

UNIVERZITET U BEOGRADU

BIOLOŠKI FAKULTET

Miodrag D. Stokić

**PRIMENA NELINEARNIH METODA U
ANALIZI PROMENA EEG TETA RITMA PRI
FORMIRANJU KRATKOROČNE AUDITIVNE
MEMORIJE KOD LJUDI**

doktorska disertacija

Beograd, 2015

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF BIOLOGY

Miodrag D. Stokić

**APPLICATION OF NONLINEAR METHODS IN
ANALYSIS OF EEG THETA RHYTHM
CHANGES DURING AUDITORY SHORT-
TERM MEMORY FORMATION IN HUMANS**

Ph.D. Thesis

Belgrade, 2015

Mentori:

Dr Milena Čukić, naučni saradnik, Biomedicinski centar, Institut za virusologiju, vakcine i serume Torlak

Dr Marko Đorđević, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Biološki fakultet

Članovi komisije za odbranu:

Dr Milena Čukić, naučni saradnik, Biomedicinski centar, Institut za virusologiju, vakcine i serume Torlak

Dr Marko Đorđević, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Biološki fakultet

Dr Pave Anđus, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Biološki fakultet

Dr Ljiljana Dobrijević, naučni saradnik, Institut za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora
„Prof. Đorđe Kostić“

ZAHVALNICA

Ova doktorska disertacija nastala je u okviru projekta „Interdisciplinarna istraživanja kvaliteta verbalne komunikacije“ (br. 178027) finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja i realizovana je na Institutu za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora „Prof. Đorđe Kostić“ i Centru za unapređenje životnih aktivnosti pod rukovodstvom Prof. dr Slobodana Jovičića.

Zahvaljujem se mentorima dr Mileni Čukić na istrajnosti, prenetom znanju, idejama, inspiraciji i podstreku kada je bio najpotrebniji i dr Marku Đorđeviću na smernicama i pomoći da disertacija dobije oblik koji ima.

Zahvaljujem se dr Pavlu Anđusu i dr Mirjani Stojiljković na ukazanom poverenju od samog početka.

Zahvaljujem se mojim kolegama iz Instituta i Centra na inspiraciji, razumevanju, pomoći i savetima bez kojih ne bih uradio ovo istraživanje.

Zahvaljujem se dr Mirjani Platiši na nesebičnoj pomoći oko entropije uzorka i dr Milošu Ljubisavljeviću na prenetom znanju iz neurofiziologije.

Zahvaljujem se majci na psihološkom i ocu na matematičkom „fraktalu“ u mom kognitivnom sistemu.

Zahvaljujem se bratu na pomoći oko pripreme grafičkih prikaza.

Zahvaljujem se prijateljima na podršci i razumevanju.

*Zahvaljujem se na kraju, ali ipak najviše, **Zorici, Petru i Marku** koji su trpeli moje odsustvo i pružali ljubav, podršku i podstrek da istrajem.*

PRIMENA NELINEARNIH METODA U ANALIZI PROMENA EEG TETA RITMA PRI FORMIRANJU KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE KOD LJUDI

REZIME

Kratkoročna auditivna memorija (KAM) predstavlja kratkotrajno zadržavanje auditivno primljenih informacija u memoriji. Kratkoročna memorija, iako zaseban sistem, nije u potpunosti nezavisna od dugoročne memorija. Memorija se ne nalazi na jednom području u mozgu, već obuhvata široko - distribuiranu mrežu koja se sastoji, uglavnom, od mreža koje formiraju prefrontalni, temporalni i parijetalni regioni i njihove interakcije sa subkortikalnim regijama limbičkog sistema. Prethodna istraživanja promena EEG-a tokom formiranja KAM naglašavaju značaj aktivnosti teta ritma. Postoje brojna istraživanja EEG pokazatelja (korelata) formiranja KAM kod ljudi. Međutim, skoro da nema studija koje su primenjivale nelinearne metode za kvantifikaciju promena kompleksnosti EEG signala u procesu formiranja KAM.

U ovoj studiji primenjene su nelinearne metode – fraktalna dimenzija (FD), fraktalna dimenzija u okviru pokretnog prozora (prozorska fraktalna dimenzija – pFD) i entropija uzorka (SampEn) – za kvantifikaciju promena EEG signala tokom procesa formiranja KAM. Analiziran je period zadržavanja stimulusa u kratkoročnoj memoriji (eng. „*retention period*“ – retencija) u klasičnoj Sternbergovoj paradigmi za tri nivoa memorijskog opterećenja (MO) – tri, pet i sedam stimulusa. Rezultati primene nelinearnih metoda su upoređeni sa linearnim metodama – spektralna snaga, koherenca i analiza izvora EEG signala (analiza dipola).

Primenom nelinearnih metoda utvrđeno je da pri formiranju KAM za stimuluse sa značenjem (reči) dolazi do promene kompleksnosti EEG signala u posteriornim regionima korteksa a anteriornim tokom formiranja KAM za stimuluse bez značenja (nereči). Primena FD i SampEn omogućila je detekciju promena stepena MO. Po prvi put je pokazano da sa povećanjem MO dolazi do linearnog povećanja ili smanjenja vrednosti FD i SampEn EEG signala. pFD analizom utvrđeno je da tokom formiranja KAM za reči dolazi do maksimuma kompleksnosti EEG signala u intervalu od 600-800 ms perioda retencije. Pri formiranju KAM za nereči maksimum kompleksnosti se javlja ranije u odnosu na reči, u intervalu od 200-600ms sa cikličnim ponavljanjem porasta i smanjenja kompleksnosti do kraja perioda retencije.

Primenom spektralnih mera pokazana je aktivacija središnje frontalne regije (Fz) u teta ritmu. Sa povećanjem MO vrednost spektralne snage teta ritma je rasla. Sličan trend povećanja spektralne snage teta ritma u Fz regiji dobijen je i pri formiranju KAM za reči i za nereči. U drugim ritmovima (alfa i beta) dobijene su regionalne razlike pri formiranju KAM za reči i nereči ali bez mogućnosti gradacije stepena MO. Analiza generatora EEG teta ritma (analiza dipola) pokazala je aktivaciju središnje frontalne regije Fz. Gradacija stepena MO nije dobijena za sve nivoe.

Dobijeni podaci dali su dodatna objašnjenja o promenama elektrofizioloških (EEG) korelata formiranja kratkoročne auditivne memorije. Poseban doprinos ove studije je u detekciji stepena memorijskog opterećenja primenom nelinearnih metoda. Nova saznanja dobijena ovom studijom omogućiće dalju primenu nelinearnih metoda u istraživanjima kratkoročne memorije kod neurodegenerativnih oboljenja i razvojnih poremećaja.

Ključne reči: kratkoročna auditivna memorija, elektroencefalogram, fraktalna dimenzija, entropija uzorka, spektralna snaga

Naučna oblast: Neuronauke

Uža naučna oblast: Neurofiziologija sa biofizikom

UDK broj: [57.08:616.831-073]:159.953.2(043.3)

APPLICATION OF NONLINEAR METHODS IN ANALYSIS OF EEG THETA RHYTHM CHANGES DURING AUDITORY SHORT-TERM MEMORY FORMATION IN HUMANS

ABSTRACT

Short-term auditory memory (STAM) is a short-term retention of auditory received information in memory. Short-term memory, although a separate system, is not entirely independent of long-term memory. Memory is not located in one area of the brain, but also includes a wide - distributed network consisting mainly of networks that form the frontal, temporal and parietal regions and their interaction with subcortical regions of the limbic system. Previous studies of changes in the EEG during the formation of STAM emphasize the importance of theta rhythm activities. There are numerous studies of EEG correlates of STAM forming in humans. However, there are almost no studies that have applied non-linear method for quantification of changes in the complexity of the EEG signal during formation of STAM.

In this study, we applied the non-linear methods – fractal dimension (FD), fractal dimension with moving window (wFD), and sample entropy (SampEn) – to quantify the changes in the EEG signal complexity during formation of STAM. We analyzed the period of retention in the classic Sternberg's paradigm for three levels of memory load (ML) - three, five, and seven stimuli. Results of nonlinear methods were compared with linear methods - spectral power, coherence and analysis of the sources of EEG signals (analysis of the dipoles).

During formation of the STAM for stimuli with meaning (words) there is a change in the complexity of EEG signal in the posterior regions of the cortex, and the anterior during the formation of the STAM for the stimuli without meaning (nonwords). Application of FD and SampEn has enabled the detection of changes in the level of ML. For the first time it is shown that with increasing ML comes a linear increase (decrease), respectively, in the value of the FD and SampEn. Window fractal analysis showed that during the formation of STAM for words, there is a maximum of complexity in the range of 600-800 ms during retention period. In forming STAM for nonwords, maximum of complexity occurs earlier than for words, in the range of 200-600ms with cyclic repetition of the complexity increase and decrease towards the end of the retention period.

Spectral measures detected activation of the central frontal region (Fz) in theta rhythm. With the increasing ML theta spectral power increased for both words and nonwords. Alpha and beta rhythm's spectral power had regional differences during formation of STAM for words and nonwords but without the possibility of detecting ML influence. Analysis of EEG theta rhythm generator (dipole analysis) showed activation of the central frontal region Fz. Detection of ML was not obtained for all levels.

The obtained results provided additional understanding of the changes exhibited in electrophysiological (EEG) correlates of the short-term auditory memory formation, specifically in detecting the memory load degree by using non-linear methods. The knowledge generated through this study will enable further application of nonlinear methods in studies of short-term memory in neurodegenerative diseases and developmental disorders.

Key words: short-term memory, electroencephalogram, fractal dimension, sample entropy, spectral power

Scientific field: Neuroscience

Narrower scientific field: Neurophysiology and Biophysics

UDC number: [57.08:616.831-073]:159.953.2(043.3)

SADRŽAJ

REZIME

ABSTRACT

1.	UVODNA RAZMATRANJA	1
1.1.	POREKLO EEG-a: NEUROFIZIOLOŠKE OSNOVE	2
1.1.1.	Grada neurona	2
1.1.2.	Membranski potencijal mirovanja	3
1.1.3.	Nastanak akcionog potencijala	4
1.1.4.	Prenos akcionog potencijala	6
1.1.5.	Fiziološke osnove električne prirode EEG-a	7
1.1.6.	Drugi izvori EEG signala	8
1.2.	MOŽDANI TALASI	9
1.3.	KRATKOROČNA MEMORIJA	11
1.3.1.	Definisanje kratkoročne memorije	11
1.3.2.	Opseg kratkoročne memorije	13
1.3.3.	Interakcija kratkoročne i dugoročne memorije: reči vs. nereči	14
1.4.	NEUROFIZIOLOŠKE OSNOVE KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE	15
1.4.1.	Neurofiziološke osnove auditivne percepcije	15
1.4.1.1.	Prenos nervnog impulsa od kohlee do kortikalnih auditivnih centara	15
1.4.2.	Funkcionalna organizacija kore velikog mozga	16
1.4.3.	Neurofiziološke i elektrofiziološke osnove kratkoročne memorije	18
1.4.3.1.	Funkcionalno-anatomske karakteristike hipokampusu	18
1.4.3.2.	Dugoročna potencijacija hipokampalnih sinapsi	20
1.4.3.3.	Uloga dugoročne potencijacije u učenju i pamćenju	21
1.4.3.4.	Uloga hipokampalnog teta ritma u kratkoročnoj memoriji	22
1.4.3.5.	Karakteristike kortikalnog teta ritma u kratkoročnoj memoriji	23
1.4.3.6.	Odnos fronatalnog teta ritma i posteriornog alfa ritma u kratkoročnoj memoriji	24
1.4.3.7.	Neuroimaging studije kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči	25
1.5.	UVOD U NELINEARNE METODE	27
1.5.1.	Fraktali – samosličnost i fraktalna dimenzija	27
1.5.1.1.	Uvod u fraktalnu geometriju	27

1.5.1.2.	Samosličnost EEG-a	30
1.5.1.3	Metod za određivanje fraktalne dimenzije	32
1.5.1.4	Odnos fraktalne dimenzije i EEG-a	32
1.5.2.	Entropija uzorka EEG signala	34
2.	CILJ	36
3.	METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	38
3.1.	UZORAK ISTRAŽIVANJA	38
3.2.	STIMULUSI	38
3.3.	EKSPERIMENTALNI PROTOKOL	39
3.4.	SNIMANJE EEG-a	42
3.5.	ANALIZA EEG SIGNALA	43
3.5.1.	Priprema EEG signala	43
3.5.2.	Fraktalna analiza EEG signala	43
3.5.3.	Analiza EEG vremenskih serija primenom prozorskog Higučijevog algoritma (pFD)	45
3.5.4.	Entropija uzorka EEG signala	46
3.5.5.	Spektralna snaga EEG signala	47
3.5.6.	Koherenca EEG signala	48
3.5.7.	Lokalizacija izvora EEG signala	49
3.6.	STATISTIČKA ANALIZA	49
4.	REZULTATI	52
4.1.	KAPACITET KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE	52
4.2.	FRAKTALNA ANALIZA	55
4.3.	FRAKTALNA ANALIZA PRIMENOM PROZORA	59
4.4.	ENTROPIJA UZORKA	61
4.5.	SPEKTRALNA ANALIZA	66
4.6.	ANALIZE KOHERENCE	71
4.7.	ANALIZA LOKALIZACIJE IZVORA EEG SIGNALA	75
5.	DISKUSIJA	78
5.1.	RAZLIKA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE ZA REČI I NEREČI	78

5.2.	PROMENE FRAKTALNE DIMENZIJE TOKOM FORMIRANJA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE ZA REČI I NEREČI	80
5.3.	DINAMIKA PROMENA FRAKTALNE DIMENZIJE U VREMENU TOKOM FORMIRANJA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE ZA REČI I NEREČI	86
5.4.	PROMENE ENTROPIJE UZORKA TOKOM FORMIRANJA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE ZA REČI I NEREČI	89
5.5.	PROMENE SPEKTRALNE SNAGE TETA RITMA TOKOM FORMIRANJA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE ZA REČI I NEREČI	96
5.6.	PROMENE KOHERENCE TETA RITMA TOKOM FORMIRANJA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE ZA REČI I NEREČI	97
5.7.	PROMENE GENERATORA EEG SIGNALA (sLORETA) TOKOM FORMIRANJA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE ZA REČI I NEREČI	99
6.	ZAKLJUČCI	101
7.	LITERATURA	104
	BIOGRAFIJA	126
	DODACI	

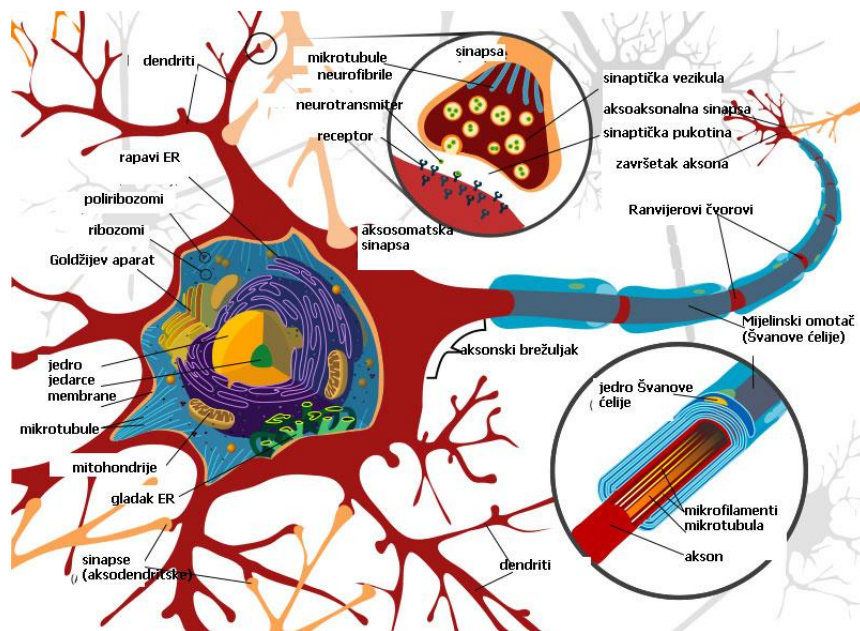
1. UVODNA RAZMATRANJA

Prvi snimak električne aktivnosti mozga načinio je 1875. godine engleski naučnik Ričard Kanton koristeći galvanometar povezan na skalp putem dve elektrode. U to vreme, izraz *elektroencefalogram* (EEG) je uveden da označi grafičko prikazivanje kortikalne električne aktivnosti. Međutim, prvi EEG izveštaj na fotografskom papiru objavio je 1929. godine nemački psihijatar Hans Berger, koji je priznat kao pronalazač ljudskog EEG-a. Tokom tridesetih godina prošlog veka naglo je poraslo interesovanje za ovu tehniku; godine 1932. Rokfeler fondacija proizvela je prvi diferencijalni pojačavač za EEG i značaj višekanalnog registrovanja električne kortikalne aktivnosti je i zvanično prihvaćen u naučnoj javnosti. Istraživačka delatnost fokusirana na EEG počela je u SAD oko 1934. godine sa studijama o alfa ritmu, epileptičnim pražnjenjima kao i o aktivnosti mozga tokom sna. Inicijalna istraživanja dovela su do osnivanja Američkog EEG društva 1947. godine. Tokom godina, potencijal EEG-a kao izvora informacija o električnoj aktivnosti mozga pokazao se kroz razvoj kliničkih i eksperimentalnih studija za detekciju, dijagnostiku, lečenje i prognozu neuroloških poremećaja, kao i za karakterizaciju mnogih fizioloških stanja i procesa. Nakon uvođenja neuroimidžing tehnika koje su ponudile preciznu prostornu rezoluciju promena aktivnosti mozga u određenim stanjima i procesima, EEG je bio u izvesnoj meri zanemaren kao tehnika detekcije promena kortikalne aktivnosti. S obzirom na manje preciznu prostornu rezoluciju koju pruža EEG, ovo nije neočekivan ishod. Međutim, promene aktivnosti mozga, naročito tokom kognitivnih procesa, dešavaju se u kratkim vremenskim intervalima (često reda veličine nekoliko milisekundi). Sa ovom činjenicom a posebno sa napretkom tehnike i tehnologije i uvođenjem novih metoda analize signala, EEG se vraća u fokus sve većeg broja istraživanja u poslednje dve decenije. Precizna vremenska rezolucija u analizi EEG signala koja nudi praćenje promena kortikalne aktivnosti u veoma kratkim vremenskim periodima omogućava uvid u dinamiku kognitivnih procesa. Sa uvođenjem nelinearnih metoda u analizu EEG signala otvoreno je novo poglavlje u istoriji kognitivne neuronauke. Dotadašnji pokušaji da se klasičnim merama spektralne analize opiše jedan krajnje nelinearan sistem često su završavani kontradiktornim rezultatima i nedostatkom jasnijeg uvida u dinamiku najsloženijeg sistema u prirodi.

1.1 POREKLO EEG-a: NEUROFIZIOLOŠKE OSNOVE

1.1.1. Građa neurona

Centralni nervni sistem (CNS) sastoji se od mozga i njegovog prirodnog produžetka, kičmene moždine. Mozak je u velikoj meri sačinjen od neurona i glijalnih ćelija. Neuroni su električno eksitabilne ćelije koje primaju, obrađuju i prenose informacije putem elektro-hemijske signalizacije. Tipični neuron ima četiri morfološki definisana regiona (Slika 1): telo nervne ćelije, soma ili perikarion u kome su smešteni jedro, endoplazmatski retikulum (ER), Goldžijev aparat, mitohondrije i druge organele ćelije; veliki broj kratkih izraštaja tzv. dendrita koji se granaju i koji mogu da imaju trnolike izraštaje (eng. “*spines*”); akson (nervno vlakno, neurit), i nervne završetke (terminalni dugmići, završne nožice) koji se nalaze na kraju aksona.



Slika 1. Građa neurona (odaptirano iz Martini i Et, 2007)

Grananje dendrita je u funkciji povećanja površine neurona zbog kontakata (sinapsi) sa drugim neuronima. Dugačko nervno vlakno (akson) polazi od dela koji se naziva aksonski brežuljak (aksonsko uzvišenje) gde se nalazi inicijalni segment. Na maloj udaljenosti od mesta gde počinje, akson dobija omotač od mijelina koji ima izolatorska svojstva (to je lipoproteinski kompleks izgrađen od mnogobrojnih slojeva membrane, a nastaje od Švanovih ćelija koje se nalaze oko aksona).

Mijelinski omotač se sastoji iz segmenata i obavija akson čitavom dužinom osim na kraju i na suženjima koja se duž aksona ravnomerno ponavljaju, a zovu se Ranvijerova suženja (nodusi, čvorovi). Između dva Ranvijerova suženja nalazi se po jedna Švanova ćelija koja tokom embrionalnog i ranog postnatalnog razvoja učestvuje u formiranju mijelinskog omotača. Švanove ćelije učestvuju u formiranju mijelinskog omotača kod perifernih nervnih vlakana. Kod centralnih neurona, mijelinski omotač formiraju oligodendrociti, posebna vrsta glijalnih ćelija (Martin i Et, 2007).

1.1.2. Membranski potencijal mirovanja

Ćelijska membrana funkcioniše kao selektivno permeabilna barijera koja razdvaja ekstracelularni i intracelularni odeljak telesnih tečnosti. Telesne tečnosti su vodeni rastvori elektrolita (jona). Razlika u koncentraciji jona između ekstracelularnog i intracelularnog odeljka stvara razliku potencijala kroz membranu. U uslovima mirovanja postoji potencijalna razlika na membrani sa viškom negativnog naelektrisanja na unutrašnjoj a pozitivnog na spoljašnjoj površini membrane. To znači da je ćelijska membrana polarisana i to stanje polarisanosti nazivamo membranski potencijal mirovanja (MPM), čija je vrednost -90 mV, gde predznak “-“ označava da je unutrašnja površina membrane negativno naelektrisana u odnosu na spoljašnju. MPM neurona je posledica odgovarajućeg rasporeda jona K^+ , Na^+ i Cl^- .

Zbog postojanja nejednake distribucije jona sa spoljašnje i unutrašnje strane membrane, svaki otvoreni jonski kanal doprinosi stvaranju potencijalne razlike kroz membranu. MPM se održava pri stacionarnom stanju. Uslov za električno stacionarno stanje je:

$$M_K + M_{Na} - M_{Cl} = 0,$$

gde se sa M označavaju fluksevi datih jona.

Polazeći od ovog uslova, Goldman-Hoćkin-Kacova (GHK) jednačina definiše model potencijala mirovanja:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K [K^+]_e + P_{Na} [Na^+]_e + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_e} \right)$$

GHK model definiše transmembranski potencijal V_m u stacionarnom stanju posredstvom jonskih koncentracija sa dve strane membrane i propustljivošću membrane za navedene jone (Andus, 2002). Propustljivost za jone označena je sa P sa subskriptom za odgovarajući jon; slovo i označava intracelularnu, a slovo e ekstracelularnu koncentraciju jona.

1.1.3. Nastanak akcionog potencijala

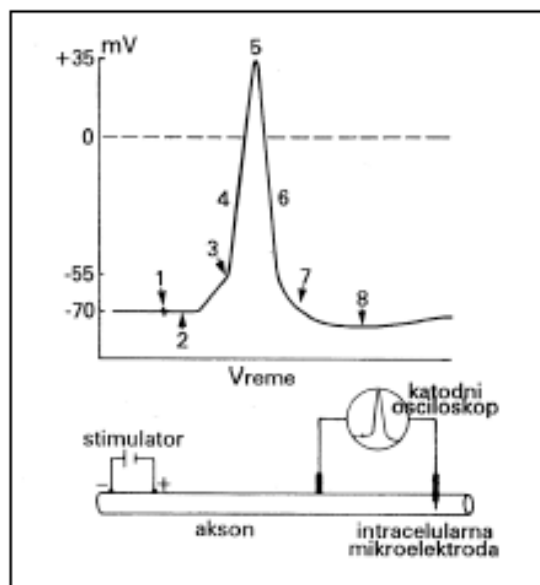
Značajna karakteristika nervnih ćelija je ekscitabilnost koja označava mogućnost izazivanja akcionog potencijala. Ekscitacija nastaje kao rezultat depolarizacije membrane koju mogu pokrenuti stimulusi različitog porekla.

Akcioni potencijal (AP) je prostirući fenomen konstantne amplitude i brzine, ponaša se prema zakonu “sve ili ništa” i izaziva refraktarnost membrane. Refraktarnost membrane znači da je membrana nenadražljiva tokom trajanja akcionog potencijala. AP se javlja na membrani nervne ili mišićne ćelije kao odgovor na primenu efikasnog stimulusa (u eksperimentalnim uslovima) ili kao odgovor na odgovarajuću aktivnost presinaptičkog neurona (u organizmu). Predstavlja prolaznu promenu polarizovanosti datog segmenta membrane, od tzv. tačke okidanja (vrednost polarizovanosti membrane za oko 15 mV manja od vrednosti MPM), depolarizacije do nule, inverzije polarizovanosti (unutrašnjost postaje elektropozitivna u odnosu na spoljašnjost), i repolarizacije koja vraća membranski potencijal na vrednost MPM.

Nagla depolarizacija membrane od tačke okidanja (paljenja), inverzija polarizovanosti i brza repolarizacija zove se šiljak akcionog potencijala (eng. “*spike*”). Nakon toga dolazi do hiperpolarizacije membrane za nekoliko milivolti koja je označena kao naknadna hiperpolarizacija, a zatim se potencijal vraća na vrednost u mirovanju. AP traje vrlo kratko, oko 1-2 ms, dok naknadna hiperpolarizacija traje i do 30-40 ms.

Na vrhu AP ukupna provodljivost ćelijske membrane za jon natrijuma (g_{Na}) je značajno veća u odnosu na vrednost u mirovanju zbog otvaranja voltažno zavisnih kanala za Na^+ što ima za posledicu i promenu V_m . Tokom depolarizacije membrane, inverzije polarizovanosti i repolarizacije, membrana je u stanju potpune nenadražljivosti tzv. apsolutnoj refraktarnoj fazi (ARF). Nadražljivost se postepeno povećava pri kraju repolarizacije membrane, ali je manja od

normalne tokom naknadne hiperpolarizacije, tzv. relativna refraktarna faza (RRF - stanje smanjene nadražljivosti membrane).



Slika 2. Intracelularno registrovanje akcionog potencijala, monofazni zapis. 1-artefakt koji označava momenat stimulacije; 2-latentni period; 3-tačka okidanja; 4-depolarizacija; 5-inverzija polarizovanosti; 6-repolarizacija; 7-naknadna depolarizacija; 8- naknadna hiperpolarizacija (adaptirano iz Kovačević i sar., 2005).

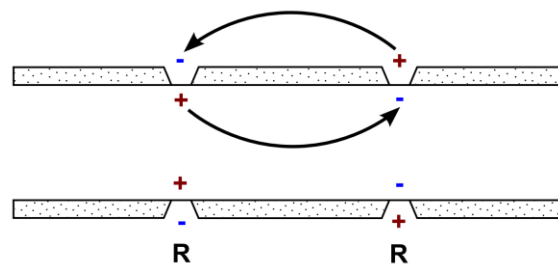
Alan Hočkin i Endrju Haksli su 1950-ih godina postavili konceptualni model koji objašnjava nastajanje AP. Oni su pretpostavili da AP nastaje depolarizacijom za koju je odgovorna kratkotrajna promena propustljivosti membrane za Na^+ . Ova promena propustljivosti nastaje zbog otvaranja voltažno zavisnih kanala za Na^+ , i pojave ulazne Na^+ struje (I_{Na}). Faza depolarizacije je gotovo u celosti vezana za naglo početno povećanje g_{Na} – ulazak Na^+ u ćeliju deluje u smislu depolarizacije, doprinos „natrijumove baterije“ (ravnotežnog potencijala, E_{Na}) postaje najznačajniji i transmembranski potencijal teži da se izjednači sa ravnotežnim potencijalom za Na^+ . To se ne dešava u potpunosti (vrh AP je uvek nešto niži u odnosu na E_{Na}) jer dolazi do povećanja g_{K} (značajno sporije i u manjoj meri) čiji je efekat na V_m suprotnog smisla: uslovljava povećan izlazak K^+ na spoljašnju stranu membrane suprotstavljajući se depolarišućem dejstvu Na^+ influksa. Faza repolarizacije vezana je za dva događaja na nivou jonskih provodljivosti: prvo, za spontanu inaktivaciju Na^+ kanala koja uslovljava nagli pad g_{Na} ,

dok g_K i dalje raste pa izlazak jona K^+ deluje repolarizaciono. Repolarizaciona faza (i hiperpolarizaciona) imaju dejstvo na provodljivost g_K utičući na njeno smanjenje.

Ove povratne sprege ilustruju „Hočkinovi ciklusi“. Za Na^+ važi pozitivna povratna sprega (početna depolarizacija povećava g_{Na} , što dovodi do daljeg povećanja ulaska Na^+ u ćeliju i tako redom). Suprotno jonima Na^+ , za jone K^+ važi negativna povratna sprega (početna depolarizacija dovodi do povećanja g_K ali je efekat povećanja izlazak jona K^+ iz ćelije što dovodi do repolarizacije) (Anđus, 2002).

1.1.4. Prenos akcionog potencijala

Akcioni potencijal pobuđen na bilo kojoj tački escitabilne membrane obično ekscitira susedne delove membrane iz čega proizilazi propagacija akcionog potencijala. Jednom kada se akcioni potencijal javi na bilo kom delu membrane, proces depolarizacije će putovati duž cele membrane, ako su uslovi pravi, ili neće uopšte putovati. Akcioni potencijal se prenosi putem saltatorne kondukcije duž mijelizovanog nervnog vlakna (Slika 3). To znači da električni naboj teče kroz okolnu ekstracelularnu tečnost izvan mijelinske ovojnice ekscitirajući sukcesivne čvorove jedan za drugim. Saltatorna kondukcija je značajna iz dva razloga. Prvo, ovaj proces povećava brzinu nervne transmisije u mijelizovanim nervnim vlaknima. Drugo, saltatorna kondukcija čuva energiju za akson jer se depolarišu samo čvorovi i time se smanjuje gubitak jona u ćeliji.



Slika 3. Saltatorna kondukcija duž mijelizovanog nervnog vlakna. R – Ranvijerov čvor (adaptirano iz Breedlove i Watson, 2013).

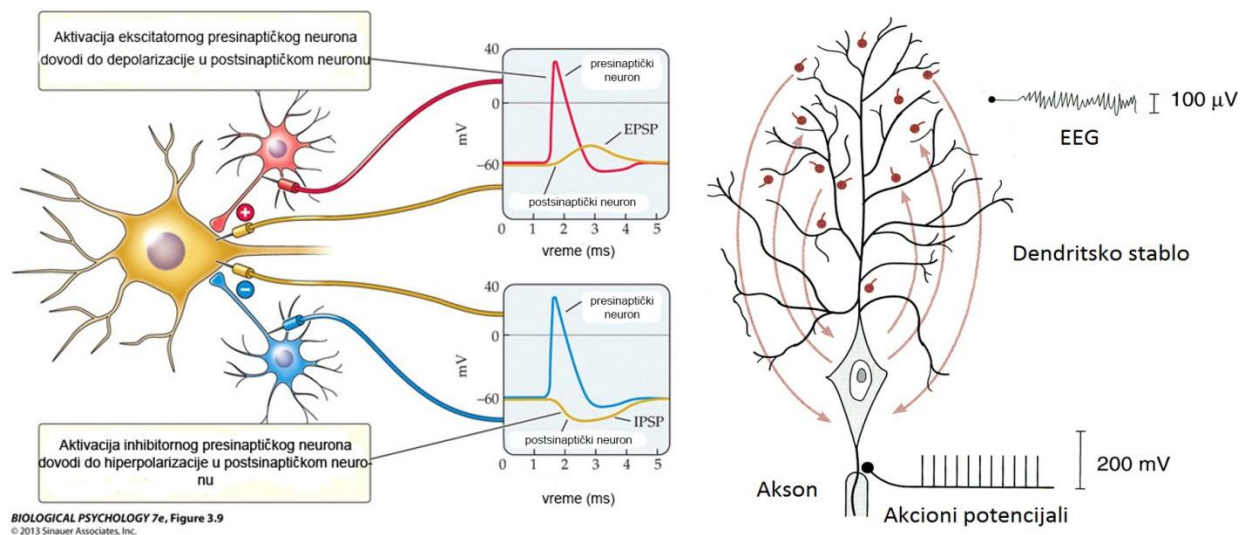
1.1.5. Fiziološke osnove električne prirode EEG-a

EEG signal je rezultat sumacije mikroskopskih sinaptičkih struja nastalih, uglavnom, u okviru dendrita piramidalnih neurona (Ebersole, 2003). Piramidalne neurone, koji se nalaze u cerebralnom korteksu, hipokampusu i u amigdali, odlikuje visoko razgranata mreža aksona i dendrita. Veliki broj sinaptičkih veza omogućava piramidalnim neuronima da primaju i prenose signale između velikog broja različitih neurona. Signalizacija je elektrohemijske prirode. Za razumevanje EEG-a kao kompozitnog signala važni su i ekscitatorni (EPSP) i inhibitorni (IPSP) postsinaptički potencijali koji će ukratko biti objašnjeni (Slika 4).

Električna manifestacija aktivnosti u ekscitatornoj sinapsi jeste pojava ekscitatornog postsinaptičkog potencijala (EPSP). On nastaje usled depolarizacije membrane postsinaptičkog neurona neposredno ispod aktivnog čvorića. Reakcija dostiže maksimum za 1-1.5 ms, a zatim opada eksponencijalno u funkciji vremena. Za razliku od akcionog potencijala, EPSP je znatno manje amplitude (nekoliko mV), ne prostire se bez gubitka, ima određenu prostornu i vremensku konstantu, nema refraktarni period, a takodje je moguća sumacija više EPSP.

Sumacija EPSPa može biti prostorna i vremenska. Ako je u istom momentu aktivno više sinaptičkih završetaka, a ne samo jedan, i ako oni oslobadjaju ekscitatorni hemijski medijator, nastaje prostorna sumacija, odnosno amplitude pojedinačnih EPSP se sumiraju. Vremenska sumacija nastaje ako istim presinaptičkim vlaknom stignu dva impulsa u kratkom vremenskom intervalu, naime izazove se novi EPSP pre nego što je prethodni iščezao. Jedan EPSP nije dovoljan za genezu akcionog potencijala na inicijalnom segmentu. Samo ukoliko je veći broj sinapsi aktiviran ponovljeno (vremenska sumacija) ili istovremeno (prostorna sumacija) postsinaptički neuron će da generiše akcioni potencijal na inicijalnom segment.

Električna manifestacija aktivnosti u inhibitornoj sinapsi je inhibirajući postsinaptički potencijal (IPSP), što predstavlja lokalnu hiperpolarizaciju postsinaptičke membrane. IPSP je takodje lokalna promena membranskog potencijala i karakteriše se određenom prostornom i vremenskom konstantom. Takođe, ne izaziva refraktarnost membrane. Moguća je prostorna i vremenska sumacija IPSP. Jonska osnova IPSP je otvaranje jonskih kanala za K^+ ili Cl^- , što dovodi do pojave izlazne K^+ , odnosno ulazne Cl^- struje, a to ima za posledicu lokalnu hiperpolarizaciju membrane (Breedlove i Watson, 2013).



Slika 4. Mikroskopski sinaptički potencijali i sumacija inhibitornih i ekscitatornih postsinaptičkih potencijala (adaptirano iz Breedlove i Watson, 2013).

1.1.6. Drugi izvori EEG signala

Drugi izvori ekstracelularne struje koja može uticati na EEG opisani su u literaturi ali se generalno navode kao manje značajni. Ovde ćemo se ukratko osvrnuti na neke od njih.

Intrinzička neuronalna aktivnost koja podrazumeva kratkotrajne, individualne, brze (Na^+) akcione potencijale visoke amplitude generalno ne doprinosi generisanju EEG-a, osim u slučajevima hipersinhronih aktivnosti (fiziološka aktivnost faza spavanja ili patološka epileptična stanja). Ca^{2+} šiljci (eng. “spike”) su voltažno zavisni i javljaju se sinhrono sa dendritskim EPSP (Buzsaki et al., 2003).

Intrinzička naknadna hiperpolarizacija (INHP) šiljka koja prati dendritske Ca^{2+} šiljke rezultuje supresijom brzih šiljaka i hiperpolarizacijom membrane. Izazvana je aktivacijom Ca^{2+} -posredovane K^+ konduktivnosti. Ove INHP se mogu porediti sa amplitudom i trajanjem sinaptičkih dešavanja i kao takve mogu doprineti promeni EEG potencijala. Kao primer može se navesti generisanje delta ritma tokom spavanja. U budnom stanju, supkortikalni neurotransmiteri

kao što su acetilholin, kateholamini i histamin snižavaju Ca^{2+} -posredovanu K^+ konduktivnost blokirajući time INHP – zavisne delta talase (Ebesole, 2003).

Nesinaptičke intracelularne interakcije mogu izmeniti transmembranske potencijale stvarajući ekstracelularne strujne tokove koje dovode do aktivacije neurona i pored nedovoljnog sinaptičkog ulaznog signala. Ultrabrzi kortikalni ritmovi nastaju kao rezultat kratkotrajnih interakcija između interneurona i piramidalnih neurona i u korteksu i u hipokampusu.

Interakcije neurona i glije mogu uticati na promenu EEG aktivnosti. Astrociti su povezani pukotinastom vezom koja omogućuje prostiranje struje i molekularni transport. Ova veza omogućuje influks Ca^{2+} u neuron. Postiktalno povećanje nivoa K^+ dovodi do propagacije talasa sa astrocita na astrocit (Olejniczak, 2006).

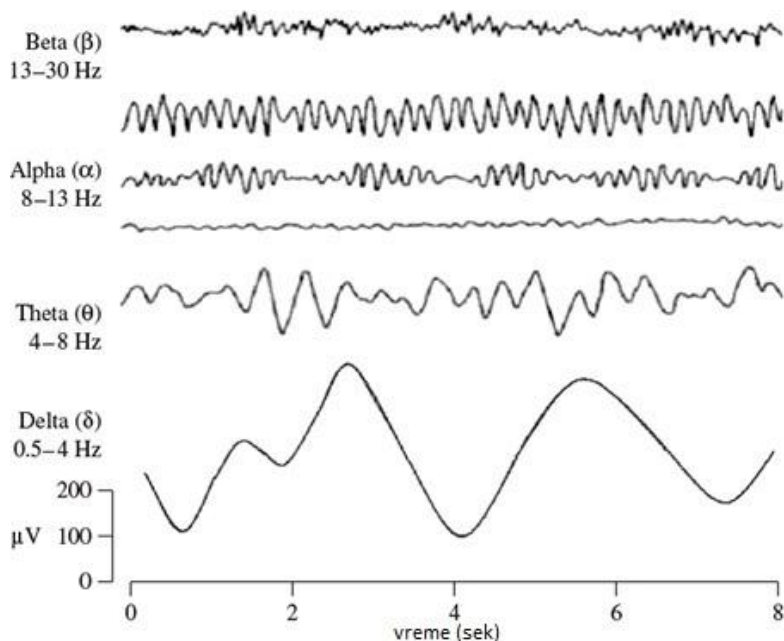
1.2. MOŽDANI TALASI

Iako su moždani talasi u velikoj meri nepravilnog oblika bez mogućnosti stvaranja nekog šablona, ipak je moguće detektovati i talase karakterističnog oblika. EEG možemo posmatrati kao skup moždanih talasa (kompleksan kompozitni signal) koje karakteriše određena amplituda, frekvencija i mesto nastanka. S obzirom na te parametre, moždane talase delimo na α -talase (alfa), β -talase (beta), γ -talase (gama), θ -talase (teta) i δ -talase (delta) (Slika 5).

Alfa talase odlikuje frekvencija od 8-12 Hz, dok im je amplituda približno 50 μV . Hans Berger je prvu ritmičnu EEG aktivnost koju je uočio nazvao alfa ritmom. Vezuje se za aktivnost u okcipitalnoj regiji, ali i u parijetalnom i frontalnom području. Javlja se kad je pacijent opušten i kada su mu zatvorene oči, a slabi pri otvaranju očiju. Alfa talas nestaje za vreme spavanja kao i prilikom pojačane misaone aktivnosti (razmišljanja, rešavanja nekog problema). Alfa talasi mogu ukazivati na abnormalne procese ukoliko se npr. ne menjaju prilikom nekih spoljašnjih uticaja (percepcija stimulusa). To se najčešće javlja kod pacijenata koji su u komi (tzv. “alfa koma”).

Frekvencija β -talasa kreće se od 14-30 Hz, dok im je amplituda manja od amplitude α -ritma i iznosi približno 20 μV . Najčešće se registruju nad frontalnim i temporalnim (delom i parijetalnim) regionima. Beta talas niske amplitude uglavnom se javlja prilikom pojačane moždane aktivnosti (aktivna koncentracija, razmišljanje i sl.). Ovaj talas je dominantan kod pacijenata koji su anksiozni ili koji imaju otvorene oči. Upravo otvaranjem očiju se testira

blokiranje α -talasa. Kada se koncentracija na racionalni stimulus poveća to prouzrokuje pojavu β -talasa, a nestanak α -talasa.



Slika 5. Prikaz moždanih talasa (adaptirano iz Sanei i Chambers, 2007)

Delta talas pokriva opseg frekvencija od 0.5-4 Hz i ima amplitudu od 60-100 μV . Pojavljuju se u kori velikog mozga nezavisno od aktivnosti u nižim slojevima mozga. Normalno se javljaju kod odraslih u dubokom snu i kod male dece. Ovaj talas se može javiti pri težim bolestima mozga (degeneracija većih struktura, tumori, moždani udar).

Teta talas pokriva opseg frekvencija od 4-7 Hz (4-8 Hz prema nekim navodima u literaturi) i ima amplitudu od oko 70 μV . Pojavljuje se pretežno u parijetalnim i temporalnim regijama u stanju mirovanja i u frontalnim regijama tokom memorijskih procesa. Normalno je prisutan kod mlađe dece i kod starije dece i odraslih prilikom napetosti i emocionalnih stresova, povećanog mentalnog usmeravanja na aktivnost i memorijskih procesa. Ovaj talas može biti i patološki i pojavljuje se kod mnogih poremećaja mozga. Mogu se videti kao fokalni poremećaj kod fokalnih subkortikalnih lezija ili kod pacijenata koji pate od encefalopatije.

Definisanje frekventnog opsega moždanih talasa je generalno didaktički problem a manje suštinski. Postoji konsenzus da treba izbegavati preklapanje kao i bliske gornje granice opsega

jer u tom slučaju neminovno dolazi do interferencije narednog frekventnog opsega sa tendencijom da niži opseg poprими karakteristike višeg ili obrnuto.

Podela na talase je omogućila metodičnost i postavljanje standarda u pristupu istraživanjima različitih procesa (fizioloških ili patoloških) bez čega ne bismo mogli govoriti o validnosti ili ponovljivosti istraživanja. Iz tog razloga svaka podela na moždane talase bez jasne odrednice donjeg i gornjeg frekventnog opsega je nedovoljna za bilo kakvo tumačenje.

1.3 KRATKOROČNA MEMORIJA

1.3.1. Definisanje kratkoročne memorije

Memorija je kompleksan sistem koji se sastoji od različitih funkcija i kognitivnih procesa. Može se podeliti u podsisteme koji su definisani dužinom mentalne prezentacije informacija koje su percipirane - kratkoročna memorija i dugoročna memorija. Naša pažnja je u svakom trenutku usmerena na neki sadržaj tj. u svakom trenutku smo u kontaktu sa spoljašnjim ili unutrašnjim svetom i u kontaktu sa realnošću, predmetima, bićima i pojavama oko nas i našim unutrašnjim stanjima. Kognitivna psihologija zastupa stav da se ovi procesi odvijaju u operativnoj tj. kratkoročnoj memoriji¹.

