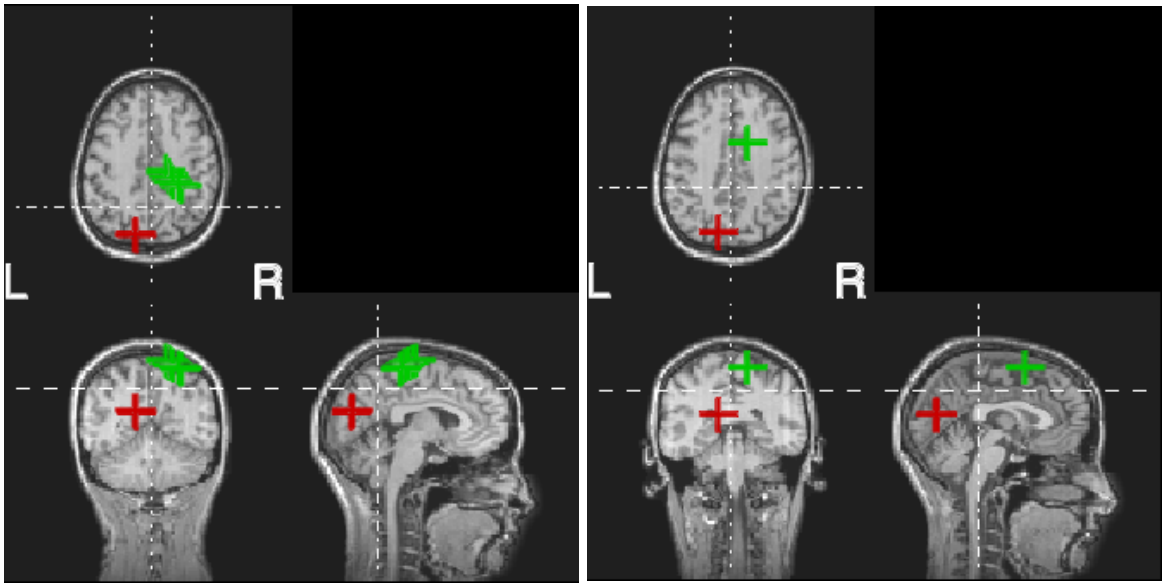
Slika 5.6 prikazuje izmjerene neuromagnetske odgovore i izoamplitudne mape za ispitanika S2 u zadatku s nasumično usmjeravanom prostornom vidnom pažnjom.



(a) S pažnjom (b) Bez pažnje

Slika 5.6: Prikaz za ispitanika S2 u zadatku s nasumično usmjeravanom prostornom vidnom pažnjom. (gore) Izmjereni neuromagnetski odgovori i (dolje) izoamplitudne mape u trenutku maksimalnog najranijeg odgovora.

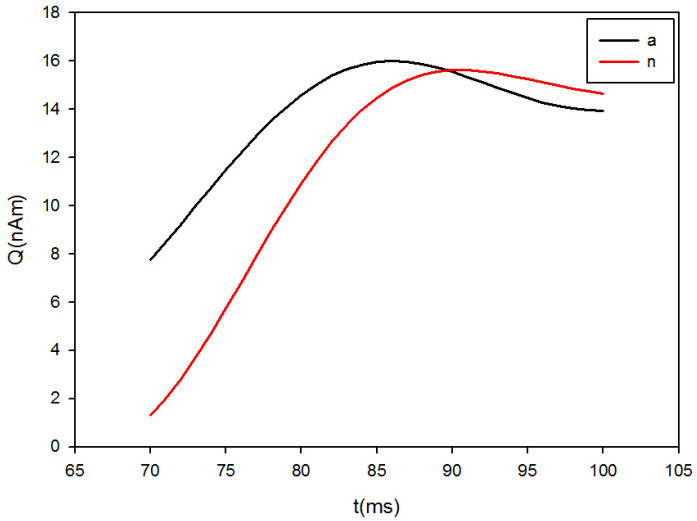
Vidi se sličan učinak: u slučaju s pažnjom maksimalan raspon magnetskog toka kod najranijeg odgovora je 580 fT, a u slučaju bez pažnje 540 fT.
Slika 5.7 prikazuje set od tri ortogonalna planarna prikaza položaja modeliranih strujnih dipola u glavi, za slučajeve sa i bez pažnje.



(a) S pažnjom. (b) Bez pažnje

Slika 5.7: Prikaz za ispitanika S2 u zadatku s nasumično usmjeravanom prostornom vidnom pažnjom. Transverzalni, koronalni i sagitalni 2D prikazi položaja modeliranog strujnog dipola u glavi.

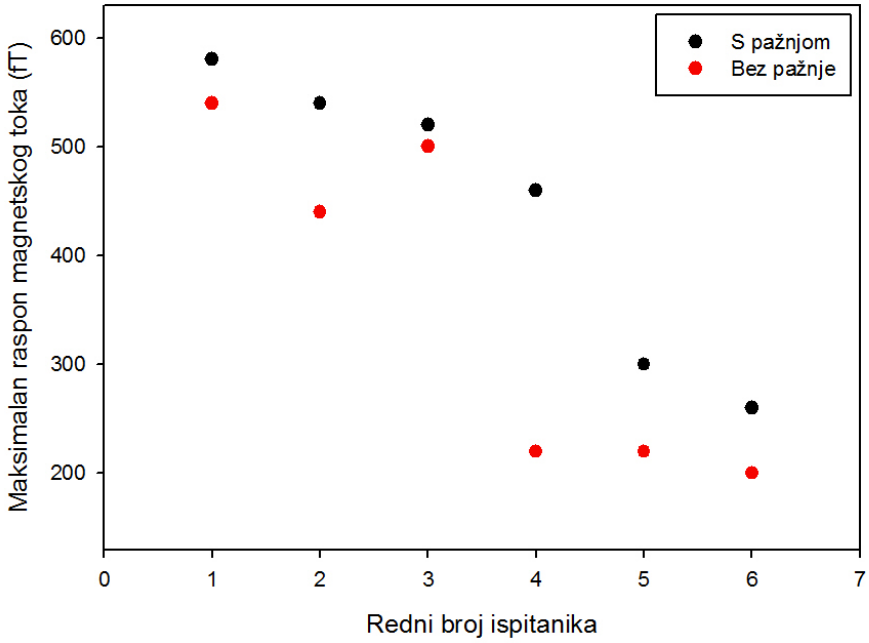
	x(mm)	y(mm)	z(mm)	hi	pve	r(mm)	t(ms)	Q(nAm)
a	-14.19	-54.35	63.53	3,77	69.70	84.80	85.83	15.89
n	-13.94	-53.21	57.97	4.34	68.00	79.91	89.89	15.63



Slika 5.8: Prikaz za ispitanika S2 u zadatku s nasumično usmjeravanom prostornom vidnom pažnjom. (gore) Tablica optimalnih parametara za modelirani strujni dipol u okcipitalnom području, za slučaj sa (a) i bez pažnje (n); (lijevo) Vremenske ovisnosti jakosti modeliranih strujnih dipola.

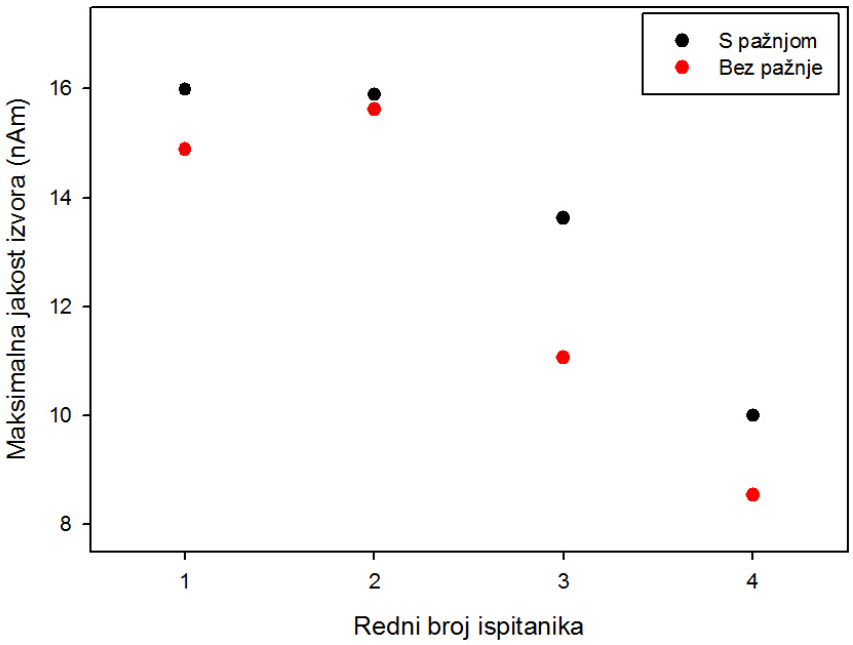
Usporedba vremenske ovisnosti jakosti strujnih dipola u okcipitalnom području u slučaju s pažnjom i bez pažnje za ispitanika S2 u zadatku s nasumičnim usmjeravanjem prostorne vidne pažnje, zajedno s optimalnim parametrima, se vidi na Slici 5.8. Opet vidimo veću jakost dipola u slučaju s pažnjom u odnosu na slučaj bez pažnje, a i kod ovog ispitanika se najjači odgovor u slučaju s pažnjom događa nešto prije u odnosu na slučaj bez pažnje.

U zadatku s nasumično usmjeravanom pažnjom imali smo šest ispitanika sa dovoljno jakim omjerom signala i šuma ('dobri' ispitanici). Slika 5.9 prikazuje ovisnost razlike između maksimalnog raspona magnetskog toka kod najranijeg odgovora, za svih šest analiziranih ispitanika u zadatku s nasumičnim usmjeravanjem pažnje.



Slika 5.9: Maksimalan raspon magnetskog toka kod najranijeg odgovora za svih šest analiziranih ispitanika u zadatku s nasumičnim usmjeravanjem pažnje, za slučaj sa i bez pažnje.

Vidimo da je za sve ispitanike evocirani neuromagnetski odgovor u slučaju s pažnjom jači nego u slučaju bez pažnje, gledajući maksimalan raspon magnetskog toka kod najranijeg odgovora. Prosjek u slučaju s pažnjom je bio 443.33 fT, dok je prosjek u slučaju bez pažnje bio 353.33 fT. Maksimalni pozitivni i negativni tokovi su u svim slučajevima bili izmjereni na senzorima koji se nalaze iznad okcipitalnog područja. Dodatno, provedena je i analiza vremenskih ovisnosti jakosti dipola koje smo lokalizirali u okcipitalnom području rješavanjem inverznog problema CSST metodom te su iščitavane vrijednosti u trenutku najjače aktivnosti, kako je i pokazano prije.
Slika 5.10 prikazuje maksimalne jakosti modeliranih strujnih dipola u slučajevima sa i bez pažnje.



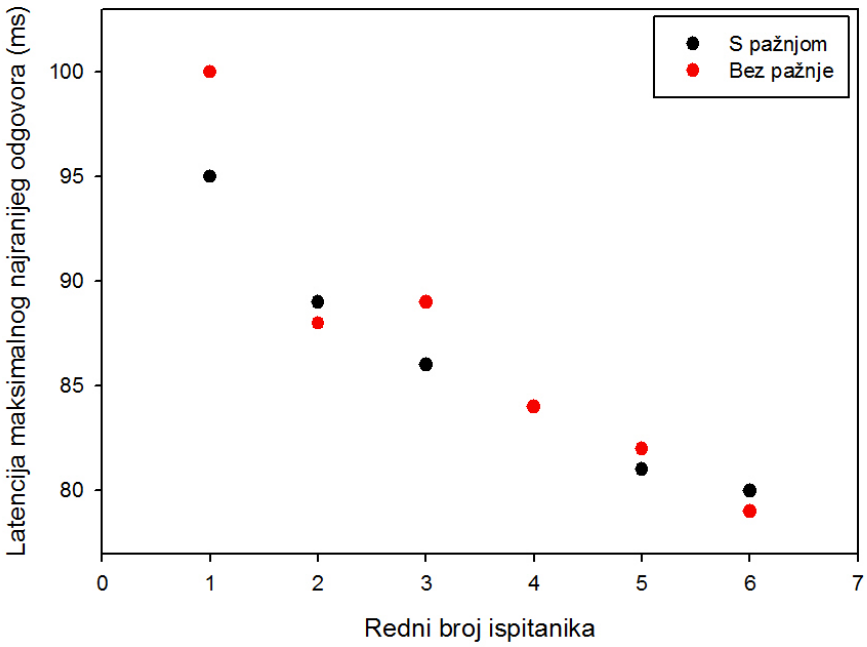
Slika 5.10: Ovisnost maksimalne jakosti modeliranih strujnih dipola u okcipitalnom području kod najranijeg odgovora, za četiri analizirana ispitanika u zadatku s nasumičnim usmjeravanjem prostorne vidne pažnje.

