

Význam funkční magnetické rezonance pro hodnocení kognitivních pochodů v lidském mozku. Lokalizace „oddball“ úkolem aktivovaných neuronálních populací

Brázdil M.¹, Dobšík M.^{1,2}, Pažourková M.³, Krupa P.³, Rektor I.¹

¹1. neurologická klinika LF MU, FN U sv. Anny, Brno

²Fakulta informačních technologií, VÚT, Brno

³Klinika zobrazovacích metod LF MU, FN U sv. Anny, Brno

Souhrn

V posledním desetiletí došlo k prudkému rozvoji metody nazvané funkční MR, která mapuje regionální změny mozkové perfuze a neprímo tak měří neuronální aktivaci ve vyšetřovaných částech mozku. Její přínos ke studiu kognitivních funkcí dosud není zcela jednoznačný. Metodou „event-related“ funkční MR (efMRI) autoři provedli vyšetření sluchového „oddball“ úkolu u 10 zdravých dobrovolníků. Získané výsledky porovnávali s nálezy předchozích efMRI a intracerebrálních ERP studií s cílem posoudit míru shody mezi oblastmi s hemodynamicky významně odlišnou odpovědí na vzácné terčové podněty a známými intracerebrálními generátory P3 potenciálu ERP. Obě metody shodně prokázaly aktivaci řady oblastí především parietálního a frontálního laloku (lobulus parietalis superior, inferior, gyrus supramarginalis, gyrus cinguli, laterálního prefrontálního kortextu, gyrus temporalis superior a thalamu). Ve shodě s předpokládanou významnou rolí neurokognitivní sítě pro zámrernou pozornost v průběhu detekce terčových podnětů byla ve většině těchto struktur pozorována výraznější hemodynamická odezva na pravé straně. Oproti očekávání nebyla v prezentovaném experimentu, ani v žádné z předchozích efMRI studií prokázána signifikantní hemodynamická odpověď na terčové podněty v místě nejvýraznějšího P3 generátoru – v amygdalohipokampálním komplexu. Rozdílné výsledky byly obdrženy také při vyšetřování dalších oblastí, např. rostrálního cingula. Ačkoli je tedy přínos efMRI k poznání neuroanatomického korelatu mentálních pochodů extrémně vysoký, sama o sobě není schopna poskytnout kompletní mapu aktivovaných mozkových oblastí v průběhu kognitivních operací. Důvodem je nejspíše neschopnost plně reflektovat tranzientní krátce trvající funkční změny neuronálních populací. Nadále je tak nutno vnímat ji jako metodu komplementární a její výsledky posuzovat s maximální obezřetností.

Klíčová slova: oddball, event-related fMRI, SPM, geneze P3

Summary

Brázdil M., Dobšík M., Pažourková M., Krupa P., Rektor I.: Importance of Functional MRI for Evaluation of Cognitive Processes in the Human Brain. Localization of Neuronal Populations Activated by „Oddball“ Task

During the last decade occurred brisk development of the method of functional MR which maps regional changes of cerebral perfusion and indirectly assesses also the neuronal activation in the examined parts of the brain. Its contribution to investigations of cognitive functions is not quite unequivocal so far. Using the method of „event-related“ functional MR (efMRI) the authors examined the auditory „oddball“ task in 10 healthy volunteers. They compared the assembled results with the results of previous efMRI and intracerebral ERP studies with the objective to evaluate the extent of agreement between areas with a haemodynamically significantly different response to rare target stimuli and known intracerebral generators of the P3 potential. Both methods proved the activation of several areas in particular the parietal and frontal lobe (lobulus parietalis superior, inferior, gyrus supramarginalis, gyrus cinguli, of the lateral prefrontal cortex, gyrus temporalis superior and of the thalamus). Consistent with the assumed significant role of the neurocognitive network for directed attention in the course of detection of target stimuli in the majority of these structures a more marked haemodynamic response was observed on the right side. Against expectation in the presented experiment nor in any previous efMRI studies a significant haemodynamic response to target stimuli was not proved at the site of the most marked P3 generator in the amygdalohippocampal complex.

Different results were also obtained on examination of further areas, e.g. the rostral cingulum. Thus although the contribution of efMRI to recognition of the neuroanatomical correlate of mental processes is extremely high, it is unable to provide alone a complete map of activated cerebral areas in the course of cognitive operations. The reason is most probably the inability to reflect fully transient short-term functional changes of the neuronal populations. Thus it has to be conceived also in future as a complementary method and its results must be evaluated with maximum caution.

Key words: oddball, event-related fMRI, SPM, genesis of P3

O.

Úvod

S objevem velmi rychlých (echoplanárních – EPI) sekvencí snímání magneticko-rezonančního signálu souvisí v posledním desetiletí prudký rozvoj metody nazvané funkční magnetická rezonance (fMRI). Tato metoda s vysokou prostorovou rozlišovací schopností umožňuje zobrazení lokálních změn v aktivitě neuronálních populací během senzorického, motorického nebo kognitivního úkolu. Založena je na rozdílném chování dvou přirozených součástí krve – oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu v magnetickém poli (1–3). Zatímco oxyhemoglobin je diamagnetický, odkysličený deoxyhemoglobin je paramagnetický a chová se jako přirozená kontrastní látka. V průběhu zvýšené aktivity neuronální populace dochází nejdříve ke krátce trvajícímu zvýšení množství deoxyhemoglobenu v tkáni, aby vzápětí došlo v odpovídající oblasti k výraznému zvýšení krevního průtoku a s tím souvisejícímu nahrazení deoxyhemoglobinu oxyhemoglobinem (4). Tato změna – výrazné snížení množství deoxyhemoglobinu v kapilárním řečišti – vede v odpovídající oblasti k ovlivnění homogenity magnetického pole a ke zvýšení MR signálu, což se nazývá BOLD (blood oxygenation level dependence) odpovědí (3, 5–7). fMRI tak mapuje změny regionální mozkové perfuze a nepřímo měří neuronální aktivaci ve vyšetřovaných částech mozku. Přestože ve světovém písemnictví můžeme v posledních letech pozorovat extrémní nárůst počtu příspěvků s tematikou fMRI, v české odborné literatuře jsou práce z této oblasti stále spíše výjimečné (8–10).

Zatímco v klinické praxi byla fMRI dosud nejčastěji využívána k ozřejmění anatomicko-fyziologických poměrů v centrální senzomotorické krajině, eventuálně k posouzení lateralizace řečových funkcí, na poli neurovědného výzkumu byly největší naděje vkládány do jejího přínosu ke studiu jednotlivých kognitivních a afektivních funkcí. Významnější pokrok v této oblasti nastal zejména v několika posledních letech a přímo souvisejel se zavedením tzv. event-related funkční magnetická rezonance (efMRI). Na rozdíl od klasické fMRI, založené na registraci MR signálu během opakování se střídajících asi 30sekundových period stimulace a klidu (blokový experiment), je jako efMRI označována metoda snímání a zpracování MR signálu, určená k detekci odpovědi mozku na jednot-

livé osamocené krátké podněty. Pro její vývoj byl zcela rozhodující nedávný průkaz významné hemodynamické odezvy v mozku i po izolovaném vizuálním podnětu (11). V porovnání s blokovými metodami má efMRI řadu nesporných výhod. Mimo vyšší časové rozlišovací schopnosti (až stovky milisekund) a možnosti *post hoc* kategorizace podnětů na základě chování vyšetřovaného subjektu, je to především její schopnost provést i ta vyšetření, k nimž nelze použít klasické blokové schéma. Typickým příkladem z oblasti kognitivně neurofyziologického výzkumu může být vyšetření v tzv. oddball paradigmatu, běžně používaném k registraci kognitivních evokovaných potenciálů (ERP), především jejich P3 komponenty nebo vlny P300. Základním principem tohoto paradigmatu je střídavá prezentace dvou typů senzorických podnětů, přičemž vždy jeden typ je častý a druhý typ vzácný. Protože úkolem subjektu je domluveným způsobem reagovat na výskyt každého vzácného podnětu (například stlačením ručního spínače), bývá tento typ podnětů také nazýván podnětem „terčovým“. Terčové podněty se během vyšetření objevují střídavě s podněty častými většinou v poměru 1:5, mezi výskytem jednotlivých podnětů se vždy nachází krátká pauza (asi 2–5 sekund). Velmi významnou charakteristikou oddball paradigmatu je náhodný (randomizovaný) výskyt podnětů terčových. Při takovém vyšetření tedy principiálně nelze terčové nebo časté podněty prezentovat v blocích a jejich vzájemné náhodné promísení je zcela zásadní. Na druhé straně právě „oddball“ parigma bylo v uplynulých třech dekadách prostřednictvím elektrofyziologických metod prostudováno extrémně pečlivě a v současnosti představuje zatím jediný standardizovaný objektivní nástroj pro hodnocení kognitivních funkcí v běžné neurologické praxi.

