

TALLINNA TEHNIKAÜLIKOOL
INFOTEHNOLOOGIA TEADUSKOND
Tervisetehnoloogiate instituut

Olga Draï

163650 IAHM

**EEG REFERENTSMONTAAŽI VALIKUST TINGITUD
ERINEVUSED ARVUTATUD EEG PARAMEETRIDES**

Magistritöö (24 EAP)

Juhendaja: Tuuli Uudeberg, MSc

Kaasjuhendaja: Maie Bachmann, PhD

Tallinn 2022

Autorideklaratsioon

Kinnitan, et olen koostanud antud lõputöö iseseisvalt ning seda ei ole kellegi teise poolt varem kaitsmisele esitatud. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite tööd, olulised seisukohad, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on töös viidatud.

Autor: Olga Draï

20.05.2022

Annotation

Elektroentsefalograafia (EEG) on meetod, mis võimaldab jälgida inimese peaju elektrilist aktiivsust. Tavapärasel EEG uuringul kasutatakse elektroodide paigaldamisel rahvusvahelist 10-20 süsteemi, samas referentselektroodi valik erinevates haiglates/uurimiskeskustes erineb. Elektroentsefalogrammide registreerimise algusaastatel (1930-ndatel) olid kasutusel füüsilised referentselektroodid (LM – *linked maistoid* ja elektrood Cz) ning aja jooksul lisandus uut tüüpi referentse, näiteks 2001. aastal võeti kasutusele virtuaalne referentselektrood (REST - *reference electrode standardization technique*).

Seega referentse on erinevaid ning igal referentsil on oma mõju EEG signaalile. Tänapäeval on igal patsiendil õigus võtta teise arsti arvamus, kuid tekib küsimus, kas arst on teadlik, et erinevates haiglates võib EEG olla salvestatud erineva referentsiga ning saab aru, kas ja kuidas referents tulemust mõjutab? Teadmatus selles osas võib viia uuringutulemuste vale tõlgenduseni, sest jääb arusaamatuks, kas erisus on seotud haiguse kuluga või on tingitud uuringu läbiviimise praktikast konkreetsetes raviasutuses, sealhulgas referentsi valikust.

Antud magistritöö eesmärgiks oli välja selgitada, kas kolme enim kasutatava referentsmontaažiga (Cz, LM, REST) EEG signaalidele arvatud parameetrid on üksteisest statistiliselt oluliselt erinevad. Uuritud parameetriteks valiti teeta, alfa ja beeta sagedusribade suhteline võimsus ning madalamatel ja kõrgematel sagedustel võimsuste tasakaalu iseloomustav spektraalse asümmeetria indeks (SASI). Uuringusse kaasati varasemalt salvestatud 13 teadaolevalt terve inimese EEG signaalid 30 EEG kanalid, millele arutati sagedusribade suhtelised võimsused ja SASI kolme erinevat referentsi kasutades. Statistilisel analüüsil rakendati sõltuvate tulemuste tõttu gruppide keskväärtuste erinevuse hindamiseks paaris t-testi ($\alpha=0,05$).

Tulemused näitasid, et kõigi kolme referentsi korral olid kõigi arvatud EEG parameetrite väärtused paaris t-testi alusel referentsi valikust mõjutatud. Kõige suurem erinevus oli teeta suhtelise võimsuse ja SASI korral, mõlemal juhul referentside paari LM ja REST vahel (statistiliselt oluline erinevus 21-s kanalid 30-st). Kõige väiksem erinevus oli SASI puhul REST ja Cz referentside paari vahel (statistiliselt oluline erinevus 5 kanalid) ning väiksem erinevus oli ka LM ja Cz paaris teeta (8 kanalid) ja alfa suhtelise võimsuse (9 kanalid) puhul. Uurimistöö näitas, et referentsi valik mõjutab oluliselt arvatud parameetrite väärtuseid ning ei ole korrektne omavahel võrrelda erineva referentsiga arvatud tulemusi.

Käesolevas töös saadud tulemused põhinevad väikesel uuritavate grupil ning sarnase töö kordamine suuremal grupil aitaks näha, kas ka teistes kanalites on oluline erinevus olemas, lisaks annaks uus suurem grupp võimaluse käesoleva töö tulemusi kontrollida.

Võtmesõnad: elektroentsefalograafia, referentsmontaaž, sagedusriba absoluutne võimsus, sagedusriba suhteline võimsus, spektraalse asümmeetria indeks.

Lõputöö on kirjutatud eesti keeles ning sisaldab 43 lehekülge, 5 peatükki, 12 joonist ja 1 tabelit.

Abstract

Electroencephalography (EEG) is a common method of studying the function of the human brain. When conducting an EEG examination, the 10-20 international electrode placement system is often used plus additional reference electrode(s), however, the choice of reference electrode varies from hospital to hospital/research center. In the early years of electroencephalogram registration (the 1930s), physical reference electrodes (LM - linked mastoids and electrode Cz) were used, and new types of references were taken into use over time, e.g., the virtual reference electrode called REST, which was invented in 2001.

So, there are different references, of which each has its own effect on the EEG signal. Today, each patient has the right to get another doctor's opinion, but the question arises, is the doctor aware that the electroencephalogram may be recorded with a different reference in different hospitals, and does the doctor understand how the choice of reference montage affects the result? Ignoring this may lead to misinterpretation of the study results, as it remains unclear whether the difference in the results is due to the course of the disease or to the practice of conducting the study in a particular facility, including the choice of reference.

The aim of this master's thesis was to find out whether the parameters calculated for the EEG signals with the three most used reference montages (Cz, LM, REST) are statistically significantly different from each other. The relative power of the theta, alpha, and beta frequency bands and the spectral asymmetry index (SASI) characterizing the power balance of the lower and higher frequencies were chosen as the studied parameters. The study included previously recorded EEG signals from 13 healthy subjects in 30 EEG channels, for which relative powers in three frequency bands and SASI were calculated using three different references. For statistical analysis, a paired t-test ($\alpha = 0.05$) was used due to dependent results to assess the difference in group mean values.

The results showed that for all three references, the values of all calculated EEG parameters were affected by the choice of the reference based on the paired t-test. The largest difference was in the theta frequency band and SASI, in both cases in the reference pair LM and REST (statistically significant difference in 21 channels out of 30). The smallest difference was in the SASI between REST and Cz pair (statistically significant difference in 5 channels), and a small difference was also in the LM and Cz pair in the theta (8 channels) and in the alpha relative power (9 channels). The research showed that the choice of reference significantly affects the

values of the calculated parameters and it is not correct to compare the results calculated with different references.

The results obtained in this work are based on a small group of subjects, and repeating similar work on a larger group of subjects would help to see if there is a significant difference in other channels, and a new larger group would provide an opportunity to check the results of this work.

Keywords: electroencephalography, EEG reference montage, absolute power of frequency band, relative power of frequency band, spectral asymmetric index (SASI).

The dissertation is written in Estonian and contains 43 pages, 5 chapters, 12 figures, and 1 table.

Lühendid

AR - (*average reference*) keskväärtus-referents, kõigi või mitmete EEG aktiivsete elektroodisignaali matemaatiline keskmine kasutatud referentsina

BIS – bispektraalindeks, kasutatakse eeskätt anesteesia sügavuse monitoorimisel

Cz - (*Central zero*) – füüsiline referentselektrood, mille puhul EEG signaal salvestatakse Cz elektroodi suhtes

EcoG – elektrokortikograafia, aju elektriliste signaalide registreerimine ajukoorele paigutatud elektroodidega, saadav tulemus elektrokortikogramm

EEG – elektroentsefalograafia, aju elektrilise aktiivsuse registreerimine, saadav tulemus elektroentsefalogramm

EKG - elektrokardiograafia, südamegevuse elektrilise aktiivsuse registreerimine, saadav tulemus elektrokardiogramm

EMG – elektromüograafia, lihaste elektrilise aktiivsuse registreerimine, saadav tulemus elektromüogramm

EOG - elektrookulograafia, silmamunade liigutuste registreerimine, saadav tulemus elektrookulogramm

LM - *linked-mastoids* – füüsiline referentselektrood, kus EEG signaal mõõdetakse kummagi nibujätkete (*mastoidi*) peale paigutatud elektroodi keskmise suhtes; LM eeldab, et kummagi *mastoidi* alla jääva piirkonna potentsiaalide keskmine on nullilähedane

REST - *reference electrode standardization technique* - referentselektroodide standardiseemistehnika, virtuaalne referentselektrood tähendab lineaarselt kombineeritud salvestatud signaali ja selle järgneva *offline* töötlemist

SASI – spektraalse asümmeeria indeks, põhineb kahe EEG sagedusriba võimsuste tasakaalul

Sisukord

Autorideklaratsioon	2
Annotation	3
Abstract	5
Lühendid.....	7
Sisukord.....	8
Tabelite loetelu	9
Jooniste loetelu	10
Sissejuhatus	11
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE	13
1.1 Neuronid ehitus ja EEG signaali teke	13
1.2 EEG kliiniline tähtsus.....	14
1.3 EEG elektroodide paigutus ja erinevad referentsmontaažid	16
1.4 EEG spekter.....	21
1.5 Sagedusribade absoluutne ja suhteline võimsus.....	22
1.6 SASI	23
2. KATSEMETOODIKA	25
2.1 Uuritavad.....	25
2.2 Signaalide salvestus, eeltöötlus ja arvutused.....	25
2.2.1 Referentsi ümberarvutus RESTile.....	26
2.2.2 Suhtelise võimsuse arvutamine.	27
2.3 SASI	28
2.4 Statistiline analüüs.....	28
3. TULEMUSED	30
3.1 Suhtelisete võimsuste erinevused sõltuvalt referentsi valikust.	31
3.1.1 Teeta sagedusriba suhtelised võimsused	31
3.1.2 Alfa sagedusriba suhtelised võimsused.....	33
3.1.3 Beeta sagedusriba suhtelised võimsused.....	34
3.2. Spektraalse asümmeetria indeks ehk SASI	35
4. ARUTELU JA JÄRELDUSED	37
5. KOKKUVÕTE	39
TÄNUAVALDUS.....	40
KIRJANDUSE LOETELU	41

Tabelite loetelu

Tabel 1. Teeta, alfa, beeta sagedusribade suhteliste võimsuste statistiliselt oluliselt erinevused kolme referentside paariskobminatsioonide puhul: LM ja Cz, REST ja Cz ning LM ja REST 37

Jooniste loetelu

Joonis 1. Püramidaalneuroni ehitus	13
Joonis 2. Elektroodide paigaldus vastavalt 10-20 rahvusvahelisele süsteemile.....	17
Joonis 3. Simuleeritud EEG signaalid erinevaid referentselektroode kasutades kanalites C4, P4 ja F4.....	19
Joonis 4. EEG lained erineva sagedusega	21
Joonis 5. Elektroodide paigutus vastavalt laiendatud 10-20 süsteemile.....	26
Joonis 6. Welchi periodogramm	28
Joonis 7. EEG signaal C4 kanalis Cz, LM ja REST referentsi kasutades	30
Joonis 8. EEG signaal O1 kanalis Cz, LM ja REST referentsi kasutades	31
Joonis 9. Teeta suhtelise võimsuse väärtused kolmekümnes EEG kanalis kolme erineva referentsi korral (Cz, LM ja REST) ja tulemuste erinevused.....	32
Joonis 10. Alfa suhtelise võimsuse väärtused kolmekümnes EEG kanalis kolme erineva referentsi korral (Cz, LM ja REST) ja tulemuste erinevused.....	33
Joonis 11. Beeta suhtelise võimsuse väärtused kolmekümnes EEG kanalis kolme erineva referentsi korral (Cz, LM ja REST) ja tulemuste erinevused.....	34
Joonis 12. SASI väärtused kolmekümnes EEG kanalis kolme erineva referentsi korral (Cz, LM ja REST) ja tulemuste erinevused.. ..	35

Sissejuhatus

Elektroentsefalograafia (EEG) on üks põhilistest meetoditest nii inimese aju normaalfunktsiooni uurimiseks, kui ka funktsioonihäirete tuvastamiseks. EEG aitab varakult tuvastada ja diagnoosida tõsiseid haigusi, nagu näiteks epilepsia ning hinnata patsiendi seisundit unehäirete, ajukasvajate, ajutraumade, insuldi ja suuremate põletike puhul. EEG uuring aitab arste ravitaktika valimisel pidevate peavalude, teadvuskaotusehoogude ja pearingluste korral. Depressiooni ja paljude teiste vaimse tervise häirete puhul jätkuvalt otsitakse lahendust, mis kirjeldaks kõige paremini inimese aju seisundit. Tänapäevaks on avaldatud mitmeid teadustöid, mille põhjal on suudetud EEG signaalide abiga eristada terveid ja vaimse tervise häiretega uuritavate gruppe. EEG signaale kasutatakse ka uuringutes, mis hindavad erinevate raviviiside efektiivsust. Samas mõnikord on eri teadusgruppide tulemused vasturääkivad, mis pidurdab lahenduste kliinilisse praktikasse jõudmist. Inimese EEG signaal on keerukas ning mõjutatav paljude erinevate faktorite poolt. Sageli ei pöörata erinevates uuringutes tähelepanu, et EEG signaalid on salvestatud võrreldavates uuringutes erineval viisil, mis võib samuti tulemusi mõjutada.