Ova analiza napravljena je na četiri ispitanika pošto za preostala dva 'dobra' ispitanika u zadatku s nasumičnim usmjeravanjem prostorne vidne pažnje nismo dobili dovoljno dobru lokalizaciju strujnog dipola u okcipitalnom području, za barem jedan od slučajeva, sa ili bez pažnje i, samim time, nismo mogli reći da uspoređujemo isti kortikalni izvor. Naime, strujni dipoli najbliži okcipitalnom području su u tim slučajevima bili udaljeni 2 cm ili čak i više od 2 cm pa smo smatrali da analiza ne bi dala relevantan rezultat.

Prosjek maksimalne jakosti strujnog dipola u slučaju s pažnjom iznosi 13.87 nAm, a u slučaju bez pažnje 12.53 nAm. Zbog malog broja ispitanika koji su ušli u analizu nemamo statistički signifikantan rezultat, međutim učinak pojačanog odgovora u slučaju s pažnjom u odnosu na slučaj bez pažnje za slučaj nasumičnog usmjeravanja prostorne vidne pažnje, je vidljiv.

Analizirali smo također latencije maksimalnog najranijeg vidnog odgovora, konkretno postoji li razlika u slučaju s pažnjom u odnosu na slučaj bez pažnje. Slika 5.11 prikazuje rezultat usporedbe za svih šest ispitanika. Radi se o iščitavanju latencije u kojoj je maksimalna amplituda modeliranog strujnog dipola u okcipitalnom području. Možemo uočiti kako sada nema nekakvog uočljivog učinka, za neke ispitanike maksimum aktivnosti modeliranog strujnog dipola je ranije za slučaj s pažnjom, a za neke je ranije za slučaj bez pažnje. Rezultati analize latencija ne pokazuju statistički

značajnu razliku između slučaja sa i bez prostorne vidne pažnje: izračun prosjeka daje 85.83 ms za slučaj s pažnjom, a 87.00 ms za slučaj bez pažnje, što je premala razlika da bi davali relevantne zaključke.



Slika 5.11: Usporedba latencija maksimalnog najranijeg vidnog odgovora za slučaj s pažnjom i bez pažnje, za svih šest analiziranih ispitanika u zadatku s nasumičnim usmjeravanjem pažnje

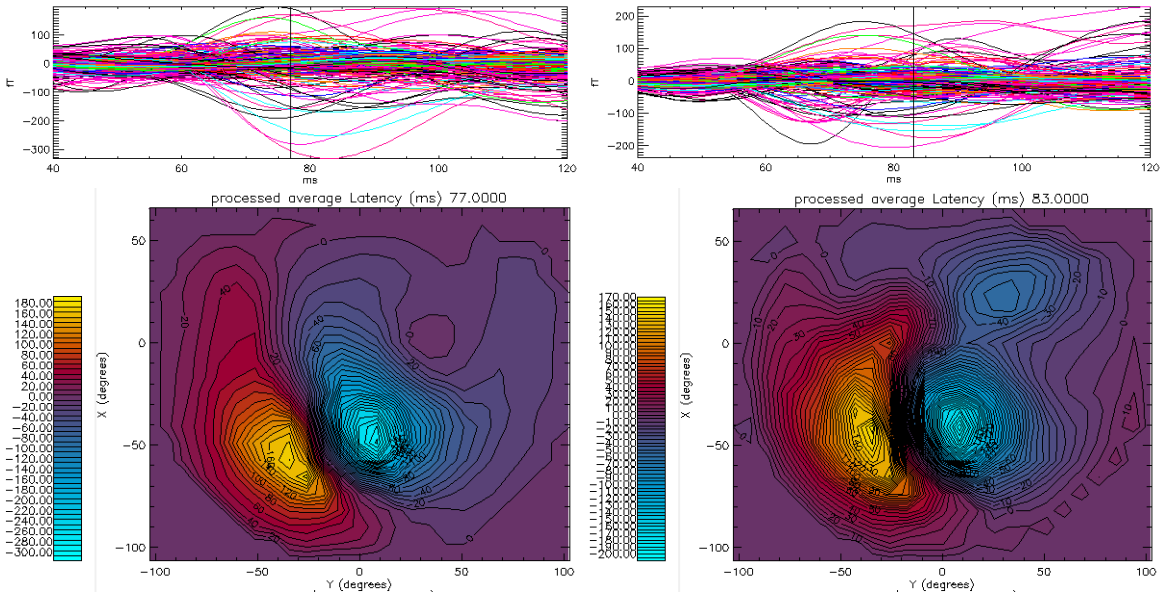
Važno je istaknuti da smo istu analizu s latencijama mogli raditi i iz izmjerenih neuromagnetskih odgovora, međutim u tom slučaju konzistentno postoji vremenski interval od nekoliko milisekundi u kojem imamo iste maksimalne raspone izmjerenih magnetskih tokova. Stoga je u analizi amplituda uzeto egzaktno vrijeme maksimuma u vremenskoj ovisnosti jakosti modeliranih strujnih dipola, a treba napomenuti kako je tako dobiveno vrijeme uvijek bilo unutar navedenog vremenskog intervala pripadajućih maksimalnih raspona izmjerenih magnetskih tokova.

5.2 Najraniji učinak održavane prostorne vidne pažnje

U slučaju održavane prostorne vidne pažnje imali smo 7 'dobrih' ispitanika, koji su ušli u analizu. Čak pet od sedam ispitanika su isti kao i u slučaju s nasumično usmjeravanom prostornom vidnom pažnjom, što ukazuje na konzistentnost u mjerenjima. U slučaju održavane pažnje analizu smo radili isključivo s dvodipolnim i trodipolnim modelima pa ćemo navesti po jedan primjer za svakog od njih.

Dvodipolni model

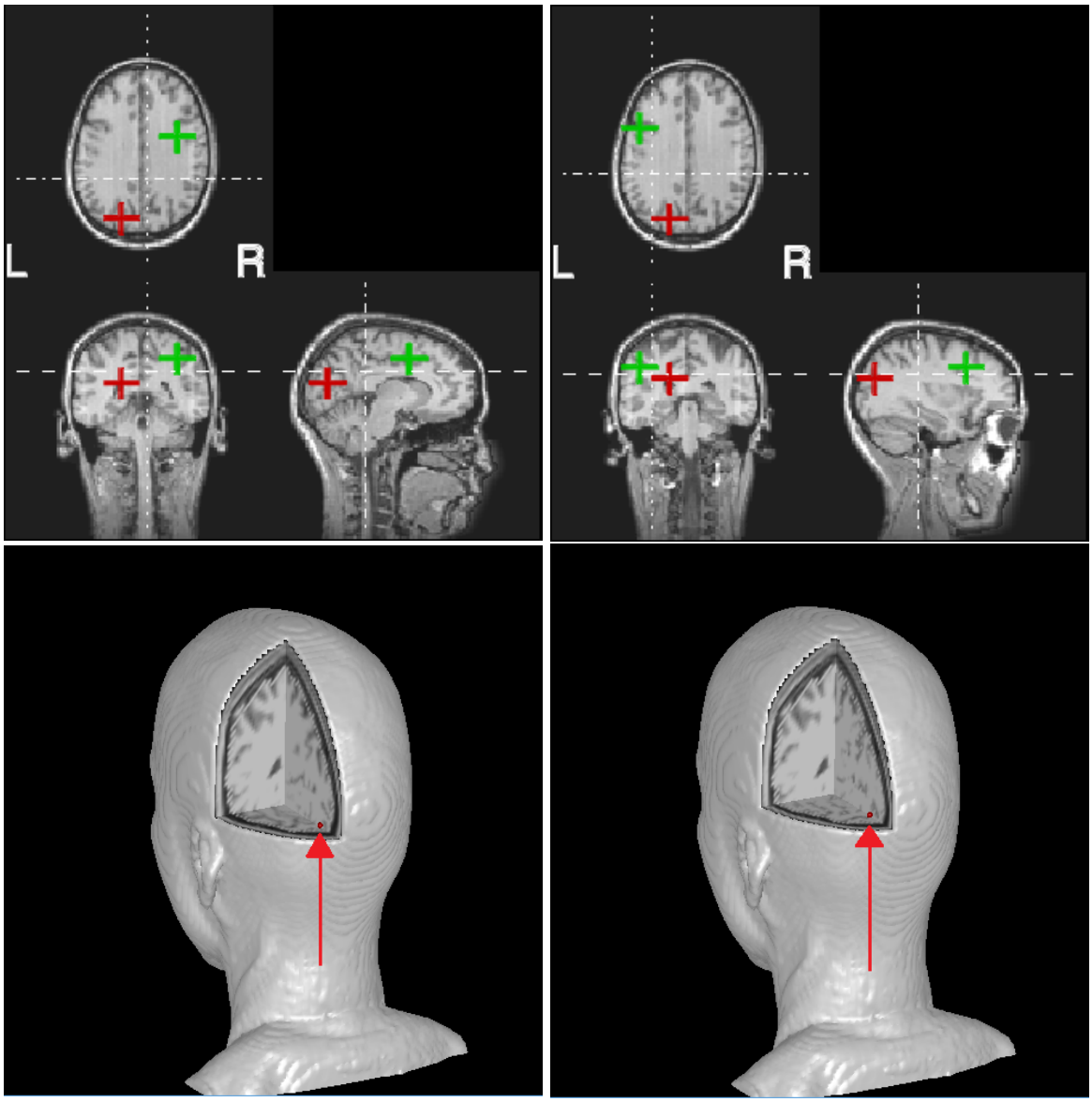
Slika 5.12 prikazuje izmjerene neuromagnetske odgovore, kao i izoamplitudne mape za latenciju maksimalnog najranijeg odgovora, za ispitanika S1, kojega smo kasnije analizirali dvodipolnim modelom.



(a) S pažnjom (b) Bez pažnje

Slika 5.12: Prikaz za ispitanika S1 u zadatku s održavanom prostornom vidnom pažnjom. (gore) Izmjereni neuromagnetski odgovori i (dolje) izoamplitudne mape za latenciju maksimalnog najranijeg odgovora.

Na slici 5.12 vertikalnom crtom obilježena je latencija maksimalnog najranijeg odgovora, za koju je prikazana izoamplitudna mapa za pojedini slučaj, sa ili bez pažnje. Opet možemo jasno uočiti veći maksimalni raspon magnetskog toka kod najranijeg odgovora u slučaju sa pažnjom u odnosu na slučaj bez pažnje, 480 fT u odnosu na 370 fT.
Slika 5.13 prikazuje set od tri ortogonalna planarna prikaza položaja modeliranih strujnih dipola u glavi, kao i volumetrijski prikaz modeliranog strujnog dipola u okcipitalnom području, za slučajeve sa i bez pažnje.



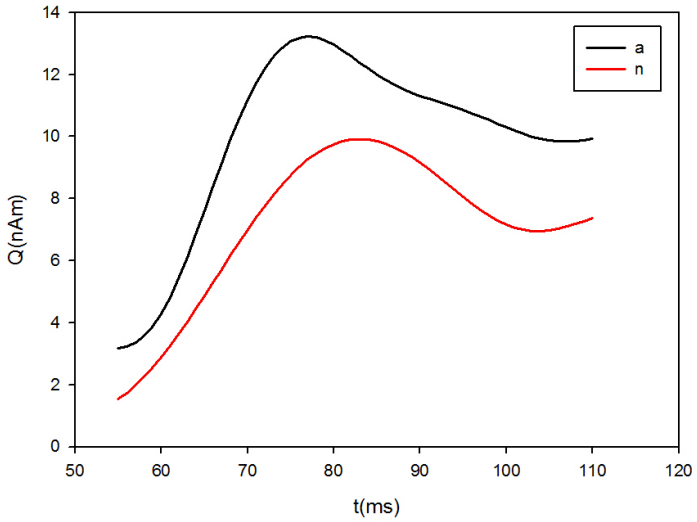
(a) S pažnjom

(b) Bez pažnje

Slika 5.13: Prikaz za ispitanika S1 u zadatku s održavanom prostornom vidnom pažnjom. (gore) Transverzalni, koronalni i sagitalni 2D prikazi položaja modeliranog strujnog dipola u glavi, (dolje) 3D prikaz glave s modeliranim strujnim dipolom, naznačenim crvenom strelicom.

Slika 5.14 prikazuje vremensku ovisnost jakosti modeliranog strujnog dipola u okcipitalnom području, u slučaju sa i bez pažnje, zajedno sa optimalnim parametrima dobivenim prostorno-vremenskom lokalizacijom izvora. Možemo primijetiti kako je u slučaju s pažnjom strujni dipol pozicioniran nešto dublje tj. bliže središtu glave (2.66 mm manji r).

