

Program: Idegtudományi Szekció

Programvezető: Prof. dr. Lénárd László egyetemi tanár

Alprogram: Kísérletes Neurológia

Alprogramvezető: Prof. dr. Gallyas Ferenc egyetemi tanár

Ph.D. ÉRTEKEZÉS

**VIZUÁLIS INGEREK HÁTÁSA AZ AGY
SPONTÁN ÉS ESEMÉNYFÜGGŐ
ELEKTROMOS TEVÉKENYSÉGÉRE**

dr. Kondákor István

Pécsi Orvostudományi Egyetem Pécs, 1998

Tutor: Prof. dr. Czopf József egyetemi tanár

Köszönetnyilvánítás

Ezúton mondok köszönetet a POTE Élettani Intézete volt és jelenlegi munkatársainak, akik közreműködésével a sokasornás EEG, ill. kiváltott válaszokkal kapcsolatos munkáimat elkezdhettem, illetve jelenlegi munkahelyemnek, a POTE Neurológiai Klinikája kollektívájának, akik segítségével a megkezdett vizsgálataimat folytathattam.

A vizsgálatok döntő része a Zürichi Egyetem Neurológiai Klinikájának EEG-EP Mapping Laboratóriumában készült. Szeretném kifejezni legőszintébb köszönetemet Prof. dr. Dietrich Lehmann-nak, a laboratórium vezetőjének, akinek a folyamatos támogatása nélkül a jelen munka nem készülhetett volna el. A velem folytatott értékes diskusziók döntően befolyásolták tudományos gondolkodásmodoromat és nélkülözhetetlen inspirációt jelentettek számomra a dolgozat elkészítésében.

A külföldön elvégzett munkámat két ösztöndíj (Svájci Állami Ösztöndíj, ill. a KEY-Alapítvány Ösztöndíja) tette lehetővé. Külön szeretnék köszönetet mondani dr. Kieko Kochi-nak, a KEY Foundation elnökének, és Ichiro Kochi úrnak, az Alapítvány alelnökének a munkámhoz éveken át nyújtott lelkes támogatásukért.

Az elért kutatási eredményeimnek disszertáció formájában történő megírásához a Soros Alapítvány nyújtott igen értékes segítséget (Belföldi Doktorandusz Ösztöndíj).

A fentiek mellett nagy hálával tartozom feleségemnek, aki hosszú külföldi távollétem alatt teljességgel magára vállalta családjunk minden gondját, gyermekeink nevelését, és folyamatos biztatást adott munkám elvégzéséhez.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	5
2. Célkitűzések	7
3. Funkcionális agyi mikroállapotok és az információ feldolgozása	10
3.1. A pillanatnyi funkcionális agyi állapotokban manifesztálódó információ	10
3.2. Az agy funkcionális állapotainak változásai	10
3.3. Agyi mikroállapotok, mint a komplex információ-feldolgozás építőkövei	11
3.4. Az agyi elektromos aktivitás eloszlása és az agy funkcionális állapotai	12
4. Vizsgálati módszerek	13
4.1. A vizsgálatokban részvevő személyek	13
4.2. Ingerlés	13
4.3. Az agyi elektromos tevékenység rögzítése	13
4.4. Az elektromos skalpi aktivitás vizsgálati módszerei	14
4.4.1. Hullámalak és brain-map analízis	14
4.4.2. A referenciapont kérdése	16
4.4.3. A potenciál-eloszlások adekvát leírása és összehasonlítása	16
4.4.3.1. Extrém lokációk	17
4.4.3.2. Centroid lokációk	17
4.4.3.3. Global Field Power	18
4.4.3.4. Global Map Dissimilarity	18
4.4.3.5. Ekvivalens dipólok	19
4.4.3.6. FFT Dipól Approximáció	20
4.4.4. Analízis az állapotterben	20
4.4.4.1. Globális Dimenzionális Komplexitás (GDC)	21
4.4.4.2. Globális Omega Komplexitás (GOC, Ω)	21
4.5. Statisztikai módszerek	22
4.5.1. Monte Carlo-MANOVA teszt	22
4.5.2. Variancia-analízis	22
4.5.3. Student t-teszt összefüggő mintákra	22
5. Az eredmények összefoglalása	23
5.1. Spontán EEG vizsgálatok	23

5.2. Kiváltott válasz vizsgálatok	23
6. Összefoglaló diskusszió	25
7. Az eredmények gyakorlati hasznosításának lehetőségei	28
8. Az értekezés témakörében megjelent, valamint publikálásra elfogadott közlemények jegyzéke	29
9. Az értekezés témakörében megjelent, valamint publikálásra elfogadott absztraktok jegyzéke	31
10. Az értekezés szorosan vett témakörén kívül megjelent közlemények és absztraktok jegyzéke	33
11. Előadások jegyzéke	34
12. A disszertációban és a közleményekben idézett irodalom	38
13. Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények másolatai	49

1. Bevezetés

"We know too well that unforeseen facts can modify or reverse our scientific conjectures from one day to the next. All we can hope is that some principles of our conception... will remain"

(Santiago Ramon y Cajal, 1909)

1. Bevezetés

Jelen értekezés az emberi agyba beérkező vizuális inger és a skalpról elvezetett agyi elektromos tevékenység közötti összefüggéseket vizsgálja. A munka négy tanulmány anyagára épül. Míg az első a szemnyitásnak, mint aktivációnak a spontán EEG-re gyakorolt hatásával foglalkozik, az ezt követők az ingerléskor fennálló agyi funkcionális állapotok és a kiváltott válasz topográfiája közötti összefüggéseket elemzi. A vizsgálatokhoz felhasznált elvezetések egészséges felnőttekről készültek. Az adatok feldolgozása során felhasználásra került számos, a brain mapping-ben használatos módszer. A spontán EEG vizsgálata frekvenciatartománybeli és állapottrébeli analízisekkel történt, míg a kiváltott válaszok esetében időtartománybeli módszereket, ezen belül is elsősorban az agy funkcionális mikroállapot-elméletéhez kapcsolódó szegmentálási technikákat használtam.

A mérési adatok feldolgozása folyamatos számítógépes programfejlesztést igényelt. A software jelentős része saját fejlesztés volt, mely C nyelven (Microsoft C 6.0 Compiler) készült, hagyományos IBM PC környezetben.

A spontán EEG esetében az elvégzett összehasonlító vizsgálatok azt mutatták, hogy a deszinkronizáció jelensége az eddig ismert változásokon túl módosítja a frekvenciatartománybeli generátorok lokalizációt, ami az agy funkcionálisan aktivált területeinek lényeges módosulásában tükröződik vissza. Míg csukott szem mellett sokkal egyenetlenebb eloszlású, regionális aktiválódások dominálnak, addig szemnyitás hatására a generátorok elhelyezkedése egyenetlenebben oszlik el az

1. Bevezetés

agykéregben, ami több funkcionálisan aktív terület együttes működésére utal. Az állapotterbeli vizsgálatok támogatták a fenti eredményeket: a megnövekedett komplexitás-paraméterek több, egymástól független, párhuzamosan funkcionálisan aktív folyamatot igazoltak.

A kiváltott válasz vizsgálatoknál bebizonyosodott, hogy vizuális inger esetén az agy stimulus előtti mikroállapota lényegesen befolyásolja a kiváltott válasz mapsorozatok térbeli konfigurációját. Ez közvetve arra utal, hogy az inger előtti állapottól függően eltérő neuronális csoportok aktivizálódnak a beérkezett információ feldolgozása során. Mivel ez hasonlóképpen történik akusztikus inger esetén is, a jelenség nagy valószínűség szerint modalitásfüggetlen. A felhasznált szelektív átlagolási technikával igazolható volt egy eddig tudomásom szerint nem ismert jelenség. Úgy tűnik, hogy az agy a vizuális információ feldolgozása előtt az occipital-pozitív, frontal-negatív amplitúdó-eloszlást preferálja. Ettől eltérő esetben az inger beérkezése után 30 ms-mal megindul egy gyors polaritásváltás. A vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a megfigyelt jelenség egy indikátora annak, hogy a vizuális információ elérte az agykérget, ami a skalp elektromos eloszlásának változásán keresztül mérhető.

Értekezésem szorosabb értelemben három megjelent, illetve egy beküldés előtt álló közlemény anyagára épül, melyek másolatát disszertációmban külön fejezetként mellékelem. A munka során felhasznált vizsgálati módszerekről értekezésemben rövidebb leírást adok, emellett közlöm a témákhoz, illetve a metodikákhoz kapcsolódó teljes felhasznált irodalomjegyzéket.

2. Célkitűzések

A központi idegrendszer funkcionális állapota jól vizsgálható az agy elektromos tevékenységén keresztül. Minden egyes időpillanatra igaz az, hogy az agy elektromos aktivitása egy háromdimenziós elektromágneses térben összegződik, amely a skalpról mint spontán electroencephalogram (EEG), vagy mint eseményfüggő kiváltott válasz (Event Related Potential, ERP) vezethető el. Számítógéppel vezérelt sokcsatornás felvételek során a skalpi elektromos aktivitás amplitúdó-eloszlása, illetve az amplitúdó-eloszlás térképe (brain map) a kívánt tér- és időbeli felbontásban rögzíthető. Az így nyert brain map mintázata (domborzata) visszatükrözi az adott pillanatban aktív neuron-struktúrák geometriáját: eltérő térkép-mintázatok más és más idegrendszeri folyamatokat reprezentálhatnak. Ez ugyanakkor azt is jelenti, hogy az agy információ-feldolgozásának különböző lépései különböző térkép-mintázatokként jelentkeznek, ugyanakkor nagy valószínűséggel hasonló map-eloszlások hasonló jellegű és tartalmú kognitív funkciókat tükröznek vissza (Lehmann, 1992). Ilyen módon az agy nyugalmi és egy bármilyen külső inger keltette aktivált állapota közötti eltérés is vizsgálható a map-eloszlások, illetve azok sorozatának időtartománybeli analízisével.

Amennyiben meghatározzuk a hasonló térkép-eloszlással bíró eseményeket, és ez alapján a rögzített map-sorozatot időben felosztjuk (szegmentáljuk), olyan eseménysorozatokhoz jutunk, amelyek minden egyes mozaikja megfeleltethető az agy egy-egy funkcionális állapotának az információ feldolgozása során. Az ilyen funkcionális agyi állapotra az irodalom az agyi mikroállapot (brain microstate, Ashby, 1960; Lehmann, 1990) kifejezést is használja. Olyan esetekben, amikor az EEG, ill. az ERP-tevékenységben az eltérések csak igen finomak, és a jelenségek gyorsan, pár millisecundum alatt lezajlanak, az elektromos tevékenység mikroállapotokkal történő jellemzése sokszor előnyös és jól használható.

2. Célkitűzések

Mint ismeretes, az agyba beérkezett információ feldolgozása függ az agy pillanatnyi funkcionális állapotától: különböző reakciók jönnek létre más fejlettségi szint, motiváció, éberségi szint, figyelem, szelektív figyelem esetén éppúgy, mint eltérő gyógyszerhatások, metabolikus viszonyok, valamint pathológiás elváltozások esetén. Ezek a tényezők befolyásolják az ERP hullámalakját; a komponensek latenciáját és amplitúdóját.

Az utóbbi években az irodalomban megjelentek adatok arról is, hogy akusztikus stimulus esetén az ingerléskor, illetve az inger előtt pár millisecundummal rögzíthető skalp-eloszlás befolyásolta az inger utáni ERP-map-ek eloszlását is. Ez közvetve azt jelzi, hogy az inger előtti, funkcionálisan aktív területek térbeli eloszlásától függően megváltozik az információ feldolgozása: az agy pillanatnyi funkcionális állapota meghatározza az inger feldolgozásának sorsát.

Munkám során ez utóbbi jelenséget vizsgáltam részletesebben vizuális ingerlés mellett, az EEG mikro-analíziséhez használatos technikák segítségével. A következő kérdésekre szerettem volna választ kapni:

- a vizuális ingerre bekövetkező általános aktiváció, a deszinkronizáció hatására hogyan módosulnak az agy spontán elektromos tevékenységéért felelős generátorok topográfiai viszonyai,
- hogyan változik meg a deszinkronizált tevékenység összetettsége (komplexitása) az inger nélküli, nyugalmi állapothoz képest,
- van-e az agynak jellemző map-konfigurációja az inger beérkezése előtt,
- vizuális inger esetén tapasztalható-e az irodalomban leírthoz hasonló, prestimulus - post-stimulus effektus, ilymódon a jelenség független-e az inger modalitásától,
- ha van effektus, akkor időben ez mikor jelentkezik,
- a hatás mennyiben hasonlít az akusztikus ingemél tapasztaltakhoz, és lehet-e azonos törvényszerűségekről beszélni,

2. Célkitűzések

- az ingerlés előtti maximális map-konfiguráció eltérés (egy adott map és annak inverz-polaritású megfelelője) esetén mikortól lehet azonos ingerfeldolgozásról beszélni,
- a fentiek segítségével meghatározható-e az, hogy mikor éri el az inger az agykérget, és ennek ismeretében megbecsülhető-e valamiféle felkészülési, "setup"-idő az agy számára, mielőtt a vizuális információ feldolgozása kerülne.

3. Funkcionális agyi mikroállapotok és az információ feldolgozása

3.1. A pillanatnyi funkcionális agyi állapotokban manifesztálódó információ

Az agy egyik fontos élettani funkciója a külvilágból beérkezett ingerek feldolgozása. Az inger, mint információ feldolgozása több agyi régió, esetleg azok egész hálózatának egyidejű, párhuzamos és egymás utáni, soros aktivációján keresztül történik. Ezek a hálózatok biztosítják az információ gyors, párhuzamos feldolgozását, ugyanakkor lehetőséget adnak konvergáló, ill. egymás utáni feldolgozásokra is (Mesulam, 1990). Idegsebészeti műtétek alatti elektromos ingerlések segítségével kimutatták, hogy ezek a hálózatok sokszorosan koncentrált központokat éppúgy tartalmaznak, mint egyéb, diszpergált neuronokat (Ojemann, 1991).

A pillanatnyilag aktivált ideghálózatok összessége megfelel az agy globális funkcionális állapotának (Ashby, 1960). Ez az állapot visszatükrözi az adott pillanatra jellemző kognitív funkciót is (Bunge, 1977). Ha az agyba információ érkezik akár a külvilágból, akár a belső szervek felől, vagy magából az agyból, erre - nyíltan vagy burkoltan - mindenképpen választ fog adni, amelyben benne rejlik az a lehetőség is, hogy látszólag nem reagál (Koukkou és Lehmann, 1987a; 1987b). Az agyi funkcionális állapot kifejezéssel élve, ez azt jelenti, hogy az agynak az információ beérkezésekor jellemző állapotból egy olyan másik állapotba kell elmozdulnia, amely egy esetleges belső vagy külső választ reprezentál.

3.2. Az agy funkcionális állapotainak változásai

Az információ feldolgozását meghatározó tényezők folyamatosan változnak a feldolgozási folyamat előrehaladásával. Az inger belső reprezentációjának megfelelő neuronális aktiváció elsősorban az automatikus párhuzamos feldolgozáson alapul, míg a válasz nagy mértékben függ az agy azon belső állapotától, amely az inger

3. Funkcionális agyi mikroállapotok

beérkezésének pillanatában volt jellemző, illetve korlátozott mértékben különböző egyéb, tudatosan kontrollált döntési folyamatoktól (Posner és Snyder, 1975; Koukkou és Lehmann, 1983). Feltételezhető, hogy egy beérkező inger úgy aktiválja egyszerre a rendszer nagy részét, hogy az inger összes tulajdonsága azonnal reprezentálódik. Az agynak ez az általánosabban aktivált állapota szűkül le aztán később olyan módon, hogy a lényegtelen tulajdonságok kiszűrődnek, míg a relevánsok felerősödnek (Grossberg és Stone, 1986).

3.3. Agyi mikroállapotok, mint a komplex információ-feldolgozás építőkövei

Az ingerrel kapcsolatos lényeges információ nem jelent mindig fizikai tulajdonságot, gondoljunk például a különböző lingvisztikai vagy egyéb kognitív döntést igénylő neuropszichológiai tesztekre. Emiatt alaposan feltételezhető, hogy ezekhez a speciális ingerfeldolgozásokhoz adaptív módon változó aktivációs állapotok egész sora szükséges. Ez azt jelenti, hogy az inger detektálása elindít egy rövid, adaptív agyi állapotokból álló szekvenciát, amelyek mindegyike az inger egy-egy fontos kvalitását kódolja, és ezért különböző funkcionális jelentőséggel bírnak. Ezekre az elemi folyamatokra javasolták az agyi állapot (brain state; Dixon, 1981) elnevezést, míg a millisecondum nagyságrendű, rövid funkcionális állapotokra az agyi mikroállapot (brain microstate; Lehmann, 1990; Lehmann, 1992) elnevezést használják. Ezek nagymértékben függenek az agy működését meghatározó és korlátozó egyéb faktoroktól, így például az arousal-szinttől, a motivációtól, az emócióktól, valamint az agy anatómiai struktúrájától, amely befolyásolhatja a hosszú- és rövidtávú memóriát, illetve egyéb genetikusan örökölt faktoroktól (Koukkou és Lehmann, 1983; 1987a; 1987b).

3.4. Az agyi elektromos aktivitás eloszlása és az agy funkcionális állapotai

A skalp elektromos mezejének eloszlása az agy neurális aktivitásának térbeli mintázatát tükrözi vissza. Ha ez a térbeli eloszlás megváltozik, akkor ez az aktív neurális geometria megváltozását is jelenti, vagyis más idegrendszeri elemek válnak aktívvá. Ha ez létrejön, joggal lehet feltételezni, hogy az agy funkcionális állapota megváltozott, "valami mást kezd el csinálni".

A skalpi amplitúdó-eloszlások sorozatának időpontról időpontra történő elemzése azt mutatja, hogy az agyi elektromos mező-eloszlás topográfiájának, mintázatának ez a fajta változása nem folyamatosan, hanem ugrásszerűen történik, időben millisekundumos nagyságrendben. A gyors ugrásszerű átmenetek közben viszonylag hosszabb ideig tartó, stabil mező-eloszlásokat találunk (Lehmann és Skrandies, 1980, 1986; Lehmann, 1971, 1987a; Brandeis és Lehmann, 1989). Ez a megfigyelés azt sugallja, hogy ezek a stabil, viszonylag hosszabb ideig tartó, ugrásszerűen változó mező-eloszlások az elektrofiziológiai megfelelői az előbb említett agyi adaptív funkcionális mikroállapotoknak, amelyek az információ feldolgozásának egy-egy lépését reprezentálhatják. Ezekből, mint egymást követő elemi lépésekből áll össze az a szekvencia, amelynek végén az agy, mint komplex rendszer válaszol az ingerre. Így az agyi elektromos tevékenység amplitúdó-eloszlásának, illetve annak időbeli változásának vizsgálata egyedülálló lehetőséget kínál arra, hogy bepillantást nyerjünk az agyi információ-feldolgozás részleteibe.

4. Vizsgálati módszerek

4.1. A vizsgálatokban részvevő személyek

A vizsgálatokban egészséges egyetemi hallgatók vettek részt, életkoruk 20 és 33 év között volt. A kísérleti alanyoknál nem történt előzetes EEG, ill. ERP vizsgálat.

4.2. Ingerlés

A spontán EEG vizsgálatoknál a vizuális aktivációt egyszerű szemnyitás jelentette egy hangszigetelt, közepesen megvilágított helységben.

A kiváltott válasz vizsgálatokhoz egy komplex figyelmet igénylő vizuális feladatot (oddball paradigma, Michel és Lehmann, 1993) használtam. A vizsgálati személynek egyjegyű, véletlenszerűen generált számokat kellett figyelnie egy monitoron, amelyek 50 ms ideig voltak láthatóak, 704 ms ismétlési idővel. A kísérleti alanyok csakis abban az esetben kellett visszajeleznie egy mikrokapcsolóval, ha a három utoljára látott szám páros, vagy ha mindhárom páratlan volt. Mivel célkitűzésem az volt, hogy hasonló és viszonylag egyszerű kognitív folyamatokat vizsgáljak, csak azokra az ingerekre adott válaszokat használtam az ERP későbbi átlagolásához, amelyek várhatóan nem váltanak ki váratlan ki várakozási (Contingent Negative Variation, CNV, Walter, 1964), ill. egyéb specifikus endogén válaszokat, mint pl. P300 (Sutton és mtsai, 1965) vagy Mismatch Negativity (MMN, Näätänen és Picton, 1987) potenciált.

4.3. Az agyi elektromos tevékenység rögzítése

A felvételekhez 27 (spontán EEG), ill. 47 (ERP) elektródát használtam, melyek a teljes skalpot lefedték a nemzetközi 10-20-as rendszernek megfelelő lokalizációkban, referenciapont a Cz elektróda volt. Az adatokat egy 64 csatomás erősítő-, szűrő- és A/D-konverter-rendszer segítségével rögzítettem egy személyi számítógép merevlemezén. Az adatok további feldolgozása (digitális szűrés, átlag-

4. Vizsgálati módszerek

referenciára történő normalizálás, zaj jellegű műtermékek kiszűrése) off-line történt. Két egymást követő inger közötti EEG-szegmentum alkotott egy-egy "stimulus-epoch"-ot. Az így felhasználható stimulus-epochok száma átlagosan 1553 volt személyenként.

4.4. Az elektromos skalpi aktivitás vizsgálati módszerei

4.4.1. Hullámalak és brain-map analízis

A mai modern, számítógéppel vezérelt sokcsatornás EEG-készülékekkel lehetőség van az agyi jelek rögzítésénél igen nagy tér- és időbeli felbontások elérésére. Ezek alkalmazásának az az egyedüli hátránya, hogy igen nagy mennyiségű adathalmazok kerülhetnek rögzítésre. Emiatt szükség van olyan módszerekre, amelyek egy későbbi, jól átlátható statisztika érdekében a rögzített adatok mennyiségét megfelelően redukálják. A különböző adatredukciós eljárásoknak megbízható elméleti alapokra kell épülniük, amelyek a lehető legjobban reprezentálják az eredeti, agyi funkcióval kapcsolatos tulajdonságokat. Ugyanakkor fontos szempont, hogy az adatredukció ne vezessen a vizsgált jelenségek túlzott leegyszerűsítéséhez, meg kell őriznie az eredeti adatstruktúra igazán fontos tulajdonságait.

