

Identyfikacja stanu funkcjonalnego mózgu przy pomocy nowych metod analizy potencjałów wywołanych

Marek Wypych¹ i Andrzej Wróbel^{1,2}

¹Zakład Neurofizjologii, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, ul. Pasteura 3, 02-093 Warszawa; ²Wydział Psychologii, Szkoła Wyższa Psychologii Społecznej, ul. Chodakowska 19/31, 03-815 Warszawa

Summary

Due to high temporal resolution electrophysiological methods are most appropriate for studying functional mechanisms of the brain. Among them, recordings of field potentials (LFPs) from limited number of cells provide the best insight into the local information processing within the known neuronal circuitry. Synchronous changes of LFPs recorded at different levels of sensory processing in response to external stimuli are called evoked potentials (EP). In addition to sensory volley EPs contain additional information about the functional state of the tissue in given recording site and thus provide the possibility for studying brain dynamics. Thanks to progress in mathematical methods of signal analysis the sources of EPs can be calculated for different brain states, and therefore mechanisms of information processing underlying different behavior, understood. In this paper we describe two methods of classification of single EPs developed in our laboratory, which are based on principal component analysis (Musiał i in. 1998b) and wavelet analysis (Wypych i in. 2003). These methods can be used for online identification of brain states.

Key words: evoked potentials, classification, brain dynamics

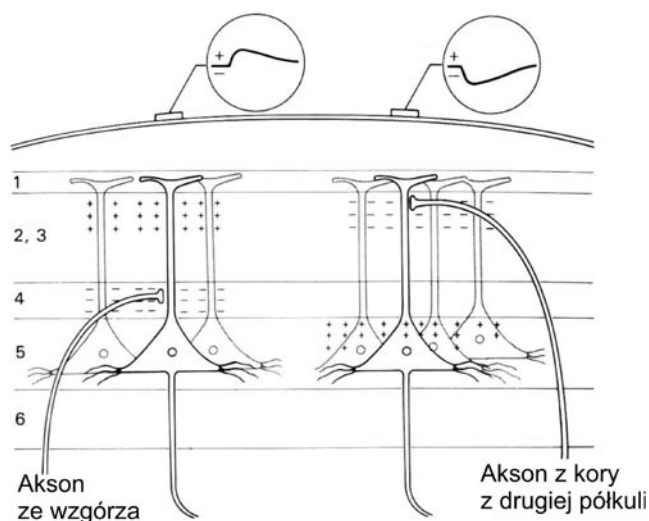
Procesy funkcjonalne mózgu, zarówno automatyczne jak i kognitywne odbywają się w stosunkowo krótkim czasie, rzędu dziesiątek do setek milisekund. Podstawową metodą umożliwiającą obrazowanie stanów funkcjonalnych mózgu w celach badawczych jak i diagnostycznych pozostaje więc, od stu przeszło lat, bezpośrednia rejestracja jego aktywności elektrycznej. Inne, pośrednie metody obrazowania (PET, fMRI), nie mają wystarczającej rozdzielczości czasowej (PET – minuty, fMRI – sekundy) aby śledzić dynamikę przetwarzania informacji w sieci neuronalnej mózgu. Trudności interpretacyjne ograniczające zrozumienie złożonych sygnałów elektrycznych zostały w ostatnich latach w dużej części pokonane dzięki rozwojowi matematycznych metod analizy i modelowania oraz udogodnieniom nowoczesnej aparatury rejestrującej. W tym artykule przedstawiamy kilka popularnych metod analizy sygnałów elektrofizjologicznych i wskazujemy możliwości ich zastosowania do funkcjonalnej analizy aktywności mózgu zwierząt, ze szczególnym uwzględnieniem techniki potencjałów wywołanych stosowanych w naszej pracowni.

Źródła elektrycznej aktywności mózgu i metody ich rejestracji

Zmiany potencjału rejestrowane technikami elektrofizjologicznymi w tkance mózgu są wynikiem otwierania się kanałów jonowych w błonach pobudzonych neuronów, co umożliwia przepływ jonów (prądu elektrycznego) i powoduje lokalne zmiany potencjału elektrycznego w danym obszarze mózgu. W zależności od oporności i wielkości elektrod rejestruje się przypływy prądu (poprzez związane z nimi zmiany potencjału) różnej wielkości: od powstających w wyniku otwarcia pojedynczych kanałów (technika łątkowa, ang. *patch clamp*), poprzez rejestracje postsynaptycznych i wolnych potencjałów wewnątrzkomórkowych, które pozwalają badać procesy integracyjne w pojedynczych neuronach, rejestracje zewnątrzkomórkowe szeregów potencjałów czynnościowych, rejestracje wolnych potencjałów polowych (ang. *local field potentials*, LFPs) powstających w wyniku uśredniania prądów postsynaptycznych licznej populacji komórek z wybranej struktury mózgu, aż do wykorzystywanych w praktyce kli-

nicznej pomiarów z powierzchni kory (elektrokortikogram, ECoG) lub skóry czaszki (elektroencefalogram, EEG), gdzie rejestruje się średnią aktywność komórek z dużych pól korowych.