Mitteinvasiivse EEG uuringu käigus paigaldatakse uuritava peanahale elektroodid ning valitakse EEG signaalide salvestamiseks referentselektrood(id). Enamasti valitakse EEG signaalide salvestamiseks referentsmontaaž, mille puhul aktiivsetel elektroodidel on ühine/ühised referentselektrood(id), mille suhtes signaal registreeritakse. Referentselektrood paigaldatakse uuritava piirkonna aktiivsuse suhtes vähemaktiivsesse piirkonda. Esimeste seas kasutusele võetud referentselektroodide paigutus oli kõrva taga *processus mastoideuse* peal LM (*linked mastoid*) ning Cz, mis võeti kasutusele 1930-tel. 2001. aastal arendati virtuaalne referentselektrood, mille nimetus on REST.

Kui erinevad uurimisrühmad kasutavad erinevate referentsidega EEG montaaže, siis võib eeldada, et ka saadud tulemused on valitud referentsist mõjutatud. Samas varasemate teadustööde tulemuste võrdlemisel referentsi erinevusele mõnikord tähelepanu ei pöörata. Juhtub näiteks nii, et võrreldakse kolme depressioonis uuritavate tuvastamise artiklit, millest esimeses on EEG registreerimiseks kasutatud referentsi Cz, teises LM ning kolmandas on referents esitamata. Kas sellises olukorras saame piisavalt sarnase EEG signaali, mille edasisel analüüsil ning seal hulgas signaali erinevate parameetrite arvutamisel võime kindlad olla, et tulemuste võrdlemine on korrektne?

Ka kliinilises praktikas võib eri haiglates/keskustes või eri seadmete puhul olla kasutusel erinev referents. Mõni seade teatud referentse ei võimaldagi. Samas patsientidel on alati õigus võtta ka teise arsti arvamus ükskõik mis haiglast/keskusest ja mis linnast. Sellisel juhul on arstil oluline teada, mis referentsiga on EEG signaalid salvestatud ning samuti, kuidas erinev referents tulemust mõjutab. Halb on olukord siis, kui erinevate referentside kasutamisel saadakse oluliselt erinevad EEG signaali parameetrid ning arst teeb nende põhjal valeid järeldused.

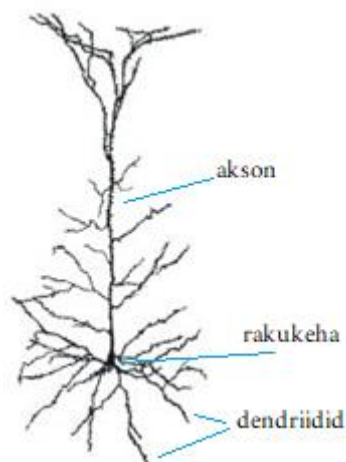
Käesoleva töö eesmärk oli välja selgitada, kas kolme enim kasutatava referentsmontaažiga (Cz, LM, REST) EEG signaalidele arvutatud parameetrid on üksteisest statistiliselt oluliselt erinevad.

1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

Käesolevas peatükis on esitatud töö järgmised aspektid: neuroni ehitus ja EEG signaali teke, EEG kliiniline tähtsus, EEG elektroodide paigutus ja erinevad referentsmontaažid, EEG spekter ning EEG sagedusribade võimsus ja spektraalne asümmeetria.

1.1 Neuroni ehitus ja EEG signaali teke

Suuraajukoor ehk korteks on mitmekihiline rakuvormide ja nende asetuse alusel eristatakse kuut kihti ja mõned neist jaotatakse veel kaheks või enamaks alakihiks. Suuraajukoor sisaldab kahte tüüpi neuroneid: püramidaalrakke ning tähtrakke [1]. EEG signaali annavadki püramidaalrakud (*pyramidal cells*), mis asuvad peamiselt ajukoore V tasandis. Püramidaalneuron koosneb rakukehast (sooma), aksonist ja dendriitidest (vt joon. 1) ning nende dendriidid paiknevad enam-vähem paralleelselt. Neuron võtab vastu, muundab ja kannab üle elektrilisi signaale ehk närviimpulsse. Akson tagab kontakti teiste närvirakkude ja erinevate elunditega juhtides elektrisignaali sünapsite kaudu. Tavaliselt on närvirakud kaetud mitmete tuhandete sünapsitega [3, 4].



Joonis 1. Püramidaalneuroni ehitus: püramidaalneuron koosneb rakukehast, pikemast jätkest aksonist ning lühematest jätketest - dendriitidest [2].

Kuna sünapsit moodustavad rakud asuvad füüsiliselt teineteisest eemal, siis tekib nende vahel vool (*current flow*). Rakul levib erutus elektriliselt mööda aksonit sünapsini, sünapsis antakse potentsiaal transmitterite abil ehk keemiliselt üle ja postsünaptilisest osast läheb elektriline signaal edasi. Paljude püramidaalrakkude sünkroonse aktiveerumise korral need voolud liituvad – tekib oluliselt tugevam rakuväline vool. Antud rakuvälise voolu tagajärjel tekkinud potentsiaalide erinevust referentspiirkonna suhtes ehk pinget – EEG signaali – saab mõõta peanahalt. EEG registreerib ainult pea pinnaga risti paiknevate neuronite aktiivsuse, seega

enamus informatsioonist tuleb korteksis paiknevate neuronite dendriitidest, mis omakorda saavad informatsiooni aksonitelt sünapside kaudu. Lisaks neuronitele genereerivad ka gliiarakud rakuväliste väljade potentsiaali (*extracellular field potentials*) [3].

Ajustruktuuride ja peanahale paigutatud EEG elektrootide vaheline elektrivool läbib mitu ajukihti, koljut ja nahka. Kui ioonidest laine jõuab peanahal asuvate metallelektrootideni, saavad nad lükata või tõmmata edasi elektrone metallelektrootides. Kuna metall juhib elektrivoolu hästi, saab voltmeetri abil mõõta mis tahes kahe elektrooti vahel pinget. Nende pingete salvestamine aja jooksul saamegi EEG signaali. EEG elektrootide poolt tuvastatud nõrgad elektrisignaaliid võimendatakse ja seejärel kuvatakse kas paberil või digitaalsel kujul arvutiekraanil ning salvestatakse arvutimällu [5, 6].

1.2 EEG kliiniline tähtsus

Tüüpiline EEG uuring on kättesaadav ja mitteinvasiivne: elektrootid paigaldatakse peanahale. Invasiivset meetodit, mille käigus kasutatakse invasiivseid elektrootde paljastatud ajukoore peal nimetatakse elektrokortikograafiaks (ECoG) [3]. Vastsündinutele tehakse tavaliselt väheinvasiivset EEG uuringut, kus elektrootdõelad paigutatakse naha alla. Esimesed aju elektrilise aktiivsuse signaaliid registreeris inglane Richard Caton 1875. aastal, uurides ahve ja küülikuid. Hiljem saksa neuroloog dr Hans Berger avastas võimaluse registreerimaks inimese aju elektrilist aktiivsust, ning aastatel 1929 - 1938 rajas tema selle meetodi kliinilise ja eksperimentaalse kasutamise alused [1, 6].

Kliiniliselt viitab EEG aju elektrilise aktiivsuse registreerimisele teatud aja jooksul, mis registreeritakse peanahale paigutatud mitmete elektrooti abil. [3] EEG uuringutel võib märgata krampipotentsiaale - kõverate üldpildi muutuseid - nagu lainete aeglustumine ja ebakorrapärasus, mis võivad viidata orgaanilistele ajuhaigustele, ajutrauma järgsele kahjustusele või ainevahetusintoksikatsioonile [1].

EEG kliinilise tähtsuse kohta käesolevas uurimistöös on toodud mõned näited. Näiteks kliinilises praktikas epilepsia puhul on EEG primaarse tähtsusega uuring epileptilise staatuse väljaselgitamisel [9,10]. EEG uuringu käigus on võimalik eristada epilepsia fokaalset või generaliseeritud hoo tüüpi ja lokaliseerida patoloogilisi aktiivsuskoldeid. Uuringu tulemus mõjutab oluliselt ka kliinilist ravi. EEG näidustuseks on ka epilepsia hoogude kordumise tõenäosuse hindamine ravi lõpetamisel. [7 -10]. Epilepsiahoo tüüpide klassifikatsioon tugineb samuti EEG leiule [9]. Valdaval osal juhtudest korreleerub EEG haigushooga kaasnev leid epileptilise hooga [9, 10]. Samas ei tohi EEG uuringut ülehinnata, kuna normaalne EEG leid ei

välista epilepsiat, samuti 0,5–2% epilepsiata tervetel inimestel võib esineda EEG uuringul epileptiformset leidu [10, 11].

Koos EEG uuringuga oluliseks diagnostiliselt komponendiks on ka iktaalsete ehk haiguslooga kaasnevate sümptomite kirjeldus ja nende hinnang. See on eriti oluline, kuna epilepsiad on enam kui 40 erinevaid tüüpi ja NICE (*National Institute on Health and Care Excellence*) uuringute andmetel, on 5 – 30% „epilepsiaga“ inimesi väärdiagnoosi saanud [8]. Ülalpool mainitud kirjandusallikas ei olnud kirjeldatud, kuidas täpselt esialgne diagnoos oli pandud, kuid EEG uuringu järgselt selgus, et muude analüüside põhjal diagnoositud epilepsiat EEG uuring ei kinnitanud. Lisaks aitab EEG uuring diagnoosida või välistada järgneva seisundeid nagu ajukasvajad, ajuvigastusi, ajukahjustusi, halvatusi ja ajusurma. Samuti võib EEG uuring aidata tuua selgust mitmele probleemile nagu pidevad peavalud, teadvuskaotushood ja peeringlused [1]. Lisaks kasutatakse EEG-d unehäirete, anesteesia sügavuse, kooma, entsefalopaatiate ja teiste haiguste ja seisundite hindamiseks ning diagnoosimiseks [12, 13].

EEG uuringu abil on ravimiuuringutes võimalik hinnata depressiooniravi efektiivsust, selgitada välja ravimite kõrvaltoimed ja otsustada ravimeetodi vahetamise üle [13]. EEG uuringute abil ravimite uurimise toimub siiski instituutides või kliiniliste uuringute läbiviimisel (k.a. kliiniliste uuringute IV faas ehk turundusjärgsed ohutusuurinud) ja nende uuringute tulemuste publikatsioonid toovad kasu kliinitsistidele.

Hetkel diagnoositakse kliinilises praktikas depressiooni ja mitmeid teisi vaimseid häireid kliiniliste küsimustike ja intervjuu alusel, mistõttu on diagnoosi määramine subjektiivne sõltudes nii patsiendi antud vastustest kui tervishoiutöötaja kogemusest ja hoiakutest [1, 13]. Eestis kehtiva depressiooni ravijuhendi järgi diagnoositakse depressiooni põhi- ja lisasümptomite ning patsiendi psühhosotsiaalse toimetuleku järgi; EEG ei ole näidustatud diagnoosimise ega ravi efektiivsuse hindamise jaoks [14].

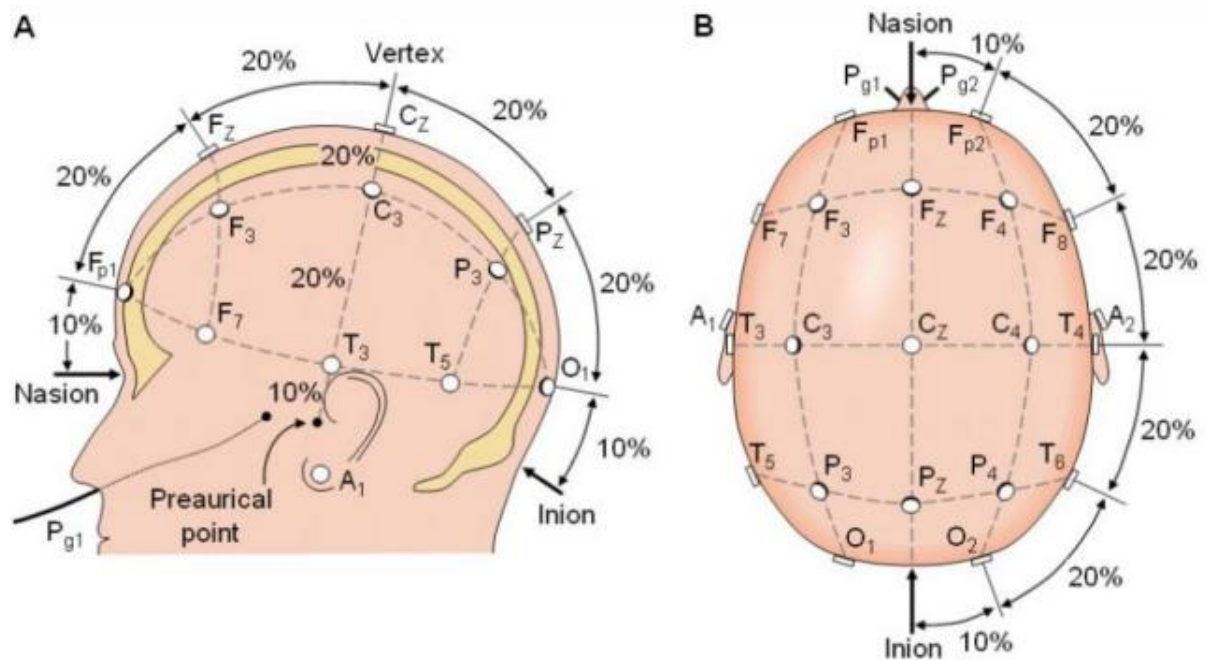
Teadlased on näidanud, et EEG abil on võimalik eristada erinevate haigustega ja terveid uuritavaid, kuid vastavad meetodid ei ole veel kliinilisse praktikasse jõudnud [1, 13]. Ei saa välistada, et tulevikus erinevate haiguste (näiteks depressiooni) ravijuhised muutuvad ning hakatakse ka depressiooni raskust ning ravi efektiivsust EEG abil hinnata. EEG abil saab ka uut infot erinevate uute haiguste kohta, nagu COVID-19 ja selle haiguse läbipõdemise mõju kohta peaaegu tegevusele [15, 16].