Az EEG-adatok kiértékelésére már a legelső felvételek óta a klasszikus időtartománybeli hullámalak-analízist használják. Sokcsatornás felvételek esetében ez a kiértékelési mód azonban magában hordozhat egy félreértési lehetőséget is az agy funkcionalitásával kapcsolatban. Ha ugyanis külön vizsgálunk egy csatornát egy tetszőleges referenciaponthoz viszonyítva, egyesek arra gondolhatnak, hogy elkülönült, független folyamat zajlik minden egyes elvezetés alatt. Ez teljesen ellentmondana annak az ismert ténynek, hogy bármilyen, az agyban létrejövő elektromos esemény az egész skalpra kiterjedő elektromos mezőt generál, és ilyen módon minden elektródára hatással van, beleértve a referencia-elektródát is. Emiatt a felvett sokcsatornás jel nem bontható fel úgy kisebb csoportokra, hogy egy részükért

4. Vizsgálati módszerek

az "aktív", más részükért az "inaktív" vagy referencia-elektrodákat tesszük felelőssé, ugyanis a referencia-elektroda fizikai értelemben történő "inaktivitásának" vizsgálata nem lehetséges (Katznelson, 1981). Nem véletlen, hogy a referencia-pont kérdése folyamatos viták és bizonytalanságok forrása. Ha n elektrodát használunk, akkor egy adott elektromos skalp-eloszlás esetén $(n-1)$ csatorma vezethető el, amely $n^{*(n-1)}$ lehetséges hullámformát eredményezhet, különböző referenciapontok esetén. Ezek mindegyike más és más hullámformát mutat, ugyanakkor az eredmény korrektt, hiszen ugyanazt az információt hordozza. Ilyen módon, az EEG és kiváltott válasz felvételekről, mint időfüggvényről leolvasott amplitúdó- és latencia-paraméterek mindig bizonytalan értékűek, és azok csak a használt referenciaponttal együtt értelmezhetőek helyesen.

A fenti bizonytalanságokat kiküszöböli az elektromos mezők topográfiai vizsgálatával történő kiértékelés. Az agyi elektromos tevékenység bármely vizsgált időpillanatban jellemezhető a skalpon mérhető feszültség-eloszlással, amely az elektrodákon mért feszültség-különbségek alapján meghatározható. Az amplitúdó-eloszlás megjelenítésére általában ún. "kontúrplot"-tokat (map-eket) használnak. Ezeken a három-dimenziós elektroda-elrendezést kétdimenziós síkra vetítik ki, és az azonos feszültségű pontokat összekötik. Az így készült map a földrajzból ismert szintvonalas ábrázolásra emlékeztet. A szemléletesebb megjelenítés érdekében gyakran használnak színeket a pozitív és negatív feszültség-értékek kódolására.

Mivel az agyi elektromos mező feszültség-eloszlása az elektrodák közötti relatív feszültség-különbségeket tükrözi vissza, az eloszlás mintázata, az elektromos "domborzat" nem függ a referenciapont megválasztásától. Annak megváltoztatása csak az eloszlás pozitív vagy negatív irányú eltolódását okozza. Ezzel ellentétben, az időfüggvényként ábrázolt csatormák hullámalakja érzékeny a mindenkorin referenciára, a referenciapont megváltoztatásával megváltozik a görbe alakja is.

4. Vizsgálati módszerek

4.4.2. A referenciapont kérdése

Fizikai szempontból alaposan feltételezhető, hogy a skalpról elvezethető elektromos töltésmennyiség összege nulla, hiszen az agyban minden egyes aktív generátornak egyaránt kell negatív és pozitív pólussal rendelkeznie. A referencia-elektroda szempontjából ez azt jelenti, hogy akkor járunk el helyesen, ha az egész skalp területét elektromosan semlegesnek definiáljuk. Ez a megfontolás vezet az átlag-referens alkalmazásához, amely minden egyes vizsgált időpillanatban az elvezetett összes elektróda-feszültségből számított átlagérték. Ha ezt az átlagértéket kivonjuk minden egyes használt elektróda-feszültségből, ezzel a változatlan skalpi amplitúdó-eloszlást egy olyan szintre toljuk el, ahol az elektróda-feszültségek összege nulla lesz, vagyis az egész skalpi terület együttvéve semleges. Az átlagreferens használatakor a felvétel során alkalmazott tényleges referencia-elektroda lehet az alkalmazott skalpi montázs-elektrodák bármelyike. A szükséges számítások, illetve a korrekciók az esetek döntő többségében az adatok rögzítése után (off-line) történnek.

4.4.3. A potenciál-eloszlások adekvát leírása és összehasonlítása

A skalp elektromos mezejének amplitúdó-eloszlása visszatükrözi az agy neuronális aktivitásának térbeli mintázatát. Bármilyen, a skalpi amplitúdó-eloszlásban történt topográfiai változás háttérében a neuronális aktivitás geometriájában beállt változás kell hogy álljon, azaz más idegcsoportok válnak aktívvá. Ha az aktív neuronok geometriája stabil, és csak az aktivitás nagysága változott, az elektromos mező amplitúdó-eloszlásának, a domborzat topográfiájának a jellege változatlan, csak a mező erőssége (a map-en látható szintvonalak száma) változik.

Az agy elektromos mezejének topográfiai vizsgálatánál a különböző neuronális generátorok azonosítása a cél, különböző kísérleti feltételek mellett. Emiatt fontos, hogy a mező térbeli konfigurációját (az amplitúdó-eloszlás mintázatát, a domborzatot) elkülönítsük a mező erősségét leíró paraméterektől (a domborzat "hegységétől"), és a kiértékelés során az előbbire koncentráljunk. Ha két elektromos mező térbeli konfigurációja különbözik egymástól, az eltérő mező-erősség másodrangú, hiszen

4. Vizsgálati módszerek

nem mutatható ki egyértelműen, hogy a résztvevő idegelemek egyenlő aktivitással bírtak. Abban az esetben viszont, ha nincs eltérés a mező-konfigurációk között, egy eltérő mező-erősség már interpretálható úgy, hogy azokat különböző nagyságú neuronális aktivitás hozta létre.

4.4.3.1. Extrém lokációk

A skalpi elektromos mező-eloszlás térbeli konfigurációjának egy egyszerű leírása módja a pozitív és negatív extrém-értékek pozícióival történő jellemzés (Lehmann, 1971, 1987a). A pozitív extrém-érték az az elektróda-pozíció, ahol a legpozitívabb, a negatív pedig az, ahol az aktuálisan használt elvezetések közül a legnegatívabb feszültség rögzíthető a skalpon. Az elektróda-pozíciókat az alkalmazott elektróda-séma alapján, az anterior-posterior és bal-jobb irányú koordináták segítségével írják le. Így az extrém-lokációkkal történő leírásmód egy mező-eloszlást az elektróda-számtól függetlenül mindig négy paraméterrel képes jellemezni. A módszer referencia-független, hiszen a szélsőértékek meghatározásánál mindig az elektródák egymáshoz viszonyított, relatív értékét vesszük figyelembe, és ilyen módon nem függ az abszolút értékektől. Extrém értékek csak elektróda-pozíciókban helyezkedhetnek el, emiatt a lehetséges map-konfigurációk száma korlátozott, mindig az aktuálisan felhasznált elektródák számának függvénye.

4.4.3.2. Centroid lokációk

Egy másik, az előzővel rokon módszer a map-konfigurációk leírására a mező-eloszlások pozitív és negatív centroidokkal történő jellemzése. Pozitív és negatív centroidoknak nevezik az átlagreferenciára normált mező-eloszlások pozitív és negatív területeire külön-külön kiszámított súlypontokat. Az extrém-lokációkkal történő leírásmóddhoz hasonlóan ez a módszer is négy paraméterrel jellemez egy map-et (anterior-posterior és bal-jobb irányú koordináták mindkét centroidra vonatkozóan). Az extrém-lokációktól eltérően, a centroidok bárhol elhelyezkedhetnek az alkalmazott elektróda-sémán, nem csak az elektróda-pozíciókon (Lehmann, 1987a; Wackermann és mtsai, 1993). Összehasonlítva az extrém-lokációkkal, a centroid-lokációk általában

4. Vizsgálati módszerek

közelebb helyezkednek el a mező középpontja felé, és ritkábban jelentkeznek az elektróda-séma határainak közelében.

4.4.3.3. Global Field Power

Az agyi elektromos mező erősségének mérésére, függetlenül annak térbeli konfigurációjától, a teljes mező-erősség függvény (Global Field Power, GFP, 1. képlet) használható (Lehmann és Skrandies, 1980; Lehmann, 1987a).

$$\text{GFP} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (u_i - \bar{u})^2}{N}}$$

(1. képlet)

, ahol u_i az i -dik elektródájának feszültsége, \bar{u} az u map összes elektróda-értékéből kiszámított átlag-feszültség, N pedig az u map elektródáinak száma.

A Global Field Power értéke megfelel egy adott mező-eloszláshoz tartozó összes elektróda-feszültség térbeli standard deviációjának. Ha egy domborzaton magas "hegyek" és mély "völgyek" vannak, akkor a GFP értéke magasabb lesz, mint egy ugyanilyen térbeli konfigurációjú, de kisebb dinamikájú, laposabb map esetében. A GFP értéke független a megválasztott referencia-ponttól.

4.4.3.4. Global Map Dissimilarity

Két amplitúdó-eloszlás teljes topográfiájának összehasonlítására, a mező-erősségek figyelembe vétele nélkül, a teljes mező-különbözőség (Global Map Dissimilarity, GMD, 2. képlet) használható (Lehmann, 1987a).

$$\text{GMD} = \sqrt{\left[\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(\frac{u_i - \bar{u}}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (u_i - \bar{u})^2}{N}}} - \frac{v_i - \bar{v}}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (v_i - \bar{v})^2}{N}}} \right)^2 \right]}$$

(2. képlet)

4. Vizsgálati módszerek

, ahol u_i az i -dik elektródájának feszültsége, v_i a v map i -dik elektródájának feszültsége, \bar{u} az u map összes elektróda-értékéből kiszámított átlag-feszültség, \bar{v} a v map összes elektróda-értékéből kiszámított átlag-feszültség, N az elektródák száma. A GMD értéke egyetlen paraméter, amellyel két tetszőleges amplitúdó-eloszlás közötti topográfiai eltérés mértéke jellemezhető.

A GMD értéke 0, ha két map teljesen azonos konfigurációjú, míg abban az esetben, ha azonos konfigurációjú, de ellentétes polaritású, a GMD értéke maximális, azaz 2. A paraméter független a referenciaponttól és a mező-erősségektől, mivel mindkét amplitúdó-eloszlás egységnyi GFP-re van normálva. A GMD értéke átszámítható egy korrelációs együtthatóvá a 3. képlet alapján (Brandeis és mtsai, 1992),

$$r = \frac{d^2}{2} - 1$$

(3. képlet)

, ahol r a korrelációs együttható, és d megfelel a GMD értékének.

4.4.3.5. Ekvivalens dipólok

Egy másik megközelítési mód, amely gyakran használatos az amplitúdó-eloszlások leírására, a mért elektromos mező-konfiguráció ekvivalens dipól-modellekkel történő jellemzése, iteratív optimalizáló eljárások segítségével (Kavanagh és mtsai, 1978; Fender, 1987; He, 1987; Scherg és Cramon, 1986). Az ekvivalens dipól-modellek a kérdéses mező-eloszlást egy vagy több olyan elektromos, térbeli forrásra vezetik vissza, amely generátorok együttesen létrehozzák az adott mező-konfigurációt. Az eredeti amplitúdó-eloszlás ezen forrás-modellek háromdimenziós koordinátaival (6 paraméter) egyértelműen leírható. Fontos megjegyezni, hogy az ekvivalens dipólok helyei nem feltétlenül az aktív neuronális elemek helyeivel esnek egybe, hanem a teljes neuronális aktivitás háromdimenziós súlypontjaiként értelmezendők. Az ekvivalens dipólok helyei függetlenek a referenciaponttól.

A pozitív és negatív extrém értékek, ill. centroidok helyei úgy is értelmezhetőek, mint egyetlen dipól-modell pozitív és negatív pólusának skalpi vetületei.

4.4.3.6. FFT Dipól Approximáció

A spontán EEG-tevékenység dipól-modellezésére egy lehetséges megközelítési mód az FFT Dipól Approximáció (FFT Dipole Approximation, FDA, Lehmann és Michel, 1990), melynek során feltételezzük, hogy az N elektródáról elvezetett feszültség-értékek egyetlen, egyfázisú generátortól származnak, vagyis egymással azonos fázisban jelentkeznek. A módszer a frekvencia-tartománybeli analízisekhez sorolandó. Egy konvencionálisan elvégzett Fourier-transzformáció során minden egyes elektróda amplitúdó- és fázis-értékének megfeleltethető egy pont a kétdimenziós komplex síkon (Nyquist-diagram). Ilyen módon például 21 elektróda alkalmazása esetén 21 képpontot kapunk, amelyek a tényleges amplitúdó- és fázisviszonyok alapján egy elnyújtott, ellipszis alakú felhőt alkotnak. Az FFT-dípól approximáció során meghatározzuk a legkisebb négyzetes hibára optimalizált interpolációs egyenest, és a tényleges képpontoknak az egyenesre eső merőleges vetületi képeit. Ezután történik az inverz Fourier-transzformáció, amelyhez már az egyenesen elhelyezkedő vetületi képeket használjuk. Az eljárás nem befolyásolja számottevően a map-eloszlásokat, az eredeti és az approximált map-eloszlások közötti korreláció 90-95% (Lehmann és Michel, 1990). Az így nyert generátorok térbeli, 3-dimenziós koordinátái ezt követően összehasonlíthatóak egymással.

4.4.4. Analízis az állapotterben

Egy adott időbeli mintavételi pontra jellemző sokcsatornás skalpi eloszlás megfeleltethető egy N -dimenziós tér, az ún. állapotter (vagy fázistér) egyetlen pontjának, ahol N az elektródaszám (Pritchard, 1992). Ilyen módon egy időben kiterjedt sokcsatornás elektromos tevékenység ezen pontokból összeálló görbével, a trajektóriával jellemezhető az állapotterben. A trajektória állapotterbeli szerkezetének és alakjának a vizsgálatával az agy elektromos tevékenységének dinamikája, összetettsége (komplexitása), időbeli oszcillációja, illetve térbeli szinkronitása jellemezhető. A spontán EEG vizsgálata során két vizsgálati módszert használtam a térbeli dinamika jellemzésére: a Globális Dimenzionális Komplexitást (Global

4. Vizsgálati módszerek

Dimensional Complexity, GDC) és a Globális Omega Komplexitást (Global Omega Complexity, GOC, Omega, Ω ; Wackermann, 1996).

4.4.4.1. Globális Dimenzionális Komplexitás (*Global Dimensional Complexity, GDC*)

A Globális Dimenzionális Komplexitás (GDC) az állapotterbéli trajektória egyetlen számmal jellemzett leíró paramétere. A módszert eredetileg egydimenziós idősorok korrelációs dimenziójának becslésére fejlesztették ki (Takens, 1981; Grassberger és Procaccia, 1983a, 1983b), amelyet Dvorak módosított (Dvorak, 1990, 1991). A GDC esetében a bennfoglaló ("embedding") dimenzió a csatornák számát jelenti. Ezáltal lehetővé válik a sokcsatornás felvételek vizsgálata olyan módon, hogy az összes csatorna állapotterbéli dinamikáját együttesen, időben egyszerre vizsgálhassuk.

4.4.4.2. Globális Omega Komplexitás (*Global Omega Complexity, GOC, Ω*)

A Globális Omega Komplexitás (GOC) egyetlen paraméterrel jellemzi a sokcsatornás jel térbeli szinkronitását. Az előbb említett GDC-től eltérően nem kaosz-elméleti vizsgálati eljárás, a paraméter a jel normalizált kovariancia-mátrixának sajátértékeiből számítható, a 4. képlet szerint:

$$\Omega = \exp \left\{ - \sum_{i=1}^K \lambda'_i \log \lambda'_i \right\}$$

(4. képlet)

, ahol K az elektródák száma, és λ'_i a normalizált kovariancia-mátrix i -dik sajátértéke.

A kovariancia-mátrix saját-értékeit szokták a mátrix spektrumának is nevezni (ami nem azonos fogalom a jel frekvencia-spektrumával), és amely információt ad arról, hogy milyen a jel varianciájának (teljesítményének) eloszlása a különböző elektródák között. Ha az elektródák közötti kovariancia magasabb, akkor a kovariancia-mátrix koncentráltabbá válik, ezáltal a GOC értéke alacsonyabb. Alacsonyabb GOC érték magasabb térbeli szinkronitást, magasabb GOC érték pedig alacsonyabb fokú szinkronitást, deszinkronizáltabb tevékenységet jelez. A GOC meghatározásához a

4. Vizsgálati módszerek

kovariancia-mátrix megbízható becslésére van szükség, ami százas nagyságrendű mintavételi pontszámot jelent. Emiatt a módszer legalább több szekundum hosszúságú epochokat igényel, millisekundum nagyságrendű szakaszok vizsgálatára nem alkalmas.

4.5. Statisztikai módszerek

4.5.1. Monte Carlo-MANOVA teszt

Az ERP map-sorozatok közötti szignifikancia-vizsgálat a Monte Carlo-MANOVA randomizációs teszt segítségével történt (Edgington, 1980; Manly, 1991). A módszer segítségével a kísérleti adatok statisztikai szignifikanciája táblázatok használata nélkül, közvetlenül a mért adatokból megállapítható. Az adatok többször, ismét és ismét felosztásra kerülnek a különböző vizsgált csoportok (itt: prestimulus osztályok) között, és minden egyes felosztás (permutáció) során szignifikancia-vizsgálat történik (t vagy F teszt) annak megállapítására, hogy a permutációk aránya eléri-e azt a statisztikai értéket, ami a tényleges kísérleti adatokkal függ össze (Karniski és mtsai, 1994). Ha ez az arány olyan alacsony, hogy megfelel egy adott α szignifikancia-szintnek, akkor ez azt jelenti, hogy az adatok szignifikánsak az α szinten. A kiértékelés során a $p < 0.05$ szignifikancia-szintet vizsgáltam.

4.5.2. Variancia-analízis

A kiváltott válaszok globális szignifikancia-vizsgálatához egy univerzális statisztikai programot használtam (Statistica®, StatSoft). A kiértékelés három ismétlési faktor alapján történt (repeated-measure 3-way ANOVA). Az ismétlési faktorokat a prestimulus osztályok (2 csoport), a centroidok (pozitív és negatív), valamint a dimenziók (bal-jobb, ill. anterior-posterior) képezték.

4.5.3. Student t-teszt összefüggő mintákra

Ugyanazon személytől nyert azonos paraméter megismételt mérései közötti szignifikancia-vizsgálatára használtam, post-hoc tesztként.

5. Az eredmények összefoglalása

5.1. Spontán EEG vizsgálatok

5.1.1. Nyugalmi állapotban az alfa-generátorok a középvonaltól jobbra, a delta- és a béta-3 generátorok pedig balra helyezkedtek el, míg vizuális inger mellett nem volt szignifikáns lateralizáció.

5.1.2. A spontán agyi tevékenység elektromos aktivitása magasabb volt csukott szem mellett, mind nyitott szemnél, a különbség szignifikáns volt a theta és alfa-1 generátorok esetében, míg a többi frekvenciatartományban trend volt kimutatható, kivéve a béta-3 tartományt.

5.1.3. Mindkét kondíció mellett (csukott, ill. nyitott szem) az alfa-1 generátor esetében volt a legmagasabb az aktivitás.

5.1.4. Az FFT-approximáció által meghatározott generátorok lokációi szemnyitási hatására egymás felé konvergáltak, megőrizve az eredeti koronaszerű elrendeződésüket.

5.1.5. Csukott szem mellett a generátorok anterior és superior irányba mozdultak el.

5.1.6. Nyitott szem mellett mindkét vizsgált komplexitás paraméter (GDC és GOC) szignifikánsan magasabb értéket mutatott.

5.2. Kiváltott válasz vizsgálatok

5.2.1. A vizuális inger beérkezése előtt az agynak jellemzően anterior-posterior irányú aktivitás-eloszlása volt, ez szignifikánsan gyakoribb az egyébként lehetséges konfigurációknál.

5.2.2. Az agy inger előtti mikroállapota lényegesen befolyásolta a kiváltott válasz map-sorozatok térbeli konfigurációját.

5.2.3. Mivel ez hasonlóképpen történik akusztikus inger esetén is, a jelenség nagy valószínűség szerint független a modalitástól.

5. Az eredmények összefoglalása

5.2.4. A kiváltott válasz map-ek szignifikánsan eltértek az inger utáni 130-200 ms, ill. 490-570 ms közötti idő-intervallumokban.

5.2.5. Bizonyos időtartományokban jellegzetesen azonos szabály szerint zajlik a jelenség: az inger utáni mikroállapotok visszatükrözik az inger előtti eltéréseket.

5.2.6. Teljes polaritás-váltás esetén a különbség a stimulust követően 42 ms után szűnt meg.

5.2.7. Inger előtti occipital-pozitív, frontal-negatív skalp-eloszlás esetén az eredeti map-konfiguráció változatlan maradt. Ellentétes esetben (occipital-negatív, frontal-pozitív skalp-eloszlásnál) az ingert követő 30. ms után megindult egy gyors polaritás-váltás, és az inger után 42 ms-mal az eloszlás teljesen azonos volt a másik csoport eloszlásával.