Elektroencefalografia jest najpopularniejszym badaniem aktywności kory mózgu. Metoda ta jest stosunkowo tania i całkowicie nieinwazyjna (rejestrujące elektrody przyklepione są do skóry czaszki), ma jednak słabą rozdzielczość przestrzenną, a rejestrowane zmiany potencjału są zniekształcane przez warstwy płynu mózgowo-rdzeniowego, kości i skóry. Dlatego czasem (także w badaniach ludzi) wykonuje się trepanacje czaszki i rejestruje zmiany potencjału elektrodami umieszczonymi na oponie twardej, lub bezpośrednio na powierzchni kory (ECoG). Interpretacja EEG i ECoG jest trudna. Komórki piramidalne wewnętrznych warstw kory mózgowej sięgają dendrytami apikalnymi aż do warstwy powierzchniowej, gdzie kontaktują się z aferentami (aksonami) doprowadzającymi pobudzenie z innych okolic kory. Aktywacja synaptyczna apikalnych dendrytów komórek piramidalnych powoduje wpływ jonów dodatnich i względny spadek potencjału w przestrzeni międzykomórkowej wokół nich (tzw. zlew prądu, Ryc. 1). Ta zmiana potencjału wywołuje przepływ jonów w niskooporowej przestrzeni międzykomórkowej wytwarzając względne źródło prądu w pobliżu ciał komórkowych i powstanie dipola elektrycznego z ujemnym potencjałem przy powierzchni kory, który jest rejestrowany przez elektrodę. W przypadku pobudzenia neuronów przez aferenty przychodzące ze



Ryc. 1. Znak potencjału zbiorczego rejestrowanego przez elektrody naczaszkowe zależy od głębokości, na której powstaje pobudzenie postsynaptyczne.

wzgórza wytwarza się lokalny spadek potencjału (zlew) w środkowych warstwach kory, a względne źródło przy powierzchni jest rejestrowane jako wzrost potencjału (Ryc. 1). Odwrotnie, zsynchronizowane hamowanie wyższych lub niższych warstw zostanie zarejestrowane odpowiednio jako wzrost lub spadek potencjału. Tak więc, obserwując w sygnale wzrost potencjału nie możemy jednoznacznie stwierdzić, czy jest on wynikiem pobudzenia neuropilu niższych warstw, czy hamowania w wyższych.

Znacznie wyższą rozdzielczość przestrzenną ma badanie wolnych potencjałów polowych przy pomocy elektrod (o oporności rzędu kilkuset k Ω) umieszczonych bezpośrednio w tkance mózgu. Tak rejestrowany sygnał (LFP), jest wypadkową aktywności postsynaptycznej wszystkich komórek znajdujących się w pobliżu czubka elektrody. W zależności od rodzaju aktywnych synaps – pobudzeniowych lub hamujących, lokalna elektroda rejestruje odpowiednio spadek lub wzrost zbiorczego potencjału zewnątrzkomórkowego.

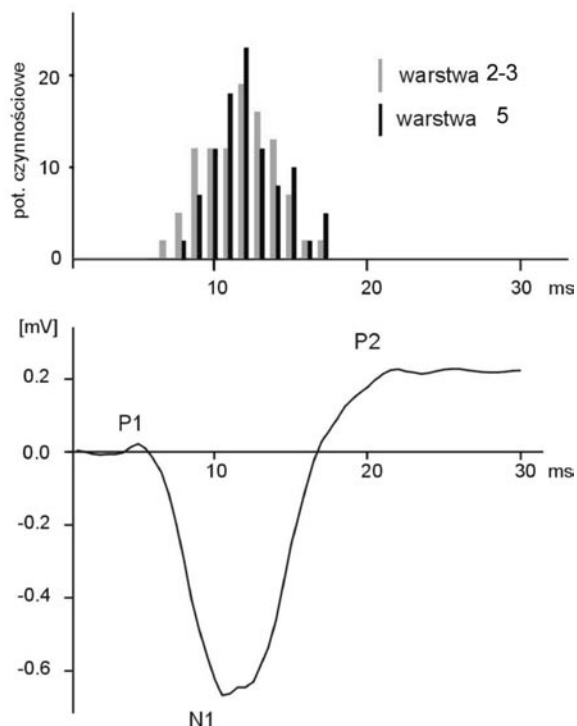
W celu badania układów zmysłowych stosuje się technikę potencjałów wywołanych (ang. *evoked potential*, EP). Sygnały te reprezentują synchroniczną zmianę potencjału polowego „wywołaną” prezentacją bodźca zmysłowego (np. poruszeniem wibrysy, zapaleniem płamki świetlnej, emisją dźwięku itp.), a ich krótkolatencyjne składowe są rejestrowane w strukturach zajmujących się przetwarzaniem informacji danej modalności. EP reprezentują średnią aktywność grupy blisko położonych, a więc również podobnych funkcjonalnie, komórek, co pozwala na określenie stanu ich wzbudzenia w chwili zadziałania bodźca. Potencjały wywołane pozwalają więc na próbkowanie aktywności tkanki mózgowej w trakcie doświadczenia co umożliwi określenie dynamiki aktywności sieci neuronalnej w miejscu rejestracji, w zmieniających się sytuacjach behawioralnych (Musiał i.in. 1998a, Quiroga i van Luijtelaa 2002, Wróbel i in.1998, Wypych i in. 2003). Podejście takie zgodne jest z najnowszymi hipotezami sugerującymi, że przetwarzanie informacji zmysłowej odbywa się jednocześnie w dużych obszarach kory mózgu związanych aktywną siecią połączeń poziomych (Arieli 2004, Nunez 2000, Roland 2002, Wróbel 2000).