Prve ideje o postojanju posebne vrste memorije, koja je zadužena za skladištenje informacija koje nisu trenutno u fokusu pažnje, postavio je Vilijem Džeјms u „Principima psihologije“ (James, 1890). Džeјms konstatuje postojanje dve odvojene memorije: primarna i sekundarna. Primarnu memoriju je definisao kao domen u kome se nalazi ono čega smo trenutno svesni dok je sekundarnu definisao kao domen u kome se nalaze informacije kojih trenutno nismo svesni ali koje možemo da prizovemo i učinimo svesnim sadržajem. Time je Džeјms prvi ustanovio razliku između kratkoročne i dugoročne memorije. U različitim periodima koji su

¹U domaćoj literaturi navodi se termin „operativna memorija“ iako je u anglo-saksonskom govornom području, prisutan termin „short – term memory“ – kratkoročna memorija i „working memory“ - radna memorija kao podsistemi operativne memorije; kako bi se izbegle terminološke neusaglašenosti, koristićemo termin kratkoročna memorija jer ona podrazumeva skladištenje materijala u određenom vremenskom periodu bez potrebe za manipulisanjem materijalom tokom određenog vremena kao što je slučaj sa radnom memorijom (Kostić, 2006).

usledili akcenat istraživanja je stavljan ili na procese koji se odvijaju u ovom memorijskom domenu ili na same karakteristike domena. O tome se može zaključiti na osnovu naziva koji su bili aktuelni kao što su primarna memorija (eng. „*primary memory*“), kratkoročna memorija (eng. „*short – term memory*“), trenutna memorija (eng. „*immediate memory*“), radna memorija (eng. „*working memory*“) i slično.

Istraživanja Brauna i Petersonovih krajem pedesetih godina prošlog veka (Brown, 1958; Peterson i Peterson, 1959) privukla su pažnju na istraživanje uslova pod kojim dolazi do zaboravljanja. Sredinom šezdesetih godina prošlog veka najuticajnija bila su istraživanja Sola Sternberga (Sternberg, 1966) koja su se bavila manipulisanjem informacijama smeštenim u kratkoročnoj memoriji. Nakon ovog perioda prikupljen je i dovoljan broj činjenica koje su sve više potvrđivale da se radi o funkcionalno zasebnom sistemu u odnosu na ostale komponente sistema obrade informacija. Kao funkcionalno zaseban sistem, kratkoročnu memoriju je definisao ograničen kapacitet, kratkotrajno zadržavanje materijala, specifične karakteristike obrade informacija u zavisnosti od čulnog modaliteta, mogućnost obnavljanja i slično. U ovom periodu se definiše i termin „kratkoročna memorija“ koji će postati ključan deo modela obrade informacija Atkinsona i Šifrina (Atkinson i Shiffrin, 1968).

Sredinom sedamdesetih godina Bedli i Hič (Baddeley i Hitch, 1974) menjaju ugao gledanja na do tada opisivanu kratkoročnu memoriju i dele je na dve komponente: fonološku petlju (eng. „*phonological loop*“) i vizuospacijalnu matricu (eng. „*visuo – spatial sketchpad*“). Ova dva sistema podvode se pod radnu memoriju (*working memory*). Time međutim nije napušten termin kratkoročna memorija (eng. „*short-term memory*“) koji se i danas koristi za označavanje podsistema memorije koji kratkotrajno pohranjuje informacije. Nasuprot tome, memorijski modeli po Kovanu (Covan, 1984), Ručkinu i saradnicima (Ruchkin et al., 1999; 2003) i Fusteru (Fuster, 2008) pretpostavljaju da kratkoročna memorija nije u potpunosti nezavisna od dugoročne memorija već da je samo njen podskup. Zajednička karakteristika gotovo svih modela operativne memorije jeste postojanje centralnog izvršitelja (eng. „*central executive*“) zaduženog za kontrolu i regulaciju celokupnog sistema radne memorije i sadejstvo dugoročne i radne memorije (Covan, 1984; Fuster, 2008). Još jedan konsenzus između pomenutih memorijskih modela je da se memorija ne nalazi na jednom području u mozgu, već da obuhvata široko - distribuiranu mrežu koja se sastoji uglavnom od neuralnih mreža koje

formiraju prefrontalni, temporalni i parijetalni regioni o čemu će biti više reči u narednom poglavlju. U novije vreme u model kratkoročne memorije je uveden i koncept epizodičkog skladišta (bafera), koji je predstavljen kao modalno neutralna komponenta skladišta, zadužena za integraciju informacija iz subkomponenti radne memorije i dugoročne memorije (Baddeley et al., 1998).

1.3.2. Opseg kratkoročne memorije

Prva sistematska istraživanja opsega kratkoročne memorije sprovedi su Braun i Petersonovi krajem pedesetih godina prošlog veka (Brown, 1958; Peterson i Peterson, 1959). Metodološke teškoće sa kojima su se susreli bile su prvenstveno vezane za pitanje kako omogućiti da se ispita opseg kratkoročne memorije a da se istovremeno izbegne tj. eliminiše mogućnost obnavljanja. Ispitanicima su prezentovani tzv. trigrami – skupovi od po tri slova nakon čega je prikazan trocifren broj. Od ispitanika je zahtevano da obave računsku operaciju sukcesivnog oduzimanja (od datog trocifrenog broja, ispitanici su oduzimali 3, pa od dobijene razlike ponovo 3, i tako redom). Nakon određenog perioda (6s, 12s, 18s) od ispitanika je zahtevano da ponove trigram koji su videli na početku eksperimentalne procedure. Na taj način je uveden ometajući faktor (distraktor) koji je „blokirao“ mogućnost ponavljanja (eng. „*rehearsal*“). Kasnije je ovaj eksperimentalni dizajn nazvan „Brown – Peterson task“. Takođe, uvođenjem brojeva nakon slova izbegnuto je potencijalno ometanje sličnim sadržajem. Zaključak ovih istraživanja je bio da ukoliko sistematski dolazi do smanjenja tačnih odgovora (zavisna varijabla) sa protokom vremena (nezavisna varijabla) onda na zavisnu varijablu utiče spontano gubljenje traga (informacije) u kratkoročnoj memoriji.

Početak ispitivanja opsega kratkoročne memorije vezan je za Džordža Milera koji je u svom radu „Magični broj sedam, plus-minus dva: Neka ograničenja naših kapaciteta u obradi informacije“ dao pregled istraživanja vezanih za mogućnosti trenutne diskriminacije stimulusa u okvirima različitih modaliteta (Miller, 1956). Rezimirajući dotadašnja istraživanja, Miler je konstatovao da je u proseku moguće operisati sa 7 ± 2 jedinice. Ovaj opseg je tretiran kao ograničenje trenutne memorije. U ovom radu prvi put je jasno napravljena razlika između elemenata i smislenih jedinica. Zadržavanje u kratkoročnoj memoriji pojedinačnih elemenata

(bit) i smisaonih jedinica (eng. „*chunk*“) nije rezultat identičnog procesa. Sa lakoćom možemo da ponovimo veliki broj jedinica (glasovi/slova) ukoliko su organizovani u smisaonu celinu (rečenica) dok sigurno to ne bismo mogli ukoliko bi se od nas zahtevalo da ponovimo niz od 30-ak glasova. I dok se metodologije razlikuju od studije do studije, postoji generalni konsenzus da se u kratkoročnoj memoriji može deponovati od 5 do 7 elemenata (Bashivan et al. 2014).

1.3.3. Interakcija kratkoročne i dugoročne memorije: reči vs. nereči

Kao što je u prethodnom odeljku opisano, kratkoročna memorija je deo celokunog memorijskog sistema. Samim tim je u direktnoj vezi a i u interakciji sa mehanizmima i procesima koji se dešavaju u dugoročnoj memoriji. Ispitivanje kratkoročne memorije primenom smislenog materijala tj. upotrebom stimulusa koji imaju značenje za određenu osobu podrazumeva da je taj stimulus prethodno već bio percipiran i da mu je dodeljen sadržaj (semantika, značenje). To dalje implicira da primenom ovakvih stimulusa mi pored ispitivanja procesa unutar kratkoročne memorije sa sigurnošću zalazimo i u interakciju kratkoročne sa dugoročnom memorijom. Sa druge strane, primenom stimulusa koji su besmisleni tj. ne mogu se povezati sa prethodnim iskustvom omogućuje da se izbegne interakcija kratkoročne i dugoročne memorije. Kada su auditivni procesi i verbalna memorija u pitanju, onda ove implikacije dobijaju pun smisao.

Većina dosadašnjih testova kratkoročne memorije koristila je (a i dalje koristi) smisleni sadržaj za procenu kapaciteta kratkoročne memorije (reči, rečenice, posebno brojeve – standardizovan zadatak pamćenja različitog raspona brojeva, eng. „*diggit span task*“). Postavlja se pitanje, da li procenom kratkoročne memorije primenom smislenog sadržaja (eng. „*chunk*“) procenjujemo u potpunosti druge procese u odnosu na primenu besmislenog sadržaja (*bit informacije*)?

1.4. NEUROFIZIOLOŠKE OSNOVE AUDITIVNE PERCEPCIJE I KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE

1.4.1. Neurofiziološke osnove auditivne percepcije

Čulo sluha kao jedan od najosetljivijih organa u čovečijem organizmu ima veoma složenu građu. Strukture čula sluha smeštene su u kostima glave i dobro su zaštićene od mogućih štetnih uticaja iz spoljašnje sredine. Na osnovu anatomske strukture i specifične funkcije, organ sluha možemo podeliti na:

1. *sprovodni (konduktivni) aparat* koga čine spoljašnje i srednje uvo – prenos zvuka kroz sprovodni aparat odvija se prema zakonima mehanike (prenos vibracija bubne opne na slušne koščiće u srednjem uhu do unutrašnjeg uha gde je smešten senzorni aparat – kohlea).
2. *senzorni (perceptivni) aparat* koga čini unutrašnje uvo - Senzorne ćelije u kohlei transformišu auditivni stimulus u nervni impuls.
3. *neuralni aparat* koga čine slušni nerv, moždani slušni putevi i kortikalni slušni centri.

1.4.1.1. Prenos nervnog impulsa od kohlee do kortikalnih auditivnih centara

Od kohlee polazi auditivni nerv kojim se prenosi impuls do kortikalnih auditivnih centara. Auditivni nerv čini deo VIII kranijalnog nerva i sastoji se od oko 30.000 neurona. Najveći broj ovih neurona pripada aferentnim vlaknima, koja prenose informacije iz slušnih ćelija do slušnih centara, a oko 500 neurona su eferentna vlakna pomoću kojih se ostvaruje kontrola funkcije rada spoljašnjih slušnih ćelija.

Sinapse auditivnih neurona imaju neke specifičnosti, kao na primer, da se stimuli karakteristične frekvencije za dati neuron brže prenose od stimulusa istog inteziteta, ali druge frekvencije. Ovaj prenos brže opada za frekvencije koje su više od karakteristične frekvencije neurona nego za frekvencije koje su niže. Auditivni neuron spontano generiše minimalni broj nervnih impulsa (neuralni šum) i bez spoljašnjeg zvučnog stimulusa, što je posledica

biohemijskih procesa u samoj nervnoj ćeliji. Sa pojavom stimulusa broj nervnih impulsa značajno raste (Jovičić, 1999).

Govorni signal, kao složeni signal, sadrži mnogo spektralnih komponenata u celom čujnom području. Svaka od njih maksimalno pobuđuje neuron sa odgovarajućom karakterističnom frekvencijom. Ako se govorni signal upotrebi za stimulus, tada će svi neuroni u auditornom nervu biti pobuđeni.

U premotornoj kori nalaze se nervni centri za inicijaciju pokreta, planiranje akcije, veću motoriku kao i artikulaciju (Broca). Motorni korteks upućuje izabrane signale u skeletne mišiće koji su odgovorni za artikulaciju. Artikulacija predstavlja sekvencijalne kontrakcije mišića koji dovode do koordinisanih pokreta jezika, usana, larinksa, respiratornog sistema. U Brokinom centru stvaraju se verbalni, jezički obrasci koji se mogu realizovati izgovaranjem reči. Ovde otpočinju i ostvaruju se planovi motornog obrazca za izgovaranje reči pa i kratkih fraza. Brokino područje u dominantnoj hemisferi obrađuje informacije iz Vernikovog područja u koordinisani obrazac za vokalizaciju koji se dalje šalje u motorni korteks koji dalje uključuje odgovarajuću motoriku usana, jezika, larinksa u cilju produkcije govora. Girus angularis i Vernikeov region su zaduženi za razumevanje reči. Vernikova regija u gornjem temporalnom girusu zvučno prepoznaje reči, zvučna percepcija se transformiše u oblik reči, senzorno iskustvo se pretvara u jezički (verbalni) ekvivalent.

1.4.2. Funkcionalna organizacija kore velikog mozga

Od svih delova mozga, kora velikog mozga (*cortex cerebri*), kao nosilac najviših kognitivnih funkcija, najčešći je fokus kognitive neuronauke.

Kora se sastoji od tela neurona, njihovih dendrita, i jednog dela aksona; takodje sadrži završetke neurona koji do nje stižu iz drugih delova mozga, kao i krvne sudove i neurogliju. Ovo je čini tamno-sivo obojenom, čime se razlikuje od projekcionih vlakana (aksona) koja sačinjavaju korpus kalozum i nishodne/ushodne (afherentne/eferentne) puteve, a koji su, zbog mijelinskog omotača, svetlije boje ili čak beli.

Svaka hemisfera se deli na četiri osnovne oblasti (*režnjevi, regioni ili lobusi*): *frontalnu, parijetalnu, temporalnu i okcipitalnu*. Ovi regioni imaju različite funkcionalne uloge, a

medjusobno su razdvojeni anatomske „markerima“, pre svega brazdama. Rolandova brazda razdvaja frontalni rezanj od parijetalnog (istovremeno, prednji, anteriorni deo korteksa od zadnjeg, posteriornog), Silvijeva - razdvaja temporalni od parijetalnog i frontalnog, dok su demarkacione linije okcipitalnog nešto slabije izražene (parijeto-okcipitalna brazda dorzalno i preokcipitalni „zarez“ ventro-lateralno).

Generalno, zadnji (*posteriorni*) deo korteksa u funkciji je prijema i obrade spoljnih informacija, a prednji (*anteriorni*) - u planiranju i izvodjenju aktivnosti.

Frontalni rezanj sadrži mehanizme koji obezbeđuju mentalno planiranje, osmišljavanje aktivnosti, apstrakciju, rasudjivanje, započinjanje i zaustavljanje motornih i mentalnih akcija, fleksibilnost pažnje, organizaciju upamćenog i prisećanje, vizuelno pretraživanje (i razumevanje vizuelne scene), inhibiciju irelevantnih (nebitnih) signala, emocionalnu kontrolu i kontrolu ponašanja i vremensko kodiranje signala i iskustava.

Temporalni rezanj obezbeđuje razumevanje svih auditivnih signala uključujući i govorne, dugotrajno zadržavanje podataka kao i prizivanje upamćenog, kategorizaciju, neke elemente vizuelne obrade, selektivnu auditivnu i vizuelnu pažnju i afektivne odgovore na određene situacije.

Parijetalni rezanj ima posebnu ulogu u obezbeđivanju voljne motorne aktivnosti (praksije), prostornoj orijentaciji, razumevanju signala koji dolaze iz našeg sopstvenog tela (propriocepcija), sposobnosti crtanja i kopiranja modela i usmeravanju pažnje.

Okcipitalni rezanj omogućava razumevanje različitih dimenzija vizuelnog signala (forme, boje, pokreta, dubine i sl), simultano vizuelno praćenje više od jednog objekta i čitanje.

Kortikalne oblasti koje nisu specifično ni 'senzorne' ni 'motorne' tradicionalno se nazivaju asocijativnim oblastima ili asocijativnim korteksom. U principu, termin se odnosi na sve oblasti koje ne ostvaruju direktnu 'komunikaciju' sa spoljnim svetom (primanjem informacije ili realizacijom motorne akcije), tako da obuhvata sve one u kojima se kombinuje input iz jednog ili više modaliteta. U tom smislu, asocijativna kora se može podeliti na unimodalnu, gde bi bili uključeni i delovi 'sekundarnih' somatosenzornih, auditivnih ili vizuelnih oblasti, i *multimodalnu* (lociranu u zonama preklapanja temporalnog, parijetalnog i okcipitalnog regiona, jednom delu temporalne kore i u prefrontalnim oblastima). Na integraciji informacija koje obezbeđuje multimodalni asocijativni korteks baziraju se najsloženiji aspekti našeg ponašanja i

mentalne obrade, kao što su saznanje, voljna motorna aktivnost, planiranje, rešavanje problema ili bihevioralna kontrola.

Delovi kore sa medijalne strane hemisfera, koji se nalaze oko korpus kalozuma (cingularna i subkalosalna vijuga) i hipokampusa (sam hipokampus, parahipokampalna vijuga, girus dentatus) sačinjavaju *limbičke oblasti* ili *limbički korteks*; a ovaj, zajedno sa drugim strukturama proencefalona (amigdala, talamus, hipotalamus i bazalne ganglije) – *limbički sistem*. Limbička kora je filogenetski starija (*paleokorteks*) od ostatka kore (*neokorteks*) i jednostavnije gradje (ima manji broj slojeva). Zajedno sa drugim strukturama limbičkog sistema učestvuje u podržavanju emocionalne obrade, motivacionih aspekata ponašanja, učenju i pamćenju (dok je neokorteks prevashodno zadužen za kogniciju).

1.4.3. Neurofiziološke i elektrofiziološke osnove kratkoročne memorije

1.4.3.1. Funkcionalno-anatomske karakteristike hipokampusa

Pod hipokampusom se podrazumeva cela bilateralna struktura medijalnog dela slepoočnog režnja sisara koja izgleda kao brežuljak koji se izbočuje u donji rog lateralnog ventrikula, dok se naziv Amonov rog koristi samo za hipokampus u užem smislu reči. Do izbočenja hipokampusa dolazi usled savijanja medijalnog dela slepoočnog režnja oko hipokampalnog sulkusa tokom ontogeneze. Najočiglednije obeležje unutrašnje građe hipokampusa su redovi gusto smeštenih neurona, dobro vidljivi i na histološkim preparatima obojenim uobičajenim bojama za Nisslovu supstancu ili teškim metalima. Područja koja sadrže ove redove gusto smeštenih ćelija, visine 3-10 ćelija, definišu se kao hipokampus proper (hipokampus u užem smislu) ili Amonov rog.

Sva eferentna vlakna hipokampusa možemo podeliti na: eferentna vlakna Amonovog roga, subikularna vlakna za prekomisuralni forniks, subikularna vlakna za postkomisuralni forniks i eferentna vlakna hipokampusa koja ne pripadaju forniksu. Vlakna koja polaze od piramidalnih ćelija Amonovog roga su glutamatergička. Vlakna prekomisuralnog forniksa koja započinju u subikulumu projektuju se u nukleus septalis lateralis, nukleus accumbens septi, nukleus olfactorius anterior, prekomisuralni hipokampus, medijalni deo kore čeonog režnja i gyrus rectus (Rosene i van Hoesen, 1977). Postkomisuralni forniks sadrži samo vlakna iz

subikuma. Većina ih završava u mamilarnim telima. Mamilarna tela i 'limbička' jedra talamusa recipročnim vezama su povezani s retrosplenijalnom moždanom korom i presubikulumom. Poslednja, ali i najvažnija grupa vlakana, su vlakna koja ne pripadaju forniksi. Ova vlakna odlaze od subikuluma u delove entorinalne moždane kore. Eferentna vlakna entorinalnog korteksa odlaze iz njegovih dubokih slojeva nazad u prepiriformnu, prelimbičku, infralimbičku, agranularnu inzularnu i cingularnu, retrosplenijalnu, peririnalnu, zadnju orbitofrontalnu i temporalnu moždanu koru. Peririnalna moždana kora se dalje projektuje u prefrontalnu, temporalnu, parijetalnu i delom okcipitalnu moždanu koru (Ray i Price, 1993). Ove projekcije navedene su kao ilustracija činjenice da se rezultati procesiranja informacija u hipokampusu dalje prenose do brojnih kortikalnih područja, uključujući primarno čulna područja, čulno-specifična asocijativna područja, kao i transmodalna asocijativna područja. Ostale, manje važne eferentne projekcije koje ne idu putem forniksa obuhvataju zadnji cingulum, retrosplenijalni korteks i amigdal. Ukratko, hipokampus ima veze s glavnim (transmodalnim) asocijativnim područjima moždane kore s jedne, i subkortikalnim limbičkim strukturama s druge strane (Barbas i De Olmos, 1990).

Posmatrajući filogenezu hipokampusa može se reći da veličina retrokomisuralnog dela hipokampusa generalno kod viših vrsta raste (najviše CA1 područje, a zatim girus dentatus). Veliki hipokampus kod primata i čoveka dovodi se u vezu s poboljšanim učenjem i pamćenjem u ovih vrsta.

U hipokampalnim neuronskim krugovima pojavljuju se gotovo svi poznati neurotransmiteri i modulatori, a svaki od njih ima, na svoj način, uticaj na delovanje hipokampusa. Npr. inhibitorni transmiter GABA inhibira a noradrenalin ekscitira dugotrajnu potencijaciju piramidalnih neurona hipokampusa.

Navedene projekcije imaju uticaj na indukciju spore ritmične električne aktivnosti hipokampusa, tj. hipokampalnog teta ritma. Septalna jedra su inervisana od strane moždanog stabla (Saunders i Rosene, 1988). Tako visokofrekventna stimulacija (npr. sa 100 Hz) aferentnih vlakana koja iz retikularne formacije idu u septum generiše teta ritam u hipokampusu (Blatt i Rosene, 1988).

1.4.3.2. Dugoročna potencijacija hipokampalnih sinapsi

Hipoteza savremenih neurobioloških istraživanja je da biološku podlogu procesa učenja i pamćenja predstavljaju trajne promene sinaptičke efikasnosti. Dva glavna procesa koji menjaju efikasnost sinapsi su dugoročna potencijacija (long-term potentiation, LTP) i dugoročna depresija (long-term depression, LTD). S obzirom na Hebovo pravilo², LTP predstavlja klasičnu korelacionu aktivnost presinaptičkog i postsinaptičkog segmenta, koja dovodi do povećanja sinaptičke efikasnosti, dok LTD može nastati bilo kao rezultat korelacione aktivnosti (ovakva plastičnost tada se naziva anti-hebovska) ili kao rezultat antikorelacione aktivnosti (homo- i heterosinaptički LTD). Na ćelijsko-molekularnom nivou, LTP fenomen posredovan je NMDA receptorima (agonist ovog receptora je N-metil-D-aspartat). On je istovremeno i zavisen od polarizacije, jer je za njegovo delovanje tj. potpuno otvaranje jonskog kanala i ulazak jona kalcijuma (i natrijuma) kroz njega potrebna i depolarizacija od otprilike -20mV do -30mV ili više, da bi se odstranili joni magnezijuma koji su privučeni negativnošću ćelijske unutrašnjosti ukotvljeni u kanalu (Hvalby et al., 1994). Dakle, jonski kanal NMDA receptora je dvostruko zatvoren. Da bi se on otvorio i omogućio kalcijumu ulazak u ćeliju, moraju istovremeno biti zadovoljena dva uslova: glutamat mora biti vezan za NMDA receptor, a membrana mora biti depolarizovana (Maren et al., 1993). Jednom kad se NMDA jonski kanal otvori, on ostaje otvoren 100-200 milisekundi. Ovo trajanje je spregnuto s vremenom koliko je glutamat dugo vezan za receptorni protein. U svetu sinaptičkih događaja, gde su glutamatni kanali tipično otvoreni samo 5 do 10 milisekundi kad se za njih veže samo agonist, a membrana nije depolarizovana, 100-200 milisekundi je vrlo dug vremenski period. Misli se da je ova vremenska konstanta na neki način u vezi sa efikasnošću učenja, odnosno koordinacijom događaja u kontekstu učenja, i da stoga ima ulogu u asocijativnom pamćenju.

² Istovremena aktivacija međusobno povezanih ćelija rezultuje promenom sinaptičkih snage (tj. jačine povezanosti te dve ćelije putem sinapsi koje one čine), i to tako da će, zbog navedene istovremene aktivacije, verovatnoća okidanja postsinaptičkog neurona koji dobija impulse od presinaptičkog neurona biti povećana (Hebb, 1949).

1.4.3.3. Uloga dugoročne potencijacije u učenju i pamćenju

Nakon otkrića LTP, postavljeno je pitanje da li LTP ima veze s učenjem i kako se ono vidi na nivou ponašanja? Na ovo pitanje nije tako jednostavno odgovoriti, jer je u početnim eksperimentima LTP prouzrokovao na veštački način, a ne za vreme dok je životinja učila neki zadatak (Teyler i DiScenna, 1984; 1986; 1987). Istraživači koji su želeli da detaljnije prouče LTP, našli su da je puno elegantnije i jednostavnije vršiti ispitivanja na bloku tkiva hipokampusa (obično je deo 200-700 mikrometara) koji se u prikladnom medijumu održava “živim”, nego na živoj životinji. Tako je in vitro priprema hipokampalnih odsečaka postala najčešće korišćen model za istraživanje različitih fizioloških i farmakoloških efekata. Ali, da bi se dao odgovor na pitanja šta se u određenom trenutku događa s ponašanjem životinje, potrebno je vršiti eksperimente na živoj životinji. Zato je Ričard Moris osmislio niz eksperimenata koji su dali podlogu za postavljanje hipoteza o relacijama između LTP u eksperimentalnim uslovima i učenja. Dobijeni rezultati, iako ne konačni, dali su pozitivne dokaze na nivou ponašanja životinje o važnosti LTP na sinaptičkom nivou. Eksperimenti su se zasnivali na prethodno otkrivenoj supstanci AP5 (2-amino-5-fosfovalerična kiselina, takođe poznata i pod imenom AP5) koja je antagonist NMDA receptora i za koju se već znalo da blokira indukciju LTP u preparatima hipokampusa (Morris, 1989). Zatim su usledili testovi na nivou ponašanja životinje da bi se odgovorilo na pitanje: Ako se AP5 ubrizga u hipokampus pacova da li će to imati ikakvog uticaja na njegovo učenje? Da bi se testirala navedena hipoteza, izabran je poznati zadatak u kojem se pacov stavi u veliku okruglu posudu s mutnom vodom (eng. “*Morris water-maze*”) kako ne bi mogao da gleda kroz nju u dubinu. Budući da pacov radije stoji u vodi nego pliva do iscrpljenja, on u zadatku mora naučiti gde se nalazi uronjena platforma. Početna pretpostavka bila je da bilo kakvo prostorno učenje zahteva neoštećen hipokampus. Rezultat je bio da je učenje zadatka bilo usporeno aplikacijom AP5, a stepen usporenja bio je proporcionalan dozi. I ne samo to, već su AP5 krive učenja na nivou ponašanja i AP5 blokirajuća kriva bile gotovo identične tj. pokazivale su pozitivnu korelaciju (Morris, 1989). Navedeni rezultati dali su potporu hipotezi da je LTP ćelijski fenomen koji ima nešto zajedničko s učenjem u prirodnom stanju.

1.4.3.4. Uloga hipokampalnog teta ritma u kratkoročnoj memoriji

Teta ritam hipokampusa otkriven je iste godine kad je načinjen prvi opis H.M. pacijenta (Scoville i Milner, 1957; Scoville, 1968). Nazvan je još i RSA - ritmička spora aktivnost (eng. "*rhythmic slow activity*"). Skovil i Milner su opisali da oštećenje septalnih jedara aktivira hipokampalni teta ritam. Nekoliko godina nakon toga dokazano je da su projekcije medijalnog septalnog jedra i jedra dijagonalnog Brokinog limbusa neposredno odgovorne za generisanje hipokampalnog theta ritma (Petsche et al., 1962).

Ekstracelularnim snimanjem sinaptičkih potencijala populacija neurona hipokampusa in vivo razlikujemo dva makroskopski različita obrasca:

1. *oštre talase* (sharp waves) - nepravilni (0.02 - 3 Hz) talasi velikih amplituda (1-3 mV) koji se registruju u stratum radiatum CA1 područja. Javljaju se u budnom stanju za vreme mirovanja, za vreme konzumatornog ponašanja (jedenje, pijenje, sedenje, negovanje), dubokog sporotalasnog spavanja, kao rezultat sinhronne ekscitacije apikalnih dendrita CA1 neurona Šaferovim kolateralama CA3 neurona.

2. *teta ritam* - 4-12 Hz, ima manju amplitudu od oštarih talasa i javlja se kod eksperimentalnih životinja za vreme budne napetosti i eksploratorne lokomotorne aktivnosti (njuškanje, podizanje na stražnje noge, hodanje bez određenog cilja), tokom REM (eng. "*rapid eye movements*") faze sna (Buzsaki, 2005).

Teta ritam predstavlja jedan od najsinhronizovanijih ritmova u intaktnom središnjem nervnom sistemu. Teta ritam generisan u hipokampusu usklađuje obrazac okidanja neurona hipokampusa i entorinalnog korteksa, ali takođe istovremeno sinhrono koordinira njihovu aktivnost sa brojnim područjima mozga: septumom, hipotalamičkim jedrima, jedrima moždanog stabla i kortikalnim regionima putem projekcija eferentnih vlakana (Petsche et al., 1962). Povezivanje hipokampalnog theta ritma s učenjem nastalo je kad se u eksperimentima na životinjama putem hirurškog odstranjivanja fimbrijuma i forniksa ustanovilo oštećenje pamćenja (O'Keefe i Nadel, 1978). Zbog toga su usledile pretpostavke da je možda theta ritam optimalan za nastajanje dugotrajne potencijacije (eng. „*Long Term Potentiation*” – LTP) (Bliss i Lomo, 1973; Greenstein et al., 1988). U skladu s hipotezom 'dvostrukog traga' o stvaranju engrama pamćenja putem početnog procesa kodiranja spoljašnjih reprezentacija električnom aktivnošću

neurona i posledičnom konsolidacijom, koja uključuje različite metaboličke procese, pretpostavka je da se početno kodiranje informacija koje stižu iz multimodalnih asocijativnih područja putem parahipokampalnih aferentnih vlakana, događa unutar hipokampalnih krugova za vreme kad se snime teta sinaptički potencijali dok se konsolidacija nakon toga događa u krugovima unutar i izvan hipokampusa tokom pojave oštrog talasa (Buzsaki, 2002; 2005).

1.4.3.5. Karakteristike kortikalnog teta ritma u kratkoročnoj memoriji

Dosadašnja literatura navodi značaj teta ritma u brojnim kognitivnim funkcijama. Analize kognitivnih procesa (posebno procesa kratkoročne memorije) su pokazale da je aktivacija teta ritma bila povezana sa različitim modalitetima sadržaja koji su ispitivani i samim mehanizmima neurofizioloških procesa koji su u njihovoj osnovi (Bastiaansen i Hagoort, 2003; Michels et al, 2012; Mitchell et al, 2008; Palomäki et al. , 2012; Raghavachari et al, 2001; Rawle et al, 2012; Toth et al., 2012; White et al., 2012; Gevins et al., 1997; Jensen i Lisman, 1998). Promene u aktivnost teta ritma pronađene su prilikom obavljanja kognitivnih zadataka i pod uslovima mentalnog opterećenja. Mentalno opterećenje je u nekim studijama bilo povezano sa promenama u aktivaciji teta ritma u frontalnim regionima korteksa (Jensen i Tesche, 2002). Dosledno, studije navode da je smanjenje spektralne snage teta ritma bilo povezano s nižim postignućem na zadacima kratkoročne memorije dok je porast snage teta ritma reflektovao bolja postignuća na istim zadacima. Skorašnje teorijske i empirijske studije pretpostavljaju da sporiji moždani ritmovi omogućavaju povezivanje udaljenih moždanih regiona i time aktiviraju neuralne mreže koje su u osnovi procesa formiranja i održavanja memorije (Moran et al., 2010).

Brojne studija su pokazale povećanje aktivnosti teta ritma tokom perioda retencije u zadacima kratkoročne memorije (Jensen i Tesche, 2002; Mitchell et al., 2008; Onton et al., 2005; Sederberg et al., 2003). U ovim studijama pokazano je da je teta ritam prisutan u frontalnim regionima uključen u proces aktivnog zadržavanja materijala u kratkoročnoj memoriji sve dok se informacija ne iskoristi za određeni zadatak. Nakon toga aktivnost teta ritma u frontalnim regionima prestaje (ili se smanjuje) (Jensen i Tesche, 2002; Raghavachari et al., 2001). Teta ritam takođe može biti prisutan tokom egzekutivnih procesa i kognitivne kontrole (proces

ponavljanja – *rehearsal* – ili proces aktivnog usmeravanja pažnje) (Klimesch et al., 2001a; 2001b). Za razliku od navedenih studija, postoji relativno mali broj onih koje su pokazale prisustvo teta ritma u posteriornim moždanim regijama (Rawle et al., 2012). Tokom zadatka kratkoročne vizuelne memorije utvrđena je aktivacija okcipitalnog teta ritma (Yap i Balota, 2009). Slične studije koje su ispitivale promene teta ritma u temporalnim regijama primenom auditivnih stimulusa ne postoje. Ragavačari i saradnici su pokazali da snaga frontalnog i parijetalnog teta ritma naglo raste na početku perioda retencije (nakon izlaganja stimulusa koji treba da se zadrži u kratkoročnoj memoriji) i zadržava povećanu snagu tokom celokupnog perioda retencije sa naglim padom nakon prezentacije test stimulusa (u Sternbergovoj paradigmi) (Raghavachari et al., 2006). Međutim, sam mehanizam i uloga povećanja spektralne snage teta ritma u različitim moždanim regionima i dalje je nepoznanica.

1.4.3.6. Odnos fronatalnog teta ritma i posteriornog alfa ritma u kratkoročnoj memoriji

U studiji Frojnbegera i saradnika (Freunberger et al., 2009) pokazano je da pored teta ritma i alfa ritam igra značajnu ulogu u procesu formiranja kratkoročne memorije. Pad snage alfa ritma uočen je u posteriornim regionima korteksa tokom perioda retencije u zadacima kratkoročne memorije (Klimesch et al., 2007). Pad snage alfa ritma utvrđen je u posteriornim (parijeto-okcipitalnim) regionima korteksa (Meltzer et al., 2008). Slični rezultati dobijeni su u studiji koja je koristila kao meru stimulusom izazvanu desinhronizaciju (*event-related desynchronization* – *ERD*) alfa ritma tokom kratkoročne vizuelne memorije koja je uključivala i mentalne operacije nad stimulusima (menjanje redosleda) a ne samo zadržavanje vizuelnih stimulusa u kratkoročnoj memoriji (Sauseng et al., 2005). Druge studije su pokazale da alfa ERD predstavlja ekscitatorni proces koji je osetljiv na trenutak prepoznavanja stimulus, pretraživanje smislenih informacija, vraćanje informacija iz dugoročne u kratkoročnu memoriju (Khader et al., 2009; Klimesch et al., 2011). Pretpostavlja se da je desinhronizacija posteriornog alfa ritma uočena tokom određenih kognitivnih procesa kao što su prepoznavanje stimulus, mentalne operacije na vizuelnim stimulusima, pretraživanje i povlačenje sadržaja iz dugoročne memorije,

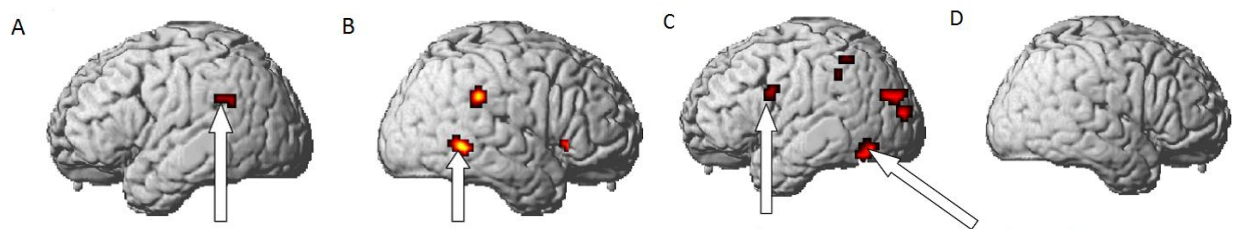
zadržavanje informacija u kratkoročnoj memoriji. Suprotno ovim pretpostavkama, postoji izvestan broj studija koje su pokazale povećanje aktivnosti alfa ritma u frontalnim regionima korteksa tokom procesa formiranja kratkoročne memorije uopšteno (i vizuelne i auditivne). Sinhronizacija frontalnog alfa ritma (povećanje spektralne snage) reflektuje “top – down”³ proces pretraživanja memorije (Sauseng et al., 2005). Jensen i Teše (2002) su izložili pretpostavku da sinhronizacija alfa ritma u određenoj zoni korteksa ilustruje mehanizam inhibicije zona koje nisu odgovorne za prijem ili obradu određenog tipa/modaliteta stimulus. Na taj način dolazi do eliminacije moguće interferencije stimulus (Jensen i Tesche, 2002).

1.4.3.7. Neuroimidžing studije kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči

Brojne dosadašnje studije pokazale su aktivaciju različitih moždanih regija tokom percepcije i retencije reči u odnosu na nereči. Reči kao stimulusi sa značenjem (semantički pun stimulus) pretežno aktiviraju posteriorne regije (zadnje temporalne, parijetalne i delom vizuelne regije) dok nereči pretežno aktiviraju anteriorne regije (prefrontalne, frontalne i gornje temporalne regije).

Prve studija kratkoročne auditivne verbalne memorije (Brener, 1940; Crowder, 1978) pokazale su da je memorijski opseg veći za reči nego za nereči. Saznanja iz neuropsihološki studija podržala su stav da je kapacitet za zadržavanje ove dve vrste informacija drugačiji. Ove studije su pokazale različit uticaj fonoloških i semantičkih procesa na formiranje kratkoročne memorije (Hanten i Martin, 2000; Martin i Saffran, 1997; Patterson et al., 1994). U studiji Koletove i saradnika (2001) koristili su pozitronsku emisiju tomografiju (PET) za procenu aktivacije mozga tokom pamćenja liste reči i nereči sa skaliranim opterećenjem kratkoročne memorije (od jedne do tri reči). U sličnoj studiji (Hanten i Martin, 2000), primenom fMRI tehnike, veća aktivacija je registrovana za tri reči/nereči (maksimalno opterećenje kratkoročne memorije u ovoj studiji) u odnosu na jednu reč/nereč u levom medijalnom frontalnom području, prednjim cingulatnim girusom, levom talamusu i levoj insuli (Slika 6).

³ „top-down“ proces podrazumeva da se iz prethodnog znanja dobijaju informacije o trenutnim stimulusima i time se olakšava njihovo memorisanje ili grupisanje u celine; suprotno tome, „bottom-up“ proces podrazumeva da se obradom pojedinačnih stimulusa stiče uvid u celinu.



Slika 6. Aktivacija moždanih regija tokom pamćenja nereči (A-leva hemisfera, B-desna hemisfera) i reči (C-leva hemisfera, D-desna hemisfera) primenom *event-related* fMRI imidžing metode. Tokom pamćenja nereči, registrovana je slabija aktivacija posteriornog temporo-parijetalnog regiona i jaka aktivacija dorzolateralnog prefrontalnog i motornog regiona. Tokom pamćenja reči registrovana je veća aktivacija posteriornih regija (zadnji temporalni i parijeto-okcipitalni regioni) (Prilagođeno iz Hanten i Martin, 2000).

Poređenjem reči i nereči utvrđena je veća aktivacija levog medijalnog temporalnog girusa i levog parijetalnog girusa tokom memorisanja reči. Međutim, ograničenje ove studije je u malom broju stimulusa koji su korišćeni (nizak stepen opterećenja kratkoročne memorije), tako da jasnije razlike u aktivaciji različitih moždanih regiona, za procesiranje dva tipa stimulusa, nisu mogle biti utvrđene.

Nereči generalno zahtevaju kompleksniju neuralnu mrežu zaduženu za usmeravanje i održavanje pažnje u odnosu na reči. Ovo se odnosi ne samo na period percepcije nereči auditivnim putem već i tokom procesa čitanja (aktivacija vizuelnog analizatora). Veće opterećenje jezičkih regiona bazirano je na pretraživanju semantičkog sistema (kao prva reakcija dodeljivanja značenja stimulusu) a nakon toga i aktivacija motornih obrazaca ponavljanja (artikulacije, “rehearsal”). Procesiranje auditivne informacije (fonologije i semantike) vrši se u kompleksnoj mreži između inferiornog frontalnog girusa, posteriornog superiornog temporalnog girusa i inferiornog parijetalnog lobusa (Corbetta et al., 1995; Friston i Buchel, 2000).

1.5. UVOD U NELINEARNE METODE

EEG je primer signala koji ima više frekvencija, složen oblik, i nepredvidljivo (ili teško predvidljivo) ponašanje u vremenu. Dosadašnja istraživanja bioloških sistema pronašla su nelinearnost u dinamici rada srca, endokrinog sistema, pokretima očiju, širenju epidemije morbila, metaboličkoj ćelijskoj dinamici, funkcionisanju membrane neurona, morfogenezi, produkciji leukocita u leukemiji, itd. (Rossler i Rossler, 1994). Iz ovih istraživanja proizašli su prvi praktični rezultati: u kardiologiji, Goldberger (2002) je pokazao da zdravo srce ima dinamiku niskodimenzionalnog haosa, i da prelazak bilo u višu dimenziju (šum) ili u nižu (periodična forma rada) predstavlja osobinu patološkog procesa (npr. kod srčane insuficijencije, aritmija, itd), dok su se nelinearne mere pokazale superiornim u odnosu na stohastičke u predikciji nastupanja fatalnih srčanih aritmija kod bolesnika posle preležanog infarkta (Skinner, 2007). Za mozak, kao mnogo složeniji sistem, još uvek nema ovakvih definitivnih odgovora. Bablojanc i saradnici (1987), i Albano i saradnici (1986) su među prvima primenili nelinearne metode u analizi ljudskog EEG signala. U njihovim radovima je određivana korelaciona dimenzija (D_2) atraktora normalnog i patološkog EEG signala. Pokazano je da se D_2 smanjuje od budnog alfa stanja ka dubokom spavanju i komi. Ovo je jedan od prvih pokušaja određivanja i klasifikacije različitih dinamičkih stanja mozga na bazi nelinearnih metoda. Početni entuzijazam za računanje korelacione dimenzije je nestao kada se uvidelo da ova mera nije dovoljno diskriminativna za različita funkcionalna stanja mozga, i da razne studije dobijaju veoma različite vrednosti D_2 za istu vrstu signala.

1.5.1. Fraktali – samosličnost i fraktalna dimenzija

1.5.1.1. Uvod u fraktalnu geometriju

Više od 2000 godina živimo u svetu koji poznaje i koristi pravila Euklidske geometrije. Navikli smo da objekti imaju sledeće Euklidske dimenzije: tačka je bez dimenzije, tj. $DE = 0$, linija ima jednu dimenziju – dužinu, $DE = 1$, ravna površina ima dve dimenzije – dužinu i širinu,

$DE = 2$, a telo ima tri dimenzije, $DE = 3$. Oblik i/ili pozicija nekog objekta se, uobičajeno, opisuju ovim topološkim dimenzijama.

Dimenzije se mogu izmeriti i brojčano opisati ukoliko ih poredimo sa nekim usvojenim uzorkom (etalonom) mere. Analitički gledano, dužina linije (luka) određuje se krivolinijskim integralom, a veličina neke površine primenom površinskog integrala. Ovako definisane postavke Euklidske geometrije su predstavljale osnovni koncept koji je korišćen u dizajnu, konstrukciji i prikazivanju svih ljudski stvorenih objekata tokom niza vekova.

Fraktalna geometrija je, međutim, relativno mlad koncept koji je formulisao Benoa Mandelbro (1924-2010), francusko-američki matematičar, a koji se bazira na radovima Poenkarea, Kantora, Sierpinskog i drugih (Mandelbrot, 1982). Mandelbro je uveo termin fraktal, prema latinskoj reči *fractus*, što znači „slomljen“, „nepravilan“ ili „iregularan“. Termin fraktal uveden je u cilju opisivanja prostornih ili vremenskih fenomena koji su kontinualne, ali nediferencijabilne funkcije.