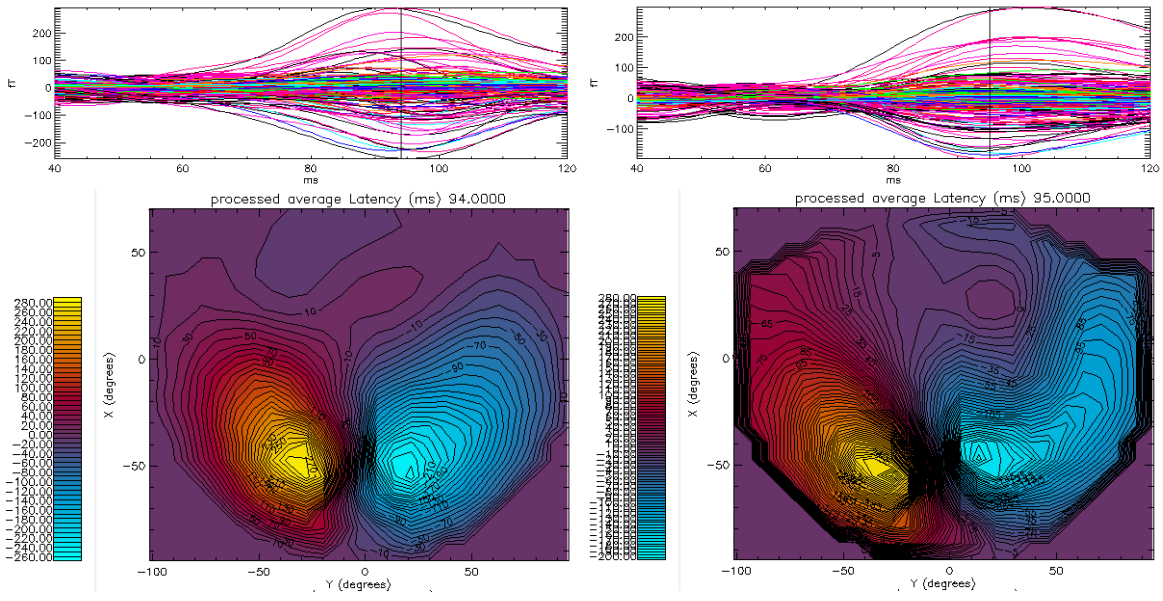
	x(mm)	y(mm)	z(mm)	hi	pve	r(mm)	t(ms)	Q(nAm)
a	-19.61	-55.97	61.12	1.19	60.2	85.16	76.81	13.14
n	-17.46	-54.67	66.47	1.95	57.9	87.82	83.03	9.89



Slika 5.14: Prikaz za ispitanika S1 u zadatku s održavanom prostornom vidnom pažnjom. (gore) Tablica optimalnih parametara za modelirani strujni dipol u okcipitalnom području, za slučaj sa (a) i bez pažnje (n); (lijevo) Vremenske ovisnosti jakosti modeliranih strujnih dipola.

Trodipolni model

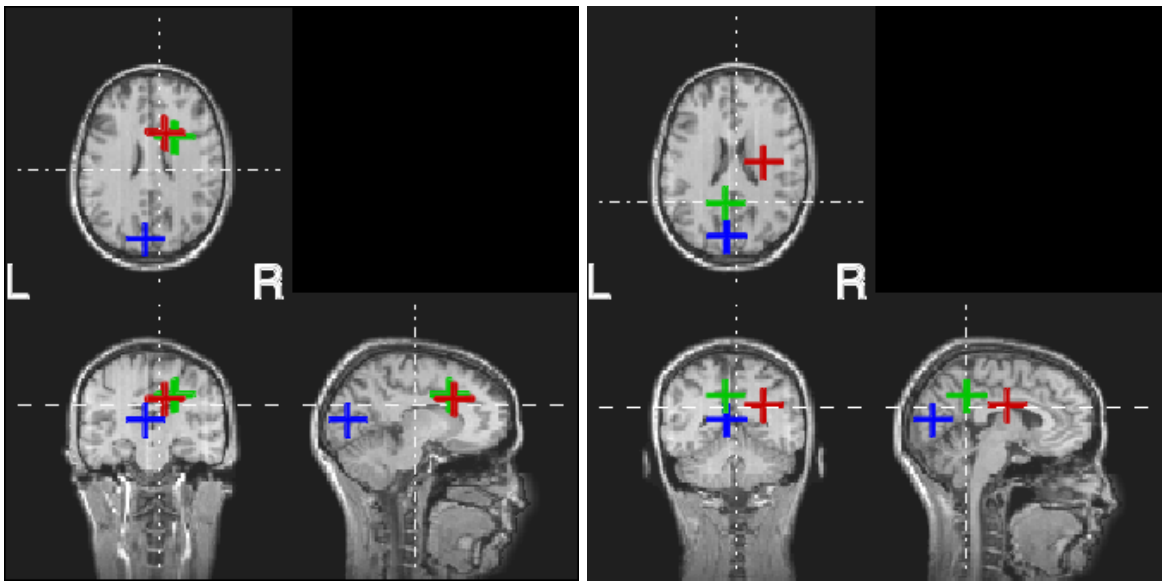
Slika 5.15 prikazuje izmjerene neuromagnetske odgovore i izoamplitudne mape, za ispitanika S2 u zadatku s održavanom prostornom vidnom pažnjom.



(a) S pažnjom (b) Bez pažnje

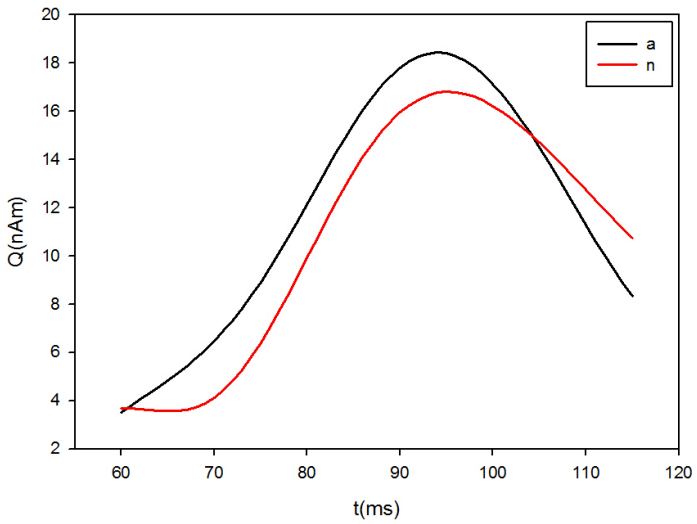
Slika 5.15: Prikaz za ispitanika S2 u zadatku s održavanom prostornom vidnom pažnjom. (gore) Izmjereni neuromagnetski odgovori i (dolje) izoamplitudne mape u trenutku maksimalnog najranijeg odgovora

Kortikalni izvor je smješten u okcipitalnom području za oba slučaja, sa i bez pažnje. Maksimalan raspon magnetskog toka kod najranijeg odgovora je opet veći u slučaju s pažnjom u odnosu na slučaj bez pažnje, 540 fT u odnosu na 480 fT.
Slika 5.16 prikazuje set od tri ortogonalna planarna prikaza položaja modeliranih strujnih dipola u glavi, za slučajeve sa i bez pažnje.



Slika 5.16: Prikaz za ispitanika S2 u zadatku s održavanom prostornom vidnom pažnjom. Transverzalna, koronalna i sagitalna slika lokacije modeliranog strujnog dipola u glavi. Na lijevoj strani je slučaj s pažnjom, a na desnoj strani slučaj bez pažnje.

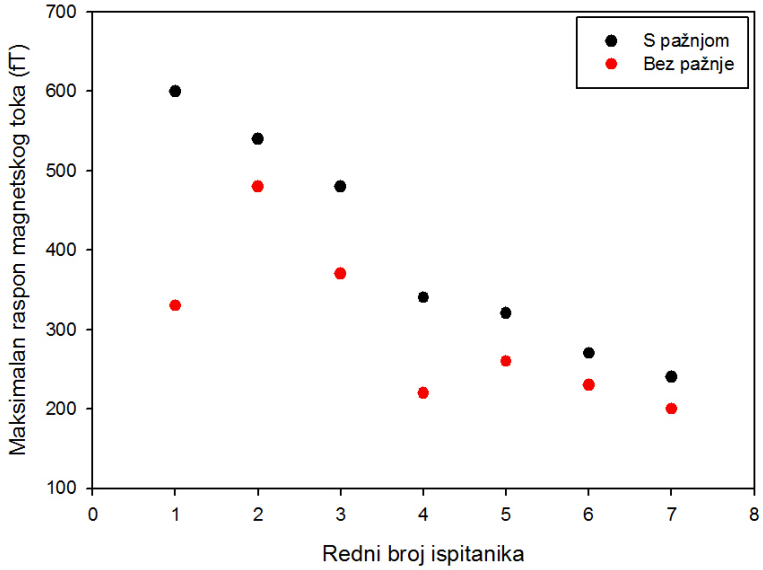
	x(mm)	y(mm)	z(mm)	hi	pve	r(mm)	t(ms)	Q(nAm)
a	-6.46	-59.33	54.19	1.22	76.10	80.61	94.14	18.36
n	-7.35	-57.28	55.01	2.17	79.20	79.76	95.33	16.78



Slika 5.17: Prikaz za ispitanika S2 u zadatku s održavanom prostornom vidnom pažnjom. (gore) Tablica optimalnih parametara za modelirani strujni dipol u okcipitalnom području, za slučaj sa (a) i bez pažnje (n); (lijevo) Vremenske ovisnosti jakosti modeliranih strujnih dipola.

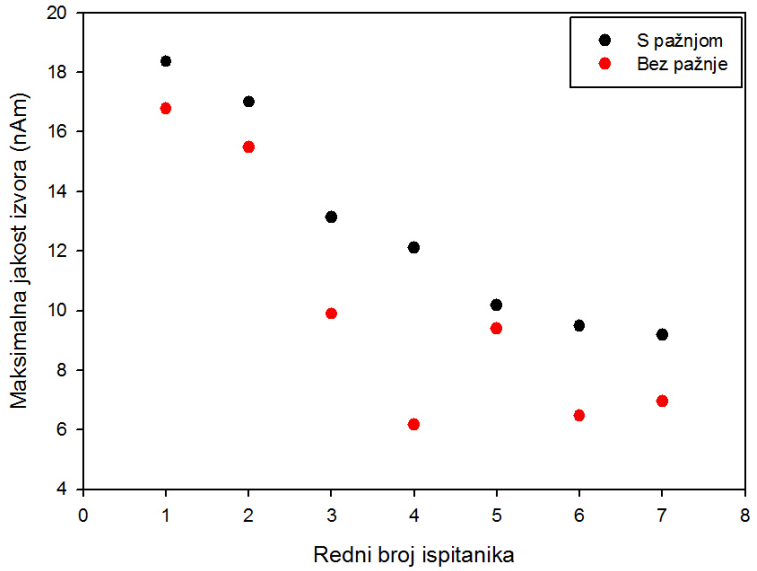
Usporedba vremenske ovisnosti jakosti strujnih dipola u okcipitalnom području u slučaju sa i bez pažnje za ispitanika S2, zajedno sa optimalnim parametrima dobivenim prostorno-vremenskom lokalizacijom, je prikazana na Slici 5.17. Opet vidimo veću maksimalnu jakost strujnog dipola u slučaju s pažnjom u odnosu na slučaj bez pažnje, a i kod ovog ispitanika se najjači odgovor u slučaju s pažnjom događa nešto prije u odnosu na slučaj bez pažnje.

U zadatku s održavanom prostornom vidnom pažnjom imali smo sedam 'dobrih' ispitanika. Slika 5.18 prikazuje ovisnost maksimalnog raspona magnetskog toka kod najranijeg odgovora, za svih sedam analiziranih ispitanika.



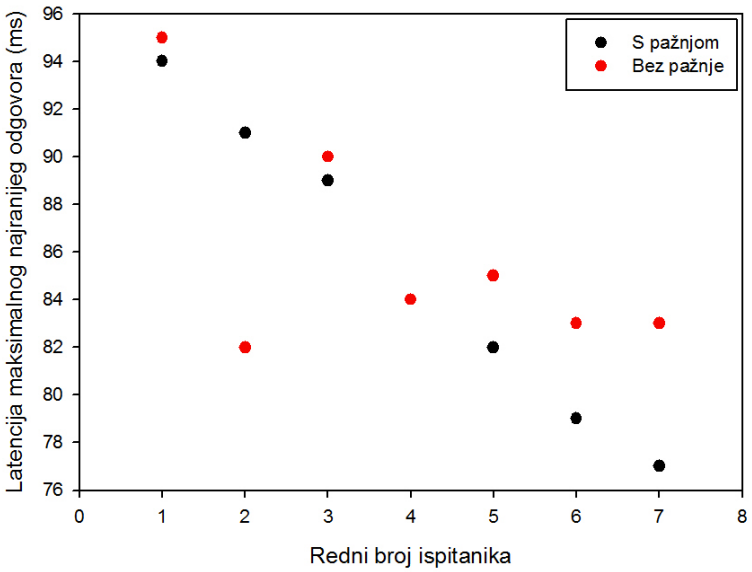
Slika 5.18: Ovisnost maksimalnog raspona magnetskog toka kod najranijeg odgovora, za svih sedam analiziranih ispitanika u zadatku s održavanom prostornom vidnom pažnjom.