K detailnímu neurofyziologickému studiu kognitivních procesů souvisejících s detekcí vzácných relevantních (terčových) podnětů a odrázejících se v genetice vlny P3 bylo mimo jiného v minulosti opakovaně využíváno i intracerebrálních registrací ERP (12–21). Publikované „oddball“ studie prokázaly současnou aktivaci celé řady vyšetřovaných mozkových struktur. Mimo kortikálních oblastí vzniku P3 potenciálu byly potvrzeny i jeho generátory subkortikální (22–24). Navzdory vysoké časové rozlišovací schopnosti intracerebrálních ERP (umožňujících studovat

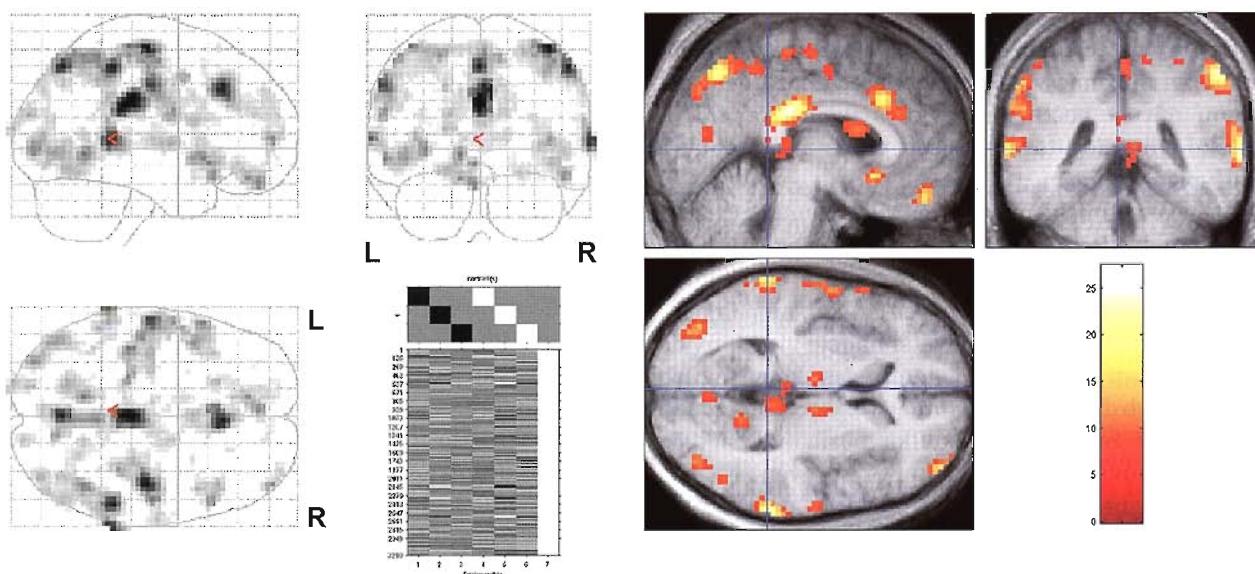
s milisekundovou přesností průběh zpracování informace) byla i daná metodika nadále výrazně limitovaná v prostorovém rozlišení. Díky tomu také nemohla poskytnout kompletní mapu, která by jednoznačně v mozku lokalizovala všechny aktivované oblasti v průběhu dané série mentálních procesů. Není proto překvapující, že se s rozvojem efMRI objevuje snaha detailně zmapovat oblasti s přítomnou signifikantní hemodynamickou odpovědí po terčových podnětech a chybějící odezvou po podnětech častých a doplnit tak naše znalosti o strukturách generujících vlnu P3. V nedávné minulosti skutečně hned několik autorů provedlo vyšetření oddball paradigmatu metodou efMRI (25–31). V ČR se tématice paralelního fMRI a elektrofyziologického vyšetření oddball paradigmatu věnoval Jech (32). Vzhledem k odlišným způsobům zpracování fMRI signálu v jednotlivých studiích, významným rozdílům v designu použitých experimentálních úkolů, a navíc mnohdy značné odlišnosti od klasického oddball paradigmatu užívaného k registraci P3 potenciálu, lze jejich přínos k dané problematice posuzovat jen velmi zdrženlivě. V naší práci jsme proto otestovali vlastní design efMRI experimentu, založený na striktním dodržení základních pravidel „oddball“ paradigmatu. Pro zpracování fMRI dat jsme pak nově použili volně dostupného SPM99 softwaru a získané výsledky jsme porovnávali s výsledky předchozích fMRI a intracerebrálních ERP studií.

Metodika

Vyšetření sluchového oddball paradigmatu bylo provedeno u 10 zdravých dobrovolníků, 7 mužů a 3 žen, ve věku od 22 do 32 let (průměrný věk byl 26,8 let). Od všech subjektů byl před začátkem vyšetření obdržen informovaný souhlas. V průběhu

snímání MR signálu měli zavřené oči. Jako stimulační podněty jsme vyšetřovaným jedincům binaurálně prezentovali v pseudorandomizovaném pořadí dva typy tónů o trvání 200 msec – častý tón frekvence 1000 Hz a terčový tón frekvence 2000 Hz. Jednotlivé podněty v dostatečné hlasitosti byly generovány samostatným stimulačním počítačem (na zakázku vytvořený software MDStim) vždy v pauze mezi snímáním MR dat. Interval mezi prezentací dvou následujících podnětů (ISI) byl vždy 2,76 sekund, minimální odstup mezi dvěma terčovými podněty pak byl 20 sekund. Úkolem vyšetřovaných subjektů bylo v duchu sečítat terčové podněty a po ukončení stimulace udat výsledný součet. Během experimentu bylo vždy prezentováno celkem 384 podnětů z toho asi 25 podnětů bylo terčových. Funkční vyšetření trvalo přibližně 17 minut.

MR vyšetření bylo prováděno na 1,5 T přístroji Siemens Magnetom Symphony (Erlangen, SRN), vybaveným systémem Numaris 4 (MRease). Vždy bezprostředně před započetím experimentu byly získány anatomické snímky mozku přesně ve stejné pozici jako snímky funkční (T1-vážené sekvence: 16 transverzálních řezů s vysokým rozlišením, vrstva 5 mm, mezera mezi vrstvami 2 mm, TR=739 msec, TE=15 msec, flip angle=90°, FOV= 22 cm, rozlišení 256x256). Pro snímání dat s funkční informací byla použita EPI sekvence s gradientním echem (16 transverzálních řezů, vrstva 5 mm, mezera mezi vrstvami 2 mm, TR=2760 msec, TE=40 msec, flip angle=90°, FOV=20–23 cm, rozlišení 64x64, nasnímáno 384 skenů). Po ukončení experimentu byly získány další anatomické, tentokrát sagitální snímky, s výrazně vyšším rozlišením (T1 – vážené 3D sekvence: 160 sagitálních řezů, vrstva 1,17 mm, TR=1700 msec, TE=3,96 msec, flip angle=15°, FOV=24,6 cm, rozlišení 512x512). Z důvodu žádoucí redukce objemu dat a současně odstranění vlivu přechodových jevů na začátku experimentu bylo před zpracováním EPI snímků vypuštěno průměrně 11 % skenů ze začátku měření každého subjektu a 5 % skenů z konce měření. Pro předzpracování (korekce pohybu hlavy, časová korekce řezů, normalizace do MNI prostoru a vyhlazení obrazu Gausovským filtrem), statistické zpracování i statistické vyhodnocení změn MR signálu jsme použili program SPM99 (Statistical Parametric Mapping) (33–37). Pro identifikaci cerebrálních oblastí, vykazujících signifikantně významný rozdíl mezi hemodynamickou odpověď na terčové a časté podněty byla užita v SPM99 implementovaná regresní analýza. Jako množina bázových funkcí pro regresní analýzu byl použit model hemodynamické odezvy a jeho časová a disperzní derivace. Pro všechny statistické testy byla použita hladina alfa=0,0001, bez Bonferr-



Obr. 1. Schematický (Maximum Intensity Projection) a T1-vážený MR obraz s barevně vyznačenými oblastmi signifikantně odlišné hemodynamické odpovědi po terčových podnětech v porovnání s podněty častými. Skupinové vyšetření 10 zdravých dobrovolníků.

roního korekce. Pro zobrazení průběhu BOLD odpovídá, zvlášť pro terčové a zvlášť pro časté podněty, byl použit doplněk programu SPM99 pro grafické znázornění průměrné intenzity signálu ve funkčně definované oblasti zájmu (regions of interest – ROIs) (38).