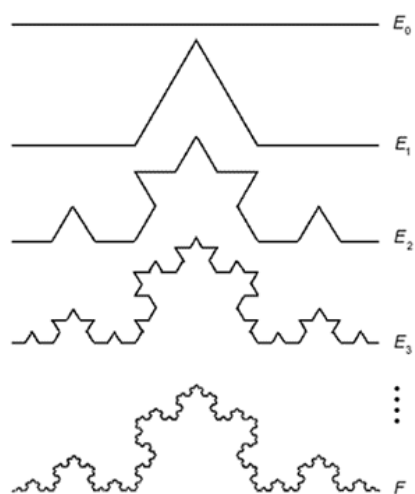
Iako Mandelbroa smatramo začetnikom fraktalne geometrije, on je, u stvari, objedinio prethodna saznanja koja su se pojavila sredinom devetnaestog. veka. Početna istraživanja ove oblasti sprovedi su: *Theodor Weierstrass*, koji je pokazao da može postojati kontinualna kriva koja ni u jednoj tački nije diferencijabilna; *Felix Hausdorff* (1869-1942) koji je prvi uveo pojam necelobrojne dimenzije; *Georg Cantor* (1845-1918) koji je definisao beskonačan skup tačaka u jediničnom intervalu $[0,1]$ koji iskazuje fraktalna svojstva – tzv. Kantorov skup (*Cantor Set*); *Helge von Koch* i *Waclaw Sierpinski* koji su definisali pravila na osnovu kojih se mogu konstruisati fraktalne krive ili objekti (eng. “*Koch curve*” i “*Sierpinski carpet*”), itd.

Primeri fraktalnosti, odnosno, nepravilnosti, iregularnosti u biljnom i životinjskom svetu postoje od najmanje gradivne jedinice organizma do kompleksnih anatomskih struktura celog organizma. Mnoge kompleksne anatomske strukture kao što su mreža krvnih sudova ili neuronska mreža, zatim grananje kardiopulmonarnih struktura samo su neki primeri fraktalne geometrije u ljudskom organizmu. Fraktalnost nije samo morfološka kategorija, u smislu da se neregularni obrasci ponavljaju u smislu anatomskog oblika, ono je takođe i odlika procesa koji se dešavaju u ljudskom organizmu kao što su srčani ritam i moždani talasi.

Koncept fraktala najčešće se povezuje sa iregularnim geometrijskim objektima koji pokazuju svojstvo samosličnosti. Fraktalni objekti su sastavljeni od subjedonica (a ove subjednice od svojih subjedonica, pa sub-subjednice od svojih i tako redom).

Iako klasična Euklidova geometrija uspešno može da opiše svojstva pravilnih objekata kao što su krugovi ili kvadrati, i to preko njihovih mera kao što su dužina, obim objekta isl., ona nije dovoljno adekvatna za kompleksne objekte koji se javljaju u prirodi (poput oblika ćelije, ili oblika oblaka, linija obale isl) (Glass i Mackey, 1992).

Dva osnovna pojma u fraktalnoj geometriji su pojmovi samosličnosti i dimenzionalnosti. Značenje ova dva pojma mogu se objasniti na primeru konstrukcije Kohove krive (Slika 7). Kohova kriva se konstruiše iterativnim procesom, pri čemu u svakoj iteraciji, centralna trećina svakog segmenta prave linije (inicijatora) zamenjuje se sa dva identična segmenta koji stoje pod uglom od 60° (generator). Ova kriva tako poseduje odliku da je njena dužina beskonačna, i to unutar ograničene površine. Posledično kada se bilo koji deo krive izdvoji i uveliča, vidi se da svaki uveličani deo opet predstavlja istu tu krivu.



Slika 7. Konstrukcija Kohove krive (adaptirano iz Falconer, 1982).

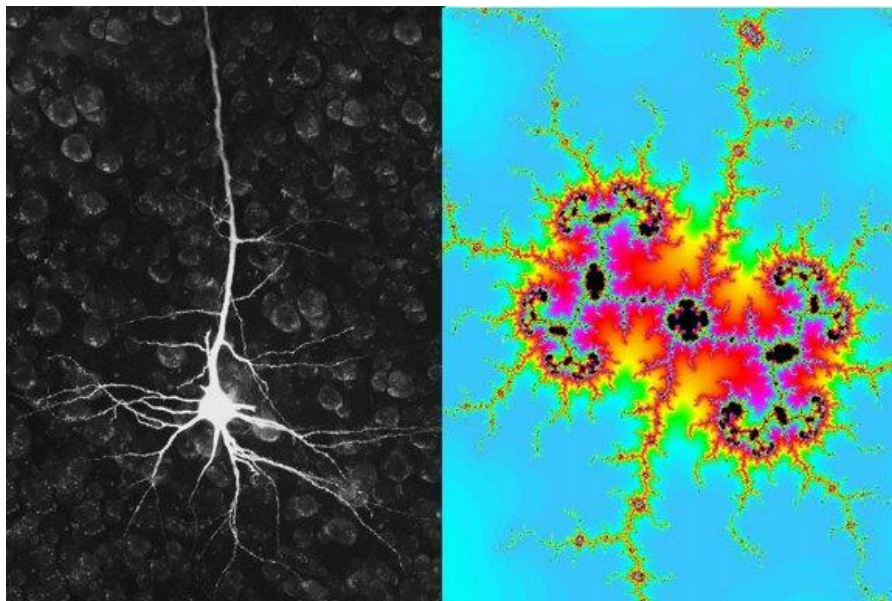
S druge strane, pojam dimenzionalnosti je teže objasniti. U Euklidovoj geometriji dimenzija je vrlo jasno i precizno definisana, geometrijska tačka ima dimenziju 0, prava linija ima dimenziju 1, ravan dimenziju 2 (ujedno i ravni geometrijski objekti kao što su krug, kvadrat, trougao isl.), i prostor ima dimenziju 3 (npr. svi geometrijski objekti koji poseduju zapreminu,

poput sfere, kvadra, kupe itd), i ove dimenzije su isključivo celobrojne i ne mogu imati vrednosti između celih brojeva.

U fraktalnoj geometriji, dimenzije mogu imati necelobrojnu vrednost. Takva dimenzija se onda naziva fraktalna dimenzija. Tako u fraktalnoj geometriji linija može imati dimenziju između 1 i 2 u zavisnosti od toga u kolikoj meri popunjava prostor u kome se nalazi.

1.5.1.2. Samosličnost EEG-a

Bitna odlika fizioloških sistema je njihova izuzetna kompleksnost. Kompleksnost se odnosi kako na morfologiju tako i na funkciju. Brojni primeri kompleksnih anatomskih struktura pokazuju geometriju nalik fraktalnoj (Goldberger et al., 2002) (Slika 8).



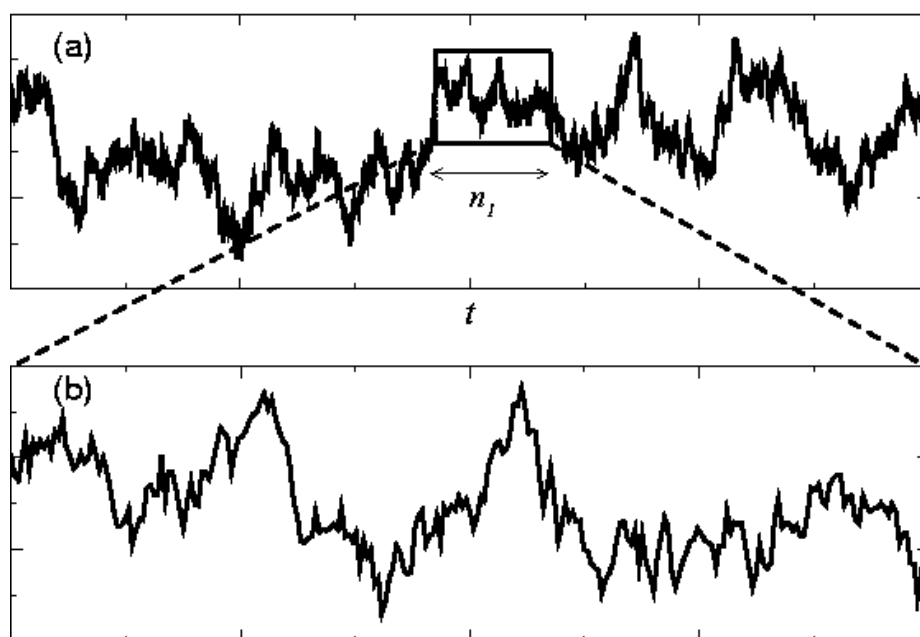
Slika 8. Neuron (levo) i mogući prikaz fraktalnog modela (desno) (Spasić, 2007).

Kod EEG-a, kao složenog biološkog signala, postoji fenomen samosličnosti (Lutzenberger 1992; 1995) kod koga postoji manja struktura (segment snimljene trase) koja statistički liči na veću strukturu.

Kao što je opisano u prethodnim poglavljima, izvor EEG signala je kortikalna aktivnost velike grupe neurona (sumacije njihovih ekscitatornih i inhibitornih sinaptičkih potencijala) ali i drugih izvora (subkortikalnih). Takođe, u EEG signal ulaze i brojne druge komponente koje

moгу biti nebiološkog porekla (šum usled pomeranja neadekvatno postavljenih elektroda, smetnje iz električne mrežne instalacije i slično) ili biološkog (komponente nastale usled aktivnosti mišića bliskih poziciji EEG elektrode, srčani ritam, pokreti tela, znojenje i slično).

Posmatrajući EEG signal kao kompozitni signal, sastavljen od velikog broja potencijalnih izvora, dolazi se do zaključka da je on veoma kompleksan. Primenom klasičnih metoda nije bilo moguće izdvojiti one komponente koje ukazuju na kortikalnu aktivnost (Stam, 2005; Eke et al., 2000). Upravo je kortikalna aktivnost samoslična sa ponavljajućim obrascima aktivnosti (ma koliko puta uvećavali delove EEG trase oni ostaju samoslični). Zbog samosličnosti u obrascima aktivnosti, EEG ima fraktalne osobine i postoji opravdanost za primenu fraktalne analize (Slika 9).



Slika 9. Primer samosličnosti EEG vremenske serije. a) originalna vremenska serija, b) uvećan segment vremenske serije (adaptirano sa <http://www.physionet.org>; Fractal Objects and Self-Similar Processes).

1.5.1.3. Metod za određivanje fraktalne dimenzije

Fraktalna analiza se u poslednje vreme sve češće koristi za procesiranje fizioloških signala kao što su EEG, EMG i EKG (Goldberger et al., 2002; Stam et al., 2005; Platiša i Gal, 2006; Čukić et al., 2013). Primene FD kod ovih fizioloških signala uključuje dva tipa pristupa signalu (Esteller i sar, 2001):

1. u vremenskom domenu – procenjuje FD direktno u vremenskom domenu ili na originalnom talasnom obliku signala, gde je talasni oblik ili originalni signal posmatran kao geometrijska figura, i
2. u faznom prostoru (fazo-prostorni pristup) procenjuje FD kao dimenziju atraktora u vremensko-prostornom domenu.

Izračunavanje FD iz talasnog oblika se sastoji iz procenjivanja dimenzije vremenski promenljivog signala direktno u vremenskom domenu, što dozvoljava značajno kraće vreme trajanja programa (Esteller et al., 2001).

Među najpoznatijim metodama za izračunavanje FD iz talasnog oblika (Higuchi, 1988; Katz, 1988) ističu se tri algoritma koji se primenjuju u analizi signala i brojnim inženjerskim rešenjima. To su Higučijev, Kacov i Petrosijanov algoritam, od kojih je, sa čim je većina istraživača na ovom polju saglasna, Higučijev algoritam najpouzdaniji kad govorimo o proceni FD kod fizioloških signala (Esteller et al., 2001; 1999).

1.5.1.4. Odnos fraktalne dimenzije i EEG-a

Električna aktivnost mozga ima kompleksno ponašanje sa naglašenim nelinearnim dinamičkim svojstvima. U svetlu nelinearne dinamike mozga, primena nelinearnih metoda u istraživanju elektrofizioloških osnova memorije ima svoju potvrdu i opravdanje. Nakon uvođenja

nelinearnih metoda preuzetih iz teorije kompleksnih sistema⁴, istraživači su otkrili veliki broj informacija u EEG signalu (Stam, 2005; Eke, 2000). EEG kao neinvazivna tehnika koja se koristi za proučavanje električne aktivnosti mozga koristi se za merenje različitih kognitivnih procesa, u manjoj meri fizioloških a više patoloških (Gevins et al., 1997). EEG, sa svojom odličnom vremenskom rezolucijom, predstavlja elektrofiziološki korelat aktivnosti mozga i neuronske dinamike u njenoj osnovi. Proces obrade informacija u mozgu detektuje se promenom električne aktivnosti u vremenu (Rosso, 2007) i promenama u složenosti samog EEG signala (kompleksnosti). Fraktalna dimenzija (FD) jedna je od nelinearnih metoda koje se koriste za kvantifikaciju kompleksnosti EEG signala (Higuchi, 1988; Katz, 1988).

Dosadašnje studije koje su primenjivale FD u analizi EEG signala, većinom su bile usmerene na istraživanje promena kompleksnosti u različitim patološkim stanjima.

Generalno, mali je broj studija koje su istraživale nelinearnu dinamiku bazičnih fizioloških procesa. Od samih početaka, nelinearne mere su korišćene za dobijanje dodatnih informacija iz EEG signala onda kada klasične spektralne mere nisu imale više šta da ponude. Prvenstveno, nelinearne mere su korišćene za ranu detekciju neurodegenerativnih promena na mozgu (epilepsija, parkinsonizam, Alchajmerova demencija i slično) s obzirom na to da diskretne promene složenosti moždanog tkiva nisu bile „vidljive“ standardnim linearnim merama. Analiza fraktalne dimenzije EEG signala korišćena je za opisivanje elektrofizioloških aspekata neuroloških i kognitivnih poremećaja kao što su: Alchajmerova bolest (Ahmadlou et al., 2011), Parkinsonova bolest (Dastgheib et al., 2011; Stam et al., 1995; Stam et al., 1994), autizam (Ahmadlou et al., 2010; Barttfeld et al., 2011; Belmonte et al., 2004), ADHD (Sohn et al., 2010), shizofrenia (Ha et al., 2005), poremećaji spavanja (Kronholm et al., 2007), detekcija epileptičnih napada (Litt i Ecház, 2002). Takođe FD je korišćena za kvantifikaciju promena kompleksnosti tokom mentalog zamora (Liu et al., 2010) kao i za opisivanje promena kortikalne dinamike tokom kognitivnih procesa kao što su: vizuelno prepoznavanje (Tong et al., 2005), kreativno razmišljanje (Mole et al., 1996), aritmetičke operacije (Molnar et al., 2009), razlike kompleksnosti EEG signala između muškaraca i žena (Ahmadi et al., 2013).

⁴ Teorija kompleksnih sistema često je nazivana i teorijom haosa. Ovde je potrebno jasno razgraničenje, s obzirom da fraktalna dimenzija ne podrazumeva računanje atraktora u faznom prostoru i odnosi se samo na promene kompleksnosti (iregularnosti) signala.

1.5.2. Entropija uzorka EEG signala

Entropija uzorka (eng. “*sample entropy*” – SampEn) je statistička metoda za procenu kompleksnosti sistema. Primenom entropije uzorka može se kvantifikovati kompleksnost sistema koji je predstavljen nekom vremenskom serijom podataka. Ovakav pristup određivanju kompleksnosti vremenskih serija podataka prvi je uveo Pincus (Pincus, 1991; 1995), definišući tada pojam aproksimativne entropije (ApEn). Ričman i Murman su 2000. godine (Richman i Moorman, 2000) opisali metodu za procenu kompleksnosti sistema preko entropije uzorka (SampEn). Ova metoda je u osnovi poboljšana verzija prethodnog algoritma za procenu ApEn koja se bolje slaže sa teorijskim predviđanjima i ne zavisi od dužine ispitivanog vremenskog niza. Prema definiciji SampEn je negativna vrednost prirodnog logaritma uslovne verovatnoće da će se sekvence dužine m , koje se uz toleranciju r međusobno preklapaju, preklapati i kada se dužina sekvence poveća za jedan. Predviđanje je zasnovano na proračunu stepena sličnosti između sekvenci dužine m i sekvenci dužine $m + 1$, uz toleranciju r u oba slučaja. Algoritam za izračunavanje SampEn podrazumeva unapred zadate vrednosti parametara m i r . Na osnovu prethodno objavljenih rezultata (Pincus i Goldberger, 1996) utvrđen je standard za $m = 2$ i $r = 0.2$ puta standardna devijacija podataka u vremenskom nizu.

Niske SampEn vrednosti su povezane sa regularnošću unutar signala, a više vrednosti SampEn sa iregularnošću. Različiti pristupi analizi kompleksnosti signala zasnovani na entropiji su takođe navođeni u literaturi: wavelet packet entropy, sinhronizacija entropije (Li i Shen, 2007; Stam et al., 2002) i približna entropija (Natarajan et al., 2004) ali ne u istraživanju kognitivnih procesa.

Dinamičke mere kao što su približna entropija (ApEn), korelaciona dimenzija (CD) (Lamberts et al., 2000), najveći Ljapunovljev eksponent (LLE) (Natarajan et al., 2004), i Hurstov eksponent (HE) su takođe korišćeni za kvantifikaciju složenosti (nepravilnosti) elektrofizioloških korelata različitih kognitivnih zadataka.

Entropija uzorka kao mera kompleksnosti vremenskih serija primenjena je u više istraživanja fokusiranih na procene različitih fizioloških signala: rad srca (Platiša i Gal, 2006), kontrakcije vene porte (Gal et al., 2013); *neurološke bolesti i poremećaji*: Alchajmerova bolest (Abasolo et al., 2006; Escudero et al., 2006; Jeong 2004; Woon et al., 2007; Hornero, 2009), epilepsije (Kannathal et al., 2005; Srinivasan et al., 2007; Ocak 2009; Zandi et al., 2009),

autizam (Bosl et al., 2011; Catarino et al., 2011), depresija (Guo et al., 2012), šizofrenije (Takahashi 2013; Takahashi et al., 2010), fobije (Bornas et al., 2010), Parkinsonova bolest (Stam et al., 1995), ADHD (Yu-Feng et al., 2007), dubina anestezije (Olofsen et al., 2008), mentalni umor (Tran et al., 2008; Matthews i Desmond 2002); starenje i razvojni period: (Wang et al., 2014) oštećenje memorije usled starenja (O'Hara et al., 2013), neurološki razvoj kod prevremeno rođene dece (Scher et al., 2009), neonatalni EEG (De la Cruz et al., 2007), prenatalne razvojne promene u složenosti mozga (Zhang et al., 2009); kao i tokom različitih kognitivnih procesa: vizuelne pažnje (Wang et al., 2014), prepoznavanje emocija (Jie et al., 2014), učenje / prepoznavanje (Heisz et al., 2012), razumevanje reči tokom čitanja (Baggio i Fonseca 2012), opterećenje radne memorije u mentalnom aritmetičkom zadatku (Zarjam et al., 2013).

Svedoci smo sve većeg broja EEG studija koje uvode različite nelinearne metode koje pronalaze svoje mesto u neuronaukama. Iako se primenjuju već skoro tri decenije, tek poslednjih godina prepoznaje se potencijal koji nelinearne metode imaju u produbljivanju našeg razumevanja vrlo složenog paralelnog funkcionisanje različitih anatomskih regija uključenih u kognitivne procese. Primena ovih mera ne isključuje spektralne mere, već nudi novi pravac za praćenje promena u elektrofiziološkim podacima.

Na osnovu iscrpnog pregleda literature, zaključuje se da nema objavljenih studija o primeni nelinearnih metoda u analizi promena EEG korelata auditivne verbalne kratkoročne memorije kod ljudi. U ovoj studiji, pored primene samih nelinearnih metoda za kvantifikaciju promena kompleksnosti EEG signala tokom perioda formiranja kratkoročne auditivne verbalne memorije i prikaza rezultata, pokušali smo da damo eventualna tumačenja utvrđenih promena. U nekim od objavljenih studija koje su koristile različite nelinearne mere kao kvantifikatore promene kompleksnosti/iregularnosti EEG signala, zbog vrlo različitih procesa koji su ispitivani, kompleksnost EEG signala se povećala, smanjivala ili ostajala nepromenjena u odnosu na kontrolno stanje (najčešće tzv. bazalno stanje ili *baseline*). S obzirom na izostanak sličnih istraživanja, a posebno sa aspekta da i dalje vlada debata o funkcionalnom smislu promene kompleksnosti, samo tumačenje treba uzeti sa rezervom i posmatrati u svetlu dosadašnjih potvrđenih rezultata (dobijenih primenom istog eksperimentalnog dizajna ali sa primenom klasičnih spektralnih metoda ili sličnog eksperimentalnog dizajna sa primenom istih nelinearnih metoda kao u ovoj studiji).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je da se primenom nelinearnih metoda analize signala ispituju promene elektrofiziološke kortikalne aktivnosti EEG θ (teta) ritma u procesu formiranja kratkoročne auditivne verbalne memorije za reči i nereči kod ljudi i da se dobijeni rezultati uporede sa klasičnim linearnim metodama.

Iz ovako definisanog cilja istraživanja proizašli su sledeći zadaci istraživanja:

1. Ispitivanje razlike u kapacitetu kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči
2. Ispitivanje razlike u promeni fraktalne dimenzije za celokupni period retencije tokom procesa formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči
3. Ispitivanje razlike u promeni fraktalne dimenzije u vremenu tokom perioda retencije pri formiranju kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči
4. Ispitivanje razlike u promeni entropije uzorka za celokupni period retencije tokom procesa formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči
5. Ispitivanje razlike u promeni spektralne snage teta ritma za celokupni period retencije tokom procesa formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči
6. Ispitivanje razlike u promeni koherence teta ritma za celokupni period retencije tokom procesa formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči
7. Upoređivanje promene spektralne snage i koherence teta ritma sa promenama alfa i beta ritma za celokupni period retencije tokom procesa formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči
8. Utvrđivanje generatora EEG aktivnosti teta ritma (rekonstruisanje izvora EEG signala) primenom sLORETA (Standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography) metoda

Dobijeni rezultati dali bi uvid u promene kompleksnosti kortikalnih regija uključenih u formiranje kratkoročne memorije a posebno u promenu kompleksnosti signala u vremenu. Poređenje rezultata dobijenih nelinearnim metodama sa klasičnim spektralnim merama dalo bi bitan doprinos sagledavanju primene nelinearnih mera u kognitivnoj neuronauci. Utvrđivanje izvora signala će omogućiti detaljnije sagledavanje regiona odgovornih za proces formiranja kratkoročne auditivne memorije. Upoređivanje metoda dalo bi uvid u kompatibilnost i mogućnost primene u drugim srodnim problemima za opisivanje kako fizioloških tako i patoloških neuroloških procesa. Dobijeni podaci omogućili bi preliminarno postavljanje kriterijuma za procenu promene kompleksnosti EEG signala tokom formiranja kratkoročne memorije i dali smernice za moguć razvoj protokola ranog utvrđivanja patoloških promena elektrofizioloških parametara EEG aktivnosti kod pacijenata sa neurodegenerativnim poremećajima.

3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

3.1. UZORAK ISTRAŽIVANJA

Pedeset studenata, 25 muškaraca i 25 žena, starosti od 21-23 godine, učestvovali su u eksperimentu. Svim učesnicima je srpski maternji jezik. Svi ispitanici su bez istorije neuroloških i psihijatrijskih poremećaja niti su imali poremećaja sluha i govora. Niko od učesnika nije koristio lekove koji bi uticali na EEG signal. Svi ispitanici su bili desnoruki, prema *Edinburškom Inventaru* (Oldfield, 1972), i prošli standardni slušni skrining pre eksperimenta - tonalna liminarna audiometrija, govorna audiometrija, timpanometrija, impendancmetrija i otoakustička emisija (TEOAE i DPOAE). Svi ispitanici su imali prosečan ili natprosečan koeficijent inteligencije (IQ) ispitan primenom srpske standardizacije *Wechsler Intelligence Scale for Adults* (WAIS) VITI (Berger i sar., 1995). Srednja vrednost totalnog IQ-a bila je 110.75 (7.297 SD). Nije utvrđena statistički značajna razlika između muškaraca (109.9, SD 6.607) i žena (111.6, SD 8.195) upotrebom one-way ANOVA: $F(1,49) = 0.261, p = .616$.

Studija je izvedena u skladu sa etičkim standardima utvrđenim u Helsinškoj deklaraciji i eksperimentalni protokol je odobren od strane lokalnog etičkog odbora Instituta za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora. Svi učesnici su dali pismenu saglasnost pre eksperimentalne procedure.

3.2. STIMULUSI

Kao stimulusi za ispitivanje kratkoročne auditivne verbalne memorije, korišćene su frekventne imenice i frekventni pridevi u srpskom jeziku (po učestalosti javljanja u standardnom srpskom jeziku prema Savremenom frekvencijskom rečniku srpskog jezika). Ukupan broj izabranih stimulusa-reči bio je 450 dvosložnih reči sa suglasnik - samoglasnik - suglasnik - samoglasnik strukturom (350 imenica i 100 prideva). Sve reči su uravnotežene u dužini (4 slova po reči). Tri skupa tj. liste reči je kreirano od raspoloživih reči. Prvi skup sadrži 90 reči, drugi 150, a treći 210 reči izabranih iz početnog spiska od 450 reči. Svaki skup je organizovan u 20 zadataka prema paradigmi Sternberga (modifikacija paradigme Sternberga korišćena u ovoj

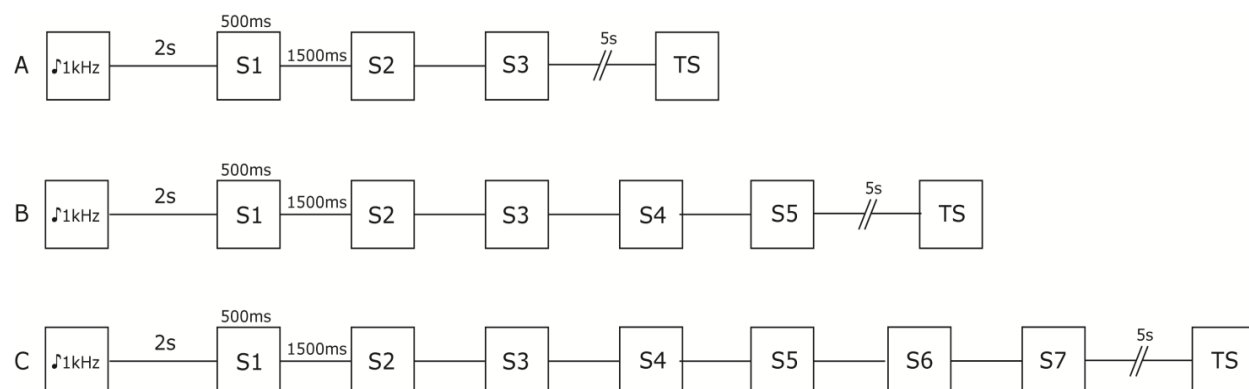
studiji je detaljno opisana u odeljku Eksperimentalni protokol). Stimulusi - reči su izgovoreni od strane profesionalnog muškog govornika, koji je pročitao reči, jednu po jednu, bez varijacija u melodiji, ritmu i bez emocionalnog izražavanja. Stimulusi su snimljeni pomoću Handy Recorder-a H4N (serijski broj 00217460, ZOOM Corporation, Japan) i predstavljeni digitalno sa 16 bita rezolucije pri brzini uzorkovanja od 44,1 kHz. Snimci pojedinačnih stimulusa su zatim izolovani u pojedinačni fajl i u daljoj obradi ujednačeni po intenzitetu i filtrirani radi eliminacije buke. Njihovo prosečno trajanje je 500 ms (485 - 525 ms). Pojedinačni, obrađeni snimci su zatim korišćeni za formiranje svakog zadatka.

Po istom principu formirane su i liste nereči. Kod formiranja nereči, vođeno je računa o učestalosti javljanja glasova u srpskom jeziku kao i konsonant-vokal-konsonant-vokal struktura nereči. Takođe, glasovi koji su se javljali u listama reči su ujednačeni prema učestalosti javljanja i u listi nereči.

3.3. EKSPERIMENTALNI PROTOKOL

Tokom eksperimenta, učesnici su smešteni u udoban sedeći položaj, u zvučno i električno izolovanoj sobi. Učesnici su bili smešteni u "beloj kutiji" od belog netransparentnog platna kako bi se eliminisala vizuelna stimulacija koja može imati uticaj na eksperimentalni zadatak. Svi snimci su načinjeni oko podneva (12 časova, +/- 1 sat). Svi ispitanici su prethodne noći imali 9h sna u periodu od 22h do 7h. Poslednji obrok ispitanici su imali 3h pre samog eksperimenta i 30 min pre eksperimenta uneli su ugljene hidrate (20 grama u formi fruktoze rastopljene u vodi). Pre eksperimentalne procedure, učesnici su detaljno obavešteni o toku eksperimenta. Učesnici su dobili instrukciju da minimiziraju svoje pokrete (treptanje, pokrete glave i pokrete ekstremiteta, gutanje, stezanje vilične i mimične muskulature) što je više moguće tokom snimanja mirnog stanja kao i tokom eksperimentalnih zadataka, kako ne bi došlo do artefakata u EEG trasi. Prvi deo eksperimentalnog postupka sastojao se od snimanja perioda bez auditivne stimulacije – “period mira” – u trajanju od 60 sekundi, tokom kojih je zadatak ispitanika bio da drže oči otvorene i posmatraju belo platno. Tokom snimanja mirnog stanja ispitanici su imali slušalice u ušnom kanalu koje u potpunosti blokiraju prijem zvuka. Čist ton od 1 kHz, u trajanju od 500ms, ukazao je na početak i kraj snimanja perioda mirnog stanja. Period mirnog stanja je korišćen radi

utvrđivanja eventualnih neuroloških poremećaja i kasnije kao kontrola u odnosu na zadatak formiranja kratkoročne auditivne memorije. U drugom delu eksperimenta, modifikovana Sternbergova paradigma (dijagram sa Slike 10) je korišćena za testiranje formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči (Sternberg, 1966). Stimulusi su binauralno prezentovani sa intenzitetom od 50 dB preko slušalica, sa mekim silikonskim čepovima za uši. Prvo je čist ton frekvence 1 kHz u trajanju od 500 ms ukazao na početak zadatka, zatim su usledile 2 sekunde pauze. Nakon pauze, učesnici su slušali auditivno prezentovane stimulse sa intervalom između reči od 1500ms. Nakon slušanja poslednjeg stimulusa usledio je period od 5 sekundi tokom kojih su ispitanici imali zadatak da zapamte listu stimulusa. Nakon isteka 5s ispitanici su dobijali auditivno prezentovan test stimulus za koji su morali da odgovore sa “da” ukoliko je test stimulus bio u prethodno prezentovanoj listi reči ili “ne” ukoliko nije.



Slika 10. Modifikacija Sternbergove paradigme korišćene u eksperimentu. A – zadatak sa tri stimulusa u nizu (memorijsko opterećenje 1 – MO 1); B - zadatak sa pet stimulusa u nizu (memorijsko opterećenje 2– MO 2); C - zadatak sa sedam stimulusa u nizu (memorijsko opterećenje 3 – MO 3).

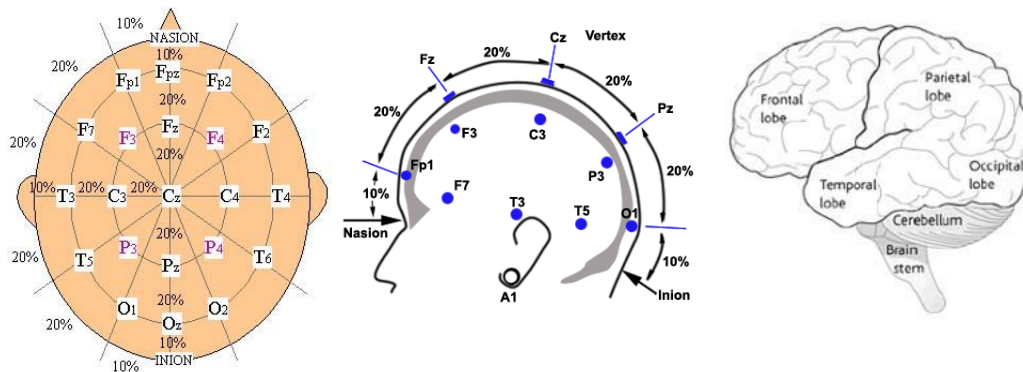
U klasičnoj Sternbergovoj paradigmi, test stimulus koji je bio u listi reči naziva se *target* (sa značenjem meta, pozitivan skup) a ukoliko nije bio naziva se *lure* (sa značenjem mamac, negativan skup). Posle svakog pojedinačnog zadatka, ispitanici su imali 10s odmora tokom kojih je snimano stanje mirovanja. Nakon svake serije stimulusa usledio je period od 2 minuta tokom kojih su ispitanici mogli da se odmore, popiju vodu i pomeraju se u skladu sa potrebama. Svaka serija stimulusa imala je po 20 zadataka. Prva dva zadatka u svakoj seriji su predstavljala trening ispitanika i nisu korišćena u daljoj analizi. Konačno, analiza je urađena na ukupno 18 zadataka po seriji stimulusa. U seriji stimulusa 1, svaki zadatak je imao 3 reči u nizu i 1 test stimulus. Od

ukupno 18 zadatak u jednoj seriji, u 50 % zadataka (9 zadataka), test stimulus je bio *target* a u 50% (9 zadataka) je bio *lure*. Mesto *target* test stimulusa u skupu reči je takođe ujednačen - 3 zadatka su imala *target* test stimulus identičan sa stimulusom na prvom mestu u listi, 3 zadatka na drugom i 3 zadatka na trećem mestu. U seriji stimulusa 2, svaki zadatak je imao 5 reči u nizu i 1 test stimulus, dok u seriji 3, svaki zadatak je imao 7 reči u nizu i 1 test stimulus. U seriji stimulusa 2, mesto *target* test stimulusa u svakom zadatku je ujednačeno na sledeći način: 2 *target* test stimulusa su identična sa prvom reči u nizu, 2 sa drugom, 2 sa trećom, 2 sa četvrtom i 1 sa petom. U seriji stimulusa 3, mesto *target* test stimulusa u svakom zadatku je ujednačeno na sledeći način: 1 *target* test stimulus je identičan prvoj reči u nizu od prve do sedme reči s tim da je *target* stimulus u preostala dva zadatka bio identičan četvrtoj i šestoj reči.

Prezentacija svakog od zadataka bila je pod kontrolom softvera za sinhronizaciju snimanja EEG-a i prezentacije stimulusa - Presentation software (Neurobehavioral Systems, Inc) - koji radi pod operativnim sistemom Windows 7. Za dalju analizu (bihevioralnu – analiza postignuća na testu i primena nelinearnih metoda u analizi promena EEG signala) izabrani su samo oni zadaci u kojima su ispitanici dali tačne odgovore: što je početna pretpostavka da je došlo do formiranja kratkoročne auditivne memorije. Svaki učesnik imao je 18 zadataka po seriji, što je ukupno 900 zadataka za dalju analizu. Po istom principu formirane su serije nereči. Ukupan broj formiranih serija bio je takođe 3 sa ukupno 900 zadataka po seriji. Nakon inicijalnog formiranja 6 serija sa dva tipa stimulusa (reči i nereči) i 3 nivoa opterećenja kratkoročne auditivne memorije (Memorijsko opterećenje – MO 1, MO 2 i MO 3), izvršena je slučajna raspodela (randomizacija) zadataka čime je izbegnuta mogućnost interferencije zamora ili procesa prilagođavanja na zadatak sa prolaskom vremena provedenog u eksperimentu. Ispitanici su rešavali ukupno 6 serija gde je svaka imala po 20 zadataka (2 probna na samom početku koja su eliminisana iz dalje analize i 18 koji su predstavljali uzorak za dalju analizu; kod preostalih 18, randomizacija je podrazumevala slučajnu prezentaciju 9 reči i 9 nereči na tri nivoa opterećenja kratkoročne memorije – po tri MO 1, MO 2 i MO 3). Zajedno u svih 6 serija dobijeno je ukupno 5400 segmenata EEG-a koji odgovaraju periodu retencije/formiranja kratkoročne auditivne memorije i isti broj segmenata mirnog stanja snimljenih pre prezentacije tona od 1 kHz kao indikatora početka zadatka. Ukupno je odabrano i analizirano 10800 segmenata EEG trase.

3.4 SNIMANJE EEG-A

Snimanje je urađeno na EEG aparatu Nihon Kohden (EEG - 1200K Neurofax) sa fiksnom kapom (Electrocap, broj modela 16755, International, Inc) sa Ag/AgCl površinskim elektrodama ispunjenim elektro-provodnim gelom, koji obezbeđuje 19 EEG kanala. Elektrode su pozicionirane prema 10/20 Internacionalnom sistemu za pozicioniranje elektroda (Slika 11).



Slika 11. Pozicioniranje elektroda prema 10/20 Internacionalnom sistemu (adaptirano iz 10/20 System positioning MANUAL, ©Trans Cranial Technologies Inc)

Referentna elektroda je postavljena na A1 i A2 (lobulus ušne školjke). Otpornost je održavana ispod 5 k Ω , sa 1 k Ω razlike između elektroda. Donja granična frekvencija filtra je postavljen na 0,53 Hz a gornja na 35 Hz. Horizontalni i vertikalni elektrookulogrami (EOG) postavljeni su na gornji i donji očni kapak u cilju registracije pokreta očiju. Senzori za puls (postavljeni na zglobove šake), senzori za pokrete vilice i viličnih mišića (postavljeni na levi i desni m. masseter) kao i senzori za pokrete ekstremiteta (postavljeni na podlakticu, nadlakticu, skočne zglobove nogu) su takođe bili postavljeni radi registracije ove vrste pokreta koja može dovesti do smetnji (artefakata) u EEG signalu. Filter za uklanjanje smetnji do kojih može dovesti strujna mreža bio je uključen (*notch* filter za frekvenciju od 50 Hz). Uzorkovanje signala bilo je obavljeno sa frekvencijom semplovanja od 200 Hz.

3.5. ANALIZA EEG SIGNALA

3.5.1 Priprema EEG signala

Da bismo izbegli kasnije eventualne greške pri obradi, i kao posledicu toga pogrešnu interpretaciju signala, neophodno je, pre primene bilo kakve analize, iz snimljenog EEG-a otkloniti sve šumove i artefakte (treptaje očnih kapaka, visoko voltirane segmente, visokofrekventne komponente električnog signala koje su uzrokovane mišićnom aktivnošću grupa mišića koji su fizički blizu poziciji pojedinačnih elektroda za snimanje EEG-a) koji se mogu prepoznati pažljivim pregledanjem snimljenih trasa. Nakon uklanjanja segmenata trase koji sadrže artefakte i nakon filtriranja onih artefakata koji se mogu ukloniti primenom određenih filtara („notch“ filter za artefakte frekvencije iz strujne mreže od 50 Hz, filter za otklanjanje elektrokardiogramskog signala) izdvojene su po 3 epohe signala u trajanju od po 5 s iz snimka stanja mirovanja ispitanika. Prva epoha je birana iz vremenskog perioda stanja mirovanja od 0-19 s snimka, druga od 20-39 s i treća od 40-60 s. Time je dobijeno ukupno 150 epoha za dalju analizu. Za svaki eksperimentalni set prvo su izdvojeni oni zadaci koji su tačno rešeni i koji su bili bez artefakata.

3.5.2. Fraktalna analiza EEG signala

Fraktalna analiza EEG signala računata je pomoću Higučijevog algoritma (Higuchi, 1988; Cukic et al, 2013; Spasić et al, 2008; Klonowski et al., 2009; Higuchi, 1988; Kalauzi et al., 2012). Higučijeva metoda se primenjuje na podatke date u obliku vremenske serije. Higuči (1988) navodi uslov za primenu ovog metoda. Prvo je potrebno izračunati spektar signala (FFT) i proveriti da li se on povinuje stepenom zakonu $P(f) f^{-\beta}$, gde je $P(f)$ spektralna gustina snage, f je frekvencija a β konstanta. Tada važi relacija

$$FD = (5 - \beta)/2.$$

Drugim rečima, odredi se logaritam spektra i ako je rezultat aproksimativno prava linija ispunjen je uslov za primenu Higučijevog metoda. Nagib dobijene krive predstavlja indeks stepenog zakona $-\beta$ ili spektralni indeks.

Zatim posmatramo vremensku seriju $X(1), X(2), \dots, X(n)$. Konstruišemo k novih vremenskih serija X_k^m kao:

$$X_k^m : x(m), x(m+k), x(m+2k), \dots, x(m + \text{int}[(N-m)/k]k)$$

za $m = 1, 2, \dots, k$, gde je m početna vrednost za vreme; $k = 2, \dots, k_{\max}$, gde je k vremenski interval.

Na primer, za $k=4$ i $N=100$ gore opisanim procesom dobiće se 4 vremenske serije:

$$\begin{aligned} x_1^4 &: x(1), x(5), x(9), \dots, x(97) \\ x_2^4 &: x(2), x(6), x(10), \dots, x(98) \\ x_3^4 &: x(3), x(7), x(11), \dots, x(99) \\ x_4^4 &: x(4), x(8), x(12), \dots, x(100). \end{aligned}$$

Za svaku od k vremenskih serija ili krivih, 'dužina' $L_m(k)$ se izračunava pomoću formule:

$$L_m(k) = \frac{1}{k} \left[\left(\sum_{i=1}^{\text{int}[\frac{N-m}{k}]} |x(m+ik) - x(m+(i-1)k)| \right) \frac{N-1}{\text{int}[\frac{N-m}{k}]k} \right]$$

gde je N ukupan broj odbiraka (tj. dužina) originalne serije x , a $(N-1)/(\text{int}[(N-m)/k])$ k je normalizacioni faktor za 'dužinu' krivih formiranih od podskupova polazne vremenske serije. Naime, 'dužina' $L_m(k)$ nije dužina u euklidskom smislu, već predstavlja normalizovanu sumu apsolutnih vrednosti razlika ordinata parova tačaka na rastojanju k (gde je m početna tačka). Srednja dužina je izračunata kao srednja vrednost k dužina $L_m(k)$ za $m=1, \dots, k$:

$$L(k) = \frac{\sum_{m=1}^k L_m(k)}{k}$$

Ova procedura se ponavlja za svako k do $k_{\max}$ i tako se dobijaju srednje vrednosti dužina za svako k .

Vrednost fraktalne dimenzije (FD) se izračunava linearanom regresijom nad log-log krivom $\ln(L(k))$ prema $\ln(1/k)$:

$$FD = \frac{\ln(L(k))}{\ln(1/k)}$$

pri čemu su koeficijenti linearne regresije dobijeni minimizacijom zbira kvadrata odstupanja.

Fraktalna dimenzija je izračunata primenom Matlab 7.0 (The Math Works, Natick, Massachusetts, USA) softvera. Sve izračunate vrednosti su grupisane prema eksperimentalnom zadatku/setu i periodu mirovanja i kodirani u ansamble za dalju statističku analizu. Higučijeva FD EEG signala je kvantifikator kompleksnosti signala koji može da se računa direktno u vremenskom domenu bez rekonstrukcije čudnih atraktora u multidimenzionalnom faznom prostoru. Higučijev algoritam, za razliku od drugih metoda (npr. korelacione dimenzije), zahteva kratke vremenske intervale (oko 100-250 sempla). To je prednost, jer je u EEG istraživanjima potrebno imati pouzdane mere onih procesa koji traju kratko u vremenu. EEG signal ostaje stacionaran u kratkom intervalu (Klonowski, 2009).