Vidimo da je za sve ispitanike odgovor u slučaju s pažnjom jači nego u slučaju bez pažnje, gledajući maksimalan raspon magnetskog toka u trenutku maksimalnog najranijeg odgovora. Prosjek u slučaju s pažnjom je bio 398.57 fT, dok je prosjek u slučaju bez pažnje bio 298.57 fT. Analogno zadatku s nasumično usmjeravanom prostornom vidnom pažnjom provedena je i analiza vremenskih ovisnosti jakosti dipola koje smo lokalizirali u okcipitalnom području rješavanjem inverznog problema CSST metodom te su iščitavane vrijednosti u trenutku maksimalne aktivnosti. Rezultati maksimalne jakosti dipola u slučajevima sa i bez pažnje za svih sedam analiziranih ispitanika u zadatku s održavanom prostornom vidnom pažnjom se vide na Slici 5.19.



Slika 5.19: Ovisnost maksimalne jakosti modeliranih strujnih dipola u okcipitalnom području kod najranijeg odgovora, za sedam ispitanika u zadatku s održavanom prostornom vidnom pažnjom.

Možemo vidjeti da je za svih sedam ispitanika maksimalna jakost modeliranog strujnog dipola u okcipitalnom području veća u slučaju s pažnjom u odnosu na slučaj bez pažnje. Prosjek maksimalne jakosti modeliranog strujnog dipola u slučaju s pažnjom je 12.77 fT, a u slučaju bez pažnje 10.16 fT.

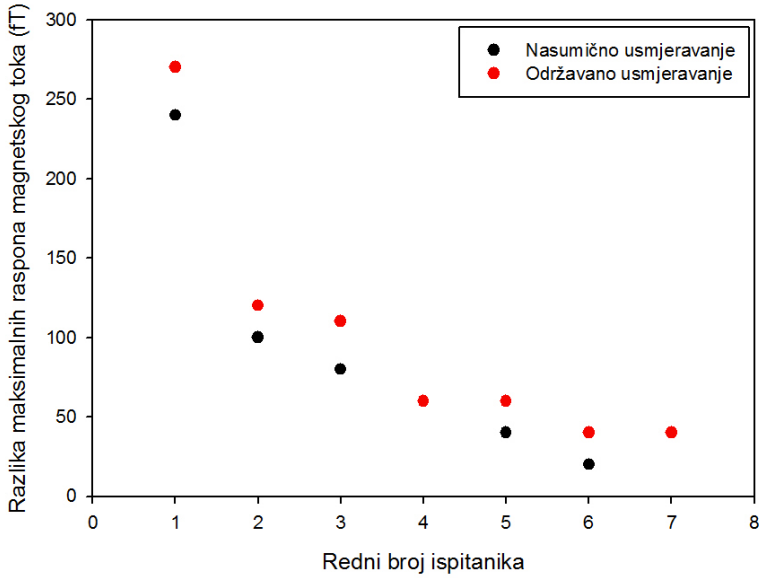


Slika 5.20: Usporedba latencija maksimalnog najranijeg vidnog odgovora za slučaj s pažnjom i bez pažnje, za svih sedam analiziranih ispitanika u slučaju održavane prostorne vidne pažnje

Analiza latencija maksimalnih najranijih evociranih neuromagnetskih odgovora za svih sedam ispitanika se vidi na Slici 5.20. Računajući prosjeke vremena u kojima imamo maksimalnu jakost modeliranog strujnog dipola u okcipitalnom području, dobivamo 85.14 ms za slučaj s pažnjom i 86 ms za slučaj bez pažnje. Dakle, kao i u zadatku s nasumičnim usmjeravanjem, u slučaju s pažnjom maksimum aktivnosti najranijeg odgovora se događa nešto ranije, međutim razlika u vremenu koja se dobiva je premala da bi bila signifikantna. Dakle, kao i u slučaju s nasumično usmjeravanom pažnjom nema statistički bitne povezanosti između vremena u kojem imamo najveću aktivnost najranijeg vidnog odgovora i toga da li se radi o slučaju sa ili bez pažnje.

5.3 Razlike najranijih učinaka pažnje kod nasumičnog i održavanog usmjeravanja prostorne vidne pažnje

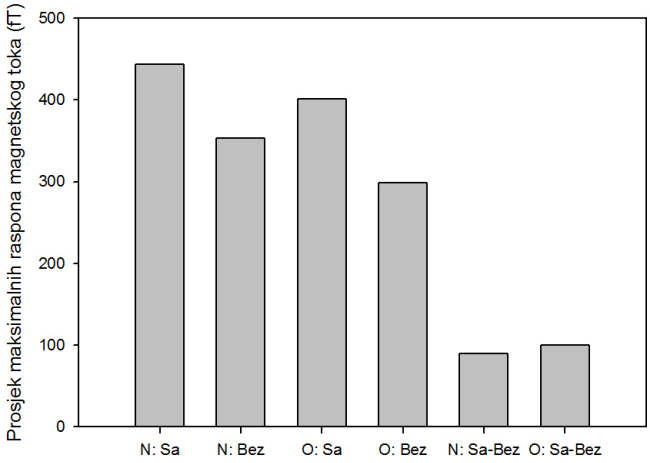
Razlike maksimalnih raspona izmjerenog magnetskog toka kod najranijeg odgovora između slučaja s pažnjom i bez pažnje, poredane po iznosu, za sve ispitanike, se vide na Slici 5.21. Postojanje pozitivne razlike kod svih ispitanika govori o postojanju učinka jačeg odgovora u slučaju s pažnjom, međutim zanimljivo je vidjeti da li je učinak veći u slučaju nasumično usmjeravane ili pak održavane prostorne vidne pažnje.



Slika 5.21: Razlike maksimalnih raspona izmjerenog magnetskog toka kod najranijeg odgovora između slučaja s pažnjom i bez pažnje, poredane po iznosu, za sve ispitanike u slučajevima nasumično usmjeravane i održavane prostorne vidne pažnje.

Već na prvi pogled možemo uočiti da su u prosjeku razlike maksimalnih raspona izmjerenog magnetskog toka kod najranijeg odgovora između slučaja s pažnjom i bez pažnje, veće u slučaju održavane u odnosu na slučaj nasumično usmjeravane prostorne vidne pažnje. Ako se izračunaju prosjeci razlika maksimalnih raspona izmjerenog magnetskog toka kod najranijeg odgovora između slučaja s pažnjom i bez pažnje, dobije se 90 fT za slučaj nasumično usmjeravane, a 100 fT za slučaj održavane prostorne vidne pažnje.

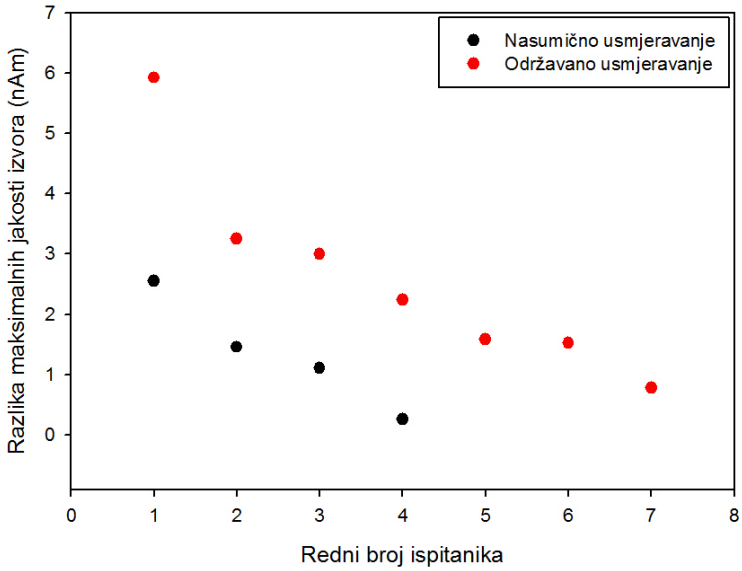
Sva razmatranja vezana uz maksimalan raspon magnetskog toka kod najranijeg odgovora se vide sumirano na Slici 5.22. Na slici je, dakle, sumirano sve analizirano izravno iz izoamplitudnih mapa.



Slika 5.22: Prosjeci maksimalnog raspona magnetskog toka kod najranijeg odgovora, za slučaj s pažnjom i bez pažnje, za slučaj nasumično usmjeravane (prva dva stupca s lijeve strane) i održavane prostorne vidne pažnje (srednja dva stupca). Zadnja dva stupca predstavljaju prosjek razlika maksimalnih raspona izmjerenog magnetskog toka kod najranijeg odgovora između slučaja s pažnjom i bez pažnje, u slučajevima nasumično usmjeravane i održavane prostorne vidne pažnje.

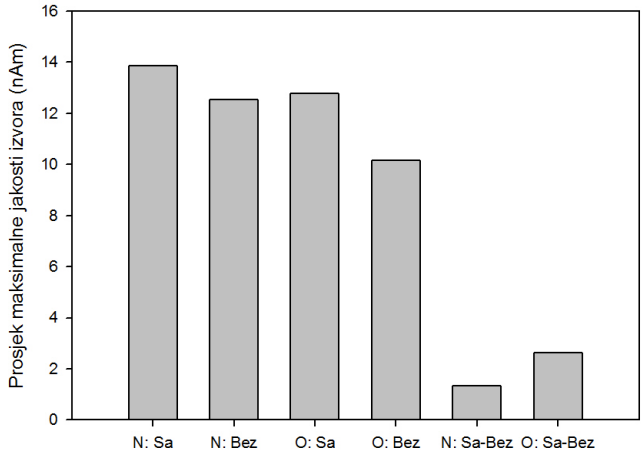
Uočavamo da je za svaki od zadataka odgovor u slučaju s pažnjom jači u odnosu na odgovor u slučaju bez pažnje, što je zapravo najbitniji rezultat koji smo htjeli pokazati. Također, odgovori u zadatku s nasumično usmjeravanom pažnjom su jači u odnosu na slučaj održavane prostorne vidne pažnje, što se najlakše uoči uspoređujući prvi i treći te drugi i četvrti stupac na slici. Međutim, u slučaju s nasumično usmjeravanom pažnjom imamo manju prosječnu razliku između slučaja sa i bez pažnje, što se vidi po petom i šestom stupcu na Slici 5.22.

Istu vrstu usporedbe napravili smo računajući razlike između maksimalne jakosti modeliranog strujnog dipola za najraniji odgovor u okcipitalnom području za slučaj sa i bez pažnje, za svakog ispitanika u slučaju s nasumično orijentiranom i održavanom prostornom vidnom pažnjom. Rezultati su prikazani na Slici 5.23.



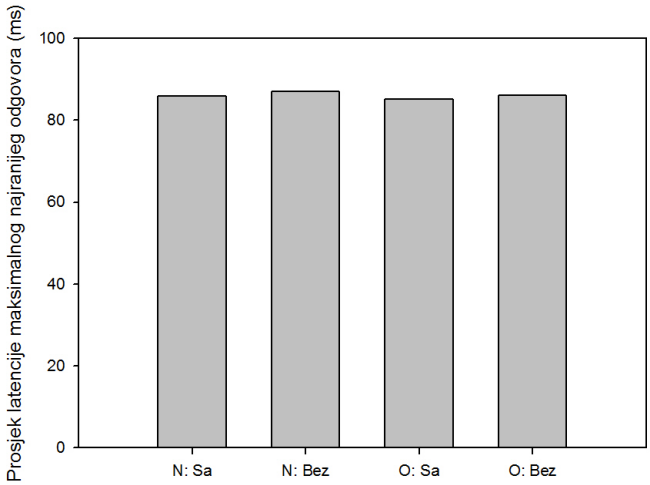
Slika 5.23: Po iznosu poredane razlike maksimalne jakosti modeliranog strujnog dipola u okcipitalnom području između slučajeva sa i bez pažnje, za svakog ispitanika, za nasumično orijentiranu i održavanu prostornu vidnu pažnju.

Ponovno se vidi da je u slučaju održavane prostorne vidne pažnje prosječna razlika maksimalne jakosti modeliranog strujnog dipola u okcipitalnom području između slučajeva sa i bez pažnje, veća u slučaju nasumično usmjeravane prostorne vidne pažnje. Ako izračunamo prosjeke dobije se 1.346 nAm za slučaj nasumično usmjeravane u odnosu na 2.615 nAm u slučaju održavane prostorne vidne pažnje.



Slika 5.24: Usporedba prosjeka maksimalne jakosti modeliranih strujnih dipola za slučaj s pažnjom i bez pažnje, u slučaju nasumično usmjeravane i održavane prostorne vidne pažnje. Zadnja dva stupca predstavljaju prosječne razlike maksimalne jakosti modeliranog strujnog dipola između slučaja sa i bez pažnje, u slučaju nasumično usmjeravane, kao i održavane prostorne vidne pažnje.