Podstawową zaletą rejestracji potencjałów polowych (LFP, EP) w stosunku do metody rejestracji aktywności z pojedynczych komórek jest więc możliwość badania dynamiki lokalnego stanu sieci komórek mózgu w trakcie zachowania się zwierzęcia, gdyż nie wymaga ona wielokrotnego powtarzania bodźca w celu uzyska-

nia uśrednionej w czasie odpowiedzi. Zważywszy, że ustalenie „typowej” reakcji komórki wymaga również uśredniania w populacji neuronalnej i, często, wielu zwierząt, traci się możliwość analizy specyficznych połączeń funkcjonujących w unikatowej sieci określonego mózgu. Tymczasem, informację o stanie wzbudzenia grupy neuronów w chwili podania bodźca niesie również pojedynczy EP (Creutzfeldt i in. 1966, Eckhorn i Obermueller 1993), o ile tylko potrafimy zanalizować jego komponenty składowe (Ryc. 2).

Wybrane metody analizy potencjałów wywołanych

Informacja o bodźcu, po dotarciu do rejestrowanej grupy komórek, nakłada się na ich aktualny stan wzbudzenia przez co kolejne bodźce zmysłowe wywołują EP o różnym kształcie. W klasycznych metodach interpretacji zmienność tę rozumiano jako szum i analizie poddawano amplitudy fal składowych z uśrednionych EP, tracąc tym samym możliwość badania zmian aktywności mózgu w czasie.



Ryc. 2. Na potencjał wywołany rejestrowanego w korze baryłkowej szczura składają się aktywności postsynaptyczne nad- (warsty 2-3) i podziarnistych (warstwa 5-6) komórek piramidalnych. Kształt EP koreluje z histogramami potencjałów czynnościowych po bodźcu. Aktywność czynnościowa komórek w warstwach 2-3 jest nieco wcześniejsza niż komórek w warstwie 5 (na podstawie Shimegi i in. 1999, Wróbel i in. 1998).

W ostatnich latach powstało wiele nowoczesnych metod analizy sygnałów, które pozwalają wnioskować o dynamice działania układów zmysłowych na podstawie zmienności pojedynczych EP (np. Kublik 2000, Quiroga i van Luijtelea 2002, Wypych i in. 2003). Najprostszym sposobem jest mierzenie amplitudy głównej fali kolejnych potencjałów wywołanych (np. Castro-Alamancos i Connors 1996, Musiał i in. 1998a). Podejście takie zaniedbuje jednak większość informacji zawartej w przebiegu sygnału i jest mało odporne na szum. Większość z nowych metod analizy bazuje na znalezieniu podstawowych składowych (parametrów) w serii kolejnych EP i ich określeniu w pojedynczych rejestracjach. Z tego powodu współczesne metody analizy sygnałów starają się przedstawić przebiegi EP w postaci sumy określonych funkcji, które mogą być zadane arbitralnie lub być określone specjalnie dla badanych danych (np. Bartnik i in. 1992, Boratyn i in. 2002, Musiał i in. 1998b, Wypych i in. 2003). Analitycznie, metody te polegają na dopasowaniu współczynników badanego przebiegu w bazie odpowiednich funkcji. W kolejnych krokach metody te analizują wielkość wkładu tych funkcji do pojedynczych sygnałów.

Pierwszą metodą stosowaną do analizy całego przebiegu EP, była analiza składowych głównych (ang. *principal component analysis*, PCA), w której sygnały przedstawia się w postaci sumy głównych funkcji składowych znalezionych specjalnie dla posiadanego zestawu sygnałów (Musiał i in. 1998b). Założeniem PCA jest wyjaśnienie zmienności badanych EP przez względne zmiany ich kilku głównych składowych, które można interpretować jako, "wkłady" od niezależnych generatorów rejestrowanego sygnału. W ostatnich latach sygnały EP przedstawia się często przy pomocy specjalnie opracowanych baz gotowych funkcji. Ze względu na wiele swych matematycznych i praktycznych zalet, najlepiej sprawdzają się tzw. bazy falkowe (ang. *wavelets*), które z powodzeniem były wykorzystywane także do analizy pojedynczych EP (np. Bartnik i in. 1992, Quiroga i van Luijtelea 2002, Wypych i in. 2003). Poniżej przedstawiamy bardziej szczegółowy opis zastosowania obu metod.