1.3 EEG elektrootide paigutus ja erinevad referentsmontaažid

Rutiinse EEG uuringu käigus kasutatakse peanaha elektrootide erinevaid montaaže. Minimaalne ühekanaliline EEG (*monochannel EEG*) konfiguratsioon koosneb ühest (või kahest spetsiaalselt omavahel ühendatud) aktiivsest elektrootist ning ühest (näiteks Cz puhul) või kahest (näiteks LM) referentselektrootist, võib ka lisanduda neljas – nn *ground* elektroot, seega ühekanaliline EEG võib sisaldada kuni nelja elektrooti.

Mitmekanaliline konfiguratsioon võib sisaldada kuni 128 või isegi 256 aktiivset elektrooti [6]. Aktiivelektrootide paigutamiseks on erinevaid võimalusi, millest üks elektrootide paigaldamine vastavalt 10-20 rahvusvahelisele süsteemile, nagu on märgitud alloleval joonisel 2 [3], mis on heaks kiidetud Rahvusvahelise Neurofüsioloogia Föderatsiooni poolt 1958. aastal. 10-20 süsteem tähendab elektrootide standardiseeritud füüsilist paigutust peanahal. Elektrootide paigaldamisel esmalt puhastatakse peanahk, et eemaldada naharasu ning tagada võimalikult väike takistus [3, 6].

Nimetatud paigutusega EEG uuringu teostamiseks mõõdetakse kõigepealt uuritava pea ümbermõõt välimiste orientiiride (*nasion, inion, kõrvad*) järgi mõõdud ja võetakse 10% või 20% sellest mõõdust, et elektrootid paigutuksid õigetele kohtadele. Skemaatiline 10-20 süsteemi paigutus on esitatud joonisel 2. Inimese peaaigus eritatakse 4 sagarat: otsmikusagar (*frontal*), kiirusagar (*parietal*), oimusagar (*temporal*) ja kuklasagar (*occipital*) [1, 4] seetõttu on elektrootid saanud oma märgistuse vastavalt sagara nimele, kuhu see paigutatakse: F (otsimusagar), T (oimusagar), P (kiirusagar) ja O (kuklasagar). Keskmist ajusagarat küll ei ole, kuid lisaks on tähistamisel kasutusele võetud C-täht, millega tähistatakse pea keskala (*central*). Tähed on koos paaritute numbritega pea vasakul küljel ja paarisnumbritega paremal [6].



Joonis 2. Elektroodide paigaldus vastavalt 10-20 rahvusvahelisele süsteemile [44].

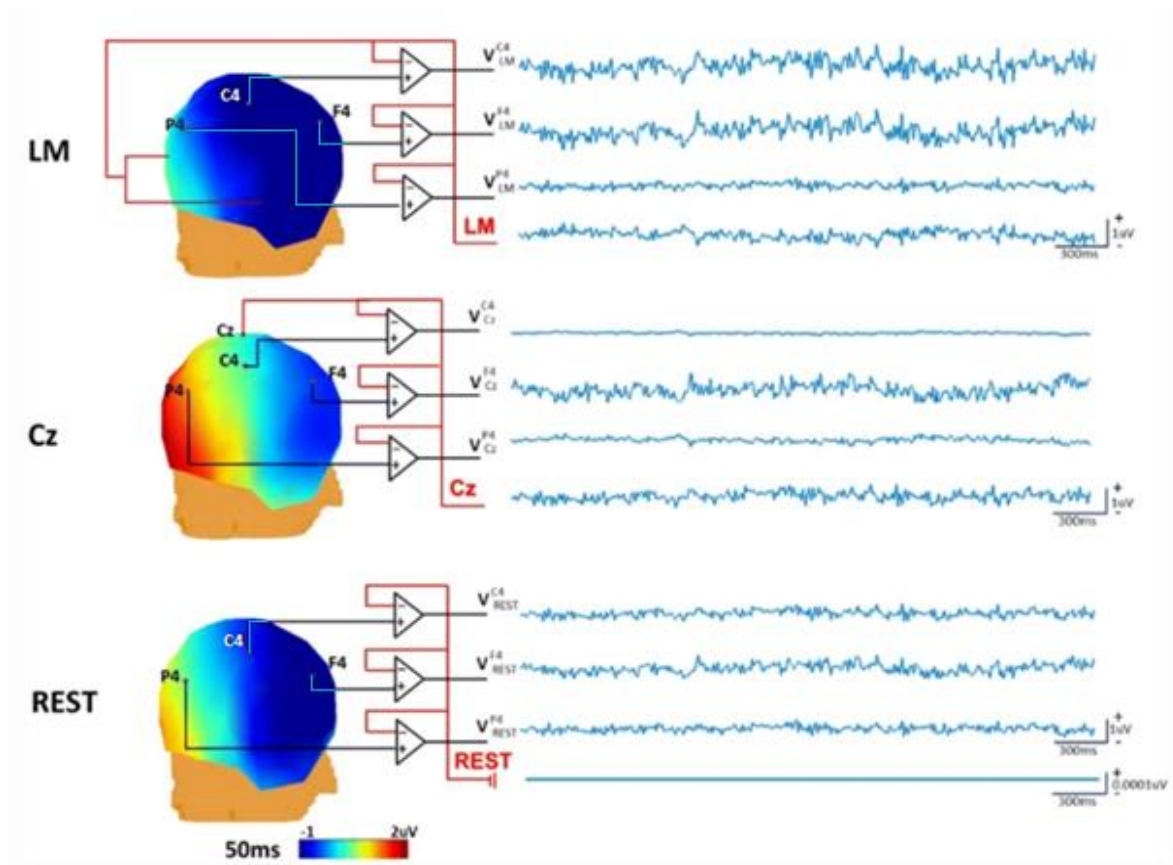
Selline paigutus ei ole alati võimalik, näiteks vastsündinute puhul nende pea väikese suuruse tõttu. Imikute ja väikelaste jaoks kasutatakse vähendatud elektroodide arv, kuid kuklapiirkonda pannakse rohkem elektroode, et mitte kaotada olulist informatsiooni [17, 18]. Samuti ei kasutata intensiivravi osakonnades tavaliselt 10-20 rahvusvahelist süsteemi, kuna nii tiheda paigutusega EEG-d polegi vaja. Anesteesia sügavuse hindamiseks on võetud kasutusele alates 1994 aastast *BIS monitoring*: otsmikupiirkonda paigutatakse 2 elektroodi, mis registreerivad ajukoore elektrilise aktiivsuse EEG signaalina ning sellest arvutatakse bispektraalindeks, mis on mitme EEG parameetri kombinatsioon. BIS-indeks on suhteline indikaator vahemikus 0 (vaikne EEG) kuni 100 (täielik teadvus). Selle seadme välja töötanud ettevõtte hoiab BIS-i indeksi saamiseks kasutatavat algoritmi saladuses [19, 20]. BIS on oluline monitooringumeetod anestetikumi annustamise reguleerimiseks ja hemodünaamika häirete esinemise vähendamiseks, mis aitab patsientel anesteesia järgselt kiiremini taastuda. See vähendab ka eriti pediaatrilise ning geriaatrilise patsientide korral kulusid anestetikumite kokkuhoiu abil [21]. Siiski on sel meetodil omad puudused: dementsedel patsientidel BIS väärtuste tõlgendamine on raskendatud [21, 23]. Kui on vaja elektroodid paigutada tihedama asetusega, siis üheks levinud variandiks on panna lisaelektroodid poolele distantsele standardsele 10–20 süsteemi elektroodide vahele. Seda nimetatakse siis 10-10 süsteemiks ning on näidustatud näiteks epileptilise fookuse täpsemaks lokaliseerimiseks [24].

EEG registreeritakse kas bipolaarselt, *i.e.* kõik elektroodid on aktiivsed ning puudub ühine referents või referentsiaalselt ehk ühe *diferentse* ja teise, *indiferentse* elektroodi vahelt [1]. Antud töös käsitletakse referentselektroodidega montaaže ja edasine keskendub just neile.

Esimese inimese EEG uuringu läbiviimise järel 1929. aastal juhtis dr. Hans Berger tähelepanu, et referentspunkti valik on väga oluline [25]. Ideaalolukorras oleks referentspunktiks selline koht, mis on null või muutumatu potentsiaaliga, kuid ükski kehapunkt seda tingimust täielikult ei täida [26]. Sellest algasid katsed leida sobivat referentsi.

Kirjanduses on mainitud erinevad füüsiliste referentselektroodide asukohti: Cz - *Vertex* (*Central zero*), LE (*linked-ears*) - kõrvalestade keskmine, LM (*linked mastoids*) – oimuluude nibujätkete keskmine, IE (*ipsilateral ear*) – samapoolne kõrv, CE (*contralateral ear*) – vastaspoolne kõrv, seitsmenda kaelalüli C7 piirkond, lõualuu piirkond, ninaots ja kael. Nendel katsetel oli EEG tõlgendamisega raskusi, kuna signaalis esinesid häirivad EMG artefaktid ja lisaks EKG artefaktid kaela piirkonnas asuvate referentside puhul [6, 26, 27]. Lisaks kasutatakse arvutuslikke virtuaalseid referentselektroode, mida peetakse ka referentsivabadeks montaažideks. *Reference-free* meetod ehk virtuaalse referentselektroodide valik on AR – keskmine (*Average Reference*), WAR – kaalutud keskmine (*Weight Average Reference*), allika päritolu (*source derivation*) [6] ja REST (*Reference electrode standardization technique*).

Nagu eelnevast näha, on võimalikke referentse mitmed, millest levinumad – REST, Cz, ja LM referentselektroodidega montaažid ning erinevate EEG kanalite signaalid kolme referentsidega on skemaatiliselt esitatud joonisel 3.



Joonis 3. Simuleeritud andmed illustreerivad erinevaid referentselektroode kasutades signaale kanalites C4, P4 ja F4. C4 ja F4 kanalites signaal on kõige suure amplituudiga LM referentsi kasutades, P4 kanalites signaal oli kõige suurema amplituudiga Cz referentsiga. On märgatav et LM ja Cz referentselektroodidel on ka oma signaal, kuid RESTi käitumine on neutraalne ehk nullilähedane [26].

Tänapäevase standardse EEG uuringu käigus paigaldatakse elektrodid enamasti vastavalt 10-20 või 10-10 süsteemile. Igast elektroodist teostatakse salvestus ühe (Cz) või kahe (LM või kõrvanibude peal) võimaliku referentspunkti suhtes ning hiljem arvutatakse seejärel ümber virtuaalse referentselektroodi suhtes, kui referentsina kasutatakse näiteks REST [28, 29]. Virtuaalne referentselektrood (nagu REST) tähendab lineaarselt kombineeritud salvestatud signaali ja selle järgneva *offline* töötlemist [29].

Selleks, et signaal sisaldaks rohkem infot, tuleks valida referentselektroodi asukoht võimalikult kaugemale huvipakkuva piirkonna elektroodidest, näiteks vasaku oimusagara uurimise puhul peab paigaldama referentselektrood parema kõrva peale. Iga valiku korral on referentselektroodi omad eelised ja puudused. See teeb õige referentsi valikut ülioluliseks kliinilises praktikas, kuna mürarikas EEG võib moonutada tulemuse, mis võib olla kriitiline kogu uuringu tõlgendamisel ning on oht teha valesid järeldusi [30]. Põhiprobleem on selles, et mitte ühegi kasutusel oleva referentsi puhul ei ole selle potentsiaal null või muutumatu ning füüsiliste peaju piirkonnas paiknevate referentside puhul (näiteks Cz ja LM) peegeldub kõikides kanalites nii aktiivse kui

ka referentselektroodi alla jääva ajuaktiivsuse info. Sellest lähtuvalt sõnastas Luck 2014 aastal *No-Switzerland* põhimõtte: peanahal või kehapinnal ei ole elektriliselt neutraalset kohta [26, 27].

Multikanalise EEG uuringu puhul on Cz referents on pikka aega olnud eelistatud referents asudes aktiivsete elektrodide vahel; kuid lähedal asuvate elektrodide korral on nii Cz elektrodile kui ka aktiivsetele elektrodidele jõudev info sarnasem ning seetõttu on Cz-le lähedalasuvates kanalites madalam pinge amplituud ning vähem ajuaktiivsuse infot [26, 27]. LM eeldab, et kummagi *mastoidi* alla jääva piirkonna potentsiaalide keskmine on nullilähedane [26]. LM (*linked mastoids*) referentsi usaldusväärsus sõltub eeldatavalt väikese elektrilise aktiivsuse mastoidide peal ning mastoidide sümmeetrilisusest [31].

REST oli esmakordselt välja pakutud 2001. aastal, nii et ükskõik milliste nahapealsete punktide keskmine on ümberkujundatud lõpmatuseni ning toimides võimalikult neutraalse referentselektroodina, mille potentsiaal on nullilähedane [31- 33]. Ülalpool oli mainitud Cz referentsi näitel, et lähestiku asuvate füüsilise referents- ja aktiivse elektrodide korral jäi kanalisse vähem infot. *Reference-free* meetodi korral sellist probleemi, mis on seotud aktiivsete (füüsiliste) referentselektrodide asukohaga, ei esine [6].