Sva razmatranja u vezi maksimalnih jakosti modeliranih strujnih dipola možemo vidjeti sumirano na Slici 5.24. Analiza modeliranih maksimalnih jakosti okcipitalnih strujnih izvora prikazana slikom 5.24 potvrđuje razlike između maksimalnih raspona magnetskog toka najranijih odgovora u svim razmatranim uvjetima (Slika 5.22). Dakle, za svaki od zadataka, nasumično usmjeravana i održavana prostorna vidna pažnja, vidljiv je učinak jačeg odgovora u slučaju s pažnjom u odnosu na slučaj bez pažnje. Odgovori su jači u slučaju nasumično usmjeravane prostorne vidne pažnje, što se najbolje vidi usporedbom prvog i trećeg, odnosno drugog i četvrtog stupca, međutim učinak pažnje je izraženiji u slučaju održavane prostorne vidne pažnje pošto je prosječna razlika maksimalne jakosti modeliranih strujnih dipola između slučajeva sa i bez pažnje veća u slučaju održavane u odnosu na nasumično usmjeravanu prostornu vidnu pažnju, što se vidi usporedbom petog i šestog stupca na Slici 5.24.



Slika 5.25: Prvi i drugi stupac predstavljaju usporedbu prosječnog vremena maksimalnog najranijeg odgovora za slučaj sa i bez pažnje, u slučaju nasumično usmjeravane prostorne vidne pažnje. Treći i četvrti stupac predstavljaju istu usporedbu, ali u slučaju održavane prostorne vidne pažnje.

Slika 5.25 sumira analizu latencija najranijih maksimalnih odgovora u svim razmatranim uvjetima. Analiza je u ovom slučaju jedinstvena pošto se vremena maksimalnog najranijeg odgovora gledajući modelirane strujne dipole u potpunosti poklapaju s uočenim na izoamplitudnim mapama. Vidimo da su i u slučaju nasumično usmjeravane, kao i u slučaju održavane prostorne vidne pažnje, vremena maksimalnog najranijeg odgovora nešto manja za slučaj s pažnjom u odnosu na slučaj bez pažnje, međutim razlike od prosječno 1.17 ms u slučaju nasumično usmjeravane, odnosno 0.86 ms u slučaju održavane prostorne vidne pažnje su premale da bi imali statistički signifikantan rezultat. Naime, mijenjanjem parametara u rješavanju inverznog problema možemo imati varijacije u dobivenom vremenu i do tri puta veće od dobivenih razlika. Dakle, nema učinka pažnje na vrijeme u kojem imamo maksimalni najraniji odgovor u okcipitalnom području, sudeći po našim mjerenjima.

6 Diskusija

Razmatrajući izravno izmjerene neuromagnetske odgovore dobili smo jače najranije odgovore u slučaju s pažnjom u odnosu na slučaj bez pažnje. Isti rezultat dobiva se i razmatranjem modeliranih strujnih dipola u okcipitalnom režnju: maksimalna aktivnost u najranijem odgovoru veća je u slučaju s pažnjom u odnosu na slučaj bez pažnje. Učinak se vidi na svim analiziranim ispitanicima i predstavlja najbitniji rezultat naše studije koji pokazuje da pažnja doista modulira, i to pojačava, aktivnost u primarnom vidnom korteksu V1 čak i kod najranijeg vidnog odgovora u intervalu od 55 ms do 100 ms, kojeg predstavlja MEG ekvivalent tzv. C1 EEG komponente. Radi se o rezultatu koji je u skladu s najnovijim EEG studijama poput Kellyja i suradnika [15] i, dosad jedinom, MEG studijom Poghosyana i suradnika [24]. Navedeni rezultat smo dobili u oba postavljena zadatka, nasumično i održavano orijentiranje prostorne vidne pažnje.

Postoji nekoliko razloga zašto studije prije Kellyja i suradnika [15] te Poghosyana i suradnika [24] nisu pokazale učinke tzv. *top-down* regulacije na V1 aktivnost kod ljudi na najranijim latencijama, a koji se prvenstveno odnose na izbor eksperimentalne paradigme. Eksperimentalna paradigma u našoj studiji bila je ekvivalentna Kellyjevoj studiji no, uz dodatno proširenje budući da smo uz nasumično proučavali i učinke održavanog usmjeravanja prostorne vidne pažnje i međusobno ih usporedili. Ranije studije selektivne prostorne vidne pažnje nisu koristile prethodno prezentirane male vidne usmjerivače, a njihova je analiza bila usmjerena na usporedbu odgovora na ciljne vidne podražaje prezentirane u određenom vidnom kvadrantu sa onima na koja pažnja nije zadaćom bila usmjerena.

Dodatno, uvjeti prezentacije podražaja obično nisu bili dovoljno dobro prilagođeni funkcionalnim karakteristikama V1. Podražaji su najčešće bili prezentirani na horizontalnom meridijanu u vidnom polju što nije idealna pozicija za dobivanje jasne C1 komponente kod svih ispitanika. Naime, lokacije podražaja blizu ili na horizontalnom meridijanu mapiraju na dijelove V1 koji su jako duboko u kalkarinoj fisuri dok se lokacije blizu vertikalnog meridijana mapiraju na dio V1 bliže površini fisure. Ako su se koristili periferni podražaji, najčešće su bili vrlo mali, aktivirajući odgovarajuće male dijelove V1 (retinotopija), što smanjuje vjerojatnost da se izmjeri dovoljno jaka električna i magnetska polja za velik broj različitih ispitanika. Također, podražaji koji su bili u zadacima su bili često preveliki za mala receptivna polja V1. U našoj studiji podražaji su prezentirani daleko od horizontalnog meridijana, u donjem desnom i gornjem lijevom dijelu vidnog polja. Podražaji su u našoj studiji, dakle, prezentirani dijagonalno, za razliku od simetričnog postavljanja u ranijim studijama. Također, pažljivo je izabrana veličina podražaja, da bi se moglo dobiti jasno izraženu C1 komponentu, odnosno njen MEG ekvivalent.

Također, razlike u parvocelularnim i magnocelularnim doprinosima C1 komponenti i njenom MEG ekvivalentu, kao što su demonstrirali Foxe i suradnici [9], često nisu bile uzete u obzir. Podražaji moraju biti pažljivo dizajnirani u smislu prostorne frekvencije, osvijetljenosti i kontrasta da bi se moglo adekvatno proučiti utjecaj *top-down* učinaka na rano vizualno procesiranje. Gabor podražaj, korišten u našem eksperimentu, je standardiziran podražaj specifične prostorne frekvencije i kontrasta, da bi se moglo jasno izmjeriti C1 komponentu, odnosno njen MEG ekvivalent.
Drugo, velika individualna varijabilnost vidnog korteksa, otkrivena prethodnim anatomskim [5] i funkcionalnim [8] studijama, često nije uzimana u obzir tijekom planiranja eksperimenta. Upravo je [15] jedna od rijetkih studija koja je analitično pristupila velikoj individualiziranosti primarnog vidnog korteksa. Naša MEG studija također ima individualiziran pristup i nema nikakvog usrednjavanja rezultata među ispitanicima.
Potencijalno bitna činjenica je i vrsta usmjeravanja. Naime, u prethodnim studijama poput Martineza i suradnika [19] korištena je kontinuirana, brza stimulacija (1-5 podražaja po sekundi), s prostornom vidnom pažnjom mijenjanom među dvije lokacije svakih 20-ak sekundi [19] ili pak usmjerenom na jednu lokaciju cijelu jednu minutu ili dulje kao u studiji Manguna i suradnika [18]. Ne postoje teorijski argumenti koji bi favorizirali bilo koji tip zadatka kao vjerojatniji da inducira modulaciju pažnjom čak i najranijih vidnih odgovora: postoje refraktorni učinci (poput IOR) u paradigmama s brzom stimulacijom, kao i *negative priming* učinci u paradigmi s nasumičnim usmjeravanjem, međutim ne zna se kako bi to trebalo utjecati na modulaciju pažnjom najranijeg odgovora. Navedeni fenomeni nemaju nikakav utjecaj na modulaciju kasnijh EEG komponenti P1 i N1, odnosno njihovih MEG ekvivalenata, a i dalje ne postoje teorijski argumenti zašto je tako. Utjecaj pažnje na C1 EEG komponentu u paradigmi s nasumičnim usmjeravanjem pažnje nije uopće testiran sve do studije Kellyja i suradnika [15].
Različitost vidnih podražaja bi mogla imati bitnu ulogu u usporedbi sa studijama Martineza i suradnika [19] i Noesselta i suradnika [21], koje nisu pokazale modulaciju C1 prostornom vidnom pažnjom. Kod tih studija zadatak je bio diskriminacija simbola u središtu vidnog podražaja, među ostalim distraktornim podražajima, od kojih su svi bili superponirani na pozadinski *checkerboard* uzorak. Dakle, dio vidnog podražaja odgovoran za evociranje jake C1 komponente nije dio podražaja bitan za izvršavanje samog zadatka. Za razliku od toga, uočavanje cijelog Gabor vidnog podražaja je nužno za zadaću u našoj eksperimentalnoj paradigmi i to bi mogao biti nužan uvjet detektabilnosti modulacije prostornom vidnom pažnjom najranije aktivnosti u primarnom vidnom korteksu. Da to nije i dovoljan uvjet pokazuju studije kod kojih C1 nije bio moduliran pažnjom tijekom prostorno usmjerenih zadataka diskriminacije veličine vidnih podražaja [18].
Alternativno objašnjenje može biti činjenica da je u našoj eksperimentalnoj paradigmi zadatak bio jednostavna detekcija uzorka, a ne kompleksna diskriminacija.

Također, problem nemogućnosti mjerenja jasne C1 komponente i njenog MEG ekvivalenta zbog korištenja niskokontrastnih vidnih podražaja je riješen korištenjem niskokontrastnog prstena superponiranog na visokokontrastni, uniformni Gabor podražaj. Uspješnost izvršavanja zadatka se tada svodi na jednostavnu diskriminaciju prisustva ili odsustva niskokontrastnog prstena, što uključuje izravnu translaciju od analize svojstava podražaja niske razine pa do konačne odluke o stiskanju gumba, ako je *target* podražaj uočen u dijelu vidnog polja na koji je pokazivao usmjerivač.

Studija Poghosyana i suradnika [24] je jedina dosad MEG studija koja je pokazala modulaciju pažnjom najranijeg vidnog odgovora. Analizu su vršili koristeći magnetsku tomografiju polja (*Magnetic Field Tomography-MFT*), čemu je slijedilo statističko parametarsko mapiranje (*Statistic Parametric Mapping-SPM*) ili modeliranje pomoću ekvivalentih strujnih dipola (*Equivalent Current Dipole-ECD*). Za ECD modeliranje dva pristupa su uzeta: prvi je bio vođen rezultatima MFT/SPM analize izvora, dok je u drugom napravljena ista procedura kao i ranije studije poput Martineza i suradnika [20], koje nisu pronašle modulaciju pažnjom najranijeg vidnog odgovora u V1. Radi se o studiji u kojoj se modelom ekvivalentnih strujnih dipola nije pokazala modulacija pažnjom najranijeg vidnog odgovora, dok se korištenjem modela distribuiranih dipola pokazalo da modulacija prostornom vidnom pažnjom postoji. Poghosyan i suradnici ističu da se najraniji učinak pažnje može uočiti ako se modelirani dipoli fiksiraju na lokacijama u V1 identificiranim pomoću MFT/SPM analize izvora. Kada se koristi nevođeni fit isti učinak se ne može primijetiti. Razlika između ovih dvaju pristupa modeliranju je dovoljno velika da učinkovito izbriše najraniju modulaciju pažnjom u V1. Važno je istaknuti da je njihova eksperimentalna paradigma bila dosta drukčija od naše: vidni podražaj su činili elipsoidni *checkerboard* uzorci, visokog kontrasta (80 posto) i lica s tri različite emocije, sreća, ljutnja i neutralna emocija. Vidni podražaj je trajao 350 ms, a interval između podražaja 600-1200 ms. Zadatak ispitanika je također bila reakcija na *target* podražaj, međutim ti vidni podražaji su i analizirani, za razliku od naše paradigme u kojoj su analizirani samo obični Gabor podražaji, iako je zadatak bio reakcija na *target* podražaje. Dosta veliko ograničenje Poghosyanove studije predstavlja i mali broj ispitanika.