3.5.3. Analiza EEG vremenskih serija primenom prozorskog Higučijevog algoritma (pFD)

Prozorski Higučijev algoritam je osmišljen kako bi se omogućila analiza fraktalne dimenzije EEG vremenske serije u određenim definisanim vremenskim intervalima, odnosno da bismo bili u stanju da pratimo kako se kompleksnost signala menja tokom vremena. Algoritam za računanje pFD je modifikovan u segmentu izbora dužine prozora u odnosu na frekvenciju uzorkovanja. Na ovaj način, menjanjem širine prozora može se menjati preciznost analize. Primenom prozorskog Higučijevog algoritma omogućeno je utvrđivanje kada je u toku vremena nastupio uticaj koji je doveo do skokovite promene kompleksnosti EEG signala. Na ovaj način dobijamo informaciju o tome kada se u signalu pojavila neka nova komponenta što nam može ukazati na početak aktivnosti određenih centara.

3.5.4. Entropija uzorka EEG signala

Algoritam za računanje entropija uzorka (SampEn) predstavlja poboljšanu verziju algoritma za računanje aproksimativne entropije (ApEn) (Pincus, 1991).

Entropija uzorka (SampEn) je izračunata prema proceduri Ričmana i Murmana (Richman i Moorman, 2000).

Za datu konačnu sekvencu $x_N = (x_1, x_2, \dots, x_N)$; konstruiše se vektor dužine m , y_1 do y_{N-m} , definisan kao:

$$x_i = [x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+m-1}], \quad 1 \leq i \leq N - m \quad (1)$$

Zatim se računa udaljenost između x_i i x_j , označena sa $d(x_i, x_j)$, kao

$$d(x_i, x_j) = \max \left(|x_{i+k} - x_{j+k}|, 0 \leq k \leq m-1, j \neq i \right) \quad (2)$$

Za $i = 1, \dots, N - m$ računa se verovatnoća da bilo koji vektor x_j sličan x_i vektoru unutar r kao

$$P_i(m, r) = \frac{n_i(m, r)}{N - m - 1} \quad (3)$$

Gde $n_i(m, r)$ predstavlja broj vektora x_j sličnih x_i prema kriterijumu sličnosti $d(x_i, x_j) \leq r$.

$$A(m, r) = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} P_i(m, r) \quad (4)$$

$$\text{SampEn}(x_N, m, r) = -\ln \frac{A(m+1, r)}{A(m, r)} \quad (5)$$

SampEn kvantifikuje iregularnost vremenske serije i procenjuje uslovnu verovatnoću da će dve sekvence od m konsektivnih tačaka, sličnih jedna drugoj (unutar date tolerancije r) ostati slične kada se jedna od njih uključi u analizu. Matematički, $\text{SampEn}(m, r, N)$ je negativni prirodni logaritam uslovne verovatnoće koji označava da će dve sekvence slične u tački m ostati slične i u sledećoj tački.

SampEn algoritam podrazumeva dva parametra: nivo tolerancije r i dužinu obrasca m . Prema prethodnim istraživanjima, odabrali smo nivo tolerancije $r = 0.15$ puta standardna devijacija vremenske serije i $m = 2$. SampEn je računat primenom skripte za Matlab 7.0.

3.5.5. Spektralna snaga EEG signala

Spektralna analiza zasnovana na brzom Furijeovom transformaciji (FFT) pruža podatke o promeni spektralne snage u određenim frekventnim opsezima. Furijeova transformacija je matematički metod koji se često koristi u analizi EEG-a i drugih bioloških signala. Furijeovom analizom složeni signali se razlažu na komponente koje je lakše posebno analizirati a koje se odlikuju karakterističnom amplitudom i fazom, tj. faznim uglom i njegovom trigonometrijskom funkcijom.

Polazna osnova za primenu FFT-a je da se EEG zapis može predstaviti kao Furijeov red:

$$X(t) = a_0 + \sum a_n \cos(n\omega t) + \sum b_n \sin(n\omega t)$$

gde su a_0 , a_n , b_n koeficijenti koji predstavljaju amplitude, n je prirodan broj, ω je frekvencija, a t vremenska promenljiva.

Nakon toga se prethodna veličina prikazuje u formi kompleksnog broja :

$$Z_n = a_n + j b_n$$

Leva komponenta kompleksnog broja je realna, a druga komponenta kompleksnog broja je imaginarna. Amplituda komponente signala je jednaka modulu kompleksnog broja. Na kraju, jednačina koja definiše Furijeovu transformaciju za aperiodične funkcije je:

$$f(x) = \int x(t) e^{-j\omega t} dt$$

Pored klasične spektralne analize na snimljene EEG signale primenjena je i analiza spektralne perturbacije u vezi sa događajem (*ERSP – Event Related Spectral Perturbation*) koja prati promene spektralne snage u vremenu, u unapred definisanom frekventnom opsegu.

3.5.6. Koherenca EEG signala

Analiza EEG koherence se može primeniti za proučavanje funkcionalnih odnosa između prostorno odvojenih elektroda i za procenu sličnosti talasnih komponenti generisanih masovnom akcijom neurona u određenim kortikalnim regijama (Shaw, 1984; Wada et al ., 1996). Funkcija koherentnost je statistička mera linearne korelacije između dva prostorno odvojena signala u određenom frekventnom opsegu (Volf i Razumnikova, 1999), ili drugim rečima, analiza korelacije u funkciji EEG frekvencije (Shaw, 1984).

Prvo je za sve epohe koje su bez artefakata (i koje se ne preklapaju) podvrgnute FFT analizi (Fast Fourier Transform). Usrednjena spektralna snaga (C_{xx}) i cross-snaga spektara (C_{xy}) za svih 19 elektroda su izračunate za stanje mirovanja i periode retencije za sva tri memorijska opsega. Spektralna snaga je računata za frekventen opsege: teta (4-8 Hz), alfa (8-12Hz) i beta (13-24Hz). Koherenca K_{xy} za dva signala, x i y, jednaka je proseku kros spektra snage normalizovanom sa srednjom vrednošću snage poređenih signala:

$$K_{x,y} = |C_{xy}|^2 / (C_{xx} / C_{yy})$$

Koherenca je u frekvencijskom domenu ekvivalent funkcije kros-kovarijanse i predstavlja meru sličnosti dva signala. Njena vrednost leži između nula i jedan, a procenjuje stepen u kojem se faze određenih frekvencija razilaze. $K_{xy} = 0$ znači da su faze različite među svim epohama. $K_{xy} = 1$ znači da su faze signala x i y identične u svim epohama.

Linearne metode (spektralna snaga i koherenca) su urađene primenom NuroGuide softvera za analizu EEG/MEG signala i EEGLAB open-source softvera.

3.5.7. Lokalizacija izvora EEG signala

Kako bi se rešio inverzni problem⁵ u EEG-u koristi se metoda analize dipola primenom *standardized Low Resolution Electric Tomography (sLORETA)* softvera. Postoji 6 parametara koji definišu dipol – 3 prostorne koordinate (x, y, z), 2 ugla orijentacije (θ, ϕ) i snaga (d). Izvori su intracelularne struje u dendritskom stablu kortikalnih piramidalnih neurona, koji su uglavnom, orijentisani ka površini korteksa. Ovom metodom procenjuje se amplituda ovih izvora.

sLORETA koristi trokomponentni kružni model glave (Montreal Neurological Institute (MNI305) predstavljen na MRI modelu. Korteks je predstavljen sa 2394 vokseli uzorkovanih na rezoluciji 7mm. Na grafičkom prikazu date su i Brodmanove regije koje su korigovane prema Talairahovom atlasu (slično u Babiloni et al., 2010). Samo vokseli sa značajnošću $p = 0.01$ ili $p = 0.05$ nakon korekcije multiplim komparacijama su zadržani. Međutim, tehnološki razvoj sličnih metoda veoma je brzo napredovao u poslednjih nekoliko godina tako da su u upotrebi EEG uređaji koji omogućuju registrovanje EEG signala putem 128 pa i do 196 elektroda. Time se obezbeđuje značajno preciznija prostorna rezolucija. U ovoj studiji korišćen je EEG uređaj sa 19 kanala pa u vezi s tim, moramo zauzeti rezervisan stav u odnosu na rezultate.

3.6. STATISTIČKA ANALIZA

Bihevioralni podaci su analizirani primenom neparametrijskih testova usled raspodele koja se ne uklapa u Gausovu krivu normalne raspodele (uzimajući u obzir i podatke o vrednostima Skewnes i Kurtosis). Koristili smo Kruskal Wallis test (kao neparametrijska opcija ANOVA testu) za utvrđivanje razlika između setova, praćen serijom Mann Whitney U testova.

⁵ U lokalizacionom smislu najveća smetnja je tzv. „inverzni problem“ koji se odnosi na matematičku nedovoljnost prenošenja dvodimenzionalnog EEG zapisa sa poglavine u trodimenzionalni prostor mogućeg generatora u moždanom tkivu sa dovoljnom preciznošću. Analiza „izvora dipola“ (eng. „*dipole source analysis*“) koja se bavi inverznim problemom je sada moguća uz pomoć nekoliko drugih komercijalnih softvera (NEUROGUIDE, BESA, Curry) ali i nekomercijalnih („DIPFIT“ u sklopu EEGLAB softvera) kompjuterskih programa. Ukratko, analiza moždane aktivnosti se vizuelno predstavlja „izvorom“, odnosno generatorom u trodimenzionalnoj slici mozga. Danas postoje radovi koji ukazuju da su ovi softveri bliži rešenju problema u odnosu na inicijalna ponuđena rešenja. Ipak, preciznost ovih softvera i dalje je visoko varijabilna (greška unutar nekoliko milimetara do nekoliko centimetara) i to je razlog što ovaj modalitet ne može da zameni neuroimidžing tehnike (fMRI, PET) i intrakranijalni (invazivni) EEG.

FD i SampEn podaci su prvo log-transformisani u cilju uklapanja u Gausovu krivu normalne raspodele. Normalizovane vrednosti FD i SampEn su usrednjene u odnosu na ispitanike, pol, set (reči, nereči), memorijsko opterećenje (3, 5 i 7 reči/nereči u zadatku), hemisferu, region, anteriornost/posteriornost moždanih regija, elektrode i upoređene primenom MANOVA i ANOVA sa 6 ponovljenih merenja sa uparenim poređenjima. Rezultati su prikazani kao srednje *vrednosti* $\pm$ standardna greška. Za sve analize verovatnoća od $p = 0.05$ je smatrana za statistički značajnu.

Identična metodologija je korišćena za analizu spektralne snage.

Razlike u ERSP slikama, koje prikazuju promene spektralne snage u celokupnom frekventnom opsegu (4-23 Hz) tokom perioda retencije (5 s), analizirane su primenom binomne respodele verovatnoća (po uzoru na Onton et al. 2005):

$$P_{k,N} = \frac{N! p^k (1 - p^{(N-k)})}{k! (N - k)!}$$

p je prag značajnosti verovatnoće za svaku vrednost slike, N je broj ulaznih slika, k je broj slika izvan N sa statistički značajnom razlikom. Dalje, $P_{k,N}$ je verovatnoća da se slika (prikaz promena spektralne snage u definisanom frekventnom opsegu u definisanom vremenskom opsegu) razlikuje od druge slike (poređenje nivoa memorijskog opterećenja i tipa stimulusa – reč/nereč). Prag značajnosti na nivou celokupnog broja unetih slika, za sve ispitanike - $P_{k,N} < 0.05$, ili niži, uzet je kao prag za definisanje statistički značajnih razlika. Kako bi se izbegli lažno pozitivni rezultati ponovljenih poređenja, svi efekti koji su imali statističku značajnost samo na nivou nekoliko susednih polja na slici nisu bili uključeni u interpretaciju i grafičku prezentaciju.

Promene koherence između parova elektroda u zadacima analizirani su pomoću one-way ANOVA i serije post hoc t testova. Statistički značajne promene (ANOVA sa faktorima: EKSPERIMENTALNA PROCEDURA – period mira, MO 1, MO 2, MO 3 i ELEKTRODE – Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz, T3, T4, T5, T6, O1 i O2, praćene post hoc korekcijom Bonferroni sa intervalom poverenja od 99 %, $p = 0.01$) i koherentnosti između svakog para elektroda (19 elektrode čine ukupno 171 par elektroda u kojima je praćena promena koherentnosti u Theta ritmu) korišćeni su za grafički prikaz na shematskom modelu glave gledano odozgo. I statistički značajno povećanje i smanjenje u vrednosti koherence je

predstavljeno grafički (pune linije za povećanje i isprekidane za smanjenje vrednosti koherence između određenog para elektroda). Takođe, razlike između svakog seta su grafički predstavljene na isti način kako bi se utvrdile promene u koherentnosti između memorijskog opterećenja 1, memorijskog opterećenja 2 i memorijskog opterećenja 3 za reči i nereči.

sLORETA softver ima sopstveni statistički paket koji omogućuje statističko neparametrijsko mapiranje (SnPM). Statistička analiza je urađena primenom multiplih voksel-po-voksel komparacija primenom standardnog neparametrijskog testa permutacija (neparametrijska statistika randomizacije, SnPM) zasnovanog na pristupu “*bootstrapping*”⁶ za korekciju multiplih komparacija. Primenjeno je 5000 randomizacija (SnPM). Računata je statistički značajna razlika između mirnog stanja i sva 3 nivoa MO kao razlika između reči i nereči na svakom od tri MO. Prirodni logaritam srednjih vrednosti je korišćen sa pragom $p < 0.05$. Osnova na kojoj se zasniva primena SnPM metodologije zasniva se na Fišerovom testu permutacija. Rezultati su grafički predstavljeni na standardnom MRI modelu.

Statističke analize su urađene primenom softverskog paketa SPSS Statistics (version 20.0, SPSS Inc, USA). Grafički prikazi crtani su u programima MATLAB i ORIGIN. Baze podataka i priprema sirovih podataka izvedeni su pomoću ORIGIN i MS Office paketa.

⁶ Između ispitanika (kada su ljudi u pitanju) postoji velika varijabilnost u aktivnosti mozga tokom izvršenja istog zadatka a rezultat je sličan za sve ispitanike. U literaturi se zato sve češće ističe potreba da se svaki ispitanik analizira individualno a tek nakon toga da se sprovede usrednjavanje dobijenih rezultata radi generalizacije. Teškoće koje se mogu javiti prilikom interpretacije podataka dobijenih na ovaj način uslovljene su izostankom procene varijabilnosti eksperimentalnih mera dobijenih od različitih ispitanika. To dovodi u pitanje validnost dobijenih rezultata koji mogu biti uslovljeni greškom nastalom u izboru eksperimentalnih podataka koji će biti podvrgnuti statističkoj analizi. Pojam “*bootstrapping*” označava statističku metodu samouzorkovanja. Naziv potiče od engleskog izraza “*to pull oneself by one’s bootstraps*”, što, u prenesenom smislu, znači *postići uspeh bez oslanjanja na pomoć spolja*. Tvorac metode samouzorkovanja je Bradli Efron (Efron, 1977; Efron and Tibshirani, 1993; Efron, 2000). Samouzorkovanje se definiše kao metod kojim se na osnovu dostupnih podataka iz uzorka, kreira veliki broj novih uzoraka, jednake veličine kao i izvorni uzorak, nasumičnim biranjem opserviranih podataka sa vraćanjem, odnosno sa zamenom (Manley, 2007). Ovo znači da svaka jedinica ima jednaku verovatnoću da uđe u uzorak, i nakon što je ušla u uzorak, vraća se u populaciju odakle je izvučena. To znači i da jedna jedinica može više puta ući u uzorak, zato što se verovatnoća njenog biranja ne menja tokom procesa formiranja uzorka. Primenom metode samouzorkovanja moguće je, na osnovu dostupnih podataka, napraviti neograničen broj novih poduzoraka. Osnovni cilj ove metode jeste procena populacijskih parametara i njihova distribucija koja je empirijska i oslanja se samo na jednu pretpostavku – da podaci u razumnoj meri predstavljaju populaciju iz koje su izvučeni (Wilcox, 2003). Nije neophodno pretpostavljati ništa o obliku distribucije varijable, ni u populaciji, ni u uzorku. Na kraju, problem ponovljivosti nalaza istraživanja se umanjuje, jer metode poduzorkovanja već u sebi po definiciji sadrže niz replikacija dobijenih nalaza (Oruc, 2011).

4. REZULTATI

4.1. REZULTATI ANALIZE KAPACITETA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE

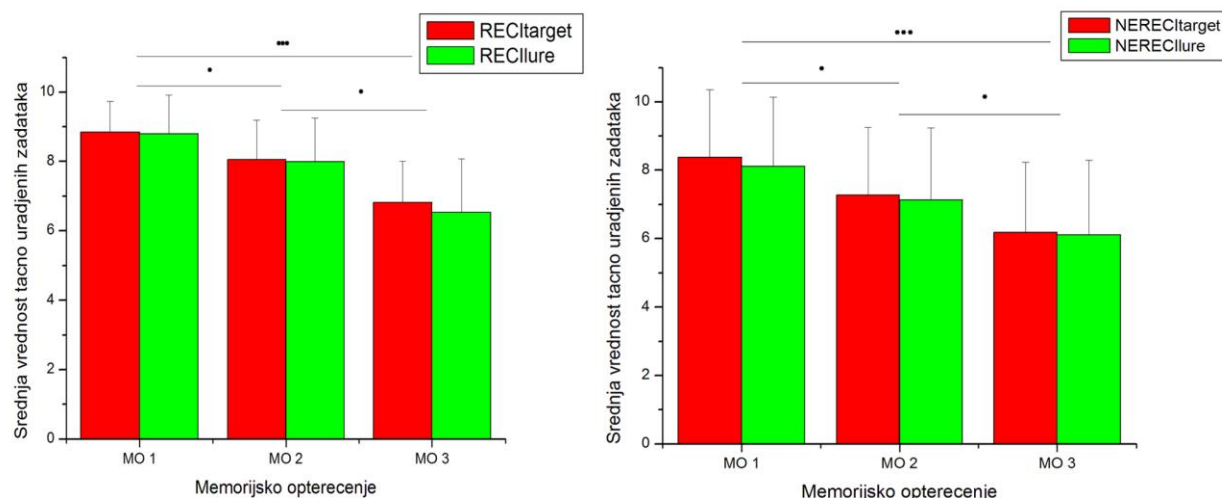
S obzirom da smo želeli da analiziramo samo period retencije (formiranje kratkoročne memorije), bilo je neophodno utvrditi moguće razlike i uticaj tipa test-stimulusa na postignuća na zadacima. Ovo je bio glavni razlog za analizu mogućeg uticaja tipa stimulusa, s obzirom da se u literaturi navodi da tip stimulusa može imati uticaj na postignuće na testu kratkoročne memorije prilikom upotrebe Sternbergove paradigme (za detaljniji uvid u ovaj problem pogledati Nosofsky et al, 2011; Donkin i Nosofsky, 2012).

Tabela 1. Tačni odgovori (srednja vrednost - mean i standardna devijacija - SD) za reči i nereči. Poređenje target i lure tipa test stimulusa u sva tri memorijska opterećenja. Prikazana je srednja vrednost tačno urađenih zadataka Sternbergove paradigme u sva tri memorijska opsega. Ukupno je bilo 18 zadataka po ispitaniku za svaki set a od toga 9 sa lure tipom test stimulusa i 9 sa target tipom stimulusa. Ukupan broj zadataka bio je 900 za sve ispitanike (450 sa target i 450 sa lure tipom test stimulusa) MO 1 – memorijsko opterećenje sa tri stimulusa u nizu, MO 2 – memorijsko opterećenje sa pet stimulusa u nizu, MO 3 – memorijsko opterećenje sa sedam stimulusa u nizu.

		MO 1		MO 2		MO 3	
		mean; SD	Σ	mean; SD	Σ	mean; SD	Σ
REČI	target	8.85; 0.37	441	8.05; 0.83	405	6.82; 0.70	382
	lure	8.80; 0.41	439	7.99; 0.97	399	6.53; 0.76	371
NEREČI	target	8.38; 0.45	419	7.28; 1.18	382	6.18; 0.93	334
	lure	8.12; 0.46	412	7.13; 1.25	371	6.11; 1.14	328

Kako bismo odabrali samo tačno rešene zadatke za dalju analizu FD i koherencu bilo je neophodno utvrditi da li postoje razlike između ‘target’ i ‘lure’ tipa stimulusa. Nismo utvrdili statistički značajne razlike između ova dva tipa stimulusa ni u jednom od zadataka (Tabela 1). Kruskal Wallis testom nije utvrđen uticaj nezavisne varijable *tip test stimulusa* na postignuća na MO 1, MO 2, MO 3 za reči (MO 1: $\chi^2=0.169$, df 1, $p=0.681$; MO 2: $\chi^2=0.138$, df 1, $p=0.711$; MO 3: $\chi^2=1.676$, df 1, $p=0.195$). Takođe, nije utvrđena razlika između tipa test stimulusa kada su

nereči u pitanju (MO 1: $\chi^2=0.186$, df 1, $p=0.443$; MO 2: $\chi^2=0.115$, df 1, $p=0.516$; MO 3: $\chi^2=1.655$, df 1, $p=0.122$).



Slika 12. Rezultati bihevioralne analize – postignuće na Sternbergovom testu kratkoročne auditivne memorije za reči (levo) i nereči (desno) na tri nivoa opterećenja memorije. MO 1 – memorijsko opterećenje sa tri stimulusa u nizu, MO 2 – memorijsko opterećenje sa pet stimulusa u nizu, MO 3 – memorijsko opterećenje sa sedam stimulusa u nizu. Srednja vrednost tačno rešenih target i lure tipa stimulusa ovde je usrednjeno za svih 6 setova. Srednja vrednost i standardna greška su prikazani na grafikonima. * $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

Time smo potvrdili svoju pretpostavku da je opravdano analizirati segmente (EEG epohe) EEG signala snimljenih tokom perioda retencije po prezentaciji oba tipa test stimulusa za dalju analizu upotrebom nelinearnih i linearnih metoda. Ovim smo takođe izbegli potencijalnu grešku uslovljenu različitim procesima koji prate formiranje kratkoročne auditivno-verbalne memorije za svaki od zadataka.

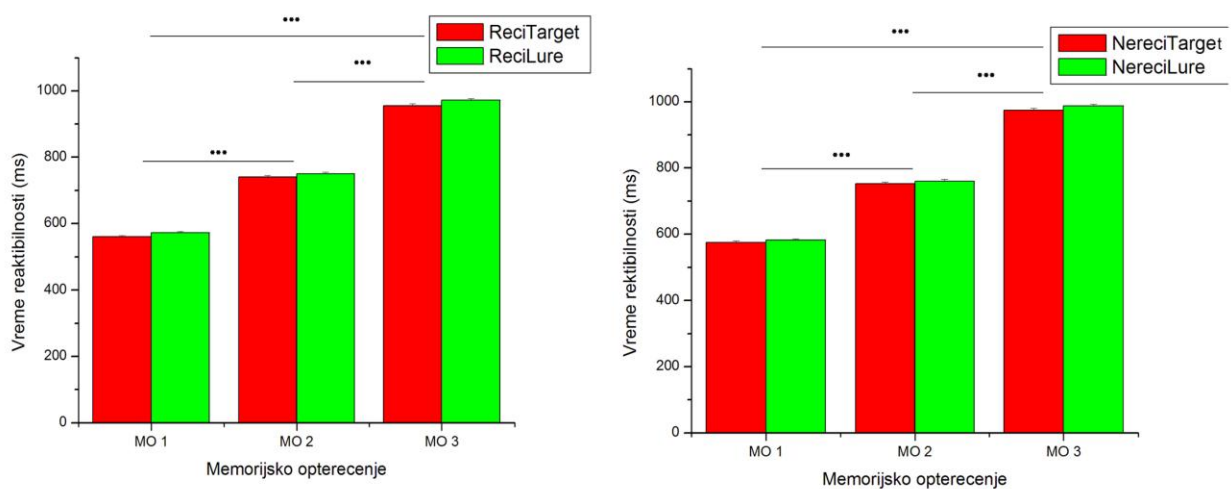
Ustanovljena je statistički značajna razlika između postignuća na pojedinačnim MO (Slika 12). Kruskal Wallis testom ustanovljena je statistički značajna razlika između memorijskih opterećenja: $\chi^2=75.136$, df 2, $p < 0.001$. Najbolje postignuće zapaženo je u MO 1 (Mean 16.75, SD 3.985), s tim što se nivo postignuća smanjivao sa usložnjavanjem opterećenja (MO 2: Mean 15.050, SD 3.859; MO 3: Mean 12.600, SD 3.218). Mann Whitney U-Testom utvrđena je statistički značajna razlika između MO 1 i 2 ($Z = -2.285$, $p < 0.05$), između MO 3 i 1 ($Z = -3.843$, $p < 0.01$) i MO 3 i 2 ($Z = -2.309$, $p < 0.05$).

Utvrđene su razlike između postignuća na svim nivoima memorijskog opterećenja kada su poredene reči i nereči. Statistički značajna razlika između tačno rešenih zadataka uslovljena je

značajno boljim postignućem kada su reči u pitanju na svim nivoima memorijskog opterećenja. Mann Whitney U-Testom utvrđena je statistički značajna razlika između reči i nereči za MO 1 ($Z = -2.785, p < 0.05$), za MO 2 ($Z = -2.989, p < 0.02$) i za MO 3 ($Z = -3.289, p < 0.02$).

Po odbacivanju snimaka (period retencije u trajanju od 5s) koji su sadržali bilo kakve artefakte (smetnje) koji nisu mogli na zadovoljavajući način biti uklonjeni filtriranjem, i nakon odbacivanja onih snimaka u kojima su ispitanici pogrešno odgovorili na zadatak (i time indirektno zaključujemo, nisu formirali kratkoročnu auditivno-verbalnu memoriju), konačan broj snimaka tj. epoha EEG signala koji su podvrgnuti daljoj analizi bio je u MO 1: 850 epoha za reči i 810 za nereči; u MO 2: 790 epoha za reči 765 epoha za nereči i u MO 3: 755 epoha za reči i 650 epoha za nereči.

Na Slici 13 prikazano je vreme reakcije koje podrazumeva vreme od trenutka izlaganja test-stimulusa do trenutka ispitanikove reakcije (rešavanje zadatka). Dobijeni rezultati ukazuju na statistički značajno povećanje vremena reaktivnosti sa povećanjem memorijskog opsega i za reči i za nereči ($p < 0.01$). Međutim, nisu utvrđene statistički značajne razlike između target i lure tipa test-stimulusa. Takođe, nisu utvrđene razlike između reči i nereči ni na jednom od memorijskih opsega.



Slika 13. Vreme reakcije (ms) na Sternbergovom testu kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči na tri nivoa opterećenja memorije. MO 1 – memorijsko opterećenje sa tri stimulusa u nizu, MO 2 – memorijsko opterećenje sa pet stimulusa u nizu, MO 3 – memorijsko opterećenje sa sedam stimulusa u nizu. Srednja vrednost vremena reaktivnosti za target i lure tipa stimulusa ovde je usrednjeno za svih 6 setova. Srednja vrednost i standardna greška su prikazani na grafikonima. *** $p < 0.01$.

4.2. REZULTATI FRAKTALNE ANALIZE

Rezultati fraktalne analize prikazani su u Tabeli 2 (reči) i Tabeli 3 (nereči) kao i na Slici 14 (reči) i Slici 15 (nereči). Na osnovu dobijenih rezultata utvrđena je statistički značajna razlika u vrednosti FD između situacija (stanje mirovanja, memorijsko opterećenje 1, memorijsko opterećenje 2 i memorijsko opterećenje 3) i za reči i za nereči. Kao što se može videti iz Tabele 2 i Tabele 3, razlike između 4 situacije su uslovljene statistički značajnom razlikom između stanja mirovanja i memorijskih opterećenja.

Tabela 2. Rezultati analize varijanse (ANOVA) i post hoc t-test za vrednosti FD između stanja mirovanja i sva tri nivoa memorijskog opterećenja (MO1, MO2, MO3) tokom perioda retencije reči. Simbol “–” predstavlja odsustvo statistički značajne razlike; ** $p < 0.01$.

	Situacija/ Elektroda		Stanje mirovanja/ MO 1		Stanje mirovanja/ MO 2		Stanje mirovanja / MO 3	
	<i>F</i> (3,1002)	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Fp1	53.03	0.01**	-9.85	0.01**	-10.85	0.01**	-19.05	0.01**
Fp2	67.91	0.01**	-9.29	0.01**	-10.23	0.01**	-14.15	0.01**
F3	2.45	-						
F4	2.09	-						
C3	33.64	0.01**	8.75	0.01**	9.81	0.01**	10.29	0.01**
C4	1.16	-						
P3	135.40	0.01**	12.43	0.01**	13.4	0.01**	5.49	0.01**
P4	1.85	-						
O1	2.59	-						
O2	2.49	-						
F7	2.35	-						
F8	1.45	-						
T3	210.79	0.01**	13.37	0.01**	20.07	0.01**	29.45	0.01**
T4	243.56	0.01**	24.5	0.01**	23.84	0.01**	29.94	0.01**
T5	66.08	0.01**	12.95	0.01**	14.29	0.01**	13.5	0.01**
T6	59.89	0.01**	11.17	0.01**	13.81	0.01**	16.35	0.01**
Fz	28.48	0.01**	-9.48	0.01**	-8.29	0.01**	-8.64	0.01**
Cz	33.25	0.01**	9.84	0.01**	9.74	0.01**	9.15	0.01**
Pz	55.85	0.01**	12.26	0.01**	13.07	0.01**	12.8	0.01**

Iz Tabele 2 može se uočiti promena FD tokom sva tri memorijska opterećenja za reči u odnosu na stanje mirovanja. Analizom varijanse (ANOVA) dobijena je statistički značajna razlika u vrednosti FD za elektrode Fp1, Fp2, Fz, T3, T4, T5, T6, Pz, Cz, C3, P3 između situacija (stanje mirovanja, memorijsko opterećenje 1, memorijsko opterećenje 2 i memorijsko

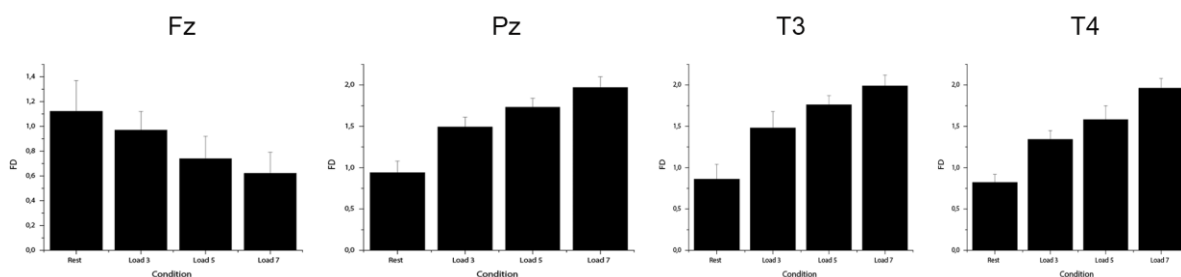
opterećenje 3). Post hoc Bonferroni test je potvrdio da svaki od nivoa memorijskog opterećenja ima statistički značajno drugačiju vrednost FD u odnosu na stanje mirovanja za navedene elektrode. Signal snimljen sa elektroda Fp1, Fp2 i Fz pokazao je pad kompleksnosti tokom zadataka formiranja kratkoročne memorije u odnosu na stanje mirovanja, dok su je signal snimljen sa elektroda C3, P3, T3, T4, T5, T6, Cz i Pz ispoljio porast kompleksnosti tokom zadataka u odnosu na period mira. Rezultati dobijeni analizom epoha iz serija stimulusa sa nerečima prikazani su u Tabeli 3. Analizom varijanse (ANOVA) dobijena je statistički značajna razlika u vrednosti FD za EEG signal snimljen sa elektroda Fp1, Fp2, F3, F7, Fz, C3, P3, T3, Pz i Cz između situacija (stanje mirovanja, MO 1, MO 2 i MO 3). Post hoc Bonferroni test je potvrdio da svaki od nivoa memorijskog opterećenja ima statistički značajno drugačiju vrednost FD u odnosu na stanje mirovanja za navedene elektrode. EEG signal snimljen sa elektroda C3, P3, Fz, Cz i Pz ispoljio je pad kompleksnosti tokom zadataka formiranja kratkoročne memorije u odnosu na stanje mirovanja, dok je EEG signal snimljen sa elektroda Fp1, Fp2, F3, F7 i T3 ispoljio porast kompleksnosti tokom zadataka u odnosu na stanje mirovanja.

Tabela 3. Rezultati analize varijanse (ANOVA) i post hoc t-test za vrednosti FD između stanja mirovanja i sva tri nivoa memorijskog opterećenja (MO 1, MO 2, MO 3) tokom perioda retencije nereči. Simbol “–” predstavlja odsustvo statistički značajne razlike.

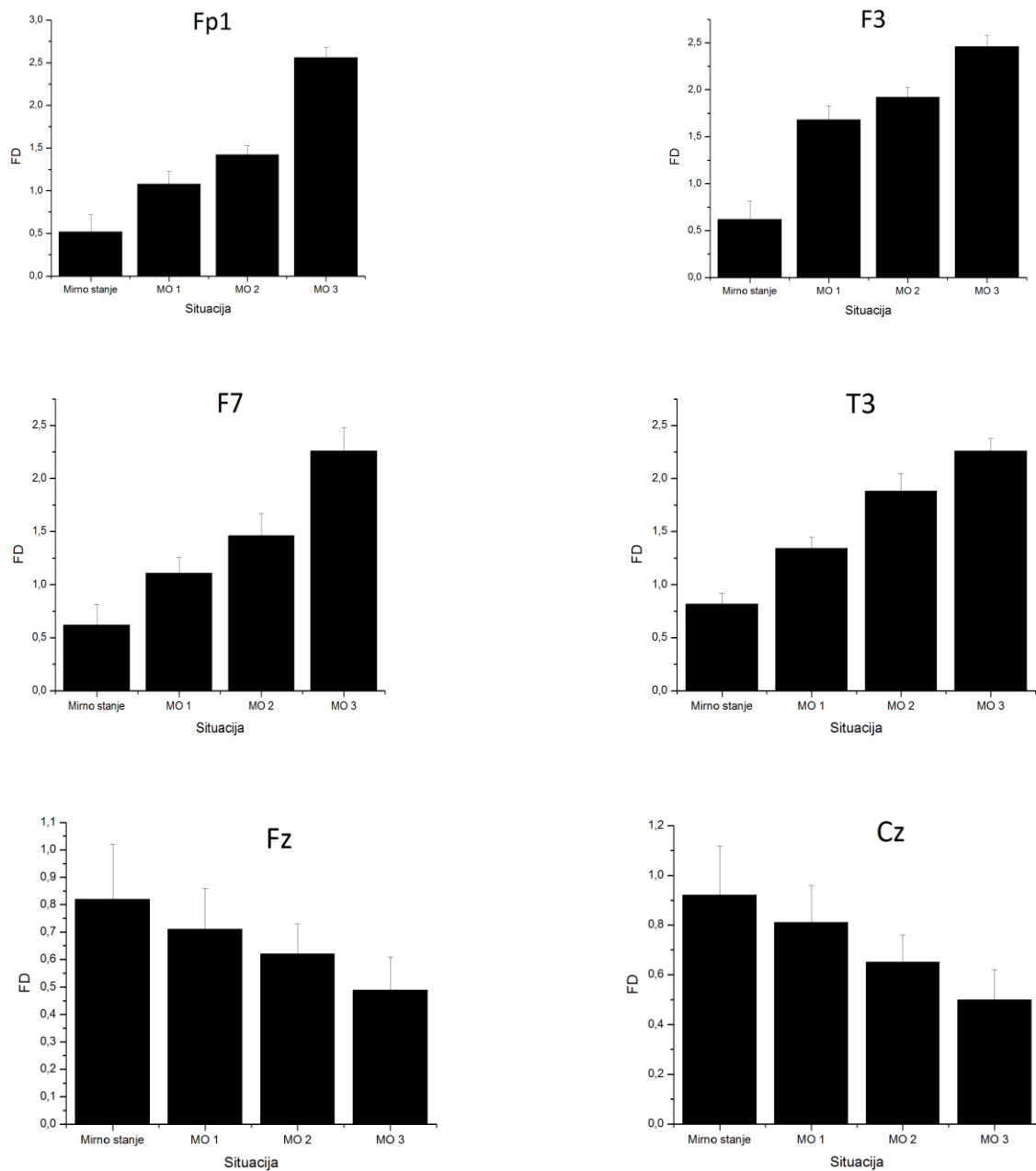
	Situacija/ Elektroda		Stanje mirovanja / MO 1		Stanje mirovanja / MO 2		Stanje mirovanja / MO 3	
	<i>F</i> (3,853)	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Fp1	46.57	0.01**	6.28	0.01**	8.75	0.01**	10.15	.000**
Fp2	58.17	0.01**	5.96	0.01**	9.63	0.01**	11.57	.000**
F3	14.96	0.01**	9.14	0.01**	7.69	0.01**	9.45	.000**
F4	1.49	-						
C3	38.47	0.01**	-8.24	0.01**	-10.19	0.01**	-12.92	.000**
C4	2.07	-						
P3	64.28	0.01**	-10.67	0.01**	-10.42	0.01**	-10.47	.000**
P4	1.19	-						
O1	2.17	-						
O2	1.47	-						
F7	26.96	0.01**	9.78	0.01**	8.67	0.01**	7.197	.000**
F8	1.02	-						
T3	185.47	0.01**	12.68	0.01**	19.35	0.01**	28.17	.000**
T4	1.52	-						
T5	1.49	-						
T6	0.92	-						
Fz	19.20	0.01**	-8.63	0.01**	-8.17	0.01**	-9.66	.000**
Cz	28.17	0.01**	-11.58	0.01**	-8.67	0.01**	-10.47	.000**
Pz	65.18	0.01**	-6.39	0.01**	-11.75	0.01**	-8.19	.000**

Za sve odsečke signala snimljene na elektrodama u čijim oblastima se pokazala statistički značajna promena kompleksnosti, sprovedeno je poređenje pojedinačnih memorijskih opsega. S obzirom na to da su razlike u vrednosti FD izazvane promenom kompleksnosti tokom zadataka u odnosu na stanje mirovanja, iz dalje statističke analize eliminisano je stanje mirovanja i poređeni su memorijski opsezi za reči i nereči.

Vrednosti fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog sa elektroda koje su pokazale statistički značajne promene kompleksnosti tokom formiranja kratkoročne memorije za reči, dalje su analizirane primenom multivarijantne analize varijanse (MANOVA) sa faktorima *ispitanik* (50), *memorijski opseg* (MO 1, MO 2, MO 3) i *elektroda* (Fp1, Fp2, Fz, T3, T4, T5, T6, Pz, Cz, C3, P3). MANOVA test varijanse je pokazao statistički značajan efekat faktora *memorijski opseg*: $F(2, 1002) = 54.629, p < 0.01$ i *elektroda*: $F(18, 1002) = 14.244, p < 0.01$. Takođe, utvrđena je statistički značajna interakcija između faktora *memorijski opseg* i *elektroda*: $F(2, 1002) = 10.188, p < 0.01$. Nije utvrđen statistički značajan uticaj faktora *ispitanik*. ANOVA test varijanse pokazao je statistički značajnu razliku u vrednosti FD između tri memorijska opsega za elektrode Fp1, Fp2, F7, F3, T3 i Fz ($p < 0.01$). Serija post hoc t testova utvrdila je porast FD (potvrdivši time promenu kompleksnosti EEG signala sa promenom kompleksnosti zadatka) sa porastom memorijskog opterećenja (Slika 14) za EEG signal snimljen sa elektroda T3, T4, i Pz (MO 1 < MO 2 < MO 3, $p < 0.01$) i pad FD sa porastom memorijskog opterećenja za EEG signal snimljen sa elektrode Fz (MO 1 > MO 2 > MO 3, $p < 0.01$).



Slika 14. Vrednosti FD za merenja sa Fz, Pz, T3 i T4 elektrodom tokom stanja mirovanja, MO 1, MO 2 i MO 3 za reči.



Slika 15. Vrednosti FD EEG signala snimljenog sa elektroda Fp1, F3, F7, T3, Fz i Cz tokom stanja mirovanja, MO 1, MO 2 i MO 3 za nereči.

Vrednosti FD za EEG signal snimljen sa elektroda (Fp1, Fp2, F3, F7, Fz, C3, P3, T3, Pz i Cz) koje su pokazale statistički značajne promene kompleksnosti tokom formiranja kratkoročne memorije za nereči su takođe analizirane primenom multivarijantne analize varijanse

(MANOVA) sa faktorima *ispitanik* (50), *memorijski opseg* (MO 1, MO 2, MO 3) i *elektroda* (Fp1, Fp2, F3, F7, Fz, C3, P3, T3, Pz i Cz).

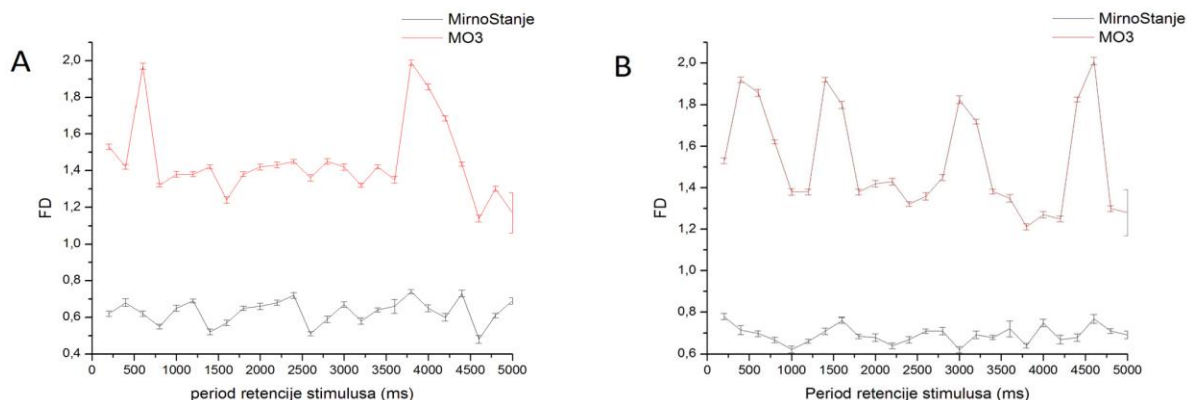
MANOVA test varijanse je pokazao statistički značajan efekat faktora *memorijski opseg*: $F(2, 1002) = 62.827, p < 0.01$ i *elektroda*: $F(18, 1002) = 29.638, p < 0.01$. I za neredi potvrđena je statistički značajna interakcija između faktora *memorijski opseg* i *elektroda*: $F(2, 1002) = 31.528, p < 0.01$. Nije utvrđen statistički značajan uticaj faktora *ispitanik*. ANOVA test varijanse pokazao je statistički značajnu razliku u vrednosti FD između tri memorijska opsega za elektrode Fp1, F3, F7, T3, C3, Fz ($p < 0.01$). Serija post hoc t testova utvrdila je porast FD EEG signala snimljenog na elektrodama Fp1, F3, F7 i T3 ($MO\ 1 < MO\ 2 < MO\ 3, p < 0.01$) sa porastom MO (Slika 15) i pad FD EEG signala snimljenog na elektrodama Fz i Cz ($MO\ 1 > MO\ 2 > MO\ 3, p < 0.01$) sa porastom memorijskog opterećenja.

Tokom procesa formiranja kratkoročne memorije za reči dolazi do pada kompleksnosti u anteriornim (prefrontalnim i frontalnim) regionima i porasta kompleksnosti u posteriornim (centro-parijetalnim i temporalnim regionim). Tokom procesa formiranja kratkoročne memorije za neredi dolazi do pada kompleksnosti u posteriornim (centro-parijetalnim) regionima i porasta kompleksnosti u anteriornim (prefrontalnim, dorzolateralnim prefrontalnim i temporalnim) regionima. I za reči i za neredi dolazi do povećanja vrednosti FD sa porastom memorijskog opterećenja za EEG signal snimljen na elektrodi T3 i pad vrednosti FD za EEG signal snimljen na elektrodi Fz sa porastom memorijskog opterećenja.

