

Politechnika Łódzka

Rafał Kotas

Opracowanie obiektywnej metody
detekcji i analizy zaburzeń
w węchowych potencjałach wywołanych

Monografie Politechniki Łódzkiej

Łódź 2021

Rafał Kotas

Opracowanie obiektywnej metody
detekcji i analizy zaburzeń
w węchowych potencjałach wywołanych

Monografie Politechniki Łódzkiej

Łódź 2021

Recenzenci:

prof. dr hab. inż. Andrzej Jan Rybarczyk

dr hab. inż. Mariusz Leszek Zuber

© Copyright by Politechnika Łódzka, Łódź 2021

ISBN 978-83-66741-32-4

DOI: 10.34658/9788366741324

Wydawnictwo Politechniki Łódzkiej

90-924 Łódź, ul. Wólczańska 223

Tel. 42-631-20-87, 42-631-29-52

E-mail: zamowienia@info.p.lodz.pl

www.wydawnictwo.p.lodz.pl

Monografie Politechniki Łódzkiej, Nr 2390

Składam serdeczne podziękowania wszystkim Pracownikom Katedry Mikroelektroniki i Technik Informatycznych Politechniki Łódzkiej za ich życzliwość, okazaną pomoc i atmosferę przyjaźni, która towarzyszyła mi przez cały okres wykonywania badań i za to, że na ich pomoc i doświadczenie badawcze zawsze mogłem liczyć.

Szczególne wyrazy wdzięczności kieruję do:

Promotora Prof. dr hab. inż. Zygmunta Ciota za naukową opiekę, życzliwość, wyrozumiałość, czas poświęcony na dyskusje oraz cenne wskazówki udzielane mi podczas badań i opracowywania wyników.

Mojej rodziny: Rodzicom, narzeczonej Ilonie oraz braciom za cierpliwość, okazane zrozumienie, niesłabnącą motywację i wsparcie przy pisaniu pracy.

Moich kolegów i najbliższych współpracowników mgr inż. Pawła Marciniaka oraz dr inż. Marka Kamińskiego za stworzenie niepowtarzalnej atmosfery, cenne wskazówki oraz rzeczowe dyskusje, które przyczyniły się do powstania pracy.

Wszystkich, których nie wymieniłem, a którzy poprzez najmniejszą nawet radę lub uwagę przyczynili się do ukończenia tej pracy.

Spis treści

Spis treści.....	4
Wykaz skrótów	6
Wykaz rysunków	8
Wykaz tabel	12
1 Wprowadzenie.....	13
2 Cel i tezy pracy.....	15
3 Anatomia i fizjologia układu węchowego.....	17
3.1 Nos zewnętrzny.....	17
3.2 Jama nosowa	18
3.3 Błona śluzowa jamy nosowej.....	18
3.4 Nerwy czaszkowe	19
3.4.1 Nerw węchowy	21
3.4.2 Nerw trójdzielny	24
4 Zaburzenia i choroby zmysłu powonienia	27
5 Przegląd metod badania zmysłu węchu	31
5.1 Metody subiektywne.....	31
5.1.1 UPSIT – University of Pennsylvania Smell Identification Test.....	32
5.1.2 CC-SIT – Cross-Cultural Smell Identification Test	33
5.1.3 CCCRC test – the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test ..	33
5.1.4 The Sniffin’ Sticks test	34
5.2 Metody obiektywne	35
6 Sygnały biomedyczne	38
6.1 Klasyfikacja i charakterystyka ogólna wybranych biopotencjałów	38
6.2 Elektroencefalografia.....	41
6.2.1 Badanie elektroencefalograficzne.....	42
6.2.2 Spontaniczna aktywność bioelektryczna mózgu	43
6.2.3 Rejestracja EEG i rozmieszczenie elektrod.....	46
6.2.4 Rytm i ich występowanie w EEG.....	49
6.2.5 Artefakty w zapisach EEG	51

6.3	Potencjały mózgowe	53
6.3.1	Potencjały związane z reakcją na zdarzenie	53
6.3.2	Wolne potencjały korowe	54
6.3.3	Potencjały wywołane	54
7	Metoda detekcji i analizy zaburzeń w węchowych potencjałach wywołanych	57
7.1	System elektronicznie sterowanego zadawania próbek zapachowych	57
7.2	Rejestrator węchowych potencjałów wywołanych	61
7.3	Kompleksowe stanowisko pomiarowe	72
7.4	Badania doświadczalne	72
7.4.1	Przebieg eksperymentu	72
7.4.2	Wyniki	73
8	Wnioski końcowe	82
8.1	Podsumowanie	82
8.2	Kierunki dalszych badań	83
9	Literatura A1	85
10	Literatura A2	87
11	Załączniki	92

Wykaz skrótów

- BAEP słuchowe potencjały wywołane (ang. Brainstem Auditory Evoked Potentials)
- BCI interfejs człowiek – komputer wykorzystujący analizę aktywności mózgu (ang. Brain Computer Interface)
- CCCRC the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test
- CC-SIT Cross-Cultural Smell Identification Test
- CT tomografia komputerowa (ang. Computed Tomography)
- ECochG elektrokochleografia (ang. Electrocochleography)
- EEG elektroencefalografia (ang. Electroencephalography)
- EGG elektrogastrografia (ang. Electrogastrography)
- EgH elektrografia pęczka Hise (ang. His Bundle Electrography, HBE)
- EHG elektrohisterografia (ang. Electrohistography)
- EKG elektrokardiografia (ang. Electrocardiography, ECG)
- EMG elektromiografia (ang. Electromyography)
- EOG elektrookulografia (ang. Electrooculography)
- EP potencjały wywołane (ang. Evoked Potentials)
- ERG elektretinografia (ang. Electroretinography)
- ERP potencjał wywołany zdarzeniem (ang. Event-Related Potentials)
- FFT szybka transformacja Fouriera (ang. Fast Fourier transform)
- MRI obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance Imaging)
- OEP węchowe potencjały wywołane (ang. Olfactory Evoked Potentials)
- OUN ośrodkowy układ nerwowy (ang. Central Nervous System, CNS)
- PET pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (ang. Positron Emission Tomography)
- SCP wolne potencjały korowe (ang. Slow Cortical Potential)
- SEP somatosensoryczne (czuciowe) potencjały wywołane (ang. Somatosensory Evoked Potentials)

- UPSIT University of Pennsylvania Smell Identification Test
- VEP wzrokowe potencjały wywołane (ang. Visual Evoked Potentials)

Wykaz rysunków

Rysunek 3.1 Nerwy czaszkowe (na podstawie mózgu oznaczone cyframi rzymskimi). Cyframi arabskimi oznaczono: 1-6 układ tętnic szyjnych wewnętrznych, 7-13 układ kręgowo-podstawny. Źródło [15].....	19
Rysunek 3.2 Okolice węchowa błony śluzowej jamy nosowej: 1 – opuszka węchowa, 2 – okolice węchowa, 3 – obszar unerwiony przez nerw trójdzielny, 4 – obszar unerwiony przez nerw językowo-gardłowy, 5 -obszar unerwiony przez nerw błędny. Źródło [30].....	21
Rysunek 3.3 Nerwy węchowe. 1 - opuszka węchowa, 2 – nić węchowa, 3 – błona śluzowa części węchowej. Źródło [15].....	22
Rysunek 3.4 Struktura błony śluzowej w okolicy węchowej: 1 – gruczoł węchowy, 2 – nabłonek, 3 – rzęski, 4 – komórka podporowa, 5 – komórka węchowa, 6 – komórka podstawowa, 7 – nici węchowe. Źródło [30].....	22
Rysunek 3.5 Budowa opuszki węchowej, 1 – nici węchowe, 2 – kłębuszek węchowy, 3 – warstwa spłotowa zewnętrzna, 4 – komórka mitralna, 5 – warstwa spłotowa wewnętrzna, 6 – komórka podporowa, 7 – włókna odprowadzające. Źródło [30]	23
Rysunek 3.6 Schemat zwoju trójdzielnego: 1 – zwój trójdzielny, 2 – nerw oczny, 3 – nerw szczękowy, 4 – nerw żuchwowy, 5 – nerwy sitowy przedni i tylny (gałęzie nerwu ocznego). Źródło [43] w modyfikacji własnej.	26
Rysunek 5.7 Książeczki z testem UPSIT. Źródło [67]	32
Rysunek 5.8 Książeczka z testem CC-SIT. Źródło [67]	33
Rysunek 5.9 Słoiczki wykorzystywane do 2 etapu testu CCCRC. Źródło [63]	33
Rysunek 5.10 Pałeczki filcowe (szyfty) wykorzystywane w teście Sniffin' Sticks. Źródło [67]	34
Rysunek 5.11 Fuzja obrazów tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów i rezonansu magnetycznego (SPECT-MRI) kanałów nosowych i opuszek węchowych jako przykład technik obrazowych w diagnostyce układu węchowego. Źródło [50]	35
Rysunek 5.12 Schemat badania EOGs. 1- opuszka węchowa, 2 - okolice węchowa, 3 - elektroda odniesienia na grzbiecie nosa, 4 - elektroda pomiarowa, 5 - rejestrator potencjałów elektrycznych EOGs. Źródło [opracowania własne]	36
Rysunek 5.13 Uproszczony schemat badania zmysłu powonienia wykorzystujący metodę węchowych potencjałów wywołanych (OERPs). Źródło [opracowanie własne].....	37
Rysunek 6.14 Uogólniony schemat blokowy rejestratora sygnałów elektrodiagnostycznych. Źródło [opracowanie własne].....	39

Rysunek 6.15 Potencjał czynnościowy wnętrza neuronu z podziałem na poszczególne fazy. Źródło [58]	44
Rysunek 6.16 Budowa pojedynczego neuronu. Źródło [58]	44
Rysunek 6.17 Schemat kory mózgowej z podziałem na płaty. Źródło [opracowanie własne]	45
Rysunek 6.18 Schemat rozmieszczenia elektrod w układzie 10-20 (A - widok z boku; B - widok z góry). Źródło [41]	47
Rysunek 6.19 Schemat rozmieszczenia elektrod w układzie 10-10. Źródło [41]	48
Rysunek 6.20 Elektroencefalograficzny zapis rytmu alfa. Oznaczenia kanałów odpowiadają parom elektrod montażu dwubiegunowego. Źródło [17]	49
Rysunek 6.21 Elektroencefalograficzny zapis rytmu theta. Źródło [17]	50
Rysunek 6.22 Elektroencefalograficzny zapis rytmu mi. Źródło [17]	50
Rysunek 6.23 Elektroencefalograficzny zapis rytmu delta. Źródło [17]	51
Rysunek 6.24 Rodzina potencjałów ERP. Składowe oznaczone są literą i okresem utajonego pobudzenia w milisekundach (P - dodatni potencjał elektryczny; N - ujemny potencjał elektryczny). Źródło [58]	53
Rysunek 6.25 Przykładowy zapis VEP zarejestrowany dla zdrowego oka. Źródło [31]	55
Rysunek 7.26 Dozownik substancji zapachowych – schemat poglądowy. Źródło [opracowanie własne]	57
Rysunek 7.27 Źródło sprężonego gazu: A - Butla akwarystyczna z dwutlenkiem węgla "Pure CO ₂ Energy" 250 bar, 3,3 kg (5l); B - reduktor ciśnienia gazu ARG/CO ₂ -2M. Źródło [opracowanie własne]	58
Rysunek 7.28 Dyspenser pneumatyczny WP-1900. Źródło [opracowanie własne]	59
Rysunek 7.29 Flakony z substancjami zapachowymi wykorzystanymi w badaniach: olejek anyżowy, kawa, olejek miętowy i olejek cytrynowy. Źródło [opracowanie własne]	60
Rysunek 7.30 ModularEEG - układ cyfrowy i analogowy. Źródło [opracowanie własne]	61
Rysunek 7.31 Schemat elektryczny bloku zasilania ModularEEG. Źródło [69]	62
Rysunek 7.32 Schemat elektryczny bloku interfejsu szeregowego RS232. Źródło [69]	62
Rysunek 7.33 Blok mikrokontrolera modułu cyfrowego ModularEEG. Źródło [69]	63
Rysunek 7.34 Schemat blokowy toru sygnałowego na module analogowym ModularEEG. Źródło [opracowanie własne]	64

Rysunek 7.35 Filtr 3-go rzędu zaimplementowany w torze sygnału analogowego ModularEEG.	
Źródło [68]	65
Rysunek 7.36 Obwód ustawiający napięcie VGND na poziomie 2,0 V. Źródło [68]	66
Rysunek 7.37 Widok prototypu systemu rejestracji węchowych potencjałów wywołanych (bez obudowy przedniej). Źródło [opracowanie własne]	67
Rysunek 7.38 Elektrody – pasywna (lewa) i aktywna (prawa). Źródło [opracowanie własne]	67
Rysunek 7.39 Sygnał EEG zarejestrowany przy użyciu elektrod pasywnych EEG-PE - spojrzenie w prawo oraz spojrzenie do przodu. Źródło [opracowanie własne]	68
Rysunek 7.40 Elektroda aktywna EEG-AE firmy Olimex. Źródło [opracowanie własne]	68
Rysunek 7.41 Sygnał EEG zarejestrowany przy użyciu elektrod aktywnych EEG-AE - dwa różne kanały. Źródło [opracowanie własne]	69
Rysunek 7.42 Schemat elektryczny elektrody aktywnej EEG-AE. Źródło [70]	69
Rysunek 7.43 Okno konfiguracji połączenia w programie BrainBay. Źródło [Opracowanie własne]	70
Rysunek 7.44 Widok okna głównego oprogramowania BrainBay. Źródło [Opracowanie własne]	71
Rysunek 7.45 Schemat ogólny sposobu połączenia dozownika substancji zapachowych i rejestratora EEG. Źródło [opracowanie własne]	72
Rysunek 7.46 Zastosowanie maski/opaski na oczy oraz stoperów do uszu w trakcie badania zmysłu powonienia w oparciu o węchowe potencjały wywołane. Źródło [opracowanie własne]	73
Rysunek 7.47 Zarejestrowane przebiegi - spoczynkowe EEG pacjenta nr 1. Źródło [opracowanie własne]	74
Rysunek 7.48 Zarejestrowane w przebiegach EEG ruchy gałek ocznych pacjenta nr 1 - spojrzenie w lewo i w przód. Źródło [opracowanie własne]	74
Rysunek 7.49 Zarejestrowane w przebiegach EEG ruchy gałek ocznych pacjenta nr 1 - spojrzenie w prawo i w przód. Źródło [opracowanie własne]	75
Rysunek 7.50 Zarejestrowane w przebiegach EEG mruganie oczami - dla pacjenta nr 1. Źródło [opracowanie własne]	75
Rysunek 7.51 Zapis EEG podczas słuchania muzyki - pacjent nr 1. Źródło [opracowanie własne] ...	76
Rysunek 7.52 Rekonstrukcja węchowego potencjału wywołanego dla pacjenta 1 w odpowiedzi na stymulację zapachem kawy. Źródło [opracowanie własne]	76

Rysunek 7.53 Rekonstrukcja węchowych potencjałów wywołanych pochodzących z nerwu trójdzielnego oraz węchowego dla pacjenta nr 1 w odpowiedzi na stymulację zapachem olejku miętowego. Źródło [opracowanie własne]	77
Rysunek 7.54 Rekonstrukcja węchowego potencjału wywołanego dla pacjenta nr 4 w odpowiedzi na stymulację zapachem olejku anyżowego. Źródło [opracowanie własne]	77
Rysunek 7.55 Rekonstrukcja węchowych potencjałów wywołanych pochodzących z nerwu trójdzielnego oraz węchowego dla pacjenta nr 4 w odpowiedzi na stymulację zapachem olejku cytrynowego. Źródło [opracowanie własne]	77
Rysunek 7.56 Rekonstrukcja węchowego potencjału wywołanego dla pacjenta nr 2 w odpowiedzi na stymulację zapachem kawy. Źródło [opracowanie własne]	78
Rysunek 7.57 Rekonstrukcja węchowych potencjałów wywołanych pochodzących z nerwu trójdzielnego oraz węchowego dla pacjenta nr 2 w odpowiedzi na stymulację zapachem olejku miętowego. Źródło [opracowanie własne]	78
Rysunek 7.58 Widmo częstotliwościowe sygnału EEG zarejestrowanego rejestratorem zasilanym zasilaczem AC. Źródło [opracowanie własne]	80
Rysunek 7.59 Widmo częstotliwościowe sygnału EEG zarejestrowanego rejestratorem zasilanym napięciem stałym (bateria). Źródło [opracowanie własne]	80

Wykaz tabel

Tabela 3.1 Nerwy czaszkowe: czynności i główne przyczyny uszkodzeń. Źródło [18]	20
Tabela 4.2 Przyczyny zaburzeń zmysłu powonienia. Źródło [opracowanie własne]	28
Tabela 6.3 Własności charakterystyczne amplitudowo-pasmowe wybranych sygnałów bioelektrycznych. Źródło [17]	41
Tabela 6.4 Własności charakterystyczne amplitudowo-pasmowe potencjałów wywołanych. Źródło [17]	54
Tabela 7.5 Dane techniczne dyspensera pneumatycznego Reeco WP-1900. Źródło [71]	58
Tabela 7.6 Najważniejsze własności wybranych substancji zapachowych wykorzystanych w eksperymentach. Źródło [opracowanie własne]	60
Tabela 7.7 Specyfikacja ogólna ModularEEG. Źródło [opracowanie własne na podstawie specyfikacji producenta]	67
Tabela 7.8 Wyniki dla kolejnych bodźców. Wyznaczone dla każdego z pacjentów z osobną średnią, medianą, minimum, maksimum oraz odchylenie standardowe. Źródło [opracowanie własne]	79

1 Wprowadzenie

W otaczającym nas świecie za pomocą zmysłu powonienia odczuwany jest szereg wrażeń, które określa się jako zapach. Nadal nie można jednoznacznie odpowiedzieć na to, czym jest zapach mimo, że powstało na ten temat wiele teorii. Dzięki rozwojowi chemii w XIX i XX wieku wiadomo, z których surowców naturalnych można wyodrębnić związki zapachowe, a następnie określić ich budowę [40, 59]. Zapach związku zależy zarówno od budowy łańcucha węglowego i pierścienia, jak również od obecności i rodzaju grup funkcyjnych (aldehydowa, alkoholowa, eterowa, alkoholowa i estrowa itp.) oraz sposobu rozmieszczenia ich w cząsteczce. Grupy wykazujące największy wpływ na zapach, noszą nazwę osmoforów. Grupa osmoforowa, która jest grupą funkcyjną związku powoduje przyjemny odbiór zapachu, natomiast brak tej grupy w związku pozbawia nas odczuć sensorycznych. Przeprowadzone badania dowodzą, że grupa estrowa, eterowa, aldehydowa i ketonowa powodują przyjemne wrażenia węchowe, a tioformylowa, aminowa, merkaptanowa dają nieprzyjemną woń. Zapachy o bardzo podobnej budowie chemicznej i strukturalnej mogą różnie pachnieć. Związane jest to z rozpoznawaniem za pomocą różnych, lecz nakładających się zestawów receptorów węchowych [19]. Ustalenie zapachu na podstawie jego budowy jest rzeczą trudną. Należy oczekiwać w przyszłości odpowiedzi w elektronowej teorii budowy związków organicznych.

Do tej pory stwierdzono, że aby powstał efekt sensoryczny w postaci zapachu, dana substancja powinna posiadać pewną rozpuszczalność w wodzie i tłuszczach, małą biegunowość, wysoką prężność pary i aktywność powierzchniową.

Substancje zapachowe, w skład których wchodzi związek zapachowy, niosą człowiekowi wiele ważnych informacji o otaczającym go świecie. Informują o zagrożeniu, wpływają na pobieranie pokarmu, przekazują informacje dotyczące atrakcyjności seksualnej i decydują o naszej sferze emocjonalnej. Dlatego tak ważne w ostatnich latach stało się badanie wpływu zapachu na naszą egzystencję oraz dogłębne i precyzyjne poznanie mechanizmu powonienia [49].

Badanie zmysłu powonienia nie jest zadaniem łatwym i często wykonywanym w codziennej praktyce lekarskiej. Najczęściej stosowaną metodą jest metoda podmuchowa Elsberga w modyfikacji Pruszewicza, która pozwala określić próg odczucia i identyfikacji zapachu. Metoda ta należy do metod psychofizycznych, w których badany określa efekt działania bodźca węchowego. Badanie to polega na podaniu do jamy nosa strumienia powietrza zawierającego olejki: cytrynowy, miętowy, anyżowy i świeżo mieloną kawę. Jako próg odczuwania określa się najmniejszą objętość powietrza, przy której badany

odczuł zapach. Stężenie tego zapachu to stężenie progowe lub próg wyczuwalności. Dodatkowo określa się w badaniu próg identyfikacji, czyli najmniejszą objętość powietrza w połączeniu z mieszaniną zapachową, dającą możliwość zidentyfikowania zapachu. Wymieniona metoda jest metodą obarczoną dużą niedokładnością ze względu na udział i współpracę badanego w teście, jego zdolność kojarzenia i identyfikowania [46].