6. Összefoglaló diszkusszió

A spontán EEG generátorainak lokációi az aktív neuron-csoportok súlypontjaiként interpretálhatóak. Vizsgálataink azt mutatták, hogy szemnyitás hatására az összes vizsgált sáv esetében a súlypontok anterior irányba mozdultak el, felfelé, ugyanakkor egymás felé konvergáltak. A generátorok ilyen jellegű viselkedése akkor várható, ha a különböző aktív neuron-csoportok sokkal egyenletesebb eloszlást vesznek fel a vizsgált térben nyitott szem mellett, mivel egyenletesebb eloszlású aktív generátorok esetén a súlypontoknak jobban meg kell közelíteni a középpontot. Vizsgálataink megerősítik egy korábbi pilot-study eredményeit (Brandeis és mtsai, 1991). További vizsgálatok elvégzése szükséges annak tisztázásához, hogy a szemnyitás mellett megfigyelhető alfa-anteriorizációban mennyire játszik szerepet a mű-komponens változása (Pfurtscheller és Neuper, 1994).

Amennyiben szemnyitás hatására az aktív generátorok forrásai egyenletesebb eloszlást mutatnak az agyban, akkor joggal feltételezhető, hogy a segítségükkel jellemzett különböző agyi folyamatok sokkal függetlenebbek egymástól. Az EEG-deszinkronizációval kapcsolatos hagyományos elképzelések is az agyi folyamatok közötti csökkent kooperabilitásra utalnak. Az agyi elektromos tevékenység dinamikájának mérésére alkalmas módszerekkel ellenőrizhetjük a fenti teóriát. A nyitott szemnél, vizuális bemenet mellett tapasztalt nagyobb komplexitás-értékek azt mutatják, hogy ekkor több egymástól független, párhuzamos, funkcionálisan aktív agyi folyamat van jelen. Ezek az adatok támogatják a fenti hipotézisünket. Az irodalomban közölt korábbi, csak egy EEG-csatomán alkalmazott korrelációs dimenziós vizsgálatok szintén nagyobb komplexitás-értékeket igazoltak nyitott szem mellett (Rapp és mtsai, 1989; Pritchard és mtsai, 1991).

A fentieket összegezve, szemnyitás hatására a generátor-modellek egyenletesebb eloszlást mutatva anterior irányba mozdulnak el, egy csökkent koordinációt

6. Összefoglaló diszkusszió

(deszinkronizációt) mutatva, a jelenséget a globális komplexitás-paraméterek magasabb értékei is igazolják. Az agy elektromos tevékenységében az occipitalisan domináló aktivitás aránya csökken, és egy sokkal általánosabb, több kérgi területet igénybe vevő információ-feldolgozás válik jellemzővé.

A kiváltott-válasz vizsgálatoknál az inger beérkezésekor fenálló agyi mikroállapotok hatását elemeztem a post-stimulus ERP map-sorozatokra. A leggyakrabban megjelenő két prestimulus-eloszlás hatását vizsgálva szignifikáns különbségek jelentkeztek. A leghosszabb szignifikáns eltérések a skalp-eloszlásokban az inger utáni 121-133 ms és a 164-195 ms közötti időtartamokban jelentek meg, amelyek még nem sorolhatóak a hagyományos értelemben vett döntési vagy "motor-planning" időszakokhoz. Az eredmények támogatják a korábbi irodalmi adatokat, amelyben akusztikus inger esetén igazoltak prestimulus hatásokat az ERP map-sorozatokra (Lehmann és mtsai, 1994). Az, hogy a korábbi és a jelen vizsgálat eltért mind inger-modalitásában, mind a kísérleti feladatban és összeállításban, valamint az alkalmazott vizsgálati módszerekben, és mégis mindkettő támogatta az alaphipotézist (az inger beérkezésekor fennálló agyi elektromos állapot befolyásolja az aktív neuronális csoportok eloszlását), mindez amellet szól, hogy a jelenség modalitás-független. Az eredmények alapján valószínűsíthető, hogy az információ feldolgozása az inger beérkezésekor domináló pillanatnyi agyi mikroállapot függvényében eltérő lesz, és ez az állapot-függőség szerepet játszik a későbbi kognitív folyamatokban is.

A teljes post-stimulus időtartam mikroállapotokká történő időbeli szegmentálása segítségével az eredmények szintén összevethetők a korábbi irodalmi adatokkal. Az előző vizsgálat (Lehmann és mtsai, 1994) csak szelektált, a teljes időtartományt csak részben lefedő post-stimulus epoch-okat analizált, és azt találta, hogy a 280-380 ms alti epoch-szegmens szignifikánsan visszatükrözte a prestimulus eloszlások különbségeit, mintegy folytatva a prestimulus domborzatok jellemző konfigurációit. Hasonló tendenciák voltak megfigyelhetők jelen vizsgálatainknál is, ahol vizuális ingert alkalmazva a korábbi study-nak megfelelő post-stimulus időtartam alatt (291-

6. Összefoglaló diszkusszió

338 ms) a skalpi eloszlásokban szintén reflektálódtak a prestimulus különbségek, és az ezt követő mikroállapot (338-439 ms) ismét egy hasonló (nem-szignifikáns) trendet mutatott. Ezek az adatok is azt igazolják, hogy a prestimulus mikroállapotok konfigurációi az inger modalitásától függetlenül befolyásolják az ERP map sorozatok konfigurációját. Másrésztől, egy korábban nem analizált post-stimulus időtartam alatt (131-193 ms) a jelen vizsgálatok a prestimulus különbségekkel ellentétes változást mutatott. Ez alapján el kell vetni azt a korábbi hipotézist, miszerint a prestimulus konfigurációk egész egyszerűen megőrződnek, konzerválódnak egy kiterjedtebb post-stimulus időszakra. Elfogadva azt a feltételezést, hogy különböző neuroncsoportok aktiválása különböző funkcionális változásokat okoz, vizsgálatunk azt bizonyítja, hogy az inger beérkezésekor jellemző agyi funkciók függvényében az információ feldolgozása, és az ingerre adott reakció eltérő lesz.

Abban az esetben, ha a prestimulus skalp-eloszlások maximálisan eltértek egymástól (teljes polaritás-váltás esetén), a különbség a stimulust követően 43 ms után szűnt meg, az agy egyértelműen az occipitalisan pozitív eloszlás-mintázatot részesítette előnyben. Ha az inger előtti skalp-eloszlás occipital-pozitív volt, az agy mikroállapota változatlan maradt. Ezzel ellentétes esetben (occipital-negatív prestimulus skalp-eloszlásnál) az ingert követően, 30 ms után megindult egy gyors polaritás-váltás, és 43 ms -ra a két csoport közötti skalp-eloszlás különbség megszűnt. Az eredmények alapján feltételezhető, hogy az ingerület a stimulus prezentálása után 25-30 ms múlva éri el az agykérget, és ezt követően elkezdődik egy speciális felkészülési időszak, amely az ingert követően 43 ms-mal befejeződik. Úgy tűnik, hogy ennek az időtartamnak a latenciája és hossza használható paraméter lehet az agy funkcionális felkészültségének jellemzésére a vizuális információ-feldolgozásban.

7. Az eredmények gyakorlati hasznosításának lehetőségei

Bár munkám elsősorban a klinikai elektrofiziológia alap kutatásainak körébe tartozik, a vizsgálati eredmények lehetőségét adnak olyan új kérdések és diagnosztikai eljárások megfogalmazására, amelyek a jövőben a klinikai (elsősorban neurológiai) differenciáldiagnosztikában közvetlenül is használhatóak lehetnek. Az általam elsőként használt módszer (ellentétes prestimulus konfigurációjú epochok szelektív átlagolása, és az ilyen módon, normál személyekben, az információ-feldolgozás megkezdése előtti "setup"-idő meghatározása) kiindulási alapját képezheti egy új vizsgálati eljárásnak, amely olyan esetekben lehet használható, amikor felmerül a demyelinizáció gyanúja, de a beteg még tünetmentes, és az ilyenkor szokásos vizsgálatok (MRI, VEP, CFF) sem mutatnak még kóros eltéréseket. Elképzelhető, hogy a módszer alkalmazása a különböző demencia-kórképek területén is hasznos lehet. Egyes pszicho-farmakonok gyógyszerhatás-vizsgálatainál szintén alkalmazható lehet az eljárás.

8. Az értekezés témakörében megjelent, valamint publikálásra elfogadott közlemények jegyzéke

1. Kondákor, I., Pascual-Marqui, R. D., Michel, C.M. and Lehmann, D. (1995) Event-related potential map differences depend on the prestimulus microstates. *Journal of Medical Engineering and Technology*, *19*, 66-69.
2. Kondákor, I., Lehmann, D., Michel, C.M, Brandeis, D., Kochi, K. and Koenig, T. (1997) Prestimulus EEG microstates influence visual event-related potential microstates in field maps with 47 channels. *Journal of Neural Transmission [General Section]*, *104*, 161-173.
3. Kondákor, I., Brandeis, D., Wackermann, J., Kochi, K., Koenig, T., Frei, E., Pascual-Marqui, R.D., Yagyu, T. and Lehmann, D. (1997) Multichannel EEG fields during and without visual input: frequency domain model source locations and dimensional complexities. *Neuroscience Letters*, *226*, 49-52.
4. Yagyu, T., Wackermann, J., Kinoshita, T, Hirota, T., Kochi, K., Kondákor, I., Koenig, T. and Lehmann, D. (1997) Chewing-gum flavor affects measures of global complexity of multichannel EEG. *Neuropsychobiology*, *35*, 46-50.
5. Yagyu, T., Wackermann, J., Shigeta, M., Jelic, V., Kinoshita, T., Kochi, K., Julin, P., Almkvist, O., Wahlund, L.O., Kondákor, I., Lehmann, D. (1997) Global Dimensional Complexity of multichannel EEG in mild Alzheimer's disease and age-matched cohorts. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *8*, 343-347.

Publikációs jegyzék

6. Yagyu, T., Kinoshita, T., Hirota, T., Kondákor, I., Kochi, K. and Lehmann, D.
Smell and taste of chewing gum affect frequency domain EEG source
localizations.

International Journal of Neuroscience, in press.

9. Az értekezés témakörében megjelent, valamint publikálásra elfogadott absztraktok jegyzéke

1. Kondákor, I., Czopf, J., Czopf, A. (1992) Experiences with multichannel evoked potentials. (abstract)
Abstract book of the X. International Conference on Event-Related Potentials of the Brain, p.80.
2. Kondákor, I., Pascual-Marqui, R. D., Michel, C.M. and Lehmann, D. (1993) Event-related potential map differences depend on the prestimulus microstates. (abstract)
Abstract book of the 36th Congress of the Hungarian Society of the EEG and Clinical Neurophysiology, p.4.
3. Kondákor, I., Pascual-Marqui, R. D., Michel, C.M. and Lehmann, D. (1994) Event-related potential map differences depend on the prestimulus microstates. (abstract)
Abstract book of the VIIth European Congress of Clinical Neurophysiology, p.48.
4. Kondákor, I., Pascual-Marqui, R. D., Michel, C.M. and Lehmann, D. (1994) Event-related potential map differences depend on the prestimulus microstates. (abstract)
Abstract book of the Vth International Evoked Potential Symposium, p.25.
5. Kondákor, I., Lehmann, D., Michel, C.M., Kochi, K. and Koenig, T. (1996) Prestimulus EEG microstates influence event-related potential microstate maps in 47 channel recordings. (abstract)
Brain Topography, 8, p.412.
6. Koenig, T., Kochi, K., Kondákor, I., Lehmann, D. and Revenstorf, D. (1996) Hypnotically induced emotional states alter the location of frequency domain EEG dipole source models. (abstract)
Abstract book of the 3rd Swiss Poster Meeting on Basic and Clinical Neuroscience, p.33.

7. Frei, E., Koenig, T., Kochi, K. and Kondákor, I. (1996) Representations of subjective emotions in spontaneous brain electric microstate maps. (abstract) *Brain Topography*, **8**, p.411.
8. Kondákor, I., Lehmann, D., Koenig, T. and Kochi, K. (1996) EEG Source Locations in the Frequency Domain during Closed and Open Eyes, Using 27-Channel Data. (abstract) *Abstract book of the 37th Congress of the Hungarian Society of EEG and Clinical Neurophysiology*, p.3.
9. Kondákor, I., Lehmann, D., Wackermann, J., Koenig, T. and Kochi, K. (1996) Global Dimensional Complexity and OMEGA-Complexity of 27-channel EEG map series during closed and open eyes. (abstract) *Abstract book of the 37th Congress of the Hungarian Society of EEG and Clinical Neurophysiology*, p.4.
10. Kochi, K., Koenig, T., Kondákor, I. and Lehmann, D. (1996) Emotions and intracerebral EEG sources. (abstract) *Abstract book of the X World Congress of Psychiatry*, p.129.
11. Koenig, T., Lehmann, D., Koukkou, M., Kondákor, I. and Kochi, K. (1996) Brain electric field microstates in schizophrenia. (abstract) *Abstract book of the X World Congress of Psychiatry*, p.126.
12. Kondákor, I., Lehmann, D., Wackermann, J., Koenig, T., Yagyu, T. and Kochi, K. (1996) Complexity of state space trajectories of multichannel EEG map series during open and closed eyes. (abstract) *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **99**, p.328.
13. Koenig, T., Kochi, K., Kondákor, I., Lehmann, D. and Revenstorf, D. Hypnotic induction of different emotional states alters the location of single dipole models in the frequency domain. (abstract) *Psychiatry Research Neuroimaging*, in press.

10. Az értekezés szorosan vett témakörén kívül megjelent közlemények és absztraktok jegyzéke

1. Buzsáki, G., Czopf, J., Kondákor, I. and Kellényi, L. (1986) Laminar distribution of hippocampal Rhythmic Slow Activity (RSA) in the behaving rat: Current Source Density Analysis, effects of urethane and atropine.
Brain Research, **365**, 125-137.
2. Buzsáki, G., Czopf, J., Kondákor, I., Björklund, A. and Gage, F.H. (1987) Cellular activity of intracerebrally transplanted fetal hippocampus during behavior.
Neuroscience, **22**, 871-883.
3. Nagy, F., Czopf, J., Kondákor, I. (1992) Electromyographic and electroneuronographic investigations in patients with cervicobrachialgia. (abstract)
Abstract book of the IX. International Congress of Electromyography and Clinical Neurophysiology, p.233.
4. Nagy, F., Pfund, Z., Kondákor, I. and Czopf, J. (1994) EMG, ENG and evoked potential examinations in plexus lesions. (abstract)
Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, **91**, 111P.

11. Előadások jegyzéke

1. Buzsáki G., Czopf J., Kondákor I.: A hippocampalis theta elektroanatómiája (MÉT Idegtudományi Szakosztályának Konferenciája, 1985 január, Budapest)
2. Kondákor I., Czopf J., Czopf A.: Sokesatornás kiváltott válaszokkal nyert tapasztalataink (Magyar EEG Társaság 35. Konferenciája, 1991 október, Szeged)
3. Nagy F., Czopf J., Kondákor I.: EMG és ENG vizsgálatok cervicobrachialis betegeknel (Magyar EEG Társaság 35. Konferenciája, 1991 október, Szeged)
4. Kondákor I., Czopf, J.: Our Experiences with Multichannel VEP Examinations (XIV. Annual Meeting of the Societies for EEG, EMG and Clinical Neurophysiology of East-European Countries, November 1991, Sofia)
5. Nagy, F., Czopf, J., Kondákor, I.: EMG and ENG Examinations in Cervicobrachialgia (XIV. Annual Meeting of the Societies for EEG, EMG and Clinical Neurophysiology of East-European Countries, November 1991, Sofia)
6. Kondákor, I., Czopf, J., Czopf, A.: Experiences with Multichannel Evoked Potentials (X. International Conference on Event-Related Potentials of the Brain, June 1992, Eger)
7. Nagy, F., Czopf, J., Kondákor, I.: Electromyographic and Electroneurographic Investigations in Patients with Cervicobrachialgia (IX. International Congress of Electromyography and Clinical Neurophysiology, June 1992, Jerusalem).
8. Kondákor, I., Czopf, J., Czopf, A.: Experiences with Multichannel Evoked Potentials (VI. European Congress of Clinical Neurophysiology, September 1992, Lisbon)

9. Nagy, F., Pfund, Z., Kondákor, I. and Czopf, J.: EMG, ENG and Evoked Potential Examinations in Plexus Lesions (16th Joint Annual Meeting of Societies for EEG and Clinical Neurophysiology in Central and Eastern Europe, June 1993, Miedzyzdroje)
10. Kondákor, I., Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M. and Lehmann, D.: Event-Related Potential Map Differences Depend on the Prestimulus Microstates (36th Congress of the Hungarian Society of EEG and Clinical Neurophysiology, October 1993, Debrecen)
11. Kondákor, I., Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M. and Lehmann, D.: Event-Related Potential Map Differences Depend on the Prestimulus Microstates (VIIth European Congress of Clinical Neurophysiology, July 1994, Budapest)
12. Kondákor, I., Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M. and Lehmann, D.: Event-Related Potential Map Differences Depend on the Prestimulus Microstates (Vth International Evoked Potential Symposium, September 1994, Milan)
13. Kondákor, I., Michel, C. M., Pascual-Marqui, R. D., Koenig, T., Kochi, K. and Lehmann, D.: Prä-Stimulus Mikrozustände beeinflussen die Post-Stimulus ERP-Maps (4th German EEG/EP Mapping Meeting, September 1995, Giessen)
14. Frei, E., Koenig, T., Kochi, K. and Kondákor, I.: Repräsentation emotionaler Gehalte in Mikrozuständen des spontanen Hirnfeldes (4th German EEG/EP Mapping Meeting, September 1995, Giessen)
15. Koenig, T., Kochi, K., Kondákor, I., Lehmann, D. and Revenstorf, D.: Hypnotic induction of different emotional states alters the location of single dipole models in the frequency domain (International Symposium of Neuroimaging in Psychiatry, November 1995, Frankfurt)
16. Koenig, T., Kondákor, I., Pizzagalli, D., Kochi, K., Frei, E. and Lehmann, D.: Emotions are represented by the sources of the brain electric field (Meeting of the Swiss Society of Biological Psychiatry, January 1996, Berne)

17. Koenig, T., Kochi, K., Kondakor, I., Lehmann, D. and Revenstorf, D.:
Hypnotically induced emotional states alter the location of frequency domain EEG dipole source models (3rd Swiss Poster Meeting on Basic and Clinical Neuroscience, January 1996, Berne)
18. Kondakor, I., Lehmann, D., Koenig, T. and Kochi, K.: EEG Source Locations in the Frequency Domain during Closed and Open Eyes. Using 27-Channel Data (37th Congress of the Hungarian Society of EEG and Clinical Neurophysiology, May 1996, Gyula)
19. Kondakor, I., Lehmann, D., Wackermann, J., Koenig, T. and Kochi, K.: Global Dimensional Complexity and OMEGA-Complexity of 27-channel EEG map series during closed and open eyes (37th Congress of the Hungarian Society of EEG and Clinical Neurophysiology, May 1996, Gyula)
20. Kochi, K., Koenig, T., Kondakor, I. and Lehmann, D. Emotions and Intracerebral EEG Sources (X World Congress of Psychiatry, August 1996, Madrid)
21. Koenig, T., Lehmann, D., Koukkou, M. and Kondakor, I. Brain Electric Field Microstates in Schizophrenia (X World Congress of Psychiatry, August 1996, Madrid)
22. Yagyu, T., Wackermann, J., Lehmann, D., Kinoshita, T., Hirota, T., Kondakor, I., Koenig, T. and Kochi, K.: Diazepam effect on Global Dimensional Complexity and OMEGA-Complexity (Ω) of multichannel EEG (9th Biennial IPEG Meeting, September 1996, Prague)
23. Koenig, T., Kondakor, I., Kochi, K. und Lehmann, D.: Quantifizierung verschiedener Klassen von mentalen Operationen anhand der EEG Mikrozustands-Analyse (5th German EEG/EP Mapping Meeting, September 1996, Giessen).
24. Koenig, T., Kochi, K., Kondakor, I., Lehmann, D. and Revenstorf, D.: EEG frequency domain dipole models depend on emotional states induced under hypnosis (3rd International Hans Berger Congress, October 1996, Jena)

Előadások jegyzéke

25. Kondakor, L., Lehmann, D, Wackermann, J., Koenig, T., Yagyu, T. and Kochi, K.:
Complexity of state space trajectories of multichannel EEG map series during
open and closed eyes (8th European Congress of Clinical Neurophysiology,
October 1996, Munich)
26. Kondakor, L., Lehmann, D, Michel, C.M., Wackermann, J., Koenig, T., Kochi, K.
and Pascual-Marqui, R.D.: Global OMEGA Complexity indicates change of 47-
channel EEG after single doses of piracetam (8th World Congress of the
International Society for Brain Electromagnetic Topography, March 1997, Zurich)

12. A disszertációban és a közleményekben idézett irodalom

1. Allison, T., Matsumiya, A., Goff, G.D. and Goff, W.R. (1977) The scalp topography of human visual evoked potentials. *Electroen. Clin. Neuro.*, 42, 185-197.
2. Anett, M. (1967) The binomial distribution of right, mixed and left handedness. *Q. J. Exp. Psychol.*, 19, 327-333.
3. Angst, J. (1974) Genetic aspect of depression. In: N.S. Kline (ed), *Factors in depression*. Raven Press, New York.
4. Anonymous (1991) American electroencephalographic society guidelines for standard electrode position nomenclature. *J. Clin. Neurophysiol.*, 8, 200-202.
5. Ashby, W.R. (1960) *Design for a brain*. Chapman & Hall, London.
6. Basar, E. (1980) *EEG brain dynamics*. Elsevier, Amsterdam.
7. Basar, E., Basar-Eroglu, C., Rosen, B. and Schutt, A. (1984) A new approach to endogenous event-related potentials in man: relation between EEG and P300-wave. *Int. J. Neurosci.*, 24, 1-21.
8. Belliveau, J.W., Kennedy, D.N., McKinstry, R.C., Buchbinder, B.R., Weiskoff, R.M., Cohen, M.S., Vevea, J.M., Brady, T.J. and Rosen, B.R. (1991) Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254, 716-719.
9. Berger, H. (1929) Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 87, 527-570.