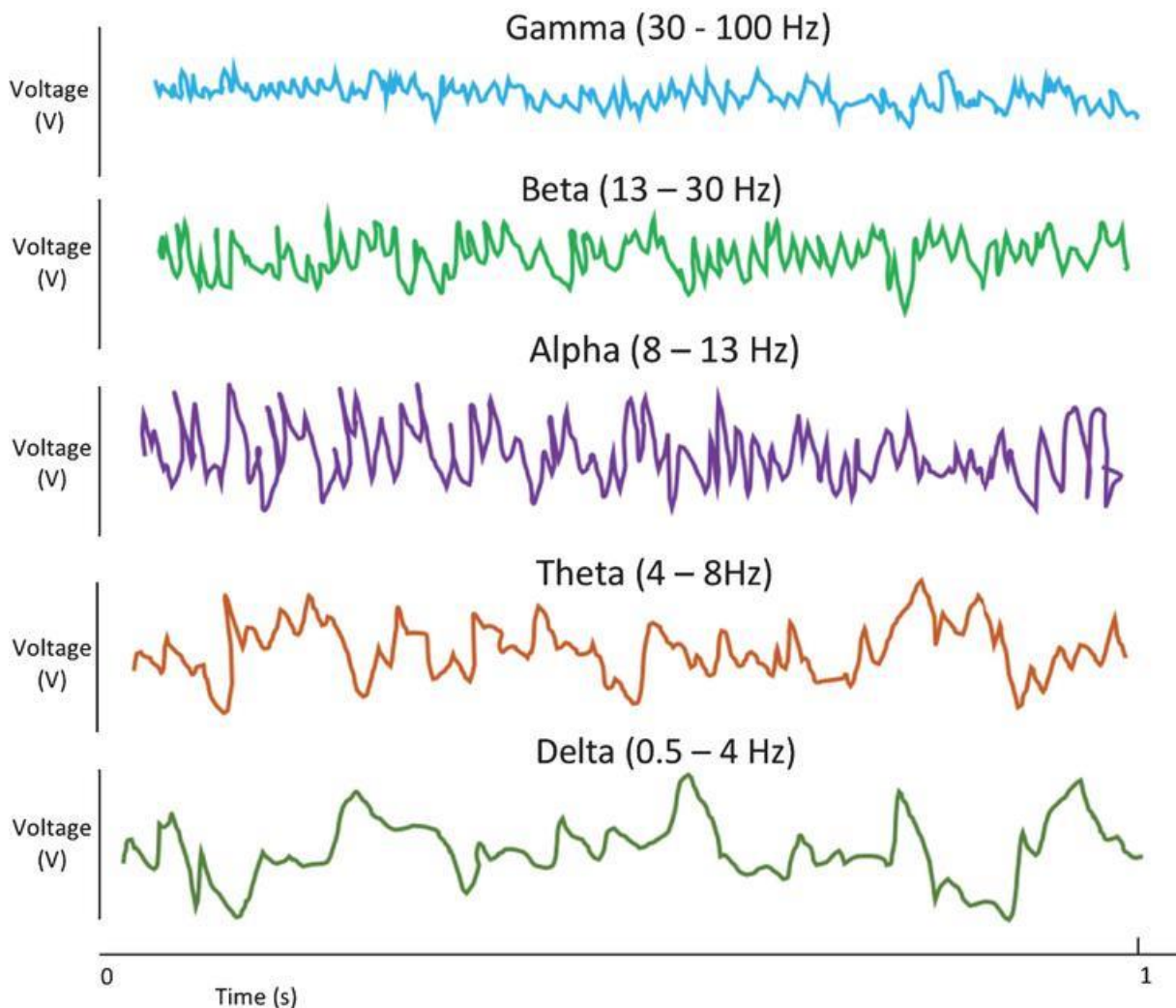
REST arvestas faktiga, et EEG aktiivsused tulenevad lõppkokkuvõttesühest ja samast allikast, sõltumata sellest, mis referentsi kasutatakse [26]. RESTi väljatöötamisel oli eesmärgiks leida aktiivelektroodidest kaugel asuv punkt, mis ei ole mõjutatud aju tööst ja on neutraalne käitumisega [31]. Kuna lõpmatuse punkt on kõigist võimalikest neuronitest kaugel, siis seda meetodit võib pidada elektrodide standardimismeetodiks (REST) [33]. Mumtaz leidis oma uuringus (2018, et kolme referentsi võrreldes - (LE – *linked-ear*), AR ja REST - oli parim diagnostiline täpsus just RESTi kasutades. Mumtazi uurimuse tulemuste põhjal võib järeldada, et referentsi valik võib olla kriitiline kliinilise stsenaariumi väitel ning REST referents peaks Mumtazi väitel olema eelistatud diagnoosimaks EEG uuringu põhjal vaimse tervise häireid ja nende ravi jälgimise/hindamise korral [30].

Yao 2019. aasta uuringus on selgitatud, et RESTil on väiksemad vead, võrreldes LM, Cz ja teiste referentselektroodidega. LM ja Cz referentside puhul sõltuvad vead aktiivse elektroodi asukohast ja referents- ja aktiivelektroodi omavahelisest orientatsioonist [26, 30]. Kuna aastate jooksul on REST näidanud usaldusväärsust ja on tänaseks levinud referentsmeetod mitmekanalise EEG salvestuste korral, siis 2017 aastal arendati REST referentsile

ümberarvutamise jaoks MATLABi tarkvara jaoks eraldi vastav tööriistakast, mida saab allalaadida tasuta, et oleks võimalik kiiresti ja mugavalt EEG andmeid töödelda [33].

1.4 EEG spekter

EEG uuringu käigus registreeritakse potentsiaalide erinevuste kõikumised. Võngete sagedus ulatub kuni 50 Hz-ni ja kõrgemale ning amplituudi suurusjärg on 100 μV või rohkem. Sõltuvalt ajulainete sagedusest, jaotati neid varasemalt neljaks põhiritmiks, nüüd peamiselt viieks [6, 24, 34]. Ajulained klassifitseeritakse vastavalt sagedusele delta- (0.5 – 4 Hz), teeta- (4 – 8 Hz), alfa- (8 – 13 Hz), beeta- (13 – 30 Hz) ja gammalaineteks (30 – 100 Hz) [34 - 36]. Mõned teadlased klassifitseerivad ka alajaotisi nagu madal alfa, keskmine alfa ja kõrge alfa (*Low Alpha, Middle Alpha, and High Alpha*) [35]. EEG lained erinevate sagedustega on esitatud joonisel 4.



Joonis 4. EEG lained erineva sagedusega [34, 36]

Inimesel domineerivad pingevabas ärkveloleku seisundis aeglased 8 – 13 Hz (keskmiselt 10 Hz) lained amplituudiga umbes 50 μV (*peak-to-peak*), mis on eriti selgeilmelised kuklasagara

(*occipital*) piirkonnas ja neid nimetatakse alfalaineteks. Eelkõige ilmub stabiilne alfalaine siis, kui silmad on kinni ja inimene on rahulolekus, näiteks puhkab või mediteerib. Alfaaine on tihedalt seotud aju arenguga ja seda mõõdetakse imikueas sagedusel 4–6 Hz, kuid sagedus suureneb koos vanusega ja jõuab täiskasvanu väärtusteni 20. eluaastaks. Silmade avamine või teiste meelte ärritamisest põhjustavad alfalainete lühiagse kadumise (alfablokaad): tekivad suurema sagedusega (13 – 30 Hz) ja madalama amplituudiga beetalained.

Beetalaineid ilmneb kõige rohkem ärkvelolekus otsmiku- ja pea keskaladel tähelepanu mobiliseerimisel, rääkimisel ja ärevuse korral, samuti ka mitmetel teistel aladel; samuti tekivad mõne ravimi, veenisisesese anesteetikumi ja alkoholi mõjul. [1, 35, 37, 38]

Suurema amplituudiga, tunduvalt aeglasemaid lainevorme nagu teetalained (4 – 8 Hz) ja –deltalained (0,5 – 4 Hz) esineb täiskasvanuil ärkvelolekus vähe. Teetalaineid esineb peamiselt protsessides, mis viivad uinumiseni ja on lastel rohkem levinud kui täiskasvanutel. On leitud, et teetalained on seotud erinevate seisunditega, nagu mälu, ülepingutus, loovus, keskendumine ja ärevus [35]. Delta-rütm domineerib sügava une ajal. Lapse ja noorukieas on aga EEG aeglasem ja ebakorrapärasem ja neil esineb deltalaineid ka ärkvelolekus. Muidu täheldatakse tervetel inimestel aeglasemaid laineid ainult une ajal [1, 6]. Kui ebakorrapäraseid deltalaineid on täiskasvanutel ärkvelolekus rohkem, siis see võib viidata ajukoorekasvajale, koomale või anesteesia [35].

1.5 Sagedusribade absoluutne ja suhteline võimsus

EEG signaalide töötlemisel kasutatakse sagedusribade võimsuste analüüsi. Sagedusriba võimsust arvutatakse tavaliselt klassikalistele sagedusribadele, nagu eespool kirjeldatud delta-, teeta-, alfa-, beeta- ja gammasagedusribad [35]. Absoluutne võimsus P leitakse kas signaali võimsusspektri tiheduse hinnagu (PSD – *Power Spectrum Density*) huvipakkuva sagedusvahemiku summeerimise teel või filtreeritakse signaalist huvipakkuva vahemiku välja ning iga diskreedi väärtus võetakse ruutu ja summeeritakse vastavalt valemile (1):

$$P = \sum_{i=1}^N S(i)^2, \text{ kus} \tag{1}$$

S tähistab EEG signaali pikkusega N ning $i \in \{1, \dots, N\}$.

Suhtelise võimsuse P_s saamiseks saab kas võimsusspektri tiheduse hinnagu normeerida, milleks jagatakse igale sagedusele vastav väärtus läbi kogu spektri summeeritud väärtustega ning seejärel saab sarnaselt absoluutse võimsusega summeerida huvipakkuva sagedusriba vahemiku väärtused ja saadakse vastav suhteline võimsus. Teine võimalus on filtreerida huvipakkuva

sagedusriba kogu signaalist välja ja arvutada absoluutne võimsus $P_{huvipakkuv_riba}$ nagu näidatud valemis 1 ning jagada see läbi kogu signaali absoluutse võimsusega P_{kogu_riba} (2).

$$P_s = \frac{P_{huvipakkuv_riba}}{P_{kogu_riba}} \quad (2)$$

Suhtelise sagedusribade võimsuse analüüsi eeliseks on individuaalse kolju ja naha juhtivuse erinevusest tuleneva absoluutvõimsusega kaasneva individuaalse kõrvalekalde vähenemine [39]. Suhtelise võimsuse puuduseks on see, et suhtelise võimsuse muutust mõjutab muutus ainult ühes sagedusribas või nimetajas kogu sagedusriba muutus. Näiteks konkreetses sagedusribas võimsus ei muutu, kuid kui võimsus suureneb teistes sagedurubades, siis suhteline võimsus väheneb. Seetõttu on suhtelise võimsuse põhjal raske aju muutusi konkreetse uuritava sagedusriba vaatenurgast põhjalikult analüüsida. Seetõttu on aju täpseks analüüsiks oluline nii suhteline kui ka absoluutne võimsus analüüs [35].

1.6 SASI

Lisaks ükskikute sagedusribade analüüsile, kasutatakse ka sagedusribade kombinatsioone. Tallinna Tehnikaülikooli teadlased arendasid spektraalse asümmeetria indeksi (**SASI**) mis põhineb kahe EEG sagedusriba võimsuste tasakaalul. SASI eristas depressiooni- ja kontrollgruppi, saades depressioonigrupi uuritavatel peamiselt positiivseid väärtused ja peamiselt negatiivseid väärtused tervete inimeste puhul [40].

SASI on loodud kahe EEG sagedusriba võimsuse alusel. Kõigi sagedusribade hulgast kasutatakse spektri maksimumist (f_c ehk *central frequency* on alfa sagedusriba kesksagedus) madalamaid ja kõrgemaid sagedusi, mis kattuvad suures osas traditsioonilise teeta ja beeta sagedusribaga [41, 42].

SASI arvutamiseks leitakse EEG signaali võimsusspektri tiheduse hinnang ning arvutatakse EEG spektri maksimumist kõrgema $P_{kõrgem}$ ja madalama $P_{madalam}$ sagedusriba võimsused (3), (4) ning seejärel SASI (5) [40 - 42]. Individuaalse SASI väärtuse puhul arvestatakse inimese individuaalset alfsagedust ning selle kesket sagedust f_c (milleks on tavapäraselt ligikaudu 10 Hz), mille abil valitakse individuaalselt sobivad sagedusribade vahemikud.

$$P_{kõrgem} = \sum_{f_i=f_c+2}^{f_i=f_c+26} P \quad (3)$$

$$P_{madalam} = \sum_{f_i=f_c-6}^{f_i=f_c-2} P, \text{ kus} \quad (4)$$

P on on võimsus etteantud sagedusel.

$$\text{SASI} = \frac{P_{k\ddot{o}rgem} - P_{madalam}}{P_{k\ddot{o}rgem} + P_{madalam}} \quad (5)$$

2. KATSEMETOODIKA

Magistritöö käigus on uuritud kuivõrd erinevad on EEG signaali klassikalise teeta, alfa ja beeta sagedusribade suhteliste võimsuste ning kõrgemate ja madalamate sageduste tasakaalu iseloomustava spektraalse asümmeetria indeksi (SASI) väärtused kolme erinevat referentsmeetodit kasutades. Võrreldud referentsmeetodid on järgmised:

- ühine referentselektrood Cz,
- oimuluude nibujätkete keskmine LM (*linked mastoids*) ning
- virtuaalne signaalide algallikat arvestav REST (*reference electrode standardization technique*).

Kõik arvutused käesolevas töös on teostatud arvutiprogrammi MATLAB R2019b (*The Mathworks, Inc.*) ja selle laienduse EEGLAB abil.