Výsledky

Ve většině případů vyšetřovaní jedinci udali po ukončení registrace správný součet prezentovaných terčových podnětů. Pouze u čtyř subjektů se udaný počet lišil od skutečnosti, vždy však s rozdílem jediného terčového podnětu.

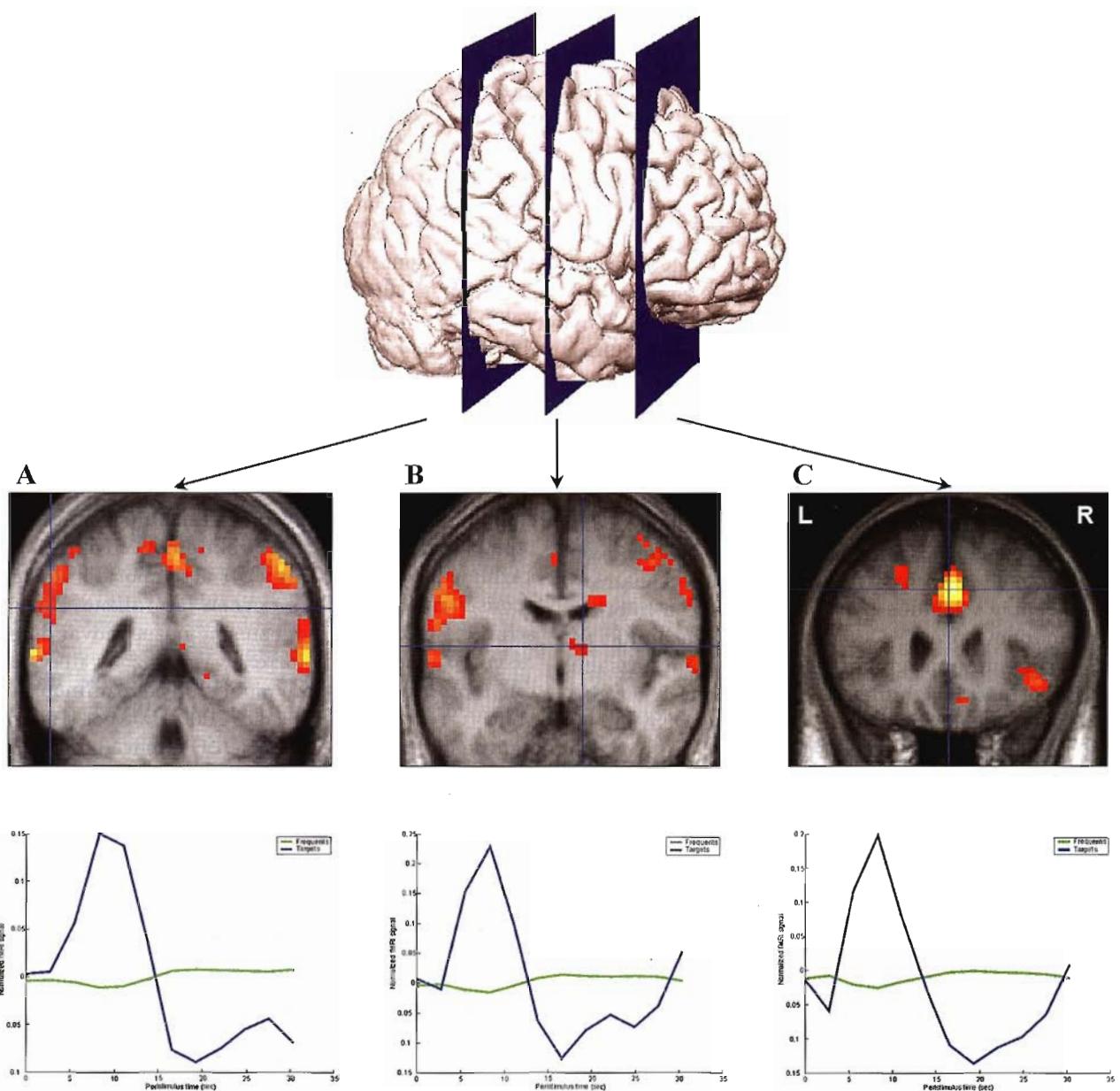
U všech vyšetřených subjektů bylo po detekci terčových podnětů prokázáno signifikantně výraznější zvýšení BOLD signálu v řadě kortikálních struktur především parietálního a frontálního laloku (obr. 1). Při detailnější analýze individuálních i skupinových dat byla nejvýraznější aktivace zjištěna v laterálních a mediálních částech parietálního kortexu oboustranně (s centry v lobulus parietalis superior a inferior, Brodmannovy arey 7 a 40, oboustranně zasahující až do gyrus supramarginalis). Při porovnání rozsahu aktivace (počtu signifikantně aktivovaných voxelů) v parietálním kortexu byla ve skupinových datech patrná jednoznačná stranová převaža vpravo, napak při porovnání aktivit pouze v gyrus supramarginalis převažoval nález vlevo. Velmi významná aktivace byla dále prokázána v limitované části pravostřanného gyrus cinguli anterior (BA 32) a oboustranně i gyrus cinguli posterior (BA 23). Pozoruhodná byla vysoká interindividuální shoda stran anatomické lokalizace aktivity v cingulárním kortexu ventrálně i dorzálně, která se ve zprůměrněných datech odrazila v extremně signifikantní BOLD odpovědi na poměrně malé ploše ($p = 5 \times 10^{-11}$, $F = 27,35$). Při skupinovém hodnocení aktivity laterálního prefrontálního kortexu byla potvrzena vyšší míra BOLD odpovědi

oboustranně v gyrus frontalis medius (BA 8, 10), opět s pravostrannou převahou. V tomtéž hodnocení byla pouze levostranná aktivace zjištěna v gyrus frontalis superior (BA 9) a inferior (BA 44). Navzdory opakování nálezu signifikantně vyšší aktivace po terčových podnětech v několika oblastech mediální plochy frontálního laloku u několika našich vyšetřených jedinců, skupinová analýza takový nález přesvědčivě nepotvrdila. Eventuální hemodynamické změny v kortexu frontoorbitálním nebyly v naší práci hodnoceny pro možné ovlivnění nálezu opakovou přítomností pro tuto oblast typického susceptibilního artefaktu. V mezičasových oblastech jsme nalezli významné zvýšení BOLD signálu pouze v pravostranném gyrus lingualis (BA 19). U žádného z našich vyšetřených subjektů nebyla zjištěna statisticky signifikantně odlišná hemodynamická odpověď na oba typy podnětů v amygdale, hippokampu, gyrus parahippocampalis či fusiformis. Z laterálních neokortikálních temporálních oblastí jsme ve skupinových datech prokázali jednoznačný nález v gyrus temporalis superior oboustranně (BA 22), s mírnou lateralizací k pravé straně. Tento nález jednoznačně nezasahoval do primárního sluchového kortextu, v němž by díky jeho tonotopnímu uspořádání mohly tóny s rozdílnou frekvencí (terčové 2000 Hz, časté 1000 Hz) vést k signifikantně odlišným změnám BOLD odpovědi (39). Pravostranná převaža byla zjištěna také v jediné signifikantně aktivované subkortikální struktuře – thalamu (maximum ve ventrolaterálních jádrách). Velikosti jednotlivých aktivovaných oblastí a jejich přesná lokalizace ve statistickém MNI prostoru zvlášť pro pravou a levou stranu jsou uvedeny v tabulce 1.

Průběh BOLD odpovědi se v uvedených oblastech zájmu (ROIs) významně lišil pro terčové a časté podněty. Zatímco po prezentaci častých podnětů zde nebyla prokázána výraznější změna, terčové podněty vyvolávaly typickou odpověď ve smyslu signifikantního nárůstu BOLD efektu s počátkem kolem 2–3 se-

Tab. 1. Oblasti mozkového parenchymu se signifikantně výraznější aktivací po terčových podnětech (korigovaná $p < 0,05$, $F > 10,56$). Průměr vyšetření 10 subjektů.