10. Brandeis, D. and Lehmann, D. (1989) Segments of event-related potential map series reveal landscape changes with visual attention and subjective contour. *Electroen. Clin. Neuro.*, 76, 507-519.
11. Brandeis, D., Krause, M., Michel, C.M., Henggeler, B. and Lehmann, D. (1991) EEG frequency band dipole sources differ with eyes open and eyes closed. *Brain Topogr.*, 3, 458.
12. Brandeis, D., Naylor, H., Halliday, R., Callaway, E. and Yano, L. (1992) Scopolamine effects on visual information processing, attention and event-related potential map latencies. *Psychophysiology*, 29, 315-336.
13. Brandeis, D., Lehmann, D., Michel, C.M. and Mingrone, W. (1995) Mapping event-related brain potential microstates to sentence endings. *Brain Topogr.*, 8, 145-159.
14. Brigell, M., Rubboli, G. and Celesia, G.G. (1993) Identification of the hemisphere activated by hemifield visual stimulation using a single equivalent dipole model. *Electroen. Clin. Neuro.*, 87, 291-299.
15. Briggs, G. G. and Nebes, R.D. (1975) Patterns of hand preference in a student population. *Cortex*, 11, 230-238.
16. Bunge, M. (1977) Emergence and the mind. *Neuroscience*, 2, 501-509.
17. Cigánek, L. (1961) The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroen. Clin. Neuro.*, 13, 165-172.
18. Cobb, W.A. and Dawson, G.D. (1960) The latency and form in man of the occipital potentials evoked by bright flashes. *J. Physiol.*, 152, 108-121.
19. Corletto, F., Gentilomo, A., Rosadini, G., Rossi, G.F. and Zattoni, J. (1967) Visual evoked responses during sleep in man. *Electroen. Clin. Neuro.*, 26S, 61-69.

20. Courchesne, E. (1978) Neurophysiological correlates of cognitive development: changes in long-latency event-related potentials from childhood to adulthood. *Electroen. Clin. Neuro.*, 45, 468-482.
21. Cracco, R.Q. and Cracco, J.B. (1978) Visual evoked potentials in man: early oscillatory potentials. *Electroen. Clin. Neuro.*, 45, 731-739.
22. Dixon, N.F. (1981) The conscious/unconscious interface: contributions to an understanding. *Psychol. Res. Bull.*, 5, 1-15.
23. Dvorak, I. (1990) Takens versus multichannel reconstruction in EEG correlation exponent estimations. *Phys. Lett. A*, 151, 225-233.
24. Dvorak, I. (1991) Time and space structure of the determinacy of brain electrical phenomena. In: Dvorak, I. and Holden, A. V. (eds), *Mathematical approaches to brain functioning diagnostics*. Manchester University Press, Manchester.
25. Edgington, E.S. (1980) *Randomization Tests*. Marcel Dekker, New York.
26. Fender, D.H. (1987) Source localization of brain electrical activity. In: Gevins, A.S. and Remond, A. (eds), *Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, revised series, Volume 1*. Elsevier, Amsterdam.
27. Fox, P., Mintun, M.A., Raichle, M.E., Miezin, F.M., Allman, J.M. and Van Essen, D.C. (1986) Mapping human visual cortex with positron emission tomography. *Nature*, 323, 806-809.
28. Friedman, D., Putnam, L. and Sutton, S. (1990) Longitudinal and cross-sectional comparisons of young children's cognitive ERPs and behavior in a picture-matching task: preliminary findings. *Int. J. Psychophysiol.*, 8, 213-221.
29. Gath, I., Lehmann, D. and Bar-On, E. (1983) Fuzzy clustering of EEG signal and vigilance performance. *Int. J. Neurosci.*, 20, 303-312.

30. Gath, I., Bar-On, E. and Lehmann, D. (1985) Automatic classification of visual evoked responses. *Comput. Meth. Prog. Bio.*, 20, 17-22.
31. Grassberger, P. and Procaccia, I. (1983a) On the characterization of strange attractors. *Phys. Rev. Lett.*, 50, 346-349.
32. Grassberger, P. and Procaccia, I. (1983b) Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D*, 9, 183-208.
33. Grossberg, S. and Stone, G. (1986) Neural dynamics of word recognition and recall: attentional priming, learning, an resonance. *Psychol. Rev.*, 93, 46-74.
34. Harding, G.F.A. and Rubinstein, M.P. (1981) Early components of the visual evoked potential in man. Are they of sub-cortical origin? *Doc. Ophthalmol.*, 27, 49-65.
35. He, B., Musha, T., Ye, W., Nakajima, Y. and Homma, S. (1987) The dipole tracing method and its application to the human alpha wave. In: Tsutsui, J. (ed), *EEG Topography*. Neuron, Tokyo, 10-17.
36. He, B. and Musha, T. (1992) Equivalent dipole estimation of spontaneous EEG alpha activity: two-moving dipole approach. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 30, 324-332.
37. John, E.R., Pritchep, L.S., Fridman, J. and Easton, P. (1988) Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science*, 239, 162-169.
38. Karniski, W., Blair, R.C. and Snider, A.D. (1994) An exact statistical method for comparing topographic maps, with any number of subjects and electrodes. *Brain Topogr.*, 6, 203-210.
39. Katznelson, R.D. (1981) EEG recording, electrode placement and aspects of generator localization. In: Nunez, P.L. (ed), *Electrical fields of the brain*. Oxford University Press, New York, 176-213.

40. Kavanagh, R.N., Darcey, T.M., Lehmann, D. and Fender, D.H. (1978) Evaluation of methods for three-dimensional localization of electrical sources in the human brain. *IEEE T. Bio-med. Eng.*, 25, 421-429.
41. Keesey, U. T. and Nichols, D. J. (1969) Changes induced in stabilized image visibility by experimental alteration of ongoing EEG. *Electroen. Clin. Neuro.*, 27, 248-57.
42. Kinoshita, T., Strik, W.K., Michel, C.M., Yagyu, T., Saito, M. and Lehmann, D. (1995) Microstate segmentation of spontaneous multichannel EEG map series under diazepam and sulpiride. *Pharmacopsychiatry*, 28, 51-55.
43. Koelega, H.S. and Verbaten, M.N. (1991) Event-related brain potentials and vigilance performance: dissociations abound, a review. *Percept. Mot. Skills*, 72, 971-982.
44. Koenig, T. (1995) Brain electric microstates and the processing of language. Doctoral Dissertation Nr. 11153. Swiss Federal Institute of Technology, Zurich.
45. Koenig, T. and Lehmann, D. (1996) Microstates in language-related brain potential maps show noun-verb differences. *Brain Lang.*, 53, 169-182.
46. Kondakor, I., Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M. and Lehmann, D. (1995) Event-related potential map differences depend on the prestimulus microstates. *J. Med. Eng. Technol.*, 19, 66-69.
47. Koukkou, M. and Lehmann, D. (1968) EEG and memory storage in sleep experiments with humans. *Electroen. Clin. Neuro.* 25, 455-62.
48. Koukkou, M. and Lehmann, D. (1983) Dreaming: the functional state-shift hypothesis. A neurobiological model. *Brit. J. Psychiat.*, 142, 221-231.
49. Koukkou, M. and Lehmann, D. (1987a) An information-processing perspective of psychophysiological measurements. *J. Psychophysiol.*, 1, 109-112.

50. Koukkou, M. and Lehmann, D. (1987b) A reply to R.C. Howard's commentary on our paper: An information-processing perspective of psychophysiological measurements. *J. Psychophysiol.*, 1, 119-120.
51. Kubicki, S., Herrmann, W.M., Fichte, K. and Freund, G. (1979) Reflections on the topics: EEG frequency bands and regulation of vigilance. *Pharmacopsychiatry*, 12, 237-245.
52. Kutas, M. and Hillyard, S.A. (1980) Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science*, 207, 203-205.
53. Lehmann, D. (1971) Multichannel topography of human alpha EEG fields. *Electroen. Clin. Neuro.*, 31, 439-449.
54. Lehmann, D. and Skrandies, W. (1980) Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroen. Clin. Neuro.*, 48, 609-621.
55. Lehmann, D. and Skrandies, W. (1986) Segmentation of evoked potentials based on spatial field configuration in multichannel recordings. *Electroen. Clin. Neuro.*, 68S, 506-512.
56. Lehmann, D. (1987a) Principles of spatial analysis. In: Gevins, A.S. and Remond, A. (eds), *Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals*. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, revised series, Volume 1. Elsevier, Amsterdam, 309-354.
57. Lehmann, D., Ozaki, H. and Pal, I. (1987) EEG alpha map series: brain electric micro-states by space-oriented adaptive segmentation. *Electroen. Clin. Neuro.*, 67, 271-88.
58. Lehmann, D. and Michel, C.M. (1990) Intracerebral source localization for FFT power maps. *Electroen. Clin. Neuro.*, 76, 271-276.

59. Lehmann, D. (1990) Brain electric microstates and cognition: the atoms of thought. In: John, E.R. (ed), *Machinery of the mind*. Birkhauser, Boston, 209-244.
60. Lehmann, D. (1992) Brain electric fields and brain functional states. In: Friedrich, R. and Wunderlin, A. (eds), *Evolution of dynamical structures in complex systems*. Springer, Berlin, 235-248.
61. Lehmann, D., Michel, C. M., Pal, I. and Pascual-Marqui, R. D. (1994) Event-related potential maps depend on prestimulus brain electric microstate map. *Int. J. Neurosci.*, 74, 239-248.
62. Lehmann, D. and Koenig, T. Segmentation into microstates, and frequency-domain source modelling of momentary field map series reflect modes of cognition. *Int. J. Psychophysiol.*, in press.
63. Manly, B.F. (1991) *Randomization and Monte Carlo Methods in Biology*. Chapman and Hall, London.
64. McCallum, W.C. (1988) Potentials related to expectancy, preparation and motor activity. In: Picton, T.W. (ed), *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Volume 3: Human event-related potentials*. Elsevier, Amsterdam, 427-459.
65. Mesulam, M. (1990) Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Ann. Neurol.*, 28, 597-613.
66. Michel, C.M., Lehmann, D., Henggeler, B. and Brandeis, D. (1992) Localization of the sources of EEG delta, theta, alpha and beta frequency bands using the FFT dipole approximation. *Electroen. Clin. Neuro.*, 82, 38-44.
67. Michel, C.M., Lehmann, D. (1993) Single doses of piracetam affect 42-channel event-related potential microstate maps in a cognitive paradigm. *Neuropsychobiology*, 28, 212-221.

68. Michel, C.M., Kaufman, L. and Williamson, S.J. (1994) Duration of EEG and MEG α suppression increases with angle in a mental rotation task. *J. Cognitive Neurosci.*, 6, 139-150.
69. Michel, C.M., Pascual-Marqui, R.D., Strik, W.K., Koenig, T. and Lehmann, D. (1995) Frequency domain source localization shows state-dependent diazepam effects in 47-channel EEG. *J. Neural Transm. Gen.*, 99, 157-171.
70. Näätänen, R., Picton, T. (1987) The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24, 375-425.
71. Näätänen, R., Paavilainen, P., Tiitinen, H., Jiang, D., Alho, K. (1993) Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology*, 30, 436-450.
72. Offner, F.F. (1950) The EEG as potential mapping: the value of the average monopolar reference. *Electroen. Clin. Neuro.*, 2, 215-216.
73. Ojemann, G.A. (1991) Cortical organization of language. *J. Neurosci.*, 11, 2231-2287.
74. Oldfield, R.C. (1970) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
75. Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M. and Lehmann, D. (1995) Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation. *IEEE T. Bio-med. Eng.*, 42, 658-665.
76. Perez-Arroyo, M. and Chiappa, K.H. (1985) Early visual evoked potentials in normal subjects and brain-dead patients. *Electroen. Clin. Neuro.*, 61, S38.
77. Pfurtscheller, G. (1992) Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroen. Clin. Neuro.*, 83, 62-69.

78. Pfurtscheller, G. and Neuper, C. (1994) Event-related synchronization of mu-rhythm in the EEG over the cortical hand area in man. *Neurosci. Lett.*, 174, 93-96.
79. Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Kuhl, D.E., Nuwer, M., Packwood, J., Metter, J. and Engel, J. (1981) Tomographic mapping of human cerebral metabolism visual stimulation and deprivation. *Neurology*, 31, 517-529.
80. Picton, T.W. (1992) The P300 wave of the human event-related potential. *J. Clin. Neurophysiol.*, 9, 456-479.
81. Posner, M.I. and Snyder, C.R. (1975) Attention and cognitive control. In: Solso, R.L. (ed), *Information processing and cognition: The Loyola Symposium*. Erlbaum, Hillsdale NJ, 55-85.
82. Pratt, H., Bleich, N. and Berliner, E. (1982) Short latency visual evoked potentials in man. *Electroen. Clin. Neuro.*, 54, 55-62.
83. Pritchard, W.S., Duke, D.W. and Coburn, K.L. (1991) Altered EEG dynamical responsivity associated with normal aging and probable Alzheimer's disease. *Dementia*, 2, 102-105.
84. Pritchard, W.S. (1992) Measuring chaos in the brain: a tutorial review of nonlinear dynamical EEG analysis. *Int. J. Neurosci.*, 67, 31-80.
85. Rahn, E. and Basar, E. (1993) Enhancement of visual evoked potentials by stimulation during low prestimulus EEG stages. *Int. J. Neurosci.*, 72, 123-136.
86. Rapp, P.E., Bashore, T.R., Martinerie, J.M., Albano, A.M., Zimmerman, I.D. and Mees, A.I. (1989) Dynamics of brain electrical activity. *Brain Topogr.*, 2, 99-118.
87. Romani, A., Callieco, R. and Cosi, V. (1988) Prestimulus spectral EEG patterns and the evoked auditory vertex response. *Electroen. Clin. Neuro.*, 70, 270-272.
88. Romani, A., Bergamaschi, R., Callieco, R. and Cosi, V. (1991) Prestimulus EEG influence on late ERP components. *Bol. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 67, 77-82.

89. Scherg, M. and Cramon, D. (1986) Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroen. Clin. Neuro.*, 65, 344-360.
90. Siegel, S. (1956) *Nonparametric statistics*. McGraw-Hill, New York.
91. Siegfried, J.B. and Lukas, J. (1981) Early wavelets in the VECP. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 20, 125-129.
92. Skrandies, W. and Lehmann, D. (1982) Spatial principal components of multichannel maps evoked by lateral visual half-field stimuli. *Electroen. Clin. Neuro.*, 54, 662-667.
93. Spehlmann, R. (1981) *EEG Primer*. Elsevier, Amsterdam.
94. Steriade, M., Gloor, P., Llinás, R.R., Lopes da Silva, F.H. and Mesulam, M.M. (1990) Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroen. Clin. Neuro.*, 76, 481-508.
95. Sutton, S., Braren, M., Zubin, J. and John, E.R. (1965) Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150, 1187-1188.
96. Takeda, M., Tachibana, H., Sugita, M., Hirayama, H., Miyauchi, M. and Matsuoka, A. (1992) Event-related potential in patients with diabetes mellitus. *Rinsho Byori*, 40, 896-900.
97. Takens, F. (1981) Detecting strange attractors in turbulence. In: Rand, D.A. and Young, L.S. (eds), *Dynamical systems and turbulence*. Lecture notes in mathematics 898. Springer, Berlin.
98. Wackermann, J., Lehmann, D., Dvorak, I. and Michel, C.M. (1993) Global dimensional complexity of multi-channel EEG indicates change of human brain functional state after a single dose of a nootropic drug. *Electroen. Clin. Neuro.*, 86, 193-198.

99. Wackermann, J., Lehmann, D., Michel, C.M. and Strik, W.K. (1993) Adaptive segmentation of spontaneous EEG map series into spatially defined microstates. *Int. J. Psychophysiol.*, 14, 269-283.
100. Wackermann, J. (1996) Beyond mapping: estimating complexity of multichannel EEG recordings. *Acta Neurobiol. Exp.*, 56, 197-208.
101. Walter, W.G. (1964) Slow potential waves in the human brain associated with expectancy, attention and decision. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 206, 309-322.
102. Whittaker, S.G. and Siegfried, J.B. (1983) Origin of wavelets in the visual evoked potential. *Electroen. Clin. Neuro.*, 55, 91-101.
103. Woods, D.L., Alho, K. and Algazi, A. (1993) Intermodal selective attention: evidence for processing in tonotopic auditory fields. *Psychophysiology*, 30, 287-295.
104. Yoneda, K., Sekimoto, S., Yumoto, M. and Sugishita, M. (1995) The early component of the visual evoked magnetic field. *Neuroreport*, 6, 797-800.

**13. Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények
másolatai**



ELSEVIER

Neuroscience Letters 226 (1997) 49–52

NEUROSCIENCE
LETTERS

Multichannel EEG fields during and without visual input: frequency domain model source locations and dimensional complexities

I. Kondakor^{a,1}, D. Brandeis^b, J. Wackermann^c, K. Kochi^a, T. Koenig^a, E. Frei^a,
R.D. Pascual-Marqui^a, T. Yagyu^{a,2}, D. Lehmann^{a,*}

^aThe KEY Institute for Brain-Mind Research, University Hospital of Psychiatry, Lenggstr. 31, CH-8029 Zurich, Switzerland

^bDepartment of Child and Adolescent Psychiatry, University of Zurich, CH-8028 Zurich, Switzerland

^cNeuroscience Technology Research Inc., Zima 26, 120 00 Prague, Czech Republic

Received 24 February 1997; revised version received 21 March 1997; accepted 21 March 1997

Abstract

27-Channel EEG potential map series were recorded from 12 normals with closed and open eyes. Intracerebral dipole model source locations in the frequency domain were computed. Eye opening (visual input) caused centralization (convergence and elevation) of the source locations of the seven frequency bands, indicative of generalized activity; especially, there was clear anteriorization of α -2 (10.5–12 Hz) and β -2 (18.5–21 Hz) sources (α -2 also to the left). Complexity of the map series' trajectories in state space (assessed by Global Dimensional Complexity and Global OMEGA Complexity) increased significantly with eye opening, indicative of more independent, parallel, active processes. Contrary to PET and fMRI, these results suggest that brain activity is more distributed and independent during visual input than after eye closing (when it is more localized and more posterior). © 1997 Elsevier Science Ireland Ltd.

Keywords: Brain electric field; Frequency domain source localization; FFT-Dipole-Approximation; Dimensional complexity; PET; fMRI; Visual input

When a person opens the eyes and receives visual input, EEG tracings react with impressively reduced occipital α (8.5–12 Hz) activity. Accordingly, much of α activity is supposed to constitute 'idling' activity of visual cortex when there is no processing need [17]. An idling rhythm of similar frequency is the motor areas' μ activity, blocked by movements [13]. The EEG reaction to information input is also labeled 'desynchronization' referring to hypothetical, underlying neuronal mechanisms [18] that imply a lesser coordination, i.e. more independency between ongoing processes (to be taken up below).

EEG α was hypothesized to originate in occipital areas; this typically was based on the assumption that the generator

of EEG activity is closest to that electrode which recorded maximal amplitude or power; an obviously invalid assumption in case of tangentially oriented electric sources that MEG studies accept as predominant. However, source modeling, which avoids assumptions about source orientation, supported α source localization in posterior areas during closed eyes (e.g. [7]).

Eye opening involving visual input causes demand for visual processing. PET studies reported the expected effect early on [6,14], as well as later functional MRI [2]: with closed eyes, activity was distributed over many brain areas, but after eye opening, massive local activity occurred occipitally, covarying with increasing processing load or visual target location. No corresponding increase of occipital activity after eye opening was reported from inspection of spontaneous EEG traces and EEG power maps, but 50–150 ms after visual pattern reversal (e.g. [4]) or flash stimuli, dipole model source localization is evident in occipital areas. Covarying with visual task demands, occipitally localized decreases of MEG and EEG α were reported using

* Corresponding author. Fax: +41 | 3842447;
e-mail: dlehmann@key.unizh.ch

¹ Present address: Department of Neurology, Medical School, University of Pécs, H-7623 Pécs, Hungary.

² Present address: Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University, Moriguchi, Osaka 570, Japan.

source estimation methods [10,12]. This was viewed as supporting the theory that occipital areas were activated by eye opening because the alleged 'idling signal' disappeared. Since source modeling will detect activated localizations which cannot easily be gleaned from inspection of EEG tracings or power spectral maps, frequency domain source modeling of EEG field data [9] appeared attractive to clarify the issue of brain spatial distribution of activity during closed eyes and with visual input, providing a possibility to detect activity increases in some 'activation frequency' band(s). Source localization in the frequency domain yields non-ambiguous localizations based on large quantities of data; using a single source model it estimates the center of gravity of all active processes. As PET and fMRI found clear occipital increases of activity with eye opening, we hypothesized that comprehensive source localization analysis might detect a related spatial pattern of electric activity.

Subjects were 12 healthy students (5 males, 8 females; mean age 30.4 ± 7 SD; no drug history; 11 right-, one left-handed; no EEG pre-screening). The protocol included eye-opening and hypnotic suggestions: (1) 20 s open eyes, 40 s closed eyes, 20 s open eyes, 40 s closed eyes; (2) 45 min hypnosis session (not used for this paper); (3) repetition of (1). Subjects were seated in a sound-isolated room with low illumination, and asked to relax. Brain electric activity was continuously recorded from 27 scalp electrodes (the 21 '10/20 System' positions plus positions FC1/2, CP1/2, PO1/2 of [1]), and eye movements from left outer canthus (reference for all) by a 32-channel BioLogic Ceegraph (0.3-70.0 Hz, 256/s A-D). Off-line, the data were FIR filtered (1.5-32 Hz), downsampled to 128/s, and carefully reviewed for artifacts. On average across subjects, 73 ($SD \pm 18.1$) artifact-free 2 s epochs were available; open eyes (1), 13 (± 3.1); (2), 15 (± 3.5); closed (1), 23 (± 7.4); (3), 22 (± 7.6).

Equivalent dipole sources in the frequency domain were computed using FFT-Dipole-Approximation [9]; this assumes that for each spectral frequency point, all generator processes have a common, single phase angle; this permits to construct a unique map of potential distribution (typically explaining more than 90% of the variance [11]). Each map is modeled by a single 3-D electric dipole source as center of gravity of all active generators.

The 3-D parameters (x, y, z) of the source model locations, and source strengths for each subject and condition were averaged within seven independent frequency bands [8]: δ (1.5-6.0 Hz), θ (6.5-8.0 Hz), α -1 (8.5-10.0 Hz), α -2 (10.5-12.0 Hz), β -1 (12.5-18.0 Hz), β -2 (18.5-21.0 Hz) and β -3 (21.5-30 Hz). As protocol (1) and (3) produced no differences, the data were pooled.