2.1 Uuritavad

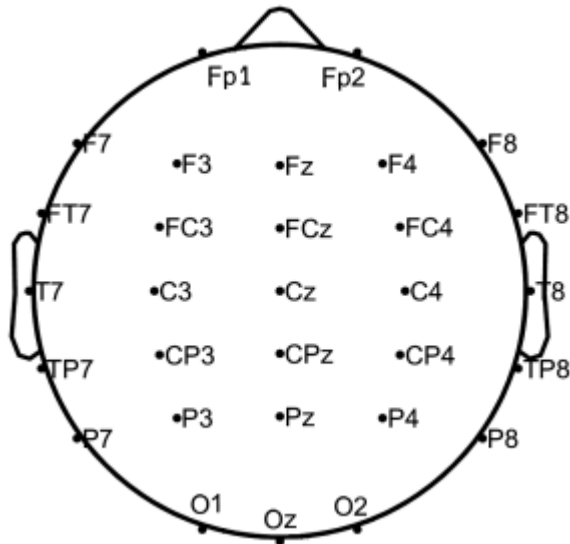
Käesolevas magistritöös on kasutatud Tallinna Tehnikaülikooli tervisetehnoloogiate instituudis salvestatud EEG signaale. Uuringuprotseduuride läbiviimine oli eelnevalt kooskõlastatud Tallinna Meditsiiniuuringute Eetikakomiteega. Signaalid on salvestatud kolmeteistkümnelt teadaolevalt vaimselt tervelt paremakäeliselt inimeselt, kelle hulgas on viis meest ja kaheksa naist keskmise vanuse ja standardhälbega $38,77 \pm 15,9$ aastat.

2.2 Signaalide salvestus, eeltöötlus ja arvutused

EEG signaalide salvestused viidi läbi piisavalt soojas ruumis, varjestatud ning salvestuse hetkel pimendatud ruumis minimeerimaks keskkonnast tingitud artefakte. Salvestuse ajal lamas uuritav mugavas selili asendis, vähendamaks lihasaktiivsusest tekkivat müra signaalis. Salvestuse ajal väliste helide summutamiseks kasutati uuritavatel kõrvatroppe. Iga uuritava salvestatud EEG koosnes 3 minutit silmad lahti ja 30 minutit silmad kinni salvestusest.

Signaalide salvestamiseks kasutati seadet *Neuroscan Synamps2* (Compumedics, INC, USA). EEG elektroodid paigutati rahvusvahelise laiendatud 10 – 20 süsteemi järgi (Joonis 5). EEG signaalid salvestati 30 kanalis ja EOG signaalid kahes (vasakus vertikaalses ja horisontaalses) kanalis. EEG signaalid salvestati sagedusribaga 0,3 - 200 Hz, diskreetimissagedusega 1000 Hz. Naha ja elektroodi vahelise hea juhtivuse saavutamiseks viidi elektroodide takistus alla 10 k Ω .

Signaalide salvestamisel kasutati *online* referentsina LM referentsi ning saadi kindlate väärtustega digitaalne signaal, mis arvutati võrdluse saamiseks ümber *offline* referentsidele Cz ja REST, saades kokku kolm komplekti signaale. Arvutused tehti iga EEG kanali kohta eraldi.



Joonis 5. Käesolevas töös kasutatud elektrodide paigutus vastavalt laiendatud 10-20 süsteemile [44].

Selleks, et salvestatud EEG signaal arvutada ümber Cz referentsile, tuleb LM referentsiga salvestatud kanali väärtusest lahutada Cz kanali väärtus (valemi nr 6). Cz referentsile ümberarvutuse miinuseks on, et EEG 30 kanali andmetest jääb alles 29 ehk edasisteks arvutusteks ei ole enam Cz kanali infot.

$$U_{Cz} = U_{LM} - U_{LM}(Cz), \text{ kus} \quad (6)$$

U_{Cz} on uus väärtus valitud EEG kanalis Cz referentselektroodi suhtes, U_{LM} on valitud kanali väärtus LM referentsiga ning $U_{LM}(Cz)$ on Cz kanali väärtus LM referentsiga.

Sellisel viisil on arvutused tehtud kõigi salvestatud EEG kanalitega.

2.2.1 Referentsi ümberarvutus RESTile

REST meetodi aluseks on teadmine, et EEG aktiivsus on genereeritud samade signaali allikatega sõltumata, mis referentselektroodi kasutati. Teoreetiliselt lõpmatusse paigutatud referentsi korral kehtib valem (valemi nr 7)

$$U = G * S, \text{ kus} \quad (7)$$

U on peanahalt salvestatud EEG signaal referentsiga lõpmatuses (maatriks suurusega elektrodide arv x diskreetide arv), mis on tekitatud allika S poolt (allikate arv x diskreetide arv) ning G (elektrodide arv x allikate arv) on ülekandemaatriks lõpmatusse paigutatud referentsi jaoks. G väärtused kujunevad sõltuvalt kasutatavast pea ja allikate mudelist ning elektrodide paigutusest.

Sõltumata, mis referentsi kasutatakse, siis algallika signaal S on alati sama, kuid muutub ülekandemaatriks, mis määrab, missuguse signaali me salvestame. Näiteks salvestades signaali füüsilise referentsiga LM saame EEG signaali U_{LM} (valemi nr 8)

$$U_{LM} = G_{LM} * S, \quad (8)$$

kus G_{LM} on LM referentsi ülekandemaatriks. Sellisel juhul on allika signaal S kirjeldatav järgmiselt (valemi nr 9):

$$S = G_{LM}^+ * U_{LM}, \quad (9)$$

kus G_{LM}^+ on LM referentsi ülekandemaatriksi Moore-Penrose'i pöördmaatriks.

Eelnevast lähtudes, on käesolevas töös EEG signaal REST referentsile U_{REST} arvutatud järgmiselt:

$$U_{REST} = G * G_{LM}^+ * U_{LM}, \text{ kus} \quad (10)$$

G on ülekandemaatriks suurusega $30 * 3000$ (30 kanalit ja 3000 allika mudel), G_{LM}^+ tähistab Moore-Penrose'i pöördmaatriksit, mis on saadud maatriksist G ning U_{LM} on LM referentsiga salvestatud esialgne EEG signaal.

Edasiseks töötamiseks kasutati EEG salvestuse silmad kinni osast 6-minutilist osa, mis jagati 17 lõiguks pikkusega 20,48 sekundit iga uuritava kohta. Visuaalse vaatluse põhjal eemaldati müra lõigud ning edasiseks töötamiseks jäi igast salvestusest kümme signaalilõiku, igaüks jätkuvalt 20,48 sekundit pikk.

Seejärel arvutati iga uuritava iga kanali iga lõigu jaoks eraldi suhteline võimsus ja SASI.

2.2.2 Suhtelise võimsuse arvutamine.

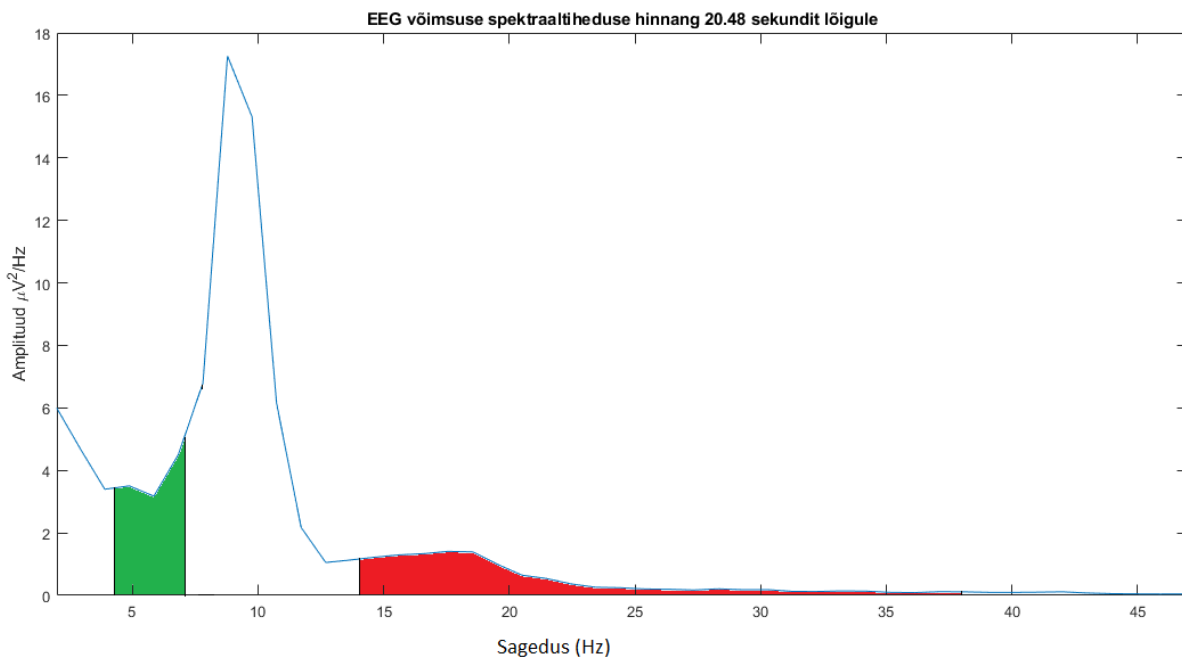
Töös on kasutatud suhtelist võimsust, kuna absoluutne võimsus on mõjutatud välistest teguritest ning normeerimine aitab neid mõjureid vähendada ning teha tulemused omavahel paremini võrreldavateks. Käesoleva töö jaoks on arvutatud teeta (4 – 8 Hz), alfa (8 – 12 Hz), beeta (12 – 30) Hz ja kogu sagedusriba (2 – 47 Hz) absoluutsed võimsused vastavalt valemile 1 ja seejärel teeta, alfa ja beeta suhtelised võimused vastavalt valemile 2. Soovitud sagedusribade saamiseks kasutati *Parks-McClellan* madal- ja kõrgpääsfiltrit.

Iga uuritava EEG kanali kohta on saadud lõpuks 10 väärtust, mille põhjal on leitud iga uuritava iga kanali mediaanväärtus. Kuna antud töös oli uuritud kolmteist inimest, seega on saadud 13 väärtust iga EEG kanali kohta, mille põhjal on arvutatud grupi keskmine tulemus, saades

uuritavate grupile ühe keskmise väärtuse iga EEG kanali kohta. Seega iga referentselektroodi iga sagedusriba jaoks kasutades on saadud 30 väärtust.

2.3 SASI

Käesolevas töös on SASI arvutamisel kasutatud eeldatava spektri maksimumist fikseeritud madalamat (4-7 Hz) ja kõrgemat (14-38 Hz) sagedusriba, kuna eesmärk ei ole arvutada võimalikult täpset isiklikku SASI väärtust, vaid leida, kui palju erinevad SASI väärtused erinevate referentside lõikes. SASI arvutamiseks leiti kõigepealt võimsuspektri tiheduse hinnang (PSD) Welchi keskmistatud periodogrammi meetodi abil, kasutades akna laiust 1024 diskreeti ja 50% ülekattuvust. Ühe uuritava ühele lõigule arvutatud PSD on esitatud joonisel 6. PSD abil on arvutatud 4-7 Hz ja 14-38 Hz sagedusriba (joonisel tähistatud vastavalt roheline ja punase värviga) võimsused vastavalt valemitele 3 ja 4 ning seejärel SASI vastavalt valemile 5.



Joonis 6. Welchi periodogramm. Akna pikkus on 1024 diskreeti ja ülekattuvus 50%, kanal C4. Roheline ala on SASI arvutuseks kasutatav spektri maksimumist madalam sagedusriba (4 kuni 7 Hz) ja punane ala on spektri maksimumist kõrgem sagedusriba (14 kuni 38 Hz).

Sarnaselt suhtelise võimsusega on ka SASI arvutatud kolme erineva referentsiga: Cz ja LM ja REST.

2.4 Statistiline analüüs

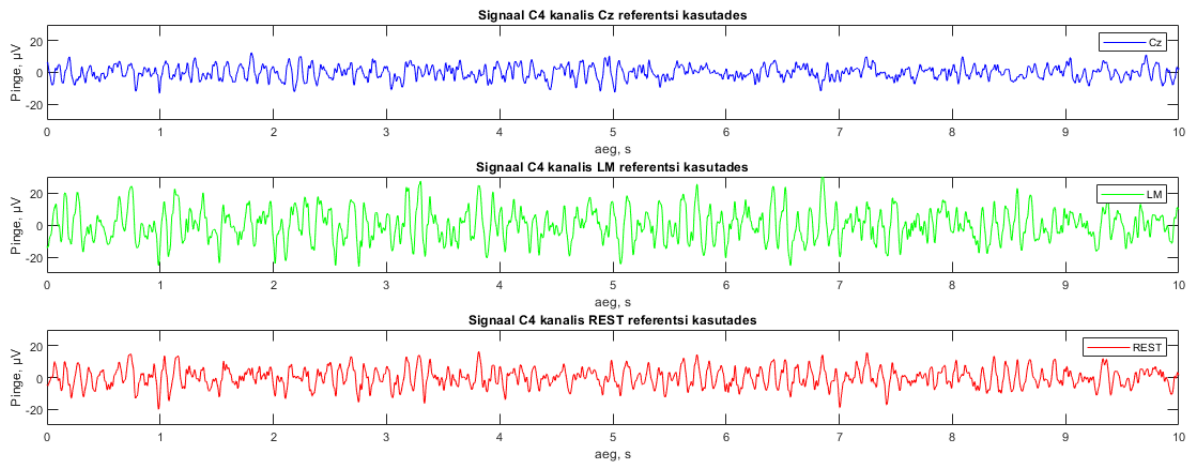
Nii EEG suhteliste võimsuste kui ka SASI erinevate referentsidega saadud väärtuste võrdlemiseks kasutati sõltuvate tulemuste tõttu paaris t-testi. Risturingute sisuliseks eesmärgiks on määrata kas on väärtuste oluline muutus või erinevus konkreetse arvulise

muutuja jaoks (näiteks vererõhk või kehakaal) kahe väärtuste hulkade vahel samade subjektide jaoks. Arvude paaride analüüsimiseks kõige lihtsam meetod oleks paaris t-test [45].