ROI (Brodmannova area)	Koordináty MNI prostoru (x, y, z)		Objem oblasti (počet voxelů)	
	R	L	R	L
Lobulus parietalis sup. (7)	1, -69, 51		307	
Lobulus parietalis inf. (40)	54, -39, 51	-57, -42, 45	259	95
Gyrus cinguli ant. (32)	3, 27, 39		212	
Gyrus cinguli post. (23)	0, -27, 30		192	
Gyrus frontalis superior (9)		-12, 54, 33		92
Gyrus frontalis medius (10)	42, 57, 6		60	
Gyrus frontalis medius (8)		-21, 24, 39		42
Gyrus frontalis inferior (44)		-45, 9, 33		24
Gyrus temporalis sup. (22)	66, -42, 3	-66, -42, 6	91	39
		-60, -6, 3		42
Gyrus lingualis (19)	15, -57, 9		21	
Thalamus	9, -15, 6	-9, -15, 6	30	11

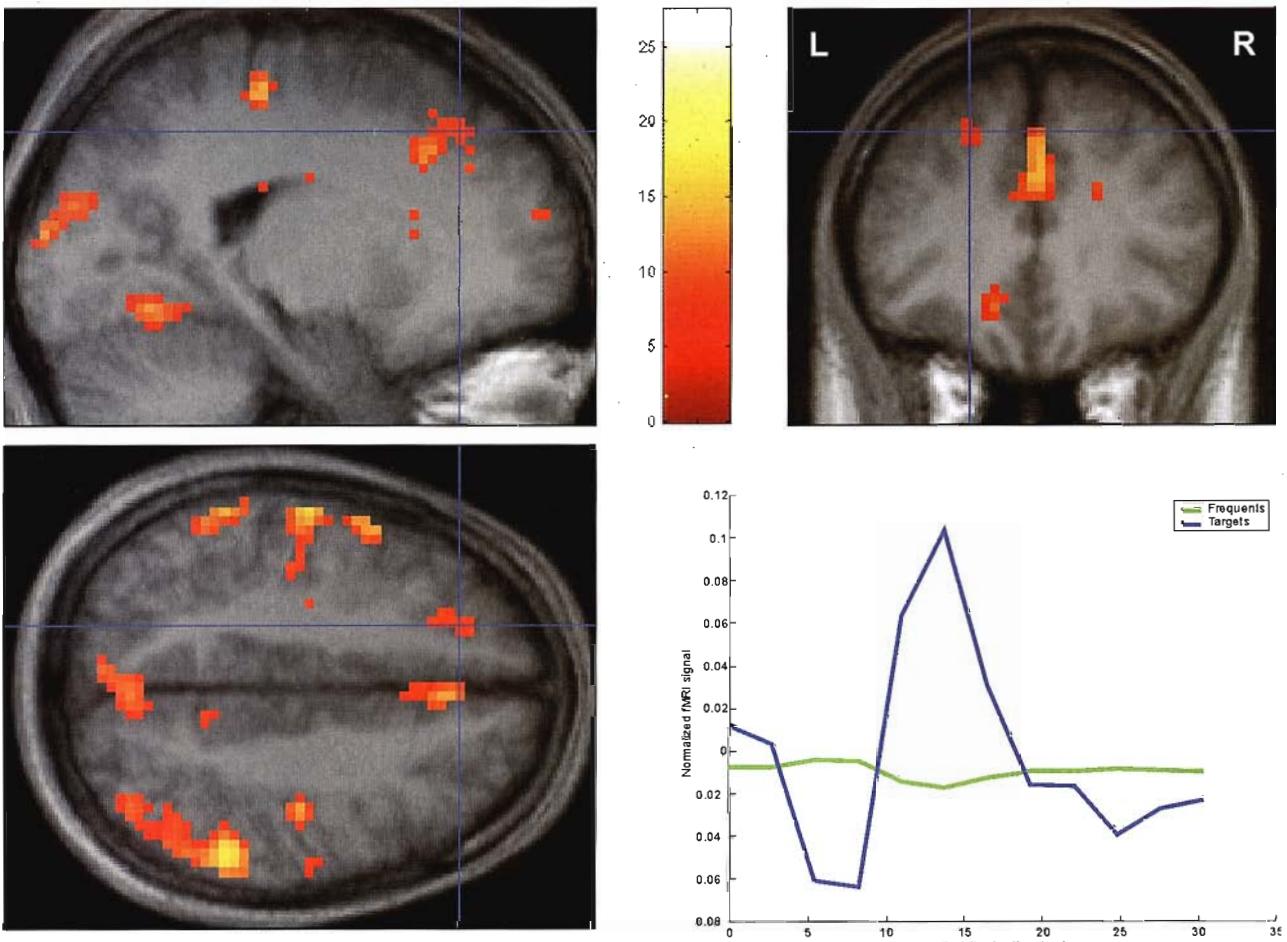


Obr. 2. Skupinový průběh BOLD odpovědi po terčových (modrá křivka) a častých podnětech (zelená křivka) v oblasti A) levostranného gyrus supramarginalis BA 40 (MNI koordináty: 60, -44, 28), B) pravostranného thalamu (11, 10, 9) a C) gyrus cinguli anterior BA 32 (3, 27, 39).

kundy po podnětu a kulminující kolem 6.–9. sekundy po podnětu (obr. 2). Po dosažení maxima změny (asi 0,4–1 %) klesal BOLD signál k původnímu stavu, jež hož dosahoval během 15–20 sekund. Během návratu BOLD signálu k původním hodnotám jsme opakovaně pozorovali jeho výrazné snížení až do negativních hodnot, postupně odesznívající během dalších asi 10 sekund. Mírně atypický průběh hemodynamické odpovědi po terčových podnětech byl zjištěn v pravostranném gyrus lingualis (BA19) a ojedinělé skupině analyzovaných voxelů levostranného gyrus temporalis superior (BA 22). Po zvyklé iniciální aktivaci byl v těchto oblastech pokles průměrné BOLD odpovědi do negativních hodnot mnohem výraznější. Ve dvou kortikálních oblastech levostranného frontálního la-

loků (gyrus frontalis superior a medius, BA 9,8) jsme při zpracování skupinových průměrů pozorovali jejich jednoznačně opožděnou aktivaci – významné zvýšení odpovědi následovalo až s několikasekundovým zpožděním po iniciální hypoaktivaci (obr. 3). Průběh individuální odpovědi byl závislý na vyšetřované struktuře a v rámci identické struktury se více či méně lišil interindividuálně.

Vzájemné porovnání časového průběhu BOLD efektu ve strukturách odlišných mozkových laloků bylo v minulosti prováděno jen vzácně (25, 31). V obou případech byla zjištěna časnější aktivace parietálních struktur v porovnání se strukturami prefrontálními – časový rozdíl byl dle McCarthyho asi 1,5 sekundy. V našem souboru pacientů byly časové rozdíly mezi