The source locations of the seven frequency bands were tested for differences in 3-D space between eyes open versus closed, employing a global approach. For each subject, the 3-D vector between the localizations for eyes closed and eyes open was computed and projected upon the mean vector across subjects, using

$$d_i = \frac{\Delta x_i^2 \Delta z + \Delta y_i^2 \Delta y + \Delta z_i^2 \Delta z}{l}$$

where d_i is the projected vector, i.e. the 3-D distance between the sources of the two conditions for the i th subject, projected onto the mean vector of the differences; Δx_i , Δy_i , and Δz_i are the distances between the two conditions, for the three dimensions, for the i th subject; Δx , Δy , and Δz are the means of the 3-D distances between source localizations in the two conditions, averaged across subjects; and l is the Euclidean length of the mean vector of distance between model locations across subjects calculated after the formula

$$l = \sqrt{\Delta x^2 \Delta x + \Delta y^2 \Delta y + \Delta z^2 \Delta z}$$

The projected vectors were used for a paired t -test of the global 3-D distance between sources in each band.

The global distance test showed significant location differences between the two conditions for δ , θ , α -1, α -2 and β -2, and trends for β -1 and β -3 (Table 1). The source model locations of all frequency bands (Fig. 1) were more anterior (except δ) and more superior for eyes open than closed. Viewed from above, the eyes-closed source locations of the various frequency bands constitute a corona-type arrangement that contracts concentrically after eye opening. Stepping clockwise through the eyes-open corona of localizations from most anterior, the sequence reflects the band frequencies: δ , θ , α -1, α -2, β -1, β -2, β -3; the eyes-closed location sequence reversed only β -1 and β -2. In side view, the general upward shift after eye opening is clearly evident, as well as the contraction of the location corona in the sagittal and transverse dimensions. In the post-hoc tests (Table 1), the anteriorization induced by eye opening was significant for α -2 and β -2, and the superiorization was significant, or showed strong tendencies, for all bands except α -2. Eye opening caused a left-shift of the α -2 and α -1 sources, from right to left of the head midline.

Ancillary findings were: during eyes closed, the α -2 source was right from the midline ($P < 0.007$), α -1 tended to right, δ and β -3 to left-from-midline positions (all $P < 0.15$); but eyes open showed no significant lateralizations. Strength of the model sources (Table 1) was higher during closed than open eyes for all bands except β -3, and for both conditions, was highest in α -1.

The model source locations are to be interpreted as gravity centers of the distributed active neural populations. We note that after eye opening, the gravity centers of all bands (except for δ) moved anterior; the gravity centers also converged, and moved upwards towards the center of the analysis space. This behavior is expected if the various active neural populations are more equally distributed in brain space after eye opening, because active generators completely equally distributed in space will have to result in a midpoint position for the gravity centers. (All present results agree with an earlier pilot study [3]). Further work will decide how much a more anterior, persisting μ compo-

Table 1

Significances of the differences of location and strengths of the model sources between the closed and open eyes-conditions. Double-ended *p*-values < 0.1 are listed.

Frequencies Hz	1.5-6	6.5-8	8.5-10	10.5-12	12.5-18	18.5-21	21.5-30
Band name	δ	θ	$\alpha-1$	$\alpha-2$	$\beta-1$	$\beta-2$	$\beta-3$
Global distance	0.029	0.025	0.002	0.001	0.11	0.006	0.064
Directional post-hoc tests:							
Ant-posterior	-	-	0.19	0.003	-	0.018	-
Left-right	-	-	0.12	0.059	-	-	-
Sup-inferior	0.033	0.020	0.000	-	0.060	0.009	0.053
Source strength	0.11	0.028	0.015	0.15	0.086	0.073	-

ment of α contributes to the anteriorization after eye opening.

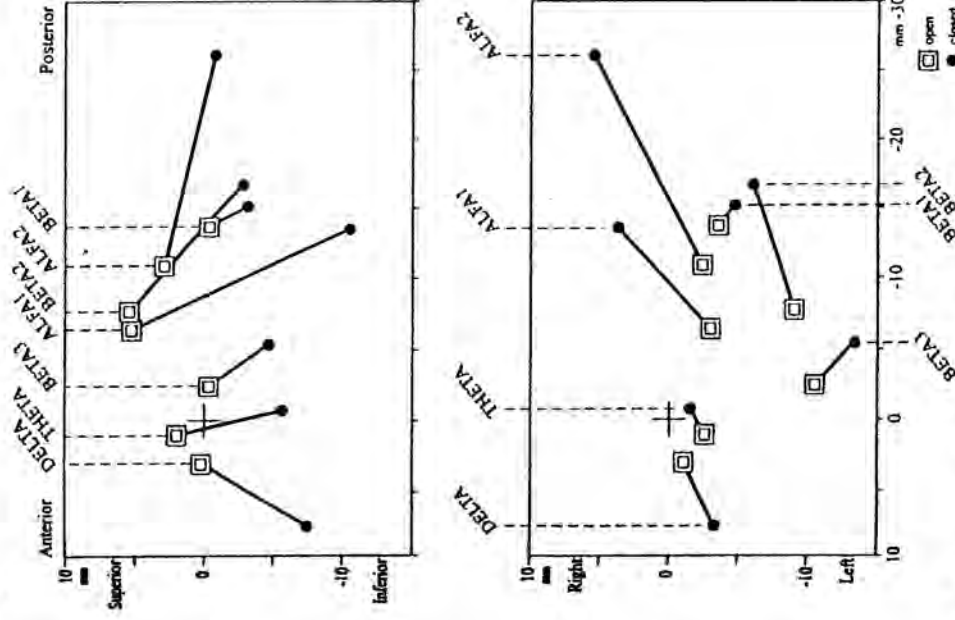


Fig. 1. Intracerebral locations of the frequency domain dipole model sources for the EEG bands: δ (1.5-6.0 Hz), θ (6.5-8.0 Hz), $\alpha-1$ (8.5-10.0 Hz), $\alpha-2$ (10.5-12.0 Hz), $\beta-1$ (12.5-18.0 Hz), $\beta-2$ (18.5-21.0 Hz) and $\beta-3$ (21.5-30 Hz), during open eyes (square symbols) and closed eyes (dots), connected by lines for each band. A hairline cross indicates the zero reference in the center of the head, on a line perpendicular to the vertex at 10% (above the nasion-inion line) of the distance: vertex to the nasion-inion line. Top: side view, head seen from the left side, anterior is left (the nose would be to the left), superior up (positive values), inferior down (negative); bottom: head seen from above, anterior is left as in the figure on top, right side is up (positive values), left side down (negative values). Distances in mm as indicated.

If, after eye opening, the active generator sources are more widely distributed in the brain, it is reasonable to assume that the processes implemented by the generators are more independent: the traditional concept of EEG 'desynchronization' after eye opening also implied lessened cooperativity between brain processes. Methods that measure the dynamics of brain activity can test this assumption of independency. At each time point, the brain state is reflected by the potential distribution on the scalp. The global complexity (dimensionality) of the trajectory of brain state through K -dimensional state space (K = number of electrodes) can be estimated. Higher values indicate a higher number of independent processes, and desynchronization or loosened coordination between the processes. We used two independent measures that assess the complexity of the trajectory: (1) Global Dimensional Complexity [19], a non-linear approach that estimates the global correlation dimension D2 (assuming a single attractor) using the number of simultaneously recorded channels as embedding dimension [5]. Unlike the earlier random sampling approach [19], the present implementation used all data points, thus computing unique estimates for each epoch. (2) Global OMEGA Complexity, computed as analysis of the covariance matrix of the 27-channel data series. The covariances for all pairs of channels form a 27×27 covariance matrix whose eigenvalues are computed using Jacobi's diagonalization strategy. Global OMEGA Complexity is calculated using the formula [20]:

$$\Omega = \exp \left(- \sum_{i=1}^K \lambda_i' \log \lambda_i' \right)$$

where K = number of channels (here, 27) and λ_i and λ_i' is the i th eigenvalue of the matrix divided by the sum of all eigenvalues (normalization). For all epochs of each subject, both measures of global complexity were computed. As neither eyes closed- nor open-results differed between protocols (1) and (3), the data were pooled.

Global Dimensional Complexity, as well as Global OMEGA Complexity, increased significantly from closed eyes to open eyes. Mean Global Dimensional Complexity ($n = 12$) increased from 5.78 to 6.18 (SD = 0.43, 0.43, respectively; SD of difference = 0.232, paired *t*-test $P <$

0.0001), mean Global OMEGA Complexity from 5.50 to 6.93 ($SD = 1.55$, 0.86 , respectively; SD of difference = 0.972 , $P < 0.0004$). The subjects' values of the two measures in the two conditions were positively correlated ($r = 0.67$ for closed, $r = 0.74$ for open eyes; $r = 0.72$ for the averages of both conditions). This correlation is noteworthy since the methods are computationally unrelated, and measure different characteristics of the trajectory's structure: Global Dimensional Complexity measures the density or 'porosity' of the data cloud, its space-filling propensity, while Global OMEGA Complexity measures the dominant extensions of the data cloud along its principal axes (visualized as outside skin of the data cloud).

The increased complexity suggests that there were more independent, parallel, functional processes active during open eyes than during closed eyes, supporting the hypothesis above. Earlier studies on single-channel EEG correlation dimension also found increases after eye opening [15,16].

In summary, our source modeling of brain electric field data indicated that there was more unequally distributed activity (α -2 displaying the most posterior right gravity center) during closed eyes, and more equally distributed, synchronized activity (centrally shifted gravity centers) during open eyes, associated with a loosened coordination (desynchronization) of the brain processes as established by global measures of dimensional complexity of the brain electric field's trajectory in state space. PET and fMRI studies obviously detected different processes with indicators of widely distributed activity during closed eyes and occipitally centered indicators during opened eyes; the latter might reflect persisting effects of the important occipital electric activity around 100 ms after input volleys ('P100'). The electrically strongest signal in the α frequency band that commonly is considered to be an 'idling' pattern, apparently is not detected by PET and fMRI. On the other hand, the gravity centers of higher frequency EEG activity which is commonly considered as activation patterns were shifted anterior after eye opening just as the sources of the 'idling' patterns. In summary, the electric brain field data suggest that with the continual availability of visual input after eye opening, occipital activity has a reduced weight relative to, and as part of, a more widely distributed information processing activity involving many other cortical areas and showing a loosened functional coordination.

L.K. held a post-doctoral fellowship from The KEY Foundation for Brain-Mind Research, Zürich, on leave from the Department of Neurology, Medical School, University of Pécs, Hungary.

[1] Anonymous, American electroencephalographic society guidelines for standard electrode position nomenclature, *J. Clin. Neurophysiol.*, 8 (1991) 200–202.

- [2] Belliveau, J.W., Kennedy, D.N., McKinstry, R.C., Buchbinder, B.R., Weiskoff, R.M., Cohen, M.S., Vevea, J.M., Brady, T.J. and Rosen, B.R., Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging, *Science*, 254 (1991) 716–719.
- [3] Brandeis, D., Krause, M., Michel, C.M., Henggeler, B. and Lehmann, D., EEG frequency band dipole sources differ with eyes open and eyes closed, *Brain Topogr.*, 3 (1991) 458.
- [4] Brigell, M., Rubboli, G. and Celesta, G.G., Identification of the hemisphere activated by hemifield visual stimulation using a single equivalent dipole model, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 87 (1993) 291–299.
- [5] Dvorak, I., Takens versus multichannel reconstruction in EEG correlation exponent estimates, *Phys. Lett. A*, 151 (1990) 225–233.
- [6] Fox, P., Mintun, M.A., Raichle, M.E., Miezin, F.M., Allman, J.M. and Van Essen, D.C., Mapping human visual cortex with positron emission tomography, *Nature*, 323 (1986) 806–809.
- [7] He, B. and Musha, T., Equivalent dipole estimation of spontaneous EEG α activity: two-moving dipole approach, *Med. Biol. Eng. Comput.*, 30 (1992) 324–332.
- [8] Kubicki, S., Herrmann, W.M., Fichte, K. and Freund, G., Reflections on the topics: EEG frequency bands and regulation of vigilance, *Pharmacopsychiatry*, 12 (1979) 237–245.
- [9] Lehmann, D. and Michel, C.M., Intracerebral source localization for FFT power maps, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 76 (1990) 271–276.
- [10] Lehmann, D. and Koenig, T., Segmentation into microstates, and frequency-domain source modelling of momentary field map series reflect modes of cognition, *Int. J. Psychophysiol.*, in press.
- [11] Michel, C.M., Lehmann, D., Henggeler, B. and Brandeis, D., Localization of the sources of EEG δ , θ , α and β frequency bands using the FFT dipole approximation, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 82 (1992) 38–44.
- [12] Michel, C.M., Kaufman, L. and Williamson, S.J., Duration of EEG and MEG α suppression increases with angle in a mental rotation task, *J. Cognit. Neurosci.*, 6 (1994) 139–150.
- [13] Pfurtscheller, G. and Neuper, C., Event-related synchronization of μ -rhythm in the EEG over the cortical hand area in man, *Neurosci. Lett.*, 174 (1994) 93–96.
- [14] Phelps, M.E., Mazzotta, J.C., Kuhl, D.E., Nuwer, M., Packwood, J., Metter, J. and Engel, J., Tomographic mapping of human cerebral metabolism visual stimulation and deprivation, *Neurology*, 31 (1981) 517–529.
- [15] Pritchard, W.S., Duke, D.W. and Coburn, K.L., Altered EEG dynamical responsiveness associated with normal aging and probable Alzheimer's disease, *Dementia*, 2 (1991) 102–105.
- [16] Rapp, P.E., Bashore, T.R., Martinerie, J.M., Albano, A.M., Zimmerman, I.D. and Yles, A.I., Dynamics of brain electrical activity, *Brain Topogr.*, 2 (1989) 99–118.
- [17] Spehlmann, R., EEG Primer, Elsevier, Amsterdam, 1981.
- [18] Sternade, M., Gloor, P., Lima, R.R., Lopes da Silva, F.H. and Mesulam, M.M., Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 76 (1990) 481–508.
- [19] Wackermann, J., Lehmann, D., Dvorak, I. and Michel, C.M., Global dimensional complexity of multi-channel EEG indicates change of human brain functional state after a single dose of a nootropic drug, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 86 (1993) 193–198.
- [20] Wackermann, J., Beyond mapping: estimating complexity of multi-channel EEG recordings, *Acta Neurobiol. Exp.*, 56 (1996) 197–208.

Event-related potential map differences depend on the prestimulus microstates

I. Kondákor†*||, R. D. Pascual-Marqui‡,
C. M. Michel‡ and D. Lehmann‡¶

†Department of Neurology, University Medical School of Pécs, Rát u. 2,
7623 Pécs, Hungary

‡Brain Mapping Laboratory, Department of Neurology, University Hospital,
Frauenklinikstrasse 26, CH-8091 Zürich, Switzerland

The dependency of the landscapes of visually evoked, 47-channel, event-related potential (ERPs) on the functional microstates (momentary map landscape) just before stimulus arrival was investigated, in 12 volunteers. The prestimulus microstates were determined using the map at the last peak of Global Field Power before the stimulus. The landscapes of these maps were described by the electrode locations of the positive and negative extreme potentials, and assigned to basic classes. The two most frequently occurring map classes were used (left anterior-right posterior, and right anterior-left posterior). ERP map series were averaged for each subject and each prestimulus microstate class. The Randomization-Monte Carlo MANOVA test was used to test the significance of the difference between the ERP map landscapes at each sample point ($n = 128, 500$ ms) associated with the two prestimulus microstates. At 16 samples the difference was significant at $p < 0.05$. The longest uninterrupted sequence ($n = 9$) of significant differences occurred between 164 and 195 ms, i.e. during the conventional component P200. The results demonstrate that the brain electric microstate at stimulus arrival crucially influences the active neuronal populations that contribute to the ERP. This suggests that the processing of information will differ as a function of the momentary brain microstate at information arrival.

Introduction

At the instant of arrival of an incoming stimulus, the human brain can be in various functional states. The electroencephalogram (EEG), which allows us to continuously monitor brain activity, is a sensitive index of the functional state of the brain, e.g. during different levels of vigilance, different states of an individual's development as well as during the effect of centrally acting drugs. The EEG-defined functional state may be widespread and of long duration (awake, sleep stages, maturational stages) or very narrowly defined and short-lived in the range up to seconds (spontaneous fluctuations of attention, input-evoked responses). The functional state of the brain is related to quality and type of attention, cognition, logical decision or learning. These factors strongly influence the character and quality of information processing [1, 2]. Different functional states of the brain are manifested in the scalp EEG as different spectral distributions of EEG wave frequencies. The mean frequency of the EEG increases with progressing maturation and with higher levels of vigilance [2, 3]. Incoming

information evokes event-related potentials (ERPs) that depend on the EEG state at the time of input [4]; similarly the subjective perception of information depends on the momentary EEG state [5].

The functional state of the brain of an adult is determined at a given moment in time by the interaction between (1) incoming information from the environment and the body, (2) previous experiences (memory content that includes learned motivation), (3) drives (inherent motivations that include curiosity and metabolic or hormonal factors such as hunger and sexuality), (4) vigilance (sleep or wake rhythm), and (5) before adulthood, the stage of brain development [2]. Modification by drugs or by mental or physical illness must be added to these physiological factors that can produce very large interindividual differences [2, 6]. It has been shown in several studies that the ERPs triggered by an incoming stimulus depend on the EEG pattern that existed at stimulus arrival [4, 7-10].

The different pre- and post-stimulus brain field landscapes represent different functional states and hence, different brain functions caused by the active neuronal elements. In this study we investigated the dependency of the potential landscapes of ERP maps on the functional microstates as defined by the momentary map landscape just before stimulus arrival. Using a visual oddball paradigm, we tested the assumption that the momentary microstates of the brain at the stimulus time can influence the ERP landscapes and in this way the information processing. The effect of two prestimulus microstate classes was compared by means of the Randomization-Monte Carlo MANOVA test.

Materials and methods

Subjects

Twelve normal healthy male volunteers, between 20 and 33 years of age, served as subjects. The subjects were not pre-screened for EEG or ERP patterns. All subjects were right handed according to the modified handedness inventory [11, 12].

Experimental arrangement and recordings

Forty-seven electrodes were attached to the scalp according to a laboratory standard covering the whole scalp [13]. The two ears, theinion and the nasion served as bases for orientation, and the electrodes were placed at about equidistant spacing in both the longitudinal and the transverse direction.

The task was a visual 'oddball paradigm'. On the monitor, odd or even single numbers of 50 ms duration were presented at intervals of 816 ms. The volunteer had to press a

*Supported by the Swiss National Foundation.

|| To whom correspondence should be addressed.

¶ Present address: The Key Institute for Brain-Mind Research, University Hospital of Psychiatry, CH-8029 Zürich, Switzerland.

microswitch if all the last three numbers were odd or all of them were even, but only in these cases [14]. Having been instructed about the task the subject was seated in a comfortable chair in a room isolated from sound and light. During the recording session, 20 repeated recording runs were performed, each lasting about 2 min. All of the volunteers had two recording sessions, one of them under drug effect (valium) and one placebo. In this study we analysed the data recorded with placebo only. The signals were amplified with a bandpass of 0.1–40 Hz, A/D converted at 256 samples s^{-1} per channel and written continuously onto a hard disc in a PC-system. The stimulus sequence was also recorded. Off line, the raw data waveshapes were digitally filtered using a FIR filter with a top cut 25 Hz. In this study our intention was to use only those stimuli that elicited similar and relatively simple cognitive processing, without any anticipatory activity, e.g. contingent negative variation [15]. Within the number series we can define (1) no-code, (2) duplet, and (3) triplet stimuli groups according to the parity of the last three given numbers (figure 1). For this study only such time periods where the anticipatory processes had just begun were used, i.e. every first stimulus in the duplet and triplet groups and all of the other, no-code stimuli.

T	P	P	P	P	T	P	P	T	T
1 5 5 3 3	3 4 7 8	5 3 3 2	5 4 6 5	6 3 5 4	2 2 3	4 5 2 6	7 8 4 3	2 7 5 1	4 3 6
***	N N N N	N N N N	N N N N	N N N N	N N N N	N N N N	N N N N	N N N N	N N N N

Figure 1. Visual 'oddball paradigm' used [14]. All of the no-code stimuli were used but only the first stimulus in the duplet and triplet groups so as to avoid any CNV-like activity. (T = triplet, D = duplet, N = no-code or the first number of a triplet-duplet sequence).

Prestimulus microstate classes

From the raw EEG data epochs, Global Field Power (GFP) [3] values were calculated for the last 40 time-frames before each stimulus used. GFP is computed as the standard deviation of all measured potential values in the map and therefore it is a good descriptor of the electric strength of the mapped scalp activity. To find the last stable and characteristic microstate before stimulus arrival, GFP was searched backwards as function of time to determine the last maximum. The maps at maximal GFP optimally represent the mean landscape configuration of the microstate [16]. For this time frame a momentary map was calculated. Each

landscape topography was described by the two extreme values of the momentary map. The locations of these extreme potentials were coded as left-right and anterior-posterior position in the electrode array. Theoretically, the number of the possible variations is $47 \times (46/2) = 1031$, if the number of electrodes is 47. This means that 1031 different map classes are theoretically possible with the array of 47 electrodes. In order to minimize the number of variations, subregions were defined according to the location of these two descriptors. As a first step, 10 subgroups were arbitrarily defined (figure 2). To create clearly defined topographical functional areas cases where (1) one of the two descriptors was in the midline position, or (2) both of them were in the same region were not used. There are six basically different orientations: from left anterior to right posterior (classes 1–3), from right anterior to left posterior (classes 4–6), from left anterior to right anterior (class 7), from left posterior to right posterior (class 8), from left anterior to left anterior (class 9), and from right anterior to right anterior (class 10). The momentary maps that represented the last microstate were classified into these 10 subgroups. The polarities of the extreme values were not distinguished because a microstate in spontaneous EEG is conceived as consisting of a string of repeated polarity reversals of a stable map landscape. Thus the reversals are identical subelements of the microstate [16].