Metody obiektywne opierają się na rejestrowaniu reakcji odruchowych (olfaktometria odruchowa) i zmian czynności bioelektrycznej mózgu po pobudzeniu receptorów w okolicy węchowej jamy nosa (olfaktometria elektroencefalograficzna).

Olfaktometria odruchowa koncentruje się na rejestrowaniu zmian w odruchu węchowo-żrenicznym, oporności elektrycznej skóry (reakcja skórno-galwaniczna) [39], badaniu rytmu oddechowego, jak również częstotliwości tętna.

Olfaktometria elektroencefalograficzna wykorzystuje efekt Bergera, polegający na zahamowaniu rytmu alfa pod wpływem bodźców węchowych. Efekt ten nie jest specyficzny jedynie dla procesu węchowego ze względu na możliwość równoległego wpływu bodźców wzrokowych, akustycznych i dotykowych powodujących blokowanie aktywności bioelektrycznej mózgowia.

2 Cel i tezy pracy

Tematyka niniejszej rozprawy doktorskiej ma charakter interdyscyplinarny i znajduje się na styku elektroniki oraz medycyny. Autor od wielu lat zajmuje się zagadnieniami związanymi z biocybernetyką [9] oraz systemami diagnostyki w medycynie [8, 13], ze szczególnym uwzględnieniem akwizycji i wstępnego przetwarzania sygnału EKG [12,14], wykorzystania zaawansowanych technik analizy stanu ogólnego pacjenta, bazujących głównie na ocenie i ekstrakcji najważniejszych parametrów układu sercowo-naczyniowego człowieka [1, 3, 4] oraz modelowaniu ryzyka nagłego zgonu sercowego [5, 7, 10, 11].

Rozprawa doktorska porusza tematykę przetwarzania sygnałów elektrofizjologicznych i jest ukierunkowana na opracowanie metody wczesnej diagnostyki zaburzeń i chorób układu węchowego. W tym celu podjęto się budowy prototypu urządzenia dawkującego substancję zapachową, sterowanego elektronicznie, który jest zsynchronizowany z prototypowym, dedykowanym rejestratorem węchowych potencjałów wywołanych. Urządzenia te miałyby umożliwić rekonstrukcję sygnałów będących reprezentacją aktywności elektrycznej mózgu związanej z przetwarzaniem informacji dotyczących odbieranych zapachów.

Należy zaznaczyć, że wyniki uzyskiwane w dotychczasowych badaniach, prowadzonych w wielu jednostkach naukowych na świecie, dotyczących węchowych potencjałów wywołanych były bardzo obiecujące. Tym niemniej nie znalazły one bezpośredniego przeniesienia do praktyki klinicznej, ze względu na ich wysoki poziom skomplikowania oraz koszt, a także wiele nierozwiązanych problemów. Jak pokazuje praktyka stosowane obecnie testy subiektywne nie zaspakajają potrzeb zarówno lekarzy, jak i chorych. Z tego powodu prowadzenie prac, które mają na celu opracowanie obiektywnej metody oceny zmysłu powonienia, a przez co rozszerzenie kręgu potencjalnych odbiorców jest w pełni uzasadnione.

W pracy postawiono następujące tezy badawcze:

- 1. Rekonstrukcja węchowych potencjałów wywołanych umożliwia wyróżnienie sygnałów będących reprezentacją reakcji zarówno nerwu węchowego jak i trójdzielnego na podane bodźce zapachowe.**
- 2. Automatyczna synchronizacja rejestracji węchowych potencjałów wywołanych z dawkowaniem bodźców zapachowych umożliwia precyzyjne określenie latencji występującej pomiędzy stymulacją i reakcją ośrodkowego układu nerwowego.**

3. Opracowana aparatura pomiarowa umożliwi wykorzystanie metody detekcji i analizy zaburzeń w węchowych potencjałach wywołanych w praktyce klinicznej.

Przeprowadzone prace badawcze wpisują się w nurt najnowszych badań z tej dziedziny i są ukierunkowane na wczesną diagnostykę zaburzeń węchowych. Badania te pozwolą z jednej strony na rozwój metod analizy i przetwarzania sygnałów medycznych, ponadto będą znaczącym wkładem do diagnostyki chorób neurologicznych, w szczególności umożliwiając wczesną diagnozę chorób neurodegeneracyjnych (choroba Alzheimera, Parkinsona) [2]. W dalszym horyzoncie czasowym, udoskonalenie prototypu i przeprowadzenie serii niezbędnych testów klinicznych, umożliwi komercjalizację opracowanego systemu.

Przyjęto następujący układ rozprawy. W rozdziale trzecim w syntetyczny sposób opisano anatomię i fizjologię układu węchowego człowieka. Przedstawiona jest cała droga węchowa ze szczególnym uwzględnieniem nerwów ośrodkowego układu nerwowego odpowiedzialnych za odbieranie i rozróżnianie zapachów. Rozdział czwarty obejmuje opis zaburzeń i chorób zmysłu powonienia oraz ich najbardziej prawdopodobnych przyczyn. W rozdziale piątym przedstawiono najbardziej powszechne, współcześnie stosowane metody badania zmysłu powonienia, uwzględniając zarówno metody subiektywne, jak i obiektywne. Rozdział szósty poświęcony jest opisowi rodziny sygnałów biomedycznych wykorzystywanych w szeroko rozumianej diagnostyce medycznej, ze szczególnym uwzględnieniem elektroencefalografii będącej podstawą rejestracji węchowych potencjałów wywołanych. W rozdziale siódmym przedstawiono opis skonstruowanego prototypu kompleksowego systemu bodźcująco-pomiarowego, wykonanych badań oraz uzyskanych wyników. Wnioski i podsumowanie przeprowadzonych badań oraz sugestie dotyczące kierunku dalszego rozwoju zamieszczone są w rozdziale ósmym.

3 Anatomia i fizjologia układu węchowego

Narząd powonienia jest jednym z najwcześniej wykształconych narządów zmysłów kręgowców. Charakteryzuje się on prymitywną budową i umożliwia kontrolę pożywienia oraz otaczającego nas środowiska. Zmysł ten nie odgrywa tak dużej roli u człowieka, jak u innych kręgowców, ponieważ człowiek wśród kręgowców należy do mikrosmatyków. W kanale przysiecznym organizmów makrosomatycznych wykształcił się dodatkowy narząd powonienia, nazywany narządem Jacobsona (Ludwig Levin Jacobson (1783-1843), anatom duński).

Zmysł węchu u człowieka intensywnie kształtuje się pomiędzy 11-tym a 15-tym tygodniem ciąży. Jego rozwój stymulują wody płodowe. Dzięki temu od momenty narodzin dziecko różnicuje zapachy i reaguje na niektóre z nich (np. bananów, wanilii). Przede wszystkim jednak rodzi się z umiejętnością rozpoznawania unikalnego i wyjątkowego zapachu matki.

Początkową częścią dróg oddechowych jest jama nosowa. Ściśle związane są z nią: nos zewnętrzny i zatoki przynosowe.

3.1 Nos zewnętrzny

W nosie zewnętrznym można wyróżnić:

- a) grzbiet nosa;
- b) skrzydła nosa – powierzchnie boczne, które uwypuklają się u dołu;
- c) część błoniastą przegrody nosa – znajduje się w pośrodkowej płaszczyźnie.

Skrzydła nosa wraz z częścią błoniastej przegrody nosa, otaczając otwory, które prowadzą do jamy nosa, tworzą nozdrza przednie.

Nos zewnętrzny składa się z dwóch części. Górna-tylna część kostna zbudowana jest z kości nosowych, szczękowych i kolca nosowego kości czołowej. Druga część nosa zewnętrznego (przednio-dolna) zbudowana jest z tkanki chrzęstnej szklistej. Główne chrząstki to nieparzysta chrząstka przegrody nosa, dwie pary chrząstek parzystych – chrząstka boczna nosa oraz chrząstka skrzydłowa większa nosa. Na tę część nosa zewnętrznego składają się również inne liczne drobniejsze chrząstki [43].

Nos od zewnątrz pokryty jest warstwą skórą zewnętrzną, która w nozdrzach przednich przechodzi w warstwę skórą wewnętrzną pokrywającą jamę nosową. Wyściela ona przedsionek nosa, oddzielony od właściwej jamy nosowej brzegiem chrząstki skrzydłowej większej.

3.2 Jama nosowa

Jama nosowa znajduje swój początek w nosie zewnętrznym i rozpoczyna się nozdrzami przednimi. Kończy się natomiast nozdrzami tylnymi, które przechodzą w nosową część gardła.

Jama nosowa jest podzielona przez przegrodę nosa na część prawą i lewą. W każdej z nich można wyróżnić cztery ściany (zbudowane przez wysłane błoną śluzową kości oraz w obrębie przedsionka przez liczne chrząstki):

- a) boczna – najbardziej skomplikowana ściana zbudowana z: wyrostka czołowego, trzonu kości szczękowej, kości łzowej, błędniaka sitowego, małżowiny nosowej dolnej, blaszki pionowej kości podniebiennej i blaszki przyśrodkowej wyrostka skrzydłowego kości klinowej;
- b) górna – zbudowana z kości nosowej, części nosowej kości czołowej, blaszki sitowej kości sitowej (znajdują się w niej otwory, przez które przechodzą m.in. nerwy węchowe) oraz trzonu kości klinowej;
- c) dolna - zawiera wyrostki podniebienne szczęk oraz blaszki poziome kości podniebiennych;
- d) przyśrodkowo-przegrodowa – składa się z części kostnej (lemiesz, blaszka pionowa kości sitowej), chrzęstnej (chrząstka przegrody nosa) oraz skórnej (podwójny fałd skóry między nozdrzami przednimi).

3.3 Błona śluzowa jamy nosowej

Jamę nosową kostną wyściela błona śluzowa, w której można wyróżnić okolice węchową oraz okolice oddechową.

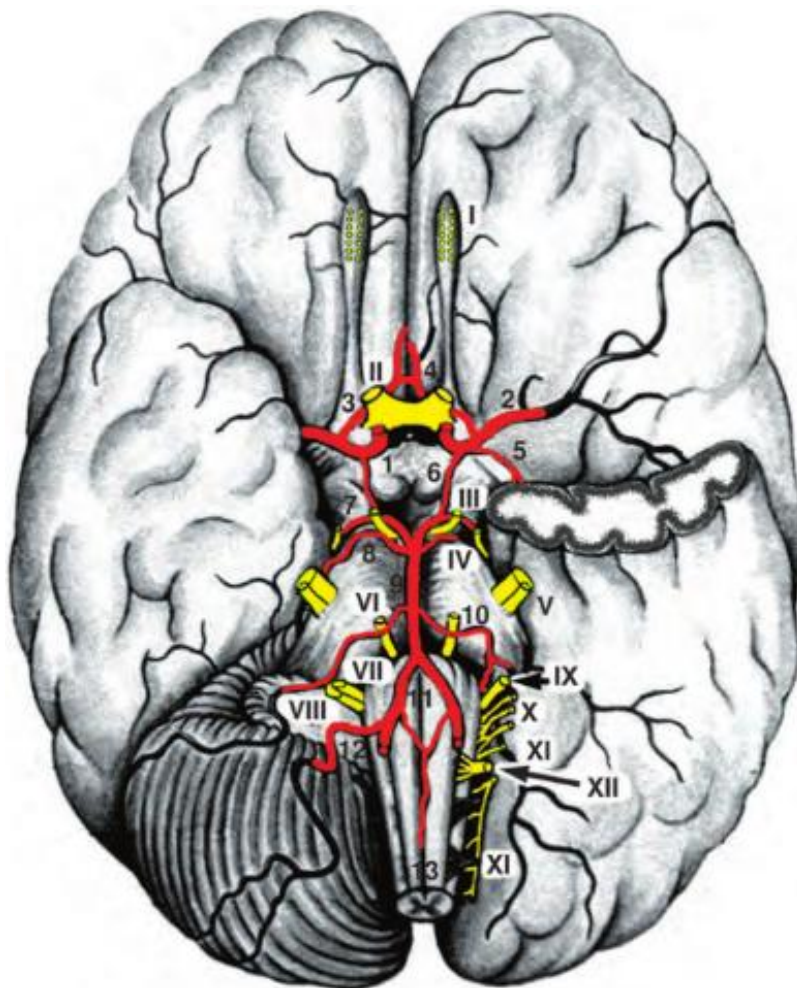
Okolica węchowa jest u człowieka bardzo mała. Zlokalizowana jest na powierzchni górnej i najwyższej małżowiny nosowej, przeciwległej części przegrody oraz górnej ściany jamy nosowej. Okolica ta jest wysłana przez pozbawiony migavek nabłonek węchowy. Z jego komórek zbudowane są wypustki, które tworzą zakończenia nerwów węchowych (szerzej opisane w rozdziale 3.4.1).

Okolica oddechowa jest silnie unaczyniona i obejmuje dużo większą część jamy nosowej. Jej zadaniem jest przewodzenie powietrza do kolejnych odcinków dróg oddechowych. Dzięki gruczołom nosowym i komórkom kubkowym nabłonka okolica oddechowa nawilża powietrze. Powodują one wydzielanie śluzu nosowego, który oprócz zwilżania błony śluzowej, przyczynia się również do usuwania zanieczyszczeń z powietrza (usuwanie zanieczyszczeń poza jamę nosową odbywa się poprzez ruch migavek komórek

migawkowych nabłonka). Wysoki stopień unaczynienia jest natomiast podstawą mechanizmu ogrzewania powietrza, które przechodzi przez jamę nosową.

3.4 Nerwy czaszkowe

Wyróżnia się 12 par nerwów czaszkowych (tabela 3.1). W przeciwieństwie do nerwów rdzeniowych rozpoczynają się na obszarze mózgowia i biegną głównie w obrębie głowy.



Rysunek 3.1 Nerwy czaszkowe (na podstawie mózgu oznaczone cyframi rzymskimi). Cyframi arabskimi oznaczono: 1-6 układ tętnic szyjnych wewnętrznych, 7-13 układ kręgowo-podstawny. Źródło [15]

Pod względem przeznaczenia można je podzielić na trzy zasadnicze grupy:

- a) nerwy narządów zmysłów - węchowy (I), wzrokowy (II), przedsionkowo-ślimakowy (VIII) – składają się z włókien czuciowych, które są charakterystyczne dla poszczególnych układów czuciowych;
- b) nerwy mięśni gałki ocznej i języka - okoruchowy (III), błotkowy (IV), odwodzący (VI), podjęzykowy (XII) – mimo, że są to nerwy ruchowe, to również zawierają włókna czucia głębokiego. Dodatkowo nerw okoruchowy składa się także z włókien przywspółczulnych;

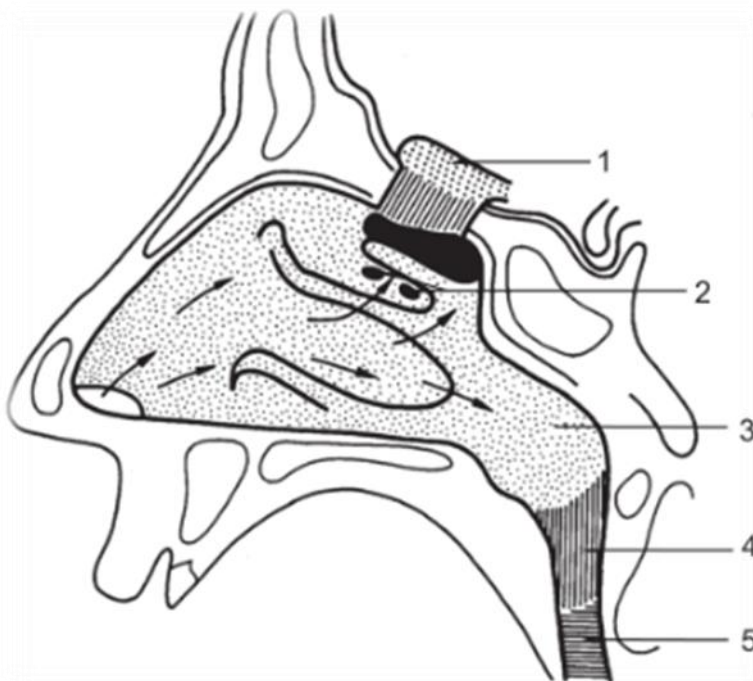
- c) nerwy łuków skrzelowych - trójdzielny (V), twarzowy (VII), językowo-gardłowy (IX), błędny (X), dodatkowy (XI) – zawierają mieszane włókna ruchowe, czuciowe i przywspółczulne.

Tabela 3.1 Nerwy czaszkowe: czynności i główne przyczyny uszkodzeń. Źródło [18]

Lp.	Nerw	Czynności	Główne przyczyny uszkodzeń
I	N. węchowy	Zmysł powonienia	Uraz, oponiak rynienki nerwowej, zapalenie, leki, zespół Parkinsona, choroba Alzheimer'a
II	N. wzrokowy	Droga wzrokowa	Tarczyca zastoinowa, zapalenie pozagałkowe, zapalenie tarczycy, neuropatia niedokrwienna, glejak n. wzrokowego, uraz, choroba Lebera, ucisk skrzyżowania (guzy przysadki)
III	N. okoruchowy	M. dźwigacz powieki M. proste: przyśrodkowy, górny, dolny M. skośny dolny M. zwieracz źrenicy	Mononeuropatia cukrzycowa, tętniak tętnicy łączącej tylnej, guzy, uraz, przyczyny naczyniowe
IV	N. błotkowy	M. skośny górny	Urazy, przyczyny naczyniowe, guzy
V	N. trójdzielny	Czucie na twarzy, oczy, język jama nosowa (częściowo)	Nerwoból n. trójdzielnego, neuropatia, guz n. VIII, zespół Wallenbergera, zawał mózgu, czynniki toksyczne, uraz
VI	N. odwodzący	M. prosty boczny	Zapalenie, wzrost ciśnienia śródczaszkowego, uraz, stwardnienie rozsiane, para infekcje, przyczyny naczyniowe
VII	N. twarzowy	Unerwienie ruchowe twarzy, gruczoły łzowe i ślinianki, m. strzemiączka, smak $\frac{2}{3}$ przednich języka	Oziębienie (porażenie idiopatyczne), złamanie piramidy, borelioza, guz, uraz operacyjny
VIII	N. przedsionkowo-ślimakowy	Narząd słuchu i równowagi	Uraz narządu słuchu, zapalenie błędnika, złamanie piramidy, nerwiak n. VIII, łagodne zawroty położeniowe
IX	N. językowo-gardłowy	M. podjęzykowe, czucie (ucho środkowe, gardło podstawa języka), smak (tylna $\frac{1}{3}$ języka)	Zespół Wallenbergera, nerwiak n. językowo-gardłowego, guz kłębka szyjnego, zabiegi na tętnicy szyjnej, złamanie podstawy czaszki, wycięcie migdałków, nerwoból
X	N. błędny	Unerwienie autonomiczne parasympatyczne, m. krtani, podniebienie miękkie	Anomalie pogranicza czaszkowo-kręgowego, zespół Wallenbergera, błonica, polio, porażenie opuszkowe
XI	N. dodatkowy	M. czworoboczny (część), m. mostkowo-obojętkowo-sutkowy	Biopsja węzłów chłonnych na szyi, zmiany w podstawie czaszki, polio, uszkodzenie uciskowe
XII	N. podjęzykowy	M. języka	Guzy (zespół Garcina, struniak stoku, przerzuty, nerwiak n. XII), gruźlica opon, operacje tętnicy szyjnej, niedokrwienie (zespół Jacksona)

3.4.1 Nerw węchowy

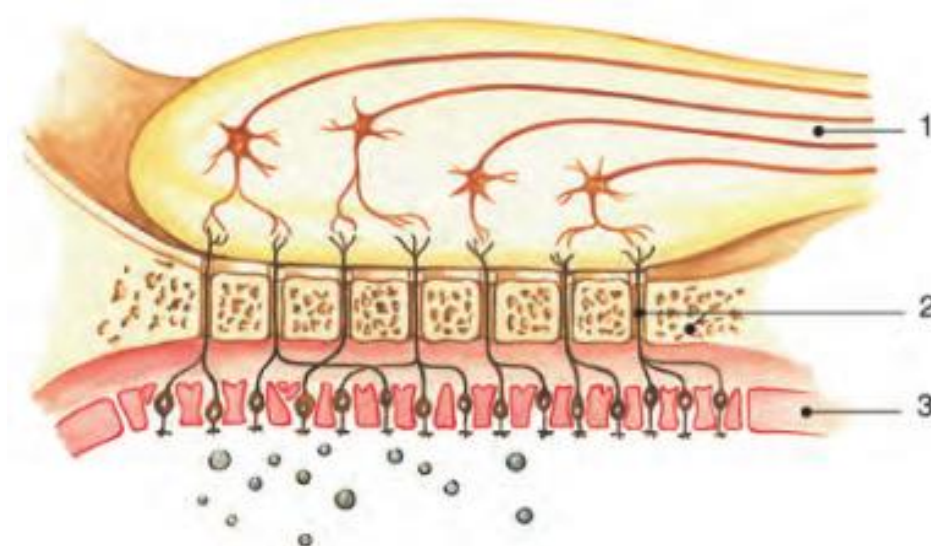
Komórki nerwowe pierwszego neuronu (tzw. komórki węchowe) znajdują się w błonie śluzowej okolicy węchowej nosa. Są one otoczone przez komórki podporowe. Okolica węchowa nosa zajmuje po około $2,5 \text{ cm}^2$ w każdej z połów nosa. Zlokalizowana jest ona na wysokości małżowiny nosowej górnej, częściowo środkowej oraz w górnej części przegrody nosa (rys. 3.2). Ta część błony śluzowej wyróżnia się żółto-brunatnym zabarwieniem. Komórki węchowe mogą się regenerować i występuje ich łącznie około 25 milionów po każdej stronie nosa [30].