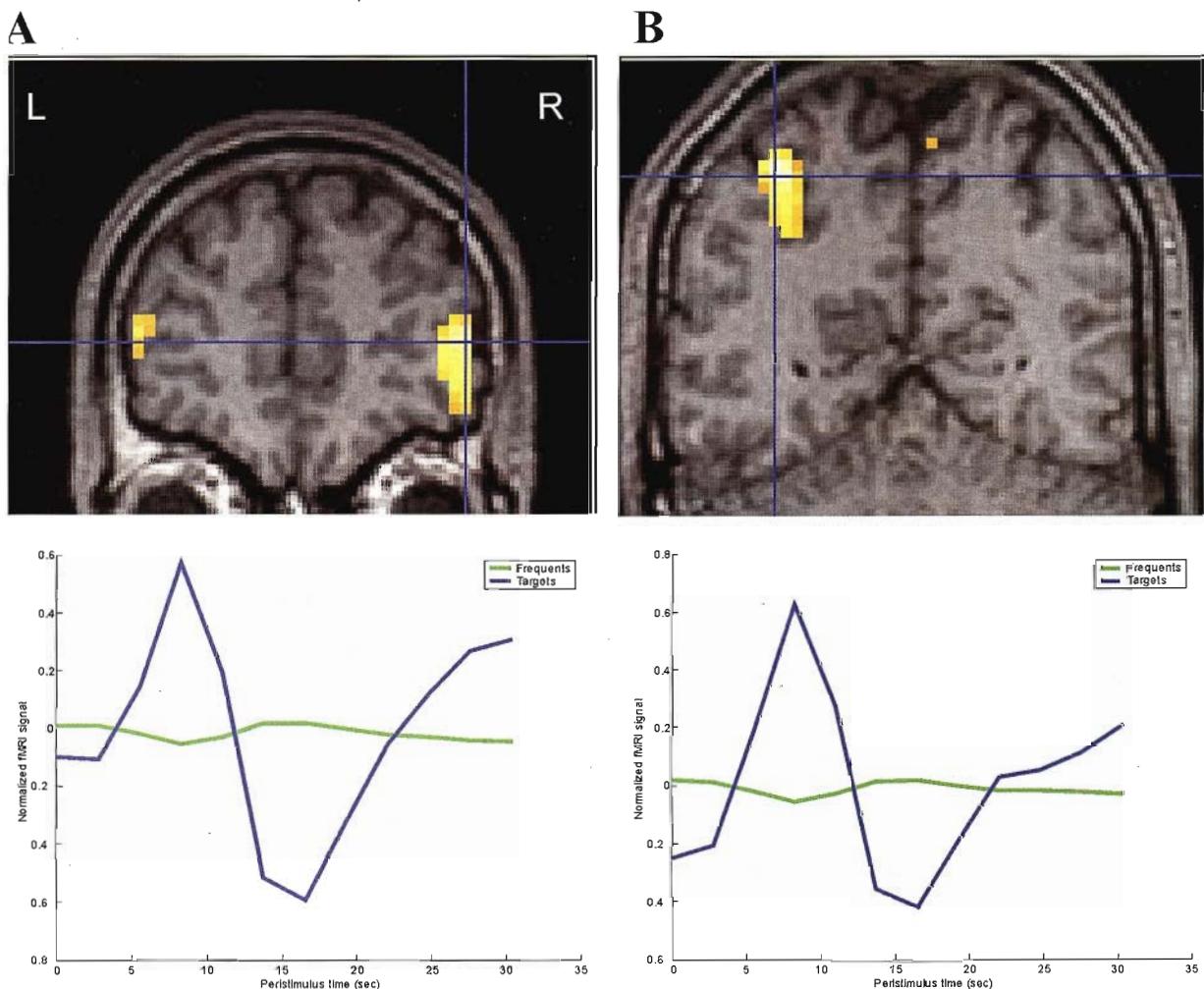
Obr. 3. Atypický průběh skupinové BOLD odpovědi v levostranném gyrus frontalis medius BA 8 (MNI koordináty: -21, 24, 39).

parietálními a prefrontálními kortikálními oblastmi jen nedokonale vyjádřené (ve shodě s uvedenými pozorováními byla aktivace časnější v dorzálních cerebrálních strukturách) (obr. 4). Důvodem méně jasných rozdílů může být nás výrazně delší použitý ISI (2 760 msec).

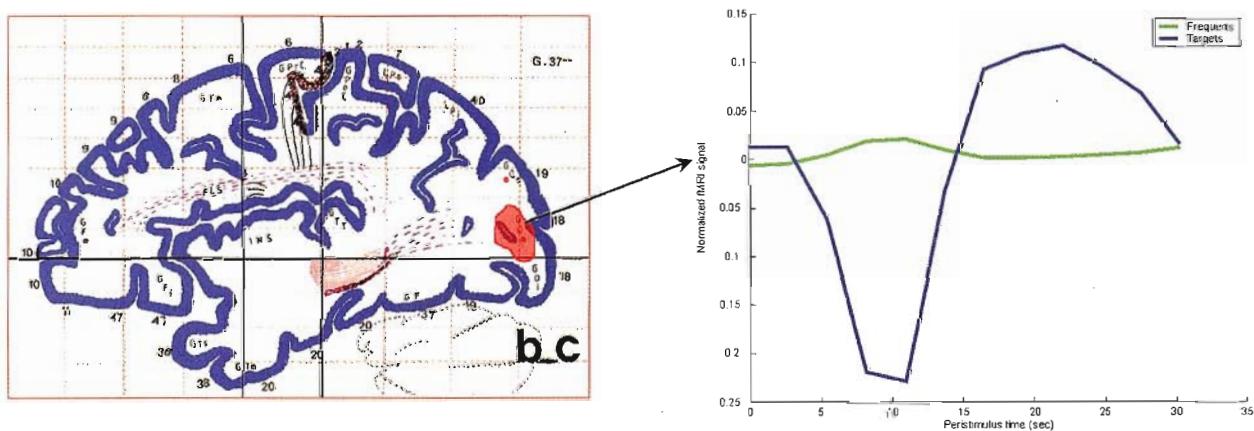
Mimo uvedených oblastí se signifikantně vyšší mírou aktivace po terčových podnětech byla v individuálních i skupinových datech prokázána ojedinělá místa se signifikantním snížením BOLD odpověď po terčových podnětech a současně chybějící změnou po podnětech častých. Typicky byl tento nález pozorován v levostranném gyrus lingualis, v oblasti oboustraného senzomotorického kortexu (centrum v sulcus centralis) a oboustranně v asociačním vizuálním kortexu okcipitálního laloku (gyrus occipitalis superior a medius, BA 18, 19) (obr. 5). Tento nález, podobně jako výrazná změna BOLD signálu v místě velkých cév (arteria cerebri media a plexus chorioideus oboustranně), nebyl interpretován jako přímý důkaz neuronální aktivace související s detekcí vzácného terčového podnětu.

Diskuse

Jedním z hlavních zájmů současné kognitivní neurofyziologie je hledání časových a prostorových vztahů neuronální aktivace v průběhu mentálních operací. Na provedení i toho nejjednoduššího úkolu se současně podílejí různé anatomické struktury navzájem propojené v rozsáhlé neuronální síti. Podkladem záměrné pozornosti, paměti, učení i řeči je potom činnost vzájemně propojených neurokognitivních sítí velkého rozsahu (large-scale neurocognitive networks), které využívají vzájemné propojení lokálních neuronálních sítí (40). Pravděpodobně větší počet sítí je odpovědný za složitější funkce – například exekutivní funkce frontálních laloků (41). Podle teorie „parallelně distribuovaného zpracování informace – PDP“ jednotlivé anatomické struktury spojené ve výše zmíněnou síť spolupracují při plnění jakéhokoli úkolu do značné míry paralelně (40, 41). Tato představa v současnosti již plně nahradila dřívější lokalizacionistické nazírání jednotlivých mentálních funkcí. Podobně percepční procesy v sobě zahrnují současnou aktivaci



Obr. 4. Intraindividuální průběh BOLD odpovědí v oblasti A) pravostranného gyrus frontalis medius BA 10 (MNI koordináty: 45, 54, 9) a B) levostranného lobulus parietalis superior BA 7 (-36, -60, 54). Časnější nástup odpovědi v parietálním kortexu se odráží ve strmějším nástupu BOLD efektu. Muž, pravák.



Obr. 5. Negativní BOLD odpověď na terčové podněty v levostranném gyrus occipitalis medius BA 18 (MNI koordináty -37, -81, 1). Průměr 10 subjektů.

velkého množství anatomických struktur široce distribuovaných v mozkovém parenchymu. Tyto procesy reprezentují mimo vlastní percepce podnětu i jeho zpracování ve vztahu k pozornostním, paměťovým a v neposlední řadě i exekutivním funkcím. Při zpra-

cování jakéhokoli externího podnětu tak dochází k současnemu průběhu navzájem se překrývajících procesů, z nichž minimálně část je jednoznačně kognitivních. Senzorická informace je analyzována a transformována přes řadu odlišných stupňů zpracování.

vání k event. vyvolání selektivní odpovědi (42, 43). V případě zpracování stále se opakujících nezajímavých podnětů (například v rámci oddball experimentu podnětů častých) dochází k postupnému snižování pozornosti subjektu k jejich výskytu a pozvolné minimálnizaci probíhajících mentálních pochodů. V ideálním oddball experimentu se tak v návaznosti na časté podněty brzy aktivují pouze ty skupiny neuronů, které jsou nezbytné pro kontrolu „šumu“ z našeho okolí. Slovo „pouze“ však každopádně musíme vnímat se značným nadhledem. I v takovém případě totiž nutně musí být aktivována celá řada struktur zavzatých do percepčních i základních kognitivních operací, souvisejících např. s nutnou kategorizací vjemů či rozhodováním o odpovědi. Podstatné části těchto pochodů si přitom subjekt nemusí být nutně vědom.