Formation of two prestimulus map class types

The frequencies of occurrence of these 10 classes in the 12 subjects were calculated as well as their deviation from the theoretical probability. Because of their similar orientation the prestimulus classes 1–3 were combined into one prestimulus map class, 'class A'. Likewise, classes 4–6 were combined into 'class B'. The two prestimulus map classes A and B occurred significantly more frequently than the others (figure 3), therefore the final analysis was made between these two classes. On average over all subjects, 215 prestimulus maps belonging to class A, and 208 to type B.

Post-stimulus ERPs for the two prestimulus class types

The EEG data were averaged during 500 ms post-stimulus separately for these two pre-stimulus classes. In this way two averaged potential map series were derived for each person from the 20 recording runs.

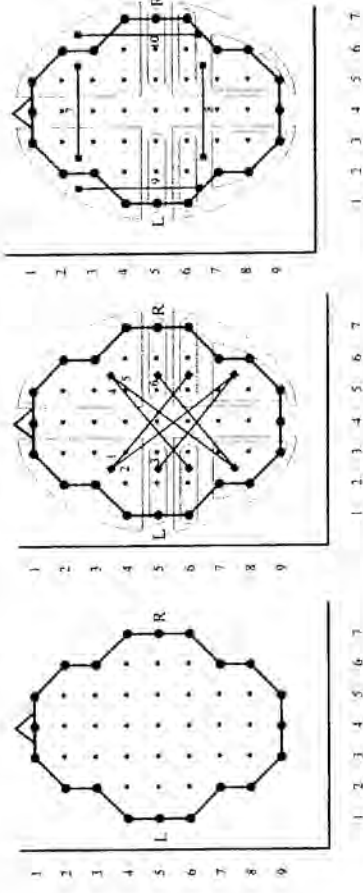


Figure 2. (left) Recording array; row numbering from anterior to posterior, column numbering from left to right. (centre and right) Arbitrarily defined prestimulus class types. For analysis the two most frequently occurring classes were used: (left anterior to right posterior) classes 1–3 (together: class A); (right anterior to left posterior) classes 4–6 (together: class B).

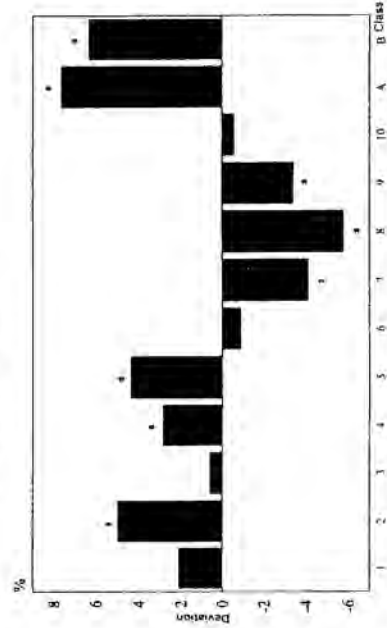


Figure 3. Deviation of occurrences of prestimulus classes from the theoretical frequency; significant differences are marked by stars. Classes A and B occurred the most frequently. *Significance at $p < 0.05$.

Results

The Randomization-Monte Carlo MANOVA test was used to test the significance of the difference between the ERP map landscapes at each sample point ($n = 128$, i.e. 500 ms) associated with the two prestimulus microstates A and B. The randomization test is a computer-intensive, non-parametric, bootstrap method for determining statistical significance directly from the experimental data without recourse to significance tables [17, 18]. The data are permuted (divided) repeatedly between treatments, and for each division or permutation of the data a test statistic (e.g. t or F) is computed to determine the proportion of the data permutations that provide as large a test statistic value as that associated with the experimental results. If this proportion is as small as the significance level α , the results are significant at the α level. At 16 sample points the difference was significant at $p < 0.05$. Uninterrupted sequences of significant differences occurred between 98 and 101 ($n = 2$), between 121 and 133 ($n = 4$), and between 164 and 195 ms ($n = 9$), (during the conventional component P200). The occurrence of these uninterrupted sequences is non-random at $p < 0.001$ ('runs test' [19]). For these three time segments which showed significant differences all the intra-segmental maps were averaged into one map, for each subject, for both classes. In this way 24 maps (12 subjects, 2 prestimulus map classes) were formed for each segment. The map landscapes were

numerically assessed by the locations of the centroids of the positive and the negative map areas. The centroid locations along the anterior-posterior and left-right axes were used for final statistics, using paired t -tests. Significant differences were found between 121 and 133 ms (negative, anterior centroid, left-right position, d.f. = 11, $t = 2.27$, $p = 0.04$) and between 164 and 195 ms (negative, posterior centroid, left-right position, d.f. = 11, $t = 2.73$, $p = 0.019$; positive, anterior centroid, left-right position, d.f. = 11, $t = 2.67$, $p = 0.021$). The mean locations of the centroids of these two segments were calculated for prestimulus map classes A and B (figure 4).

Discussion

Our study examined the influence of the brain electric microstates [16] at stimulus arrival on post-stimulus ERP maps. Two pre-stimulus microstates were distinguished. Testing for significant differences between post-stimulus ERP maps associated with the two pre-stimulus classes, the longest uninterrupted sequences of significant differences occurred between 121 and 133, and between 164 and 195 ms, i.e. during the 'pre-decision' time period. In this interval there is not yet any decision or motor-planning in the classical sense. All the significant differences were found in the left-right axes. These results confirm the conclusion of our earlier report [10] that the prestimulus state of the brain influences the landscape pattern of the post-stimulus ERP maps.

Even though our earlier study [10] differed in stimulus modality (acoustic), experimental design (simple tone discrimination) and analysis approach, and is therefore not directly comparable in detail, the present study comes to the same general conclusion: The brain electric microstate at stimulus arrival crucially influences the active neuronal populations that contribute to the ERP. This suggests that the processing of information will differ as a function of the momentary brain microstate at information arrival and that the state-dependency plays an important role in information processing.

References

1. KOUKOU, M. and LEHMANN, D. (1968) EEG and memory storage in sleep-experiments with humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **25**, 455-62.

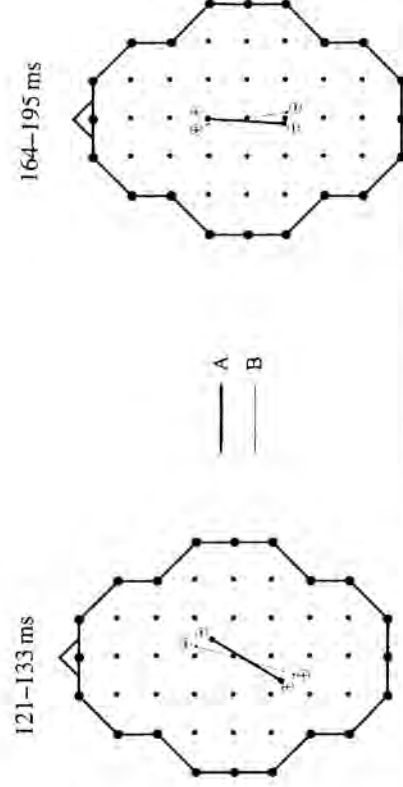


Figure 4. Location of the mean centroids of ERP-maps associated with the two prestimulus map classes A and B across the 12 subjects. All the significant differences were found in the left-right direction (121-133 ms: anterior, negative centroid; 164-195 ms: anterior, positive centroid as well as posterior, negative centroid).

2. KOUKKOU, M. and LEHMANN, D. (1983) Dreaming: the functional state-shift hypothesis. *British Journal of Psychiatry*, **142**, 221-231.
3. LEHMANN, D. and SKRANDIES, W. (1980) Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **48**, 609-21.
4. BASAR, E. (1980) *EEG Brain Dynamics* (Elsevier, Amsterdam).
5. KEENEY, U. T. and NICHOLS, D. J. (1969) Changes induced in stabilized image visibility by experimental alteration of ongoing EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **27**, 248-57.
6. ANGST, J. (1974) Genetic Aspect of Depression. In N. S. Kline (ed.) *Factors in Depression* (Raven, New York).
7. BASAR, E., BASAR-EROGLU, C., ROSEN, B. and SCHULTZ, A. (1984) A new approach to endogenous event-related potentials in man: relation between EEG and P300-wave. *International Journal of Neuroscience*, **24**, 1-21.
8. CORLETTO, F., GENTILOMO, A., ROSADINI, R., ROSSI, G. F. and ZATTONI, J. (1967) Visual evoked responses during sleep in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **26S**, 61-69.
9. GATH, I., BAR-ON, E. and LEHMANN, D. (1985) Automatic classification of visual evoked responses. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **20**, 17-22.
10. LEHMANN, D., MICHEL, C. M., PAL, I. and PASCUAL-MARQUI, R. D. (1994) Event-related potential maps depend on pre-stimulus brain electric microstate map. *International Journal of Neuroscience*, **74**, 239-248.
11. ANETT, M. (1967) The binomial distribution of right, mixed, and left handedness. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, **19**, 327-333.
12. BRIGGS, G. G. and NEBES, R. D. (1975) Patterns of hand preference in a student population. *Cortex*, **11**, 230-238.
13. MICHEL, C. M., PASCUAL-MARQUI, R. D., STRIK, W. K., KOENIG, T. and LEHMANN, D. (1995) Frequency domain source localization shows state-dependent diazepam effects in 47-channel EEG. *Journal of Neural Transmission (General Section)*, **99**, 157-171.
14. MICHEL, C. M. and LEHMANN, D. (1993) Single doses of piracetam affect 42-channel event-related potential microstate maps in a cognitive paradigm. *Neuropsychobiology*, **28**, 212-221.
15. MCCALLUM, W. C. (1988) Potentials related to expectancy, preparation and motor activity. In T. W. Picton (ed.) *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 3, *Human Event-Related Potentials* (Elsevier, Amsterdam), 427-459.
16. LEHMANN, D., OZAKI, H. and PAL, I. (1987) EEG alpha map series: brain electric micro-states by space-oriented adaptive segmentation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **67**, 271-88.
17. EDGINGTON, E. S. (1980) *Randomization Tests* (Marcel Dekker, New York).
18. MANLY, B. F. (1991) *Randomization and Monte Carlo Methods in Biology* (Chapman & Hall, London).
19. SIEGEL, S. (1956) *Nonparametric Statistics* (McGraw-Hill, New York).

Prestimulus EEG microstates influence visual event-related potential microstates in field maps with 47 channels

I. Kondakor^{1,2,*}, D. Lehmann^{1,2}, C. M. Michel^{1,2}, D. Brandeis³, K. Kochi¹,
and T. Koenig¹

¹The KEY Institute for Brain-Mind Research, University Hospital of Psychiatry, and
²EEG-EP Mapping Laboratory, Department of Neurology, University Hospital,
Zurich, ³Laboratoire de Cartographie des Fonctions Cerebrales, Department of
Neurology, University Hospital, Geneva, and ⁴Department of Child and Adolescent
Psychiatry, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Accepted December 18, 1996

Summary. The influence of the immediate prestimulus EEG microstate (sub-second epoch of stable topography / map landscape) on the map landscape of visually evoked 47-channel event-related potential (ERP) microstates was examined using the frequent, non-target stimuli of a cognitive paradigm (12 volunteers). For the two most frequent prestimulus microstate classes (oriented left anterior-right posterior and right anterior-left posterior), ERP map series were selectively averaged. The post-stimulus ERP grand average map series was segmented into microstates; 10 were found. The centroid locations of positive and negative map areas were extracted as landscape descriptors. Significant differences (MANOVAs and t-tests) between the two prestimulus classes were found in four of the ten ERP microstates. The relative orientation of the two ERP microstate classes was the same as prestimulus in some ERP microstates, but reversed in others. – Thus, brain electric microstates at stimulus arrival influence the landscapes of the post-stimulus ERP maps and therefore, information processing: prestimulus microstate effects differed for different post-stimulus ERP microstates.

Keywords: ERP microstates, event-related potential maps, state-dependency of ERP maps, prestimulus EEG microstate, visual odd-ball paradigm.

Introduction

It is clear that all information processing in the brain depends on the momentary functional state of the brain: different outputs occur to identical inputs.

*Present address: Department of Neurology, Medical School, University of Pécs, H-7623 Pécs, Rét u. 2, Hungary

depending, for instance, on maturation level, motivation, vigilance, attention, selective attention as well as metabolic and disease conditions, and psychoactive drugs. The functional state of the human brain is very sensitively reflected by its electrical activity, i.e., by the spontaneous electroencephalogram (EEG) or the event-related potentials (ERPs) as reported in many papers (e.g., Koukkou and Lehmann, 1968, 1983; John et al., 1988). Different ERP waveforms have been observed depending on the factors mentioned above (e.g., Chourchesne, 1978; Friedman et al., 1990; Koelega and Verbaten, 1991; Takeda et al., 1992; Michel and Lehmann, 1993; Näätänen et al., 1993; Woods, 1993).

More specifically, a number of studies using various approaches showed that the waveform of event-related potentials to an incoming stimulus depends on the EEG waveform during a finite time epoch concurrent with or immediately preceding the stimulus (Corletto et al., 1967; Basar, 1980; Basar et al., 1984; Gath et al., 1983, 1985; Romani et al., 1988, 1991; Rahn and Basar, 1993). The waveform approaches used in these studies naturally require an epoch of a certain minimum duration, typically one or more seconds, to classify the prestimulus waveform; further, the approaches examine local features of the brain electric field, typically sequences of potential differences between two electrode sites.

The brain is a complex, dynamic, and state-dependent system which is adaptively regulated and homeostatically stable (Ashby, 1960). Thus, depending on the functional state at input arrival, the response may differ, but it will be within physiological constraints. The entire brain can be said to be in a particular state at each moment in time, however many constituting subprocesses participate (Ashby, 1960). This concept is operationalized by assessing the momentary spatial configurations of the space-extended brain electric field (Lehmann, 1987). At each moment in time, the field represents the sum of all momentary, local brain processes. Different spatial configurations or landscapes of the field must have been caused by the activity of different neural generators, thus reflecting the execution of different brain functions. This approach implies a virtually unlimited time resolution (time-sample-by-time-sample decisions) and is therefore most appropriate for studies on brain information processing because these latter operations occur in the millisecond to sub-second range. Several studies on spontaneous (Lehmann et al., 1987; Wackermann et al., 1993; Kinoshita et al., 1995) as well as event-related data (Lehmann and Skrandies, 1980; Brandeis et al., 1995; Pascual-Marqui et al., 1995; Koenig and Lehmann, 1996) showed that the field configuration changes in a clearly discontinuous way within a sub-second time range: brief epochs of quasi-stable field topography are concatenated by rapid changes of the spatial configuration. Algorithms that parse the sequences of momentary field maps into time segments of stable topography reduce these map series into sequences of microstates. In a study with an auditory P300 paradigm, we found that the last prestimulus EEG microstate influenced the maps of conventionally defined, subsequent ERP components to the frequent stimuli (Lehmann et al., 1994). The utilized, most frequent two classes of prestimulus microstates had diagonal field orientations with crossed directions. The three

examined ERP components covered only parts of the post-stimulus epoch, but all three showed the same orientation difference, that of the prestimulus microstates, thus suggestive of a simple, long lasting persistence of the field type.

The present study investigated the question whether a comprehensive analysis of the ERP map series using microstate segmentation will detect prestimulus-dependent ERP microstate maps that do not show persisting prestimulus differences as well as microstates that do. It further tested the hypothesis that the influence of the prestimulus EEG microstate is independent of stimulus modality and experimental paradigm. Non-target, frequent stimuli in a cognitive, visual paradigm were analysed. A pilot analysis of the data had used successive ERP map comparisons (Kondakor et al., 1995) and found prestimulus map-dependent differences. The present study extended this work within the conceptual framework of ERP microstate segmentation.

Methods

Subjects

Twelve normal healthy male volunteers between 20 and 33 years were recruited as paid subjects. They were not pre-screened for EEG or ERP patterns. All subjects were right-handed as tested with the Edinburgh handedness 12-items inventory (Oldfield, 1970).

Experimental setup

The subjects were engaged in a visual information processing task of the "oddball paradigm"-type. They observed single digits appearing on a screen in a pseudo-random order, and they were requested to press a microswitch whenever the last three digits were either odd or even ("triplets"; Michel and Lehmann, 1995). The single digits subtended 1.5 degrees visual angle, and were presented at intervals of 704 ms; each was shown for 100 ms duration.

Having been instructed about the task, the subject was seated in a comfortable chair in a sound-, light-, and electrically shielded room. During a recording session, 20 recording runs were done, each lasting about 2 min and including about 170 stimuli: 13–16 triplets occurred in each run. There were breaks of 1 min after each run. All subjects had two recording sessions separated by at least one week, one with placebo and one with a drug (2 mg Valium®) in a double-blind cross-over design. The subjects' questionnaire reports on subjective estimates of possible drug effects showed no significant subjective drug effect of the placebo sessions. The placebo data were used for the present analysis.

Recordings

Forty-seven electrodes were attached to the scalp covering the head from 20 to 100% of the nasion-inion and 10–90% of the left-right distance of the 10/20 system at about equidistant spacing, and recorded vs Cz. Impedances were below 10kOhm. Additional channels recorded the stimulus sequence, and the bipolar EOG from electrodes above the right and below the left eye. Recording was done (bandpass 0.1–40 Hz) using a 64-channel amplifier system by M & I (Prague, Czechia), an A/D converter system (1024 samples/sec, channel) by Burr-Brown and acquisition/display software by Neuroscience Technology Research (Prague, Czechia). Off-line, the data were downsampled to 256 Hz and temporally filtered with a digital FIR low pass filter (25 Hz). Spatial DC offset was removed for each time frame ("average reference" computation, Offner, 1950). Stimulus epochs were formed that covered the time from 150 ms before until 700 ms after each stimulus (40 plus

180 time frames). An artifact identification routine was applied that identified all stimulus epochs with signal amplitudes higher than $100\mu\text{V}$ in any channel for subsequent manual artifact rejection.

Analyzed data

Only those stimuli were used which are expected to elicit similar and relatively simple cognitive processing without specific anticipations such as represented by the contingent negative variation (McCallum, 1988) and without responses to occurrences or non-occurrences of expected targets ("update", "closure", "mismatch"; Kutas and Hillyard, 1980; Picton, 1992; Michel and Lehmann, 1993). Within the series of the presented odd (O) or even (E) digit stimuli, a new stimulus may (1) follow an O-E- or E-O- sequence. If the new stimulus was (1a) of the opposite type to the last stimulus, it started a new sequence and was accepted. If the new stimulus was (1b) of the same type as the last one, it set the scene to expect a completion of a target (triplet) sequence by the subsequent stimulus; since we wished to avoid cases of specific expectancy, (1b) stimuli were excluded. Alternatively, the new stimulus may (2) follow an E-E- or O-O-sequence where it may or may not complete a target triplet. In either case it was excluded, since (2a) a new stimulus of the opposite type was a mismatch and (2b) a new stimulus of the same type was a target completion.

The mean number of qualifying stimulus epochs, after artifact editing, was 1553 subject.

Classes of prestimulus microstates

The momentary brain electric microstate that existed when a stimulus occurred was classified following the original microstate segmentation procedure (Lehmann et al., 1987). The time moments of maximal field strength (Global Field Power, Lehmann and Skrandies, 1980) and thus, optimal signal to noise ratio were used for classification according to their map topography. Global Field Power was computed as the standard deviation of all measured potential values in the map, corresponding to the effective field value, and representing the strength of the momentary field. For each prestimulus epoch, this was calculated for each of the 40 time frames before the stimulus. The values were searched backwards from the stimulus, to identify the map at the last maximal value of Global Field Power before the stimulus. The maps at these maximal strength times were selected for classifications of the prestimulus microstates.

The topography of the landscape of each selected map was assessed by the locations of its two extreme potential values (minimum and maximum). The locations of these two extremes were coded as left-right and anterior-posterior electrode positions in the schematized array (Fig. 1A). The polarity of the extremes is disregarded, because a microstate in spontaneous EEG is conceived as consisting of a string of repeated polarity reversals of a stable map landscape (Lehmann et al., 1987) in agreement with the analysis approaches for spontaneous EEG where spectral power and coherence are used to assess brain macrostates. Theoretically, the number of the possible pairs of extreme locations, i.e. of different classes of microstates is $47 \cdot 46/2 = 1081$ for 47 electrodes.

We wanted to compare the effect of two prestimulus classes of microstates on their post-stimulus ERP maps. The two classes should be maximally different in terms of topography. In order to average a sufficient number of stimuli, different possible types of prestimulus microstate classes were defined and examined for frequency of occurrence. It is known from earlier studies that the most frequent microstate landscapes tend to be oriented generally in the anterior-posterior direction, with a diagonal left or right tendency (Lehmann, 1971; Lehmann et al., 1994). Accordingly, the recorded electrode array was divided into its four quadrants (Fig. 1B). Of the total of 1553 available frequent stimuli on the average for each subject, 267 cases had both extremes of the prestimulus microstate in the same quadrant and thus were not of interest for clearly defined maximal

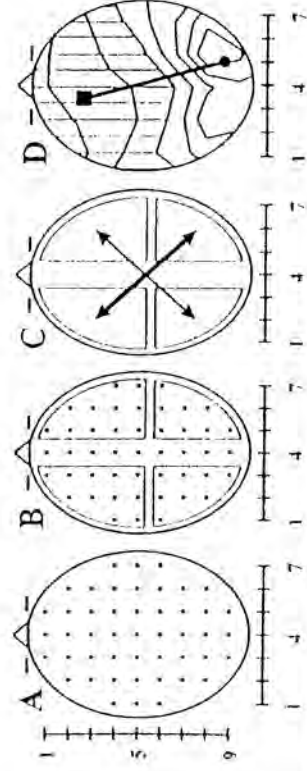


Fig. 1. **A** Recording array; the dots indicate the electrode locations; row numbering from anterior to posterior, column numbering from left to right. **B** The quadrants of the recording area. **C** The two most frequently occurring prestimulus microstate classes, where the extrema were in the left-anterior and right-posterior quadrants (class I, heavy line), and in the right-anterior and left-posterior quadrants (class II, thin line). **D** Example of a momentary potential distribution map (an equipotential contour-line map) with the locations of the centroids of the positive (white) and negative (hatched) map areas drawn in and connected by a line; round symbol = positive centroid, square symbol = negative centroid

differences of landscapes. Another 494 stimuli per subject involved midline electrodes and oblique combinations where the extremes were at anterior-posterior neighbor electrode rows, thus presenting ambivalence in assignment or weak differences in landscape (near horizontal field orientations with minimal centroid distance). After omission of these cases, 792 stimuli/subject remained; these cases formed the transverse, sagittal and diagonal combinations of the quadrants. In 97 stimuli/subject, the extreme pairs transversely combined the anterior left and right quadrants (actual occurrence probability 1.3% below expectation), and in 77 stimuli/subject the posterior left and right quadrants (6.1% below expectation, $p < 0.002$). In 97 stimuli/subject the extremes combined sagittally the left anterior and posterior quadrants (actual occurrence probability 3.6% below expectation, $p < 0.04$), and in 115 stimuli/subject, the right anterior and posterior quadrants (actual occurrence probability 1% below expectation). In 212 stimuli/subject ($SD = 50.2$) the extreme values were diagonally in the left anterior and right posterior quadrants, and in 194 ($SD = 51.8$) the extreme values were diagonally in the right anterior and left posterior quadrants. The stimuli in these later two classes occurred at 8.1% and 5.6% above the expected chance levels ($p < 0.003$ and 0.008, respectively).