Važno je istaknuti da naša analiza prostorno-vremenske lokalizacije evociranih odgovora na vidne podražaje, u oba zadatka, ne rezultira identičnim lokalizacijama. Razlike mogu dolaziti zbog mjernog šuma, ali i moguće blizine susjednih kortikalnih izvora, a detaljnu analizu kako rezolucija aktivnih neuromagnetskih izvora ovisi o pretpostavkama u modelu, stvarnim parametrima izvora poput lokacije, orijentacije i momenta te o pogreškama u mjerenju, proveli su Supek i suradnici [33]. Analizu smo vršili u intervalu 55 ms, kada nastaje C1 EEG komponenta, odnosno njen MEG ekvivalent, do 100 ms, pošto nas je zanimao isključivo najraniji neuromagnetski odgovor. Identificirali smo, ovisno o ispitaniku, dva do tri izvora, a zanimala nas je isključivo usporedba izvora u V1, slučajeva sa i bez pažnje. Napravili smo pret-

postavku koja je fiziološki i anatomski opravdana, a i dosadašnje empirijske studije je potvrđuju (Aine i suradnici [1]) da se učinak pažnje manifestira prvenstveno u modulaciji amplitude danog kortikalnog izvora, a ne u lokaciji izvora u mozgu te latenciji maksimalne aktivnosti najranijih odgovora. Pošto lokacija okcipitalnog izvora u slučaju sa i bez pažnje ne može biti egzaktno ista u pravilu smo o postojanju učinka pažnje zaključivali kada bi izvor u slučaju s pažnjom bio jači unatoč tome što se nalazi malo bliže površini glave od izvora u slučaju bez pažnje. Korištenje sfernog modela se pokazalo zadovoljavajuće za okcipitalni dio korteksa (sferniji dio glave) a veća odstupanja su evidentna samo u fronto-temporalnom dijelu, koji nam nije bio od interesa [11].
Analizirali smo samo odgovore dobivene od *non-target* podražaja, da bi se izbjegao moguć doprinos aktivnosti motornog korteksa modulaciji aktivnosti V1. Pažnja ispitanika morala je biti prisutna cijelo vrijeme, što je postignuto prethodno opisanom, adaptivnom eksperimentalnom paradigmom, a promatranjem isključivo *non-target* podražaja omogućili smo analizu pozadinske aktivnosti, čistog endogenog prikrivenog usmjeravanja prostorne vidne pažnje.

Postoje dvije grupe modela u vezi načina orijentiranja pažnje. Prva grupa modela smatra da je selekcija pažnje određena isključivo zahtjevima zadatka. Radi se o modelima isključivo endogenog orijentiranja pažnje koji predviđaju da je ciljna regija u vidnom polju prioritizirana mehanizmima pažnje prije samog vidnog podražaja (tzv. *top-down* mehanizmi) te stoga čak i najraniji podražajno evocirani odgovori mogu biti modulirani pažnjom. Druga grupa modela smatra da je selekcija pažnjom isključivo podražajno vođena, dakle da je pažnja orijentirana automatski prema fizikalno istaknutim podražajima, neovisno o namjerama ispitanika (tzv. *bottom-up* mehanizmi. Radi se o modelima isključivo egzogenog orijentiranja pažnje koji impliciraju da postavljen zadatak s pažnjom nema nikakav utjecaj na prvotni podražajno evocirani odgovor. Naši rezultati demonstriraju da ciljno orijentirana prostorna vidna pažnja modulira čak i najranije kortikalno vidno procesiranje i definitivno idu u prilog prvoj skupini modela prema kojima pažnja modulira aktivnost *top-down* mehanizmima. Naime, najraniji odgovor, čija se modulacija pažnjom pokazala našim eksperimentom, može nastati isključivo *top-down* mehanizmima regulacije, pošto se radi o prvom senzornom unosu, a ne o nekim eventualnim kasnijim senzornim unosima koji bi se pojavili na istoj lokaciji u vidnom polju na kojoj je bio i prvi senzorni unos i time egzogeno orijentirao prostornu vidnu pažnju na tu lokaciju u vidnom polju. Naši rezultati pak nisu izravno kontradiktorni s drugom skupinom modela, pošto se oni temelje uglavnom na mehanizmima pažnje koji reagiraju na određena svojstva objekata u prostoru, a mi smo proučavali prostornu vidnu pažnju.

Sve veći broj studija u zadnje vrijeme pokazuje učinke pažnje i učenja (više kognitivne funkcije) na C1 EEG komponentu, odnosno na njen MEG ekvivalent. Navedeno sugerira da je tradicionalni pogled na V1 kao rigidni modul koji samo procesurira

podražaje, presimplificiran i ako se uzmu u obzir određena svojstva V1, kao i velika individualna varijabilnost među ispitanicima, signifikantni učinci pažnje na najranije kortikalno vizualno procesiranje kod ljudi se mogu detektirati, a V1 dobiva ulogu adaptivnog i dinamičkog procesora, čija aktivnost biva modulirana *top-down* učincima čak i na najranijim latencijama kortikalnog vizualnog procesiranja [31].

Za razliku od bihevioralnih studija koje su pokazale da učinak pažnje ne ovisi o promjeni orijentacije usmjerivača, dakle da nema razlike između nasumičnog i održavanog usmjerivanja, naša MEG studija, analizom kortikalne neurodinamike, daje drukčiji rezultat. Naime, pokazali smo da u slučaju nasumičnog usmjeravanja nastaju jači vidni odgovori općenito, ali je učinak modulacije pažnjom najranijeg vidnog odgovora prostornom vidnom pažnjom jači u slučaju održavanog usmjeravanja u odnosu na nasumično usmjeravanje i u izmjerenim, ali i izračunatim okcipitalnim aktivnostima, što do sada nije bilo pokazano i predstavlja doprinos kojeg mogu dati samo metode neurodinamičkog oslikavanja kao što je MEG.
Pokazali smo također da nema utjecaja pažnje na vrijeme maksimuma aktivnosti najranijeg vidnog odgovora, baš kao što je pokazano u brojnim ranijim studijama, poput [15] i [24].

7 Zaključci

Analizirali smo dva zadatka: nasumično orijentiranje, u kojem je prethodno prezentirani mali vidni usmjerivač od mjerenja do mjerenja (*trial-by-trial cuing*) nasumično mijenjao orijentaciju, kao i zadatak u kojem je usmjerivač imao održavanu orijentaciju (*sustainded cuing*), a samim time je i prostorna vidna pažnja bila usmjerena nasumično na donji desni ili gornji lijevi dio vidnog polja, odnosno održavana tijekom cijelog eksperimenta samo prema donjem desnom dijelu vidnog polja. Napravili smo također i usporedbe među zadacima.

Zaključak 1: Endogena prikrivena prostorna vidna pažnja modulira aktivnost čak i najranijih vidnih odgovora, ispod 100 ms, tj. u intervalu 55 ms do 100 ms, kojeg predstavlja MEG ekvivalent C1 EEG komponente.

Zaključak 2: Prostorna vidna pažnja modulira aktivnost na način da su evocirani neuromagnetski odgovori jači u slučaju s pažnjom u odnosu na slučaj bez pažnje, što vrijedi za oba zadatka, nasumično i održavano orijentiranje prostorne vidne pažnje.

Zaključak 3: Iako su evocirani vidni odgovori jači u slučaju nasumičnog nego u slučaju održavanog orijentiranja prostorne vidne pažnje, učinak modulacije pažnjom je jači u slučaju održavanog orijentiranja u odnosu na nasumično orijentiranje, što predstavlja novi doprinos.

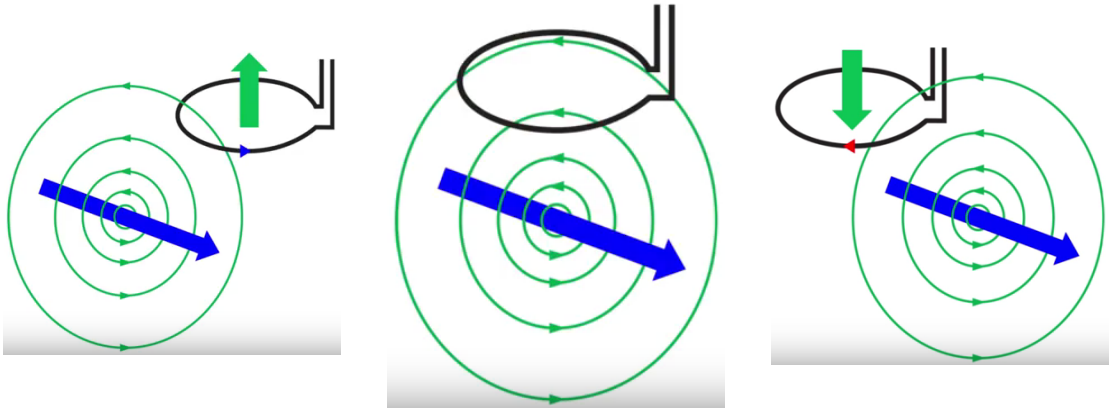
Zaključak 4: Naša MEG analiza nije pokazala učinak endogene prikrivene prostorne vidne pažnje na latencije maksimalnih najranijih odgovora. Dakle, prostorna vidna pažnja modulira aktivnost V1 na najranijim latencijama, ali nema utjecaj na latenciju pojavljivanja maksimuma najranije aktivnosti u V1.

Iako naši rezultati ukazuju na moguće učinke, broj ispitanika u ovoj studiji je premalen da bi imali statistički signifikantne rezultate pa su potrebna daljnja istraživanja.

Dodaci

Dodatak A Vrste i karakteristike senzora za mjerenje magnetskog polja

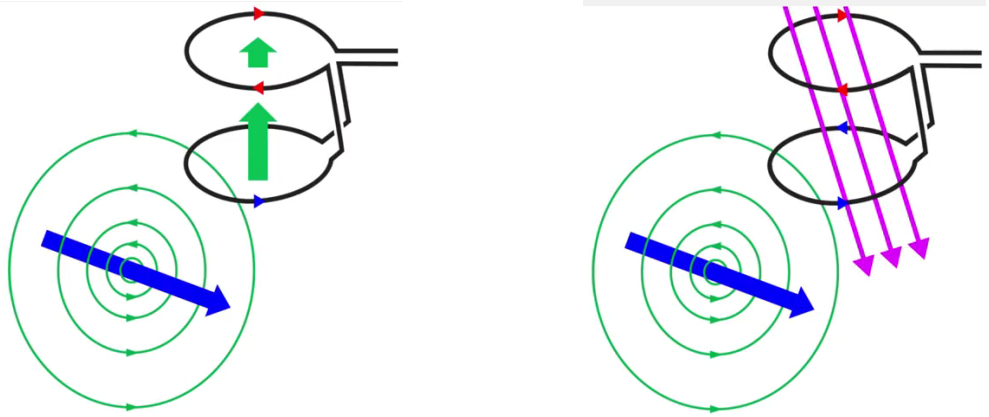
Prvi i najjednostavniji iz skupine senzora za magnetsko polje je **magnetometar**. Magnetometar se sastoji od jedne strujne petlje, koju možemo postaviti na razne pozicije u odnosu na izvor električne struje, samim time i magnetskog polja, kako je i prikazano na Slici A.26. Ako postavimo magnetometar, koji je zapravo velika petlja



Slika A.26: Različiti položaji magnetometra u odnosu na izvor električne struje, time i magnetskog polja. Plava strelica označava smjer električne struje, zelena strelica smjer magnetskog toka. Petlja je obojana crnom bojom, a zelene usmjerene kružnice predstavljaju magnetsko polje. Preuzeto iz [39].

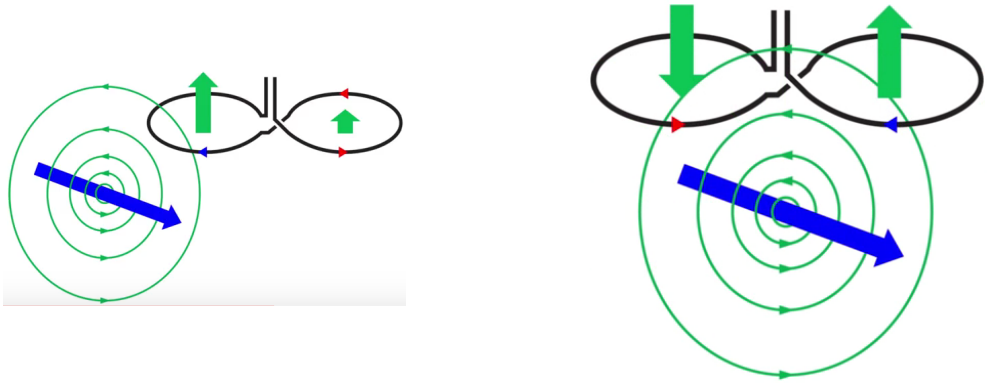
transformatora toka, nešto pomaknuto od osi okomite na smjer električne struje koja predstavlja izvor, magnetsko polje prolazi kroz magnetometar u smjeru prema gore. To magnetsko polje može zatim biti preuzeto od SQUID-a koji je vezan na transformator toka. Međutim, ako se strujna petlja pomakne točno iznad izvora ona će biti u istoj ravnini kao i magnetsko polje i neće biti nikakvog ukupnog magnetskog toka kroz magnetometar. Ako ga pomaknemo dalje prema lijevo, opet će postojati ukupni magnetski tok, samo ovog puta rezultiran magnetskim poljem orijentiranim prema dolje, kao što se vidi na lijevoj strani slike A.26. Dakle, osjetljivost raste kako se magnetometar udaljava od središta, do neke točke, kada počinje ponovno padati pošto magnetsko polje postaje preslabo.
Druga često korištena vrsta senzora su **aksijalni gradiometri**. Aksijalni gradiometar se sastoji od dvije petlje pozicionirane jedna iznad druge duž aksijalnog smjera u odnosu na glavu ispitanika. Udaljenost među petljama je najčešće $\approx$5 cm. Ključno je to što su petlje postavljene nasuprotno jedna drugoj i zbog toga se magnetski tokovi u donjoj i gornjoj petlji oduzimaju, a ne zbrajaju, čineći gradiometre osjetljivima