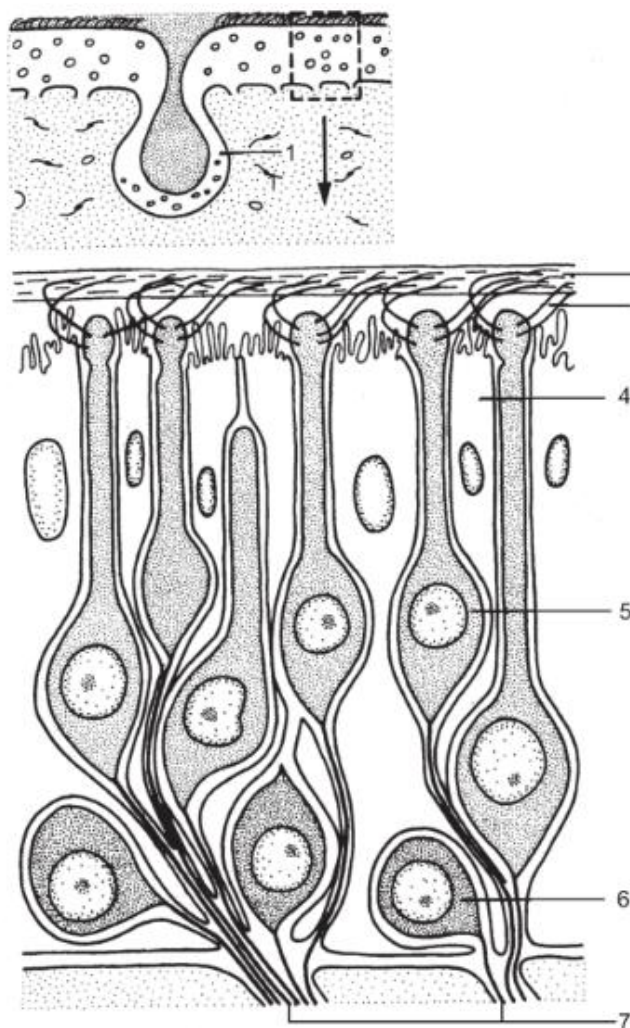
Rysunek 3.2 Okolica węchowa błony śluzowej jamy nosowej: 1 – opuszka węchowa, 2 – okolica węchowa, 3 – obszar unerwiony przez nerw trójdzielny, 4 – obszar unerwiony przez nerw językowo-gardłowy, 5 – obszar unerwiony przez nerw błędny. Źródło [30]

Błona śluzowa w okolicy oddechowej nosa składa się m.in. z gruczołów śluzowych nazywanych też gruczołami nosowymi. Ich wydzielina odpowiedzialna jest za rozpuszczanie substancji, co ułatwia odbiór wrażeń węchowych. Śluz może także pochodzić z komórek podporowych nabłonka węchowego zlokalizowanych w okolicy węchowej.

Dendryty komórek nerwowych pierwszego neuronu są skierowane do receptorów, a aksony tworzą nici węchowe, które następnie przechodzą przez blaszkę sitową kości sitowej i wnikają do opuszki węchowej (rys. 3.3, rys. 3.4 i rys. 3.5). Szacuje się, że liczba receptorów u człowieka wynosi 2×10^7 . Dzięki temu możliwe jest odczuwanie zapachu przy stężeniach 10^{-7} - 10^{-14} g/ml [65].

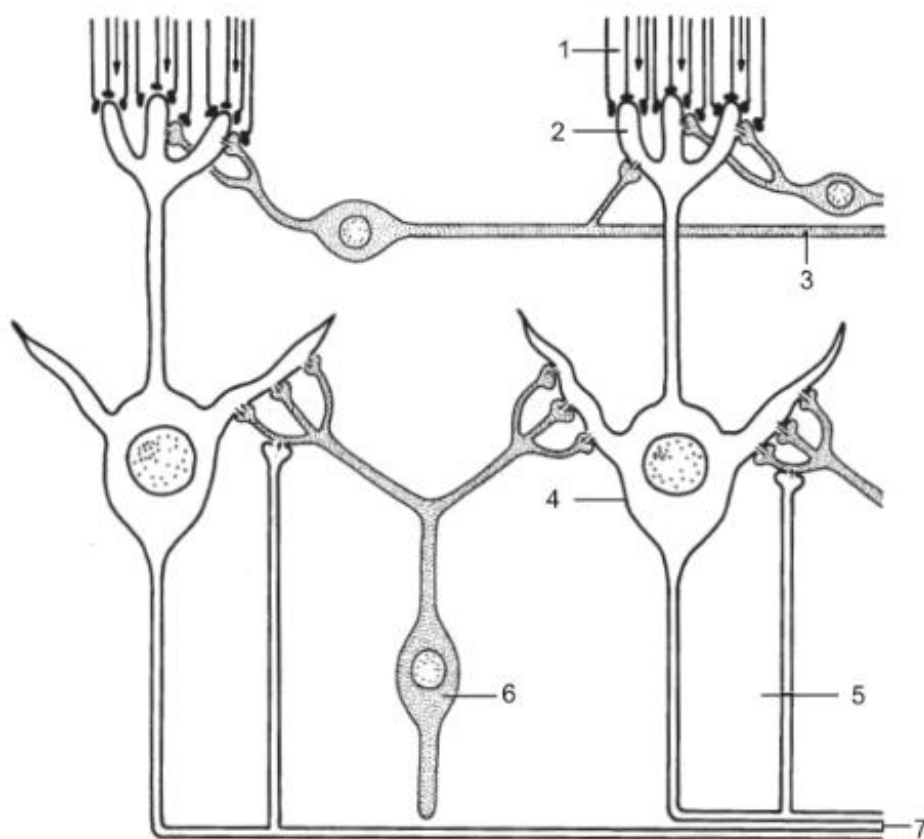


Rysunek 3.3 Nerwy węchowe. 1 - opuszka węchowa, 2 - nić węchowa, 3 - błona śluzowa części węchowej.
Źródło [15]



Rysunek 3.4 Struktura błony śluzowej w okolicy węchowej: 1 – gruczoł węchowy, 2 – nabłonek, 3 – rzęski, 4 – komórka podporowa, 5 – komórka węchowa, 6 – komórka podstawowa, 7 – nici węchowe. Źródło [30]

W 2004 roku Nagroda Nobla w dziedzinie medycyny została przyznana dla profesorów Lindy Buck i Richarda Axela za szczególne osiągnięcia w badaniu mechanizmów percepcji węchowej. Prowadzone przez nich badania zwróciły uwagę na znaczenie tego zmysłu. Przedstawili oni wyjaśnienie dotyczące umiejętności rozpoznawania i zapamiętywania około 10000 różnych zapachów. Taki skomplikowany proces wykorzystuje około 3% naszych genów (czyli około 1000 genów), gdzie każdy gen jest odpowiedzialny tylko za jeden typ receptora węchowego. Ponieważ jeden zapach może aktywować kilka receptorów, ale z różną intensywnością, możliwe jest rozpoznanie tak dużej liczby zapachów. Można wyróżnić 7 podstawowych zapachów: kwiatowy, piżmowy, kamforowy, eterowy, miętowy, przyprawowy i gnilny. W europejskiej populacji 0,1-1% ludności cierpi na wybiórczą „ślepotę węchową” dotyczącą zapachu piżmowego, który będzie odczuwalny jedynie w bardzo dużym stężeniu.



Rysunek 3.5 Budowa opuszki węchowej, 1 – niki węchowe, 2 – kłębuszek węchowy, 3 – warstwa splotowa zewnętrzna, 4 – komórka mitralna, 5 – warstwa splotowa wewnętrzna, 6 – komórka podporowa, 7 – włókna odprowadzające. Źródło [30]

Ciała komórek drugiego neuronu umiejscowione są w opuszce węchowej, w komórkach mitralnych. Szacuje się, że tych piramidopodobnych komórek jest u człowieka około 60 000. Do każdej komórki mitralnej dochodzi ponad 100 włókien nerwowych – aksonów ciał komórek nerwowych pierwszego neuronu. Oplatają one

komórki mitralne tworząc tzw. kłębuszki węchowe, które są ułożone w dwóch rzędach na obwodzie opuszki. Aksony ciał komórek drugiego neuronu przebiegają do głębszych części węchomózgowia. Tworzą w ten sposób pasma węchowe, które zawierają dwa węchowe prążki: przyśrodkowy i boczny. Są one zwykle przykryte warstwą istoty szarej tworzącą przyśrodkowy i boczny zakręt węchowy.

Komórki nerwowe umiejscowione w opuszce węchowej tworzą tzw. jądro krańcowe nerwu węchowego. Jądem węchowym przednim nazywane są dodatkowe skupienia komórek nerwowych, które często występują w przebiegu pasm węchowych. Dendryty tych komórek biegną do opuszki węchowej, a aksony do przeciwnej półkuli przez przednią część spoidła przedniego.

Opisane wyżej prążki węchowe rozdzielają się następnie w trójkącie węchowym. Prążek węchowy przyśrodkowy dociera do pola podspoidłowego i istoty dziurkowanej przedniej. Prążek węchowy boczny dochodzi ponad progiem wyspy do ciała migdałowatego. W strukturach, w których prążki węchowe się kończą, znajdują się ciała komórek trzeciego neuronu. Ich aksony biegną do ośrodka powonienia (nerwu węchowego i nerwu trójdzielnego).

Część impulsów węchowych przekazywana jest również do ośrodków autonomicznych podwzgórza (do układu brzeźnego). Ośrodki te mają m.in. wpływ na produkowanie hormonów płciowych oraz na inne odruchy autonomiczne takie jak np. tachykardia i skurcze żołądka. Faktem jest też, że niektóre nieprzyjemne zapachy wywołują kichanie lub duszność, a amoniak zmusza do oddychania.

Charakterystycznymi cechami drogi narządu powonienia, których nie posiadają drogi nerwowe innych narządów zmysłów są:

- a) ciała komórek nerwowych pierwszego neuronu znajdują się w obrębie wspólnej powłoki, w nabłonku, który wyściela okolicę węchową jamy nosowej;
- b) aksony ciał komórek pierwszego neuronu bezpośrednio wnikają do struktur części płaszcza mózgu, co nie występuje w innych zmysłach (zwykle jest to drugi neuron);
- c) mimo, że drogi węchowe – prawa i lewa – krzyżują się w spoidle przednim, część drogi, która bezpośrednio biegnie do ośrodków korowych nie jest skrzyżowana.

3.4.2 Nerw trójdzielny

W jamie węchowej nosa występują też wolne zakończenia nerwu trójdzielnego. Są one odpowiedzialne za odbieranie parzących i ostrych zapachów. Doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach wykazały reakcje tych zakończeń również na substancje,

które nie mają ostrego zapachu u człowieka. Występowanie zakończeń nerwu trójdzielnego w okolicy węchowej nosa tłumaczy fakt, że mimo uszkodzenia nici węchowych, np. w następstwie urazu, odbierane są nadal pewne rodzaje zapachu. Jednocześnie wśród pacjentów, u których zdiagnozowano jednostronne uszkodzenie nerwu trójdzielnego zaobserwowano, że odpowiada on również za intensywność odbieranego zapachu.

Nerw trójdzielny składa się z dwóch części: większej (określanej jako korzeń czuciowy) oraz mniejszej (stanowiącej korzeń ruchowy). Część większa nerwu trójdzielnego unerwia:

- a) skórę twarzy;
- b) błony śluzowe jamy nosowej;
- c) błony śluzowe zatok przynosowych;
- d) błony śluzowe jamy ustnej;
- e) zęby;
- f) zawartość oczodołu wraz z gałką oczną i spojówką.

Część mniejsza odpowiedzialna jest natomiast za:

- a) mięśnie żucia;
- b) mięsień żuchwowo-gnykowy;
- c) przedni brzusiec mięśnia dwubrzuscowego;
- d) mięsień napinacz podniebienia miękkiego;
- e) mięsień napinacz błony bębenkowej.

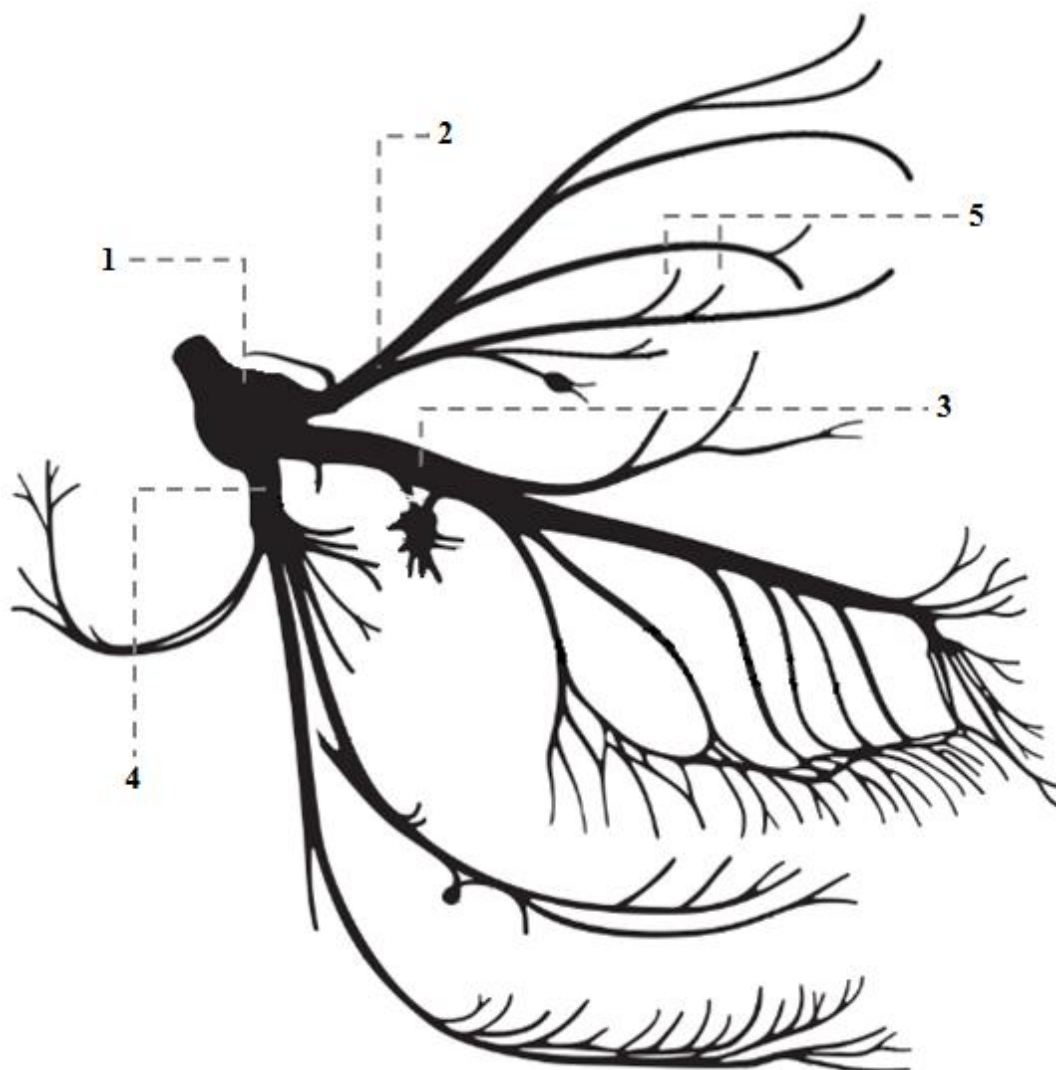
Nerw trójdzielny wychodzi z mózgowia między mostem, a konarem środkowym mózdzku. Następnie część większa przechodzi w zwój trójdzielny (nazywany także zwojem troistym lub półksiężycowatym). Zwój ten znajduje się na powierzchni przedniej piramidy kości skroniowej w kieszonce opony twardej.

Istnieją trzy główne gałęzie nerwu trójdzielnego wywodzące się ze zwoju (rys. 3.6):

- a) nerw oczny – przechodzi przez szczelinę oczodołową górną i dzieli się na trzy mniejsze gałęzie: najgrubsza – nerw czołowy, przyśrodkowa – nerw nosowo-rzęskowy i boczna – nerw łzowy. Z punktu widzenia zmysłu powonienia należy zwrócić szczególną uwagę na nerwy sitowy przedni (zaopatruje przednio-górną część jamy nosowej oraz skórę grzbietu nosa) i tylny (zaopatruje mały górny obszar jamy nosowej oraz część zatok przynosowych) odchodzące od nerwu nosowo-rzęskowego;

- b) nerw szczękowy – przechodzi przez otwór okrągły do dołu skrzydłowo-podniebiennego i dzieli się na nerw podoczodołowy, nerw jarzmowy i krótkie nerwy skrzydłowo-podniebienne;
- c) nerw żuchwowy – przechodzi przez otwór owalny do dołu podskroniowego i rozdziela się na: gałęzie ruchowe do mięśni żucia, gałęzie czuciowo-ruchowe (nerw zębodołowy dolny) oraz gałęzie czuciowe (nerw policzkowy, nerw uszno-skroniowy, nerw językowy) i gałąź oponową (nerw kolcowy).

Część mniejsza nerwu trójdzielnego przebiega po przyśrodkowej stronie części większej i zwoju trójdzielnego, po czym dołącza do nerwu żuchwowego.



Rysunek 3.6 Schemat zwoju trójdzielnego: 1 – zwój trójdzielnny, 2 – nerw oczny, 3 – nerw szczękowy, 4 – nerw żuchwowy, 5 – nerwy sitowy przedni i tylny (gałęzie nerwu ocznego). Źródło [43] w modyfikacji własnej.

4 Zaburzenia i choroby zmysłu powonienia

Zaburzenia węchu nie stanowią bezpośredniego zagrożenia dla życia człowieka. Mają jednak bardzo niekorzystny wpływ na jego jakość. Wpływają na zanik apetytu, spadek libido, pojawienie się uczucia lęku i niepokoju, stanów depresyjnych.

Prawidłowy sposób odczuwania zapachu określany jest jako normosmia. Zaburzenia percepcji węchowej możemy podzielić na:

- a) zmiany ilościowe (utrata zmysłu powonienia);
- b) zmiany jakościowe (zniekształcenia zapachu).

W obrębie zmian ilościowych można dokonać kolejnego podziału:

- a) całkowita anosmia – jest to stan całkowitej utraty zmysłu powonienia;
- b) częściowa anosmia – występuje w sytuacji, gdy pacjent utracił możliwość odczuwania niektórych zapachów;
- c) całkowita hiposmia – schorzenie to przejawia się zmniejszoną zdolnością do wyczuwania wszystkich substancji zapachowych;
- d) częściowa hiposmia – zmniejszona wrażliwość na niektóre, ale nie wszystkie substancje zapachowe;
- e) całkowita hiperosmia – nadwrażliwość węchowa na wszystkie zapachy;
- f) częściowa hiperosmia – nadmierna wrażliwość węchowa na niektóre substancje zapachowe.

W przypadku wystąpienia hiposmii, chory może mieć nawet problem z rozpoznaniem substancji zapachowej. Doznania zapachowe nie są wówczas na tyle intensywne, aby pacjent mógł jednoznacznie rozpoznać wąchaną substancję.

U pacjentów z częściową utratą węchu często występuje również zniekształcona percepcja węchowa. Wśród zmian jakościowych można dokonać następującego podziału:

- a) parosmia – występuje w sytuacji, gdy zapach jest odbierany, ale postrzegany w sposób nieprawidłowy – odczuwanie nieprawdziwych zapachów;
- b) phantosmia – omamy (halucynacje) węchowe – zjawisko odczuwania zapachu w sytuacji braku jakichkolwiek fizycznych zapachów.

Phantosmia i parosmia często współwystępują, bardziej powszechne jest jednak występowanie parosmii [35]. Dodatkowo wyróżnia się kakosmię, definiowaną jako występowanie nieprzyjemnych złudzeń węchowych oraz agnosmię, czyli utratę zdolności do rozpoznawania znanych substancji.

Tabela 4.1 zbiorczo prezentuje listę przyczyn schorzeń i zaburzeń zmysłu powonienia.