These latter two types of microstate classes with diagonal orientations of their field axes were used for the final analysis. The prestimulus microstate type with the left anterior-right posterior orientation of the field axis was called class I (on the average, 212 stimuli/subject), that with the right anterior-left posterior type, class II (on the average, 194 stimuli/subject), as illustrated in Fig. 1C.

For each subject, all post-stimulus epochs belonging to the two prestimulus classes I and II were averaged separately. Thus, for each prestimulus class there were 12 average ERP map series covering 700 ms post-stimulus.

Parsing the post-stimulus ERP map series into microstates

The grand mean ERP map series calculated across all subjects and both prestimulus classes was segmented into microstates, i.e. time epochs of the map series characterized by quasi-stable map landscapes (Lehmann, 1987; Koenig and Lehmann, 1996). The segmentation strategy used the sequential computation of Global Map Dissimilarity for all successive pairs of maps of the map series (Lehmann and Skrandies, 1980; Lehmann, 1987). The resulting function was smoothed with a FIR low-pass filter set to 25 Hz (i.e.,

identical with the FIR low-pass applied to the data) and yielded the profile shown in Fig. 2A. The microstate borders, i.e. the time points of maximal dissimilarity between successive maps, were found at the post-stimulus times listed in Table 1. Table 1 also lists the varying microstate durations. Independently parsing the mean map series (across subjects) of the two prestimulus classes yielded dissimilarity curves that showed peaks within ± 1 time frame of the grand mean curve combining both prestimulus classes (Fig. 2C and 2D).

Another approach to the segmentation of ERP map series into microstates uses a similarity criterion which all member maps of a microstate have to fulfil. If this criterion is applied to the map series in a sequential mode, a time function of the probability of the occurrence of microstate borders across all magnitudes of the criterion is computed (Koenig, 1995). We used as criterion all possible different spatial window sizes around the locations of the centroids of the positive and negative areas of the map (Fig. 2B).

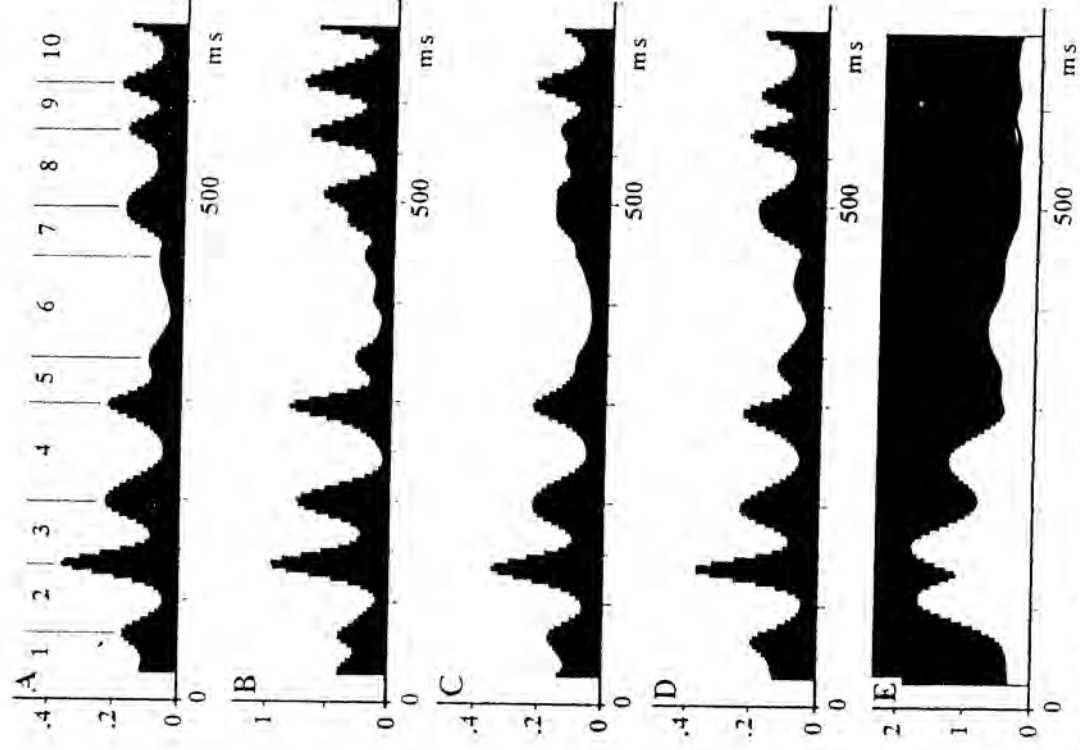


Fig. 2. A Global Map Dissimilarity of the grand mean ERP map series. B Microstate Border Probability of same data as in A. C Global Map Dissimilarity of the grand mean ERP data of prestimulus class I. D Global Map Dissimilarity of the grand mean ERP data of prestimulus class II. E Global Field Power of same data as in A.

Although this approach considers the similarity of all maps of each microstate, the resulting probability function covaries almost exactly with the Global Map Dissimilarity curve (see also Koenig, 1995) which examined pairs of successive maps for maximal dissimilarity (Fig. 2A).

Still another independent measure, the momentary global field strength (Global Field Power, Lehmann and Skrandies, 1980) computed as function of time produced minimal values at time points of maximal Global Map Dissimilarity (compare Fig. 2E vs. 2A), confirming the reported high correlation between these two computationally independent measures (Lehmann and Skrandies, 1980) that can be used to identify microstates.

Comparing ERP microstates between conditions

Mean maps were computed for each of the ten microstates, from the averaged ERP map series of each subject and both prestimulus classes, using the microstate borders in Table 1. Since the microstate segment borders varied somewhat between subjects, the first and last 15% of the maps of each microstate were skipped for the computation of the microstate mean maps. The topography of the landscape of each of the mean maps was assessed numerically by the locations of the points of gravity of the positive and negative map area ("centroids", Wackermann et al., 1993, Appendix B) within the schematized electrode array (Fig. 1A) using electrode distance as unit of measurement. The map centroids reduce the map topography to four parameters, the locations of the positive and the negative centroid on the anterior-posterior and on the left-right axis; this characterization of the landscape is independent from the strength of the field. An example is illustrated in Fig. 1D.

Statistics

The four measures of map topography (the centroid locations) of each of the ten post-stimulus microstates were tested for differences between the two prestimulus microstate classes with repeated-measure 2-way MANOVAs (2 prestimulus map classes, 2 centroids [positive and negative] with the 2 dimensions [left-right and anterior-posterior] as the variate consisting of two dependent variables); the main-effects of centroid polarity in the MANOVAs are of no interest in the present study and therefore are not reported. Paired *t*-tests were used to examine class effects on each centroid and dimension. Two-tailed *p* values are reported.

Results

The mean maps of the ten ERP microstates were averaged over the two prestimulus classes and the twelve subjects; they are illustrated in Fig. 3. The mean locations of the landscape-describing positive and negative centroids of these microstates are shown in Fig. 4 for the two prestimulus map classes I and II. These pairs of the landscape-describing centroids of the ERP microstates were predominantly oriented in the anterior-posterior direction. This is reflected by the much larger variation of the mean centroid locations in the anterior-posterior dimension. The absolute values (in electrode distances) ranged (means across subjects) in the 10 microstates and the two centroid polarities and the two pre-stimulus classes from 3.07 to 7.05 for the anterior-posterior dimension (SD between 0.62 and 2.37), and from 3.3 to 4.63 for the left-right dimension (SD between 0.16 and 0.94). The topographic relation between the two prestimulus classes, i.e., their differing field orientations appeared to be reflected in the post-stimulus microstates #2 and #5, but not in

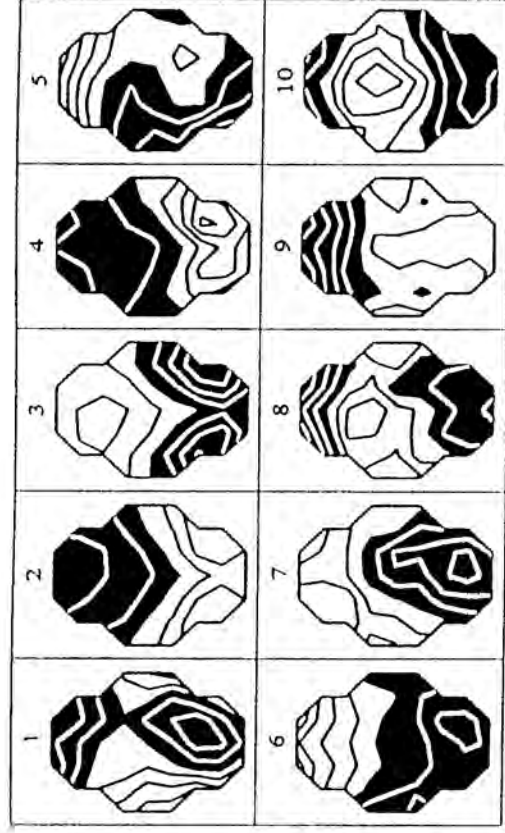


Fig. 3. Equipotential contour-line maps of the grand mean potential distribution of the ten microstates. Black negative, white positive referred to average reference. Head seen from above, nose up, left ear left. Equipotential-lines in steps of 0.5 microVolt. For the electrode arrangement see Fig. 1A

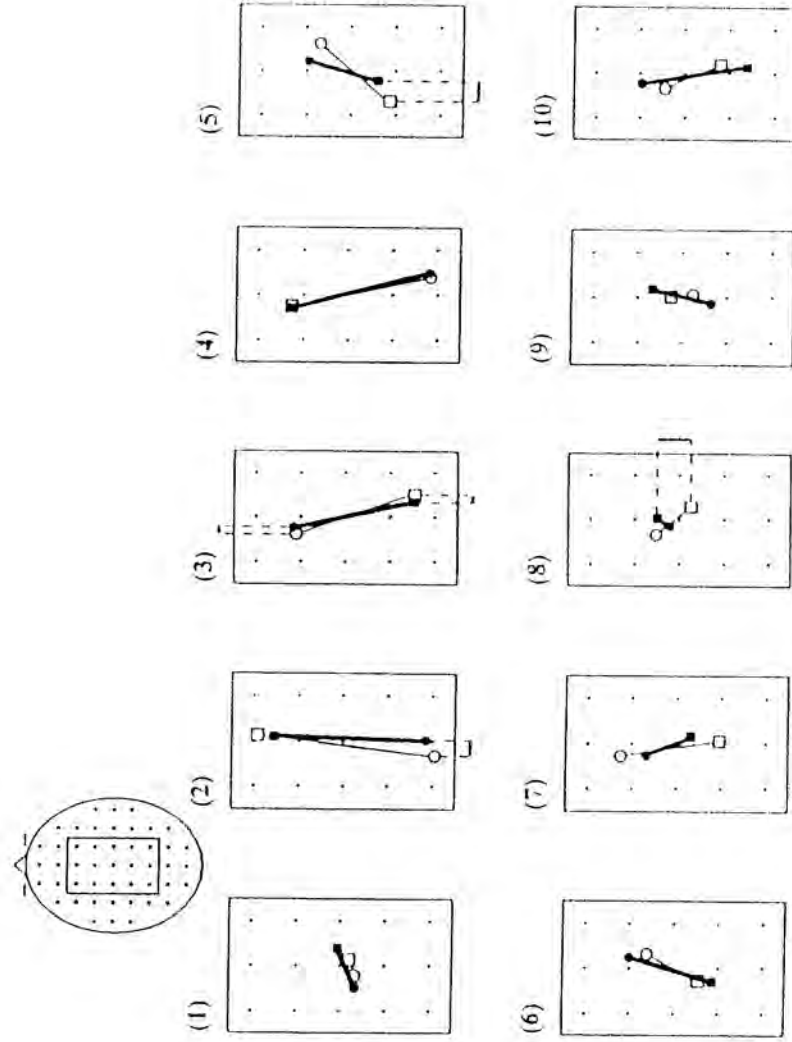


Fig. 4. Mean locations across subjects of the positive centroids (round symbols) and negative centroids (square symbols) of the maps of the ten microstates of the two prestimulus classes. The centroids of each class are connected by a line for easier viewing (class I: filled symbols and heavy line; class II: open symbols and thin line). T-test differences at $p < 0.05$ between microstate centroid locations of the two prestimulus classes are indicated by dotted lines and bars. The illustrated area is only a portion of the entire recording area as shown in the inset. Head seen from above, nose up

Table 1. Time of onset and duration of the ten post-stimulus ERP microstates in msec. Values of $p < 0.02$ are listed for the repeated-measure 2-way MANOVAs (2 prestimulus map classes \times 2 centroids [positive and negative] with the 2 dimensions [left-right and anterior-posterior] forming the variate). Only the main effects of class are reported, because the main effects of centroid polarity are of no interest in the present study. Values of $p < 0.20$ are listed for the t-tests comparing the landscape descriptors (locations of the negative and positive centroids) of the two prestimulus class-dependent post-stimulus ERP microstate maps

Microstate#	Time msec	Duration msec	MANOVAs:		E-Tests:	
#1	25	36	-.17	-.14	-.019	-.028
#2	61	70	.10	.14	-.017	-.009
#3	131	62	-.14	-.09	-.017	-.009
#4	193	98	-.17	-.09	-.017	-.009
#5	291	47	.10	.09	-.017	-.009
#6	338	101	-.14	-.09	-.017	-.009
#7	439	51	.10	.09	-.017	-.009
#8	490	78	-.14	-.09	-.017	-.009
#9	568	47	.10	.09	-.017	-.009
#10	615	59	-.14	-.09	-.017	-.009
	674		-.14	-.09	-.017	-.009

microstate #3 which showed an inverted relation and not in microstate #8 which involved anterior-posterior differences.

The statistical tests of microstate landscape differences as function of the two prestimulus classes showed the following: The MANOVA results (Table 1) for microstates #3 (131–193ms) and #8 (490–568ms) yielded *p*-values for main effect or interactions of $p < 0.05$. Note that main effects as well as interactions in the MANOVA are direct indicators of differences in map topography: whether a main effect or an interaction is found depends on whether the positive and the negative centroid are affected in the same way or not. The detailed testing of the individual topography features (t-tests of Table 1) showed that the difference for microstate #3 consisted of significant left-right location differences of the anterior (positive) as well as of the posterior (negative) centroids for the two prestimulus classes. In microstate #8, the anterior-posterior dimension showed a very significant difference for the negative centroid. In addition, microstate #5 at 291–338ms yielded statistical trends for landscape differences in the MANOVA: the t-tests revealed a significant left-right difference for the occipital (negative) centroid and a statistical trend for the anterior (positive) centroid; we note that these differences of relative orientation in microstate #5 were opposite in direction to those in microstate #3, and reflected the relative orientation of their respective prestimulus classes. The prestimulus class was also reflected in microstate #2 as supported by a significant L-R difference in the t-test.

Discussion

The present results give further support to the observation that the spatial configuration of the sub-second microstate that immediately precedes a stimulus affects the post-stimulus ERP maps (Lehmann et al., 1994). In the present analysis, the entire post-stimulus epoch was analyzed by parsing the ERP map series into microstates (Lehmann, 1987; Pascual-Marqui et al., 1995). Microstate #2 showed the expected posterior positive-anterior negative configuration that is typical of the P100 component in visual pattern stimulation (Lehmann and Skrandies, 1980; Brandeis et al., 1995).

The previous study on prestimulus microstate effects (Lehmann et al., 1994) had examined selected post-stimulus epochs (acoustic modality): the main result had been that the third post-stimulus analysis epoch (at 280–380ms) significantly reflected the prestimulus differences; this could be seen as a continuation of the prestimulus landscape configuration. In fact, a similar result was seen in the present (visual modality) study during a corresponding time range, where microstate #5 at 291–338ms significantly reflected the relative field orientations of the prestimulus classes, and the subsequent microstate #6 (338–439ms) again showed a similar (but non-significant) effect. On the other hand, during a time range that was not analyzed in the previous study, the present ERP microstate #3 at 131–193ms differed significantly in landscape as function of the prestimulus microstate: it showed a reversal of the orientation of the associated prestimulus microstate landscapes, contrary to microstate #5. Thus, the assumption that the prestimulus

configuration simply persists over an extended post-stimulus time or that only one type of dependent configuration persists during the ERP can be ruled out in the present analysis.

On the other hand, it is interesting that microstates #5 and #6 (291–338 ms and 338–439 ms) of the present visual modality-study showed similar differences as the third microstate that covered an about corresponding time range (280–380 ms) in the previous acoustic modality-study (Lehmann et al., 1994). Considering that the stimulus modality, the paradigm and the task differed in addition to some differences in details of the analysis, the related effect of the comparable prestimulus classes on the maps in the P300 time range in the two studies suggests that the prestimulus microstate configuration might exert an invariant modulating effect on the ERP map landscapes during this time.

The present results extend and specify the observation of a general state-dependency of input treatment as investigated in the frequency-domain studies reviewed in Introduction. Our present study concerned the functional importance of the brain electric microstates in the sub-second range (Lehmann, 1992). The results confirmed the observation that the spatial pattern of the microstate at stimulus arrival contributes crucially to the determination of the neuronal populations that are activated and produce the event-related potential map series. Accepting the assumption that the activity of different neural populations implies different functions, this suggests that the processing of information will differ as a function of the momentary brain microstate at information arrival, i.e., that the global brain state with its continual changes in the sub-second range plays an important role in information processing. This further implies that the variance of averaged event-related potential maps as well as that of behavioral responses might be reduced by taking into consideration the momentary microstate that exists at stimulus presentation.

Acknowledgements

Dr. I. Kondakor was supported by post-doctoral fellowships from The KEY Foundation for Brain-Mind Research, Zurich and from the Swiss National Science Foundation; he was on leave from his home Institution, the Department of Neurology, Medical School, University of Pécs, Hungary.

References

- Ashby WR (1960) Design for a brain. Chapman & Hall, London
- Basar E (1980) EEG brain dynamics. Elsevier, Amsterdam
- Basar E, Basar-Eroglu C, Rosen B, Schutt A (1984) A new approach to endogenous event-related potentials in man: relation between EEG and P300-wave. *Int J Neurosci* 24: 1–21
- Brandeis D, Lehmann D, Michel CM, Mingrone W (1995) Mapping event-related brain potential microstates to sentence endings. *Brain Topogr* 8: 145–159
- Courchesne E (1978) Neurophysiological correlates of cognitive development: changes in long-latency event-related potentials from childhood to adulthood. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 45: 468–482
- Corletto F, Gentilomo A, Rosadini A, Rossi GF, Zattoni J (1967) Visual evoked responses during sleep in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol [suppl]* 26: 61–69

- Friedman D, Putnam L, Sutton S (1990) Longitudinal and cross-sectional comparisons of young children's cognitive ERPs and behavior in a picture-matching task: preliminary findings. *Int J Psychophysiol* 8: 213-221
- Gath I, Lehmann D, Bar-On E (1983) Fuzzy clustering of EEG signal and vigilance performance. *Int J Neurosci* 20: 303-312
- Gath I, Bar-On E, Lehmann D (1985) Automatic classification of visual evoked responses. *Comput Methods Programs Biomed* 20: 17-22
- John ER, Pritchep LS, Fridman J, Easton P (1988) Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science* 239: 162-169
- Kinoshita T, Strik WK, Michel CM, Yagyu T, Saito M, Lehmann D (1995) Microstate segmentation of spontaneous multichannel EEG map series under diazepam and sulphiride. *Pharmacopsychiatry* 28: 51-55
- Koelega HS, Verbaten MN (1991) Event-related brain potentials and vigilance performance: dissociations abound, a review. *Percept Mot Skills* 72: 971-982
- Koenig T (1995) Brain electric microstates and the processing of language. Thesis, Swiss Federal Institute of Technology, Zurich (Nr. 11153)
- Koenig T, Lehmann D (1996) Microstates in language-related brain potential maps show noun-verb differences. *Brain Lang* 53: 169-182
- Kondakor I, Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1995) Event-related potential map differences depend on the prestimulus microstates. *J Med Eng Technol* 19: 60-69
- Koukkou M, Lehmann D (1968) EEG and memory storage in sleep experiments with humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 25: 455-462
- Koukkou M, Lehmann D (1983) Dreaming: the functional state-shift hypothesis. *Br J Psychiatry* 142: 221-231
- Kutas M, Hillyard SA (1980) Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 207: 203-205
- Lehmann D (1971) Multichannel topography of human alpha EEG fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 31: 439-449
- Lehmann D (1987) Principles of spatial analysis. In: Gevins AS, Remond A (eds) *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol 1. Methods of analysis of brain electrical and magnetic signals. Elsevier, Amsterdam, pp 309-354
- Lehmann D (1992) Brain electric fields and brain functional states. In: Friedrich R, Wunderlin A (eds) *Evolution of dynamical structures in complex systems*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 235-248
- Lehmann D, Skrandies W (1980) Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 48: 609-621
- Lehmann D, Ozaki H, Pal I (1987) EEG alpha map series: brain electric micro-states by space-oriented adaptive segmentation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 67: 271-288
- Lehmann D, Michel CM, Pal I, Pascual-Marqui RD (1994) Event-related potential maps depend on prestimulus brain electric microstate map. *Int J Neurosci* 74: 239-248
- McCallum WC (1988) Potentials related to expectancy, preparation and motor activity. In: Picton W (ed) *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol 3. Human event-related potentials. Elsevier, Amsterdam, pp 427-459
- Michel CM, Lehmann D (1993) Single doses of piracetam affect 42-channel event-related potential microstate maps in a cognitive paradigm. *Neuropsychobiology* 28: 212-221
- Näätänen R, Paavilainen P, Tiihinen H, Jiang D, Alho K (1993) Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology* 30: 436-450
- Offner FF (1950) The EEG as potential mapping: the value of the average monopolar reference. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 2: 215-216
- Oldfield RC (1970) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113

- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1995) Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation. *IEEE Trans Biomed Eng* 42: 658-665
- Picton TW (1992) The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol* 9: 456-479
- Rahn E, Basar E (1993) Enhancement of visual evoked potentials by stimulation during low prestimulus EEG stages. *Int J Neurosci* 72: 123-136
- Romani A, Callieco R, Cosi V (1988) Prestimulus spectral EEG patterns and the evoked auditory vertex response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70: 270-272
- Romani A, Bergamaschi R, Callieco R, Cosi V (1991) Prestimulus EEG influence on late ERP components. *Boll Soc Ital Biol Sper* 67: 77-82
- Takeda M, Tachibana H, Sugita M, Hirayama H, Miyauchi M, Matsuoka A (1992) Event-related potential in patients with diabetes mellitus. *Rinsho Byori* 40: 896-900
- Wackermann J, Lehmann D, Michel CM, Strik WK (1993) Adaptive segmentation of spontaneous EEG map series into spatially defined microstates. *Int J Psychophysiol* 14: 269-283
- Woods DL, Alho K, Algazi A (1993) Intermodal selective attention: evidence for processing in tonotopic auditory fields. *Psychophysiology* 30: 287-295

Authors' address: Dr. I. Kondakor, The KEY Institute for Brain-Mind Research, University Hospital of Psychiatry, Lenggsstrasse 31, CH-8029 Zurich, Switzerland.