Identyfikacja stanu funkcjonalnego kory czuciowej szczura poprzez klasyfikację potencjałów wywołanych poruszeniem wibrysy

Szczególnym problemem w analizie potencjałów wywołanych jest ich klasyfikacja, która na podstawie

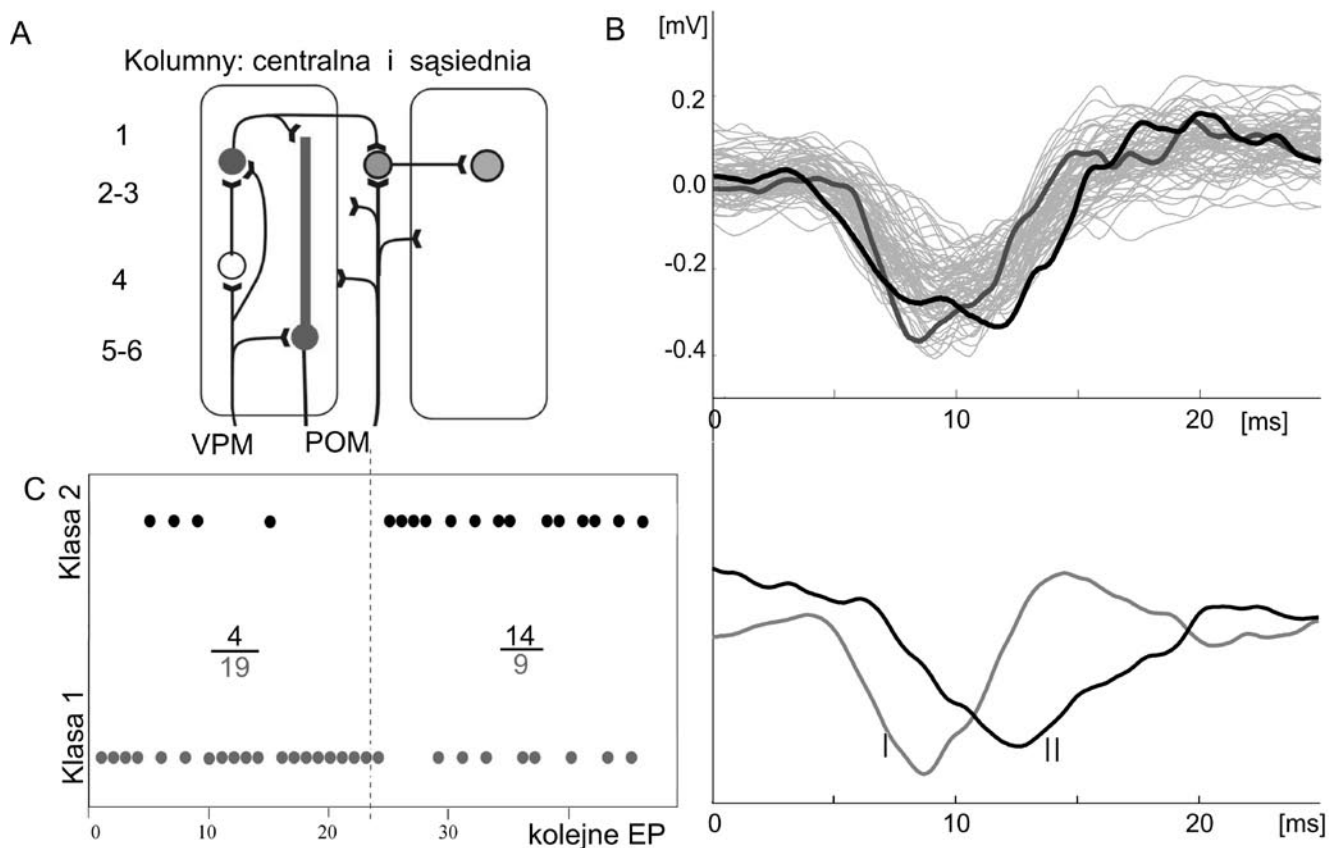
różnych przebiegów sygnału pozwala wnioskować, że były one wywołane w różnych stanach aktywności mózgu. W naszym laboratorium staramy się zrozumieć mechanizmy bramkujące w zmysłowych układach korowo-wzgorzowych, które mogą być odpowiedzialne za zmiany aktywności kory (habitacja, wzbudzenie, uwaga). W tym celu rejestrujemy potencjały wywołane w korze baryłkowej szczura poruszeniem wibrisy po długotrwałej habituacji tego bodźca, oraz w sytuacji aktywacji kory wywołanej dodatkowym wzmocnieniem awersyjnym (lekki szok elektryczny podawany na ucho zwierzęcia).

W pierwszych doświadczeniach pokazaliśmy, że amplituda głównej fali postsynaptycznej (N1, Ryc. 2), istotnie wzrastała po wzbudzeniu kory (Musiał i in. 1998a) oraz, że częstość występowania potencjałów

o niskiej i wysokiej amplitudzie zależała od kontekstu – w okresie kontrolnym (po habituacji i bez dodatkowego bodźca) dominowały niskoamplitudowe EP, a w okresie, w którym stymulacja wibrisy była kojarzona z bodźcem awersyjnym, potencjały o dużej amplitudzie fali N1 (Wróbel i in 1998).