Tabela 4.2 Przyczyny zaburzeń zmysłu powonienia. Źródło [opracowanie własne]

Lp.	Rodzaj zaburzenia	Przyczyny zaburzeń
1.	Anosmia i hiposmia	- uszkodzenia błony śluzowej nosa (nieżyt nosa, choroby zatok) - urazy czaszkowo-mózgowe - guzy podstawy płata czołowego - zapalenie opon - wodogłowie - nikotynizm - krwotok podpajęczynówkowy - cukrzyca - niedobór witaminy B12 - niektóre leki - choroba Alzheimera - choroba Parkinsona - starzenie
2.	Hiperosmia	- nerwice - napad migrenowy
3.	Parosmia	- uszkodzenie błony śluzowej nosa - uraz mózgu - depresja
4.	Phantosmia	- napady częściowe złożone - schizofrenia

Z przeprowadzonych badań [35, 48] wynika, że zaburzenie węchu jest częstym schorzeniem, występującym u 4-25% populacji. Jednocześnie zaznacza się, że to mężczyźni są bardziej podatni, niż kobiety. Badania te jako istotne czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń węchowych wymieniają ponadto:

- a) palenie papierosów;
- b) praca w dużych fabrykach i zakładach przemysłowych;
- c) niski poziom wykształcenia;
- d) gospodarstwa domowe o niskich dochodach.

Zaburzenia węchu, podobnie jak niewydolność słuchu i wzroku, stają się coraz bardziej powszechne wraz z wiekiem. Zmiany zwyrodnieniowe dotyczą zarówno

receptorów w kanale nosa, opuszki węchowej, jak i ścieżki neuroprzekazników. Szacuje się, że niemal każdego w wieku powyżej 70 roku życia dotyczą zaburzenia zmysłu powonienia.

Współczesne badania [42], prowadzone po 2000 roku, pozwalają przedstawić najczęstsze przyczyny schorzeń węchowych w ujęciu statystycznym.

Od 14 % do 25 % pacjentów, którzy zgłaszają częściową lub całkowitą utratę węchu cierpiało w ostatnim czasie na wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych. Zakażenie wirusowe najczęściej prowadzi wówczas do uszkodzenia obwodowych receptorów węchowych.

Szacuje się, że u 5-30% pacjentów z urazem głowy, efektem wtórnym są zaburzenia węchu. Może to być spowodowane zablokowaniem kanału nosowego, ale najczęstszą przyczyną jest uszkodzenie delikatnych nerwów węchowych. Mogą wystąpić również bezpośrednie uszkodzenia opuszki węchowej i innych obszarów mózgu.

Polipy i guzy w kanale nosa również wpływają na możliwość odczuwania zapachu. Według różnych raportów, polipy nosa w 41-69% przypadków stanowią bezpośrednią przyczynę zaburzeń zmysłu powonienia.

Niektórzy pacjenci skarżą się na niemożność odczuwania zapachu od urodzenia. W większości przypadków jest to wada wrodzona. Stan ten charakteryzuje się brakiem lub niedorozwojem opuszki węchowej (np. brak rzęsek). Taką diagnozę może potwierdzić rezonans magnetyczny (MRI) mózgu.

Znaczący wpływ na system węchowy ma przedłużona ekspozycja na toksyny środowiskowe. Toksyny mogą się dostać do organizmu człowieka wraz z wdychanym powietrzem lub przez zakażenie krwi. Na przykład: arsen, benzen, dwusiarczek węgla, kadmu, dwutlenek siarki, chloru, opary chromu, dym papierosowy oraz pestycydy mogą powodować zaburzenia węchu. Upośledzenie systemu węchowego jest powodowane również przez narkotyki.

Przyczynami zaburzeń węchu są także choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Parkinsona (wykluczono wpływ leków dopaminergicznych na węch), płasawica Huntingtona i demielinizacja w stwardnieniu rozsianym [32, 57]. Stwierdzono ponadto, że choroba Alzheimera może się początkowo objawiać zaburzeniami węchu, prawdopodobnie z powodu złóż płytek starczych w ścieżkach nerwowych [56, 62].

Opublikowane są również wyniki badań łączące zaburzenia węchowe z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak zespół Sjögrena (z towarzyszącymi objawami wysychania oczu, suchości błony śluzowej jamy ustnej i nosa). Zaburzenia węchu są

powodowane naciekami zapalnymi z limfocytów do kanału nosowego, gruczołów łzowych i ślinianek. Wymienione objawy występują również w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina skóry i toczeń rumieniowaty. Jest to wówczas określane jako wtórna postać zespołu Sjögrena

Z zaburzeniami węchu wiążą się też czasami zaburzenia endokrynologiczne, takie jak cukrzyca, niedoczynność tarczycy i hipogonadyzm (np. zespół Turnera, syndrom Kallmanna) oraz zaburzenia psychiczne, takie jak depresja i schizofrenia.

5 Przegląd metod badania zmysłu węchu

Metodologia badania węchu u człowieka rozwija się współcześnie w dwóch kierunkach. W pierwszym przypadku wprowadzane modyfikacje prowadzą do maksymalnego uproszczenia i jednocześnie skrócenia czasu trwania badania. Zmiany te służą zmniejszeniu kosztów, co z kolei skutkuje łatwiejszym i szerszym wprowadzeniem tych badań do codziennej praktyki klinicznej. Z drugiej strony zdąża się w kierunku badań bardziej wiarygodnych i precyzyjnych od tych obecnie stosowanych.

Metody badania węchu u człowieka można podzielić na dwie zasadnicze grupy. Pierwszą stanowią metody subiektywne, np.: testy węchowe (ilościowe, jakościowe i przesiewowe). Do grupy drugiej zalicza się metody obiektywne (metody obrazowe, PET, elektroolfaktogram (EOGs)) [27].

5.1 Metody subiektywne

Ten rodzaj metod wykorzystuje olfaktometrię psychofizyczną. Ocena funkcji powonienia oparta jest na subiektywnym odczuciu pacjenta. Podczas badania pacjentowi podawany jest zapach, a sam pacjent powinien zasygnalizować wyczucie obecności bodźca. Wśród powszechnie używanych testów występuje wiele, które dodatkowo wymagają od pacjenta identyfikacji podanego zapachu. Przed badaniem pacjentowi przedstawiona jest kompletna lista zapachów, które zostaną wykorzystane w trakcie eksperymentu.

Testy tego typu, pozwalają skutecznie odróżnić symulantów od pacjentów chorych na anosmię. Ogromnymi zaletami metod subiektywnych są: prostota, względnie krótki czas trwania i łatwość zrozumienia badania przez pacjenta oraz badacza. Wszystkie te cechy zwiększają przydatność technicznie prostych metod subiektywnych w przesiewowym badaniu zaburzeń węchu. Badania przesiewowe pozwalają jedynie odróżnić stan patologiczny od prawidłowego. Istnieje jednak kilka rozległych testów, na podstawie których możliwe jest bardziej szczegółowe określenie stanu zmysłu powonienia u pacjenta (anosmia, hiposmia, normosmia itd.).

Wśród psychofizycznych testów stanu zmysłu powonienia u człowieka najbardziej wiarygodnymi i jednocześnie najczęściej stosowanymi są: *University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)*, *the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC test)*, *Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT)*, i *the Sniffin' Sticks test*.

5.1.1 UPSIT – University of Pennsylvania Smell Identification Test

Najbardziej znanym i powszechnie stosowanym testem psychofizycznym węchu jest UPSIT. Największa liczba tych badań jest prowadzona w USA. W skład testu wchodzi łącznie 40 zapachów (wśród nich należy wyróżnić zapachy roślinne, produktów gospodarstwa domowego oraz jedzenia). UPSIT wyprodukowany jest w postaci 4 książeczek, z których każda zawiera po 10 substancji zapachowych (rys. 5.7). Substancje te są naniesione na papier w postaci mikrokapsulek. Sam test oparty jest na technice „zdrap i wąchaj”.



Rysunek 5.7 Książeczki z testem UPSIT. Źródło [67]

Poprzez zdrapanie z materiału nośnikowego, np. ostro zakończonym ołówkiem, następuje rozerwanie mikrokapsulek i uwolnienie substancji zapachowych. Następnie pacjent zobowiązany jest do wybrania jednej odpowiedzi spośród czterech podanych podpowiedzi. Wynikiem testu jest suma prawidłowo wskazanych substancji zapachowych. W zależności od liczby zapachów, które zostały rozpoznane, autorzy testu dokonali podziału wyników na 6 grup (normy wyznaczone na podstawie badań przeprowadzonych na grupie 4000 osób):

- a) symulant - wynik nieprawdziwy (< 6 zapachów);
- b) anosmia (6-18 zapachów);
- c) głęboka hiposmia (19-25 zapachów);
- d) umiarkowana hiposmia (26-30 zapachów);
- e) łagodna hiposmia (31-33 zapachów);
- f) normosmia (34-40 zapachów).

Zaletą testu UPSIT jest możliwość przeprowadzenia go przez lekarza, jak również przez samego pacjenta. Wśród niedogodności związanych z tym badaniem należy wymienić długi czas trwania, wynoszący 20-30 minut. Jego zasadniczą wadą jest jednak fakt, że wykorzystane substancje zapachowe nie są uniwersalne dla całego świata. Przykładowe zapachy wchodzące w skład testu to: ser cheddar, cedr, terpentyna, lukrecja, piwo korzenne, marynowany koper. W związku z powyższym test ten jest niewiarygodny w krajach, w których wykorzystane produkty nie są powszechnie dostępne na rynku.

5.1.2 CC-SIT – Cross-Cultural Smell Identification Test

Na podstawie testu UPSIT zaprojektowano uniwersalny test dla całego świata CC-SIT (rys. 5.8). Krzyżowo-kulturowy test węchowy jest analogiczny do UPSIT, ale w jego skład wchodzi jedynie zapachy wielokulturowe. Ponadto przeprowadzenie tego testu zajmuje mniej niż 5 minut. Do testu CC-SIT, bazując na informacjach pochodzących z różnych krajów, spośród substancji zapachowych wykorzystanych w teście UPSIT, wybrano 6 powiązanych z jedzeniem oraz 6 nie mających związku z produktami spożywczymi. Zmodyfikowano również nazwy substancji zapachowych, tak aby były one bliższe skojarzeniom np.: czekolada zamiast lukrecja.

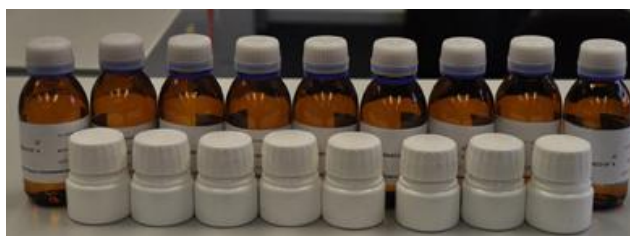


Rysunek 5.8 Książeczka z testem CC-SIT. Źródło [67]

Zdecydowaną przewagą testu CC-SIT nad testem UPSIT jest zdecydowanie krótszy czas trwania badania. Jednocześnie należy zaznaczyć mniejszą czułość testu krzyżowo-kulturowego w wykrywaniu subtelnych zaburzeń węchu.

5.1.3 CCCRC test – the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test

Test CCCRC umożliwia ocenę zdolności wykrycia oraz rozróżniania zapachów. Można podzielić go na dwa zasadnicze etapy. W pierwszej części ustala się najniższe stężenie butanolu, które pacjent zasygnalizuje. Podczas badania pacjent otrzymuje dwie butelki (w jednej roztwór butanolu, w drugiej woda (ślepa próba)) i ma wskazać tę zawierającą butanol. Stopniowo zwiększane jest stężenie butanolu, aż do momentu rozpoznania przez pacjenta zapachu. Ten etap zajmuje około 20 minut.



Rysunek 5.9 Słoiczki wykorzystywane do 2 etapu testu CCCRC. Źródło [63]

Druga część testu to identyfikacja substancji zapachowych znajdujących się w nieprzezroczystych słoiczkach (rys. 5.9). Jest to test wyboru z listy 20 odpowiedzi. 7 spośród stosowanych substancji stymuluje nerw węchowy, a 3 nerw trójdzielny. Na

podstawie ilości prawidłowych odpowiedzi obliczany jest wynik, a następnie porównuje się go z wynikiem grupy kontrolnej.

5.1.4 The Sniffin' Sticks test

W teście Sniffin' Sticks do badania zmysłu powonienia wykorzystuje się sztyfty. Są to filcowe pałeczki nasączone wonną substancją i zamknięte w plastikowym futerale (rys. 5.10). Po wyjęciu sztyftu, zbliża się go na odległość około 2cm od nozdrzy pacjenta.



Rysunek 5.10 Pałeczki filcowe (sztyfty) wykorzystywane w teście Sniffin' Sticks. Źródło [67]

Najbardziej szczegółowa wersja testu Sniffin' Sticks składa się z 3 testów zapachowych:

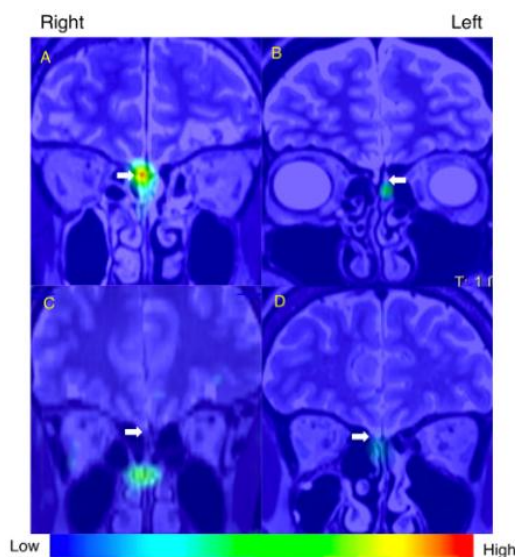
- a) test progowy – badanie progu odczucia zapachu alkoholu fenyloetylowego (PEA) lub butanolu. W tym teście wykorzystuje się 16 roztworów PEA o różnym stężeniu. Każda próba polega na podaniu 3 sztyftów, z których tylko jeden zawiera PEA w danym rozcieńczeniu. Pozostałe dwa są nasączone jedynie rozpuszczalnikiem. Pacjent musi wskazać sztyft zawierający zapach PEA.
- b) test dyskryminacji (odróżnienia) zapachu – pacjentowi podaje się 3 sztyfty, z których dwa są nasączone tą samą substancją zapachową, a trzeci inną. Pacjent musi wskazać, który z zapachów różni się od pozostałych. Test powtarza się 16 razy, a wynik jest sumą prawidłowych odpowiedzi.
- c) test identyfikacji substancji zapachowej – wykorzystuje się 16 powszechnych zapachów. Substancje prezentuje się pacjentowi w odstępie 20-30 sekund. Wybiera on odpowiedź spośród listy czterech podpowiedzi. Wynikiem jest suma prawidłowo wskazanych zapachów.

Test ten jest łatwy w wykonaniu i może być wielokrotnie wykonywany. Dostarcza on szczegółowe informacje o stanie węchu badanego, ale czas trwania wynosi 20-30 minut. Z tego względu pojawiły się modyfikacje tego testu polegające na zmniejszeniu stosowanych zapachów do ok. 10. Przełożyło się to bezpośrednio na skrócenie badania do 4 minut.

5.2. Metody obiektywne

Stosowane obecnie obiektywne metody badania węchu są oparte na rejestracji reakcji odruchowych oraz zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) w odpowiedzi na stymulację węchową. Do oceny zaburzeń systemu węchowego wykorzystuje się obserwację zmian oporności elektrycznej skóry (tzw. reakcja skórno-galwaniczna), zmian szerokości źrenicy (tzw. odruch węchowo-źreniczny), pomiary częstotliwości mrugania oczami, oraz częstości i amplitudy oddechów. Przeprowadzone badania sugerują, że część z zaobserwowanych zmian są obronną reakcją organizmu na chemiczne drażnienie, a nie efektem pobudzenia systemu węchowego.

Współczesna olfaktometria wykorzystuje również techniki obrazowe (rys. 5.11) takie jak rezonans magnetyczny (MRI) [24, 61], tomografię komputerową (CT) [64], czy też pozytonową emisyjną tomografię komputerową (PET). Techniki te bezpośrednio uwidaczniają zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym wywołane podanym zapachem. PET i MRI umożliwiają podgląd zmian w przepływie krwi, a także zmian metabolizmu komórek. Jednak ze względu na wysoki poziom skomplikowania, konieczność obecności wykwalifikowanego personelu medycznego oraz bardzo wysoki koszt badania metody te bardzo rzadko stosowane w praktyce klinicznej i są głównie używane do prowadzenia badań naukowych. Ponadto metody te, aby mogły zostać wprowadzone do badań klinicznych, wymagają standaryzacji.

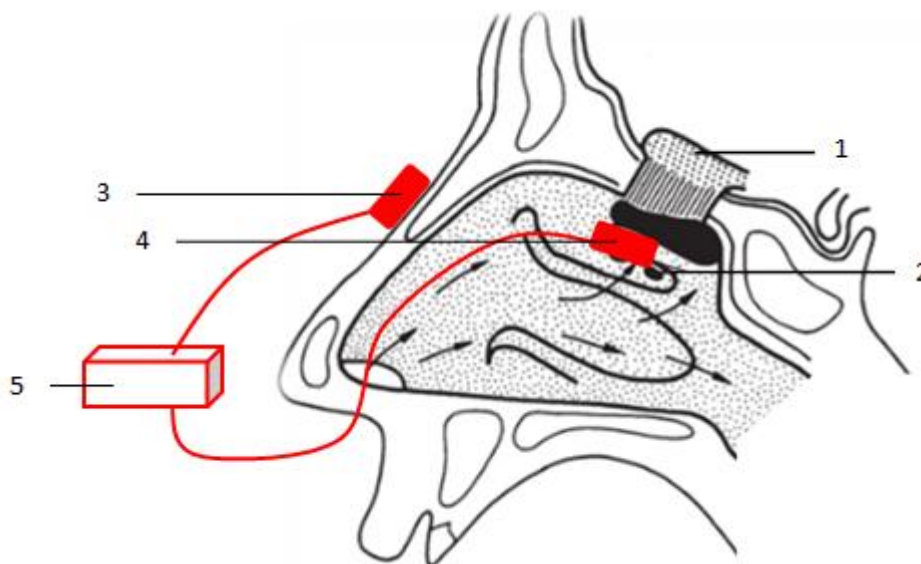


Rysunek 5.11 Fuzja obrazów tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów i rezonansu magnetycznego (SPECT-MRI) kanałów nosowych i opuszek węchowych jako przykład technik obrazowych w diagnostyce układu węchowego. Źródło [50]

Kolejną obiektywną metodą wykorzystywaną w badaniach zmysłu powonienia jest elektroolfaktogram (EOGs) [55]. EOGs oparty jest na pomiarze potencjałów elektrycznych pochodzących bezpośrednio z receptorów nabłonka węchowego, po wcześniejszej

stymulacji substancją zapachową. Metoda ta pozwala ocenić obwodowy odbiór bodźca.

Elektrodę pomiarową umieszcza się na powierzchni nabłonka węchowego, natomiast elektrodę odniesienia na grzbiecie nosa (rys. 5.12). W przypadku użycia elektrody czynnej, konieczne jest wykorzystanie endoskopu, a także znieczulenie pacjenta.



Rysunek 5.12 Schemat badania EOGs. 1- opuszka węchowa, 2 - okolica węchowa, 3 - elektroda odniesienia na grzbiecie nosa, 4 - elektroda pomiarowa, 5 - rejestrator potencjałów elektrycznych EOGs. Źródło [opracowania własne]

Specyfika tego badania sprawia, że mimo prawidłowego umieszczenia elektrody, nie zawsze możliwe jest poprawna rejestracja EOGs. W literaturze jako możliwe przyczyny podaje się:

- a) obecność metaplazji w nabłonku węchowym, której obszar powiększa się wraz z wiekiem;
- b) topograficzne rozmieszczenie neuronów węchowych.

W związku z tym uzyskane wyniki negatywne są bardzo trudne do interpretacji, a wiarygodność metody szacuje się na poziomie 60-80%. Poza opisanymi wadami, główną przyczyną dyskwalifikującą metodę EOGs spośród częstych badań klinicznych jest fakt, że jest to metoda inwazyjna.

Drugą metodą wykorzystującą pomiar potencjałów elektrycznych jest badanie węchowych potencjałów wywołanych (OERPs – Olfactory Event-Related Potentials). Badanie to wykorzystuje standardowy system rejestracji elektroencefalograficznej (EEG). Stymulacja substancją zapachową powoduje reakcję nerwu węchowego i trójdzielnego, których symptomem jest zmiana potencjałów, wykrywana głównie w korze skroniowej i korze wyspy. Dotychczas najczęściej wykorzystywano ręczną metodą podawania substancji zapachowej, tzw. podmuchową metodą Elsberga w modyfikacji Pruszewicza.