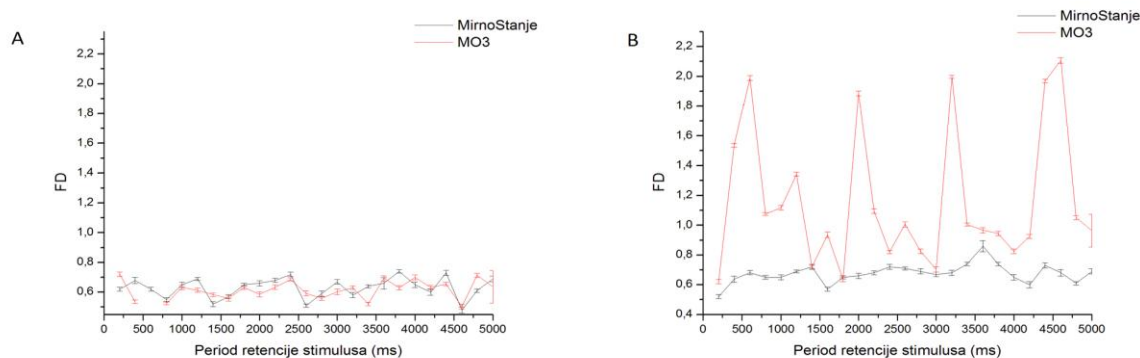
4.3. REZULTATI PROZORSKE FRAKTALNE ANALIZE

Statistički značajne razlike između pojedinačnih segmenata od 200ms tokom perioda retencije, u odnosu na stanje mirovanja, utvrđene su, primenom ANOVA testa (ispitivan je uticaj faktora *vremenski period* – 25 prozora za određenu elektrodu, tek kada je utvrđen statistički značajan efekat ispitivanog faktora na vrednost pFD, analiza je nastavljena post hoc t testom), za EEG signal snimljen na elektrodi T3 (i reči i neredi pri memorijskom opterećenju 3). Statistički značajna razlika utvrđena je samo za memorijsko opterećenje 3 ($p < 0.01$). Slika 16 prikazuje rezultate prozorske analize fraktalne dimenzije u T3 regiji sa vremenskim prozorom

širine 200ms tokom perioda retencije reči (A) i nerekči (B) u protokolu primene Sternbergove paradigme. Rezultat ukazuje na kratkotrajno povećanje pFD za period retencije reči u periodu 600-800ms nakon prezentacije poslednjeg stimulusa i u periodu 3600-4000ms sa nešto sporijim opadanjem vrednosti pFD do 4600ms perioda retencije. Tokom stanja mirovanja nisu uočene slične promene u vrednosti pFD. Tokom perioda retencije nerekči utvrđen je statistički značajan porast kompleksnosti u intervalima 200-600ms, 1200-1400ms, 2800-3200ms i 4200-4600ms.



Slika 16. Promene vrednosti prozorske fraktalne analize (200ms vremenski prozor) u T3 regiji u periodu retencije (formiranje memorije) reči (A) i nerekči (B) u memorijskom opterećenju 3 (MO 3 – 7 reči u nizu). Prikazane su srednje vrednosti i standardna greška.



Slika 17. Promene vrednosti prozorske fraktalne analize (200ms vremenski prozor) u F7 regiji u periodu retencije (formiranje memorije) reči (A) i nerekči (B) u memorijskom opterećenju 3 (MO 3 – 7 reči u nizu). Prikazane su srednje vrednosti i standardna greška.

Na Slici 17 prikazane su promene vrednosti pFD u regiji F7 (donji frontalni region, približno Brokina regija) tokom perioda retencije reči (A) i nereči (B) za memorijsko opterećenje 3. Nije utvrđena razlika u vrednosti prozorske FD za reči dok su za nereči vrednosti FD ciklično u porastu i to u intervalima 200-600ms, 1600-2000ms, 3000-3200ms i 4200-4600ms. Nisu uočene varijacije pFD u vremenu za period mirnog stanja.

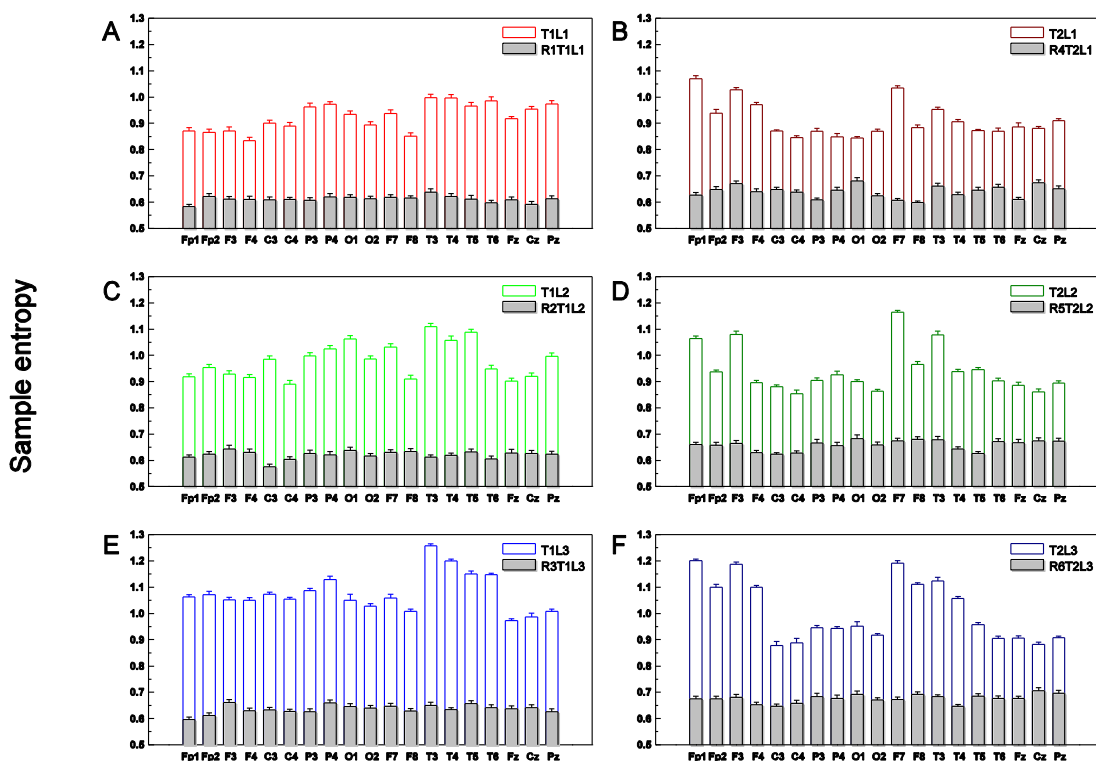
4.4. REZULTATI ANALIZE ENTROPIJE UZORKA

Vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog tokom stanja mirovanja i zadataka kratkoročne memorije za reči i nereči za sva tri nivoa opterećenja memorije prikazane su na Slici 18.

Rezultati ukazuju na statistički značajno povećanje vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog na svim elektrodama tokom zadataka formiranja memorije i za reči i za nereči u poređenju sa stanjem mirovanja ($p < 0.001$). Statistički značajne razlike su utvrđene kada su pojedinačna stanja mirovanja posmatrana izolovano ($p < 0.05$) osim za elektrodu T4 ($p = 0.084$). Razlike između mirnih stanja posledica su povećanja entropije uzorka EEG signala sa protokom vremena u samoj eksperimentalnoj proceduri.

Drugi nivo analize bio je da se utvrde razlike u vrednosti normalizovane entropije uzorka EEG signala snimljenog tokom svakog memorijskog opterećenja za reči i nereči. Prvo su primenom dve odvojene analize varijanse (ANOVA) poređene vrednosti entropije uzorka EEG signala među ispitanicima. Nisu utvrđene statistički značajne razlike između *ispitanika*: $F(19,11380) = 1.021$, $p = 0.164$ niti je utvrđena razlika prema faktoru *pol*: $F(1,11398) = 1.387$, $p = 0.239$.

Treći nivo analize podrazumevao je primenu multivarijantne analize varijanse (MANOVA) sa faktorima *stimulus* (reč, nereč), *memorijsko opterećenje* (MO 1, MO 2, MO 3), *elektroda* (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz), *region* (frontalni levi, frontalni desni, centralni levi, centralni desni, centralni središnji, posteriorni levi, posteriorni desni).

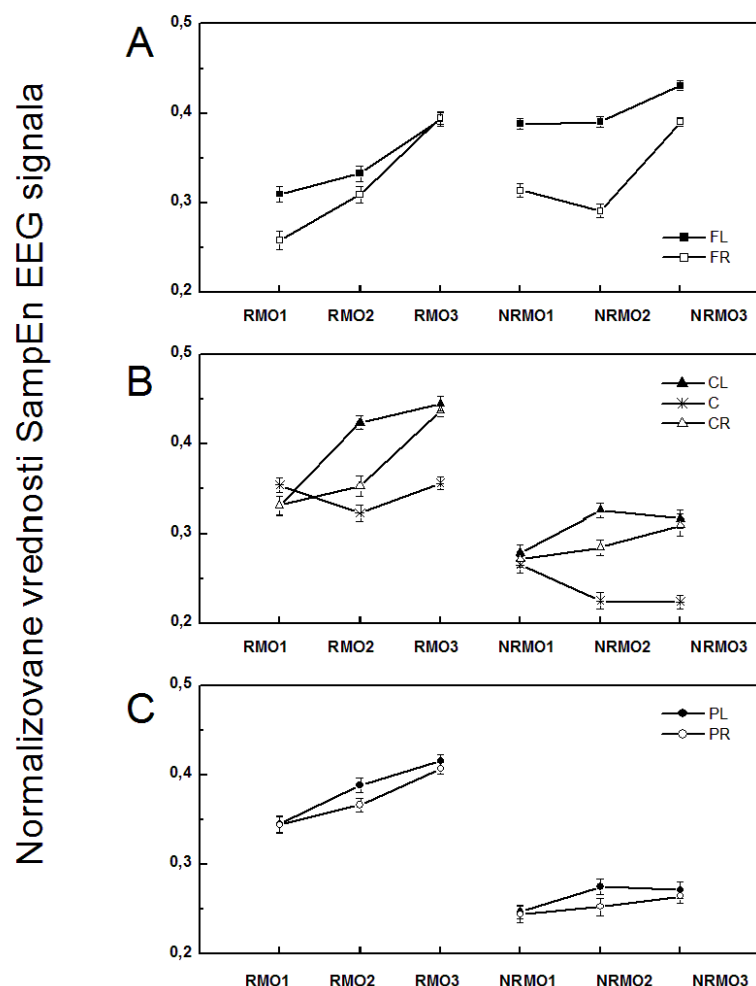


Slika 18. Entropija uzorka EEG signala tokom stanja mirovanja, perioda retencije reči i nereči za sva tri nivoa opterećenja memorije. Na slici su prikazane apsolutne vrednosti i standardne greške. A – T1L1: reči/MO 1, R1T1L1: stanje mirovanja koje im prethodi; B – T2L1: nereči/MO 1, R4T2L1: stanje mirovanja koje im prethodi; C – T1L2: reči/MO 2, R2T1L2: stanje mirovanja koje im prethodi; D – T2L2: nereči/MO 2, R5T2L2: stanje mirovanja koje im prethodi; E – T1L3: reči/MO 3, R3T1L3: stanje mirovanja koje im prethodi; F – T2L3: nereči/MO 3, R6T2L3: stanje mirovanja koje im prethodi; na apscisi su dati nazivi elektroda prema 10/20 Internacionalnom sistemu pozicioniranja.

MANOVA testom utvrđen je statistički značajan uticaj faktora *stimulus* $F(1,11286) = 436.989$, $p < 0.001$, *memorijsko opterećenje* $F(2,11286) = 110.722$, $p < 0.001$, *elektroda* $F(18,11286) = 26.593$, $p < 0.001$ i *region* $F(4,11286) = 49.572$, $p < 0.001$. Značajne interakcije potvrđene su između *stimulusa* i *regiona*: $F(4,11286) = 52.516$, $p < 0.001$, kao i *stimulusa*, *memorijskog opterećenja* i *elektrode* unakrsno: $F(8,11360) = 2.060$, $p = 0.036$.

S obzirom na statistički značajan uticaj faktora stimulus, memorijsko opterećenje i elektroda na vrednosti entropije uzorka EEG signala, dobijeni podaci podvrgnuti su detaljnijoj analizi po regionima. Normalizovane vrednosti entropije uzorka EEG signala (srednja vrednost i standardna greška) usrednjene i grupisane po regionima, prikazane su na Slici 19.

Normalizovane vrednosti entropije uzorka EEG signala (srednja vrednost i standardna greška) razložene na pojedinačne elektrode, prikazane su na Slici 20. Rezultati svih statističkih komparacija dati su u Tabeli 4.

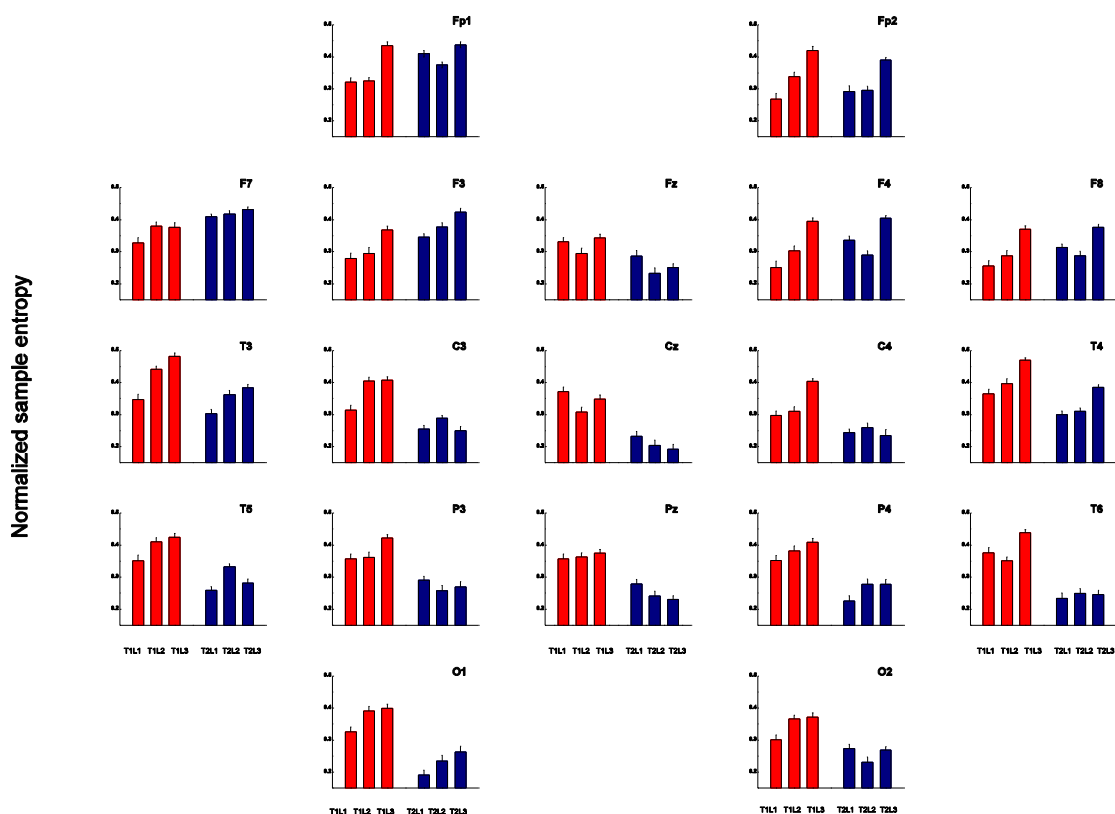


Slika 19. Normalizovane vrednosti entropije uzorka EEG signala grupisane u regione. FL – levi frontalni region (Fp1, F3, F7); FR – desni frontalni region (Fp2, F4, F8); CL – levi centralni region (T3, C3); C – centralni središnji region (Fz, Cz, Pz); CR – desni centralni region (T4, C4); PL – levi posteriorni region (T5, P3, O1); PR – desni posteriorni region (T6, P4, O2). RMO1 – reči/MO1; RMO2 – reči/MO2; RMO3 – reči/MO3; NRMO1 – nereči/MO1; NRMO2 – nereči/MO2; NRMO3 – nereči/MO3.

Na Slici 19 prikazane su normalizovane vrednosti entropije uzorka EEG signala grupisane u regione. Za poređenje memorijskog opterećenja i tipa stimulusa (reč/nereč) za svaki region korišćena je serija t testova. Može se uočiti da je tokom formiranja kratkoročne memorije za reči veća vrednost entropije uzorka u centralnim ($p < 0.05$) i posteriornim ($p < 0.01$)

regionima u odnosu na nereči za sva tri nivoa memorijskog opterećenja. Suprotan nalaz je dobijen za period formiranja kratkoročne memorije za nereči koje su izazvale veće vrednosti entropije uzorka EEG signala u anteriornim levim frontalnim regionima ($p < 0.05$). Međutim, nisu utvrđene razlike između vrednosti entropije uzorka EEG signala tokom procesa formiranja kratkoročne memorije za reči i nereči u frontalnim desnim regionima.

Statistički značajno povećanje vrednosti entropije uzorka EEG signala sa povećanjem memorijskog opterećenja dobijeno je tokom perioda retencije reči u oba parijetalna regiona (levi i desni) ($p < 0.05$). Sličan trend povećanja vrednosti entropije uzorka EEG signala sa povećanjem memorijskog opterećenja nije uočen kada je stimulus nereč u pitanju.



Slika 20. Normalizovane vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog sa svake elektrode pojedinačno. T1L1 – reči/MO1; T1/L2 – reči/MO2; T1/L3 – reči/MO3; T2/L1 – nereči/MO1; T2/L2 – nereči/MO2; T2/L3 – nereči/MO3.

Kada su posmatrani signali snimljeni na pojedinačnim elektrodama, utvrđeno je da su statistički značajne razlike tokom formiranja kratkoročne memorije za reči uslovljene promenama vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog elektrodama Fp2, F4, T3 i Fz.

EEG signali snimljeni elektrodama Fp2, F4 i T3 imali su statistički značajno povećanje vrednosti entropije uzorka sa povećanjem memorijskog opterećenja. EEG signal snimljen elektrodom Fz imao je smanjenje vrednosti entropije uzorka EEG signala tokom memorijskog opterećenja 2 u poređenju sa memorijskim opterećenjem 1 i memorijskim opterećenjem 3.

Tokom formiranja kratkoročne memorije za nereči utvrđeno je da su statistički značajne razlike uslovljene promenama vrednosti uzorka entropije EEG signala snimljenog elektrodama Fp1 i F4. EEG signal snimljen na ovim elektrodama imao je statistički značajan pad vrednosti uzorka entropije tokom MO 2. Tokom formiranja kratkoročne memorije za nereči ni povećanje niti smanjenje vrednosti entropije uzorka EEG signala sa povećanjem opterećenja memorije nije utvrđeno.

Kada je vrednost entropije uzorka EEG signala snimljenog tokom formiranja kratkoročne memorije za reči i nereči upoređena u odnosu na nivo memorijskog opterećenja (Tabela 4) utvrđene su razlike za F3, C3, C4, P3, P4, O1, F7, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz i Pz. EEG signal registrovan ovim elektrodama, tokom procesa formiranja kratkoročne memorije i za reči i nereči, imao je statistički značajne razlike u vrednosti entropije uzorka između sva tri memorijska opterećenja.

U sva tri memorijska opterećenja, vrednosti uzorka entropije EEG signala snimljenog tokom formiranja kratkoročne memorije za reči na elektrodama: C3, C4, P3, P4, O1, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz i Pz bile su veće u odnosu na vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog tokom formiranja kratkoročne memorije za nereči.

Tokom formiranja kratkoročne memorije za nereči vrednosti entropije uzorka EEG signala registrovanog elektrodama F3 i F7 bile su veće u odnosu na vrednosti entropije uzorka EEG signala tokom formiranja memorije za reči. Entropija uzorka EEG signala snimljenog elektrodom Fp1 imala je veće vrednosti tokom memorijskog opterećenja 1 i memorijskog opterećenja 2 ali bez statistički značajne razlike tokom memorijskog opterećenja 3 pa se može posmatrati samo kao trend.

Tabela 4. Analiza varijanse za 6 ponovljenih merenja (2 tipa stimulusa – reči i nereči i 3 nivoa memorijskog opterećenja – MO1: 3 stimulusa, MO2: 5 stimulusa i MO3: 7 stimulusa). Tačne vrednosti *p* su date.

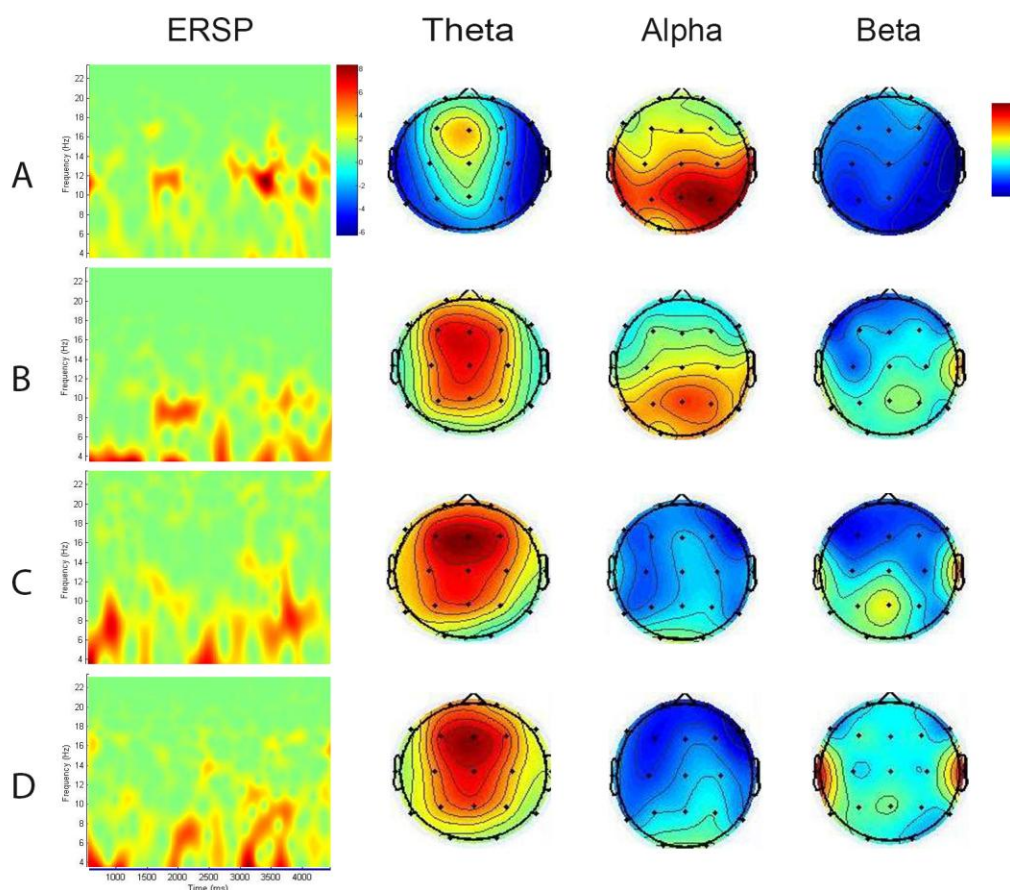
Elektroda	REČI			NEREČI			REČI vs NEREČI		
	MO1/ MO2	MO1/ MO3	MO2/ MO3	MO1/ MO2	MO1/ MO3	MO2/ MO3	MO1	MO2	MO3
Fp1	0.898	0.000	0.000	0.013	0.024	0.000	0.000	0.002	0.865
Fp2	0.000	0.000	0.000	0.862	0.000	0.000	0.136	0.007	0.080
F3	0.500	0.000	0.000	0.055	0.000	0.001	0.000	0.001	0.001
F4	0.011	0.000	0.000	0.003	0.000	0.000	0.000	0.493	0.434
C3	0.000	0.000	0.840	0.007	0.744	0.021	0.001	0.000	0.000
C4	0.538	0.000	0.000	0.393	0.660	0.198	0.003	0.005	0.000
P3	0.756	0.000	0.000	0.100	0.278	0.472	0.000	0.000	0.000
P4	0.049	0.001	0.099	0.018	0.012	0.986	0.000	0.000	0.000
O1	0.000	0.000	0.068	0.019	0.000	0.169	0.000	0.000	0.000
O2	0.000	0.000	0.662	0.046	0.787	0.015	0.102	0.000	0.000
F7	0.008	0.013	0.835	0.505	0.076	0.268	0.000	0.011	0.000
F8	0.204	0.000	0.000	0.157	0.000	0.000	0.001	0.972	0.595
T3	0.000	0.000	0.004	0.000	0.000	0.165	0.008	0.000	0.000
T4	0.146	0.000	0.000	0.441	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
T5	0.003	0.001	0.434	0.000	0.164	0.000	0.020	0.000	0.000
T6	0.184	0.000	0.000	0.496	0.559	0.843	0.000	0.000	0.000
Fz	0.026	0.026	0.005	0.033	0.096	0.333	0.012	0.001	0.000
Cz	0.000	0.227	0.032	0.221	0.049	0.560	0.000	0.000	0.000
Pz	0.749	0.283	0.427	0.036	0.008	0.529	0.000	0.000	0.000

4.5. REZULTATI SPEKTRALNE ANALIZE

Period retencije u zadatku kratkoročne auditivne memorije za reči karakteriše kontinuirano povećanje spektralne snage teta i beta ritma sa povećanjem memorijskog opterećenja (Slika 21). Kontinuirano povećanje spektralne snage teta ritma praćeno je opadanjem spektralna snaga alfa ritma sa povećanjem memorijskog opterećenja.

Spektralna snaga računata za teta opseg signala raste sa povećanjem memorijskog opterećenja inicijalno nakon prestanka izlaganja stimulusa u setu sa maksimumom između 2000ms i kraja perioda retencije. Spektralna snaga računata za alfa opseg konstantno opada sa povećanjem memorijskog opterećenja. Nasuprot teta ritmu, promene spektralne snage alfa ritma nisu uočene neposredno nakon izlaganja stimulusa. Pad spektralne snage alfa ritma uočen je između 1500-2500ms i nakon toga između 3000-5000ms. Spektralna snaga beta ritma raste

parcijalno u kraćim vremenskim intervalima i tokom celokupnog perioda retencije sa maksimumom između 1500-2000ms tokom memorijskog opterećenja 2 i 2500-5000ms tokom memorijskog opterećenja 3.



Slika 21. Rezultati analize spektralne perturbacije u vezi sa događajem (*Event Related Spectral Perturbation* – ERSP) i raspodele spektralne snage teta, alfa i beta ritma tokom retencije reči. ERSP – statistički značajno (na osnovu binomne raspodele verovatnoća $P < 0.001$) povećanje (ka crvenoj boji) ili smanjenje (ka zelenoj boji) spektralne snage u vremenu (5 sekundi period retencije). A – period mirovanja; B – MO 1; C – MO 2; D – MO 3.

Mape raspodele spektralne snage pokazuju promene spektralne snage teta, alfa i beta ritma tokom stanja mirovanja i posebno za svako memorijsko opterećenje. Vrednosti spektralne snage su prvo ispitane MANOVA testom sa faktorima *ispitanik* (50), *situacija* (stanje mirovanja, MO 1, MO 2, MO 3), *frekventni opseg* (teta, alfa, beta) i *elektroda* (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz). Rezultati su pokazali statistički značajan

efekat situacije: $F(2, 1003) = 26.211, p < 0.01$, frekventnog opsega $F(2, 1003) = 7.466, p < 0.02$ i elektrode $F(18, 103) = 8.068, p < 0.01$. Statistički značajne interakcije bile su između situacije, frekventnog opsega i elektrode: $F(2, 1003) = 11.282, p < 0.01$. Nisu utvrđene statistički značajne razlike između ispitanika.

Rezultati su pokazali statistički značajan efekat situacije: $F(2, 1003) = 26.211, p < 0.01$, frekventnog opsega $F(2, 1003) = 7.466, p < 0.02$ i elektrode $F(18, 103) = 8.068, p < 0.01$. Statistički značajne interakcije bile su između situacije, frekventnog opsega i elektrode: $F(2, 1003) = 11.282, p < 0.01$. Nisu utvrđene statistički značajne razlike između ispitanika.

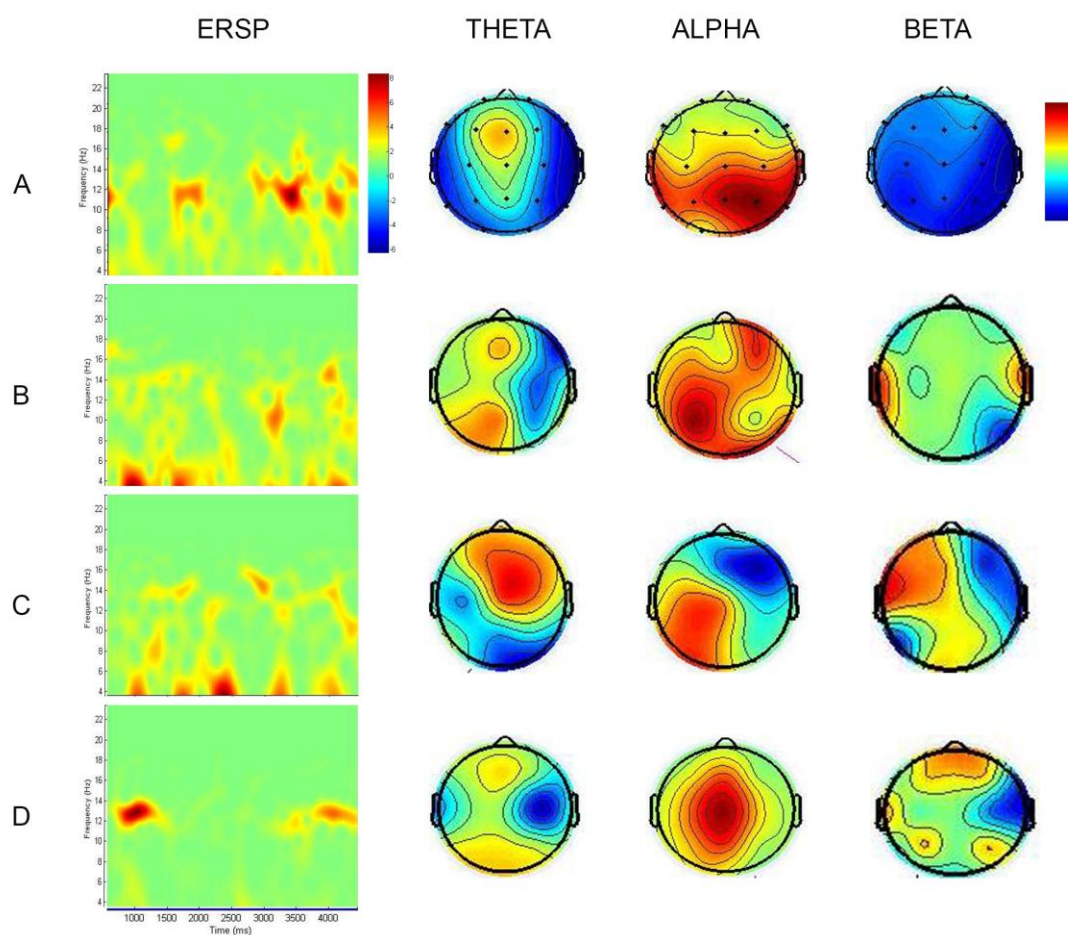
Za teta frekventni opseg utvrđen je uticaj memorijskog opterećenja na vrednosti spektralne snage za signal snimljen elektrodama - Fz: $F(2, 1001) = 19.277, p < 0.01$; F3: $F(2, 1001) = 9.637, p < 0.05$; F4: $F(2, 1001) = 10.807, p < 0.02$; Fp1: $F(2, 1001) = 7.277, p < 0.05$. Međutim, post hoc t test je pokazao da je jedino signal snimljen Fz elektrodom ima porast spektralne snage sa porastom memorijskog opterećenja. Za signale snimljene sa drugih elektroda nije utvrđen isti trend.

Za alfa frekventni opseg, ANOVA testom je utvrđen uticaj memorijskog opterećenja na elektrode Pz: $F(2, 1001) = 21.631, p < .01$; P3: $F(2, 1001) = 8.232, p < 0.05$; P4: $F(2, 1001) = 16.617, p < 0.01$; O1: $F(2, 1001) = 13.466, p < 0.02$; T3: $F(2, 1001) = 14.921, p < 0.01$; T5: $F(2, 1001) = 15.4471, p < 0.01$; T4: $F(2, 1001) = 16.617, p < 0.01$. T test je pokazao da središnji parijetalni region Pz kao i levi temporalni regioni T3 i T4 ispoljavaju statistički značajan pad spektralne snage alfa ritma sa povećanjem memorijskog opterećenja. Nije utvrđen isti trend za druge regije.

Za beta frekventni opseg, ANOVA testom je utvrđen uticaj MO na signal snimljen sa elektroda T3: $F(2, 1001) = 38.276, p < 0.01$, T4: $F(2, 1001) = 27.804, p < 0.01$, T5: $F(2, 1001) = 21.438, p < 0.05$. T test je pokazao da EEG signal snimljen sa oba temporalna regiona T3 i T4 ispoljava porast spektralne snage beta ritma sa povećanjem memorijskog opterećenja.

Na Slici 22 prikazana je promene spektralne snage u vremenu tokom perioda retencije u zadacima kratkoročne auditivne memorije za nereči kao mape raspodele spektralne snage za period retencije. Period retencije u zadatku kratkoročne auditivne memorije za nereči karakteriše povećanje spektralne snage teta ritma kod memorijskog opterećenja 1 i memorijskog opterećenja

2 i smanjenje tokom memorijskog opterećenja 3 u identičnim regionima kao i pri retenciji reči. Međutim, spektralna snaga teta ritma je manja tokom perioda retencije nereči u odnosu na reči. Spektralna snaga teta ritma se ciklično menja (na svakih 450-550 ms) i ciklusi se održavaju tokom sva tri nivoa memorijskog opterećenja.



Slika 22. Rezultati analize spektralne perturbacije u vezi sa događajem (*Event Related Spectral Perturbation* – ERSP) i raspodele spektralne snage teta, alfa i beta ritma tokom perioda retencije nereči. ERSP – statistički značajno (na osnovu binomne raspodele verovatnoća $P < 0.001$) povećanje (ka crvenoj boji) ili smanjenje (ka zelenoj boji) spektralne snage u vremenu (5 sekundi period retencije). A – period mirovanja; B – MO 1; C – MO 2; D – MO 3.

Spektralna snaga alfa ritma kontinuirano se povećava sa povećanjem memorijskog opterećenja u posteriornim regionima (zadnjim temporalnim i parijetalnim) sa maksimumom tokom memorijskog opterećenja 3 i kratkim vremenskim periodom trajanja (500-1500ms i 4000-

5000ms). Spektralna snaga beta ritma najveća je tokom memorijskog opterećenja 1 i memorijskog opterećenja 2 sa tendencijom opadanja tokom memorijskog opterećenja 3 (slično ponašanju teta ritma). Slično ponašanje teta i beta ritma ukazuje na opterećenje sistema pažnje i napor frontalnih regiona da održe funkciju kratkoročne memorije, jer su teta i beta, kao što je opšteprihvaćeno u literaturi, u obrnutoj proporciji (teta raste dok beta opada i obrnuto tokom procesa koji zahtevaju fokusiranu pažnju).

Mape raspodele spektralne snage pokazuju promene spektralne snage teta, alfa i beta ritma tokom stanja mirova i tri nivoa memorijskog opterećenja tokom retencije nereči. Vrednosti spektralne snage su prvo ispitane MANOVA testom sa faktorima *ispitanik* (50), *situacija* (stanje mirovanja, MO 1, MO 2, MO 3), *frekventni opseg* (teta, alfa, beta) i *elektroda* (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz). Rezultati su pokazali statistički značajan efekat situacije: $F(2, 1003) = 18.348, p < 0.01$, frekventnog opsega $F(2, 1003) = 8.357, p < 0.03$ i elektrode $F(18, 103) = 7.968, p < 0.03$. Statistički značajne interakcije bile su između situacije, frekventnog opsega i elektrode: $F(2, 1003) = 10.819, p < 0.02$. Nisu utvrđene statistički značajne razlike između ispitanika.

Za teta frekventni opseg utvrđen je uticaj memorijskog opterećenja na vrednosti spektralne snage EEG signala snimljenog elektrodama - Fz: $F(2, 1001) = 12.168, p < 0.02$; O1: $F(2, 1001) = 8.287, p < 0.05$. Međutim, post hoc t test nije pokazao uslovljenost porasta spektralne snage teta ritma memorijskim opterećenjem za signale snimljene navedenim elektrodama (Fz i O1).

Za alfa frekventni opseg, ANOVA testom je utvrđen uticaj memorijskog opterećenja na spektralnu snagu EEG signala snimljenog elektrodama T5: $F(2, 1001) = 28.159, p < 0.01$; Fp2: $F(2, 1001) = 9.574, p < 0.05$; P3: $F(2, 1001) = 18.364, p < 0.01$; Pz: $F(2, 1001) = 17.327, p < 0.02$. T test je pokazao da EEG signal snimljen nad središnjim parijetalnim regionom Pz kao i levim posteriornim temporalnim regionom T5 ispoljava statistički značajan porast spektralne snage alfa ritma sa povećanjem memorijskog opterećenja. Nije utvrđen isti trend za EEG signale snimljene drugim elektrodama.

Za beta frekventni opseg, ANOVA testom je utvrđen uticaj memorijskog opterećenja na EEG signal snimljen elektrodama T3: $F(2, 1001) = 28.126, p < 0.01$, T4: $F(2, 1001) = 14.255, p < 0.01$, Fp1: $F(2, 1001) = 11.308, p < 0.01$; Fp2: $F(2, 1001) = 14.344, p < 0.05$. T test je pokazao

da EEG signal snimljen nad središnjim frontalnim regionom Fz ispoljava porast spektralne snage beta ritma sa povećanjem memorijskog opterećenja. Sličan trend dobijen je i za EEG signal snimljen nad levim temporalnim regionom T3 ali samo tokom memorijskog opterećenja 1 i memorijskog opterećenja 2.

4.6. REZULTATI ANALIZE KOHERENCE

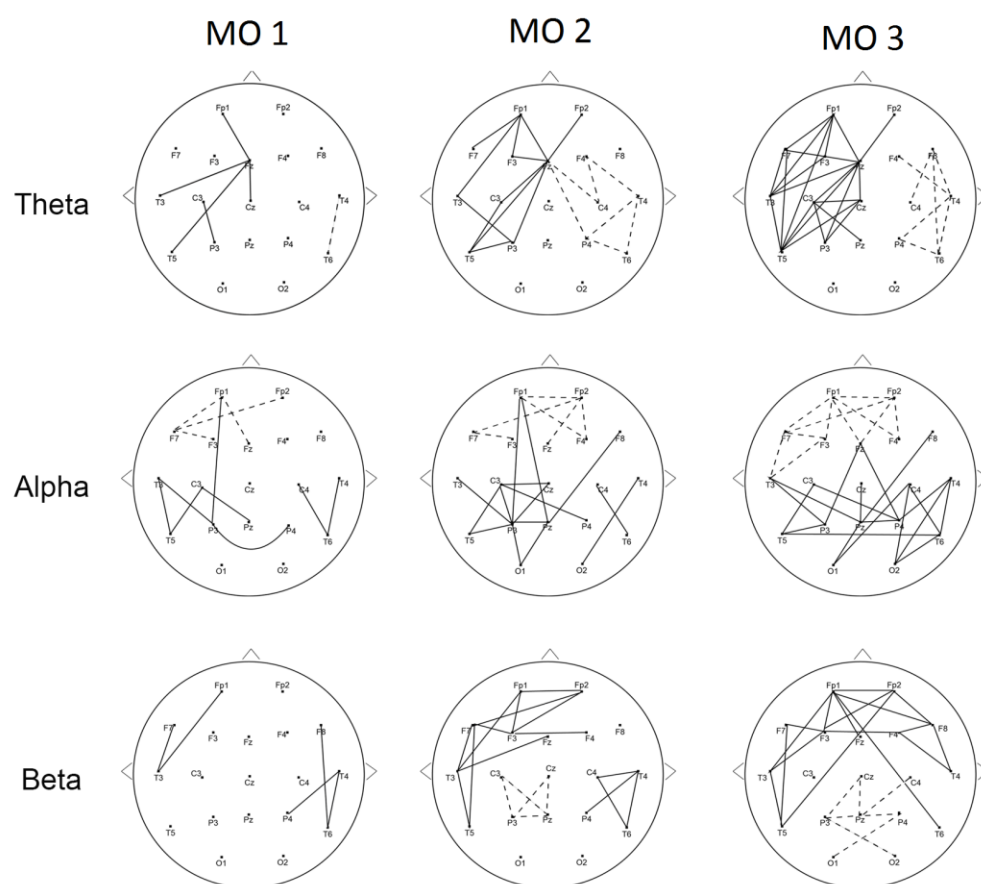
Za teta ritam tokom memorijskog opterećenja 1 statistički značajno povećanje broja koherentnih veza utvrđeno je između 5 parova elektroda dok je smanjenje koherence utvrđeno između 1 para elektroda (Slika 23). Najveći broj koherentnih veza (povećanje koherence) ostvario je frontalni središnji region Fz (4 konekcije). Smanjenje koherence registrovano je između desnih temporalnih regiona T4-T6. Tokom memorijskog opterećenja 2, statistički značajno povećanje koherence utvrđeno je između 12 parova elektroda a pad između 7. I dalje najveći broj konekcija ostvaruje Fz region (6). Pad koherence je registrovan u desnoj hemisferi. Tokom memorijskog opterećenja 3 statistički značajno povećanje koherence utvrđeno je između 23 para elektroda a pad između 7 ponovo u desnoj hemisferi.

Za alfa ritam, tokom memorijskog opterećenja 1 statistički značajno povećanje broja koherentnih veza utvrđeno je između 8 parova elektroda dok je smanjenje koherence utvrđeno između 4 para elektroda. Tokom memorijskog opterećenja 2 povećava se koherenca u posteriornim moždanim regionima a pad se registruje u frontalnim regionima (slično memorijskom opterećenju 1). Tokom memorijskog opterećenja 3 povećanje koherence je registrovano između 20 parova elektroda a pad između 11. I tokom MO 3 nastavlja se trend povećanja posteriorne i pada frontalne koherence alfa ritma.

Za beta ritam, tokom memorijskog opterećenja 1 statistički značajno povećanje broja koherentnih veza utvrđeno je između 8 parova elektroda. Povećanje koherence je u fronto-temporalnim regionima obe hemisfere. Smanjenje koherence nije registrovano tokom memorijskog opterećenja 1. Tokom memorijskog opterećenja 2 statistički značajno povećanje broja koherentnih veza utvrđeno je između 15 parova elektroda dok je smanjenje koherence utvrđeno između 5 parova elektroda. Povećanje koherence je u oba temporalna regiona sa

maksimumom u T3. Smanjenje koherence je u centro-parijetalnim regionima leve hemisfere ka središnjim regionima Cz i Pz.

Tokom memorijskog opterećenja 3 statistički značajno povećanje broja koherentnih veza utvrđeno je između EEG signala snimljenih na osamnaest parova elektroda dok je utvrđeno smanjenje koherence EEG signala snimljenog sa šest parova elektroda. Povećanje koherence utvrđeno je za EEG signale snimljene nad frontalnim i fronto-temporalnim regionima obe hemisfere. Kao i tokom memorijskog opterećenja 2, registrovano je smanjenje koherence EEG signala snimljenog nad centralnim, parijetalnim i okcipitalnim regionima.



Slika 23. Promene koherence računate za teta, alfa i beta frekventni opseg EEG signala snimljenog tokom zadatka kratkoročne auditivne memorije za reči.