Analiza składowych głównych (PCA)

Zastosowanie PCA do analizy EP rejestrowanych z kory baryłkowej szczura pozwoliło wyróżnić dwie główne składowe tych sygnałów, których zmienność tłumaczy 90% całej wariancji EP u uśpionych szczurów i ponad 70% u aktywnych (Musiał i in. 1998b, Ryc. 3 B). Późniejsze doświadczenia z chłodzeniem powierzchni kory pozwoliły zidentyfikować pierwszą składową jako wynik aktywności nadziarnistych ko-



Ryc. 3. (A). Model połączeń w pierwszorzędowej korze czuciowej. Pobudzenie ze wzgórza trafia przez komórki ziarniste warstwy 4 do komórek piramidalnych w warstwach 2-3, natomiast do komórek piramidalnych w warstwach 5-6 pobudzenie dociera zarówno bezpośrednio ze wzgórza jak i pośrednio z komórek nadziarnistych. Dlatego maksimum składowej z warstwy podziarnistej jest późniejsze, niż z nadziarnistej. (B) Górny wykres przedstawia zbiór EP zarejestrowanych z kory baryłkowej nieuśpionego szczura. Dolny przedstawia dwie główne składowe wyodrębnione metodą PCA. Wśród EP na górnym wykresie można zauważyć takie, w których kształcie wyraźnie przeważa składowa główna I lub II (np. pogrubione, odpowiednio szary i czarny). (C) Klasyfikacja EP na podstawie kształtu fali N1 (na podstawie Wróbel i in. 1998). W okresie kontrolnym przeważają EP klasy 1, a w okresie z pobudzeniem awersyjnym, EP klasy 2.

mórek piramidalnych (która zniknęła pręcej w wyniku inaktywacji kory), a drugą składową przyporządkować komórkom podziarnistym (Ryc. 3; Kublik i in. 2001). Ta identyfikacja pozwoliła zaklasyfikować większość z pojedynczych EP, rejestrowanych w czasie całego okresu doświadczenia, do jednej z dwu klas, z których pierwsza była zdominowana przez wcześniejszą komponentę (I), a druga przez późniejszą komponentę II (Ryc. 3 C, Kublik 2004, Wróbel i in. 1998). Potencjały pierwszej klasy występowały znacznie częściej w okresie habituacji, a potencjały drugiej klasy pojawiały się natychmiast po zastosowaniu bodźca awersyjnego i dominowały w okresie wzbudzenia kory. Wyniki te pozwoliły na przedstawienie funkcjonalnego modelu rozprzestrzeniania się informacji zmysłowej o bodźcu, we wzbudzonej korze baryłkowej (czyli po dyshabituacji, Kublik 2004, Wróbel i in. 1998).

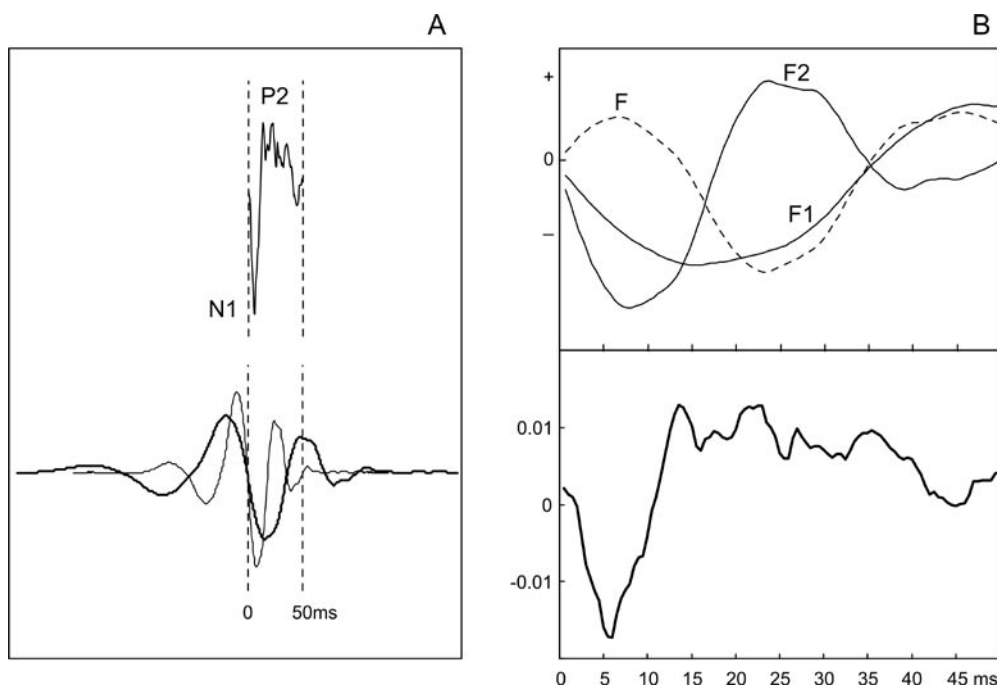
Analiza falkowa

W poszukiwaniu lepszych metod klasyfikacji potencjałów wywołanych wzbudzanych w różnych stanach tkanki mózgu zainteresowaliśmy się metodą falkową. Z jej pomocą postanowiliśmy znaleźć funkcję której iloczyn skalarny (czyli nieznormalizowana korelacja) z przebiegiem EP da liczbę charakteryzującą każdy za-