Rysunek 5.13 Uproszczony schemat badania zmysłu powonienia wykorzystujący metodę węchowych potencjałów wywołanych (OERPs). Źródło [opracowanie własne]

Badania systemu węchowego z wykorzystaniem tej metody przeprowadzono w Katedrze i Klinice Foniatrii i Audiologii Akademii Medycznej w Poznaniu w 2004 roku. Pierwsze wyniki sugerowały zasadność tej metody, jednak wskazywały głównie wady, które uniemożliwiły jej rozwój w tamtym czasie. Jako najważniejsze uznano trudności w osiągnięciu powtarzalności dostarczanych bodźców zapachowych, a w szczególności ich stężenie, zastosowana objętość oraz czas działania. Zasadę wykorzystanej metody prezentuje uproszczony schemat badania (rys. 5.13). Szerzej metoda OERPs zostanie przedstawiona w rozdziałach szóstym i siódmym.

6 Sygnały biomedyczne

Sygnałem nazywa się zmianę dowolnej wielkości fizycznej, która może zostać opisana funkcją jednej lub wielu zmiennych. Szczególną klasą sygnałów są sygnały biomedyczne. Charakteryzują się one różną naturą fizyczną. Najczęściej wykorzystywanymi sygnałami w diagnostyce są sygnały elektryczne. Do najbardziej znanych sygnałów tego typu należą:

- a) elektrokardiogram – odwzorowanie pracy serca;
- b) elektroencefalogram – odwzorowanie pracy mózgu;
- c) elektromiogram – odwzorowanie pracy mięśni.

Inne ważne sygnały, generowane przez organizm żywy, to na przykład sygnały magnetyczne (magneto kardiografia), mechaniczne (pomiar ciśnienia krwi, liczby oddechów), akustyczne (fonokardiografia) oraz chemiczne (zmiana stężenia hormonów we krwi).

Sygnały biomedyczne są sygnałami niestacjonarnymi, a podstawowe metody ich analizy obejmują analizę w dziedzinie czasu i częstotliwości. Istotne z punktu widzenia analizy tych sygnałów są: duża dynamika oraz zmienność struktury częstotliwościowej w czasie. Należy zaznaczyć, że obecnie w praktyce klinicznej dominującą rolę odgrywają dwa rodzaje badań:

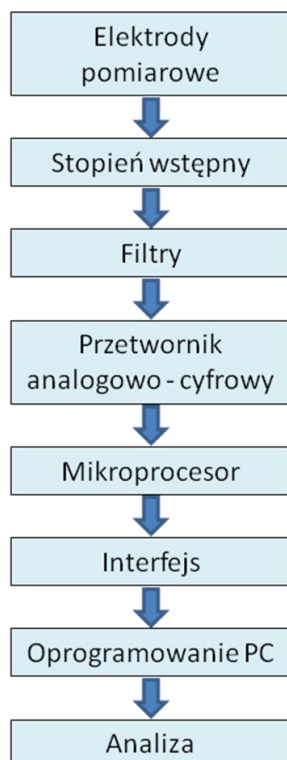
- a) wykorzystujące techniki obrazowania;
- b) pomiary tzw. biopotencjałów.

6.1 Klasyfikacja i charakterystyka ogólna wybranych biopotencjałów

Biopotencjały to napięcia elektryczne, które powstają w wyniku przepływu jonowego w komórkach. Przepływ ten stanowi podstawę przekazywania bodźców w organizmie żywym. Obserwowane sygnały elektryczne na powierzchni skóry reprezentują w mniej lub bardziej wierny sposób procesy życiowe zachodzące nawet na poziomie poszczególnych narządów.

W praktyce elektrodiagnostycznej konieczna jest akceptacja dodatkowych sygnałów obocznych, które są rejestrowane wspólnie z sygnałem obserwowanym przez badacza. W organizmie żywym współistnieje wiele innych procesów życiowych poza tym będącym przedmiotem zainteresowania obserwatora. W związku z powyższym konieczne jest stworzenie właściwych warunków badania, które uwypuklą obserwowane zjawisko, a jednocześnie będą dyskryminować wpływ innych procesów życiowych. Wobec tego odpowiednie warunki eksperymentu oraz fizjologia poszczególnych narządów umożliwiają

identyfikację zjawisk i procesów życiowych na podstawie charakterystycznych dla nich sygnałów elektrodiagnostycznych.



Rysunek 6.14 Uogólniony schemat blokowy rejestratora sygnałów elektrodiagnostycznych. *Źródło [opracowanie własne]*

Mimo znacznych różnic charakterystyki zarówno w zakresie amplitudy, jak i w zakresie częstotliwości poszczególnych sygnałów elektrofizjologicznych, można w sposób ogólny i uproszczony przedstawić schemat blokowy rejestratorów sygnałów bioelektrycznych (rys. 6.14). W zależności od konkretnej implementacji, modyfikacjom podlegają jedynie wartości wzmocnień oraz charakterystyki filtrów.

Do najważniejszych sygnałów bioelektrycznych w diagnostyce schorzeń u człowieka należą [38]:

- a) EKG – elektrokardiogram, sygnał pochodzący od pobudzonych komórek mięśnia sercowego. Standardowe rejestratory sygnału EKG wykorzystują układ 12 elektrod powierzchniowych. Dwutorowo prowadzone są liczne badania nad udoskonaleniem urządzeń EKG (zarówno systemów stacjonarnych, jak i coraz częściej stosowanych holterowskich systemów 24-godzinnej rejestracji pracy serca). Z jednej strony dąży się do poprawienia jakości zapisu (24-kanalowe rejestratory EKG), a z drugiej do uproszczenia badania (3-odprowadzeniowe Holtery). Jednocześnie rozwija się algorytmy komputerowe do analizy czasowej przebiegów EKG, które umożliwiają automatyczną analizę sygnału elektrokardiograficznego oraz definiuje się nowe

parametry przydatne do oceny stanu zdrowia pacjenta. Ostateczna analiza pozostawiona jest jednak w gestii lekarza, który na podstawie zapisu EKG może rozpoznać choroby układu krążenia takie jak: choroba niedokrwienna, zawał, zapalenie osierdzia, arytmia, tachykardia, alternans załamka T i wiele innych.

- b) HBE, EgH – elektrogram pęczka Hisa, sygnał reprezentujący czynność elektryczną odnog pęczka Hisa (bardzo ważny fragment układu bódźcowo-przewodzącego serca). Pomiar odbywa się w sposób inwazyjny, poprzez cewnikowanie i wprowadzenie elektrody do wnętrza serca.
- c) EMG – elektromiogram, zapis elektrycznej aktywności mięśni podczas skurczu. Przedmiotem badań elektromiograficznych są głównie mięśnie poprzecznie prążkowane (tzw. mięśnie szkieletowe). Rozróżnia się dwa typy elektromiografii. Pierwszy to EMG globalny – wykorzystuje elektrody powierzchniowe i rejestruje sumaryczną odpowiedź elektryczną wielu włókien mięśniowych. Drugi typ to EMG elementarny – przeprowadzany za pomocą wkłuwanych elektrod igłowych (sygnał odbierany z pojedynczego włókna mięśniowego). Badania te są stosowane w ocenie fizjologii mięśni, rehabilitacji oraz medycynie sportowej. W analizie sygnałów EMG stosowane są głównie histogramy.
- d) ERG – elektroretinogram, sygnał reprezentujący czynność elektryczną siatkówki oka, będący odpowiedzią na bodźce świetlne. Do rejestracji sygnałów ERG wykorzystuje się elektrody różnego typu, umieszczane najczęściej w skórze czoła, a czasami również na rogówce oka. Badanie to stosowane jest w diagnostyce chorób siatkówki (do oceny funkcji siatkówki, w szczególności funkcji czopków i pręcików oraz komórek warstw środkowych siatkówki), szczególnie gdy ośrodki optyczne oka są nieprzejrzyste.
- e) EOG – elektrookulogram, sygnał reprezentujący potencjał spoczynkowy w pobliżu gałek ocznych. Elektrody umieszczane są około oka. Poruszanie okiem wywołuje zmianę potencjałów. Badanie EOG służy ocenie funkcji nabłonka barwnikowego siatkówki, a także wykrywaniu ruchu gałek ocznych. Śledzenie ruchu gałek ocznych w odpowiedzi na podany bodziec świetlny może służyć do oceny stanu świadomości pacjenta (EOG zastępowane jest przez szybko rozwijające się techniki obrazowe [34]). Poza sferą diagnostyki medycznej, wykorzystuje się je w tzw. neuromarketingu. Wówczas celem testu jest określenie, na co zwraca uwagę badana osoba podczas wyświetlania reklamy lub strony internetowej.

- f) EGG – elektrogastrogram, sygnał czynności elektrycznej żołądka. Rejestrowany przy użyciu elektrod rozmieszczonych na powierzchni skóry jamy brzusznej. Badanie to wykorzystywane jest do sprawdzenia motoryki żołądka i czasu jego opróżnienia.
- g) EHG – elektrohisterogram, sygnał reprezentujący czynność elektryczną macicy. Bezpośrednio z powierzchni brzucha rejestrowane są potencjały czynnościowe generowane przez kurczący się mięsień macicy. Badanie to służy do określenia prawidłowej czynności skurczowej w terminie porodu.
- h) ECoChG – elektrokochleogram, sygnał reprezentujący biopotencjały ślimaka ucha wewnętrznego. W literaturze wyróżnia się kilka typów tego sygnału (w zależności od charakterystyk bodźca akustycznego oraz od lokalizacji elektrody).

W tabeli 6.1 przedstawiono charakterystyczne własności amplitudowo-pasmowe wybranych biopotencjałów.

Tabela 6.3 Własności charakterystyczne amplitudowo-pasmowe wybranych sygnałów bioelektrycznych.

Źródło [17]

Lp.	Nazwa sygnału bioelektrycznego	Zakres amplitudy	Zakres częstotliwości
1.	elektrokardiogram (EKG)	0,5-5 mV	0,05-250 Hz
2.	elektroencefalogram (EEG)	2-100 μV	0,5-100 Hz
3.	elektromiogram (EMG)	0,05-10 mV	5 Hz-10 kHz
4.	elektroretinogram (ERG)	0,5 μ V-1 mV	0,2-200 Hz
5.	elektrogastrogram (EGG)	100-500 μ V	0,01-10 Hz
6.	elektrohisterogram (EHG)	1-10 mV	0,1-500 Hz
7.	elektrookulogram (EOG)	0,1 mV/ 10^0 ruchu oka	0-100 Hz
8.	elektrokochleogram (ECoChG)	0-5 mV	0-2,5 kHz

6.2 Elektroencefalografia

Elektroencefalografią (EEG) nazywana jest metoda rejestracji czynności elektrycznej mózgu. Już w 1875 roku pojawiły się pierwsze wzmianki o rejestracji elektrycznej aktywności mózgu za sprawą publikacji angielskiego fizyka Richarda Catona. Były to potencjały rzędu zaledwie kilku mikrowoltów, uzyskane w badaniach zwierząt laboratoryjnych. Pionierem w badaniach elektroencefalograficznych w Polsce jest Adolf Beck. Badania przeprowadzone na Uniwersytecie Jagiellońskim opublikował w 1890 roku. W kolejnych pracach Beck skupił się nad problemem lokalizacji obszarów mózgu, które odpowiedzialne były za różne funkcje mózgu.

Pierwsze badania EEG u ludzi przeprowadził niemiecki lekarz neurolog Hans Berger w 1924 roku. Uczony ten 5 lat później przedstawił w swoich publikacjach pierwsze zapisy elektroencefalograficzne (fale alfa z powierzchni czaszki nad ubytkami kostnymi) [16]. Berger zauważył, że aktywność ludzkiego mózgu przyjmuje postać fal energii elektrycznej o rozmaitych częstotliwościach, ale nie są to fale zupełnie przypadkowe. Określone sytuacje sprawiają, że fale te charakteryzują się pewną okresowością i regularnością. Na podstawie obserwacji prawidłowości kształtu rejestrowanych sygnałów dokonał ich pierwszego podziału. Nazwał je falami mózgowymi alfa oraz niskonapięciowymi beta. Kolejne lata pracy naukowca związane były głównie z rejestracją aktywności elektrycznej mózgu człowieka w bardzo różnych stanach fizjologicznych i patologicznych. Jego autorstwa jest pierwszy zapis elektroencefalograficzny zarejestrowany u pacjenta w czasie napadu padaczki. Mimo nowatorskich metod i ciekawych spostrzeżeń, publikowane wyniki nie wzbudziły zainteresowania w tamtych czasach. Dopiero późniejsze eksperymenty brytyjskich naukowców Briana Matthews i Edgara D. Adriana, które potwierdziły opisane przez Bergera prace, wywołały wzmożone zainteresowanie i rozwój badań nad elektryczną aktywnością mózgu [44]. Naukowe odkrycia Hansa Bergera są zatem podwalinami elektroencefalografii klinicznej stosowanej obecnie.

Z historycznego punktu widzenia pierwszym klinicznym zastosowaniem EEG była diagnostyka guzów mózgu i ich zgrubna lokalizacja. Obecnie w diagnostyce guzów mózgu wykorzystuje się dużo bardziej precyzyjne metody obrazowe. Natomiast standardowe techniki elektroencefalograficzne stosuje się w diagnostyce stanów padaczkowych, urazów czaszkowo-mózgowych oraz innych schorzeń neurologicznych.

6.2.1 Badanie elektroencefalograficzne

Badanie EEG wykonywane jest zazwyczaj dwuetapowo. Najpierw wykonuje się tzw. EEG spoczynkowe, a następnie aktywacyjne. Celem takiej procedury jest wyodrębnienie zmian w elektrycznej aktywności mózgu powstałych w wyniku działania określonego bodźca. Istnieje wiele rozwiązań umożliwiających poprawę jakości otrzymywanego sygnału EEG poprzez eliminację szumów i zastosowanie filtrowania [45, 52].

Spoczynkowe EEG jest rejestrowane w ściśle określonych warunkach. Warunki spokoju charakteryzują się odcięciem pacjenta od zewnętrznych bodźców wzrokowych, słuchowych oraz dotykowych. Z reguły pacjent leży lub siedzi w wygodnej pozycji i przechodzi w stan relaksu i odprężenia zarówno fizycznego jak i psychicznego. Zapis elektroencefalograficzny w takich warunkach uwidacznia podstawowe cechy i stałość EEG, które są charakterystyczne dla każdej osoby. Standardowo rejestracja

spoczynkowego EEG trwa 3-10 minut i wykonywana jest przed zapisem aktywacyjnym. Sam zapis spoczynkowy uznany jest za punkt odniesienia dla badań schorzeń neurologicznych, stanów patologicznych lub też dla potrzeb wyodrębnienia zmian w zapisie wynikających z zastosowanego bodźca aktywacyjnego. Zaobserwowane zmiany aktywności elektrycznej mózgu są następnie poddawane analizie w celu zdiagnozowania poprawności pracy mózgu w określonych sytuacjach.

W skład zestawu standardowych bodźców wykorzystywanych w aktywacyjnym etapie badania EEG wchodzi:

- a) zamknięcie i otwarcie oczu;
- b) pogłębiony oddech (hiperwentylacja);
- c) stymulacja światłem stroboskopowym.

Powyższy zestaw wykorzystywany jest głównie w diagnostyce stanów padaczkowych. Inne przykłady aktywacji, dopasowane do konkretnych potrzeb diagnostycznych to:

- a) sen fizjologiczny;
- b) sen farmakologiczny (wywołany podaniem leków narkotycznych);
- c) deprywacja (pozbawienie snu);
- d) środki chemiczne.

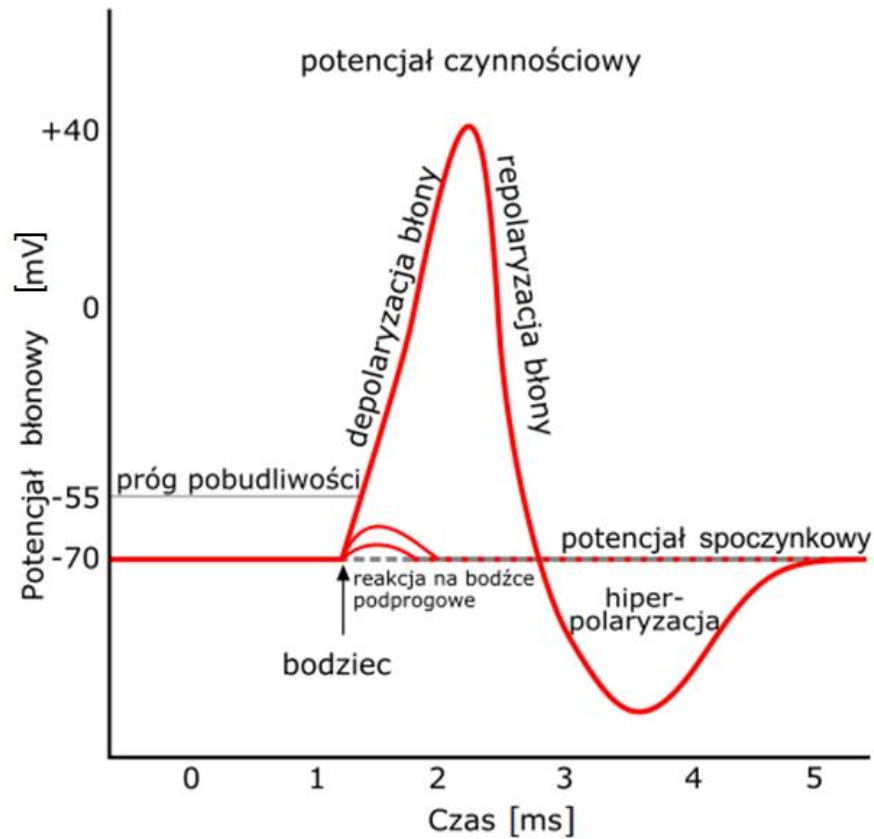
Przedstawione metody aktywacji są stosowane w klasycznych neurologicznych badaniach elektroencefalograficznych. Dodatkową grupę badań, które wprowadzają pewne modyfikacje w klasycznym EEG, stanowią analizy potencjałów wywołanych oraz analizy snu (polisomnografia).

Łączenie badania elektroencefalograficznego (obejmujące wyłącznie potencjały mózgowe) z innymi technikami diagnostycznymi pozwala analizować wpływ niemalże każdego bodźca odbieranego przez system nerwowy człowieka.

6.2.2 Spontaniczna aktywność bioelektryczna mózgu

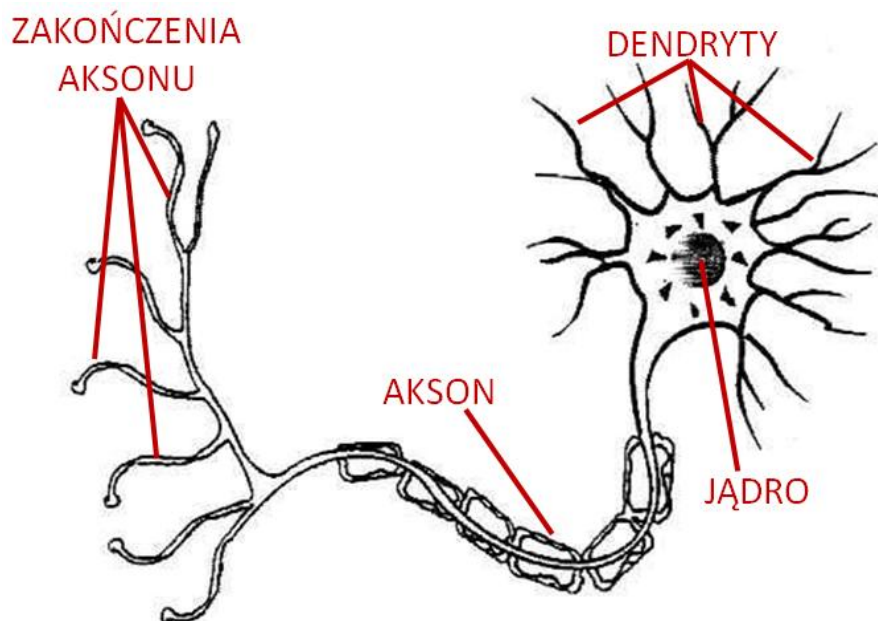
Mózg jest najważniejszą i centralną częścią ośrodkowego układu nerwowego (OUN; ang. Central Nervous System). Jego podstawową jednostką czynnościową i strukturalną jest komórka nerwowa, zwana neuronem. Zasadniczą funkcją neuronów jest przetwarzanie i przewodzenie informacji przekazywanych w postaci potencjałów czynnościowych nazywanych impulsami nerwowymi (rys. 6.15). W każdej sekundzie ludzki mózg przetwarza miliardy impulsów pochodzących z obwodowego układu nerwowego, umożliwiając kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, a jednocześnie sterowanie, nadzorowanie działania i homeostazę (temperatura ciała, ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, równowaga wodno-elektrolitowa) ludzkiego organizmu, a także spełniając

wyższe funkcje nerwowe (funkcje poznawcze, pamięć, uczenie się, sfera emocjonalna, wyobraźniowa i twórcza) [29, 36].