T-testi puhul oli nullhüpoteesiks, et kahe erineva referentsiga saadud tulemuste keskvärtused on võrdsed olulisuse nivool $\alpha = 0,05$. Kui saadud p -väärtus (*probability value*) on väiksem kui 0,05, siis on andmehulkades statistiliselt oluline erinevus ning väga väike tõenäosus, et see erinevus on tekkinud juhuslikult.

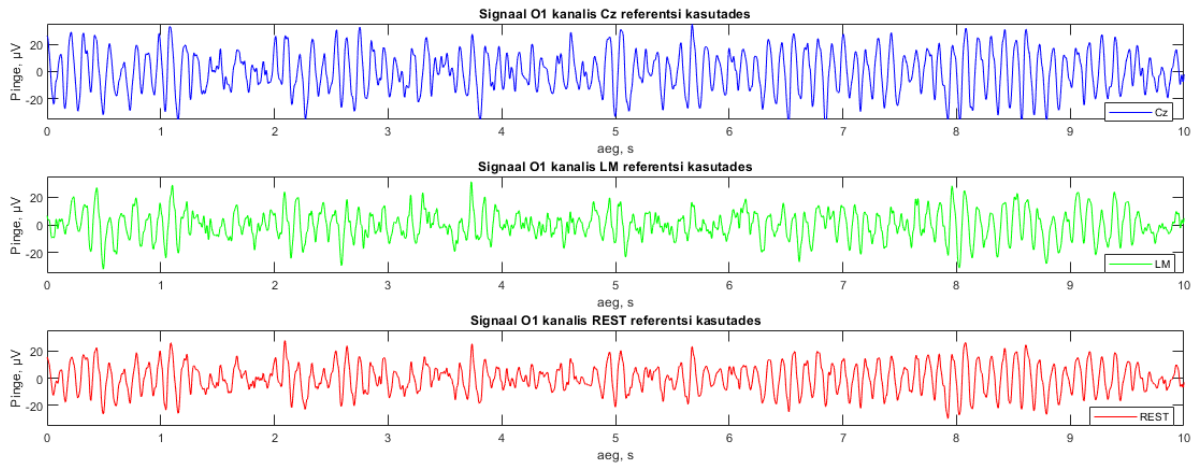
3. TULEMUSED

Käesolevas peatükis on esitletud erinevate EEG sagedusribade suhteliste võimsuste ja SASI väärtused erinevate referentside korral. Kuigi magistritöö keskendub EEG signaali põhjal arvutatud parameetritele, illusteerin alustuseks, kuidas EEG signaal ise erinevate referentside korral välja näeb. Joonisel 7 on esitatud juhuslikult valitud uuritava 10-sekundiline EEG signaal kolme erineva referentsi puhul C4 kanalis.



Joonis 7. EEG signaal C4 kanalis Cz, LM ja REST referentsi kasutades. Näha on nii erinevust signaali amplituudis kui ka kujus.

Jooniselt 7 on näha, et kõige väiksem amplituud C4 kanali puhul on signaalil Cz referentsi korral ning kõige suurem amplituud LM puhul. C4 elektrood paikneb Cz elektroodile väga lähedal, mistõttu on ka kummagi elektroodi alla jäävad potentsiaalid sarnasemad ning seetõttu pinge nende vahel väiksema amplituudiga. Kui esitada samad tulemused kuklapiirkonnas asuva O1 kanali kohta (joonis 8), on näha, et Cz referentsi puhul on amplituud oluliselt kõrgem, kui C4 kanali puhul, mis tuleneb aktiiv- ja referentselektroodi suuremast füüsilisest kaugusest. LM referentsi puhul on erinevus C4 ja O1 kanaleid võrreldes väiksem, kuid on märgata, et O1 kanali puhul on amplituud väiksem. REST referentsi puhul on signaali amplituud kõige vähem kanalist mõjutatud. Tugevam mõju signaali amplituudile ja kujule on, kui on tegemist füüsilise referentselektroodiga. Tulemused on kooskõlas Yao poolt esitatuga [26], näidates, et füüsilise elektroodi asukoht mõjutab signaali amplituudi. Samuti on näha erinevust signaali kujus: esitatud signaalid on üksteisega ajaliselt sünkroonis, kuid näha on erinevust faasis, mis on mõjutatud aktiivelektroodi ja referentselektroodi paiknemisest üksteise suhtes.



Joonis 8. EEG signaal O1 kanalil Cz, LM ja REST referentsi kasutades.

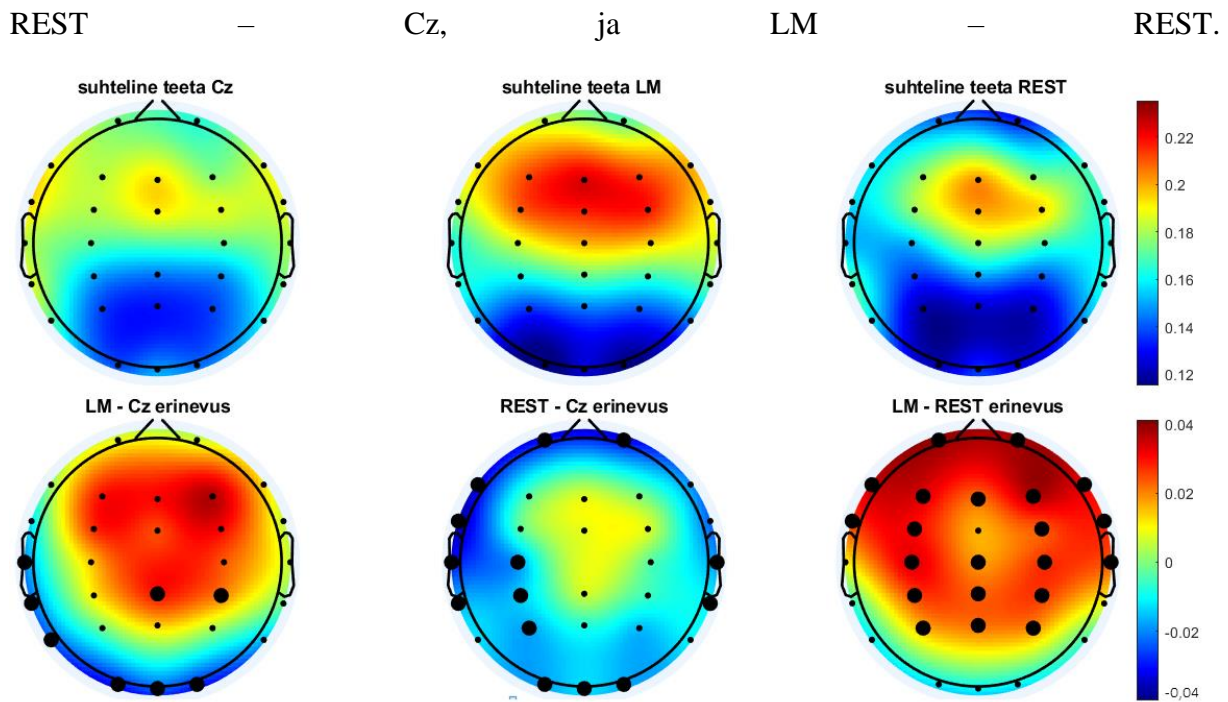
Järgnevalt on esitatud EEG parameetreid – erinevate sagedusribade suhteliste võimsuste ja SASI – erinevused erinevate referentside kasutamisel.

3.1 Suhteliste võimsuste erinevused sõltuvalt referentsi valikust.

Käesolevas alapeatükis on esitatud teeta-, alfa- ja beeta sagedusribade suhtelised võimsused kolmekümnes EEG kanalil.

3.1.1 Teeta sagedusriba suhtelised võimsused

Teeta sagedusriba suhtelise võimsuse tulemused uuritavate grupi keskmisena on esitatud joonisel 9. Nii teeta sagedusriba, kui ka järgnevate parameetrite esitamisel on kasutatud pea kahemõõtmelisi topograafilisi kaarte (topoplotte). Joonise ülemises reas on esitatud teeta suhtelise võimsuse tulemused Cz, LM ja REST referentsi korral ning alumises reas erineva referentsiga saadud tulemuste lahutamise teel saadud erinevused kombinatsioonis: LM – Cz,



Joonis 9. Kolmeteistkümne uuritava grupi keskmised teeta suhtelise võimsuse väärtused kolmekümmes EEG kanalis kolme erineva referentsi korral (Cz, LM ja REST) ülemises reas ning gruppidevahelised erinevused alumises reas. Gruppidevahelised erinevused on saadud erineva referentsiga saadud gruppide keskmiste tulemuste lahutamise teel. Suurememaad mummud alumises reas tähistavad kanaleid, kus erinevus kahe vaadeldava referentsi puhul on paaris t-testi kohaselt statistiliselt oluline ($p < 0,05$).

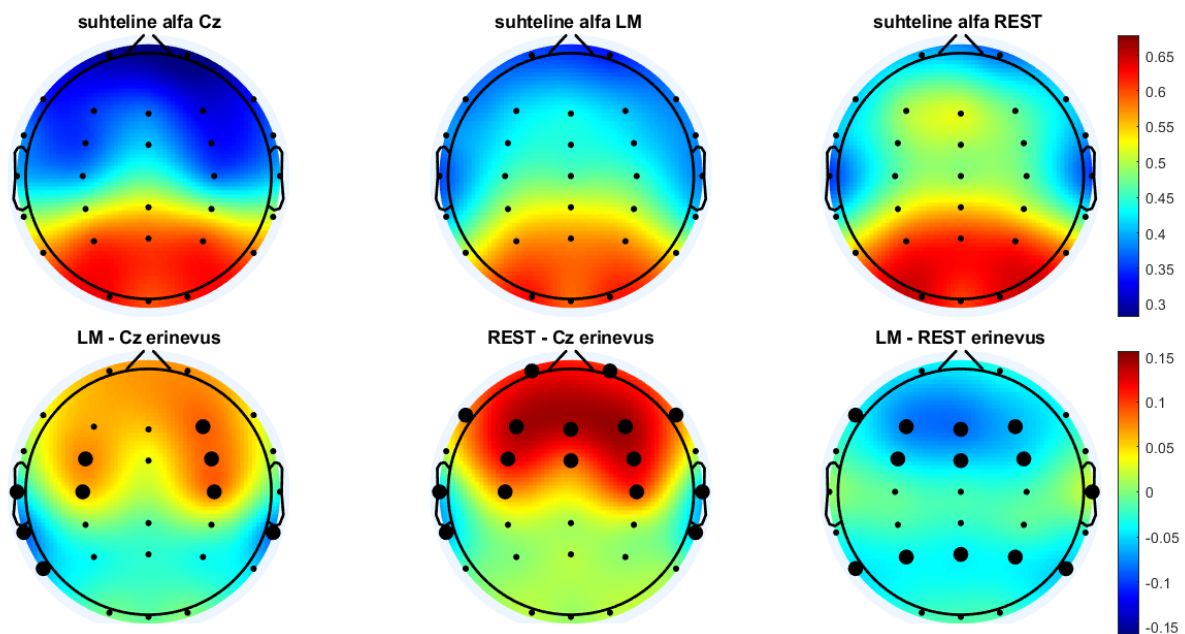
Joonise esimesel real on näha, mis peapiirkonnas on teeta rütmi suhtelist võimsust kolme erinevat referentsi kasutades kõige rohkem. Üldiselt on näha sarnasus, mis piirkonnas on suhteline võimsus madalam ja kus kõrgem ehk siis kõikide referentside puhul on oksipitaalses ja prefrontaalses osas teeta sagedusriba osakaal madalam ning frontotsentraalses osas kõrgem. Kõige suurem teeta sagedusriba suhteline võimsus esineb pea frontotsentraalosas LM referentsi kasutades ning kõige väiksem on pea kuklapiirkonnas RESTi puhul. Kolme referentsi võrdlemisel on üldiselt kõige madalam teeta sagedusriba suhteline võimsus REST referentsi puhul.

Joonise teisel real on näha kui suur erinevus on erineva referentsiga gruppide keskmiste vahel. Erinevuse statistiliseks hindamiseks on kasutatud paaris t-testi. Kui saadud p-väärtus on $< 0,05$, siis on andmehulkades statistiliselt oluline erinevus. Kanalid, kus vastav erinevus esineb, on joonisel tähistatud suuremate mummudega. Kõige väiksem erinevus on LM ja Cz referentside vahel, kus statistiliselt oluline erinevus esineb kaheksas kanalis, millest kuus asuvad pea perifeersel alal järjestikku vasakust kõrvast kuklasagarani (kanalid T7 kuni O2) ja kahes tsentroparietaalses kanalis (CPz ja CP4). Ülejäänud 21 kanalis statistiliselt oluline erinevus puudub. REST ja Cz referentsi puhul esineb statistiliselt oluline erinevus pooltes kanalites (14-

s kanalid 29-st) ning suurem erinevus on märgatav vasakpoolsetes valdavalt lateraalsetes EEG kanalites võrreldes parempoolsetega. Kõige suurem erinevus on märgatav LM ja REST referentside vahel, mis esineb enamustes EEG kanalites (21-s kanalid 30-st). Statistiliselt oluline erinevus puudub peamiselt pea tagumise külje järjestikku paiknevates distaalsetes kanalites alates vasaku kõrva juurest (T7 kanal) kuni parema kõrvani (CP8).