Z pohledu studovaného oddball paradigmatu se mnohem zajímavějšími jeví právě ty procesy, které probíhají „nadstavbové“ během zpracování podnětu deviantního, relevantního – terčového, tedy probíhající „navíc“. Zpracování signálu vlastními percepčními mechanismy se zřejmě nebude v obou případech příliš lišit (fyzikální charakteristiky terčových a častých podnětů jsou si totiž velmi blízké). Významný rozdíl však již může být v míře záměrné pozornosti věnované terčovým podnětům či v aktivnější konfrontaci s paměťovými záznamy o charakteru hledaných podnětů. Obrovský rozdíl pak bude nepochybně v zapojení exekutivních systémů během zpracování relevantní informace, včetně funkcí spojených s vlastní odpovědí subjektu (např. motorická funkce při stlačení ručního spínače) a eventuálně v zapojení systémů pro kontrolu odpovědi. V případě použití emočně zbarvených podnětů musíme také počítat s možnou modulací afektivity a aktivací odpovídajících neuronálních sítí. Z anatomického hlediska lze tedy rozdíly v aktivaci předpokládat v celé řadě kortikálních a zřejmě i subkortikálních struktur několika mozkových laloků. Zatímco role parietálních a temporálních laloků pro zajištění záměrné pozornosti, dlouhodobé paměti a event. afektivních funkcí je velmi významná, pro zajištění pracovní paměti, funkcí exekutivních a mechanismů hodnotících správnost odpovědi jsou zcela zásadní frontální laloky. Právě v dorzolaterální části prefrontálního kortextu (DLPFC) dochází také k rozhodující integraci informací ze senzorických asociačních oblastí ve spánkových a parietálních lalocích. DLPFC tak představuje určitý uzlový bod pro percepci, v němž se vlastní informace o jednotlivých charakteristikách jakéhokoli senzorického podnětu zpracovává současně mechanismy pracovní paměti i záměrné pozornosti (44).

Navzdory složitosti a množství popsaných, současně probíhajících a vzájemně se ovlivňujících mentálních dějů byl klasický rozlišovací „odball“ úkol experimentálně i klinicky dosud používán převážně k obecnému hodnocení kognice. Elektrofiziologická analýza odpovědí mozku na terčové podněty dala

vzniknout dobře známé P3 komponentě ERP, která umožňuje objektivně posuzovat stav a eventuální degradaci kognitivních funkcí vyšetřovaného jedince. P3 potenciál byl v minulosti nejčastěji interpretován jako ukončení poznávacího procesu v mozku (cognitive closure, decision closure, context – closure), či jako reflexe obnovy paměťových funkcí před další akcí (45–49). Výsledky řady experimentů jednoznačně podporují představu vlny P3 jako potenciálu odrážejícího vlastní proces rozhodnutí, avšak bez přímého vztahu k odpovědi na terčový podnět (50). V současnosti je zcela jisté že vlna P3 nepředstavuje jednotný fenomén vznikající z diskrétní mozkové struktury, ale spíše reprezentuje neuronální aktivitu v rozsáhlé kortiko-limbické oblasti. P3 potenciál při klasickém vyšetření na skalpu pak vzniká sumací aktivity řady korových a zřejmě i podkorových generátorů. První intracerebrální ERP studie zaměřené na identifikaci zdrojů vlny P3 prokázaly její mohutné generátory ve strukturách mesiotemporálních (hippokampu, amygdale a parahippokampálním gyru) (12–14). Vzhledem ke známé roli těchto struktur v zajištění paměťových funkcí (zcela nezbytných pro detekci relevantních podnětů) se nejdalo o příliš překvapivé zjištění. Naopak velmi zajímavý byl jednoznačný průkaz velmi omezeného podílu těchto struktur na genezi skalové P3, související nejspíše s anatomickým vztahem inkriminovaných oblastí ke skalovým snímacím elektrodám (51, 52). Pozdější práce na téma vzniku P3 potenciálu prokázaly řadu jejich dalších, většinou extratemporálních generátorů – oblast laterální temporo-parietální junkce zahrnující především gyrus supramarginalis a gyrus angularis, frontoorbitální kortex, dorsolaterální i mesialní prefrontální kortex a přední i zadní část gyrus cinguli (15, 16, 18–20, 53, 54). Důkaz přímého podílu těchto struktur na vzniku skalové P3 vlny podali Knight a Scabini (55). Vzácnější byl průkaz generátorů i v laterálním temporálním neokortexu a pólu temporálního laloku (16, 17, 20). Ojedinělé práce potvrzily přímý nález P3 potenciálu i ve strukturách subkortikálních – thalamu a basálních gangliích (22–24). Pomocí intracerebrálních registrací ERP tak bylo možno poměrně přesně identifikovat řadu cerebrálních oblastí, jejichž aktivace odráží průběh diskutovaných „nadstavbových“ kognitivních pochodů po detekci terčových podnětů. Významnou limitací užití dané metody pro studium odpovídajících mentálních pochodů je však mimojiného tzv. tunelový efekt intracerebrální elektrody (schopnost registrovat EEG aktivitu pouze z její bezprostřední blízkosti) a dále pak vysoká výběrovost při implantaci elektrod. Protože zavádění intracerebrálních elektrod se provádí pouze z diagnostických důvodů u části farmakorezistentních epileptických pacientů a přísně se řídí klinickými potřebami, existuje řada nevyšetřovaných cerebrálních struktur. Především z tohoto důvodu není seznam P3-generujících oblastí dosud zdaleka kompletní.

Alternativním způsobem ke zmapování aktivovaných neurokognitivních sítí se na základě našich i recentně publikovaných výsledků zdá být metoda efMRI. Naše nálezy se téměř plně shodují s výsledky předchozích efMRI, a to i navzdory jejich výrazné metodologické nejednotnosti (25–29, 31, 56). Shodně byla po terčových podnětech prokázána aktivace v řadě kortikálních struktur. Významné zvýšení BOLD odpovědi bylo opakován pozorováno v bilaterálním parietálním a temporálním asociačním kortexu (lobulus parietalis inferior a superior, gyrus supramarginalis, gyrus temporalis superior a gyrus cinguli posterior) a bilaterálním prefrontálním kortexu (především gyrus frontalis medius a inferior, a gyrus cinguli anterior). Zajímavou shodu lze pozorovat mezi našimi a publikovanými daty také v lateralizaci aktivace gyrus frontalis medius (GFM) k pravé straně (25, 28–31). Přitom detailní studium změn BOLD signálu právě v GFM jednoznačně prokázalo jejich přímou souvislost s detekcí terčových podnětů a vyloučilo možný vliv míry pozornosti nebo pravděpodobnosti výskytu podnětů (30). Potvrzená pravostranná akcentace aktivity v GFM plně odpovídá předpokládané roli pravostranných hemisferálních struktur v zajištění záměrné pozornosti (40). Zvýšení aktivity v uzlových bodech neurokognitivní sítě pro záměrnou pozornost během detekce hledaných externích podnětů lze považovat za zcela zásadní. V podobném duchu vyznívá i poprvé námi pozorovaná pravostranná převaha v aktivaci laterálního parietálního kortexu, shodně zjištovaná vyšší aktivace pravostranného gyrus cinguli anterior či opakován nalezená signifikantní aktivace thalamu většinou opět s převahou vpravo (26, 28). Naopak levostranná převaha ve skupinové aktivaci gyrus supramarginalis pozorovaná v našich výsledcích může teoreticky souviset s typem požadované odpovědi od jedinců na terčové podněty (mentální počty). V porovnání s publikovanými daty jsme nepotvrdili vzácně popsanou aktivaci putamen (28, 31), ani významnější aktivaci SMA (27, 28, 32). Na druhé straně méně významná aktivace v této oblasti mohla být v našich datech překryta mohutnými clustery aktivity s centry v gyrus cinguli anterior, a tudíž špatně odlišitelná od aktivace Brodmannovy arey 32. Přestože shodně s nálezem Clarka et al (29) byla i v naší práci zjištěna po terčových podnětech významná změna v aktivaci senzomotorického kortexu a na laterální ploše okcipitálního laloku, detailní analýza průběhu BOLD signálu v těchto oblastech nepotvrdila očekávané zvýšení hemodynamické odpovědi, které by bylo možno interpretovat jako projev neuronální aktivace. Protože obdobnou „hypoaktivaci“ určitých cerebrálních oblastí po terčových podnětech dosud popsali pouze Stevens et al (31), jejich význam v daném experimentu zůstává kontroverzní. Vlastní hemodynamicální odezva na terčové podněty měla v našich datech i publikovaných studiích v různých oblastech lehce odlišný průběh, zejména pokud jde o její nástup a dél-

ku trvání. V tomto smyslu se naše nálezy jen mírně lišily od nálezů dřívějších. Souhlasně maximum aktivace v parietálním kortexu předcházelo maximu aktivace v oblastech prefrontálních (25, 31). Odlišné chování BOLD odpovědi bylo v našich datech pozorováno především v prefrontálních kortikálních oblastech. Výsledky tak potvrdily existenci významné variability BOLD odpovědi nejen mezi jednotlivými subjekty, ale i mezi jednotlivými vyšetřenými cerebrálními oblastmi (57).