Rysunek 6.15 Potencjał czynnościowy wnętrza neuronu z podziałem na poszczególne fazy. Źródło [58]

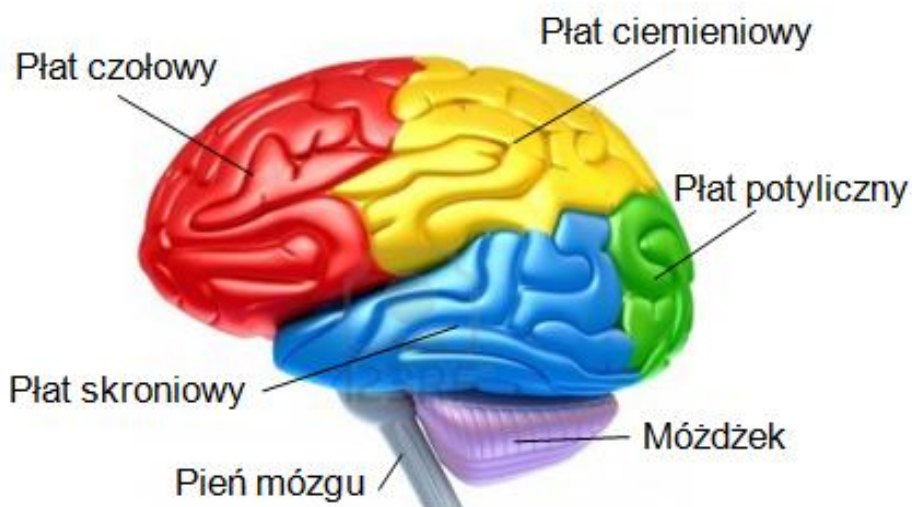
Neuron składa się z ciała komórkowego oraz dwóch rodzajów wypustek (zwanymi neurytami): jednego aksonu wychodzącego z tzw. wżgórka aksonu oraz licznych, silnie rozgałęzionych dendrytów (rys. 6.16).



Rysunek 6.16 Budowa pojedynczego neuronu. Źródło [58]

Dendryty służą do odbierania bodźców przez neuron. Akson jest pojedynczą wypustką (w przypadku pnia mózgu ich długość może wynosić nawet 1,2 metra). W niektórych odmianach z aksonu odchodzą rozgałęzienia. Zadaniem aksonu jest przewodzenie potencjału czynnościowego z ciała komórki do innych neuronów lub do włókien mięśniowych lub gruczołów. Na zakończeniach aksonów znajdują się synapsy stanowiące połączenie między komórkami nerwowymi. Kolbki synaptyczne w chwili przewodzenia bodźca wydzielają związki chemiczne (tzw. neurotransmitery), które są odbierane przez dendryty kolejnej komórki nerwowej. Wzdłuż dendrytów, a także wzdłuż aksonu przewodzenie impulsu odbywa się na drodze elektrycznej. Dzięki temu możliwa jest rejestracja aktywności elektrycznej mózgu.

Mózg składa się z dwóch części zwanych półkulami. Zewnętrzna część półkul mózgowych jest to tzw. kora mózgowa (nazywana też korą nową). W korze mózgowej wyróżnia się cztery płaty: czołowy, skroniowy, ciemieniowy i potyliczny (rys. 6.17). Pod płaszczem kory nowej znajdują się starsze formacje kory, takie jak hipokamp, węchomózgowie, czy też piąty płat kory, tzw. kora wyspy. Za odczuwanie zapachów odpowiedzialna jest kora wyspy, a także fragment płata czołowego, przy połączeniu z płatem skroniowym (umieszczenie nerwu węchowego).



Rysunek 6.17 Schemat kory mózgowej z podziałem na płaty. Źródło [opracowanie własne]

Źródłem większości zjawisk obserwowanych w zapisie elektroencefalograficznym są powierzchowne warstwy kory mózgowej. W tej części 65-75% neuronów ułożonych jest prostopadle do powierzchni kory mózgowej [23, 47]. Neurony korowe charakteryzują się dużą liczbą wzajemnych połączeń. Występujące po sobie fale mózgowe powodują, poprzez naprzemienną depolaryzację i repolaryzację błony komórkowej dendrytów, synchronizację aktywności populacji neuronów. Efektem tego zjawiska jest zmiana

potencjału na powierzchni kory mózgowej, a w konsekwencji również na skórze głowy (są to tzw. potencjały czaszkowe).

6.2.3 Rejestracja EEG i rozmieszczenie elektrod

Elektroencefalograficzny zapis aktywności elektrycznej mózgu polega na pomiarze różnicy potencjałów między określonymi punktami rozmieszczonymi na powierzchni głowy osoby badanej. Sygnał EEG rejestrowany na konkretnej elektrodzie jest wypadkowym sygnałem wynikającym z aktywności milionów neuronów. Potencjały generowane na powierzchni kory mózgowej są bardzo silnie przestrzennie uśrednione. Jest to wynikiem ich przejścia przez płyn mózgowo-rdzeniowy, kości czaszki oraz skórę. Efektem tego są również zakłócenia sygnału, a także jego mała precyzja.

Początkowo naukowcy stosowali różne zestawy punktów pomiaru, tworząc własne topografie układu elektrod. Dopiero wykorzystanie EEG w praktyce klinicznej doprowadziło do unifikacji i standaryzacji zarówno stosowanych topografii, jak i aparatury pomiarowej. Takie rozwiązanie gwarantuje powtarzalność pomiarów oraz wiarygodność wyników i jest podstawą ich wartości klinicznej.

Położenie elektrod odpowiada anatomicznej budowie mózgu, co zapewnia standaryzację pomiaru elektroencefalograficznego. Należy jednak zaznaczyć, że jest to jedynie pewne przybliżenie, ze względu na znaczną międzyosobniczą zmienność zarówno położenia, jak i rozmiarów struktur mózgu odpowiadającym właściwym ośrodkom systemu nerwowego. Oprócz rozmieszczenia elektrod zunifikowane jest również ich nazewnictwo, które odpowiada łacińskim nazwom regionów mózgu, do których przypisane są poszczególne elektrody.

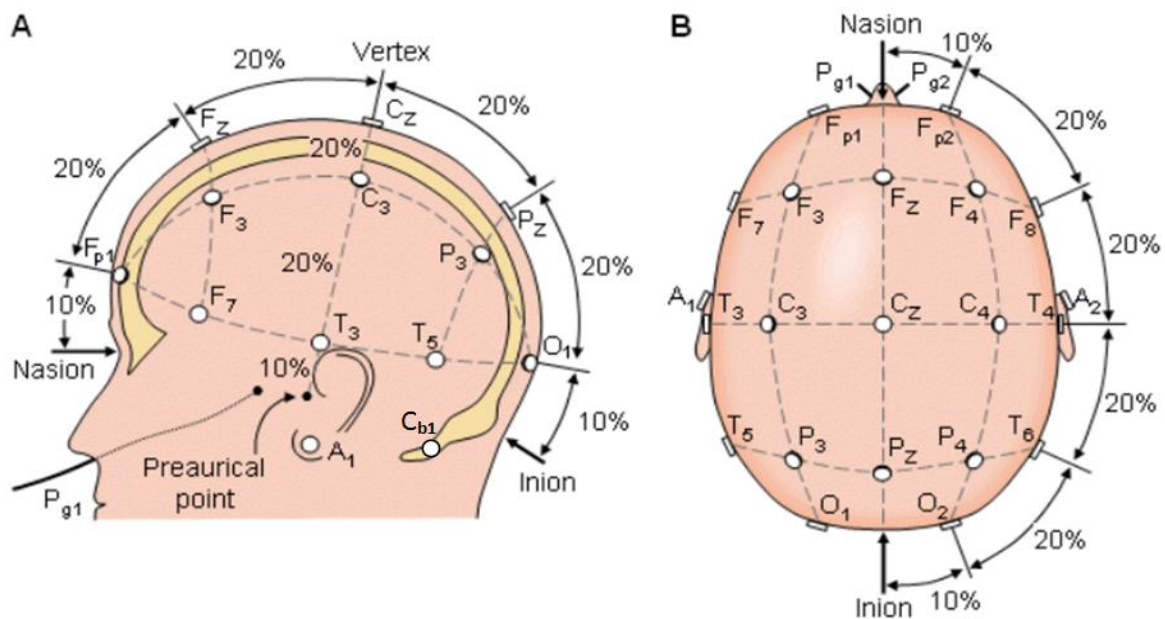
Dwie najbardziej klasyczne topografie rozmieszczenia elektrod i jednocześnie najczęściej stosowane to układy:

- a) Międzynarodowy System „10-20” (rys. 6.18) – składa się z 19 elektrod, równomiernie rozmieszczonych na powierzchni głowy. Został on opracowany przez Międzynarodową Federację Elektroencefalografii i Neurologii Klinicznej w 1958 roku [33]. Zaproponowano również następujące oznaczenie elektrod:

- F – okolica czołowa;
- F_p – okolica przedczołowa;
- P – okolica ciemieniowa;
- O – okolica potyliczna;
- T – elektrody skroniowe;
- C – bieguny centralne;

- C_b – elektrody mózdkowe;
- Z – elektrody pośrodkowe;
- A – elektrody uszne;
- cyfry parzyste – prawa półkula;
- cyfry nieparzyste – lewa półkula.

b) układ rozszerzony „10-10” (rys. 6.19) – składa się z 72 elektrod równomiernie rozmieszczonych na powierzchni głowy. Został on opracowany przez Amerykańskie Stowarzyszenie Elektroencefalograficzne w 1985 roku. Jak można zauważyć układ ten zawiera w sobie elektrody systemu 10-20.



Rysunek 6.18 Schemat rozmieszczenia elektrod w układzie 10-20 (A - widok z boku; B - widok z góry).
Źródło [41]

Podobnie jak w przypadku rejestracji innych sygnałów elektrodiagnostycznych, również w elektroencefalografii wykorzystuje się odprowadzenia:

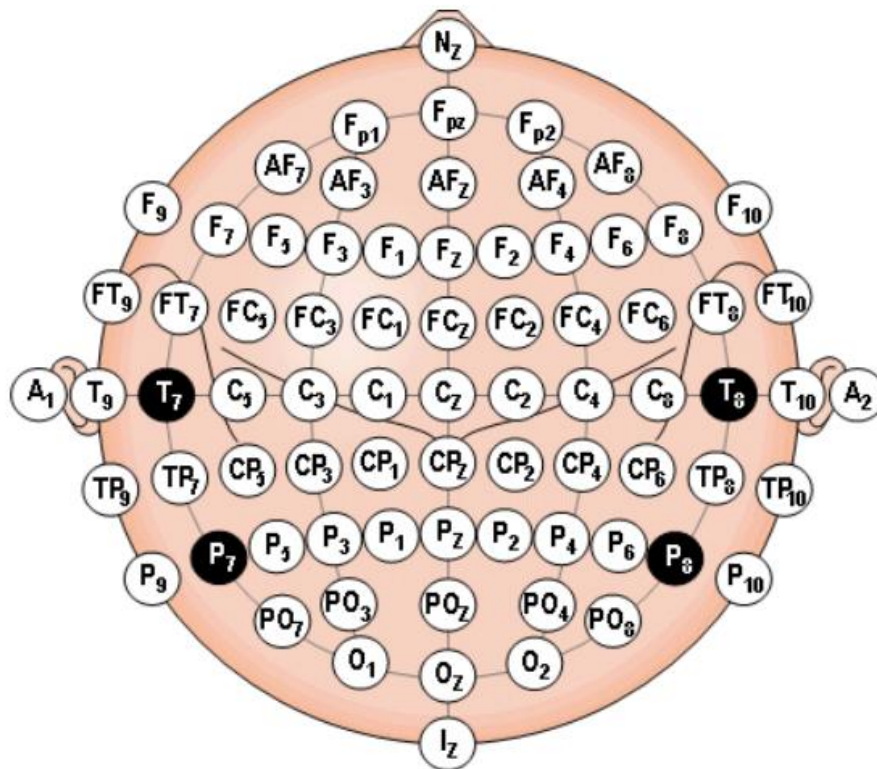
- a) jednobiegunowe;
- b) dwubiegunowe.

Pomiar wykorzystujący odprowadzenia jednobiegunowe polega na rejestracji zmian napięcia występującego między dwiema elektrodami, spośród których jedna jest aktywną elektrodą, a druga reprezentuje potencjał odniesienia. Wadą tej metody jest fakt, że stosowane w praktyce punkty odniesienia są tylko przybliżeniem idealnych warunków, gdyż nie są one całkowicie pozbawione wpływu zjawisk elektrycznych. Najczęściej stosowane punkty referencyjne to:

- a) elektroda nad wyrostkiem 7 kręgu szyjnego – wpływają na nią niewielkie artefakty EKG;

- b) elektroda podbródkowa – wpływają na nią mięśniowe artefakty sygnału EMG;
- c) elektrody uszne – w niewielkim stopniu wpływa na nie sygnał pochodzący z blisko położonych okolic skroniowych; punkty te są w praktyce wykorzystywane już od lat trzydziestych XX wieku.

Sygnał elektroencefalograficzny uzyskany poprzez wykorzystanie odprowadzenia dwubiegunowego jest reprezentacją różnicy potencjałów z pary elektrod, z których każda rejestruje czynność elektryczną mózgu. Ten typ odprowadzeń rozszerza liczbę kombinacji elektrod i umożliwia tworzenie różnych sekwencji połączeń, które są wybierane w zależności od potrzeb diagnostycznych. Ze względu na przebieg połączeń wyróżnia się dwa główne rodzaje: podłużne (od czoła do potylicy) i poprzeczne (z prawej do lewej strony).



Rysunek 6.19 Schemat rozmieszczenia elektrod w układzie 10-10. Źródło [41]

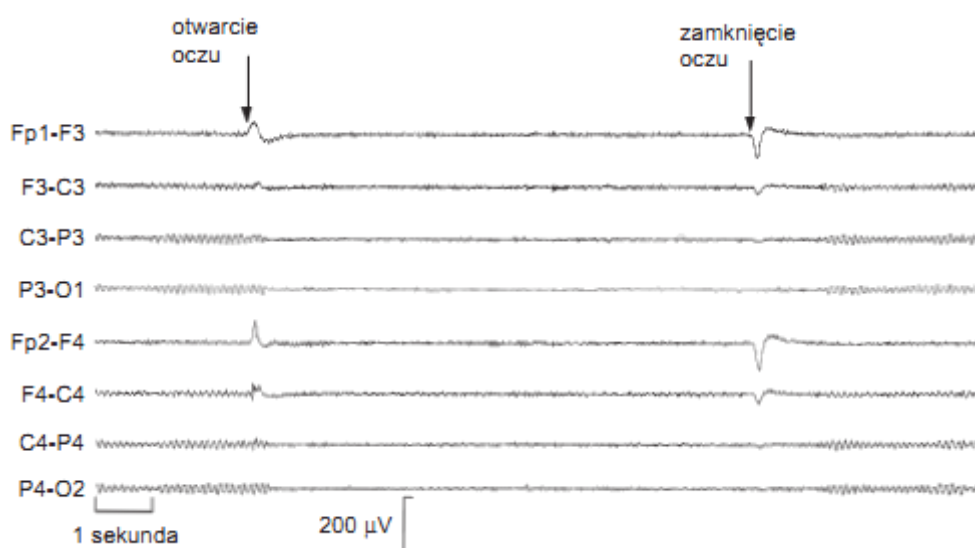
Bardzo ważnym etapem badania elektroencefalograficznego jest prawidłowe i staranne przeprowadzenie instalacji elektrod pomiarowych na powierzchni głowy pacjenta. Szczególnie istotne jest to w przypadku zastosowania pasywnych elektrod o dużej impedancji zastępczej [66]. Ogromne znaczenie ma prawidłowe przygotowanie elektrod i skóry poprzez oczyszczenie, a następnie nałożenie specjalnego żelu przewodzącego. Ważne jest również precyzyjne rozmieszczenie elektrod zgodnie z wybranym standardem. Aby ułatwić ten krok wykorzystuje się czasem czepek pomiarowy z wcześniej zainstalowanym zestawem elektrod. Komfort badania, jak

i pewność pomiaru może być znacząco podniesiona poprzez zastosowanie aktywnych elektrod, tzn. elektrod z wbudowanym wzmacniaczem sygnału. Wówczas możliwe jest pominięcie kroku z nakładaniem żelu przewodzącego.

6.2.4 Rytm i ich występowanie w EEG

Przebiegi generowane przez ludzki mózg mają charakter quasi-periodyczny. Zależą one od aktualnego stanu świadomości badanego pacjenta. Przebiegi te nazywane są rytmem i są identyfikowane na podstawie częstotliwości oraz umiejscowienia elektrod rejestrujących na powierzchni głowy. Odzwierciedlają one procesy nerwowe zachodzące w mózgu, gdy neurony kory przekazują impulsy nerwowe do głębiej położonych neuronów podkorowych.

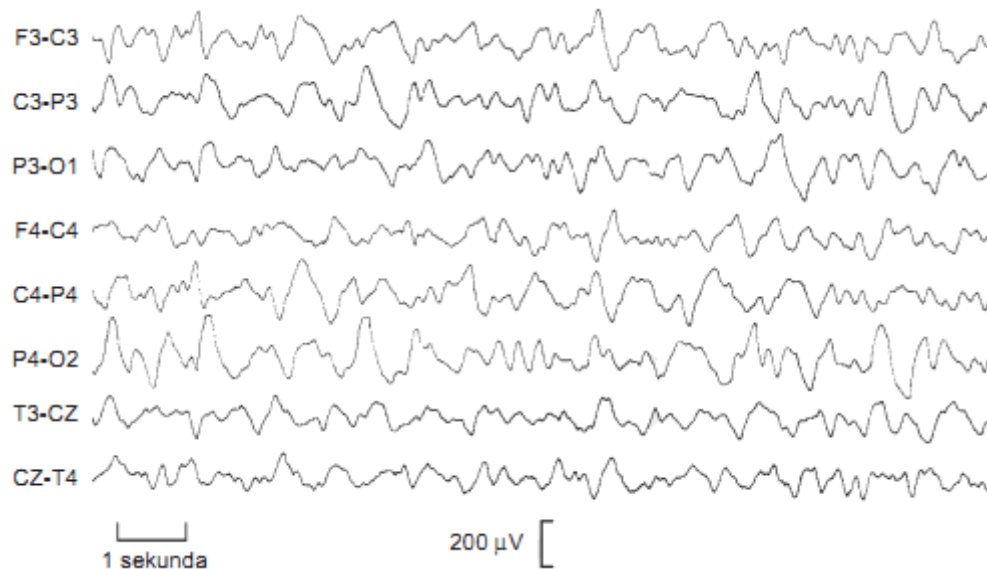
Rytm alfa (α). Występuje u osób dorosłych w stanie spoczynkowym przy zamkniętych oczach (charakterystyczny dla stanu relaksu). Zakres częstotliwości dla rytmu alfa to 8-13 Hz, a zakres amplitudy to 20-100 μV . Rytm ten ma najwyższą amplitudę w tylnej, potylicznej części mózgu (dla zdrowego człowieka). Podczas krótkotrwałego badania zmiana częstotliwości rytmu alfa nie przekracza zwykle $\pm 0,5$ Hz. Zauważono, że rytm alfa zanika pod wpływem zewnętrznych bodźców fizycznych lub wzmożonej koncentracji badanego. Blokowanie fal alfa w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne ma niestały charakter, tzn. kolejne bodźce blokują je coraz słabiej. Zachodzi tzw. zjawisko habituacji. Rytm alfa jest blokowany stale jedynie przez bodźce świetlne (otwarcie oczu – rys. 6.20). Zjawisko to nazywane jest reakcją zatrzymania. Badania pokazują, że stałe cechy morfologiczne fal alfa wykształcają się w wieku 20-22 lat i nie ulegają zmianom do późnej starości.



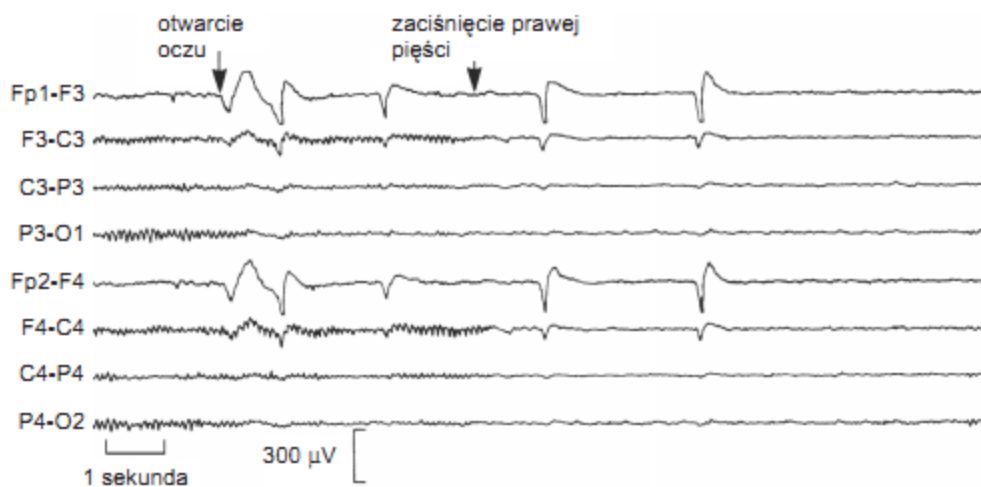
Rysunek 6.20 Elektroencefalograficzny zapis **rytmu alfa**. Oznaczenia kanałów odpowiadają parom elektrod montażu dwubiegunowego. Źródło [17]

Rytm beta (β). Fale beta mają częstotliwość z zakresu 14-30 Hz i niewielką amplitudę do 20 μ V. Podobnie jak rytm alfa, fale beta są charakterystyczne dla stanu relaksu. Rytm ten generowany jest głównie w przedniej i środkowej części mózgu. Ustalono, że tylko w wypadku defektów czaszki lub zaburzeń psychicznych możliwa jest rejestracja rytmu beta z potylicznej części mózgu. Fale te są blokowane przez ruch (aktywność kory ruchowej), nawet zamiar ruchu lub stymulację czuciową. Rytmu beta są generowane symetrycznie w obu półkulach mózgu.