Da zaključimo, povećanje koherenca računate za teta opseg je prisutno u EEG signalima snimljenim nad prefrontalnim (Fp1), frontalnim središnjim (Fz) i temporalnim (T3) regionom

leve hemisfere. Smanjenje koherence računate za teta opseg je prisutno u EEG signalima snimljenim nad temporalnim (T4, T6), centralnim (C4) i parijetalnim (P4) regionom u desnoj hemisferi.

Koherenca alfa ritma se uniformno prostire u sva tri memorijska opterećenja – posteriorno (centro-parijeto-okcipitalno) se povećava broj koherentnih veza dok se anteriorno (prefrontalno, frontalno) smanjuje broj koherentnih konekcija.

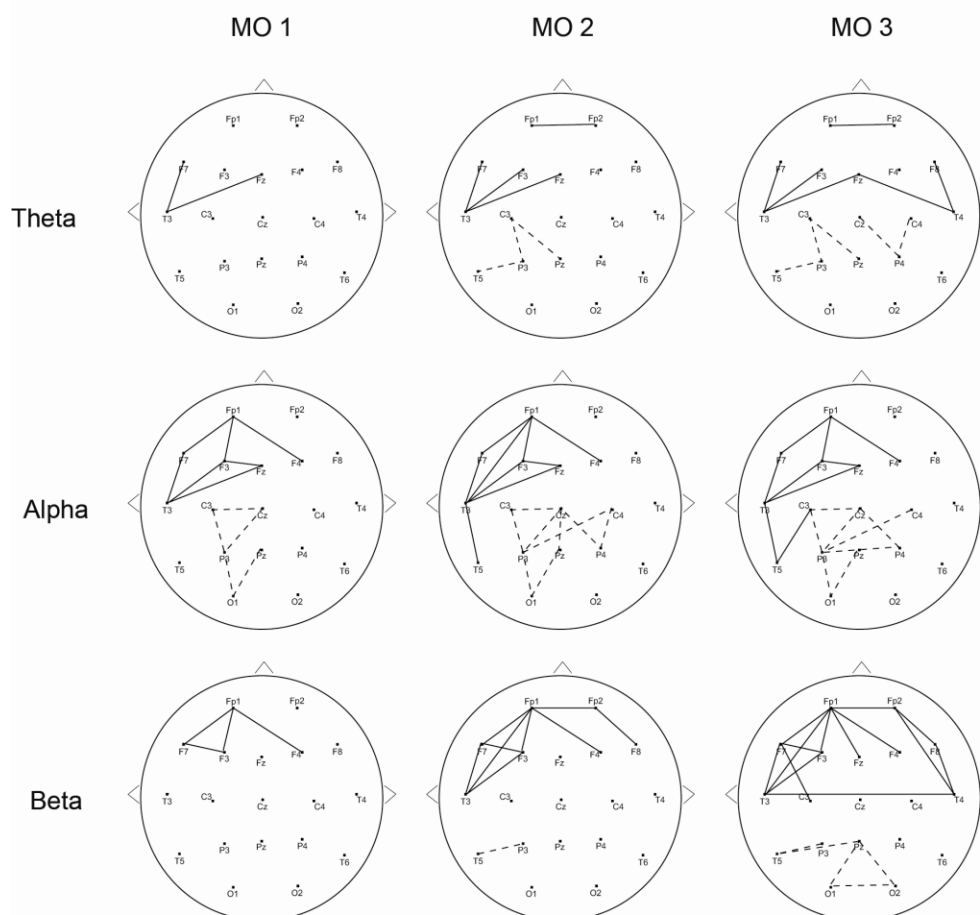
Koherenca računata za beta opseg se prostire među prefrontalnim, frontalnim i temporalnim regionima obe hemisfere sa padom broja koherentnih konekcija u centralnim i parijetalnim regionima. EEG signali za koje je izračunat porast koherence, snimljeni su nad temporalnim regionom leve hemisfere (T3) i središnjim frontalnim regionom (Fz) (posmatrano ukupno za sva tri memorijska opterećenja).

Na Slici 24. prikazana je promena koherence računate za teta, alfa i beta opseg EEG-a tokom zadatka formiranja kratkoročne auditivne memorije za nereči. Za teta ritam tokom memorijskog opterećenja 1 statistički značajno povećanje broja koherentnih veza utvrđeno je između dva para elektroda dok smanjenje koherence nije utvrđeno. Tokom memorijskog opterećenja 2, statistički značajno povećanje koherence utvrđeno je između četiri para elektroda a pad između tri. Najveći broj konekcija ostvaruje T3 region (3). Pad koherence je registrovan u levim centro-parijetalnim regionima. Tokom memorijskog opterećenja 3 statistički značajno povećanje koherence utvrđeno je između šest parova elektroda a pad između pet. Za memorijsko opterećenje 2 karakteristična je simetrična aktivacija koherentnih konekcija između prefrontalnih i temporalnih regiona i leve i desne hemisfere.

Za alfa ritam, tokom memorijskog opterećenja 1 statistički značajno povećanje broja koherentnih veza utvrđeno je između sedam parova elektroda dok je smanjenje koherence utvrđeno između 5 parova elektroda. Tokom memorijskog opterećenja 2 povećava se koherenca u anteriornim prefrontalnim i motornim regionima leve hemisfere zajedno sa porastom koherentnih veza sa temporalnim regionima, dok se pad koherence registruje u parijetalnim i centro-temporalnim regionima. Tokom memorijskog opterećenja 3 povećanje koherence je registrovano između devet parova elektroda a pad između osam. I tokom memorijskog opterećenja 3 nastavlja se trend povećanja anteriorne i pada posteriorne koherence alfa ritma. Koherenca računata za alfa ritam povećava se u EEG signalu snimljenim nad anteriornim

regijama tokom formiranja kratkoročne memorije za neredi za sva tri nivoa memorijskog opterećenja.

Za beta opseg, tokom memorijskog opterećenja 1 statistički značajno povećanje broja koherentnih veza utvrđeno je između četiri para elektroda. Povećanje koherence je u prefronto-frontalnim regionima leve hemisfere. Smanjenje koherence nije registrovano tokom memorijskog opterećenja 1. Tokom memorijskog opterećenja 2 statistički značajno povećanje broja koherentnih veza utvrđeno je između devet parova elektroda dok je smanjenje koherence utvrđeno između samo jednog para elektroda. Utvrđeno je povećanje koherence EEG signala snimljenih u levom prefronto-frontalnom (Fp1) i levom temporalnom regionu (T3). Utvrđeno je smanjenje koherence EEG signala snimljenog nad centro-parijetalnim regionima tokom formiranja kratkoročne memorije za neredi pri memorijskom opterećenju 2.



Slika 24. Promene koherence računate za teta, alfa i beta frekventni opseg EEG signala snimljenog tokom zadatka kratkoročne auditivne memorije za neredi.

Tokom memorijskog opterećenja 3 statistički značajno povećanje broja koherentnih veza utvrđeno je između četrnaest parova elektroda dok je smanjenje koherence utvrđeno između šest parova elektroda. Utvrđeno je povećanje koherence EEG signala snimljenog nad frontalnim i fronto-temporalnim regionima obe hemisfere. Takođe, utvrđena je pojava koherence EEG signala snimljenog nad obe temporalne primarne auditivne regije T3 i T4. Kao i tokom memorijskog opterećenja 2, utvrđeno je smanjenje koherence EEG signala registrovanog nad centralnim, parijetalnim i okcipitalnim regionima.

4.7. REZULTATI ANALIZE LOKALIZACIJE IZVORA EEG SIGNALA

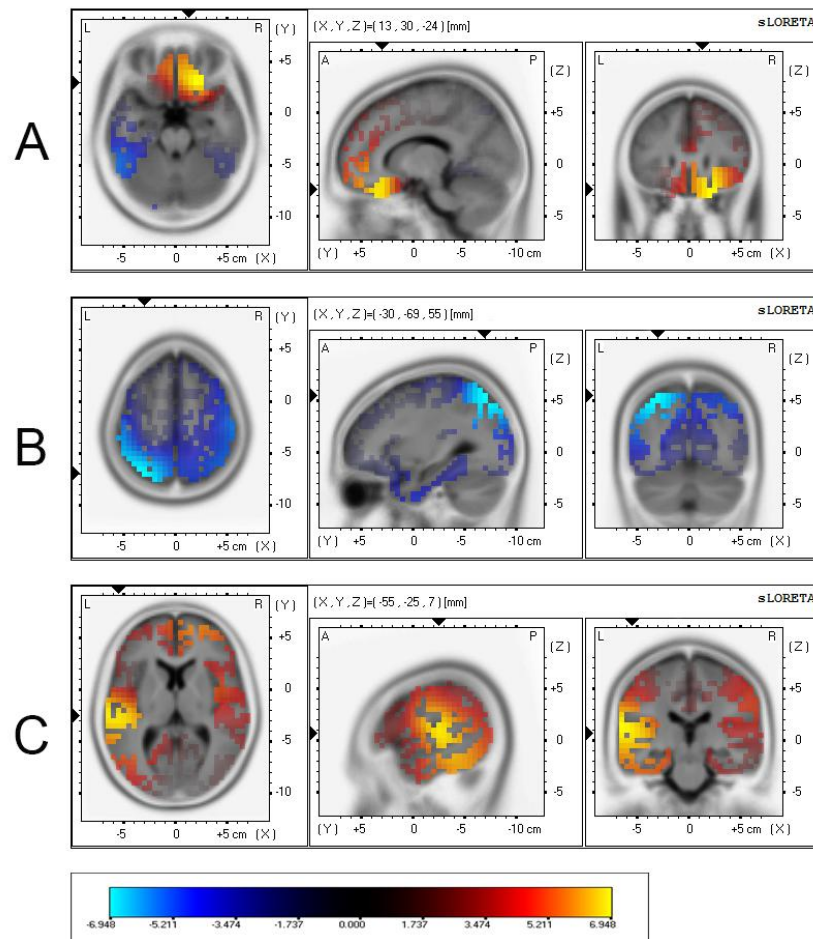
S obzirom da nam je na raspolaganju bio devetnaestokanalni EEG uređaj, rezultate ove analize treba uzeti sa rezervom, jer prostorna rezolucija ne može obezbediti precizno utvrđivanje izvora EEG signala.

Primenom sLORETA softvera za lokalizaciju izvora EEG signala za teta ritam (Slika 25 – A) delimično su potvrđeni prethodni nalazi kada su u pitanju reči.

Za frekventni opseg teta ritma ustanovljeno je povećanje aktivnosti ($p < 0.01$) sa povećanjem memorijskog opterećenja ali bez potpunog skaliranja između tri nivoa memorijskog opterećenja. Statistička značajnost je utvrđena samo između memorijskog opterećenja 3 i memorijskog opterećenja 1 u smislu povećanja aktivnosti teta ritma u Fz regiji (koordinate MNI: $X = 13$, $Y = 30$, $Z = -24$) (čime je potvrđeno da su promene registrovane elektrodom iznad Fz regije nastale kao rezultat približno istog područja ispod skalpa, sa malim odstupanjima). Takođe, utvrđen je pad aktivnosti teta ritma u superiornom temporalnom girusu (Gyrus temporalis superior) ali bez jasne statističke razlike ($p = 0.06$).

Za alfa ritam (Slika 25 – B) uočeno je smanjenje aktivnost tokom memorijskog opterećenja 3 u odnosu na MO 1 u gornjem parijetalnom region (Brodmanova area: BA 7, koordinate MNI: $X = -30$, $Y = -69$, $Z = 55$). Za beta ritam (Slika 25 – C) utvrđen je porast aktivnosti ($p < 0.01$) gornjeg temporalnog girusa (BA 41, koordinate MNI: $X = -55$, $Y = -25$, $Z = 7$). Nisu uočene razlike u aktivnosti između memorijskog opterećenja 2 i memorijskog opterećenja 1 kao ni između memorijskog opterećenja 3 i memorijskog opterećenja 2.

Nisu utvrđene statistički značajne razlike između različitih memorijskih opterećenja kada su nereči u pitanju.

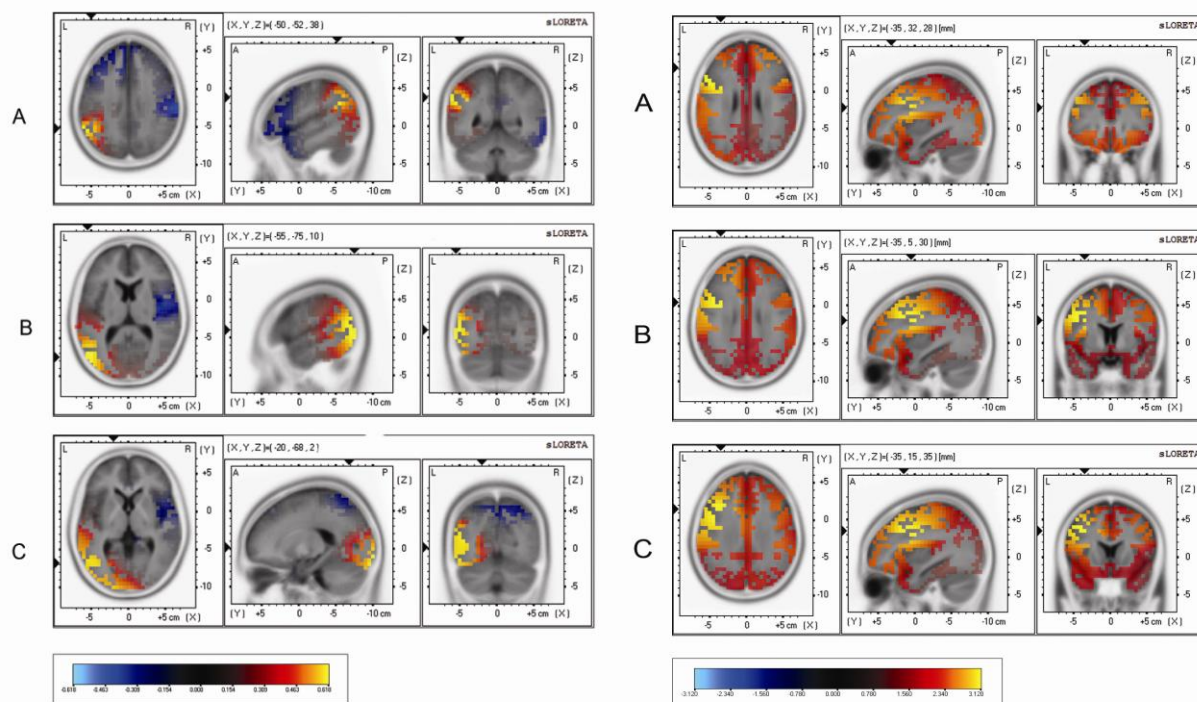


Slika 25. Lokalizacija izvora EEG signala (sLORETA) tokom perioda retencije reči. Razlika između memorijskog opterećenja 3 i memorijskog opterećenja 1 prikazana je za teta (A), alfa (B) i beta (C) frekventni opseg. Prikazane su t vrednosti na standardnom MRI modelu prema datom rasponu (hladne boje predstavljaju statistički značajno smanjenje aktivnosti a tople povećanje); prikazani su horizontalni, sagitalni i koronalni preseki (sa leva na desno).

Poređenjem perioda retencije reči sa stanjem mirovanja utvrđen je porast aktivnosti u posteriornim regijama za sva tri nivoa opterećenja memorije (Slika 26 – levo). Za frekventni opseg teta ritma ustanovljeno je povećanje aktivnosti ($p < 0.01$) tokom perioda retencije u zadnjem temporalnom girusu i (koordinate MNI: $X = -50$, $Y = -52$, $Z = 38$) i parijeto-

okcipitalnoj regiji. Sa povećanjem stepena opterećenja memorije dolazi do povećanja prostorne prezentacije aktivnosti teta frekventnog opsega koji se širi ka okcipitalnom režnju.

Poređenjem perioda retencije nereči sa stanjem mirovanja utvrđen je porast aktivnosti u anteriornim regijama za sva tri nivoa memorijskog opterećenja (Slika 26 – desno). Za frekventni opseg teta ritma ustanovljeno je povećanje aktivnosti ($p < 0.01$) tokom perioda retencije u levoj dorzolateralnoj prefrontalnoj regiji (koordinate MNI: $X = -35$, $Y = 32$, $Z = 28$) i gornjem temporalnom girusu (koordinate MNI: $X = -35$, $Y = 15$, $Z = 35$).



Slika 26. Lokalizacija izvora EEG signala (sLORETA) tokom perioda retencije reči (levo) i nereči (desno). Razlika između stanja mirovanja i sva tri nivoa memorijskog opterećenja prikazana je za teta ritam: Stanje mirovanja – MO 1 (A), Stanje mirovanja – MO 2 (B) i Stanje mirovanja – MO 3 (C). Prikazane su t vrednosti na standardnom MRI modelu prema datom rasponu (hladne boje predstavljaju statistički značajno smanjenje aktivnosti a tople povećanje); prikazani su horizontalni, sagitalni i koronalni preseki (sa leva na desno).

5. DISKUSIJA

5.1. RAZLIKA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE ZA REČI I NEREČI

Dobijeni rezultati pokazali su statistički značajne razlike u postignućima na tri nivoa memorijskog opterećenja tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči. Najbolje postignuće dobijeno je na memorijskom opterećenju 1 sa statistički značajnim padom postignuća sa povećanjem memorijskog opterećenja i kod reči i nereči. Ovakav nalaz je u saglasnosti sa prethodnim studijama koje su ispitivale opseg kratkoročne memorije generalno (vizuelna, auditivna) (Hulme et al., 1991; Freedman i Martin, 2001). Takođe, dobijene su statistički značajne razlike između reči i nereči na sva tri nivoa memorijskog opterećenja. Ispitanici su imali više tačno rešenih zadataka kada su u pitanju reči u odnosu na nereči na sva tri nivoa memorijskog opterećenja. U literaturi se navodi da je najprecizniji metodološki okvir za procenu kratkoročne memorije upravo komparacija semantički „punih“ stimulusa - reči (stimulusi sa značenjem) i semantički „praznih“ stimulusa - nereči (stimulusi bez značenja tj. bez semantičke podrške) (Stokic et al., 2013; Nosofsky et al., 2011, Majerus et al., 2004; Saint-Aubin i Poirier, 2000). Mogući uzrok utvrđene razlike u kapacitetu kratkoročne auditivne memorije za reči u odnosu na nereči je prednost koju reči imaju usled veze sa dugoročnom memorijom. Nereči se zadržavaju u kratkoročnoj memoriji putem fonološko-artikulacionog mehanizma koji omogućuje konstantno ponavljanje fonološkog obrasca (eng. „*phonological rehearsal*“ – fonološko ponavljanje) (Hulme et al., 1997; 1991). Slično objašnjenje nudi i model kratkoročne memorije Bedlija i Hiča (1974). U ovom modelu kratkoročna verbalna memorija zasniva se na aktivaciji artikulacione petlje (eng. „*articulation loop*“ – artikulaciona petlja). Artikulaciona petlja podrazumeva dva procesa: prepoznavanje fonemskog sklopa (glasovi u određenoj reči/nereči) i prepoznavanje značenja tj. semantičke pozadine (samo za reči). Fonemski sklop je prema ovom modelu nezavisan od prethodnog iskustva i nema svoju reprezentaciju u dugoročnoj memoriji. Time je postavljen jedan od prvih teorijskih okvira o aktivaciji dva različita memorijska sistema u formiranju kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči. Kasnije modifikacije ovog modela bez promene suštine dali su Burgs i Hič (1992; 1999).

Rezultati naše studije podržavaju navedene teorijske postavke. Generalno, sadržaj koji je već prethodno uskladišten u sistemu dugoročne memorije (reči) zahteva kraće vreme potrebno da mu se pristupi u odnosu na sadržaj koji je prvi put percipiran (nereči) i koji zahteva konstantnu aktivaciju artikulacione petlje (Baddeley et al., 1998). Ove pretpostavke međutim, nisu potvrđene analizom vremena reakcije (vreme potrebno da ispitanik odgovori na test-stimulus). U našoj studiji pokazano je da se vreme reaktivnosti statistički ne razlikuje za reči u odnosu na nereči na sva tri nivoa memorijskog opterećenja. Vreme reaktivnosti je u pozitivnoj korelaciji jedino sa stepenom opterećenja kratkoročne memorije – što je opterećenje veće to je vreme reaktivnosti veće. Slični rezultati dobijeni su i u prehodnim studijama (Rubin et al., 1976; Mills, 1980; Luce, 1986; Bertram et al., 2000; Yap i Balota, 2009).

Dobijeni rezultati bihevioralne analize nameću nekoliko pitanja. Prvo, da li se upotrebom reči u testovima kratkoročne memorije zaista ispituje kratkoročna memorija ili interakcija kratkoročne sa dugoročnom memorijom? Drugo, koje komponente trenutno postojećih modela memorije su zadužene za skladištenje reči i nereči? I treće, da li postoje različiti neuralni mehanizmi koji su u osnovi kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči?

Model kratkoročne memorije koji je dao Glaspul (1995) objašnjava da nereči aktiviraju samo fonološku reprezentaciju i nezavisne su od leksičko-semantičkog sistema. Suprotno nerečima, reči aktiviraju i fonološku reprezentaciju i leksičko-semantički sistem. Ovaj model dao je prve smernice u formulaciji hipoteze o aktivaciji anteriornih prefronto-frontalnih motornih regiona korteksa uz istovremenu aktivaciju auditivnih temporalnih regija tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči. Suprotno tome, tokom formiranja kratkotrajne auditivne memorije za reči dolazi do aktivacije posteriornih centro-parijetalnih regiona u kojima je smeštena njihova leksičko semantička reprezentacija. Rezultati analize promena kompleksnosti EEG signala primenom nelinearnih mera i analiza spektralne snage i koherence potvrdili su prethodno opisan teorijski model.

5.2. PROMENE FRAKTALNE DIMENZIJE EEG-a TOKOM FORMIRANJA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE ZA REČI I NEREČI

Rezultati fraktalne analize predstavljaju prvu kvantifikaciju promena kompleksnosti EEG signala u procesu formiranja kratkoročne auditivne memorije kod ljudi. Pokazano je da kompleksnost EEG signala snimljenog nad temporalnim regijama (T3 i T4) i parijetalnom regijom (Pz) raste tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči usled povećanja stepena memorijskog opterećenja a opada nad srednjom frontalnom regijom (Fz). Tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za nereči, kompleksnost EEG signala snimljenog nad prefrontalnom regijom (Fp1), frontalnom regijom (F3), fronto-temporalnom regijom (F7) i temporalnom regijom (T3) raste sa povećanjem stepena memorijskog opterećenja a opada nad srednjom frontalnom regijom (Fz) i srednjom centralnom regijom (Cz). Utvrđen je porast kompleksnosti EEG signala snimljenog nad temporalnim (bilateralno) i parijetalnim regijama tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči. Za nereči registrovan je pad kompleksnosti EEG signala snimljenog nad levim prefrontalnim, frontalnim i temporalnim regijama. Porast kompleksnosti je uslovljen porastom stepena opterećenja kratkoročne memorije. U trenutno dostupnoj literaturi nema istih podataka i ova studija je prva koja je kvantifikovala promenu kompleksnosti EEG signala u procesu formiranja kratkoročne auditivne memorije kod ljudi primenom fraktalne analize.

Prve teorijske pretpostavke o tome da se primenom nelinearnih metoda može analizirati promena EEG signala tokom aktivacije kognitivnih procesa dali su Bablojanc i saradnici (1985). U ovoj studiji, utvrđeno je da se primenom korelacione dimenzije mogu kvantifikovati promene kompleksnosti EEG signala u različitim fazama spavanja.

Kvantifikacija promene kompleksnosti EEG signala pod uticajem stepena opterećenja kratkoročne memorije prvi put je ispitivana u studiji Gregsona i saradnika (1992). Primenom korelacione dimenzije ispitivana je promena kompleksnosti EEG signala snimljenog tokom izvršenja zadataka kratkoročne vizuelne memorije pod uticajem povećanja memorijskog opterećenja. Dobijeni rezultati ukazali su na smanjenje kompleksnosti EEG signala pod uticajem zadatka kratkoročne vizuelne memorije. Ovom studijom po prvi put je potvrđena veza između promene kompleksnosti EEG signala sa postignućem na kognitivnim testovima. Iako je u

navedenoj studiji sama metodologija bila nedovoljno konzistentna u izboru ispitanika i nejasna u pogledu izbora EEG segmenata uzetih za analizu, ona ipak predstavlja pionirski rad na ovom polju.

Samer (1996) je ispitivao uticaj opterećenja kratkoročne memorije na promene korelacione dimenzije EEG signala. U ovoj studiji ispitivana je vizuelna kratkoročna memorija. Utvrđen je uticaj opterećenja kratkoročne vizuelne memorije na promenu korelacione dimenzije – sa porastom memorijskog opterećenja korelaciona dimenzija EEG signala registrovanog nad frontalnim i temporalnim korteksom je opadala (ali ne kod svih ispitanika i bez jasne gradacije promena).

Rezultati navedenih prvih studija iz ove oblasti su delimično u suprotnosti sa rezultatima naše studije. Međutim, treba imati u vidu metodološka ograničenja koja su navedene studije imale. Prvenstveno se kritika odnosi na nejasno definisan opseg memorijskog opterećenja, izraženu varijabilnost unutar eksperimentalnog uzorka bez navođenja promena kompleksnosti EEG signala snimljenog u drugim regijama.

Indirektna potvrda naših rezultata može se naći u radu Gitera i Černijeckog (1995) i Liua i saradnika (2005) koji su analizirali kompleksnost elektromiogramskog signala (EMG) tokom promene intenziteta voljne kontrakcije mišića primenom fraktalne analize. Obe studije su ispitivale promene kompleksnosti EMG-a pod uticajem povećanja intenziteta mišićne kontrakcije. Treba, međutim, napomenuti na su navedene studije ispitivale promene kompleksnosti elektromiograma koji je u poređenju sa elektroencefalogramom značajno jednostavniji signal. Utvrđeno je da postoji linearno povećanje fraktalne dimenzije EMG-a sa povećanjem intenziteta mišićne kontrakcije. Uočena linearnost bila je ograničena intenzitetom mišićne kontrakcije. Povećanje fraktalne dimenzije EMG signala registrovano je do trenutka kada je intenzitet dostigao 70% maksimuma voljne kontrakcije. Zaključak ovih studija bio je da verovatno dolazi do povećanja broja aktiviranih motornih jedinica u mišiću sa povećanjem intenziteta mišićne kontrakcije.

Majgal i saradnici (2009) su primenili entropiju uzorka i korelacionu dimenziju kao mere promene kompleksnosti površinskog elektromiograma kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i ustanovili da se primenom nelinearnih mera mogu razlikovati pacijenti sa Parkinsonovom

bolešću od zdravih kontrolnih ispitanika sa sigurnošću od 85%. Ova studija je istakla značaj paralelne primene više nelinearnih metoda.

Samer (1996; 1999) ističe da do prestanka promene kompleksnosti EEG signala dolazi kada zadatak kratkoročne memorije dostigne sedam stimulusa i već na tom nivou memorijskog opterećenja primenom korelacione dimenzije ne registruje se promena kompleksnosti EEG signala. Upoređenjem dobijenih rezultata Gitera i Černijeckog sa rezultatima ove studije može se pretpostaviti da postoje određena inherentna ograničenja sistema, bilo da se radi o mišiću koji se samo do određene granice može aktivirati voljnom kontrakcijom ili o sistemu kratkoročne memorije koji ima svoj kapacitet. Ovakav rezultat objašnjen je potencijalnim platoom tj. zasićenjem kapaciteta kratkoročne memorije. Međutim, u našoj studiji, vrednost FD EEG signala nastavlja da raste/opada i tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije i za reči i nereči pri memorijskom opterećenju 3 (sedam stimulusa u nizu).

U našoj studiji utvrđen je linearan porast vrednosti fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog nad temporalnim regijama (T3 i T4) i parijetalnom središnjom regijom (Pz) dok je pad vrednosti FD registrovan nad središnjom frontalnom regijom (Fz) tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije sa tri nivoa memorijskog opterećenja za reči.

U poređenju sa vrednošću fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog tokom stanja mirovanja, tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije dolazi do statistički značajne promene kompleksnosti EEG signala snimljenog sa elektroda Fp1, Fp2, C3, P3, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz i Pz (Tabela 2) za reči i Fp1, Fp2, F3, C3, P3, F7, T3, Fz, Cz i Pz (Tabela 3) za nereči. Drugim rečima, vrednost fraktalne dimenzije EEG signala opada ili raste pod uticajem procesa formiranja kratkoročne memorije (utvrđena statistički značajna razlika u vrednosti fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog tokom sva tri memorijska opterećenja pojedinačno u poređenju sa stanjem mirovanja i za reči i nereči).

Ovakav nalaz može ukazivati na ulogu velikog broja kortikalnih regija u procesu formiranja kratkoročne memorije i predstavlja delimično potvrdu hipoteze Buzakija i saradnika (2002; 2005) o tome da je mozak u celini zadužen za bilo koji kognitivni proces u anatomskom/lokalizacionističkom smislu. Drugim rečima, aktivnost određenih moždanih regija ne može biti dovoljan uslov za adekvatno formiranje kratkoročne memorije. Mehanizam

formiranja kratkoročne memorije, u tom slučaju, treba ispitivati na nivou dinamičke povezanosti moždanih regija.

Naša studija delimično potvrđuje ovakav pristup. Međutim, ipak su izolovane određene kortikalne regije koje su direktno bile povezane sa procesom formiranja kratkoročne auditivne memorije – T3, T4, Pz i Fz za reči i T3, F3, F7, Fz i Cz za nereči, jer je utvrđen uticaj stepena memorijskog opterećenja na promenu vrednosti fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog nad tim regijama. S obzirom da je tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči utvrđena identična promena kompleksnosti EEG signala snimljenog nad levim temporalnim regionom T3 (porast vrednosti fraktalne dimenzije EEG signala sa porastom stepena memorijskog opterećenja), može se pretpostaviti da je analizom kompleksnosti detektovano uključanje nove komponente u signalu. Znajući ulogu hipokampusa u procesu formiranja memorije, njegove konekcije sa temporalnim režnjem kao i činjenicu da je EEG kompleksan kompozitni signal, ova pretpostavka može biti osnovana ali zahteva daleko složeniju, istovremenu primenu EEG-a i neke od neuroimaging tehnika, što izlazi iz okvira naše studije.

Jedno od osnovnih pitanja jeste značenje smera promene kompleksnosti. Šta, u stvari, znači povećanje kompleksnosti a šta smanjenje?

Naša pretpostavka je bila da porast kompleksnosti EEG signala odražava uvođenje nove komponente u signal. Potencijalna nova komponenta može biti električna aktivnost nove neuralne mreže ili grupe neurona koja se sumirala sa ostalim komponentama koje vidimo u okviru snimljenog EEG-a tokom procesa formiranja kratkoročne auditivne memorije. Međutim, i dalje u literaturi ne postoji usaglašen stav o značenju smera promene kompleksnosti – povećanje ili smanjenje kompleksnosti se i dalje dobijaju u različitim studijama koje su ispitivale slične procese. Međutim, treba naglasiti da je većina studija bila skoncentrisana na ispitivanje patoloških stanja i procesa. Takođe, treba naglasiti da je smer promena fraktalne dimenzije EEG signala tokom izvršenja kognitivnih zadataka i dalje nejasan i nedovoljno objašnjen u trenutno dostupnoj literaturi. Indirektna objašnjenja potencijalnog mehanizma mogu se naći u studijama koje su ispitivale promene kompleksnosti EEG signala snimljenog u patološkim stanjima i procesima (Goldberger et al., 2002; Lipsitz, 2002; Henderson et al. 2006). U ovim studijama navodi se smanjenje kompleksnosti sa starenjem ili pojavom neurodegenerativnih bolesti. Tako,

gubitak neurona kod Alchajmerove bolesti dovodi do smanjenja kompleksnosti (pad FD) EEG signala i da kvantifikovanje smanjenja kompleksnosti može biti dopunska mera dijagnostici ovog oboljenja (Henderson et al., 2006). Sličan rezultat dobijen je u studiji koja je ispitala promene fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog kod pacijenata sa shizofrenijom (Raghavendra et al., 2009). Rezultati ove studije ukazuju na bilateralnu frontalnu redukciju fraktalne dimenzije EEG signala u odnosu na kontrolnu grupu. Ova istraživanja vode ka hipotezi da je pad fraktalne dimenzije EEG signala uslovljen gubitkom kompleksnosti moždanih struktura (gubitkom neurona i njihovih međusobnih konekcija) pa posledično i manje složenim električnim signalom koji reprezentuje aktivnost cele te grupe neurona. Suprotno tome, studije koje su ispitala promene fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog kod osoba sa autizmom došle su do zaključka da je vrednost fraktalne dimenzije veća u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika i da je stepen međupovezanosti prostorno bliskih regija značajno veća a udaljenih manja (Ahmadlou et al., 2010; Courchesne i Pierce, 2005). Ovakav rezultat je značajno uticao na dalji tok istraživanja EEG korelata moždane aktivnosti kod osoba sa autizmom.

U našoj studiji skoncentrisali smo se na analizu EEG signala snimljenog u toku perioda retencije za one zadatke koji su tačno rešeni. U svetlu prethodno opisanih promena kompleksnosti EEG signala, može se zaključiti da smanjenje kompleksnosti tokom kognitivnog procesa predstavlja rezultat organizovanijeg (sinhronizovanijeg) ponašanja određenih kortikalnih regija (smanjenje haotičnosti i desinhronizovanosti). Ovakav pristup tumačenju dobijenog pada fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog u regiji Fz i tokom formiranja kratkoročne memorije za reči i za nereči ima svoje potkrepljenje u poređenju sa dobijenim vrednostima spektralne analize koja je pokazala porast spektralne snage teta frekventnog opsega EEG signala snimljenog nad ovom regijom sa porastom stepena opterećenja kratkoročne memorije. Porast spektralne snage ukazuje na povećanje sinhronizacije aktivnosti neurona u toj regiji. Suprotno tome, očekivano je da porast kompleksnosti EEG signala bude praćen padom vrednosti spektralne snage i u drugim regijama. Međutim, rezultati naših eksperimenata nisu potvrdili ovu pretpostavku. Ovo se posebno odnosi na promene fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog nad temporalnim regijama T3 i T4 kod formiranja memorije za reči i nad temporalnom regijom T3 kod nereči. Za EEG signal snimljen nad navedenim regijama utvrđen je porast vrednosti fraktalne dimenzije sa porastom stepena memorijskog opterećenja. Za EEG signal snimljen u

istim regijama dolazi do povećanja spektralne snage beta i pada spektralne snage teta frekventnog opsega. S obzirom na konekcije koje ostvaruje temporalni region sa subkortikalnim strukturama limbičkog sistema i naročito hipokampusom (Haneef et al., 2014) možemo pretpostaviti da dolazi do potencijalnih aktivacija navedenih struktura čiji je uticaj na formiranje kratkoročne memorije detaljno opisan u brojnim studijama (White et al., 2012; Axmacher et al., 2010; Babiloni et al., 2008; Jonides et al., 2008). U odnosu na spektralne metode analize EEG signala fraktalna analiza EEG signala može da detektuje veoma male promene u signalu. Takođe, fraktalna analiza ima i kvantitativnu vrednost jer je pokazano da može utvrditi promenu stepena opterećenja memorijskog sistema.

Međutim, ukoliko posmatramo formiranje kratkoročne memorije kao rezultat aktivnosti brojnih neuralnih mreža sa paralelnim procesiranjem informacija, onda računanje kompleksnosti EEG signala dobija primarnu ulogu u utvrđivanju promena aktivnosti određenih kortikalnih regija. Aktivacija novih interkonekcija neurona i povećanje kompleksnosti mreže, koja je u osnovi formiranja kratkoročne memorije, usled povećanja stepena memorijskog opterećenja, navodi na zaključak da povećanje mentalnog napora uslovljava povećanje kompleksnosti u aktiviranim regijama. Potvrda ovog zaključka dobijena je komparacijom rezultata fraktalne analize i koherence. Naime, porast kompleksnosti EEG signala snimljenog nad regijama T3 i T4 dešava se istovremeno sa porastom broja koherentnih konekcija koje ove regije ostvaruju sa prefrontalnim, frontalnim i posteriornim regijama (centralne i parijetalne, Slika 23). Porast broja koherentnih konekcija ukazuje na usložnjavanje neuralne mreže koja leži u osnovi formiranja kratkoročne memorije.

Jedno od osnovnih pitanja jeste zašto je porast vrednosti fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog nad regijama T3 i T4 utvrđen istovremeno sa porastom spektralne snage beta frekventnog opsega i porastom broja koherentnih konekcija računatih za EEG teta i beta opseg? U našoj studiji korišćeni su auditivno prezentovani verbalni stimulusi (reči i nereči). Moguće je da je porast fraktalne dimenzije EEG signala nastao i usled aktivacije auditivnog sistema (T3 i T4 regije su zadužene za prijem auditivnih informacija). To znači da je analiza promena fraktalne dimenzije EEG signala detektovala produženu aktivaciju temporalnih regija. Međutim, prozorska fraktalna analiza, pokazala je da ne možemo govoriti samo o aktivaciji auditivnog sistema (slušanje) jer do maksimuma vrednosti fraktalne dimenzije EEG signala dolazi nakon

400 ms što odgovara indirektno N400 talasu evociranih potencijala. Ova pretpostavka će biti detaljno obrazložena u narednom poglavlju.

5.3. DINAMIKA PROMENA FRAKTALNE DIMENZIJE EEG-a U VREMENU TOKOM FORMIRANJA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE ZA REČI I NEREČI

Dinamika promena fraktalne dimenzije EEG signala u vremenu tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije nije ispitivana prethodno i ne postoje podaci u dostupnoj literaturi o ovom fenomenu. Naši rezultati pokazali su da postoji razlika u promeni fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog tokom procesa formiranja kratkoročne memorije između reči i nereči sa protokom vremena (period retencije u trajanju od 5s). Statistički značajne promene fraktalne dimenzije EEG signala utvrđene su samo tokom zadatka sa memorijskim opterećenjem 3 i za reči i nereči. Kod formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči dolazi do povećanja vrednosti fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog nad regijom T3 na početku perioda formiranja kratkoročne memorije sa maksimumom vrednosti između 600 ms i 800 ms. Kod EEG signala snimljenog tokom formiranja kratkoročne memorije za nereči postoji ciklična promena kompleksnosti sa više registrovanih maksimuma. Značajan podatak je da do prvog maksimuma vrednosti fraktalne dimenzije EEG signala tokom formiranja memorije za nereči dolazi ranije u odnosu na prvi maksimum kada su reči u pitanju i dešava se između 200 ms i 600 ms a najveća vrednost fraktalne dimenzije EEG signala registrovana je između 400 ms i 500 ms. Cikličnost u promenama fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog nad regijom F7 utvrđena je tokom perioda formiranja kratkoročne memorije za nereči (statistički značajan porast kompleksnosti u intervalima 200-600 ms, 1200-1400 ms, 2800-3200 ms i 4200-4600 ms). Slična promena fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog tokom perioda formiranja kratkoročne memorije za reči nije utvrđena.

Dobijeni rezultati delimično su potkrepljeni rezultatima studija koje su se bavile cikličnim promenama spektralne snage EEG teta i gama frekventnog opsega i evociranim potencijalima.

Studije koje su ispitivale elektrofiziološke korelate formiranja kratkoročne memorije pokazale su fluktuacije spektralne snage teta (4-7 Hz) i gama (> 40 Hz) frekventnog opsega

(Kahana, 2006; Nyhus i Curran, 2010). Moguće objašnjenje ovih promena je da one predstavljaju oscilatornu aktivnost koja posreduje u formiranju kratkoročne memorije putem fazne sinhronizacije (Axmacher et al., 2006; Jensen et al., 2007; Fell i Axmacher, 2011). Uprkos rezultatima dobijenim u eksperimentalnim ispitivanjima na ljudima (Weiss i Rappelsberger, 2000; Fell et al., 2001; Summerfield i Mangels, 2005), interpretacija posredovanja kratkoročne memorije putem fazne sinhronizacije je otežana iz dva razloga. Prvo, iako brojne studije pokazuju povećanje spektralne snage teta opsega EEG signala snimljenog nad medijalnim prefrontalnim korteksom, temporalnim korteksom i u hipokampusu (Klimesch et al., 1996; Molle et al., 2002; Sederberg et al., 2003; Sauseng i Klimesch, 2008; Hanslmayr et al., 2011; Lega et al., 2011), postoje i studije koje dobijaju potpuno suprotan rezultat – smanjenje spektralne snage teta ritma (Sederberg et al., 2007a; Guderian et al., 2009). Drugo, uočen porast spektralne snage gama opsega tokom uspešnog formiranja kratkoročne memorije dešava se u veoma širokom frekventnom opsegu koji se kreće od 40 Hz do čak 100Hz (Sederberg et al., 2007b; Ray i Maunsell, 2010). Alternativna hipoteza, koja ipak izlazi iz okvira literature o memorijskom sistemu, bila bi da opisane ciklične fluktuacije fraktalne dimenzije EEG signala reflektuju neritmične i asinhronne procese koji su već kao takvi izrazito kompleksni (Manning et al., 2009, 2011; Miller et al., 2009, 2001; Ray i Maunsell, 2011; Eke et al., 2000). Ovom hipotezom može se objasniti i aperiodičnost (fraktalnost) EEG signala kao korelata aktivnosti novih neuralnih konekcija nastalih u procesu formiranja kratkoročne memorije.

Sa druge strane, studije koje su se bavile evociranim potencijalima pokazale su aktivaciju N400 talasa, koji se javlja 400 ms nakon prezentacije stimulusa, u zadacima kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči. U ovim studijama se ističe da N400 ima ulogu u određivanju da li je stimulus poznat ili ne (eng. “*old-new effect*” – efekat “staro-novo”) (Danker et al., 2008; Mecklinger, 1998; 2000; Rugg i Doyle, 1994). Takođe, studije Finigana i saradnika (2002) i Krajtsa i saradnika (2000) pokazale su da stimulusi koji su adekvatno memorisani dovode do veće amplitude N400 talasa u odnosu na stimuluse koji nisu memorisani. Amplituda N400 talasa je najveća za nove verbalne stimuluse i opada ukoliko je stimulus poznat. Slični podaci nisu dobijeni kada je ispitivano formiranje kratkoročne memorije za vizuelne stimuluse.

U našoj studiji dobijene su najveće vrednosti fraktalne dimezije EEG signala snimljenog tokom formiranja kratkoročne memorije za nereči u intervalu od 200 ms do 600 ms sa

maksimumom vrednosti od 400 ms do 500 ms što se donekle poklapa sa porastom amplitude N400 talasa tokom memorisanja nepoznatih stimulusa. Cikličnost promena vrednosti fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog nad regijama T3 i F7 tokom formiranja kratkoročne memorije za nereči može ukazivati na stalno prisutnu aktivaciju ovih regija koje predstavljaju neuroanatomski korelat artikulacione petlje – primarni auditivni centar (T3) i Brokin region (približno F7, sekundarna motorna kora zadužena za programiranje artikulacionih motornih pokreta govorne muskulature).

Ovakav rezultat podržava hipotezu o aktivaciji artikulacionog mehanizma i konstantnog fonološkog pretraživanja percipiranih stimulusa u cilju zadržavanja u kratkoročnoj memoriji. Kada su reči u pitanju, navedena aktivacija T3 regije i maksimum vrednosti fraktalne dimenzije segmenta EEG signala sa početka (600-800 ms) i sa kraja (3600-4000 ms) perioda formiranja kratkoročne memorije ukazuje da dalja aktivacija ove regije nije potrebna. Nakon inicijalnog pretraživanja fonološke strukture reči, prepoznat stimulus se povezuje sa leksičko-semantičkim sistemom i dugoročnom memorijom. Nakon tog perioda (600-800 ms) stimulusi su u direktnoj vezi sa sistemom dugoročne memorije i aktivnost kratkoročne memorije više nije potrebna. U situaciji kada je potrebno dati odgovor na test stimulus, aktivnost kratkoročne memorije se ponovo javlja (porast fraktalne dimenzije segmenta EEG signala sa kraja perioda retencije, neposredno pred prezentaciju test stimulusa što može ukazivati na eventualne procese anticipacije aktivnosti).