Důvodem některých rozdílů ve výsledcích jednotlivých fMRI studií mohou být vedle odlišných parametrů registrace MR dat a odlišných způsobů jejich statistického zpracování, také více či méně rozdílné typy použité stimulace či rozdíly v dohodnuté odpovědi subjektu na terčové podněty. Při vzájemném porovnání BOLD odpovědí například během sluchové a vizuální stimulace byla zjištěna signifikantně vyšší celková aktivace v případě použití sluchových podnětů (28, 31). Významné rozdíly v hemodynamické odpovědi byly také zjištěny při použití fixního a variabilního ISI či dokonce při stimulaci s delším a kratším ISI (58). Odlišný průběh BOLD signálu ve smyslu vyšší amplitudy a delšího trvání odpovědi byl zjištěn, pokud vyšetřovaní jedinci terčové podněty v duchu sečitali, než v případě motorické odpovědi subjektů (58). Významný dopad může mít i celkový počet vyšetřovaných jedinců a užívání dosud standardních skupinových průměrů. V případě významných interindividuálních rozdílů v přesné anatomické lokalizaci aktivovaných částí například prefrontálního kortexu (možných v souvislosti s odlišnou individuální strategií provádění úkolu) pak skupinový průměr může vést k falešně negativním výsledkům. Naše porovnání individuálních map aktivace se zaměřením na prefrontální oblasti (a především DLPFC) skutečně potvrdilo výrazně častější aktivaci těchto oblastí, než jak bylo patrné ze skupinového průměru. Použití skupinové analýzy dat tak do značné míry snižuje senzitivitu efMRI metody pro neurokognitivní studie.

Vrátíme-li se k původní myšlence použití efMRI metody k doplnění chybějících znalostí o generátorech vlny P3, pak musíme konstatovat, že metoda splnila očekávání jen do určité míry. Intracerebrální ERP a efMRI shodně prokázaly aktivaci řady oblastí především parietálního a frontálního laloku, jako jsou lobulus parietalis superior a inferior, gyrus supramarginalis, DLPFC a přední i zadní části gyrus cinguli. Na druhé straně výsledky dřívějších intracerebrálních registrací vlny P3 například z oblasti předního cingula opakován prokázaly mnohem větší rozsah v lokalizaci jejich generátorů, sahající i do jeho rostrální části (15, 59). Podobně metodou efMRI oproti očekávání prakticky nebyla v žádné studii zjištěna signifikantní hemodynamická odezva na terčové podněty v oblastech mesiotemporálních – amygdale, hipokampu, či gyrus parahippocampalis. Jen zcela výjimečně bylo zaznamenáno nevýrazné zvýšení fMRI

signálu v gyrus lingualis a gyrus fusiformis (29, 31). Praktické chybění BOLD efektu v místě nejvýraznějšího intracerebrálního generátoru vlny P3 (hippokampu) bylo následně vysvětlováno různě. Jako nejpravděpodobnější vysvětlení se však jeví rozdílnost mechanismů vzniku ERP a fMRI odezvy. Navzdory obecnému předpokladu, že elektrické, hemodynamicke a metabolické parametry jsou v průběhu neuronální aktivace prostorově i časově těsně spjaty, uvedená opakování pozorování zdůrazňují nutnost velmi obecného srovnávání výsledků obou vyšetření navzájem. Jenom ojediněle byly fMRI nálezy korelovány s výsledky současně registrovaných skalpových ERP (26, 27, 32). Ve skutečnosti však vlastní hodnota těchto komparativních studií je z důvodu nízké prostorové rozlišovací schopnosti skalpových ERP velmi limitovaná.

Ukazuje se tedy, že efMRI sice dokáže jako první metoda velmi přesně lokalizovat a stanovit rozsah oblastí zavzatých do zpracování deviantního podnětu v rámci oddball úkolu, ve skutečnosti je však její přínos k určení intracerebrálních generátorů P3 komponenty ERP do značné míry omezený. Diskrepance mezi nálezy intracerebrálních ERP a efMRI zejména v oblastech mesiotemporálních pak akcentují zásadní rozdíly v mechanismech vzniku P3 komponenty na jedné straně a BOLD efektu na straně druhé. Zatímco ERP jsou jednoznačným projevem kortikální excitability, efMRI odráží pouze lokální změny v perfuzi vyšetřované oblasti po detekci terčových podnětů. Podobně jako je limitována metoda intracerebrálních registrací ERP, i efMRI zřejmě díky své výrazně horší časové rozlišovací citlivosti, a tudíž neschopnosti plně reflektovat tranzientní krátce trvající funkční změny neuronálních populací, není sama o sobě schopna poskytnout kompletní mapu hledaných mozkových oblastí. V současnosti zřejmě jediným možným řešením naznačeného problému může být užití několika neurofyziologických metod u téhož vyšetřovaného jedince v kombinaci. Jenom výsledek takového vyšetření pak teoreticky může dále rozšířit současné znalosti o významu jednotlivých kortikálních a subkortikálních struktur při kognitivním zpracování informace o deviantním relevantním externím podnětu. Obě metody k vyšetřování kognitivních funkcí pomocí oddball paradigmatu (ERP, efMRI) je tak nutno chápat jako komplementární. Každá z těchto metod nepochybňně odráží pouze část z mnoha navzájem se překrývajících projevů neuronální aktivace, probíhajících v mozkovém parenchymu z části paralelně a jindy s časovým odstupem až několika sekund. Každá metoda samostatně tak zjevně zůstává výrazně limitovanou ve snaze přesně určit anatomický a neurofyziologický koreláty shora definovaných „nadstavbových“ kognitivních procesů v průběhu zpracování jakéhokoli externího varovného signálu. Kompletní zmapování těchto základních mentálních procesů, rozhodujících pro pře-

zítí jednotlivce v jeho životním prostředí, tak i nadále zůstává nedostupné.

Studie vznikla za podpory Výzkumného záměru MŠMT ČR č. 11 28 01.

Literatura

- Pauling L, Coryell CD. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. Proc Natl Acad Sci USA 1936; 22: 210–16.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Nat Acad Sci USA 1990; 87: 9868–72.
- Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellerman JM, et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. Biophys J 1993; 64: 803–12.
- Lenniger-Follert E, Hossmann KA. Simultaneous measurements of microflow and evoked potentials in the somatomotor cortex of the cat brain during specific sensory activation. Pflugers Arch 1979; 380: 85–9.
- Ogawa S, Lee TM, Nayak A, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance of rodent brain at high magnetic fields. Magn Reson Med 1990; 14: 68–78.
- Malonek D, Grinvald A. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. Science 1996; 272: 551–4.
- D'Esposito M. Functional neuroimaging of cognition. Semin Neurol 2000; 20(4): 487–98.
- Obenberger J, Seidl Z, Krásenský J, Viták T, Haberzettel V. Funkční magnetická rezonance v podmírkách klinického pracoviště. Čes Radiol 1997; 51 (Suppl 1): 79–82.
- Obenberger J, Seidl Z, Krásenský J, Růžička E, Jech R. Funkční magnetická rezonance spojení anatomie mozku s jeho funkcí, zobrazení funkčních stavů mozku na pozadí anatomického detailu. Čes Radiol 1998; 52/2: 88–94.
- Tintěra J, Gawehn J, Klose U, Treede RD, Stoeter P. Zobrazení funkční aktivity mozku metodou MR. Čes Radiol 1997; 51/4: 210–22.
- Dale AM, Buckner RL. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. Human Brain Mapping 1997; 5: 329–40.
- McCarthy G, Wood CC, Williamson PD, Spencer DD. Task-dependent field potentials in human hippocampal formation. J Neurosci 1989; 9: 4253–60.
- Puce A, Andrewes DG, Berkovic SF, Bladin PF. Visual recognition memory. Neurophysiological evidence for the role of temporal white matter in man. Brain 1991; 114: 1647–66.
- McCarthy G. Intracranial recordings in humans. In: Twelfth Annual Carmel Conference, Carmel, CA; 1992.
- Baudena P, Halgren E, Heit G, Clarke JM. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1995; 94: 251–64.
- Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Liégeois C, Chauvel P, et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1995; 94: 191–220.
- Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Marinkovic K, Deveaux B, et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1995; 94: 229–50.
- Halgren E, Marinkovic K, Chauvel P. Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball (tasks. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 106:156–64.