Rytm theta (θ). To fale o częstotliwości 4-7,5 Hz i amplitudzie do 30 μ V (rys. 6.21). Rytm theta występuje u dzieci i zanika w procesie dojrzewania. Badania wykazały, że fale te mogą wystąpić u młodych ludzi jako efekt hiperwentylacji oraz u ludzi dorosłych podczas drzemki, w stanach hipnozy oraz marzeń. Występowanie rytmu theta w innych okolicznościach jest symptomem patologii.

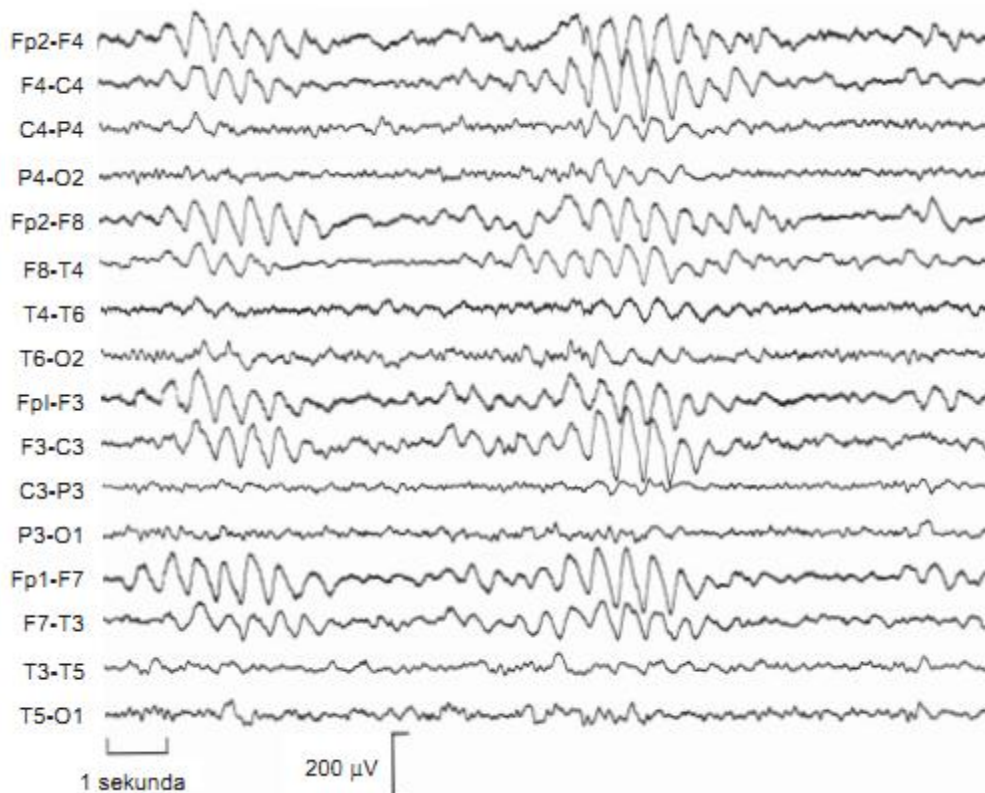


Rysunek 6.21 Elektroencefalograficzny zapis **rytmu theta**. Źródło [17]



Rysunek 6.22 Elektroencefalograficzny zapis **rytmu mi**. Źródło [17]

Rytm mi (μ). Rytm ten charakteryzuje się częstotliwością leżącą w zakresie rytmu alfa (7-11 Hz), ale ma zupełnie inne pochodzenie. Generowany jest w centralnej części mózgu. Jego charakterystyczną cechą jest kształt zębów piły (rys. 6.22). Analiza zapisów pochodzących z jednoczesnej rejestracji fal mi z obu półkul wykazała brak synchronizacji i asymetrię amplitudy z obu półkul. Zjawisko to uważa się za cechę osobniczą badanego. Rytm mi nie jest blokowany przez światło (np. otwarcie oczu), ale zanika po wykonaniu ruchu.



Rysunek 6.23 Elektroencefalograficzny zapis rytmu delta. Źródło [17]

Rytm delta (δ). Charakterystyczne dla tego rytmu są częstotliwości z zakresu 1-3 Hz oraz amplituda około 50 μ V. Rejestrowanie tych fal możliwe jest u niemowląt oraz u osób dorosłych w stanie głębokiego snu lub medytacji (rys. 6.23). Wystąpienie rytmu delta u osób w stanie czuwania jest uważane za objaw zmian patologicznych.

Rytm gamma (γ). Są to fale będące odzwierciedleniem dużej aktywności mózgu związanej z procesem myślenia oraz rozwiązywaniem problemów. Częstotliwość rytmu gamma wynosi ponad 30 Hz.

6.2.5 Artefakty w zapisach EEG

Rejestrowany przebieg aktywności elektrycznej mózgu w postaci zapisu elektroencefalograficznego, ze względu na niski poziom amplitudy sygnału rzędu μ V,

narażony jest na wystąpienie różnego rodzaju zakłóceń i zjawisk niepożądanych. Amplitudy zakłóceń przedostających się do kanału pomiarowego sięgają czas kilku mV.

Ze względu na pochodzenie artefakty można podzielić na:

- a) artefakty fizjologiczne – ich przyczyną jest funkcjonowanie, innych niż mózgowe, komórek organizmu, które wykazują aktywność elektryczną;
- b) artefakty techniczne – ich źródłem jest zastosowana metoda pomiarowa, niedoskonałości aparatury pomiarowej oraz niezwiązane z samym badaniem elektroencefalograficznym zakłócenia generowane w przestrzeni pomiarowej przez zewnętrzne urządzenia.

Do przyczyn artefaktów natury technicznej zaliczane są:

- a) nieprawidłowe umiejscowienie elektrod;
- b) niezapewnienie właściwego kontaktu elektrody ze skórą;
- c) uszkodzenia i niewłaściwa konserwacja aparatury pomiarowej;
- d) sieć energetyczna – występują w przypadku zasilania aparatury EEG z sieci (zakłócenia o częstotliwości 50/60 Hz);
- e) aparatura szpitalna (urządzenia MRI, CT);
- f) inne urządzenia znajdujące się w pobliżu, takie jak: windy, transformatory, lampy wyładowcze, telefony komórkowe, wykładziny o własnościach elektrostatycznych, komputery itp.

Aby wyeliminować zakłócenia pochodzenia technicznego pracownie elektroencefalograficzne są najczęściej pomieszczeniami ekranowanymi, a same aparaty EEG są zasilane bateryjnie.

Do źródeł zakłóceń fizjologicznych zaliczane są:

- a) skurcze mięśni – np.: m. szkieletowych, m. gałek ocznych (np.: oczopląs – mimowolne, rytmiczne oscylacje gałek ocznych), m. twarzy, m. żuchwy, m. karku i szyi;
- b) praca serca, pulsacja naczyń tętniczych (wywołują zmiany lokalnej przewodności ludzkiego ciała);
- c) pocenie się (zmiana kontaktu elektrody i skóry, co skutkuje pływaniem linii izoelektrycznej).

Artefakty pochodzenia fizjologicznego nie mogą zostać zupełnie wyeliminowane z zapisu EEG. Wpływ tego rodzaju zakłóceń jest minimalizowany już na poziomie opisu wyniku badania. Dokonywany jest on zazwyczaj przez osobę, która obserwowała przebieg badania.

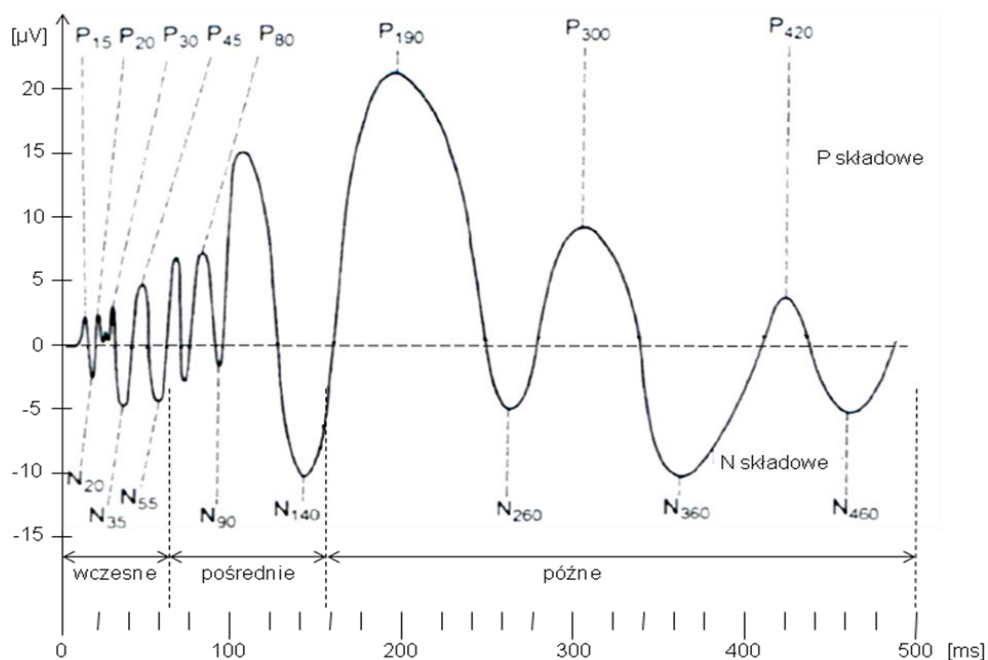
Wylimowanie artefaktów z zapisów EEG odbywa się poprzez usunięcie ich źródła lub kanału, którym przenikają do właściwego sygnału. W niektórych sytuacjach metody te nie przynoszą spodziewanych rezultatów (np. przypadkowe ruchy pacjenta, pocenie się związane ze stresem przy okazji badania). Wówczas wykorzystuje się komputerowe przetwarzanie i analizę zapisanych sygnałów elektroencefalograficznych. Polega to na przykład na zastosowaniu filtracji cyfrowej (blokowanie pasm częstotliwości charakterystycznych dla określonych zakłóceń).

6.3 Potencjały mózgowe

Mózg oprócz quasi-periodycznych rytmów generuje również inne sygnały, które są rozpoznawalne i wykorzystywane w diagnostyce medycznej. Można je podzielić na trzy zasadnicze grupy: potencjały związane z reakcją na zdarzenie, wolne potencjały korowe oraz potencjały wywołane.

6.3.1 Potencjały związane z reakcją na zdarzenie

Mózg człowieka przetwarzający zdarzenie (np. stymulacja słuchu) generuje potencjał czynnościowy, który jest charakterystyczny dla typu zaistniałego zdarzenia. Potencjały te określane są mianem ERP (ang. Event-Related Potential). Reprezentują one odpowiedź impulsową kory mózgowej na zdarzenie, które wymagało od człowieka reakcji lub przetwarzania poznawczego [51], np.: odbieranie informacji (percepcja), ich późniejsze różnicowanie i rozpoznawanie (porównanie danych otrzymanych z danymi już znajdującymi się w pamięci).



Rysunek 6.24 Rodzina potencjałów ERP. Składowe oznaczone są literą i okresem utajonego pobudzenia w milisekundach (P - dodatni potencjał elektryczny; N - ujemny potencjał elektryczny). Źródło [58]

Potencjały związane z reakcją na zdarzenie są rozróżniane ze względu na umiejscowienie elektrody pomiarowej na powierzchni głowy, rodzaj zdarzenia (bodziec świetlny, dźwiękowy, itp.), a także opóźnienie odpowiedzi (tzw. czas latencji). Ich odnalezienie możliwe jest poprzez uśrednienie segmentów rejestrowanego sygnału po zastosowaniu stymulacji. Po uśrednieniu większej liczby odpowiedzi można zaobserwować charakterystyczny układ załamek (rys. 6.24). Dzieli się je w zasadzie na trzy grupy, w tym wczesne i pośrednie występują do 150 ms po stymulacji i generowane są w pierwotnej korze czuciowej. Na ich właściwości największy wpływ ma rodzaj stymulacji. Późniejsze składowe są rejestrowane pomiędzy 150 i 500 ms i odzwierciedlają procesy, które zachodzą w mózgu [54, 60].

6.3.2 Wolne potencjały korowe

Wolnymi potencjałami korowymi (ang. Slow Cortical Potentials) nazywane są najpóźniejsze składowe ERP – jako czas ich występowania przyjmuje się od 0,5 do 10 sekund po stymulacji [20]. Dodatkowo potencjały SCP są charakterystyczne dla stanu spoczynku (występuje wówczas spadek pobudzenia neuronów korowych). Ujemne wartości potencjałów towarzyszą stanowi przygotowania psychicznego oraz koncentracji (silne pobudzenie neuronów korowych).

Austriacki psycholog i neurobiolog, Niels Birbaumer, w swoich trwających ponad 25 lat badaniach udowodnił, że ludzie mogą się nauczyć kontrolować amplitudę wolnych potencjałów korowych. Opanowanie tej aktywności mózgu może zostać na przykład użyte do sterowania w systemach BCI (ang. Brain Computer Interface) [21, 22].

6.3.3 Potencjały wywołane

Terminem potencjałów wywołanych (ang. Evoked Potentials) określane są sygnały odzwierciedlające reakcję mózgu na bodziec słuchowy, wzrokowy, węchowy lub czuciowy.

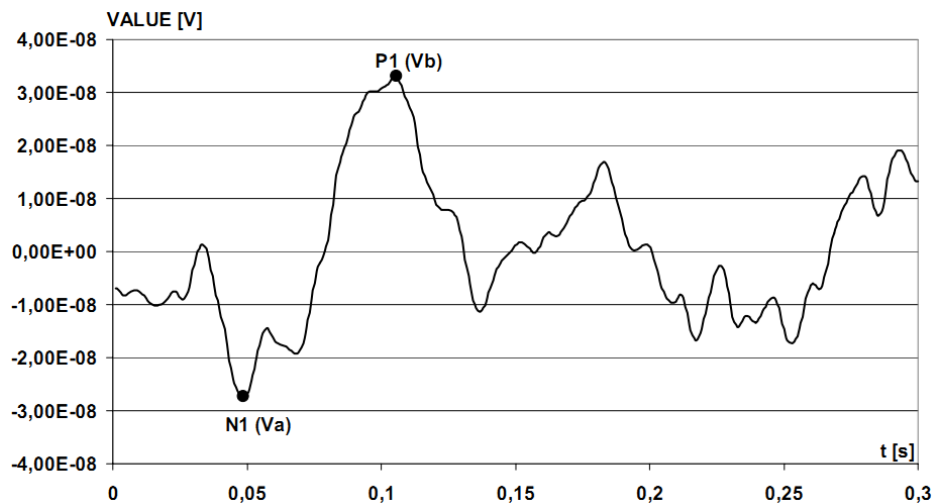
Tabela 6.4 Własności charakterystyczne amplitudowo-pasmowe potencjałów wywołanych. Źródło [17]

Lp.	Potencjały wywołane	Zakres amplitudy	Zakres częstotliwości	Czas trwania
1.	wzrokowe (VEP)	do 20 μV	0,05-250 Hz	25-300 ms
2.	słuchowe (BAEP)	1-10 μV	0,5 Hz-3 kHz	0,5-300 ms
3.	węchowe (OEP)	do 10 μV	0,2-50 Hz	50-500 ms
4.	somatosensoryczne (SEP)	do 8 μV	0,2-3 kHz	17-300 ms

W przeciwieństwie do potencjałów ERP, dla potencjałów wywołanych nie ma znaczenia przetwarzanie poznawcze ani reakcja mózgu związana z bodźcem. Tabela 6.4 prezentuje zakresy amplitudy i częstotliwości oraz czas trwania potencjałów wywołanych.

W zależności od rodzaju zastosowanego bodźca wyróżnia się cztery główne grupy potencjałów wywołanych:

- a) wzrokowe potencjały wywołane (ang. Visual Evoked Potentials, VEP) - są reprezentacją aktywności elektrycznej mózgu w odpowiedzi na zastosowanie bodźca wizualnego (rys. 6.25). W obrębie VEP wyróżnia się ponadto potencjały wytworzone w odpowiedzi na błyski światła (ang. Flash VEP) oraz na wzorce (ang. Pattern VEP). Wzrokowe potencjały wywołane są rejestrowane z powierzchni głowy nad korą wzrokową, czyli w okolicach potylicznych. Niezależnie od rodzaju zastosowanego bodźca akwizycja sygnału VEP przeprowadzana jest dla 30-400 stymulacji o częstotliwości bodźcowania 0,5-60 Hz [53].;



Rysunek 6.25 Przykładowy zapis VEP zarejestrowany dla zdrowego oka. Źródło [31]

- b) słuchowe potencjały wywołane (ang. Brainstem Auditory Evoked Potentials, BAEP) [26] – sygnały generowane przez kolejne elementy szlaku słuchowego w odpowiedzi na bodziec dźwiękowy. Elektrody pomiarowe umieszcza się na powierzchni czaszki, błony bębenkowej lub na powierzchni pnia mózgu. Ze względu na bardzo małą amplitudę potencjałów wywołanych słuchowo (około 1 μ V) pojedyncze odpowiedzi są niemożliwe do identyfikacji. W związku z tym stosuje się metodę wielokrotnego uśredniania wielu sygnałów (zazwyczaj 4000-8000 odpowiedzi na bodziec). Do stymulacji bodźcem dźwiękowym wykorzystuje się słuchawki o odpowiednio skalibrowanym skoku membrany (istnieje ścisła zależność pomiędzy amplitudą napięcia pobudzającego i przyrostem ciśnienia akustycznego). Bodźcem stymulującym jest zwykle prostokątny skok napięcia

trwający 100 μ s i stosownie dobranej amplitudzie (równoważnej z natężeniem dźwięku). Audiometria umożliwia obiektywną ocenę progu słyszalności, gdy nie jest możliwa świadoma i bezpośrednia współpraca z badaną osobą.;

- c) somatosensoryczne (czuciowe) potencjały wywołane (ang. Somatosensory Evoked Potentials, SEP) – sygnały reprezentujące aktywność mózgu w odpowiedzi na bodźce np.: dotykowe, termiczne, drażnienie prądem itp. [25];
- d) węchowe potencjały wywołane (ang. Olfactory Evoked Potentials) [37].

Dotychczas najlepiej zbadane i jednocześnie najczęściej wykorzystywane w diagnostyce klinicznej różnych schorzeń i patologii (w szczególności w obszarach neurologii i neurochirurgii), wydają się być wzrokowe oraz słuchowe potencjały wywołane.

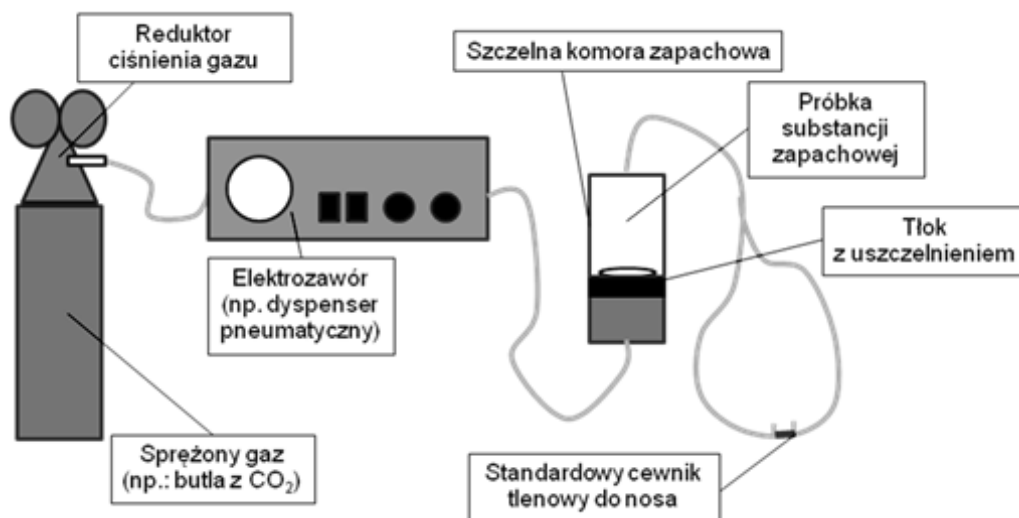
7 Metoda detekcji i analizy zaburzeń w węchowych potencjałach wywołanych

W rozdziale tym przedstawiono poszczególne etapy realizacji prototypu systemu do detekcji i analizy węchowych potencjałów wywołanych. W pierwszej kolejności opisano kompleksowy system dozownika substancji zapachowych i rejestratora węchowych potencjałów wywołanych. Następnie na podstawie przeprowadzonych wstępnych badań określono właściwą procedurę przeprowadzenia badania. Rozdział ten zawiera również opis grupy badanej oraz przykładowe wyniki wraz z ich omówieniem.