3.1.2 Alfa sagedusriba suhtelised võimsused

Joonisel 10 on esitatud alfa sageduse kohta andmed sarnaselt teeta sageduse omadega.



Joonis 10. Kolmeteistkümne uuritava grupi keskmised alfa suhtelise võimsuse väärtused kolmekümmes EEG kanalid kolme erineva referentsi korral (Cz, LM ja REST) ülemises reas ning gruppidevahelised erinevused alumises reas. Gruppidevahelised erinevused on saadud erineva referentsiga saadud gruppide keskmiste tulemuste lahutamise teel. Suurememad mummud alumises reas tähistavad kanaleid, kus erinevus kahe vaadeldava referentsi puhul on paaris t-testi kohaselt statistiliselt oluline ($p < 0,05$).

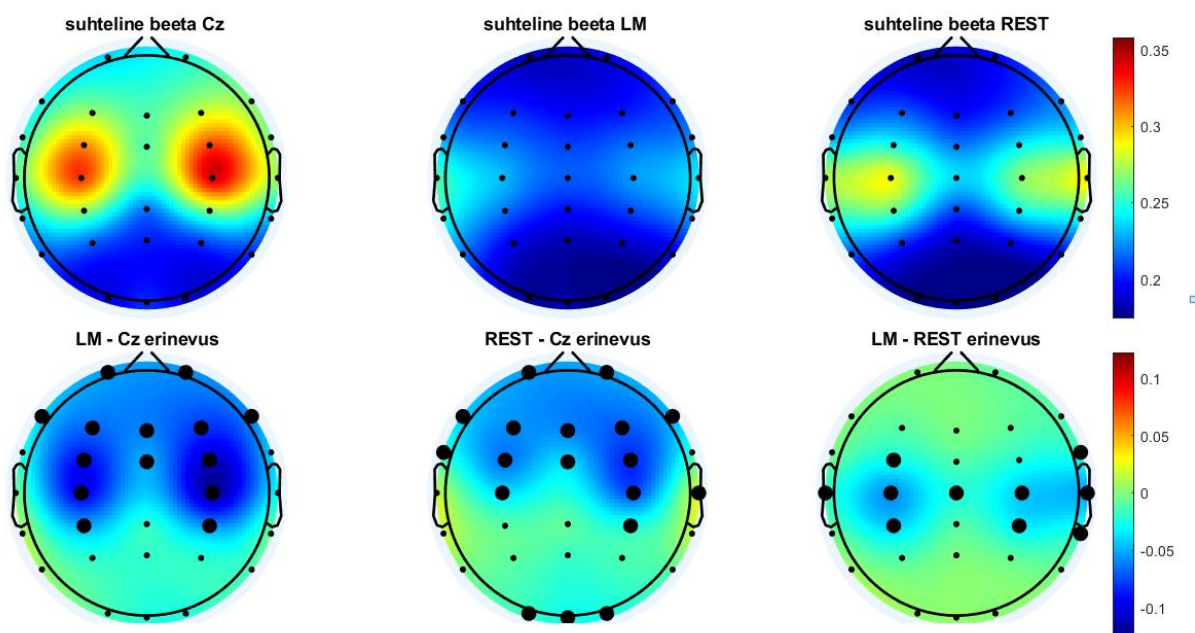
Joonise esimeses reas on näha üldist alfa sagedusriba suhteliste võimsuste jaotust. Kõigi kolme referentsi puhul esineb enim alfa sagedusriba suhtelist võimsust pea kuklapiirkonnas, mis väheneb pea esialadele liikudes, mis on kooskõlas inimese füsioloogiaga [1, 37] ehk oodatult on alfa sagedusriba kuklapiirkonnas selgelt väljendunud ja seda kõikide referentside puhul. Samas on frontotsentraalselt erinevused rohkem märgatavad. RESTi kasutades on võrreldes teiste referentsidega veidi suurem alfa suhteline võimsus ka frontaalaalosa kanalites F3 ja Fz. Nii LM kui ka REST referentsi puhul on frontotsentraalses osas Cz referentsiga võrreldes

kõrgemad võimsuste väärtused. REST referentsi puhul on LM referentsiga võrreldes kõrgemad võimsuste väärtused pea otsmiku- ja kuklapiirkonna kanalites.

Joonise teisel real on esitatud kahe erineva referentsiga saadud tulemuste erinevus. Analoogselt teeta sagedusriba suhteliste võimsuste analüüsiga, on täpsemaks erinevuse hindamiseks kasutatud paaris t-testi. Kõige suurem statisiliselt oluline erinevus esineb Cz ja REST referentside vahel (16 kanalit 29-st) ning seda valdavalt pea frontotsentraalsetes kanalites. LM ja REST referentside vahel esineb oluline erinevus 13 kanalit 30-st, milleks on peamiselt frontaalsed ja parietaalsed kanalid. LM ja Cz referentside vahel esineb oluline erinevus 9 kanalit 29-st: vasakul erinevused on temporoparietaalosas 5 kanalit (T7, Tp7 ja P7) ning frontotsentraalosas kanalites FC3 ja C3; ning parempoolsetes kanalites F4, FC4, C4 ning lateraalselt kanalit TP8.

3.1.3 Beeta sagedusriba suhtelised võimsused

Beeta rütmi suhtelised võimsused ning erinevate referentsidega saadud tulemuste erinevused on topograafilisel kujul esitatud joonisel 11.



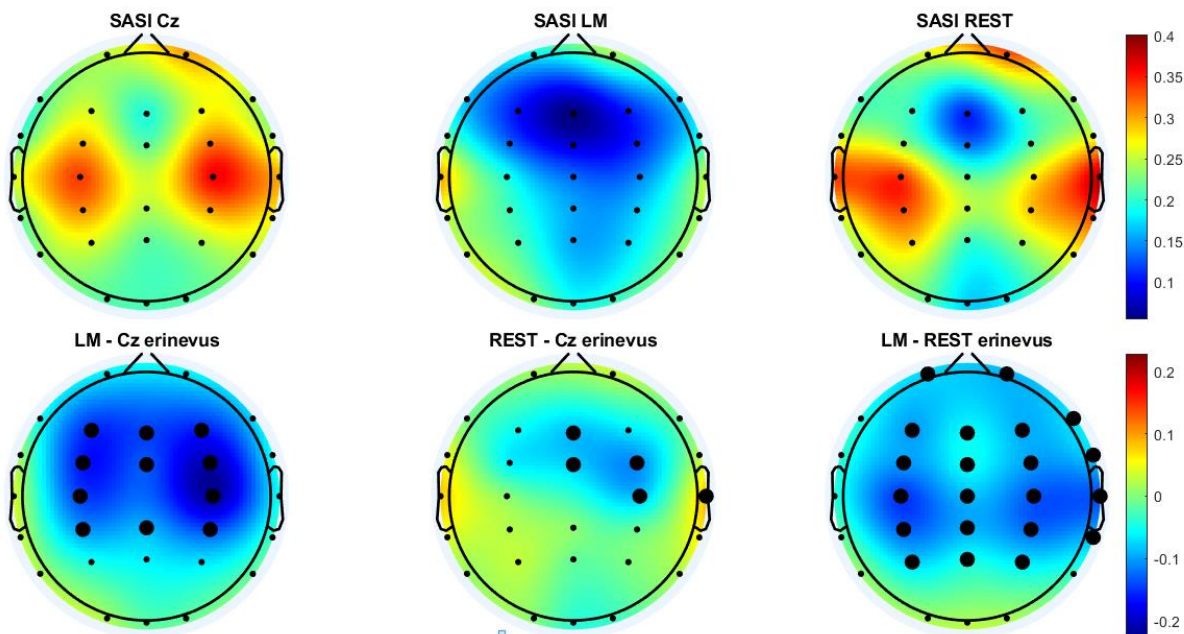
Joonis 11. Kolmeteistkümne uuritava grupi keskmised beeta suhtelise võimsuse väärtused kolmekümmes EEG kanalit kolme erineva referentsi korral (Cz, LM ja REST) ülimeses reas ning gruppidevahelised erinevused alumises reas. Gruppidevahelised erinevused on saadud erineva referentsiga saadud gruppide keskmiste tulemuste lahutamise teel. Suuremema mummud alumises reas tähistavad kanaleid, kus erinevus kahe vaadeldava referentsi puhul on paaris t-testi kohaselt statistiliselt oluline ($p < 0,05$).

Joonisel on visuaalselt märgatav, et kolme erinevat referentsi kasutades on näha mustriksed erinevused: Cz referentsi korral on tsentraalses osas bilateraalselt väljendunud kõrgema võimsusega alad, mis on vähemväljendunud REST referentsi puhul ning vähim märgatavad LM referentsi korral. Üldiselt on kõige madalam beeta suhteline võimsus LM referentsi kasutades.

Paaris t-testi tulemuste põhjal võib väita, et statistiliselt olulisi erinevusi esineb pea frontaalkanalites nii LM ja Cz kui ka REST ja Cz referentside vahel. RESTi ja Cz vahel on veel olulisi erinevusi ka oksipitaalkanalites. Mõlema kombinatsiooni korral (Cz ja REST ja Cz ja LM) esineb oluline erinevus 14-s kanalises 29-st. Väiksem erinevus on LM ja REST referentside vahel, kus statistiliselt oluline erinevus esineb kolmandikus kanalitest (10-s kanalises 30-st), mis kõik paiknevad peamiselt pea keskalal asuvates kanalites.

3.2. Spektraalse asümmeetria indeks ehk SASI

Joonisel 12 on esitatud sarnaselt suhteliste võimsustega topoplotti kujul SASI väärtused erinevate referentsidega ülemises reas ja erineva referentsiga saadud tulemuste erinevused alumises reas, mis on saadud gruppide keskmiste lahutamise teel ning seda kombinatsioonis: LM – Cz, REST – Cz ja LM – REST.



Joonis 12. Kolmeteistkümne uuritava grupi keskmised SASI väärtused kolmekümnes EEG kanalises kolme erineva referentsi korral (Cz, LM ja REST) ülemises reas ning gruppidevahelised erinevused alumises reas. Gruppidevahelised erinevused on saadud erineva referentsiga saadud gruppide keskmiste tulemuste lahutamise teel. Suurememaad mummud alumises reas tähistavad kanaleid, kus erinevus kahe vaadeldava referentsi puhul on paaris t-testi kohaselt statistiliselt oluline ($p < 0,05$).

Eelpool toodud tulemustega sarnaselt, kus oli uuritud erinevate referentside mõju alfa, beeta ja teeta sagedusribade suhtelisele võimsustele, on samalaadne tulemus ka SASIga: erineva referentsiga on saadud visuaalselt erineva mustriga tulemused. Cz ja REST referentse kasutades on SASI väärtused on sarnasemad ning statistiliselt oluline erinevus esineb 5 kanalis. LM referentsiga saadud topoplotti muster on rohkem erinev võrreldes Cz ja RESTiga. LM ja Cz paaris esineb oluline erinevus tsentraalosa 11 kanalis. LM ja RESTi paaris on erinevused 21 kanalis ning paiknevad pea tsentraalosas ning parempoolsel perifeersel alal järjestikku otsmikust parema kõrvani (kanalid Fp1 kuni TP8). Üldiselt on madalaimad SASI väärtused LM referentsi kasutades.

4. ARUTELU JA JÄRELDUSED

Eelpool toodud uurimuse tulemused näitavad, et aktiivelektroodi asukoht referentselektroodi suhtes avaldab mõju signaali amplituudile ja kujule.

Valitud kolme referentsi puhul ja arvestades kõiki arvutatud parameetreid, ei kerkinud esile sellist referentside paari, mille puhul tulemustes statistiliselt olulist erinevust üldse ei olnud. Ei joonistunud ka tugevalt välja sellist paari, kus erinevused oleks erinevate parameetrite korral koondunud samasse pea piirkonda. Igas sagedusribas olid suhtelise võimsuse ja SASI osas erinevad tulemused ning ei ole võimalik mingisugust sõltuvust välja tuua.

Ülevaate lihtsustamiseks on tabelis 1 esitatud mitmes kanalis teeta, alfa ja beeta sagedusribade suhteliste võimsuses ning SASI tulemustes esineb statistiliselt oluline erinevus.

Tabel 1. Teeta, alfa, beeta sagedusribade suhteliste võimsuste statistiliselt oluliselt erinevused kolme referentside paariskombinatsioonide puhul: LM ja Cz, REST ja Cz ning LM ja REST

Arvutatud parameeter Võrreldud referentside paar	Teeta (4 – 8 Hz)	Alfa (8 – 13 Hz)	Beeta (13- 30 Hz)	SASI
LM ja Cz	8/29	9/29	14/29	11/29
REST ja Cz	14/29	16/29	14/29	5/29
LM ja REST	21/30	13/30	10/30	21/30

Teeta sagedusribas kõige väiksem statistiliselt oluline erinevus oli LM ja Cz paaris (8 kanalis), kõige suurem erinevus LM ja REST paaris (21 kanalis). Alfa sagedusribas kõige väiksem erinevus oli samuti LM ja Cz paaris (9 kanalis), kõige suurem erinevus oli REST ja Cz vahel (16 kanalis). Beeta sagedusribas väikseim erinevus oli LM ja REST vahel (10 kanalis) ning ülejäänud kahe kombinatsiooni korral, LM ja Cz ning REST ja Cz, olid erinevused 14 kanalis 29-st. Kõikide sagedusribade puhul oli kanaleid, kus ei selgunud statistiliselt olulist erinevust erinevaid referentse kasutades. Näiteks teeta sagedusriba puhul LM ja Cz ning REST ja Cz võrreldes ei olnud erinevust pea tsentraalalade kanalites. Alfa sagedusribas oli oodatult kõrgem suhteline võimsus pea kuklasagaras kõikide referentside korral, kuid kõigi kolme referentsi vahel statistiliselt olulist erinevust ei olnud nii oksipitaal- ega ka tsentroparietaalkanalites.