na razliku magnetskih tokova među petljama. U primjeru aksijalnog gradiometra,



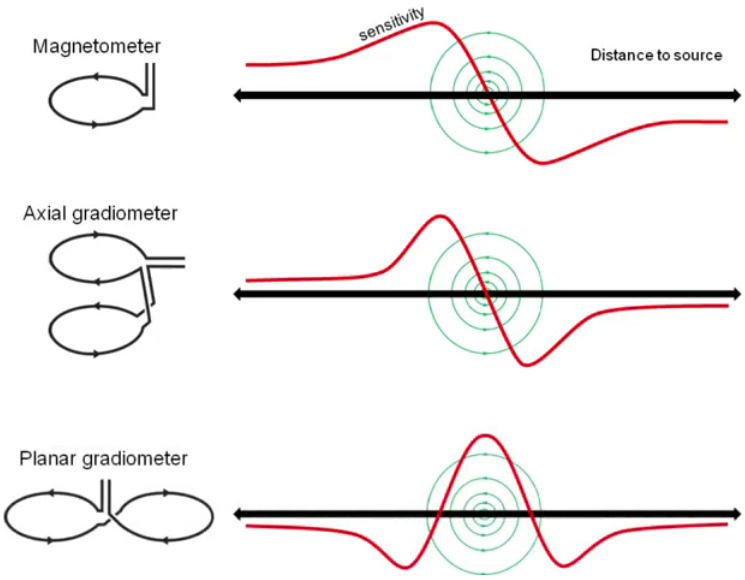
Slika A.27: (lijevo) Aksijalni gradiometar postavljen pomaknuto u odnosu na aksijalnu os, okomito na smjer izvora električne struje; (desno) Aksijalni gradiometar uz vanjski šum, predstavljen ružičastim strelicama, koji je u aproksimaciji dalekog izvora potpuno jednak u donjoj i gornjoj petlji. Preuzeto iz [39].

koji možemo vidjeti na Slici A.27 donja petlja će biti osjetljivija pošto se nalazi bliže mozgu koji je izvor magnetskog polja. Najveća prednost gradiometara općenito, pa tako i aksijalnog gradiometra je otpornost na izvanjski šum. Naime, kao što možemo vidjeti na desnoj strani slike A.27 izvor šuma je jako daleko i obje petlje osjećaju isto magnetsko polje koje je podrietlom šum. U slučaju magnetometra magnetsko polje šuma se samo dodaje na magnetsko polje podrijetlom od izvora u mozgu, međutim kod gradiometara mjerimo razliku među magnetskim poljima u svakoj od petlji, a svaka petlja osjeća približno isto polje, osjetljivost na vanjski šum je jako mala. Što se same osjetljivosti na magnetsko polje stvoreno od izvora u mozgu tiče, aksijalni gradiometar ima sličan profil osjetljivosti kao i magnetometar, samo je puno manje osjetljiv na vanjski šum.
Još jedna konfiguracija koja ima jednaku otpornost na vanjski šum je **planarni gradiometar**, a argumentacija za to je jednaka kao i kod aksijalnog gradiometra. Kao što možemo vidjeti na Slici A.28 kod planarnog gradiometra se petlje nalaze u istoj ravnini. Planarni gradiometar, unatoč istoj otpornosti na vanjski šum kao i aksijalni gradiometar, ima sasvim drukčiji profil osjetljivosti na magnetska polja nastala od izvora u mozgu. Kada je postavljen dalje od aksijalne osi planarni gradiometar hvata samo dio neuronske aktivnosti, pošto su magnetska polja koja hvata u istom smjeru u obje petlje i pritom se oduzimaju, zbog različite orijentiranoti petlji jedne u odnosu na drugu. Međutim, kada je pozicioniran iznad samog izvora on dobiva najveću osjetljivost. U primjeru na desnoj strani slike A.28 desna petlja hvata magnetsko polje orijentirano prema gore, a lijeva magnetsko polje orijentirano prema dolje. Razlika među poljima, odnosno tokovima, će tada zapravo biti zbrajanje i ukupna osjetljivost puno veća nego u slučaju lociranosti planarnog gradiomentra na nekoj udaljenosti od aksijalne osi.



Slika A.28: (lijevo) Planarni gradiometar postavljen pomaknuto u odnosu na aksijalnu os, okomito na smjer izvora električne struje; (desno) Planarni gradiometar postavljen točno iznad izvora u mozgu. Preuzeto iz [39].

Na Slici A.29 možemo vidjeti ovisnost osjetljivosti sve tri vrste senzora o udaljenosti od izvora. Dakle, magnetometrima je, kao i aksijalnim gradiometrima, osjetljivost

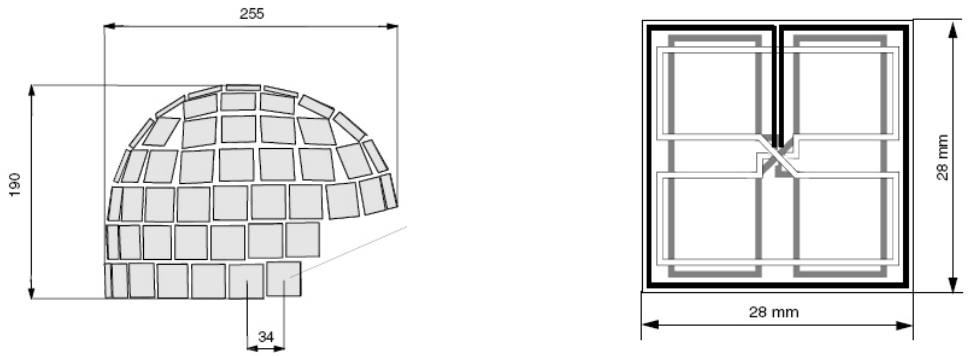


Slika A.29: Ovisnost osjetljivosti sve tri vrste senzora o udaljenosti od izvora. Preuzeto iz [39].

najveća kad su udaljeni od aksijalne osi okomite na sam izvor, međutim on ostaje osjetljiv na magnetska polja šuma i na većim udaljenostima. Aksijalni i planarni gradiometri sjajno reduciraju vanjski šum, a imaju sasvim različit profil osjetljivost na magnetska polja koja imaju podrijetlo u mozgu: aksijalni gradiometri su najosjetljiviji na određenoj udaljenosti od aksijalne osi okomite na izvor, dok planarni gradiometri imaju najveću osjetljivost točno iznad izvora.

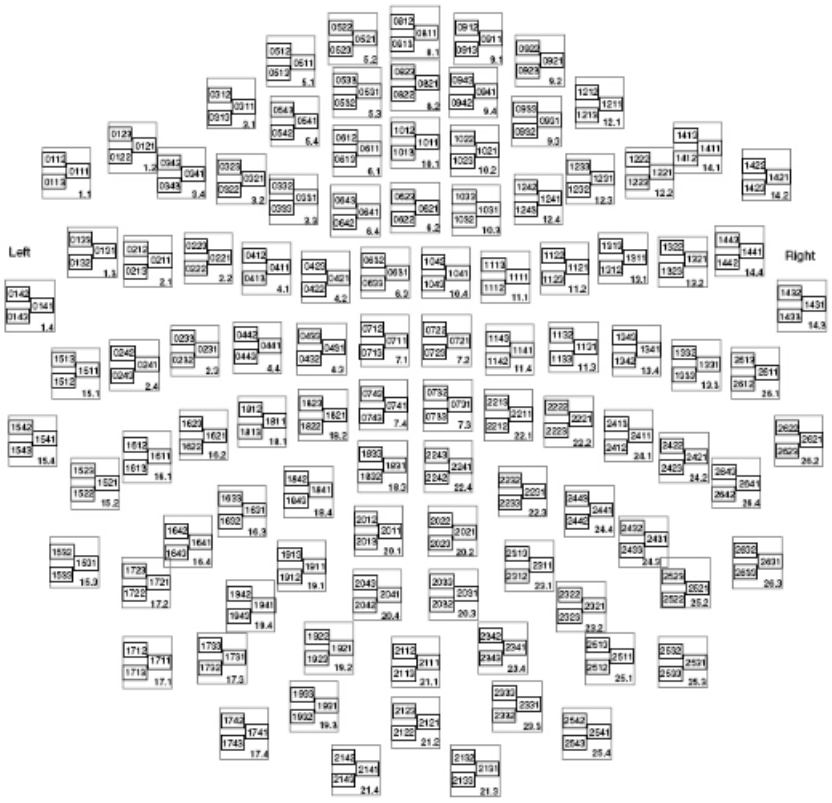
Dodatak B Detektorska mreža Elekta Neuromag VectorView Systema

Korišten je 306-kanalni MEG uređaj (*Elekta Neuromag Vectorview System Oy, Helsinki, Finland*). Naš *Vectorview* sistem je imao 102 magnetometra i 204 planarna gradiometra. Na svakoj od mjernih lokacija je postavljen jedan magnetometar i dva gradiometra. Prostorni položaji mjernih detektora (mreža detektora) prate oblik glave, a detektori su međusobno udaljeni 34.6 mm, što se vidi na Slici B.1(lijevo).
Magnetometri se sastoje od jednostruke zavojnice koja mjeri magnetski tok okomito na površinu. Planarni gradiometri se sastoje od konfiguracije zavojnica 'oblika osmice'. Mjereni signal je onda razlika između dvije petlje 'osmice', dakle prostorni gradijent. Na svakoj lokaciji su dva ortogonalna planarna gradiometra, što se vidi na Slici B.1(desno). Pokazano je da 3 senzora postavljena na ovakav način na jednu

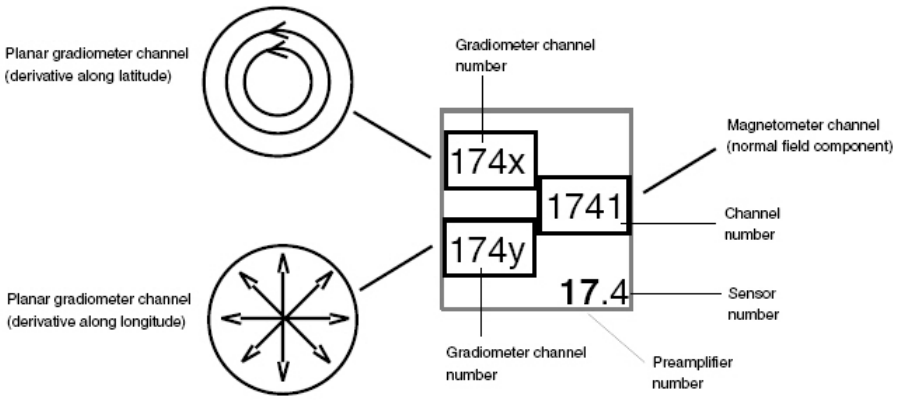


Slika B.1: (lijevo) Prostorni raspored detektora, (desno) Detektorska jedinica, koja se sastoji od jednog magnetometra i dva planarna gradiometra. Preuzeto iz [46].

lokaciju mjere neovisne informacije (vodeća polja, *leadfields* su različita) te je stoga ovakva konfiguracija efikasnija nego pozicioniranje 3 senzora istog tipa blizu jedan drugog (oni bi zapravo mjerili gotovo isti signal). Dakle, ovakva konfiguracija senzora nudi optimalnu kombinaciju za ukupni dani broj senzora. Na Slici B.2 se vide svi senzori u pogledu od gore. Na Slici A.3 možemo vidjeti objašnjenje konvencije imena svakog od senzora i što pojedini senzor mjeri [46].



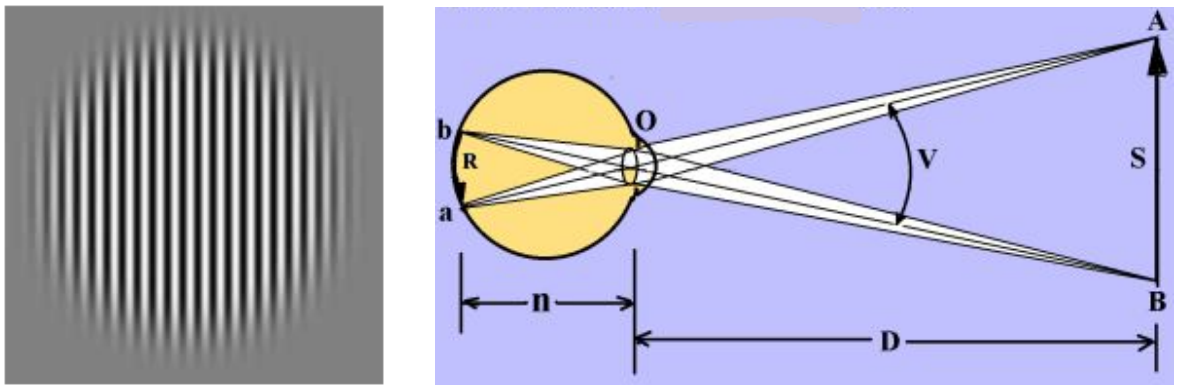
Slika B.2: Prostorni raspored detektora, pogled od gore. Preuzeto iz [46].