Primenom prozorske fraktalne analize omogućen je uvid u trenutak maksimalne promene vrednosti fraktalne dimenzije EEG signala tj. u tačnu vremensku odrednicu kada se određena faza procesa desila. S obzirom na približno poklapanje dobijenih rezultata sa rezultatima primene evociranih potencijala otvara se mogućnost daljih istaživanja komplementarnosti ova dva pristupa.

5.4. PROMENE ENTROPIJE UZORKA EEG-a TOKOM FORMIRANJA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE ZA REČI I NEREČI

U našem istraživanju je po prvi put kvantifikovan uticaj memorijskog opterećenja na formiranje kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči primenom analize nelinearnih odlika EEG vremenske serije. Pored primene fraktalne analize i „prozorske“ fraktalne analize koja detektuje promene kompleksnosti EEG signala u vremenskom domenu, u našem istraživanju, po prvi put je primenjena entropija uzorka u analizi promena kompleksnosti EEG vremenske serije snimljene tokom procesa formiranja kratkoročne auditivne memorije kod ljudi. Primenom entropije uzorka, analizirana je promena iregularnosti EEG signala pod uticajem opterećenja memorije za dva tipa stimulusa – reči i nereči.

Rezultati ukazuju na povećanje iregularnosti EEG signala sa povećanjem stepena opterećenja memorije i kod reči i kod nereči. Utvrđene su razlike između vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog nad različitim regijama tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči.

Rezultati su pokazali generalno povećanje vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog tokom svih zadataka u poređenju sa EEG segmentom snimljenim tokom mirnog stanja. Ovakav rezultat ukazuje na povećanje kompleksnosti EEG signala tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči u odnosu na stanje mirovanja.

Ovakav rezultat je suprotan rezultatima prethodnih studija koje su primenom iste nelinearne mere ispitivale kognitivne procese (Zarjam et al., 2013; Ramanandan et al., 2013). Međutim, potrebno je naglasiti da u trenutno postojećoj naučnoj literaturi ne postoji studija koja je ispitivala promene kompleksnosti EEG signala snimljenog tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči. U skladu sa time, kritički osvrt na dobijene rezultate može samo indirektno biti povezan sa našom studijom.

S obzirom na utvrđen porast vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog tokom procesa formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči, postavlja se pitanje tumačenja smera promene – šta povećanje vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči znači? Koji je mehanizam u osnovi promene kompleksnosti?

Na isto pitanje pokušali smo da damo odgovor u delu diskusije o rezultatima fraktalne analize. U ovom delu proširićemo sagledavanje primene nelinearnih mera u kognitivnoj neuronauci, i uže u procesima formiranja kratkoročne memorije.

Uticaju opterećenja memorije i uticaju povećanja mentalnog napora tokom rešavanja kognitivnih zadataka na vrednosti nelinearnih mera ranije nije bila posvećena značajnija pažnja u kognitivnoj neuronauci. Povećanje kompleksnosti EEG signala snimljenog tokom izvršenja aritmetičkog zadatka utvrđeno je primenom korelacione dimenzije (D_2) (Nan i Jinghua, 1988). Rap i saradnici (1989) su, takođe, utvrdili porast relativne D_2 (ali ne i apsolutne D_2) EEG signala snimljenog tokom rešavanja aritmetičkog zadatka sa postepenim povećanjem stepena težine zadatka. Vrednost D_2 bila je veća za zadatke koji su zahtevali veći mentalni napor u poređenju sa jednostavnijim zadacima. Zaključak obe studije bio je da je registrovano povećanje kompleksnosti EEG signala snimljenog nad regijama zaduženim za određenu kognitivnu funkciju. Međutim, obe studije su nedovoljno jasno definisale regionalne promene korelacione dimenzije. Takođe, dinamika promena korelacione dimenzije EEG signala snimljenog tokom zadataka koji uključuju povećanja opterećenja kognitivnog sistema nije precizirana. Jedna od osnovnih zamerki na obe studije tiče se toga da su analizirani EEG segmenti svih zadataka bez podele na tačno i pogrešno urađene što dovodi u pitanje validnost rezultata. I pored toga, značaj ovih studija je u tome što su dale jednu od prvih smernica u oblasti primene nelinearnih mera u kognitivnoj neuronauci – povećanje kompleksnosti EEG signala snimljenog nad određenom regijom predstavlja korelat povećanja kompleksnosti aktivnosti neuralne mreže u toj regiji ali i potencijalno kompleksnosti same mreže (usled formiranja novih konekcija).

Rezultati studije Zarjama i saradnika (2013) ispitivala je uticaj povećanja stepena težine aritmetičkog zadatka na promene vrednosti entropije uzorka EEG signala. Autori su primenili kognitivni zadatak sa sedam nivoa povećanja opterećenja radne memorije (serijsko sabiranje). Redosled zadataka nije bio slučajan i ispitanici su rešavali zadatke sa uzlaznom težinom. Dobijena je velika unutargrupna varijabilnost vrednosti entropije uzorka. Većina ispitanika imala je promene vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog nad frontalnom regijom. Utvrđen je pad vrednosti entropije uzorka EEG signala sa povećanjem kompleksnosti zadatka. Zaključak ove studije bio je da sa povećanjem opterećenja kognitivnog sistema dolazi do povećanja sinhronizacije aktivnosti regija zaduženih za određeni proces.

Treba naglasiti nekoliko metodoloških razlika studije Zarjama i saradnika i naše studije. Prvo, procena opterećenja radne memorije pomoću zadatka mentalne aritmetike ne dovodi do aktivacije istih regija niti se može pretpostaviti identičan smer promena vrednosti entropije uzorka EEG signala. Entropija uzorka EEG signala kvantifikuje stepen predvidivosti ponavljanja serije tačaka semplovanih sa snimka. U osnovi se radi o statistici regularnosti i ne mora neizostavno da bude sinonim porasta fiziološke kompleksnosti (Goldberger et al., 2002). Drugo, autori navode statistički značajne razlike između ispitanika u postignuću na samom testu. U našoj studiji ne postoje razlike među ispitanicima niti u bihevioralnim rezultatima kapaciteta kratkoročne auditivne memorije niti u vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog tokom procesa formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči. Time se postiže homogenost grupe i mogućnost generalizacije dobijenih rezultata. Treće, kao što je navedeno, redosled zadataka prezentacije nije bio nasumičano. Ispitanici su rešavali zadatke od najjednostavnijeg ka najtežem, tako da se smanjenje vrednosti entropije uzorka može dovesti u vezu sa povećanjem zamora. U našoj studiji, svi zadaci su prezentovani slučajnim izborom kako tipa stimulusa (reč ili nereč) tako i stepena opterećenja memorije (tri, pet ili sedam stimulusa u nizu). Time je eliminisan mogući efekat zamora na promene vrednosti entropije uzorka.

Analiza entropije uzorka EEG signala računata je samo za one segmentima EEG trase koji odgovaraju tačno rešenim zadacima (formirana kratkoročna memorija). Registrovan je porast vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog nad različitim regijama tokom rešavanja zadataka sa povećanjem memorijskog opterećenja i kod reči i kod nereči. Kod zadatka sa rečima u poređenju sa nerečima, registrovano je povećanje vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog nad centralnim i posteriornim regijama. Kod zadatka sa nerečima, registrovan je porast vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog nad anteriornim (prefrontalnim, frontalnim) regijama leve hemisfere.

Ovakav rezultat je potkrepljen rezultatima studije koja je ispitivala leksičko-semantički uticaj na proces formiranja kratkoročne auditivne memorije (Ruchkin et al., 1999). U ovoj studiji utvrđena je veća aktivnost posteriornih regija tokom perioda retencije pet reči u odnosu na tri nereči. Korišćeni su evocirani potencijali (Event Related Potentials). U studiji Koletove i saradnika (2001) korišćena je pozitronska emisiona tomografija (PET) u ispitivanju uticaja leksičko-semantičkih karakteristika stimulusa na formiranje kratkoročne memorije. Utvrđena je

veća aktivacija posteriornih regiona (levi srednji temporalni girus i leva temporo-parijetalna regija) tokom formiranja kratkoročne memorije za reči u odnosu na nereči.

Rezultati naše studije su potkrepljeni ovim istraživanjem i podržavaju tvrdnju da posteriorni regioni mozga igraju značajnu ulogu u procesu formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči. Takođe, dobijeni rezultati su u saglasnosti sa rezultatima studije koja je pokazala veću aktivnost posteriornih regija u zadacima prepoznavanja značenja stimulusa i odsustvo aktivnosti istih regija tokom percepcije besmislenih stimulusa (Ruchkin et al., 1999).

Slični rezultati dobijeni su primenom fMRI tehnike u ispitivanju efekta opterećenja memorije u zadacima memorisanja nereči (Strand et al., 2008). Ova studija je pokazala odsustvo aktivacije posteriornih parijetalnih regija tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za nereči.

Povećanje kompleksnosti EEG signala snimljenog nad prednjim (prefrontalnim i frontalnim) regijama tokom zadatka sa nerečima može se objasniti ulogom motornih obrazaca (artikulacioni mehanizam). Naša pretpostavka je da je za nereči potrebno konstantno ponavljanje njihove fonološke strukture kako bi se zadržala u kratkoročnoj memoriji. Suprotno tome, u zadatku sa rečima, povećanje kompleksnosti EEG signala snimljenog nad posteriornim regijama može odražavati povećanje aktivnosti regija zaduženih za leksičko-semantičke procese i lokaciju “mentalnog leksikona⁷”.

Naši rezultati su takođe u saglasnosti sa rezultatima studije u kojoj je utvrđena aktivnost u temporalnom režnju tokom ponavljanja reči prezentovanih auditivnim putem. Isti rezultat nije dobijen kada su reči prezentovane vizuelnim putem (Buchsbaum et al., 2005).

Međutim, kada su analizirane vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog pojedinačnim elektrodama, nije utvrđen statistički značajan porast/pad vrednosti sa porastom stepena memorijskog opterećenja u zadatku sa nerečima. U zadatku sa rečima utvrđen je porast vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog nad frontalnim regijama: Fp2 i F4, i temporalnom regijom T3 sa porastom stepena memorijskog opterećenja. Ovi rezultati ukazuju na porast kompleksnosti EEG signala snimljenog nad desnim prefrontalnim i levim temporalnim regijama tokom perioda formiranja kratkoročne memorije za reči. Neuroimidžing (PET) studija (Price et al., 1997) pokazala je selektivnu aktivaciju leve temporalne regije tokom semantičkog

⁷ Mentalni leksikon sadrži predstave (reprezentacije) o strukturi, značenju i međusobnoj povezanosti reči

procesiranja (utvrđivanje značenje reči) i aktivaciju leve donje frontalne regije tokom fonološkog procesiranja (segmentacija verbalnog stimulusa na pojedinačne glasove). Moguće objašnjenje naših rezultata leži u ovom nalazu.

Detaljnije objašnjenje mehanizma promene kompleksnosti dato je u studiji Stama i saradnika (1996) u kojoj je merena promena korelacione dimenzije EEG signala snimljenog kod ispitanika sa zatvorenim očima, otvorenim očima i tokom zadatka izvršenja mentalnih aritmetičkih operacija. Oni su pronašli porast korelacione dimenzije EEG signala snimljenog tokom kognitivnog procesa rešavanja aritmetičkih operacija. Autori su zaključili da korelaciona dimenzija kao nelinearna mera može poslužiti kao mera promene EEG aktivnosti tokom kognitivnog zadatka. Autori su zaključili da su različite vrste mentalne aktivnosti u vezi sa povećanom dinamičkom složenošću uključenih neuronskih mreža. Oni dodaju da povećanje korelacione dimenzije EEG signala nije uvek ograničeno na oblasti korteksa koji su direktno uključeni u specifičan zadatak i da je kao takvo možda pokazatelj nespecifične kortikalne aktivacije. U prethodnoj studiji Stama i saradnika (1994), predloženo je da bi nivo aktivnosti nespecifičnih talamičkih i retikularnih projekcija na korteks takođe mogao biti kontrolni parametar promena kortikalne dinamike. Povećana aktivnost u ovim sistemima može rezultirati nizom bifurkacija koje vode promeni kompleksnosti dinamike kortikalnih mreža.

Sličan rezultat dobijen je u studiji koja je merila promenu kompleksnosti EEG signala snimljenog tokom čitanja u odnosu na EEG signal snimljen tokom mirnog stanja (Tomberg, 1999). Dimenzionalnost čudnih atraktora procenjena je primenom algoritma za izračunavanje korelacione dimenzije u određenoj tački (eng. *“point correlation dimension”* – PD_2) za EEG signal snimljen sa četrnaest elektroda. Utvrđen je porast PD_2 EEG signala snimljenog nad levim lateralnim prednjim temporalnim regijama tokom čitanja u odnosu na budno mirno stanje.

Suprotan smer promene kompleksnosti tokom kognitivnog procesa dobijen je u studiji Tanga i saradnika (2005). Entropija uzorka EEG signala snimljenog tokom zadatka paralelnog auditivnog i motornog procesiranja bila je niža u u poređenju samo sa auditivnim procesiranjem.

Smanjenje kompleksnosti EEG signala je dobijeno i u studiji koja je ispitala opterećenje radne memorije tokom manipulacije sa brojevima (Ramanandan et al., 2013). U ovoj studiji, utvrđeno je smanjenje kompleksnosti EEG signala snimljenog nad frontalnim i parijeto-okcipitalnim regijama tokom pamćenja brojeva u odnosu na stanje mirovanja.

Čukravanen (2014) je ispitivao uticaj mentalnog zamora na promene vrednosti aproksimativne entropije (ApEn) EEG signala snimljenog tokom formiranja kratkoročne memorije. Utvrđena je korelacija povećanja vrednosti ApEn EEG signala snimljenog elektrodom Pz sa povećanjem mentalnog napora.

Smanjenje kompleksnosti mereno entropijom uzorka intrakranijalnog EEG signala snimljenog u levom hipokampusu utvrđeno je kod pacijenata sa epilepsijom (Protzner et al., 2010). Međutim, u ovoj studiji nisu razdvojeni tačno i pogrešno rešeni zadaci usled malog broja dostupnih segmenata.

Pregledom dostupne literature može se zaključiti da postoji nedoslednost u rezultatima u pogledu smera promene vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog tokom kognitivnih procesa što nameće oprez u tumačenju rezultata naše studije.

Povećanje kompleksnosti može biti povezano sa strukturnim promenama u razvoju centralnog nervnog sistema i posebno maturacijom korteksa i povećanjem sinaptičkih veza (Lippe et al., 2009; Ali et al., 2007), broja receptora (Huang i Scheiffele, 2008; Hua i Smit, 2004) ili neuronskih mreža (Yu et al., 2008).

Mekintoš i saradnici (2008) su pokazali da je razvojno povećanje kompleksnosti EEG signala snimljenog kod dece uzrasta 8-15 povezano sa boljim rezultatima na zadatku formiranja kratkoročne memorije. U drugoj studiji koja je poredila vrednosti MultiScale entropije (MSE) EEG signala snimljenog kod dece i adolescenata (6-16 godina) i odraslih (20-41 godina) tokom formiranja kratkoročne memorije za ljudska lica, utvrđen je porast kompleksnosti magnetoencefalografskog (MEG) signala sa porastom uzrasta ispitanika (Mišić et al., 2010). U skladu sa prethodnim studijama (McIntosh et al., 2008; Lippe et al., 2009), autori su veću MSE doveli u korelaciju sa smanjenjem vremena reaktivnosti i povećanjem tačnosti u rešavanju zadataka formiranja kratkoročne memorije.

Pretpostavlja se da veća kompleksnost u biološkim sistemima potencijalno odražava veći kapacitet prilagođavanja promenama u okruženju kao i relativno odsustvo patologije (Costa et al., 2005; McIntosh et al., 2010). Shodno tome, EEG vremenska serija ima složenu strukturu koja odražava složenost njenih neuralnih generatora (Lutzenberger et al., 1992; Pritchard i Duke, 1995). Veći broj aktivnih nezavisnih neuralnih procesa rezultuju većom kompleksnošću EEG signala (Lutzenberger et al., 1995; Tononi i Edelman, 1998).

Hajs i saradnici (2012) ispitivali su efekat učenja vizuelnih stimulusa na promene MSE EEG signala. Rezultati su pokazali da je vrednost MSE EEG signala veća prilikom formiranja memorije za poznate stimuluse u odnosu na nepoznate. Autori tvrde da kognitivni procesi tokom percepcije poznatih stimulusa mogu da angažuje kompleksnije neuralne mreže između različitih regija što se manifestuje povećanjem kompleksnosti merenog EEG signala (povećanje varijabilnosti EEG vremenske serije).

Naši rezultati mogu se delimično objasniti na sličan način. Reči potencijalno dovode do aktiviranje više složenih mreža u odnosu na nereči u posteriornim regionima. Povećanje vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog tokom zadataka sa povećanjem opterećenja memorije za reči može se koristiti kao mogući kvantitativni parametar promene složenosti kognitivnog zadataka.

Kompleksnost EEG signala reflektuje aktivnost brojnih sinaptičkih konekcija koje su u osnovi svakog kognitivnog procesa. Što je broj potencijalnih konekcija između neurona veći, kompleksnost EEG signala kao korelata aktivnosti tih veza je posledično veća (Manor et al., 2010).

Potencijalni smer daljih ispitivanja veze između povećanja kompleksnosti EEG signala i formiranja memorije ide u pravcu ispitivanja REM faze sna, s obzirom da je utvrđeno da do konsolidacije memorije dolazi upravo u brzotalasnoj fazi spavanja a koja istovremeno ispoljava porast kompleksnosti u odnosu na budno stanje (Kronholm et al., 2007).

Merenje efekta opterećenja memorije na promene EEG signala primenom nelinearnih metoda je, i pored činjenice da se primenjuju već više od dvadeset godina, u svojim ranim fazama usled sporog prihvatanja od strane naučne javnosti usled nedovoljnog poznavanja matematičko-tehničke pozadine. Neophodna je dalja razrada kako metodologije ispitivanja kratkoročne memorije tako i komparacija sa primenom drugih nelinearnih metoda od kojih svaka može da nam pruži neku drugu informaciju o signalu koji analiziramo. Na osnovu dosadašnjih saznanja i rezultata, smatramo da se primenom nelinearnih metoda mogu ustanoviti promene u aktivnosti kortikalnih regija koje su anatomski supstrat kratkoročne auditivne memorije. Takođe, nelinearne metode su se pokazale kao dovoljno osetljive da mogu da detektuju suptilne promene u opterećenju memorijskog sistema. Mere kompleksnosti (entropija uzorka i fraktalna dimenzija) omogućavaju sasvim novi uvid u funkcionisanje tako složenog sistema kao što je mozak.

Uopšteno govoreći, izgleda da princip organizacije jednog biološkog sistema u formi veoma kompleksnog nelinearnog procesa, čija aktivnost zbog toga fluktuirala na jednoj širokoj skali mogućnosti, omogućava funkcionalnu adaptivnost (plastičnost) organizma (Wang et al., 2014). Fiksiranost rada u jednom modu, npr. tipa periodičnog kretanja, je njegova suprotnost, i upravo periodičnu ili barem nisko kompleksnu formu rada vidimo u patološkim stanjima. Izgleda da kontrolni mehanizmi organizma, zapravo, imaju zadatak da biološki sistem udalje od ravnotežnog (stacionarnog) načina rada. Ovo stanovište je suprotno klasičnoj medicinskoj teoriji homeostaze, po kojoj stabilni fiziološki procesi teže održavanju “konstantnosti” (eng. “*steady-state*” – mirno stanje), i poziva na reviziju dosadašnjih stavova nauke (prelazak sa homeostatskog pogleda na organizam na hemodinamički). Primenom nelinearnih metoda za analizu fizioloških signala, omogućen je sasvim drugačiji pristup sagledavanju procesa u živom organizmu. Ipak, u domenu istraživanja EEG signala predstoji dugačak put provere rezultata i produblivanja istraživanja složene oblasti kognitivne neuronauke.

5.5. PROMENE SPEKTRALNE SNAGE TETA RITMA TOKOM FORMIRANJA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE ZA REČI I NEREČI

Dobijeni rezultati pokazali su povećanje spektralne snage teta frekventnog opsega za EEG signal snimljen nad središnjom frontalnom regijom (Fz) sa povećanjem memorijskog opterećenja. Uporedo sa povećanjem spektralne snage teta frekventnog opsega dolazi do smanjenja spektralne snage alfa frekventnog opsega EEG signala snimljenog nad posteriornom centralnom regijom (Cz) i povećanja spektralne snage beta frekventnog opsega za EEG signal snimljen nad temporalnim regijama (T3 i T4). Dobijeni rezultati predstavljaju potvrdu nalaza brojnih ranijih studija koje su došle do sličnih zaključaka. Povećanje spektralne snage teta opsega EEG signala snimljenog nad frontalnim regijama sa istovremenim smanjenjem spektralne snage alfa frekventnog opsega utvrđeno je tokom formiranja kratkoročne vizuelne (Klimesch et al., 1997) i auditivne memorije (Schack et al., 2005).

Nisu dobijene razlike između promena spektralne snage teta frekventnog opsega za EEG signal snimljen tokom formiranja kratkoročne memorije za reči i neregije. Spektralna snaga teta

ritma EEG signala snimljenog nad središnjom frontalnom regijom (Fz) raste sa povećanjem stepena opterećenja memorije i kod reči i nereči što ukazuje na modalno nespecifičnu (nezavisnu od tipa stimulusa) ulogu ove regije u procesu formiranja kratkoročne memorije. U poređenju sa drugim studijama, može se zaključiti da Fz regija ima ulogu u formiranju kratkoročne memorije uopšte, nevezano za tip stimulusa (Jensen i Tesche 2002; Klimesch et al., 1999).

Međutim, u alfa frekventnom opsegu dobijene su razlike u prostornoj prezentaciji promena spektralne snage EEG signala snimljenog tokom formiranja kratkoročne memorije za reči i nereči. Kod zadatka sa rečima dolazi do pada spektralne snage EEG signala snimljenog nad posteriornim regijama dok kod zadatka sa nerečima spektralna snaga alfa frekventnog opsega se povećava. Objašnjenje mehanizma ove pojave je u inhibiciji regija koje nisu od značaja za određeni proces (Palva et al., 2010; Jensen i Mazaheri, 2010; Rajagovindan i Ding, 2010).

U poređenju sa nelinearnim metodama, dobijeni su komplementarni rezultati promena spektralne snage teta frekventnog opsega sa promenama vrednosti fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog nad Fz regijom. Utvrđena je negativna korelacija vrednosti fraktalne dimenzije EEG signala sa vrednošću spektralne snage. Suprotno ovom rezultatu, povećanje spektralne snage beta frekventnog opsega EEG signala u pozitivnoj je korelaciji sa povećanjem vrednosti fraktalne dimenzije EEG signala snimljenog nad T3 i T4 regijama.

Dobijeni rezultati potvrdili su ulogu središnje frontalne regije (Fz) i temporalnih regija (T3 i T4) u procesu formiranja kratkoročne auditivne memorije. Takođe, dokazana je uloga posteriornih regija (centro-parijetalnih) u procesu formiranja kratkoročne memorije za reči.

5.6. PROMENE KOHERENCE TETA RITMA TOKOM FORMIRANJA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE ZA REČI I NEREČI

Postoji značajan broj studija koje su ispitivale promene koherence EEG signala između pojedinih kortikalnih regija tokom formiranja kratkoročne memorije kod ljudi. Rezultati naše studije se poklapaju sa prethodnim studijama koje su pokazale povećanje broja koherentnih konekcija u teta frekventnom opsegu EEG signala snimljenog nad središnjim frontalnim regionom Fz tokom povećanja memorijskog opterećenja (Jensen i Tesche, 2002; Tesche i Karhu,

2000; Klimesch, 1999; Klimesch et al., 2001a; 2001b). Iako je ovakav rezultat relativno dosledan u prethodnim istraživanjima postoji nekoliko studija koje su dobile drugačije rezultate (Ragavachari et al., 2001; Jensen i Lisman, 1998).

U prethodnim studijama navodi se da tokom formiranja kratkoročne memorije za reči frontalni korteks aktivira mehanizam dugoročne memorije u posteriornim regijama korteksa putem povećanja fronto-parijetalne koherence računate za teta frekventni opseg (Jonides et al., 2008; Sarnthein et al., 1998; Postl et al., 2006). Soseng i Klimeš (2008) navode da se tokom formiranja kratkoročne memorije prefrontalni korteks aktivira u proseku 30 ms pre aktivacije parijetalnih regija. Ovakav nalaz može ukazivati na kontrolnu funkciju prefrontalnog korteksa (egzekutivne funkcije u neuropsihološkom smislu). U zadacima kratkoročne auditivne memorije, upotrebom reči sa značenjem aktivira se sistem dugoročne memorije tako da dolazi do interakcije ova dva memorijska sistema. Fronto-parijetalno povećanje koherence računate za teta frekventni opsegi dešava se onda kada kognitivni zadatak zahteva aktivaciju oba memorijska sistema (Sauseng et al., 2005; 2006; 2007). Rezulati naše studije podržavaju ove pretpostavke.

Aktivnost u anteriornom korteksu i cingulumu javlja se kada zadatak zahteva povećanu pažnju (Onton et al., 2005). Povećanje koherence računate za teta frekventni opseg može pružiti više informacija o egzekutivnim funkcijama (pažnja, koordinacija više različitih sistema zaduženih za obavljanje određene kognitivne funkcije) u odnosu na rezultate dobijene analizom spektralne snage EEG signala snimljenog nad istim regijama (Sauseng et al., 2008).

Dobijeno smanjenje koherence računate za teta frekventni opseg EEG signala snimljenog nad desnom hemisferom tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči može biti objašnjeno uticajem prefrontalnih regija. U prethodnim istraživanjima utvrđen je uticaj prefrontalnog korteksa na inhibiciju aktivnosti onih regija koje su irelevantne za obavljanje određenog kognitivnog zadatka (Payne i Kounios, 2009).

Povećanje koherence EEG signala registrovanog nad dve regije može odražavati njihovu funkcionalnu vezu tokom formiranja kratkoročne memorije. Suprotno tome, smanjenje koherence može odražavati funkcionalno odvajanje određene regije i njenu inaktivaciju u sklopu mreže. Povećanje broja koherentnih konekcija koje EEG signal snimljen nad određenim regijama formira sa drugim regijama na neki način potvrđuje da te regije sarađuju na istom kognitivnom zadatku (Aftanas et al., 1998).

Za razliku od rezultata dobijenih primenom nelinearnih mera (fraktalna dimenzija i entropija uzorka) rezultati dobijeni primenom analize koherence računate za teta frekventni opseg (i kontrolno alfa i beta frekventni opseg) nisu omogućili jasno razdvajanje različitih nivoa memorijskog opterećenja. Primena analize koherence EEG signala ipak omogućava utvrđivanje funkcionalne povezanosti različitih regija koje su u osnovi procesa formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči i nereči. U teta frekventnom opsegu utvrđena je kompleksnija mreža koherentnih konekcija EEG signala snimljenog nad prefrontalnim i frontalnim regijama leve hemisfere tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za reči u odnosu na nereči. Tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za nereči dolazi do interhemisfernih konekcija i bilateralnog povećanja koherence računate za teta frekventni opseg EEG signala snimljenog nad prefrontalnim dorzolateralnim regijama koje odgovaraju Brokinoj regiji zaduženoj za motorne obrasce pokreta artikulatornih organa.

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da su u pogledu aktivacije kortikalnih regija dobijeni komplementarni rezultati primenom fraktalne analize, entropije uzorka, spektralne snage i koherence EEG signala, naročito za teta opseg. Međutim, efekat memorijskog opterećenja je precizno detektovan samo primenom nelinearnih metoda. One su omogućile jasnu kvantifikaciju uticaja memorijskog opterećenja na promene kompleksnosti EEG signala snimljenog tokom procesa formiranja kratkoročne auditivne memorije.

5.7. PROMENE GENERATORA EEG SIGNALA (sLORETA) TOKOM FORMIRANJA KRATKOROČNE AUDITIVNE MEMORIJE ZA REČI I NEREČI

Dobijeni rezultati primenom rekonstrukcije izvora EEG signala (sLORETA) potvrdili su da je teta opseg EEG signala snimljenog nad Fz regijom generisan u središnjoj prefrontalnoj regiji i da dolazi do povećanja aktivnosti ove regije sa povećanjem stepena opterećenja memorije. Međutim, detektovano je statistički značajno povećanje aktivnosti ove regije samo između memorijskog opterećenja 3 i memorijskog opterećenja 1 (najveće i najmanje opterećenje memorije) tokom formiranja kratkoročne memorije za reči. Tokom formiranja kratkoročne

memorije za nereči nije utvrđena statistički značajna promena u aktivnosti generatora EEG teta ritma između tri nivoa memorijskog opterećenja. Kod zadatka sa rečima rekonstrukcija izvora EEG teta ritma pokazala je da potiče iz posteriornih regija dok kod zadatka sa nerečima EEG teta ritam potiče iz anteriornih regija. Podatak da je dobijena razlika između memorijskog opterećenja 1 i memorijskog opterećenja 3 kod reči i da nije dobijena razlika kod nereči između memorijskih opterećenja ukazuje na nisku osetljivost sLORETA metoda za detekciju suptilnijih promena EEG signala tokom procesa formiranja kratkoročne auditivne memorije.

Međutim, rezultate treba oprezno tumačiti jer je u našoj studiji korišćen 10/20 Internacionalni sistem koji predstavlja sistem pozicioniranja 19 elektroda koje omogućavaju slabu prostornu rezoluciju kod rešavanja inverznog problema. Za preciznije registrovanje generatora EEG signala (uopšteno za rešavanje inverznog problema i određivanje izvora EEG signala) potreban je veći broj elektroda (eng. „*high-density EEG*“ – EEG velike gustine⁸). Verovatno je ovo razlog zašto nisu utvrđene razlike u izvoru EEG signala snimljenog tokom formiranja kratkoročne memorije za nereči u odnosu na stepen memorijskog opterećenja.

Ipak, dobijeni rezultati su potvrdili ulogu Fz regije u procesu formiranja kratkoročne auditivne memorije. Takođe, pokazano je da anteriorne regije imaju ulogu u formiranju kratkoročne memorije za nereči a posteriorne za reči.

⁸ Odnosi se na veliki broj elektroda i njihov „gust“ raspored na glavi

6. ZAKLJUČCI

Kapacitet kratkoročne auditivne memorije

1. Kapacitet kratkoročne auditivne memorije je veći za reči u odnosu na nereči.
2. Vreme potrebno za prepoznavanje stimulusa u zadatku kratkoročne auditivne memorije je kraće za reči u odnosu na nereči.
3. Stepen memorijskog opterećenja značajno utiče na kapacitet kratkoročne auditivne memorije i za reči i nereči.

Značaj fraktalne analize

1. EEG signal registrovan u obe temporalne regije (T3 i T4) i parijetalnoj središnjoj regiji (Pz) postaje kompleksniji sa povećanjem opterećenja kratkoročne memorije za reči.
2. EEG signal registrovan u levoj temporalnoj regiji (T3) i prefronto-frontalnim regijama (FP1, F3, F7) postaje kompleksniji sa povećanjem opterećenja kratkoročne memorije za nereči.
3. EEG signal registrovan u redišnjoj frontalnoj regiji (Fz) postaje manje kompleksan sa povećanjem opterećenja kratkoročne memorije i za reči i nereči.
4. Analiza fraktalne dimenzije EEG signala u procesu formiranja kratkoročne auditivne memorije pokazala je osetljivost na promene opterećenja kratkoročne auditivne memorije

Značaj prozorske fraktalne analize

1. Vrednost pFD EEG signala snimljenog nad regijama T3 i F7, tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za nereči, ciklično se menja, a prvi maksimum vrednosti FD je između 400 ms i 500 ms od početka perioda retencije.

2. Trenutak registrovanja najveće vrednosti pFD EEG signala snimljenog tokom formiranja kratkoročne memorije za nereči poklapa se sa porastom amplitude N400 talasa evociranih potencijala tokom memorisanja nepoznatih stimulusa.

Značaj entropije uzorka

1. Povećanje vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog nad prednjim (prefrontalnim i frontalnim) regijama tokom zadatka sa nerečima može se objasniti ulogom motornih obrazaca (artikulacioni mehanizam).
2. Povećanje vrednosti entropije uzorka EEG signala snimljenog nad posteriornim regijama, tokom zadatka sa rečima, može odražavati aktivnost regije zadužene za leksičko-semantičke procese i lokaciju “mentalnog leksikona”.

Značaj promena spektralne snage

1. Povećanje spektralne snage teta ritma u frontalnoj središnjoj regiji (Fz) reflektuje povećanje stepena memorijskog opterećenja.
2. Povećanje spektralne snage alfa ritma reflektuje inhibitorni mehanizam – regije u kojima je registrovano povećanje spektralne snage alfa ritma su irelevantne za zadatak.
3. Analizom regionalnih promena spektralne snage alfa ritma nije omogućena detekcija stepena memorijskog opterećenja već detekcija tipa stimulusa (reči u odnosu na nereči)
4. Spektralna snaga beta frekventnog opsega EEG signala snimljenog nad središnjom frontalnom regijom Fz raste sa porastom stepena memorijskog opterećenja tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za nereči. Sličan trend dobijen je i za EEG signal snimljen nad levim temporalnim regionom T3 ali samo tokom memorijskog opterećenja 1 i memorijskog opterećenja 2.

Značaj promena koherence

1. Složenost neuralnih mreža, u teta frekventnom opsegu, koje formiraju prefrontalne, frontalne i temporalne regije leve hemisfere se povećava sa povećanjem memorijskog opterećenja.
2. Prefrontalna središnja regija (Fz) i leva temporalna regija (T3) predstavljaju centre mreže koja je u osnovi formiranja kratkoročne auditivne memorije.
3. Za formiranje kratkoročne auditivne memorije za reči zadužena je mreža u posteriornim regijama dok je za nereči zadužena anteriorna mreža.
4. Formiranje kratkoročne auditivne memorije za reči aktivira kompleksnu mrežu asocijativnog korteksa (“mentalni leksikon”).
5. Formiranje kratkoročne auditivne memorije za nereči aktivira kompleksnu mrežu motornog korteksa i primarnih auditivnih regija (“artikulaciona petlja”).
6. Analiza promene koherence EEG signala omogućila je utvrđivanje razlika u aktivaciji kortikalnih regija tokom formiranja kratkoročne i interakciji kratkoročne i dugoročne auditivne memorije.

Značaj generatora EEG signala (sLORETA)

1. Sa povećanjem stepena opterećenja memorije dolazi do povećanja prostorne prezentacije aktivnosti teta frekventnog opsega EEG signala koji se širi od frontalnih ka posteriornim regijama.
2. Tokom formiranja kratkoročne auditivne memorije za nereči dolazi do povećanja aktivnosti teta ritma u dorzolateralnoj prefrontalnoj regiji i gornjem temporalnom girusu.
3. Teta ritam registrovan u središnjoj frontalnoj regiji (Fz) povećava aktivnost sa povećanjem memorijskog opterećenja za reči.
4. Proces formiranja kratkoročne auditivne memorije odvija se u interakciji prefrontalne, temporalne i parijetalne regije.

7. LITERATURA

- Abásolo D, Hornero R, Espino P, Álvarez D, Poza J. (2006). Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients. *Physiol Measur*, 27(3):241-253. DOI:10.1088/0967-3334/27/3/003.
- Aftanas LI, Lotova NV, Koshkarov VI, Popov SA. (1998). Non-linear dynamical coupling between different brain areas during evoked emotions: An EEG investigation. *Biol Psychol*, 48:121-138.
- Ahmadi K, Ahmadlou M, Rezazade M, Azad-Marzabadi E, Sajedi F. (2013). Brain activity of women is more fractal than men. *Neurosci Lett*, 535:7-11.
- Ahadlou M, Adeli H, Adeli A. (2011). Fractality and a wavelet-chaos methodology for EEG-based diagnosis of Alzheimer's disease. *Alz Dis Assoc Dis*, 25(1):85-92.
- Ahadlou M, Adeli H, Adeli A. (2010). Fractality and a wavelet-chaos-neural network methodology for EEG-based diagnosis of autistic spectrum disorder. *J Clin Neurophysiol*, 27(5):328-333.
- Albano AM, Abraham NB, Guzman de GC, Tarropja MFH, Bandy DK, Gioggia RS, Rapp P, Zimmerman ID, Greenbaun NN, Bashore TR. (1986). *Lasers and brains: Complex systems with low-dimensional attractors*, in G.Mayer-Kress, ed., *Dimensions and Entropies in Chaotic Systems*, Springer, Berlin, 231-240.
- Ali AB, Bannister AP, Thomson AM. (2007). Robust correlations between action potential duration and the properties of synaptic connections in layer 4 interneurons in neocortical slices from juvenile rats and adult rat and cat. *J Physiol*, 580:149–169.
- Anđus KR. (2002). *Opšta fiziologija i biofizika*. Centar za multidisciplinarne studije Univerziteta u Beogradu, Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu.
- Atkinson RC, Shiffrin RM. (1968). Human memory: A proposed system and its control process. In Spence KW&Spence JT (Eds.). *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory (Vol. 2)*. New York: Academic Press.
- Axmacher N, Henseler M, Jensen O, Weinreich I, Elger C, Fell J. (2010). Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc Nat Acad Sci USA*, 107:3228.

- Axmacher N, Mormann F, Fernandez G, Elger CE, Fell J. (2006). Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Res Rev*, 52:170–182.
- Babiloni C, Vecchio F, Mirabella G, Buttiglione M, Sebastiano F, Picardi A, Di Gennaro G, Quarato PP, Grammaldo LG, Buffo P, Esposito V, Manfredi M, Cantore G, Esuebi F. (2008). Hippocampal, amygdala, and neocortical synchronization of theta rhythms is related to an immediate recall during Rey auditory verbal learning test. *Hum Brain Mapp*, 30:2077–2089.
- Babloyantz A, Salazar JM, Nicolis C. (1985). Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle. *Phys Lett*, 3:152-156.
- Babloyantz A, Destexhe A. (1987). *Strange attractors in the human cortex*, in U.Rensing, van der Heiden, and M.C.Mackey, eds., *Temporal Disorder in Human Oscillatory Systems*, Springer Series in Synergetics, Vol. 36 (1987), pp. 48-56
- Baddeley AD, Hitch G. (1974). *Working memory*. In G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47–89). New York: Academic Press.
- Baddeley A, Gathercole S, Papagno C. (1998). The phonological loop as a language learning device. *Psychol Rev*, 105: 158-173.
- Baggio G, Fonseca A. (2012). Complex dynamics of semantic memory access in reading. *J Royal Soc Interf*, 9:328–338, doi:10.1098/rsif.2011.0289.
- Barbas H, De Olmos J. (1990). Projections from the amygdala to basoventral and mediodorsal prefrontal regions in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 301:1-23.
- Barttfeld P, Wicker B, Cukier S, Navarta S, Lew S, Sigman M. (2011). A big-world network in ASD: dynamical connectivity analysis reflects a deficit in long-range connections and an excess of short-range connections. *Neuropsychol*, 49:254–63.
- Bashivan P, Bidelman GM, Yeasin M (2014) Spectrotemporal dynamics of the EEG during working memory encoding and maintenance predicts individual behavioral capacity, *Eur J Neurosci* 40(12):3774-3784.
- Bastiaansen M, Hagoort P. (2003). Event-induced theta responses as a window on the dynamics of memory. *Cortex*, 39:967-992.

- Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger LM, Carper RA, Webb SJ. (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci*, 24:9228–31.
- Berger J, Marković M, Biro M. (1995). *Diagnostic manual for VITI – standardized and adapted Wechsler intelligence scale*. Beograd: Društvo psihologa Srbije [Belgrade: Serbian Psychological Society].
- Bertram R, Baayen R, Schreuder R. (2000). Effects of family size for complex words. *J Mem Lang*, 42:390–405.
- Blatt GJ, Rosene DL. (1988). Organization of hippocampal efferent projections to the cerebral cortex in the rhesus monkey. *Neurosci Abstr*, 14:859.
- Bliss TV, Lomo T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232: 331–356.
- Bornas X, Noguera M, Tortella-Feliu M, Llabrés J, Montoya P, Sitges C, et al. (2010). Exposure induced changes in EEG phase synchrony and entropy: A snake phobia case report. *Int J Clin Health Psychol*, 10(1):167-179.
- Bosl W, Tierney A, Tager-Flusberg H, Nelson C. (2011). EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk. *BMC Medicine*, 22:9-18. doi: 10.1186/1741-7015-9-18.
- Brener R. (1940). An experimental investigation of memory span. *Journal of Experimental Psychology*, 26:467–482.
- Breedlove M, and Wotson N. (2013). *Biological Psychology: An introduction to behavioral, cognitive, and clinical neuroscience*, 7th edition, Sinauer Associates Inc., ISBN-13: 978-1605351704.
- Brown JA. (1958). Some tests of the decay theory of immediate memory. *Quart J Exp Psychol*, 10:12-21.
- Buchsbaum BR, Olsen RK, Koch P, Berman KF. (2005). Human dorsal and ventral auditory streams subserve rehearsal-based and echoic processes during verbal working memory. *Neuron*, 48:687–697.
- Burgess N, Hitch GJ. (1992). Toward a network model of the articulatory loop. *J Mem Lang*, 31: 429-460.

- Burgess N, Hitch GJ. (1999). Memory for serial order: A network model of the phonological loop and its timing. *Psychol Rev*, 106:551-581.
- Buzsaki G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33:325–340.
- Buzsaki G. (2005). Theta rhythm of navigation: Link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus*, 15:827–840.
- Catarino A, Churches O, Baron-Cohen S, Andrade A, Ring H. (2011). Atypical EEG complexity in autism spectrum conditions: A multiscale entropy analysis. *Clin Neurophysiol*, 122: 2375–2383.
- Chuckcravenen D. (2014). Approximate Entropy as a Measure of Cognitive Fatigue: An EEG Pilot Study. *Int J EmerTrend Sci Tech*, 1(7):1036-1042.
- Collette F, Majerus S, Van der Linden M, Dabe P, Degueldre C, Delfiore G, et al. (2001). Contribution of long-term memory to verbal short-term memory tasks: a PET activation study. *Memory*, 9:249–259. DOI: 10.1080/09658210143000056.
- Corbetta M, Shulman GL, Miexin FM, Petersen SE. (1995). Superior parietal cortex activation during spatial attention shifts and visual feature conjunction. *Science*, 270:802–805.
- Costa M, Goldberger AL, Peng CK. (2005). Multiscale entropy analysis of biological signals. *Physical Review E*, 71:021906. DOI: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.71.021906>
- Cowan N. (1984). On short and long ter, auditory stores. *Psychol Bul*, 96:341-370.
- Crowder RG. (1978). Memory for phonologically uniform lists. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 17:73–89.
- Courchesne E, Pierce K. (2005). Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol*, 15:225–30.
- Crites SL, Delgado P, Devine JV, Lozano DI. (2000). Immediate and delayed stimulus repetitions evoke different ERPs in a serial-probe recognition task. *Psychophysiology*, 37: 850–858.
- Cukic M, Oommen J, Mutavdzic D, Jorgovanovic N, Ljubisavljevic RM. (2013). The effect of single-pulse transcranial magnetic stimulation and peripheral nerve stimulation on complexity of EMG signal: fractal analysis. *Exp Brain Res*, 228(1):97-104.