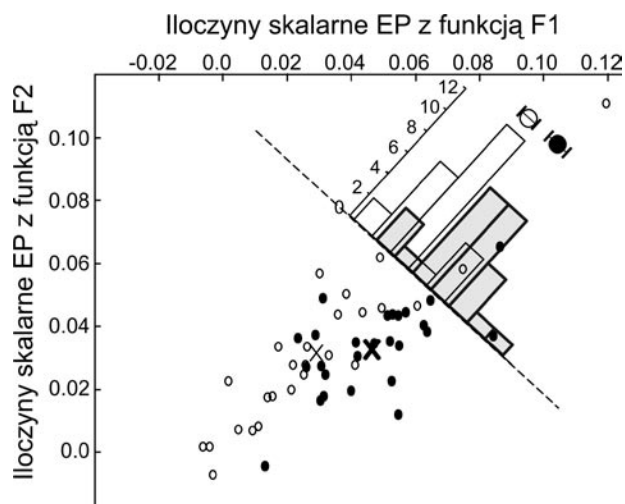
rejestrowany sygnał. W przypadku występowania różnych klas EP, liczby te mogą być potem rozdzielone na grupy standardowymi metodami. Do analizy użyto danych doświadczalnych z różnych zwierząt, rejestrowanych różnymi (mono- lub bipolarnymi) elektrodami, umieszczonymi na różnych głębokościach kory. Z tego powodu rejestracje z różnych zwierząt różniły się (Ryc. 6 A-B) i dlatego postanowiliśmy dla danych z każdego szczura znaleźć oddzielną funkcję (Wypych i in. 2003).

Baza falkowa, to zbiór funkcji zbudowanych na podstawie jednej wybranej funkcji poprzez jej ściskanie i przesuwanie (w osi czasu). Funkcja, która pozwala na zbudowanie bazy falkowej musi spełniać odpowiednie warunki (np. aby wszystkie funkcje w utworzonej bazie były nieskorelowane). W analizie sygnałów zastosowanie znajduje wiele baz falkowych z różnych rodzin. W naszej pracy użyliśmy falki Daubechies D5 (Daubechies 1992) ponieważ wcześniejsze prace dowiodły, że jej użycie do przetwarzania sygnałów biomedycznych zapewnia zachowanie zasadniczej informacji sygnałów wejściowych (np. Szczuka i Wojdyła 2001). Wykresy przykładowych falek tej bazy przedstawia Ryc. 4 A.

Wyznaczanie współczynników falkowych polega na liczeniu iloczynów skalarnych sygnałów z kolejnymi funkcjami z bazy falkowej (kolejne przesunięcia na ko-



Ryc. 4. (A) Metoda falkowa opiera się na liczeniu iloczynów skalarnych (rzutów) EP (powyżej, widoczne charakterystyczne fale N1 i P2) z przesuwanymi / ściskanymi falkami D5 (dwie przykładowe pokazane niżej). (B) Górny wykres: fragmenty falki D5 (zawierające się w oknie na Ryc. 4 A), które zostały wybrane jako „najważniejsze” funkcje F1 i F2. Pokazana jest także docelowa funkcja F (linia przerywana). Dolny wykres przedstawia przykładowy pojedynczy EP w tej samej skali czasowej.



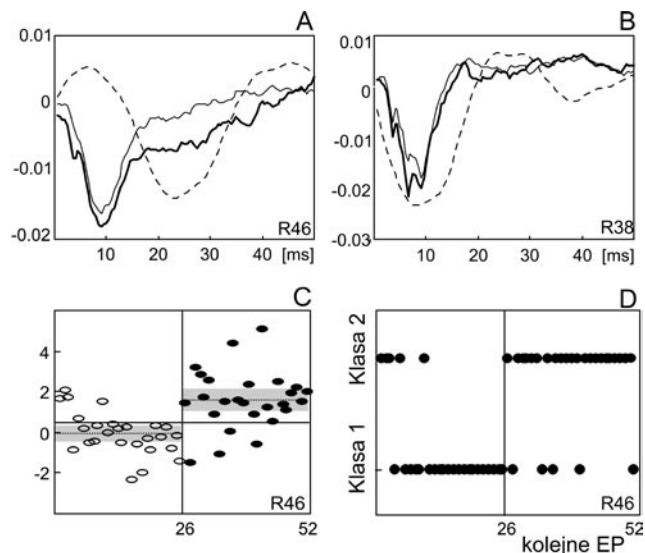
Ryc. 5. Dwuwymiarowa reprezentacja, w której każdy EP opisany jest przez wartości rzutów na funkcje $F1$ (oś pozioma) i $F2$ (oś pionowa). Punkty odpowiadające EP zarejestrowanym w okresie kontrolnym pokazano jako puste kółeczka, a odpowiadające okresowi z dodatkowym bodźcem awersyjnym jako wypełnione. Krzyżyki, cienki i pogrubiony, oznaczają średnie odpowiednio z obu okresów. Linia przerywana wskazuje optymalną oś rzutowania F znalezionej algorytmem Fishera. Ukośny histogram ukazuje rzuty obu grup (puste i wypełnione słupki) na oś F . Większe kółeczka (z odchyleniami $2 \times \text{SEM}$) wskazują rzuty na oś F średnich wartości z obu grup.