19. Seec M, Schomer D, Mainwaring N, Ives J, Dubuisson D, Blume H, et al. Selectively distributed processing of visual object recognition in the temporal and frontal lobes of the human brain. *Ann Neurol* 1995; 37: 538–45.
20. Brázdil M, Rektor I, Dufek M, Daniel P, Jurák P, Kuba R. The role of frontal and temporal lobes in visual discrimination task – depth ERP studies. *Neurophysiol Clin* 1999; 29: 339–50.
21. Brázdil M, Rektor I, Daniel P, Dufek M, Jurák P. Intracerebral event-related potentials to subthreshold target stimuli. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(4): 650–61.
22. Yingling CD, Hosobuchi Y. A subcortical correlate of P300 in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 59, 72–6.
23. Kropotov JD, Ponomarev VA. Subcortical neuronal correlates of component P300 in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 78: 40–9.
24. Rektor I, Kaňovský P, Bareš M, Brázdil M, Štreitová H, Hortová H, et al. A SEEG study of ERPs in motor and premotor cortices and in the basal ganglia. *Clin Neurophysiol* 2001; 112 (Suppl 1): S15.
25. McCarthy G, Luby M, Gore J, Goldman-Rakic P. Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI. *J Neurophysiol* 1997; 77: 1630–4.
26. Menon V, Ford JM, Lim KO, Glover GH, Pfefferbaum A. Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport* 1997; 8: 3029–37.
27. Linden DEJ, Prvulovic D, Formisano E, Vállinger M, Zanella FE, Goebel R, et al. The functional neuroanatomy of target detection: An fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cerebral Cortex* 1999; 9: 815–23.
28. Yoshiura T, Zhong J, Shibata DK, Kwok WE, Shrier DA, Numaguchi Y. Functional MRI study of auditory and visual oddball tasks. *Neuroreport* 1999; 10: 1683–88.
29. Clark VP, Fannon S, Lai S, Benson R, Bauer L. Responses to rare visual target and distractor stimuli using event-related fMRI. *J Neurophysiol* 2000; 83: 3133–9.
30. Kirino E, Belger A, Goldman-Rakic P, McCarthy G. Prefrontal activation evoked by infrequent target and novel stimuli in a visual target detection task: An event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2000; 20(17): 6612–18.
31. Stevens AA, Skudlarski P, Gatenby JC, Gore JC. Event-related fMRI of auditory and visual oddball tasks. *Magn Reson Imaging* 2000; 18: 495–502.
32. Jech R. Nové metody analýzy a syntézy vyvolaných odpovědí: Základní principy a příklady klinických aplikací (doktorandská dizertační práce). Praha: Univerzita Karlova; 2000.
33. Friston KJ. Statistical parametric mapping and other analysis of functional imaging data. In: Toga AW, Mazziotta JC, editors. *Brain Mapping: The Methods*. San Diego: Academic Press; 1996. p. 363–85.
34. Friston KJ. SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College London, 1999. Program dostupný na: URL: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> (únor 2002).
35. Holmes A, Poline JB, Friston KJ. Characterizing brain images with the general linear model. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, editors. *Human Brain Function*. San Diego: Academic Press; 1997. p. 59–84.
36. Josephs O, Henson RNA. Event-related functional magnetic resonance imaging: modelling, inference and optimization. *Phil Trans R Soc Lond B* 1999; 354: 1215–28.
37. Horwitz B, Friston KJ, Taylor JG. Neural modeling and functional brain imaging: An overview. *Neural Networks* 2000; 13: 829–46.
38. Christoff K. Program for ROI analysis. Gabrieli Lab, Department of Psychology, Stanford University 2000. Program dostupný na: URL: <http://wwwpsych.stanford.edu/~kalina/5PM99/Tools/roi.html> (únor 2002).
39. Wessinger CM, Buonocore MH, Kussmaul CL, Mangun OR. Tonotopy in human auditory cortex examined with functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping* 1997; 5: 18–25.
40. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990; 28: 597–613.
41. Rumelhart DE, McClelland JL, and the PDP Research Group. *Parallel distributed processing: Explorations in the microstructures of cognition*. Cambridge, MA: MIT Press; 1986.
42. Treisman AM. Strategies and models of selective attention. *Psychol Rev* 1969; 76: 282–99.
43. Erdelyi MH. A new look at the new look: perceptual defense and vigilance. *Psychol Rev* 1974; 81: 1–25.
44. Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998; 121: 1013–52.
45. Smith DBD, Donchin E, Cohen L, Starr A. Auditory averaged evoked potentials in man during selective binaural listening. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970; 28: 146–52.
46. Hillyard SA, Squires KC, Bauer JW, Lindsay PH. Evoked potential correlates of auditory signal detection. *Science* 1971; 172: 1357–60.
47. Desmedt JE. P300 in serial tasks: an essential post-decision closure mechanism. *Prog Brain Res* 1980; 54: 682–6.
48. Hillyard SA, Picton TW. Electrophysiology of cognition. In: Plum F, editor. *Handbook of Physiology, Section 1, The Nervous System (Vol. 5): Higher Functions of the Brain, Part 2*. Washington, DC: American Physiological Society; 1987. p. 584–591.
49. Iragui VJ, Kutas M, Mitchiner MR, Hillyard SA. Effects of aging on event-related brain potentials and reaction times in an auditory oddball task. *Psychophysiology* 1993; 30: 10–22.
50. Brandeis D, Lehmann D. Event-related potentials of the brain and cognitive processes: approaches and applications. *Neuropsychologia* 1986; 24(1): 151–68.
51. Wood CC, McCarthy, Allison T, Goff WR, Williamson PD, Spencer DD. Endogenous event-related potentials following temporal lobe excisions in humans. *Soc Neurosci Abstr* 1980; 8: 976.
52. Johnson R. Scalp-recorded P300 activity in patients following unilateral temporal lobectomy. *Brain* 1988; 111: 1517–29.
53. Ojemann G, Lettich E. Electrocorticographic (ECOG) correlates of naming, reading and verbal memory. *Soc Neurosci Abstr* 1983; 9: 650–5.
54. Kiss I, Dashieff RM, Lordeon P. A parieto-occipital generator for P300: evidence from human intracranial recordings. *Int J Neurosci* 1989; 49: 133–9.
55. Knight RT, Scabini D. Anatomic bases of event-related potentials and their relationship to novelty detection in humans. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15 (1): 3–13.
56. Opitz B, Mecklinger A, Von Cramon DY, Kruggel F. Combining electrophysiological and hemodynamic measures of the auditory oddball. *Psychophysiology* 1999; 36(1): 142–7.
57. Schacter DL, Buckner RL, Koutstaal W, Dale AM, Rosen BR. Late onset of anterior prefrontal activity during true and false recognition: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 1997; 6: 259–69.
58. Clark VP, Fannon S, Lai S, Benson R. Paradigm-dependent modulation of event-related fMRI activation evoked by the oddball task. *Hum Brain Mapp* 2001; 14(2): 116–27.
59. Štreitová H, Kaňovský P, Hortová H, Rektor I. Intracerebral registration of P3 and its latency control using different paradigms. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1998; 107: 34.

Nabídnuto 21. 3. 2002

Přijato v definitivní verzi 27. 6. 2002

Doc. MUDr. M. Brázdil, Ph.D.
1. neurologická klinika LF MU
FN U sv. Anny
Brno
e-mail: mbrazd@med.muni.cz