Kuna SASI arvutatakse beeta ja teeta sagedusribade lähedasi sagedusvahemikke kasutades, on oodatav, et SASI tulemus võib beeta ja teeta sagedusriba tulemusega sarnane olla. Teeta sagedusriba suhtelise võimsuse suurim erinevus oli ka LM ja REST paaris, nagu SASIgi puhul ning statistiliselt oluline erinevus oli samuti 21 kanalil 30-st, enamuses ka samades kanalites. LM ja Cz paari SASI tulemuste erinevus oli sarnane beeta sagedusriba suhtelise võimsuse tulemustega: erinevus esineb frontotsentraalaladel. SASI puhul oli väikseim statistiliselt oluline erinevus hoopis REST ja Cz vahel (5 kanalil).

Kuigi käesolevas töös ei esinenud statistiliselt olulist erinevust kõikides kanalites, tuleks ka mitte „suurte mummudega“ märgistatud kanalite signaalidele arvutatud parameetrite võrdlusesse suhtuda suure ettevaatlikusega. Statistiliselt mitteolulise erinevuse puudumisel ei saa siiski olla kindel, et olemasolev erinevus on piisavalt väike mitte mõjutamaks arvutatud parameetrite väärtusi mahus, mis parameetrite analüüsil võiks põhjustada valede järelduste tegemist. Käesolevas töös saadud tulemused põhinevad väikesel uurivate grupil, mis omakorda võib olla põhjuseks, miks statistiliselt oluline erinevus ei ilmnenu suuremas hulgas kanalites. Suurem uuritavate grupp aitaks veenduda, kas teistes kanalites on samuti statistiliselt oluline erinevus olemas, lisaks annaks uus suurem grupp võimaluse käesoleva töö tulemusi kontrollida. Samas käesoleva töö põhjal võib järeldada, et vähemalt vaadeldud kolme referentsiga EEG signaale ristvõrdlustes kasutada ei tohiks, kuna enamikes EEG kanalites kõigi kolme uuritava sagedusriba ja SASI korral referentsi valik siiski avaldas mõju tulemusele, mis on kooskõlas Yao tulemustega [26]. Andmete tõlgendamisel tuleb arvestada, et erinevate referentselektroodiga uuringuid ei ole korrektne omavahel võrrelda, kuid teadusartiklil lugemisel selgus, et kasutatud referentselektroodi kasutamine jääb sageli märkimata.

Sellesse töösse ei kaasatud keskväertus-referentsi, mis võiks teoreetiliselt anda REST referentsiga sarnaseid tulemusi. Samas tulevikus oleks hea teada, kas keskväertus-referents oleks tulemustelt sarnasem RESTile, kui olid seda Cz ja LM. Oleks hea sarnane uuring viia läbi ka mõne haiguse alla kannatava grupiga, näiteks depressioonidiagnoosiga grupi signaalidega ning vaadelda, kas depressiooniga inimestel on EEG parameetrites sõltuvalt referentsi valikust erinevused veel suuremad võrreldes kontrollrühmaga.

5. KOKKUVÕTE

Käesoleva töö eesmärgiks on selgitada, kas ja kuidas kolme enim kasutatava referentsmontaažiga (Cz, LM, REST) EEG signaalidele arvatud parameetrid on üksteisest statistiliselt oluliselt erinevad. Käesolevas magistritöös on kasutatud Tallinna Tehnikaülikooli tervisetehnoloogia instituudis salvestatud EEG signaale. Signaalid on salvestatud kolmeteistkümnelt teadaolevalt vaimselt ja psühhiliselt tervelt paremakäeliselt inimeselt.

Antud töös on analüüsitud EEG teeta, alfa ja beeta sagedusribade suhtelisi võimsusi ja spektraalset assümeetria indeksit (SASI) erinevaid referentse kasutades. Saadud tulemustele tehti statistiline analüüs paaris t-test näol. Uuringu raames vaadeldi, missuguste referentsidega ja mis kanalite puhul esineb statistiliselt oluline erinevus ($p < 0,05$). Valitud kolme referentsi puhul ja arvestades kõiki arvatud parameetreid, ei kerkinud esile sellist referentside paari, mille puhul tulemustes statistiliselt olulist erinevust üldse ei olnud. Samas see, et osades kanalites ei esinenud statistiliselt olulist erinevust, ei tähenda, et erineva referentsiga tulemused on piisavalt sarnased ega mõjuta arvatud parameetrite väärtusi. Seega saadud tulemuste alusel saab väita, et erinevate referentselektroodidega (Cz, LM ja REST) EEG signaalile arvatud parameetreid (suhtelist võimsust ja SASI) ei tohiks omavahel võrrelda.

EEG-teemaliste teadusartiklite võrdlemisel tuleb alati silmas pidada, millist referentsivalikut on kirjeldatud uuringutes kasutatud ning kui referentsid on erinevad, siis EEG signaalid ei pruugi olla piisavalt sarnased, et esitatud tulemusi omavahel võrrelda. Tänapäeval on igal patsiendil õigus võtta teise arsti arvamuse, kuid kas arst on teadlik, et erinevates haiglates võib EEG olla salvestatud erineva referentsiga ning saab aru, kas ja kuidas referents tulemust mõjutab? Teadmatus selles osas võib viia vale tõlgenduseni, sest jääb arusaamatuks, kas erisus on seotud haiguse kuluga või on tingitud uuringu läbiviimise praktikaga konkreetsetes raviasutuses ning referentsi valikuga. Käesolev töö esitas tulemused suhteliste võimsuste ja SASI kohta ning ei üldista seega tulemust teistele EEG parameetritele. Samas uurimistöö tõendas, et referentselektroodi valik avaldab mõju signaali kujule ja amplituudile alfa-, beeta- ja teeta sagedusribade suhtelistele võimustele ja SASIle.

Kuna EEG on oluline peaaegu funktsiooni hindamise vahend, mis on laialdaselt kasutusel vähem kui sada aastat, siis on selle aja jooksul järjepidevalt välja mõeldud uusi referentsimeetodeid ning võimalik, et tulevikus leiutatakse ideaalne referentsimeetod, mis on tõesti pideva potentsiaaliga.

TÄNUAVALDUS

Ma tänan oma juhendajaid Tuuli Uudebergi ja Maie Bachmanni, kes olid käesoleva magistritöö kirjutamisel igal sammul abiks ja toeks.

Ma tänan oma perekonda, kes on minu elus peamine toetus ja motivatsioon.

KIRJANDUSE LOETELU

1. Schmidt, R.F., Thews. Inimese füsioloogia. 24. väljaanne. 1997.
2. Spruston N., Scholarpedia. Pyramidal neuron. 2009.
http://www.scholarpedia.org/article/Pyramidal_neuron
3. Niedermeyer E.; da Silva F.L. Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. 2004.
4. Gray H. "Anatomy of the Human Body". Bartleby.com, New York, online edition of the 20th edition, 2000. URL: <http://www.bartleby.com/107/>
5. Tatum, W. O., Husain, A. M., Benbadis, S. R. (2008) "Handbook of EEG Interpretation" Demos Medical Publishing
6. Teplan M. Fundamental of EEG Measurement. 2002.
7. Rosenow F, Klein KM, Hamer HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. 2015.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25779862>
8. Ian B. Wilkinson et al.. Oxfordi kliinilise meditsiini käsiraamat. Kümnes väljaanne. 2017
9. Binnie CD, Mizrahi EM. The epilepsy monitoring unit. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997: 1011–1019.
10. Walczak T, Jayakar P. Interictal EEG. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997: 831–848.
11. Markand ON. Pearls, perils, and pitfalls in the use of the electroencephalogram. Seminars in Neurology 2003; 23: 7–46.
12. Chernecky, Cynthia C.; Berger, Barbara J. Laboratory tests and diagnostic procedures (6th ed.). St. Louis, Mo.: Elsevier. 2013
13. J Affect Disord., van der Vinne N, Vollebregt MA, Boutros NN, van Putten MJAM, Arns M. Normalization of EEG in depression after antidepressant treatment with sertraline. A preliminary report. 2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31437703>
14. Kleinberg A., Jaanson P., Lehtmets A., Aluoja A., Vasar V., Suija K., Ööpik P. Depressiooni ravijuhend perearstidele. Eesti Arst 2011; 90(9); 431-446
15. Kubota T., Gajera P.K, Kuroda N. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19 Takafumi. Feb 2021 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33342709/>
16. Sethi N.K. EEG during the COVID-19 pandemic: What remains the same and what is different. Apr 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182743/>

17. Perumpillichira J. Cherian, Renate M. Swarte, Gerhard H. Visser. Technical standards for recording and interpretation of neonatal electroencephalogram in clinical practice. 2009
18. Herculano-Houzel S. "*The Human Brain in Numbers*". *Frontiers in Human Neuroscience*. 2009
19. Sigl J. C., Chamoun N. G.. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram // *Journal of Clinical Monitoring*. — November 1994.
20. Kaul H.L.; Neerja Bharti. *Monitoring depth of anaesthesia* (2002).
21. Sebel PS, Rampil I, Cork R, White P, Smith NT, Brull S, Chamoun N. Bispectral analysis for monitoring anesthesia-A multicentre study. *Anesthesiology* 1993; 79: A178.
22. Monika N, et al. Ketamine causes a paradoxical increase in Bispectral index. *Anesthesiology* 1997; 87: A502.
23. Puri GD. Paradoxical changes in bispectral index during nitrous oxide administration. *Br J Anesth* 2001; 86: 141-142
24. EEG sõnastik – L Puusepa Nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts
https://issuu.com/neuroselts/docs/eeg_sonastik
25. Berger H. Uber das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiat Nervenkr.* 1929;
https://pure.mpg.de/rest/items/item_2281721/component/file_2281720/content
26. Yao D, Qin Y, Hu S, Dong L, Bringas Vega ML, Valdés Sosa PA Which Reference Should We Use for EEG and ERP practice? 2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31037477>
27. Luck SJ. *An introduction to the event-related potential technique*. Massachusetts Institute of Technology: Second; 2014
28. Towle, Vernon L.; Bolaños, José; Suarez, Diane; Tan, Kim; Grzeszczuk, Robert; Levin, David N.; Cakmur, Raif; Frank, Samuel A.; Spire, Jean-Paul. The spatial location of EEG electrodes: Locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy". *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 86 (1). 1993.
29. Hu S, Lai Y Valdés-Sosa PA, Brings-Vega ML, Yao D. How do the reference montage and electrodes setup affect the measured scalp EEG potentials? 2017
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29235448>
30. Mumtaz W., Malik A.S. *A Comparative Study of Different EEG Reference Choices for Diagnosing Unipolar Depression*. 2018
31. Yao D. *A comparative study of different references for EEG spectral mapping: the issue of the neutral reference and the use of the infinity reference*. 2005
32. Yao D. *A method to standardize a reference of scalp EEG recordings to a point at infinity*. 2001

33. Yao D. Et al. MATLAB Toolboxes for Reference Electrode Standardization Technique (REST) of Scalp EEG. 2017
34. Anis Ameera, A. Saidatul and Z Ibrahim. Analysis of EEG Spectrum Bands Using Power Spectral Density for Pleasure and Displeasure State. 2018.
<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1757-899X/557/1/012030>
35. EEG Power Spectrum. E Sccholarly Encyclopedia. <https://encyclopedia.pub/entry/910>
36. Mc Dermott Barry et al- Gamma Band Neural Stimulation in Humans and the Promise of a New Modality to Prevent and Treat Alzheimer's Disease. 2018.
<https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad180391>
37. Electroencephalography or EEG. Electricalvoice. 2017.
<https://electricalvoice.com/electroencephalography-eeeg/>
38. Nick Kane, Jayant Acharya, Sandor Beniczky, Luis Caboclo, Simon Finnigan, Peter W. Kaplan, Hiroshi Shibasaki, Ronit Pressler, and Michel J.A.M. van Putten A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017
39. Bronzino, J. D. Biomedical engineering handbook; CRC press: Boca Raton, FL, USA, 1999; pp. Vol. 2.
40. Hinrikus H., Suhhova A., Bachmann M., Aadamsoo K., Võhma Ü., Lass J., Tuulik V. Electroencephalographic spectral asymmetry index for detection of depression. 2009.
41. Bachmann M., Lass J., Suhhuva A., Hinrikus J. Spectral Asymmetry and Higuchi's Fractal Dimension Measures of Depression Electroencephalogram. 2013
42. Bachmann M , Lass J, Suhhova A., Hinrikus H. Spectral asymmetry index and Higuchi's fractal dimension for detecting microwave radiation effect on electroencephalographic signal. 2014
43. Bachmann M., Päeske L., Kalev K., Aarma K., Lehtmets A., Ööpik P., Lass J., Hinrikus H. Methods for classifying depression in single channel EEG using linear and nonlinear signal analysis. 2016.
44. Sakkalis V., Cassar T., Zervakis M., Giurcaneanu C.D., Bigan Ch., Micheloyannis S., Camilleri K.P., Fabri S.G., Karakonstantaki E. and Michalopoulos K. A decision support framework for the discrimination of children with controlled epilepsy based on EEG analysis. 2010
45. Arifin W.N. Calculating standard deviation of difference for determination of sample size for planned paired t-test analysis. 2014