lejszych poziomach ściśnięcia). Iloczyn skalarny funkcji z sygnałem daje liczbę charakteryzującą podobieństwo tej funkcji do badanego sygnału (jedyna różnica między iloczynem skalarnym a korelacją polega na tym, że korelacja nie zależy od amplitudy sygnału). W naszej analizie wprowadziliśmy modyfikację w stosunku do standardowych metod falkowych, rozciągając podstawową funkcję tak, że była dużo dłuższa niż analizowane sygnały i licząc iloczyny skalarny sygnałów także z jej fragmentami (Ryc. 4 A). Ta modyfikacja pozwoliła otrzymać gamę współczynników falkowych odnoszących się również do niskich częstotliwości (w metodach standardowych niskoczęstotliwościowe falki zastępuje się tzw. funkcjami skalującymi).

Typowym krokiem w analizie falkowej jest redukcja ilości współczynników. W naszej analizie każdy sygnał reprezentowany był przez 158 współczynników odpowiadających 158 użytym falkom (kolejnym przesunięciom użytej funkcji na sześciu poziomach ściśnięcia). Dla łatwiejszej klasyfikacji danych doświadczalnych, spośród użytych funkcji falkowych postanowiliśmy zostawić tylko dwie (nazwane $F1$ i $F2$, Ryc. 4 B, górna część), które dawały największe wartości bezwzględne iloczynów skalarnych (współczynników) z większością EP. Oczekiwaliśmy, że takie funkcje okażą się

najbardziej wrażliwe na spodziewane różnice między EP zarejestrowanymi w obu stanach wzbudzenia kory. W wyniku tej redukcji każdy EP był charakteryzowany tylko przez dwa parametry. EP zarejestrowane z danego zwierzęcia można więc było przedstawić jako punkty na płaszczyźnie $F1/F2$ (Ryc. 5). Taka dwuwymiarowa reprezentacja dla każdego szczura, pozwoliła znaleźć kierunek osi optymalnie różnicującej EP otrzymane w okresie habituacji i po wprowadzeniu wzmocnienia awersyjnego. Oś tą wyznaczyliśmy z pomocą analizy dyskryminacyjnej Fishera (Dillon i Goldstein 1984).

Rzutowanie punktów reprezentujących każdy EP na tę oś pozwoliło z kolei uzyskać nowy parametr charakteryzujący każdy EP pojedynczą liczbą f . To rzutowanie jest równoważne liczeniu iloczynów skalarnych kolejnych EP z nową funkcją F otrzymaną jako sumę funkcji $F1$ i $F2$ ze współczynnikami zależnymi od nachylenia otrzymanej osi w płaszczyźnie $F1/F2$ (oś tą możemy zapisać równaniem prostej: $F = A F1 + B F2$, a szukana funkcja F jest sumą funkcji $F1$ i $F2$ z tymi samymi współczynnikami A i B ; por. Ryc. 4 B, część górna). Parametry f , każdy odpowiadający jednemu EP, zostały ostatecznie rozdzielone progiem na dwie klasy tak, aby w grupie z pobudzeniem było jak najmniej po-



Ryc. 6. (A,B) Średnie EP z okresów kontrolnego (habituacja, cienka linia) i z pobudzeniem awersyjnym (pogrubiona linia) ze szczurów R46 i R38, oraz obliczone funkcje F (linia przerywana). (C) Ostateczna parametryzacja kolejnych EP otrzymana metodą falkową. (Puste kółeczka = EP z okresu kontrolnego, czarne kółeczka = EP z okresu z pobudzeniem). Ciągła linia pozioma wskazuje próg podziału na klasy. Średnie wartości każdej z grup zaznaczono liniami kropkowanymi z tunelami szerokości 4SEM (szary). (D) Podział kolejnych rejestrowanych w czasie doświadczenia EP na klasy. C i D wzięto ze szczura R46.

tencjałów klasy 1, a w grupie kontrolnej, potencjałów klasy 2 (Ryc. 6 C,D). Stosując metodę falkową uzyskaliśmy podobne wyniki jak w metodzie PCA dzięki czemu uzyskaliśmy niezależne potwierdzenie wniosku, że wprowadzenie bodźca awersyjnego zmienia charakter otrzymywanych potencjałów wywołanych na tle ogólnego pobudzenia kory. W oddzielnym teście pokazaliśmy, że metoda falkowa jest wyjątkowo odporna na szum gaussowski (Wypych i in. 2003).