- Danker JF, Hwang GM, Gauthier L, Geller A, Kahana MJ, Sekulera R. (2008). Characterizing the ERP Old–New effect in a short-term memory task. *Psychophysiol*, 45:784–793. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2008.00672.x
- Dastgheib ZA, Lithgow B, Moussavi Z (2011) Application of fractal dimension on vestibular response signals for diagnosis of Parkinson's disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011:7892-7895. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091946.
- Donkin C, Nosofsky RM. (2012). The structure of short-term memory scanning: an investigation using response time distribution models. *Psychol Bull Rev*, 19:363-394. doi 10.3758/s13423-012-0236-8.
- De la Cruz, D. M., Mañas, S., Pereda, E., Garrido, J. M, López, S., De Vera, L., González, J. J. (2007). Maturational changes in the interdependencies between cortical brain areas of neonates during sleep. *Cerebral Cortex*, 17:583-590.
- Ebersole JS. (2003). Cortical generators and EEG voltage fields. In: Ebersole JS, Pedley TA, eds. *Current practice of clinical electroencephalography*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 12–31.
- Efron B. (1977). *Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife*. California: Division of Biostatistics, Stanford University.
- Efron B. (2000). The Bootstrap and Modern Statistics. *J Am Stat Assoc*, 95:1293–1296.
- Efron B, Tibshirani RJ. (1993). *An Introduction to the Bootstrap*. Chapman & Hall/CRC, New York.
- Eke A, Herman P, Bassingthwaighte J, Raymond G, Percival D, Cannon M, Balla I, Ikrenyi C (2000) Physiological time series: distinguishing fractal noises from motions. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 439:403-415.
- Escudero J, Abasolo D, Hornero R, Espino P, Lopez M. (2006). Analysis of electroencephalograms in Alzheimer's disease patients with multiscale entropy. *Physiol Meas*, 27:1091–106.
- Esteller R, Echauz J, Tchong T, Litt B, Pless B. (2001). Line length: an efficient feature for seizure onset detection. Proc. of the 23rd Annual International Conference of the IEEE, 2:1707–1710.

- Esteller R, Vachtsevanos G, Echauz J, Litt B. (1999). A comparison of fractal dimension algorithms using synthetic and experimental data. *Proc. of the 1999 IEEE International Symposium of Circuits and Systems*, 3:199–202.
- Falconer K. (1982). *Fractal Geometry: Mathematical Foundations and Applications*. John Wiley & Sons, Ltd. ISBN 978-0-470-84862-3.
- Fell J, Axmacher N. (2011). The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci*, 12:105–118.
- Fell J, Klaver P, Lehnertz K, Grunwald T, Schaller C, Elger CE, Fernández G (2001) Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat Neurosci*, 4:1259 –1264.
- Finnigan S, Humphreys MS, Dennis S, Geffen G. (2002). ERP ‘old/new’ effects: Memory strength and decisional factor(s). *Neuropsychol*, 40:2288–2304.
- Freedman ML, Martin RC. (2001). Dissociable components of short-term memory and their relation to long-term learning. *Cognitive Neuropsychology*, 18:193-226.
- Freeman WJ. (1992). Tutorial on neurobiology: from single neuron to brain chaos. *Int J Bifurcation Chaos*, 2:451–82.
- Freunberger R, Werkle-Bergner M, Griesmayr B, Lindenberger U, Klimesch W. (2011). Brain oscillatory correlates of working memory constraints. *Brain Res*, 1375:93–102.
- Friston KJ, Buchel C. (2000). Attentional modulation of effective connectivity from V2 to V5/MT in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97:7591–7596.
- Fuster JM. (2008). *The prefrontal cortex* (4th ed.). London: Academic Press.
- Gal V, Platiša MM, Nestorović Z, Labudović-Borović M, Vuksanović V, Gojković-Bukarica LJ. (2013). Contractions of the whole and longitudinally cut rat’s portal vein in vitro. *Comp Biol Med*, 43(9):1114-1119.
- Gevins A, Smith ME, McEvoy L, Yu D. (1997). High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: Effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cerebral Cortex*, 7:374-385.
- Gitter JA, Cherniecky MJ. (1995). Fractal analysis of the electromyographic interference pattern. *J Neurosci Meth*, 58:103-108.

- Glass L, Mackey MC. (1992). *From clocks to chaos: the rhythms of life*. Princeton: Princeton University Press.
- Glasspool DW. (1995). Competitive queueing and the articulatory loop: An extended network model. In J. Levy, D. Bairaktaris, J. Bullinaria, & D. Cairns (Eds.), *Connectionist Models of Memory and Language*. London: UCL Press.
- Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. (2002). What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol Aging*, 23:23-26.
- Greenstein YJ, Pavlides C, Winson J. (1988). Long-term potentiation in the dentate gyrus is preferentially induced at theta periodicity. *Brain Res*, 438:331–334.
- Gregson RAM, Campbell EA, Gates GR. (1992). Cognitive load as a determinant of the dimensionality of the electroencephalogram: A replication study. *Biol Psychol*, 35:165-178.
- Guderian S, Schott BH, Richardson-Klavehn A, Duzel E. (2009). Medial temporal theta state before an event predicts episodic encoding success in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106:5365–5370.
- Guo WB, Liu F, Xun GL, Hu MR, Guo XF, Xiao CQ, et al. (2012). Reversal alterations of amplitude of low-frequency fluctuations in early and late onset, first-episode, drug-naïve depression. *Prog Neuro-Psychopharm Bio Psychiatry*, 40C:153–159.
- Guyton AC, Hall JE. (2008). *Medicinska fiziologija*. Prevod: grupa prevodilaca, Redaktori prevoda: Starčević V, Maširević-Drašković G, Đurić D. Izdavač: Savremena administracija, Beograd.
- Ha TH, Yoon U, Lee KJ, Shin YW, Lee JM, Kim IY, Ha KS, Kim SI, Kwon JS. (2005). Fractal dimension of cerebral cortical surface in schizophrenia and obsessive–compulsive disorder. *Neurosci Lett*, 384:172-176.
- Haneef Z, Lenartowicz A, Yeh HJ, Levin HS, Engel J Jr, Stern JM. (2014). Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 55(1):137-45. doi: 10.1111/epi.12476.
- Hanten G, Martin RC. (2000). Contributions of phonological and semantic short-term memory to sentence processing: evidence from two cases of closed head injury in children. *J Mem Lang*, 43, 335–361.

- Hanslmayr S, Volberg G, Wimber M, Raabe M, Greenlee MW, Baumel KH. (2011). The relationship between brain oscillations and BOLD signal during memory formation: a combined EEG-fMRI study. *J Neurosci*, 31: 15674–15680.
- Hebb DO. (1949). *The Organization of Behavior*. New York: Wiley and Sons.
- Heisz JJ, Shedden JM, McIntosh AR. (2012). Relating brain signal variability to knowledge representation. *NeuroImage*, 63, 1384–1392.
- Henderson G, Ifeachor E, Hudson N, Goh C, Outram N, Wimalaratna S, Del Percio C, Vecchio F. (2006). Development and assessment of methods for detecting dementia using the human electroencephalogram. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53(8):1557-1568.
- Higuchi T. (1988). Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Phys D*, 31(2):277-283.
- Hornero R, Abásolo D, Escudero J, Gómez C. (2009). Nonlinear analysis of electroencephalogram and magnetoencephalogram recordings in patients with Alzheimer's disease. *Philosoph Transact Royal Soc A*, 367:317–336.
- Hua JY, Smith SJ. (2004). Neural activity and the dynamics of central nervous system development. *Nat Neurosci*, 7:327–332.
- Huang ZJ, Scheiffele P. (2008). GABA and neuroligin signaling: linking synaptic activity and adhesion in inhibitory synapse development. *Curr Op Neurobiol*, 18, 77–83.
- Hulme C, Maughan S, Brown GD. (1991). Memory for familiar and unfamiliar words: Evidence for a long-term memory contribution to short-term memory span. *J Mem Lang*, 30:685-701.
- Hulme C, Roodenrys S, Schweickert R, Brown GDA, Martin S, Stuart G. (1997). Word-frequency effects on short-term memory tasks: Evidence for a redintegration process in immediate serial recall. *J Exp Psychol: Lear Mem Cog*, 23:1217–1232.
- Hvalby O, Hemmings HC, Paulsen O, Czernik AJ, Nairn AC, Godfraind JM, Jensen V, Raastad M, Storm JF, Andersen P, et al. (1994). Specificity of protein kinase inhibitor peptides and induction of long-term potentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:4761–4765.
- James W. (1890). *The principles of psychology*. New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Jensen O, Lisman JE. (1998). An oscillatory short-term memory buffer model can account for data on the Sternberg task. *J Neurosci*, 18:10688-10699.

- Jensen O, Tesche CD. (2002). Frontal theta activity increases in humans with memory load in a working memory task. *Eur J Neurosci*, 15:1395-1399.
- Jensen O, Kaiser J, Lachaux JP. (2007). Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci*, 30:317– 324.
- Jeong J. (2004). EEG dynamics in patients with Alzheimer’s disease. *Clin Neurophysiol*, 115(7):1490–1505. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.01.001.
- Jie X, Rui C, Li L. (2014). Emotion recognition based on the sample entropy of EEG. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 24:1185–1192. DOI: 10.3233/BME-130919.
- Jonides J, Lewis RL, Nee DE, Lustig CA, Berman MG, Moore KS. (2008). The mind and brain of short-term memory. *Annu Rev Psychol*, 59:193-224.
- Kahana MJ. (2012). Foundations of human memory. New York: Oxford UP
- Kalauzi A, Bojic T, Vuckovic A. (2012). Modeling the relationship between Higuchi’s fractal dimension and Fourier spectra of physiological signals. *Med Biol Eng Comput*, 50(7): 689-699.
- Kannathal N, Lim CM, Rajendra AU, Sadasivan PK. (2005). Entropies for detection of epilepsy in EEG. *Comp Methods Prog Biomed*, 80:187–194.
- Katz M. (1988). Fractals the analysis of waveforms. *Comput Biol Med*, 18(3):145-156.
- Khader P, Jost K, Roesler F. (2009). Electrophysiological and hemodynamic correlates of conflicting representations during long-term memory retrieval. *Psychophysiol*, 46:145–146.
- Klimesch W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev*, 29:169-195.
- Klimesch W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: A review and analysis. *Brain Res Rev*, 29:169-195.
- Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T. (1996). Theta band power in the human scalp EEG and the encoding of new information. *Neurorep*, 7:1235–1240.
- Klimesch W, Doppelmayr M, Stadler W, Pollhuber D, Sauseng P, Rohm D (2001a) Episodic retrieval is reflected by a process specific increase in human electroencephalic theta activity. *Neurosci Lett* 302:49-52.

- Klimesch W, Doppelmayr M, Yonelinas A, Kroll NEA, Lazzara M, Rohm D, Gruber W (2001b) Theta synchronization during episodic retrieval: neural correlates of conscious awareness. *Cogn Brain Res* 12:33-38. doi:10.1016/S0926-6410(01)00024-6
- Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. (2007). EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev*, (53): 63–88.
- Klimesch W, Fellinger R, Freunberger R. (2011). Alpha oscillations and early stages of visual encoding. *Front Psychol* 2:118.
- Klonowski W. (2009). Significance of time scale differences in psychophysics. *Cogn Process Suppl 1*: S119-126. doi: 10.1007/s10339-008-0223-1.
- Kostić A. (2006). *Kognitivna psihologija*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd.
- Kovačević R, Kostić T, Andrić S, Zorić S. (2005). *Opšta fiziologija životinja*, Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno-matematički fakultet.
- Kronholm E, Virkkala J, Kärki T, Karjalainen P, Lang H, Härmäläinen H. (2007). Spectral power and fractal dimension: Methodological comparison in a sample of normal sleepers and chronic insomniacs. *Sleep Biol Rhythms*, 5(4):239-250. doi: 10.1111/j.1479-8425.2007.00317.x
- Lamberts J, Van Den Broek PLC, Bener L, van Egmond J, Dirksen R, Coenen AM. (2000). Correlation dimension of the human Electroencephalogram corresponds with cognitive load. *Neuropsychobiol*, 41(3), 149-153.
- Lega BC, Jacobs J, Kahana M. (2012). Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories. *Hippocampus*, 22:748 –761.
- Li Z, Shen M. (2007). Classification of mental task EEG signals using wavelet packet entropy and SVM. *8th International Conference on Electronic Measurement and Instruments, (ICEMI '07)*, DOI: 10.1109/ICEMI.2007.4351064.
- Lipsitz LA. (2002). Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 57(3):115–125. doi: 10.1093/gerona/57.3.B115
- Litt B, Echauz J. (2002). Prediction of epileptic seizures. *Lancet Neurol*, 1:22-30.

- Lippe S, Kovacevic N, McIntosh AR. (2009). Differential maturation of brain signal complexity in the human auditory and visual system. *Front Hum Neuroscie*, 3(48), 6-14, DOI: 10.3389/neuro.09.048.2009.
- Liu J, Zhang C, Zheng C. (2010). EEG-based estimation of mental fatigue by using KPCA-HMM and complexity parameters. *Biomed Sig Process*, 5(2):124-130. Doi 10.1016/j.bspc.2010.01.001
- Liu JZ, Yang Q, Yao B, Brown RW, Yue GH (2005) Linear correlation between fractal dimension of EEG signal and handgrip force. *Biol Cybern*. 93:131-140.
- Luce RD. (1986). *Response Times*. Oxford: OUP.
- Lutzenberger W, Elbert T, Birbaumer N, Ray WJ, Schupp H. (1992). The scalp distribution of the fractal dimension of the EEG and its variation with mental tasks. *Brain Topography*, 5, 27–33.
- Lutzenberger W, Preissl H, Pulvermüller F. (1995). Fractal dimension of electroencephalographic time series and underlying brain processes. *Bio Cybern*, 73, 477–482.
- Majerus S, Van der Linden M, Poncelet M, Metz-Lutz MN. (2004). Can phonological and semantic short-term memory be dissociated? Further evidence Landau-Kleffner Syndrome. *Cog Neuropsychol*, 21, 491-512.
- Mandelbrot BB. (1982). *The fractal geometry of nature*. New York: W. H. Freeman and Co.
- Manly BFJ. (2007). *Randomization, Bootstrap and Monte Carlo Methods in Biology*, 3rd Edition, CRC Press.
- Manning JR, Jacobs J, Fried I, Kahana MJ. (2009). Broadband shifts in LFP power spectra are correlated with single-neuron spiking in humans. *J Neurosci*, 29:13613–13620.
- Manning JR, Polyn SM, Baltuch GH, Litt B, Kahana MJ. (2011). Oscillatory patterns in temporal lobe reveal context reinstatement during memory search. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108:12893–12897.
- Manor B, Costa MD, Hu K, Newton E, Starobinets O, Kang HG, et al. (2010). Physiological complexity and system adaptability: evidence from postural control dynamics of older adults. *J Appl Physiol*, 109:1786–91.

- Maren S, Tocco G, Standley S, Baudry M, Thompson RF. (1993). Postsynaptic factors in the expression of long-term potentiation (LTP): increased glutamate receptor binding following LTP induction in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 9654–9658.
- Martin N, Saffran E. (1997). Language and auditory-verbal short-term memory impairments: evidence for common underlying processes. *Cog Neuropsychol*, 14:641–682.
- Martini A, Et F. (2007). *Anatomy and Physiology*, Rex Bookstore, Inc. ISBN 978-971-23-4807-5.
- Matthews G, Desmond PA. (2002). Task-induced fatigue states and simulated driving performance. *Quart J Exp Psychol*, 55A(2), 659-686.
- McIntosh AR, Kovacevic N, Itier RJ. (2008). Increased brain signal variability accompanies lower behavioral variability in development. *PLoS Comput Biol*, 4, e1000106. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000106.
- McIntosh AR, Kovacevic N, Lippe S, Garrett D, Grady C, Jirsa VK. (2010). The development of a noisy brain. *Arch Ital Biol*, 148(3), 323-37.
- Mecklinger A. (1998). On the modularity of recognition memory for object form and spatial location: A topographic ERP analysis. *Neuropsychol*, 36:441–460.
- Mecklinger A. (2000). Interfacing mind and brain: A neurocognitive model of recognition memory. *Psychophysiol*, 37:565–582.
- Meltzer JA, Zaveri HP, Goncharova II, Distasio MM, Papademetris X, Spencer SS. (2008). Effects of working memory load on oscillatory power in human intracranial EEG. *Cerebral Cortex*, 18:1843 –1855.
- Michels L, Luchinger R, Koenig T, Martin E, Brandeis D (2012) Developmental Changes of BOLD Signal Correlations with Global Human EEG Power and Synchronization during Working Memory. *Plos One*. 7(7): e39447. doi:10.1371/journal.pone.0039447.
- Miller GA. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev*, 63:81-97.
- Miller EK, Cohen JD. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24:167–202.

- Miller KJ, Zanos S, Fetz EE, den Nijs M, Ojemann JG. (2009). Decoupling the cortical power spectrum reveals real-time representation of individual finger movements in humans. *J Neurosci*, 29:3132–3137.
- Mills CB. (1980). Effects of context on reaction time to phonemes. *J Verb Learn Verb Behav*, 19:75-83.
- Mišić B, Mills T, Taylor MJ, McIntosh AR. (2010). Brain noise is task dependent and region specific. *J Neurophysiol*, 104:2667–2676.
- Meigal AI, Rissanen S, Tarvainen MP, Karjalainen PA, Iudina-Vassel IA, Airaksinen O, Kankaanpää M (2009) Novel parameters of surface EMG in patients with Parkinson's disease and healthy young and old controls. *J Electromyogr Kinesiol*, 19(3):206-213. doi: 10.1016/j.jelekin.2008.02.008.
- Mitchell DJ, McNaughton N, Flanagan D, Kirk IJ (2008) Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal "theta". *Prog Neurobiol*, 86:156-185.
- Molle M, Marshall L, Lutzenberger W, Pietrowsky R, Fehm HL, Born J (1996) Enhanced dynamic complexity in the human EEG during creative thinking. *Neurosci Lett*, 208(1): 61-64.
- Molle M, Marshall L, Fehm HL, Born J. (2002). EEG theta synchronization conjoined with alpha desynchronization indicate intentional encoding. *Eur J Neurosci*, 15:923–928.
- Molnar M, Boha R, Czigler B, Gaal ZA, Benyovszky M, Rona K, Klausz G (2009) The acute effect of low-dose alcohol on working memory during mental arithmetic: II. Changes of nonlinear and linear EEG-complexity in the theta band, heart rate and electrodermal activity. *Int J Psychophysiol*, 73(2):138-142. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2009.02.007.
- Moran RJ, Campo P, Maestu F, Reilly RB, Dolan RJ, Strange BA (2010) Peak frequency in the theta and alpha bands correlates with human working memory capacity. *Front Hum Neurosci*, 4:200. doi: 10.3389/fnhum.2010.00200.
- Morris RGM. (1989). Synaptic plasticity and learning: Selective impairment of learning in rats and blockade of long-term potentiation in-vivo by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist AP5. *J Neurosci*, 9:3040-3057.
- Nan X, Jinghua X. (1988). The fractal dimension of EEG as a physical measure of conscious human brain activities. *Bull Math Biol*, 50(5):559-565.

- Natarajan, K., Acharya, R., Alias, F., Tiboleng, H., & Puthusserypady, S. K. (2004). Nonlinear analysis of EEG signals at different mental states. *BioMed Eng Online*, 3(7), 1-11. DOI: 10.1186/1475-925X-3-7.
- Nosofsky RM, Little DR, Donkin C, Fific M (2011) Short term memory scanning viewed as exemplar-based categorization. *Psychol Rev*, 188:280-315.
- Nyhus E, Curran T. (2010). Functional role of gamma and theta oscillations in episodic memory. *Neurosci Biobehav Rev*, 34:1023–1035.
- Ocak H. (2009). Automatic detection of epileptic seizures in EEG using discrete wavelet transform and approximate entropy. *Exp Syst Applicat*, 36(2):2027–2036.
- O’Hora D, Schinkel S, Hogan M J, Kilmartin L, Keane M, Lai R, Upton N. (2013). Age-Related Task Sensitivity of Frontal EEG Entropy During Encoding Predicts Retrieval. *Brain Topog*, 26(4):547-557.
- O’Keefe J, Nadel L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Clarendon, Oxford.
- Oldfield RC. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9:97–113.
- Olejniczak P. (2006). Neurophysiologic Basis of EEG. *J Clin Neurophysiol*, 23: 186–189
- Olofsen E, Sleight JW, Dahan A. (2008). Permutation entropy of the electroencephalogram: a measure of anaesthetic drug effect. *Brit J Anaesth*, 101(6):810-821.
- Onton J, Delorme A, Makeig S. (2005). Frontal midline EEG dynamics during working memory. *Neuroimage*, 27(2):341-356.
- Oruc I, Krigolson O, Dalrymple K, Nagamatsu LS, Handy TC, Barton JS. (2011). Bootstrap analysis of the single subject with event related potentials, *Cog Neuropsychol*, 28(5):322–337.
- Palomaki J, Kivikangas M, Alafuzoff A, Hakala T, Krause CM. (2012). Brain oscillatory 4-35 Hz EEG responses during an n-back task with complex visual stimuli. *Neurosci Lett* 516:141-145.
- Palva JM, Monto S, Kulashekhar S, Palva S. (2010). Neuronal synchrony reveals working memory networks and predicts individual memory capacity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107:7580–7585.

- Patterson K, Graham N, Hodges JR. (1994). The impact of semantic memory loss on phonological representations. *J Cog Neurosci*, 6:57–69.
- Payne L, Kounios J. (2009). Coherent oscillatory networks supporting short-term memory retention. *Brain Res*, 1247:126-132.
- Peterson LR, Peterson MJ. (1959). Short-term retention of individual verbal items, *J Exp Psychol*, 58:193-198.
- Petsche H, Stumpf C, Gogolak G. (1962). The significance of the rabbit's septum as a relay station between midbrain and the hippocampus: I. The control of hippocampus arousal activity by the septum cells. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 14:202–211.
- Postle BR. (2006). Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neurosci*, 139:23-38.
- Pincus SM, Goldberger AL. (1996). Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol*, 266(4 Pt 2):1643–1656.
- Pincus SM. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Nat Acad Sci USA*, 88:2297–2301.
- Pincus S. (1995). Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos*, 5(1):110–7.
- Platisa MM, Gal V. (2006). Reflection of heart rate regulation on linear and nonlinear heart rate variability measures. *Physiol Meas*, 27:145-154.
- Price CJ, Moore CJ, Humphreys GW, Wise RJ. (1997). Segregating semantic from phonological processes during reading. *J Cog Neurosci*, 9:727–733.
- Pritchard WS, Duke DW. (1995) Measuring “chaos” in the brain: a tutorial review of EEG dimension estimation. *Brain Cog*, 2:353–397.
- Protzner AB, Valiante TA, Kovacevic N, McCormick C, McAndrews MP. (2010). Hippocampal signal complexity in mesial temporal lobe epilepsy: a noisy brain is a healthy brain. *Arch Ital Biol*, 148:289-297.
- Raghavachari S, Kahana MJ, Rizzuto DS, Caplan JB, Kirschen MP, Bourgeois B, Madsen JR, Lisman JE. (2001). Gating of human theta oscillations by a working memory task. *J Neurosci*, 21:3175-3183.

- Raghavachari S, Lisman JE, Tully M, Madsen JR, Bromfield EB, Kahana MJ. (2006). Theta oscillations in human cortex during a working memory task: evidence for local generators. *J Neurophysiol*, 95 (3): 1630 – 1638.
- Raghavendra BS, Dutt DN, Halahalli HN, John JP. (2009). Complexity analysis of EEG in patients with schizophrenia using fractal dimension. *Physiol Meas*, 30(8): 795-808. doi: 10.1088/0967-3334/30/8/005.
- Rajagovindan R, Ding M. (2010). From prestimulus alpha oscillation to visual-evoked response: an inverted-u function and its attentional modulation. *J Cogn Neurosci*, 23(6):1379-1394. doi:10.1162/ jocn.2010.21478.
- Ramanand P, Sreenivasan R, Nampoorei, VPN. (2003). Complexity of Brain Dynamics Inferred from the Sample Entropy Analysis of Electroencephalogram. *National Conference on Nonlinear Systems & Dynamics, NCNSD-2003*, Indian Institute Of Technology, Kharagpur 721302, December 28-30, 205-208.
- Rapp PE, Bashore TR, Martinerie JM, Albano AM, Zimmerman ID, Mees AI. (1989). Dynamics of brain electrical activity. *Brain Topography*, 2:99–118.
- Rawle CJ, Miall RC, Praamstra P. (2012). Frontoparietal theta activity supports behavioral decisions in movement-target selection. *Front Human Neurosci* 6:138. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00138.
- Ray JP, Price JL. (1993). The organization of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 337:1-11.
- Ray S, Maunsell JH. (2010). Differences in gamma frequencies across visual cortex restrict their possible use in computation. *Neuron*, 67:885–896.
- Ray S, Maunsell JH. (2011). Different origins of gamma rhythm and highgamma activity in macaque visual cortex. *PLoS Biol*, 9:e1000610.
- Richman JS, Moorman JR. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol: Heart Circul Physiol*, 278(6):2039–2049.
- Rosene DL, Van Hoesen GW. (1977). Hippocampal efferents reach widespread areas of cerebral cortex and amygdala in the rhesus monkey. *Science* 198:315-317.
- Rossler OE, Rossler R. (1994). Chaos in physiology. *Integr Physiol Behav Sci*, 29:328–333.

- Rosso OA. (2007). Entropy changes in brain function. *Int J Psychophysiol*, 64:75-80.
- Rubin P, Turvey MT, van Gelder P. (1976). Initial phonemes are detected faster in spoken words than in non-words. *Percept Psychophysics* 19:394-498.
- Ruchkin DS, Berndt RS, Johnson R, Grafman J, Ritter W, Canoune HL. (1999). Lexical contributions to retention of verbal information in working memory: Event-related brain potential evidence. *J Mem Lang*, 41:345–364.
- Ruchkin DS, Grafman J, Cameron K, Berndt RS. (2003). Working memory retention systems: a state of activated long-term memory. *Behav Brain Sci*, 26:709–777.
- Rugg MD, Doyle MC. (1994). Event-related potentials and stimulus repetition in direct and indirect tests of memory. In H. J. Heinze, T. Munte, & G. R. Mangun (Eds.), *Cognitive electrophysiology* (pp. 124–148). Boston: Birkhauser.
- Saint-Aubin J, Poirier M. (2000). Immediate serial recall of words and nonwords: Tests of a retrieval-based hypothesis. *Psychonom Bull Rev*, 7:332-340.
- Sammer G. (1996). Working-memory load and dimensional complexity of the EEG. *Int J Psychophysiol*, 24:173–182.
- Sammer G. (1999) Working memory load and EEG-dynamics as revealed by point correlation dimension analysis. *Int J Psychophysiol*, 34, 89–101.
- Sanei S, Chambers JA. (2007). *EEG signal processing*. John Wiley & Sons.
- Sarnthein J, Petsche H, Rappelsberger P, Shaw GL, von Stein A. (1998). Synchronization between prefrontal and posterior association cortex during human working memory. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 95:7092-7096.
- Saunders RC, Rosene DL. (1988). A comparison of the efferents of the amygdala and the hippocampal formation in the rhesus monkey: I. Convergence in the entorhinal, perirhinal, and perirhinal cortices. *J Comp Neurol* 271: 153-184.
- Sauseng P, Klimesch W, Schabus M, Doppelmayr M. (2005). Fronto-parietal coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory. *Int J Psychophysiol*, 57:97-103.
- Sauseng P, Klimesch W, Freunberger R, Pecherstorfer T, Hanslmayr S, Doppelmayr M. (2006). Relevance of EEG alpha and theta oscillations during task switching. *Exp Brain Res*, 170:295-301.

- Sauseng P, Hoppe J, Klimesch W, Gerloff C, Kummel F. (2007). Dissociation of sustained attention from central executive functions: local activity and interregional connectivity in the theta range. *Eur J Neurosci*, 25:587-593.
- Sauseng P, Klimesch W, Gruber WR, Birbaumer N. (2008). Oscillatory phase synchronization: a brain mechanism of memory matching and attention. *Neuroimage*, 40:308-317.
- Sauseng P, Klimesch W. (2008). What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Neurosci Biobehav Rev*, 32:1001-1013.
- Schack B, Klimesch W, Sauseng P. (2005). Phase synchronization between theta and upper alpha oscillations in a working memory task. *Int J Psychophysiol*, 57:105–14.
- Scher MS, Ludington-Hoe S, Kaffashi F, Johnson MW, Holditch-Davis D, Loparo KA. (2009). Neurophysiologic assessment of brain maturation after an 8-week trial of skin-to-skin contact on preterm infants. *Clin Neurophysiol*, 120:1812-1818.
- Scoville WB, Milner B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 20:11-21.
- Scoville WB. (1968). Amnesia after bilateral mesial temporal-lobe excision: introduction to case H.M. *Neuropsychol*, 6:211-213.
- Sederberg PB, Kahana MJ, Howard MW, Donner EJ, Madsen JR. (2003). Theta and gamma oscillations during encoding predict subsequent recall. *J Neurosci*, 23:10809 –10814.
- Sederberg PB, Schulze-Bonhage A, Madsen JR, Bromfield EB, McCarthy DC, Brandt A, Tully MS, Kahana MJ. (2007a). Hippocampal and neocortical gamma oscillations predict memory formation in humans. *Cereb Cortex*, 17:1190 –1196.
- Sederberg PB, Schulze-Bonhage A, Madsen JR, Bromfield EB, Litt B, Brandt A, Kahana MJ. (2007b). Gamma oscillations distinguish true from false memories. *Psychol Sci*, 18:927–932.
- Shaw JC. (1984). Correlation and coherence analysis of the EEG: A selective tutorial review. *Int J Psychophysiol*, 1(3):255-266.
- Skinner JE. (2007). New paradigms in heart-brain medicine: nonlinear physiology and state-dependent proteomics. *Clev Clin J Med*, 74:S79–S85.

- Sohn H, Kim I, Lee W, Peterson BS, Hong H, Chae JH, Hong S, Jeong J. (2010). Linear, non-linear, EEG analysis of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder during a cognitive task. *Clin Neurophysiol*, 121(11):1863-1870.
- Spasić S, Kalauzi A, Ćulić M, Grbić G, Martać Lj. (2005). Fractal analysis of rat brain activity after injury. *Med Biol Eng Comput*, 43:345-348.
- Spasić S, Ćulić M, Grbić G, Martać Lj, Sekulić S, Mutavdžić D. (2008). Spectral and fractal analysis of cerebellar activity after single and repeated brain injury. *Bull of Math Biol*, 70: 1235-1249.
- Spasić S. (2007). *Teorija haosa i fraktalna analiza biosignala*. Doktorska disertacija, Matematički fakultet, Univerzitet u Beogradu.
- Srinivasan V, Eswaran C, Srimaam N. (2007). Approximate entropy-based epileptic EEG detection using artificial neural networks. *IEEE Trans Inform Technol Biomed*, 11(3):288–295.
- Stam CJ, Tavy DLJ, Jelles B, Achtereekte HAM, Slaets JPJ, Keunen RWM. (1994). Non-linear dynamical analysis in multi-channel EEG data: clinical applications in dementia and Parkinson's disease. *Brain Topography*, 7:141–150.
- Stam CJ, Jelles B, Achtereekte HAM, Rombouts SARB, Slaets JPJ, Keunen RWM. (1995). Investigation of EEG nonlinearity in dementia and Parkinson's disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 95:309–317.
- Stam CJ, van Woerkom TCAM, Pritchard WS. (1996) Use of nonlinear EEG measures to characterize EEG changes during mental activity. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 99:214–224.
- Stam CJ, Van Cappellen Van Walsum AM, Micheloyannis S. (2002). Variability of EEG synchronization during a working memory task in healthy subjects. *Int J Psychophysiol*, 46:53-66.
- Stam CJ. (2005). Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *Clin Neurophysiol*, 116:2266–2301.
- Sternberg S. (1966). High speed scanning in human memory. *Science*, 153:652–654.
- Stokic M, Radivojevic Z, Milovanovic D. (2013). Spectral and fractal EEG features of auditory perception and short term memory for words and non-words. *VERBAL COMMUNICATION*

QUALITY, Interdisciplinary Research II, Publishers: LAAC, IEPSP, Belgrade, Editors: S. Jovičić, M. Subotić, ISBN 978-86-81879-46-7, pp.478-494

- Strand F, Forssberg H, Klingberg T, Norrelgen F. (2008). Phonological working memory with auditory presentation of pseudo-words — An event related fMRI Study. *Brain Res*, 1212: 48 – 54.
- Summerfield C, Mangels JA. (2005). Coherent theta-band EEG activity predicts item-context binding during encoding. *Neuroimage*, 24:692–703.
- Takahashi T. (2013). Complexity of spontaneous brain activity in mental disorders. *Prog Neuro-Psychopharm Biol Psychiatry*, 45:258-66. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.001.
- Takahashi T, Cho RY, Mizuno T, Kikuchi M, Murata T, Takahashi K, Wada Y. (2010). Antipsychotics reverse abnormal EEG complexity in drug-naïve schizophrenia: A multiscale entropy analysis. *NeuroImage*, 51:173–182.
- Tang XY, Song Z, Yang Z, Zhang T. (2005). Entropy measures of ERP recordings for dual tasks in man. *Acta Biophys Sinica*, 21(5):371-376.
- Teyler TJ, Di Scenna P. (1984). Long-term potentiation as a candidate mnemonic device. *Brain Res Rev*, 7: 15-28.
- Teyler TJ, Di Scenna P. (1986) The hippocampal memory indexing theory. *Behav Neurosci*, 100:147-154.
- Teyler TJ, Di Scenna P. (1987) Long-term potentiation. *Ann Rev Neurosci*, 10:131-161.
- Tesche CD, Karhu J. (2000). Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97:919-924.
- Tomberg C. (1999). Focal enhancement of chaotic strange attractor dimension in the left semantic (Wernicke) human cortex during reading without concomitant change in vigilance level. *Neurosci Lett*, 263:177–180.
- Tong S, Huang H, Luan J, Chen H. (2005). Dimensional complexity analysis of human EEG in visual processing, *Neurocomputing*, 67:297-305.
- Tononi G, Edelman GM. (1998). Consciousness and complexity. *Science*, 282:1846–1851.
- Toth B, Boha R, Posfai M, Gaal ZA, Konya A, Stam CJ, Molnar M (2012) EEG synchronization characteristics of functional connectivity and complex network properties of memory

- maintenance in the delta and theta frequency bands. *Int J Psychophysiol* 83(3):399-402. doi:10.1016/j.ijpsycho.2011.11.017.
- Tran Y, Wijesuryia N, Thuraisingham RA, Craig A, Nguyen HT. (2008). Increase in regularity and decrease in variability seen in electroencephalography (EEG) signals from alert to fatigue during a driving simulated task. *Conference proceeding, IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1096-1099. DOI: 10.1109/IEMBS.2008.4649351.
- Vasić S. (2004). *Frequency dictionary of contemporary Serbian language: the fundamentals of new Serbian prose*. Beograd: Institut za pedagoška istraživanja [Belgrade: Institute for pedagogic research].
- Volf NV, Razumnikova OM. (1999). Sex differences in EEG coherence during a verbal memory task in normal adults. *Int J Psychophysiol*, 34:113-122. doi:10.1016/S0167-8760(99)00067-7
- Wada Y, Nanbu Y, Koshino Y, Shimada Y, Hashimoto T (1996) Inter- and intrahemispheric EEG coherence during light drowsiness. *Clin Electroencephalogr* 27(2):84-88.
- Wang CH, Tsai CL, Tseng P, Yang AC, Lo MT, Peng CK, Wang HY, Muggleton NG, Juan CH, Liang WK. (2014). The association of physical activity to neural adaptability during visuo-spatial processing in healthy elderly adults: A multiscale entropy analysis. *Brain Cog*, 92:73–83. DOI: 10.1016/j.bandc.2014.10.006.
- Wang PS, Huang SR, Tsai CW, Lu CF, Teng S, Hung CI, Wu YT. (2014). Attention drawing of movie trailers revealed by electroencephalography using sample entropy. *J Biosci Med*, 2:6-11. DOI : <http://dx.doi.org/10.4236/jbm.2014.24002>.
- Weiss S, Rappelsberger P. (2000). Long-range EEG synchronization during word encoding correlates with successful memory performance. *Cogn Brain Res*, 9:299–312.
- White DJ, Congedo M, Ciorciari J, Silberstein RB (2012) Brain oscillatory activity during spatial navigation: Theta and gamma activity link medial temporal and parietal regions. *J Cogn Neurosci*, 24:686-697.
- Wilcox RR. (2003). *Applying Contemporary Statistical Techniques*. San Diego: Academic Press.
- Woon WL, Cichocki A, Vialatte F, Musha T. (2007). Techniques for early detection of Alzheimer's disease using spontaneous EEG recordings. *Physiol Meas*, 28:335–347.

- Yap MJ, Balota DA. (2009). Visual word recognition of multisyllabic words. *J Mem Lang*, 60:502–529.
- Yu S, Huang D, Singer W, Nikolic D. (2008). A small world of neuronal synchrony. *Cereb Cortex*, 18:2891–2901.
- Yu-Feng Z, Yong H, Chao-Zhe Z, Qing-Jiu C, Man-Qiu S, Meng L. (2007). Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev*, 29:83–91.
- Zandi AS, Dumont GA, Javidan M, Tafreshi R. (2009). An entropy-based approach to predict seizures in temporal lobe epilepsy using scalp EEG. *Conference Proceedings of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2009*, pp. 228–231.
- Zarjam P, Epps J, Chen F, Lovell NH. (2013). Estimating cognitive workload using wavelet entropy-based features during an arithmetic task. *Comp Biol Med*, 43(12):2186-2195. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.combiomed.2013.08.021>.
- Zhang D, Ding H, Liu Y, Zhou C, Ye D. (2009). Neurodevelopment in newborns: a sample entropy analysis of electroencephalogram. *Physiol Meas*, 30:491-504.
- 10/20 System positioning MANUAL, ©Trans Cranial Technologies Inc., Hong Kong.

BIOGRAFIJA

Miodrag D. Stokić je rođen 3.10.1983.godine u Doboju, Republika Bosna i Hercegovina. Diplomirao je logopediju na Defektološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2008. godine. Iste godine upisao je doktorske studije na Biološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu, smer Neuronauke – Neurofiziologija sa biofizikom. Od 2008. godine započeo naučnu karijeru u Centru za unapređenje životnih aktivnosti i Institutu za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora kao istraživač pripravnik u oblasti kognitivne neuronauke i govorno-jezičke patologije. Pored naučnog rada bavi se ranom detekcijom, dijagnostikom i habilitacijom dece sa poremećajima govora, jezika, ponašanja i učenja. Uža oblast interesovanja mu je primena elektrofiziologije u istraživanjima govora, jezika i memorije. Učestvovao je u realizaciji tri projekta Ministarstva za nauku Republike Srbije i jednog inovacionog projekta. Do sada je objavio 40 naučnih radova publikovanih u međunarodnim i nacionalnim časopisima, monografijama i zbornicima radova. Učesnik je međunarodnih i nacionalnih naučnih skupova. Dobitnik je nagrade Defektološkog fakulteta za najboljeg studenta kao i Povelje „Miodrag Matić” za poseban doprinos defektološkoj teoriji i praksi. Član je Društva za neuronauke Srbije i Evropske federacije za neuronauke (FENS).

Publikacije iz uže naučne oblasti doktorske disertacije

Radovi u međunarodnim časopisima

- **Stokić M**, Milovanović D, Ljubisavljević M, Nenadović V, Čukić M. (2015). Memory load effect in auditory-verbal short-term memory task: EEG fractal and spectral analysis. *Experimental Brain Research, in press*, DOI 10.1007/s00221-015-4372-z. **M23**
- Nenadovic V, **Stokic M**, Vukovic M, Djokovic S, Subotic M. (2014). Cognitive and electrophysiological characteristics of children with specific language impairment and subclinical epileptiform electroencephalogram. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(9), 981-991, doi <http://dx.doi.org/10.1080/13803395.2014.958438>. **M22**

Radovi u nacionalnim časopisima

- **Stokić M**, Milosavljević Z, Maksimović S. (2011). Oscillatory brain dynamics during lexical processing. *Specijalna edukacija i rehabilitacija (Beograd)*, Vol. 10 (1), ISSN 1452-7367, pp. 141-152. **M51**
- **Stokić M**, Nenadović V, Đoković S. (2012). Short-term verbal memory and psychophysiological response to emotion-related words in children who stutter. *Specijalna edukacija i rehabilitacija*, Vol. 11, br. 4. Str. 565-583, ISSN 1452-7367. **M51**

Radovi u tematskim zbornicima međunarodnog značaja

- Djokovic S, **Stokic M**, Nenadovic V, Milosavljevic Z, Maksimovic S. (2010). Spectral analysis of EEG signal in verbal information processing task. *Disabilities and Disorders: Phenomenology, Prevention and Treatment part II*, Editors: Prof J.Kovacevic, Prof V.Vucinic, ISBN 978-86-80113-99-9, pp. 63-82. **M14**
- **Stokic M**, Radivojevic Z, Milovanovic D. (2013). Spectral and fractal EEG features of auditory perception and short term memory for words and non-words. *VERBAL COMMUNICATION QUALITY, Interdisciplinary Research II*, Publishers: LAAC, IEPSP, Belgrade, Editors: S. Jovičić, M. Subotić, ISBN 978-86-81879-46-7, pp. 478-494. **M14**

Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u celini

- **Stokic M**, Radivojevic Z, Nenadovic V, Maksimovic S. (2013). Changes in EEG Theta rhythm peak frequency and amplitude in frontal midline cortical region during short-term auditory memory formation for words and non-words. *Proceedings of the 4th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Speech and Language*, 25-26. October 2013, Belgrade, Serbia, LAAC & IEPSP, Editors: M. Sovilj, M. Subotic, ISBN 978-86-81879-45-0, pp. 110-117. **M33**

Saopštenja sa međunarodnih skupova štampana u izvodu

- Radivojevic Z, **Stokic M**, Pecenica D, Subotic M. (2013). Theta and alpha rhythm amplitude changes during auditory perception of words and non-words. *4th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Speech and Language*, Belgrade, 25-26 October, Abstract book, ISBN 978-86-81879-44-3. **M34**
- **Stokic M**, Cukic M, Milovanovic D, Nenadovic V. (2014). EEG complexity changes during auditory-verbal short-term memory task: fractal and spectral analysis. *4th International Congress on Early Prevention in Children with Verbal Communication Disorders*, September 5th-7th 2014, Varna, Bulgaria, Abstracts, ISSN 978-954-577-976-3, pp 33-34. **M34**
- Radicevic Z, Dobrijevic Lj, Sovilj M, **Stokic M**, Ilankovic A. (2012). Dynamic comodulation phenomena of functional systems during processing of speech-language information in theta EEG rhythm. *Clinical Neurophysiology*, 123(7):e86. doi:10.1016/j.clinph.2011.11.078. **M34**

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а _____ Миодраг Д. Стокић

број индекса _____ KB070104

Изјављујем

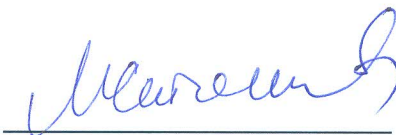
да је докторска дисертација под насловом

Примена нелинеарних метода у анализи промена ЕЕГ тета ритма при
формирању краткорочне аудитивне меморије код људи

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 31.7.2015.



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Миодраг Стокић

Број индекса KB070104

Студијски програм Неуронауке

Наслов рада

Примена нелинеарних метода у анализи промена ЕЕГ тета ритма при
формирању краткорочне аудитивне меморије код људи

Ментори

Др Милена Чукић, научни сарадник, Биомедицински центар, Институт за
вирусологију, вакцине и серуме Торлак

Др Марко Ђорђевић, ванредни професор, Универзитет у Београду, Биолошки
факултет

Потписани/а _____ Миодраг Стокић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 31.7.2015.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Примена нелинеарних метода у анализи промена ЕЕГ тета ритма при формирању краткорочне аудитивне меморије код људи

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

☒ 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

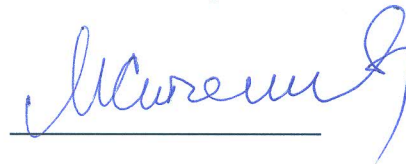
5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 31.7.2015.

Потпис докторанда



1. Ауторство - Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.