Received April 22, 1996

Assessment of the preparing of the brain for visual information processing using event-related potential map series

(before submission for short communication)

I. Kondakor^{1,2}, D. Lehmann^{1,2}, K. Kochi¹, R.D. Pascual-Marqui¹ and C.M. Michel³

1 The KEY Institute for Brain-Mind Research, University Hospital of Psychiatry, CH-8029

Zurich, Switzerland.

2 EEG-EP Mapping Laboratory, Department of Neurology, University Hospital, CH-8091 Zurich, Switzerland.

3 Laboratoire de Cartographie des Fonctions Cerebrales, Department of Neurology, University Hospital, CH-1211 Geneva, Switzerland.

Corresponding author. Tel. ++41-1-384 2711; Fax: ++41-1-383 1804.

I.Kondakor was supported by post-doctoral fellowships from The KEY Foundation for Brain-Mind Research, Zürich and from the Swiss National Science Foundation; home institution: Department of Neurology, University Medical School of Pécs, H-7623 Pécs, Hungary.

Abstract

The preparing time of the brain for visual information processing was investigated using event-related potential maps. Prestimulus microstates were determined using the map at the last maximum of Global Field Power before the stimulus. The most frequently occurred prestimulus landscape was determined, and for each EEG-epoch spatial correlation was calculated between the current prestimulus microstate map and the basic prestimulus landscape. Two averages were calculated separately depending on the correlation values, and the first 74 ms after stimulus was analyzed. The group with anterior negative-occipital positive landscape pattern preserved its main configuration while the another group showed a very quick pattern inversion at 39 ms after stimulus. This result suggests that at 43 ms post-stimulus the brain is prepared for processing of visual stimulus taking on an anterior negative-occipital positive landscape pattern.

Keywords: Event-related potential maps; Selective EP averaging; Prestimulus EEG; Visual oddball paradigm; Information processing of the brain; Randomization-Monte Carlo MANOVA test

Introduction

It has been shown that the scalp distribution of event related potentials (ERPs) is influenced by the landscape pattern of the prestimulus brain activity (Lehmann et al., 1994; Kondakor et al., 1995). It has been reported also that the earliest component of the visual evoked potential occurs between 35 and 70 ms, while there are contradictions in the literature about the map topographies of the first component (Pratt et al., 1982; Whittaker and Siegfried, 1983; Yoneda et al., 1995).

In this study we investigated, whether there is a preferred map configuration before visual information processing. If there is, how it depends on the prestimulus brain map topography, and how long time is necessary for the brain to present it.

In the study visual oddball paradigm was used. For the analysis the most frequently occurring prestimulus landscape and its polarity inversion were used, namely the difference of the topography between the two maps was the biggest one in this case. Our goal was to investigate the responses in simplified and identical situations, by which no special cognitive components (like CNV, P300, or mismatch negativity) might arise.

Methods

Subjects, experimental setup and recordings

Twelve healthy right-handed students served as subjects. Handedness was tested with the Edinburgh handedness inventory (Oldfield, 1970). The task was a visual oddball paradigm (Michel et al., 1993). Single numbers were presented in a pseudo-random order on a monitor, each for 100 ms, at intervals of 704 ms. The volunteers were requested to press a button whenever the last three numbers were either odd or even. Only those stimuli were used which were expected to elicit similar and relatively simple cognitive processing without specific anticipations. These stimuli expected to elicit

contingent negative variation (CNV, Walter, 1964), P300's (Sutton et al., 1965) or mismatch negativity (MMN, Näätänen and Picton, 1987) were rejected. Forty-seven electrodes were attached to the scalp according to a local standard (Fig. Aa), covering 20-100% of the nasion-inion and 10-90% of the left-right preauricular distance at about equidistant spacing. The EEG data were recorded with a 64-channel system (M&I, Prague) using acquisition / display software by Neuroscience Technology Research (Prague). Analog filter settings were 0.1-40 Hz; A/D conversion was 1024 sample/channel/sec. Off-line, the data were downsampled to 256 sample/channel/sec, recomputed to the averaged reference and digitally FIR filtered to 25 Hz low pass.

Prestimulus Basic Landscapes and Post-Stimulus EP-Groups

EEG data epochs starting 156 ms before the stimuli and lasting until 700 ms after the stimuli were copied from the data, and carefully screened for artifacts. For each epoch, the Global Field Power (GFP, Lehmann and Skrandies, 1980) values were calculated for the last forty time sample points before each stimulus. GFP is defined as standard deviation of all measured potential values within the recorded array; it is widely used as a numerical descriptor of the strength of the mapped electrical scalp activity. To define the last prestimulus microstate of the brain (Lehmann et al., 1987) before the stimulus, the GFP, as a function of time was searched backwards to find the last maximum for each EEG epoch. The map at this time was accepted as representative for the prestimulus microstate, and was saved for further analysis. The total number of the prestimulus microstate maps was 18641 (mean 1553/subject, S.D. = 116).

The goal of the analysis was to investigate the effect of the most frequently occurring prestimulus landscape and of its polarity inverted landscape during the first 70-80 ms post-stimulus. For the estimation of the most frequently occurring prestimulus landscape topography, a strategy was used developed earlier for the segmentation of the brain electrical

activity into time segments using functional microstates (Lehmann, 1987) in the subsecond range depending on the measured landscape topography (Pascual-Marqui et al., 1995). The intuitive idea of the method is briefly summarized. As first step, we have to find the best estimation of the two most frequently occurring prestimulus landscape of the collection. Thus, two maps of the collection were randomly selected as initial landscapes. Both of them was compared with each maps of the collection by computing the spatial correlation between them (Brandeis et al., 1992). The landscape that had higher correlation with the original map was taken, afterwards the original map was labelled belonging to this landscape. In this way, each map of the collection had one of the two possible labels. All maps of the collection with the same label was taken and the best fitting landscape was computed (1st spatial principal component of the maps, Skrandies and Lehmann, 1982). These two new landscapes were now input as initial landscapes for a repeated computation. The steps written above were repeated until the labelling of the maps did not change any more.

The two initial landscapes at the end of the procedure were accepted as the two basic prestimulus landscapes (Fig. Ab and Ac). Correlating both of them with all maps of the collection, 1006 prestimulus maps correlated better with map b and 17635 maps with map c. Therefore, the map c (Fig. Ac) and its polarity inverse landscapes, map d (Fig. Ad) were used for the further analysis as basic landscapes.

The spatial correlation (SC) was computed between each prestimulus map and the basic landscape map c (Fig. Ac). Three averages were calculated separately for each subject depending on SC values: $SC > 0.2$ (group I), $SC < -0.2$ (group II) and $-0.2 < SC < 0.2$ (group III). The used threshold-value (0.2) for spatial correlation by the averaging was determined for the case by which the numbers of epochs were approximately the same in the all groups. In this way, three averaged potentials were calculated for each subject, the total numbers of averaged epochs were 5775 in group I (mean across subjects 481 stimuli), 5901 in group II (mean 492) and 6965 in group III (mean 580). The average for group III (SC between -0.2 and 0.2) was not used for the further analysis. In other word, group I means the average, where the prestimulus landscapes of the raw EEG epochs correlated well with map c, and group II, where the correlation was higher with map d.

Statistics

For testing the differences between group I and II the Randomization-Monte Carlo MANOVA test (Edgington, 1980; Manly, 1991) was performed for the first 20 time frames (74 ms post-stimulus) of the ERP map series (2 groups, 12 subjects, 20 time frames, 47 electrode values).

Results

After the stimulus both groups preserved their earlier, prestimulus landscape pattern, no changes were found until 25-30 ms (Fig. B). Between 30 and 43 ms there was a very quick polarity inversion in group II, i.e. which one had early frontal positive-occipital negative pattern distribution. The landscape pattern of group I remained frontal negative-occipital positive under this period of time.

The Randomization-Monte Carlo MANOVA test showed significant differences between the landscapes of the two groups until 39 ms poststimulus by each time point. After this time point there was not any significant differences in map topographies between group I and group II in the analyzed period of time (until 74 ms post-stimulus).

Discussion

Our findings showed that the original prestimulus state persisted until 30 ms post-stimulus. After this time the group II with occipital negative prestimulus pattern showed a very quick inversion, while the group I preserved its earlier landscape pattern. The earliest components of visual evoked potentials at latencies of 45-80msec are generally conceived as retrobulbar subcortical origin (Ciganek, 1961; Cracco and Cracco, 1978; Siegfried and Lukas, 1981; Pratt et al., 1982; Whittaker and Siegfried, 1983; Perez-Arroyo and Chiappa, 1985). The previous studies of early components of visual evoked potentials gave conflicting descriptions of the potentials with regard to their consistency across subjects, latencies, scalp distributions and possible generators (Cobb and Dawson, 1960; Allison et al.,

1977; Harding and Rubinstein, 1981). The potentials seem to be volume-conducted activity generated at different levels along the visual pathway (Pratt et al., 1982). Our results suggest that the brain generates an uniformized scalp distribution before the onset of the first evoked component (40-70msec).

For the explanation of the phenomenon there are more possible hypotheses. Theoretically it could be an event related alpha blocking or desynchronisation (Berger, 1929; Pfurtscheller, 1992) but, after the stimulus both group preserves the prestimulus states. After 30 ms post-stimulus only the occipital negative group shows a change in the map topography, the other group does not. There are more arguments against a possible CNV-continuation. There was no presented any predicted processing phenomenon, because the "special" stimuli were not used. The phenomenon could also be conceived as the earliest VEP-activity, but no special component was possible to identify during this time of period. However, the onset of the polarity inversion in map topography might be an indicator for the appearance of a stimulus affect.

If the polarity inversion of group II is caused by the incoming stimulus, it could mean that the visual information did not reach the cortex (1) earlier than 25 ms (before this time there was not any changes), and (2) later than 39 ms (after this time there was not any significant differences between the two groups). Further work will decide whether the phenomenon observed in our experiments was an exogen, modality dependent, or a very early cognitive, modality independent effect.

Summarizing the results it can be hypothesized that the brain might prefer an anterior negative-occipital positive map pattern before visual information processing. The changes in the scalp topographies suggest that the visual information reaches the cortex about 25 ms and a special preparation process begins which continues until 43 ms post-stimulus. The period of time discussed above might be a useful parameter to assess the functional preparation of the brain for visual information processing.

References

- Allison, T., Matsumiya, A., Goff, G.D. and Goff, W.R. (1977) The scalp topography of human visual evoked potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **42**, 185-197.
- Ashby, W.R. (1952) *Design for a brain* (Wiley, New York).
- Berger, H. (1929) Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, **87**, 527-570.
- Brandeis, D., Naylor, H., Halliday, R., Callaway, E. and Yano, L. (1992) Scopolamine effects on visual information processing, attention and event related potential map latencies. *Psychophysiology*, **29**, 315-336.
- Cigánek, L. (1961) The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **13**, 165-172.
- Cobb, W.A. and Dawson, G.D. (1960) The latency and form in man of the occipital potentials evoked by bright flashes. *J. Physiol.*, **152**, 108-121.
- Cracco, R.Q. and Cracco, J.B. (1978) Visual evoked potentials in man: early oscillatory potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **45**, 731-739.
- Edgington, E. S. (1980) *Randomization Tests* (Marcell Dekker, New York).
- Harding, G.F.A. and Rubinstein, M.P. (1981) Early components of the visual evoked potential in man. Are they of sub-cortical origin? *Docum. Ophthalm.*, **27**, 49-65.
- Kondakor, I., Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M. and Lehmann, D. (1995) Event-related potential map differences depend on the prestimulus microstates. *J. Med. Engin. Technol.*, **19**, 66-69.
- Lehmann, D. and Skrandies, W. (1980) Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **48**, 609-21.
- Lehmann, D., Ozaki, H. and Pal, I. (1987) EEG alpha map series: brain micro-states by space-oriented adaptive segmentation. Event-related potential maps depend on prestimulus brain electric microstate map. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **67**, 271-288.

- Lehmann, D. (1987) Principles of spatial analysis. In: A. Gevins and A. Remond (Eds) *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Rev. Ser. Volume 1.: Analysis of Electrical and Magnetic Signals* (Elsevier, Amsterdam), 309-354.
- Lehmann, D., Michel, C. M., Pal, I. and Pascual-Marqui, R. D. (1994) Event-related potential maps depend on prestimulus brain electric microstate map. *Int. J. Neurosci.*, 74, 239-248.
- Manly, B. F. (1991) *Randomization and Monte Carlo Methods in Biology* (Chapman and Hall, London).
- Michel, C.M. and Lehmann, D. (1993) Single doses of piracetam affect 42-channel event-related potential microstate maps in a cognitive paradigm. *Neuropsychobiol.*, 28, 212-221.
- Näätänen, R. and Picton, T. (1987) The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24, 375-425.
- Oldfield, R.C. (1970) The assesment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M. and Lehmann, D. (1995) Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation. *IEEE Trans. Biomed. Engin.* 42, 658-665.
- Perez-Arroyo, M. and Chiappa, K.H. (1985) Early visual evoked potentials in normal subjects and brain-dead patients. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 61, S38.
- Pfurtscheller, G. (1992) Event-related desynchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 83, 62-69.
- Pratt, H., Bleich, N. and Berliner, E. (1982) Short latency visual evoked potentials in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 54, 55-62.
- Siegfried, J.B. and Lukas, J. (1981) Early wavelets in the VECF. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 20, 125-129.

- Skrandies, W. and Lehmann, D. (1982) Spatial principal components of multichannel maps evoked by lateral visual half-field stimuli. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 54, 662-667.
- Sutton, S., Braten, M., Zubin, J. and John, E.R. (1965) Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150, 1187-1188.
- Walter, W.G. (1964) Slow potential waves in the human brain associated with expectancy, attention and decision. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 206, 309-322.
- Whittaker, S.G. and Siegfried, J.B. (1983) Origin of wavelets in the visual evoked potential. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 55, 91-101.
- Yoneda, K., Sekimoto, S., Yumoto, M. and Sugishita, M. (1995) The early component of the visual evoked magnetic field. *Neuroreport*, 6, 797-800.

FIGURE LEGENDS

Fig. A.: **a** Recording array; the dots indicate the electrode locations; row numbering from anterior to posterior, column numbering from left to right. **b** and **c** Potential distribution maps of the two most occurred prestimulus states; white is positive, black is negative. The most frequent one was map **c**. **d** The polarity inversion of potential distribution map **c**. For the analysis maps **c** (group I) and **d** (group II) were used.

Fig. B.: Mean locations of the positive and negative centroids (across subjects) of the maps of the first 20 sampled points of the two prestimulus groups. The centroids of each group are connected by a line for easier viewing (group I: small square symbols; group II: big circular symbols). Above each picture the correlation between the actual maps of the groups can be seen. The most change in centroid locations can be found by group II, between 30 and 43 ms post-stimulus.

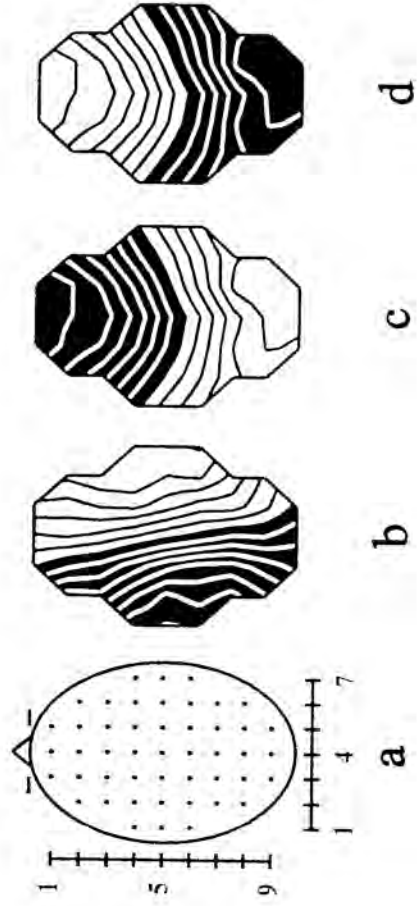


Figure A

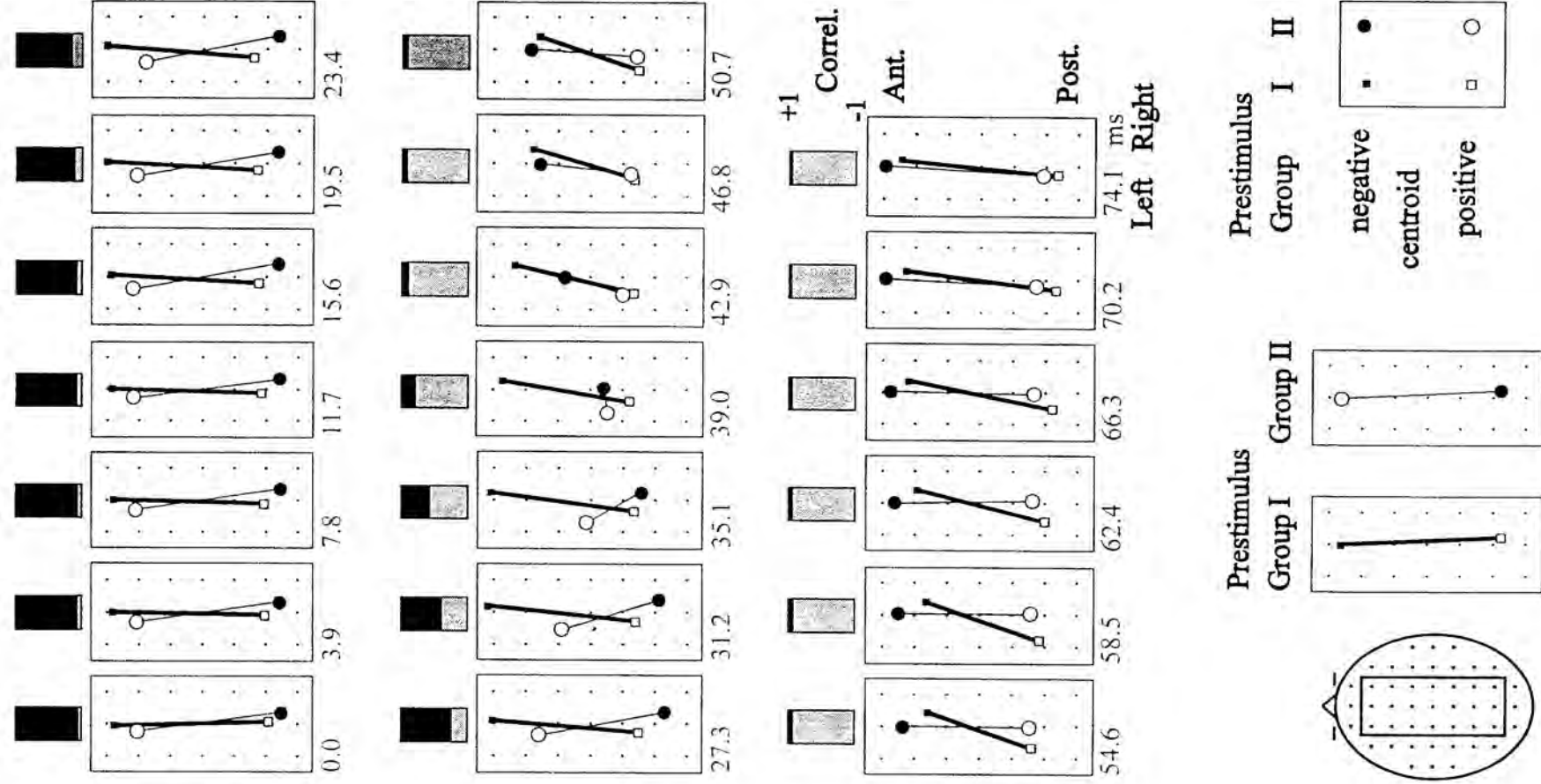


Figure B