Kierunek na przyszłość – klasyfikacja potencjałów wywołanych w czasie eksperymentu

Ponieważ kształt potencjałów wywołanych okazał się dobrze skorelowany z różnymi stanami wzbudzenia neuropilu w miejscu rejestracji można używać go jako wskaźnika aktualnego stanu funkcjonalnego sieci neuronalnej w danej strukturze. Po znalezieniu klas potencjałów wywołanych odpowiadających różnym stanom funkcjonalnym we wstępnej fazie doświadczenia można stosować je do oceniania nowo rejestrowanych sygnałów. Klasyfikacje przedstawione w tej pracy są stosunkowo proste obliczeniowo i można stosować je *on-line*. Monitorowanie stanu pobudzenia badanej struktury w czasie doświadczenia pozwala uzyskać natychmiastową informację zwrotną o wpływie zastosowanych procedur behawioralnych oraz otwiera możliwość prowadzenia nowego rodzaju doświadczeń, w których kolejne kroki będą zależne od aktualnego stanu mózgu.

Bibliografia

- Arieli A (2004) Ongoing activity and the “state of mind”: the role of spontaneously emerging cortical states in visual perception and motor action. *Acta Neurobiol Exp* 64(2):290.
- Bartnik EA, Blinowska KJ, Durka PJ (1992) Single evoked potential reconstruction by means of wavelet transform. *Biological Cybernetics* 67:175–181.
- Boratyn GM, Smolinski TG, Milanova M, Wróbel A (2002) Sparse Coding and Rough Set Theory-Based Hybrid Approach to the Classificatory Decomposition of Cortical Evoked Potentials. 9th International Conference on Neural Information Processing, Orchard Country Club, Singapore, November 18–22, 2002.
- Castro-Alamancos MA, Connors BW (1996) Short-term plasticity of a thalamocortical pathway dynamically modulated by behavioral state. *Science* 272:274–277.
- Creutzfeldt OD, Watanabe S, Lux HD (1966) Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation; Electroencephalogr. *Clin. Neurophysiol.* 20:1–18.
- Daubechies I (1992) *Ten Lectures on Wavelets*, SIAM, Philadelphia.
- Dillon WR, Goldstein M (1984) Discriminant analysis: the two-group problem. In: *Multivariate Analysis. Methods and applications*, John Wiley and Sons, Inc. pp. 360–393.
- Eckhorn R, Obermueller A (1993) Single neurons are differently involved in stimulus-specific oscillations in cat visual cortex. *Exp. Brain Res.* 95:177–182.
- Kublik E (2000) Modulacja przepływu informacji czuciowej w korze baryłkowej szczura wywołana działaniem nowych bodźców awersyjnych. Praca doktorska pod kierunkiem prof. Wróbla A. Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa
- Kublik E (2004) Contextual impact on sensory processing at the barrel cortex of awake rat. *Acta Neurobiol Exp* 2004, 64: 229–238
- Kublik E, Musiał P (1997) Badanie układów czuciowych metodą potencjałów wywołanych. *Kosmos* 236: 327–336.
- Kublik E, Musiał P, Wróbel A (2001) Identification of principal components in cortical evoked potentials by brief surface cooling. *Clin. Neurophysiol.* 112:1720–1725.
- Musiał P, Kublik E, Panecki S, Wróbel A (1998a) Transient changes of electrical activity in the rat barrel cortex during conditioning. *Brain Res.* 786:1–10.
- Musiał P, Kublik E, Wróbel A (1998b) Spontaneous variability reveals principal components in cortical evoked potentials. *NeuroReport* 9:2627–2631.
- Nunez PL (2000) Toward a quantitative description of large-scale neocortical dynamic function and EEG. *Behav Brain Sci* 23(3):371–437.
- Quian Quiroga R, van Luijtelaaar EL (2002) Habituation and sensitization in rat auditory evoked potentials: a single-trial analysis with wavelet denoising. *Int. J. Psychophysiol.* 43:141–153.
- Roland PE (2002) Dynamic depolarization fields in the cerebral cortex. *Trends Neurosc.* 25(4): 183–190
- Shimegi S, Ichikawa T, Akasaki T, Sato H (1999) Temporal characteristics of response integration evoked by multiple whisker stimulations in the barrel cortex of rats. *J Neurosci.* 19(22):10164–75.
- Szczuka M, Wojdyło P (2001) Neuro-wavelet classifiers for EEG signals based on rough set methods. *Neurocomputing* 36:103–122.
- Wróbel A (2000) Beta activity: a carrier for visual attention. *Acta Neurobiol Exp* 60: 247–260.
- Wróbel A, Kublik E (2000) Modification of evoked potentials in the rat’s barrel cortex induced by conditioning stimuli, In: *Barrel Cortex* (Kossut, M., ed.) Graham Publ. Corp. New York, pp. 229–239.
- Wróbel A, Kublik E, Musiał P (1998) Gating of sensory activity within barrel cortex of the awake rat. *Exp. Brain Res.* 123:117–123.
- Wypych M, Kublik E, Wojdyło P, Wróbel A (2003) Sorting functional classes of evoked potentials by wavelets. *Neuroinformatics* 1: 193–202.