Slika B.3: Detektorska jedinica, koja se sastoji od jednog magnetometra i dva planarna gradiometra. Preuzeto iz [46].

Dodatak C Gabor podražaj

Gabor podražaj je sinusoidalna rešetka viđena kroz gausijanski prozor (matematički umnožak te dvije funkcije), kao što se vidi na lijevom panelu Slike C.4.



Slika C.4: (lijevo) Visokokontrastni Gabor podražaj srednje visoke prostorne frekvencije (6.25 perioda po stupnju vidnog kuta). Preuzeto iz [43]; (desno) Skica koja prikazuje vidni kut, označen s V. Dužina AB predstavlja veličinu objekta u vidnom polju, D udaljenost objekta od oka, a i b su točke na mrežnici na koje padaju središnje zrake koje dolaze od prostornih rubova objekta kroz središte očne leće, označene s O. n označava veličinu oka. Preuzeto iz [54].

Intenzitet svjetlosti varira od bijele boje (minimum sinusoidalne funkcije) preko raznih nijansi sive pa sve do crne boje (maksimum sinusoidalne funkcije). Kod Gabor podražaja nižeg kontrasta ta varijacija je manja, od svjetlije sive u minimumu sinusoidalne funkcije do tamnije sive koja odgovara maksimumu sinusoidalne funkcije. Kad ne bi bilo množenja sa gausijanom Gabor podražaj bi imao vrlo oštre rubove, na mjestima gdje se sinusoidalna funkcija susreće s pozadinom, a množenje s gausijanom omogućuje da se rubovi stope s pozadinom. Bitno svojstvo Gabor podražaja je prostorna frekvencija sinusoidalne funkcije, koja se obično izražava u periodima po stupnju vidnog kuta: broj ponavljanja sinusoidalne funkcije u jednom stupnju vidnog kuta. Vidni kut je određen veličinom objekta koje se promatra i udaljenošću od oka. Često se naziva i kutna veličina objekta. Vidni kut je veći što je veći omjer veličine objekta kojeg uočavamo u vidnom polju i udaljenosti objekta od oka, kao što se vidi na desnom panelu Slike C.4.
Vidni kut se računa po formuli

$$V = 2 \cdot \arctan\left(\frac{S}{2D}\right) \tag{C.1}$$

8 Literatura

[1] Aine, C.J., Supek, S., George, J.S. (1995). Temporal dynamics of visual-evoked neuromagnetic sources: effects of stimulus parameters and selective attention. *International Journal of Neuroscience, 80(1-4)* 79-104

[2] Aine, C.J., Supek, S., George, J.S., Ranken, D., Lewine, J., Sanders, J., Best, E., Tiee, W., Flynn, E.R., Wood, C.C. (1996). Retinotopic organization of human visual cortex: Departures from the classical model. *Cerebral Cortex, 6* 354-361

[3] Aine, C.J., Huang, M., Stephen, J., Christner, R. (2000). Multistart algorithms for MEG empirical data analysis reliably characterize locations and time courses of multiple sources. *NeuroImage, 12* 159–172

[4] Aine C.J., Supek S., Sanfratello L. i Stephen J.M. (2014). Selection of Stimulus Parameters for Visual MEG Studies of Sensation. Iz Supek, S., Aine, C.J., *Magnetoencephalography: From Signals to Dynamic Cortical Networks and Cognition* (767-799). Springer-Verlag Berlin Heidelberg

[5] Amunts, K., Malikovic, A., Mohlberg, H., Schormann, T., Zilles, K. (2000). Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space-where and how variable. *NeuroImage, 11(1)* 66-84

[6] Baillet, S., Mosher, J.C., Leahy, J.M. (2001). Electromagnetic brain mapping. *IEEE signal processing magazine* 1053-5888/01

[7] Bleistein, N., Cohen, J.K. (1977) Nonuniqueness in the inverse source problem in acoustics and electromagnetics. *Journal of Mathematical Physics, 18(2)* 194-201

[8] Dougherty, R.F., Koch, V.M., Brewer, A.A., Fischer, B., Modersitzki, J., Wandell, B.A. (2003). Visual field representations and locations of visual areas V1/2/3 in human visual cortex. *J. Vis. 3(10)* 586-598

[9] Foxe, J.J., Strugstad, E.C., Sehatpour, P., Molholm, S., Pasieka, W., Schroeder, C.E., McCourt, M.E. (2008) Parvocellular and magnocellular contributions to the initial generators of the visual evoked potential: high-density electrical mapping of the C1 component. *Brain topography 21(1)* 11-21

[10] Hallez, H., Vanrumste, B., Grech, R., Muscat, J., De Clercq, W., Vergult, A., D'Asseler, Y., Camilleri, K.P., Fabri, S.G., Van Huffel, S., Lemahieu, I. (2007). Review on solving the forward problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 4* 46

[11] Hamalainen, M., Sarvas, J. (1987). Feasibility of the homogeneous head model in the interpretation of neuromagnetic fields. *Phys. Med. Biol., 32(1)* 91-97

[12] Hamalainen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R.J., Knuutila, J., Lounasmaa, O.V. (1993). Magnetoencephalography: Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of modern physics, 65(2)* 413

[13] Heller, L., Volegov, P. (2014). Electric and Magnetic Fields of the Brain. Iz Supek, S., Aine, C.J. (2014), *Magnetoencephalography: From Signals to Dynamic Cortical Networks and Cognition* (73-105). Springer-Verlag Berlin Heidelberg

[14] Huang, M., Aine, C.J., Supek, S., Best, E., Ranken, D., Flynn, E.R. (1998). Multi-start downhill simplex method for spatio-temporal source localization in magnetoencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 108* 32–44

[15] Kelly, S.P., Gomez-Ramirez, M., Foxe, J.J. (2008). Spatial attention modulates initial afferent activity in human primary visual cortex. *Cerebral Cortex, 18* 2629-2636

[16] Khoe, W., Mitchell, J.F., Reynolds, J.H., Hillyard, S.A. (2005). Exogenous attentional selection of transparent superimposed surfaces modulates early event-related potentials. *Visual Research, 45* 3004-3014

[17] Lamme, V.A., Roelfsema, P.R., (2000). The distinct modes of vision offered by feedforward and recurrent processing. *Trends Neuroscience, 23* 571–579.

[18] Mangun, G.R., Hillyard, S.A., Luck, S.J. (1993). Electrocortical substrates of visual selective attention. Iz: Meyer, D., Kornblum, S., *Attention and performance XIV* (219-243). Cambridge (MA): MIT Press.

[19] Martinez, A., Anllo-Vento, L., Sereno, M.I., Frank, L.R., Buxton, R.B., Dubowitz, D.J., Wong, E.C., Hinrichs, H., Heinze, H.J., Hillyard, S.A. (1999). Involvement of striate and extrastriate visual cortical areas in spatial attention. *Nature Neuroscience, 2* 364-369

[20] Martinez, A., DiRusso, F., Anllo-Vento, L., Sereno, M.I., Buxton, R.B., Hillyard, S.A. (2001). Putting spatial attention on the map: timing and localization of stimulus selection processes in striate and extrastriate visual areas. *Vision Research, 41* 1437-1457

[21] Noesselt, T., Hillyard, S.A., Woldorff, M.G., Schoenfeld, A., Hagner, T., Jancke, L., Tempelmann, C., Hinrichs, H., Heinze, H.J. (2002). Delayed striate cortical activation during spatial attention. *Neuron, 35* 575-587

[22] Poghosyan, V., Shibata, T. i Ioannides, A.A. (2005). Effect of attention and arousal on early responses in striate cortex. *European Journal of Neuroscience, Vol. 22* 225–234

[23] Poghosyan, V., Ioannides, A.A. (2007). Precise mapping of early visual responses in space and time. *NeuroImage, 35* 759–770

[24] Poghosyan, V., Ioannides, A,A. (2008). Attention modulates earliest responses in the primary auditory and visual cortices. *Neuron, 58*, 802–813

[25] Proverbio, A.M., Del Zotto, M., Zani, A. (2010). Electrical neuroimaging evidence that spatial frequency-based selective attention affects V1 activity as early as 40-60 ms in humans. *BMC Neuroscience, 11* 59

[26] Ranken, D.M., Best, E.D., Stephen, J.M., Schmidt, D.M., George, J.S., Wood, C.C., Huang, M. (2002). MEG/EEG forward and inverse modeling using MRIVIEW. Iz: Nowak, H., Haueisen, J., Giebler, F., Huonker, R., *Biomag 2002. Proceedings of the 13th international conference on biomagnetism*(785–787). VDE Verlag, Berlin

[27] Ranken, D. (2014). MRIVIEW: A Software Package for the Analysis and Visualization of Brain Imaging Data. Iz Supek, S., Aine, C.J., *Magnetoencephalography: From Signals to Dynamic Cortical Networks and Cognition* (237-254). Springer-Verlag Berlin Heidelberg

[28] Ranken, D.M., Stephen, J.M., George, J.S. (2004). MUSIC seeded multi-dipole MEG modeling using the constrained start spatio-temporal modelling procedure. *Neurology and Clinical Neurophysiology, 30* 204-218

[29] Rauss, K., Pourtois, G., Vuilleumier, P., Schwartz, S. (2009). Attentional load modifies early activity in human primary visual cortex. *Human Brain Mapping, 30(5)* 1723-33

[30] Rauss, K., Pourtois, G., Vuilleumier, P., Schwartz, S. (2011). Effects of attentional load on early visual processing depend on stimulus timing. *Human Brain Mapping, 33(1)* 63-74

[31] Rauss, K., Pourtois, G., Vuilleumier, P. i Schwartz, S. (2011). Top-down effects on early visual processing in humans: A predictive coding framework. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 35* 1237-1253

[32] Spence, C., Mcdonald J. (2004). The cross-modal consequences of the exogenous spatial orienting of attention. Iz Calvert, G., Spence, C., Stein, B.E., *The handbook of multisensory processes*(3-25). MIT Press

[33] Supek, S., Aine, C.J. (1993). Simulation Studies of Multiple Dipole Neuromagnetic Source Localization: Model Order and Limits of Source Resolution. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 40*, 6

[34] Supek, S., Aine, C.J. (1997). Spatio-temporal modeling of neuromagnetic data: Multi-source location versus time-course estimation accuracy. *Human Brain Mapping, 5* 139–153

[35] Taulu, S., Kajola, M. (2005). Presentation of electromagnetic multichannel data: the signal space separation method. *Journal of Applied Physics, 97* 124905 1-10

[36] Taulu, S., Simola, J. (2006). Spatiotemporal signal space separation method for rejecting nearby interference in MEG measurements. *Physics in Medicine and Biology, 51(7)* 1759–1768

[37] Tootell, R.B.H., Hadjikhani, N., Hall, E.K., Marrett, S., Vanduffel, W., Vaughan, J.T., Dale, A.M. (1998). The retinotopy of visual spatial attention. *Neuron, 21* 1409–1422

[38] Ward, L. (2008). Attention. *Scholarpedia, Vol. 3, Issue. 10*, http://scholarpedia.org/article/Attention

[39] http://www.natmeg.se/

[40] https://en.wikipedia.org/wiki/Attention

[41] https://en.wikipedia.org/wiki/Membrane_potential

[42] https://en.wikipedia.org/wiki/Visual_system

[43] http://sites.sinauer.com/wolfe4e/wa03.03.html#

[44] http://www.uniklinikum-jena.de/neuro/en/Research/Biomag/Scanning+Facilities/MEG+I.html

[45] https://www.google.hr/search?q=Elekta+Vectorview+images&biw=1215&bih=668&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwi2ooP0nJTNAhXH1hoKHRcEDkQQsAQIGQ

[46] http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/meg/VectorviewDescription

[47] https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebral_cortex

[48] https://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential

[49] https://en.wikipedia.org/wiki/Postsynaptic_potential

[50] https://books.google.hr/books?id=zIXrJaxrKl0C&pg=PA1&lpg=PA1&dq=David+Cohen+first+MEG+measurements

[51] https://en.wikipedia.org/wiki/Nelder%E2%80%93Mead_method

[52] https://en.wikipedia.org/wiki/Neuroglia

[53] https://en.wikipedia.org/wiki/Visual_perception

[54] https://en.wikipedia.org/wiki/Visual_angle