7.1 System elektronicznie sterowanego zadawania próbek zapachowych

Jak pokazano w rozdziale piątym dotyczącym m.in. obiektywnych metod badania zmysłu powonienia, dotychczas wykorzystywano ręczną stymulację zapachową (rys. 8.13). W związku z powyższym, jednym z pierwszych etapów niniejszych badań było opracowanie elektronicznie sterowanego dozownika substancji zapachowych.

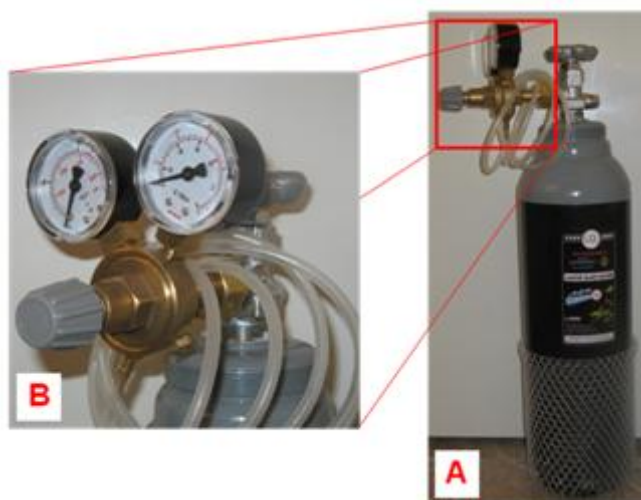
Zaproponowano rozwiązanie, którego zasada działania oparta jest o sprężony gaz i elektrozawór. Schemat ogólny prototypowego dozownika substancji zapachowych przedstawiony jest na rys. 7.26.



Rysunek 7.26 Dozownik substancji zapachowych – schemat poglądowy. Źródło [opracowanie własne]

Ze względu na fakt, że badanie musi odbywać się we względnej ciszy, aby nie wprowadzać zakłóceń w rejestrowanym sygnale węchowych potencjałów wywołanych, jako źródła sprężonego gazu nie można wykorzystać popularnych i łatwo dostępnych sprężarek. W związku z powyższym zdecydowano się wykorzystać butlę akwarystyczną z dwutlenkiem węgla (Pure CO₂ Energy, 250 bar, 3,3 kg (5 l), nr seryjny: UI 00137, legalizacja: EN 1964-1, D: 01.2013 - 12.2022) z zainstalowanym reduktorem ciśnienia gazu (RB_ARG/CO₂ MINI 2 Manometry) o znamionowym ciśnieniu wlotowym 200

barów, zakresie ciśnień wylotowych 0,5 - 10 barów oraz znamionowej przepustowości 20 l/min – rys. 7.27.



Rysunek 7.27 Źródło sprężonego gazu: A - Butla akwarystyczna z dwutlenkiem węgla "Pure CO₂ Energy" 250 bar, 3,3 kg (5l); B - reduktor ciśnienia gazu ARG/CO₂-2M. Źródło [opracowanie własne]

Za wyborem takiego rozwiązania przemawia również fakt, że w szpitalach, gdzie docelowo miałyby znaleźć zastosowanie opracowane w ramach niniejszych badań urządzenie, dostępne są instalacje ze sprężonym tlenem lub rzadziej powietrzem. Jeżeli jednak okazałoby się, że brak jest takowej instalacji – zastosowanie butli z gazami technicznymi lub dwutlenkiem węgla nie wpłynie znacząco na podniesienie kosztu jednostkowego badania.

Tabela 7.5 Dane techniczne dyspensera pneumatycznego Reeco WP-1900. Źródło [71]

Lp.	Nazwa parametru	Wartość
1.	Programowalna regulacja czasu dozowania	▪ 0,01 – 1 s ▪ 0,1 – 10 s ▪ 0,2 – 20 s ▪ 0,3 – 30 s
2.	Powtarzalność dozowania	± 5 %
3.	Wejściowe ciśnienie gazu	2,5 – 7 bar
4.	Wyjściowe ciśnienie gazu	0,1 – 5,5 bar
5.	Wymiary	235 mm x 225 mm x 63 mm
6.	Waga	2,2 kg
7.	Napięcie obwodów wewnętrznych	24 V _{DC}
8.	Zasilanie	120/240 V _{AC} , 50/60 Hz

Aby uzyskać wystarczającą precyzję zadawanych próbek zapachowych, a jednocześnie zachować możliwość regulacji ich objętości postanowiono zaadaptować do tych celów dostępny komercyjnie dyspenser pneumatyczny (Reeco WP-1900, nr seryjny: 0213N105 – rys. 7.28). Podane przez producenta dane techniczne przedstawiono w tabeli 7.5. Jest to automatyczny dyspenser z kontrolą oraz regulacją czasu dozowania. Umożliwia to dowolny dobór parametrów pracy urządzenia (ciśnienie wejściowe gazu, czas dozowania oraz ciśnienie wyjściowe gazu), tak aby w efekcie końcowym osiągnąć oczekiwaną objętość dozowanej substancji zapachowej. Niedogodnością tego rozwiązania jest konieczność kalibracji urządzenia przed każdym badaniem, a także niemożliwe na tym etapie badań bardzo dokładne określenie objętości dozowanych próbek. Kalibracja polega bowiem na przeprowadzeniu przed badaniem pustych prób i odczycie objętości dozowanych próbek z podziałki umieszczonej na komorze zapachowej. Seria wstępnych testów wykazała, że aby osiągnąć jednorazową dawkę o objętości 10 ml podaną w czasie 0,1 s, należy ustawić następujące parametry dyspensera:

- a) ciśnienie wejściowe gazu – 5 bar;
- b) ciśnienie wyjściowe gazu – 1,5 bar;
- c) tryb pracy – automatyczny;
- d) czas dozowania – 0,1 s.

Próbka zapachowa podawana jest do jamy nosowej pacjenta poprzez standardowy cewnik do nosa (wykorzystywany np. do podawania tlenu) po naciśnięciu przycisku uruchamiającego zawór elektromagnetyczny wbudowany w dyspenser.

Na potrzeby prowadzonych badań, rolę komory substancji zapachowych spełnia standardowa strzykawka medyczna o pojemności 100 ml z podziałką na pojemniku oraz gumowym tłokiem, który zapewnia wymagany poziom szczelności. Przy przyjętej objętości jednorazowej dawki substancji zapachowej 10 ml, zastosowana komora daje możliwość podania bodźca w serii 8-10 razy. Następnie należy przywrócić ustawienia tłoka do pozycji początkowej.



Rysunek 7.28 Dyspenser pneumatyczny WP-1900. Źródło [opracowanie własne]

Celem zapewnienia powtarzalności i podniesienia wiarygodności przeprowadzanych eksperymentów postanowiono ponadto zunifikować substancje zapachowe wykorzystywane w badaniach. Do tego celu zakupiono olejki eteryczne oraz koncentraty kompozycji zapachowych wyprodukowane przez polską firmę BAMER (87-800 Włocławek, ul. Figowa 6, www.bamer.pl). W tabeli 7.6 przedstawiono charakterystykę wybranych do eksperymentów substancji zapachowych.

Tabela 7.6 Najważniejsze własności wybranych substancji zapachowych wykorzystanych w eksperymentach. Źródło [opracowanie własne]

Lp.	Nazwa	Rodzaj	Aktywuje
1.	Olejek Miętowy	olejek eteryczny	Nerw węchowy i nerw trójdzielny
2.	Olejek Cytrynowy	olejek eteryczny	Nerw węchowy i nerw trójdzielny
3.	Kawa	koncentrat kompozycji zapachowej	Nerw węchowy
4.	Olejek Anyżowy	olejek eteryczny	Nerw węchowy

Powyższe substancje są umieszczone w szczelnych, szklanych flakonach o pojemności 7 ml każda (rys. 7.29). Flakony w kolorze ciemnobrązowym niwelują wpływ światła na zawarte w nich olejki eteryczne oraz koncentraty kompozycji zapachowych (kawa). Zgodnie z zaleceniami producenta należy je przechowywać w suchym i chłodnym miejscu, bez dostępu światła.



Rysunek 7.29 Flakony z substancjami zapachowymi wykorzystanymi w badaniach: olejek anyżowy, kawa, olejek miętowy i olejek cytrynowy. Źródło [opracowanie własne]

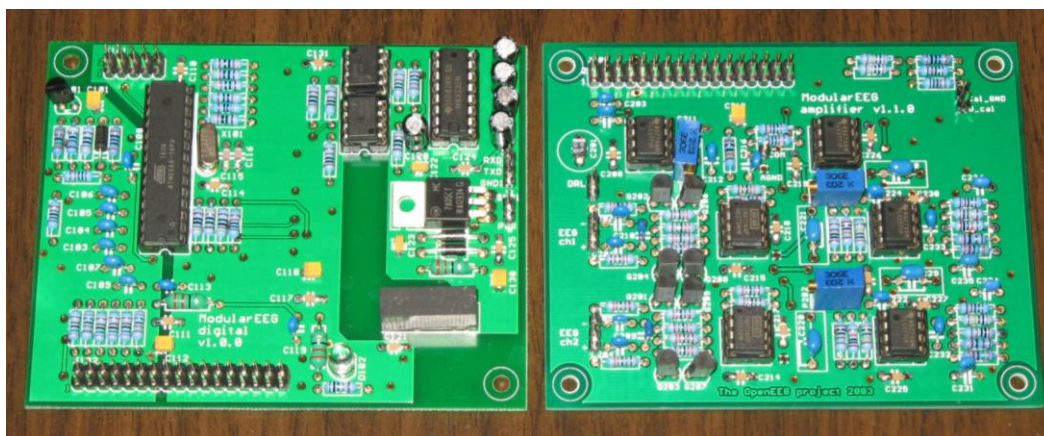
Zarówno olejki eteryczne (pochodzenia naturalnego), jak i kompozycje zapachowe wyprodukowane przez firmę BAMER są zgodne z zaleceniami Międzynarodowego Stowarzyszenia d/s Substancji Zapachowych (ang. International Fragrance Association, IFRA), a także posiadają atest PZH (Państwowy Zakład Higieny). Ponadto olejki eteryczne są zarejestrowane w Centralnym Rejestrze Kosmetyków. W związku z powyższym zastosowanie wskazanych substancji zapachowych, jako bodźców wywołujących węchowe

potencjały wywołane, jest z całą pewnością bezpieczne. Z badanych grup należy jedynie wyłączyć kobiety w ciąży, a także dzieci do lat 3.

Do prowadzenia eksperymentów przyjęto ściśle określony sposób przygotowania próbek substancji zapachowych. Każda próbka składa się z dwóch elementów. Podstawą (elementem bazowym) jest bawełniany płatek kosmetyczny (np. płatki kosmetyczne „Cleanic” marki Harper Hygienics – 100% bawełny). Płatek jest nasączany właściwym olejkiem eterycznym lub kompozycją zapachową (3-4 krople). Tak przygotowaną próbkę umieszcza się w komorze substancji zapachowej (rys. 7.26). Ze względu na zachodzące zjawisko wietrzenia, próbki są traktowane jako jednorazowe. Próbkę substancji zapachowych są transportowane bezpośrednio do nosa pacjenta przez standardowe cewniki do podawania tlenu. Są one wykonane z elastycznego materiału PVC (polichlorek winylu), odpornego na załamania. Cewniki te są jałowe i przeznaczone do jednorazowego użytku (każdy pacjent otrzymuje swój własny cewnik).

7.2 Rejestrator węchowych potencjałów wywołanych

Do budowy prototypu systemu rejestrującego węchowe potencjały wywołane zdecydowano się wykorzystać podzespoły węgierskiej firmy Olimex Ltd. Jako, że badanie węchowych potencjałów wywołanych jest pochodną badania elektroencefalograficznego zakupiono odpowiednie moduły zaprojektowane w ramach projektu ModularEEG. Skompletowany zestaw składa się z modułu cyfrowego (kompletny schemat elektryczny zamieszczono w załączniku A) oraz z trzech modułów analogowych (kompletny schemat elektryczny zamieszczono w załączniku B) – rys. 7.30.

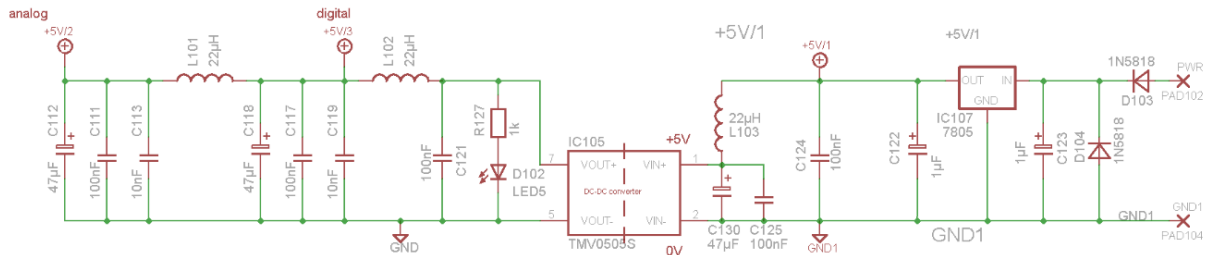


Rysunek 7.30 ModularEEG - układ cyfrowy i analogowy. Źródło [opracowanie własne]

Moduł cyfrowy ModularEEG można podzielić na trzy główne bloki:

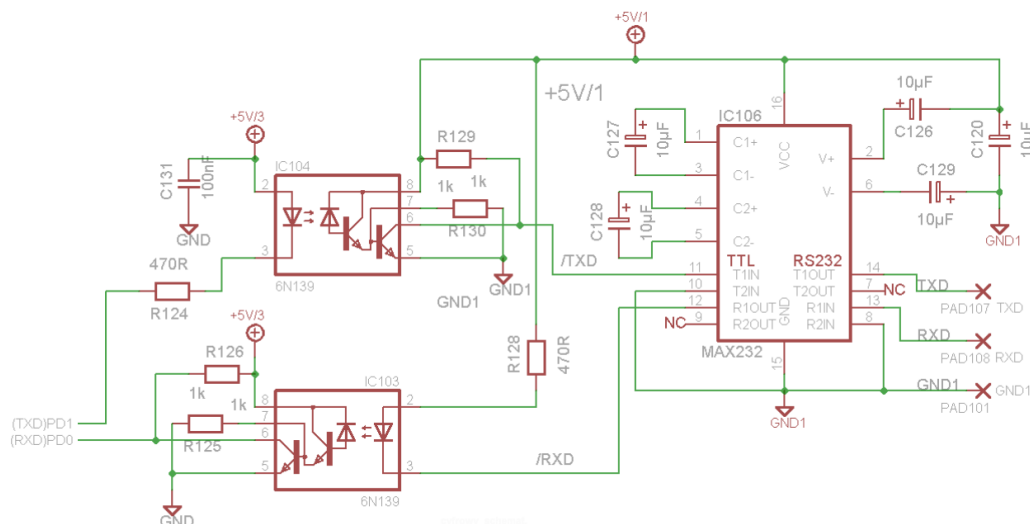
- a) blok zasilania;
- b) blok interfejsu szeregowego RS232;
- c) blok mikrokontrolera.

Istnieje kilka sposobów zasilania rejestratora węchowych potencjałów wywołanych. Zaleca się zastosowanie baterii 9V lub 12V. Możliwe jest też zastosowanie napięcia 5V. Do wstępnych testów wybrano stabilizowany zasilacz 9V. Schemat elektryczny bloku zasilania widoczny jest na rys. 7.31. Dioda D103 zabezpiecza układ przed odwrotną polaryzacją napięcia zasilającego. Kolejne elementy to standardowy regulator napięcia z serii 7805 oraz kondensatory 1 μF spełniające rolę magazynów ładunku.



Rysunek 7.31 Schemat elektryczny bloku zasilania ModularEEG. Źródło [69]

Napięcie wyjściowe regulatora 7805 zasilą dwie części obwodu: interfejs szeregowy RS232 (opisany poniżej) oraz konwerter napięć DC/DC, który jest łącznikiem pomiędzy zewnętrznym zasilaniem układu, a pozostałą częścią urządzenia. Dzięki temu chroni użytkownika przed możliwymi przepięciami. Za konwerterem znajdują się dwa filtry zbudowane z cewek oraz zestawu trzech kondensatorów (L102, C119, C117, C118 oraz L101, C113, C111, C112). Celem tych filtrów jest zmniejszenie szumu powodowanego przez przełączanie konwertera DC/DC. Zasilanie części cyfrowej filtrowane jest tylko raz, natomiast zasilanie części analogowej filtrowane jest dwa razy.

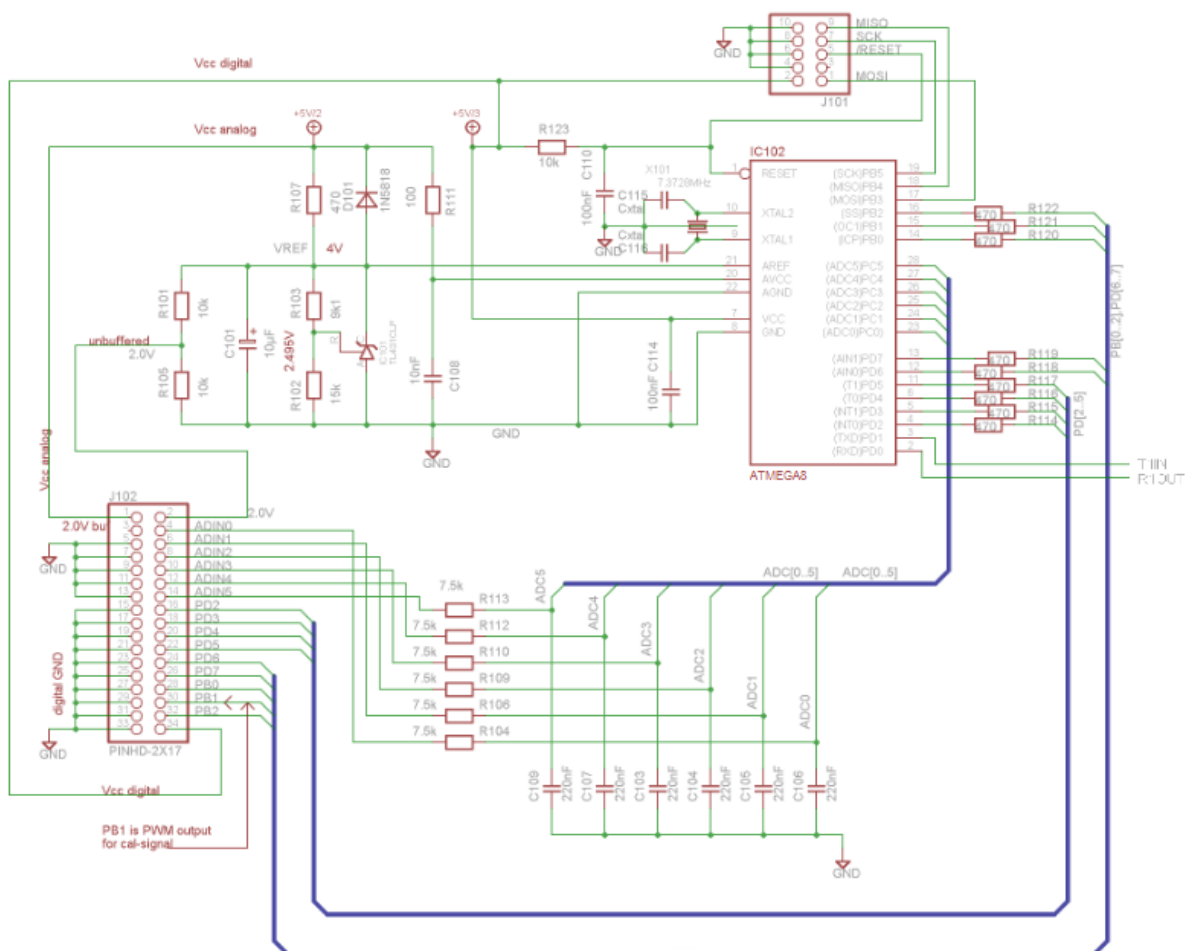


Rysunek 7.32 Schemat elektryczny bloku interfejsu szeregowego RS232. Źródło [69]

Interfejs szeregowy RS232 (rys. 7.32) wykorzystuje standardowy układ MAX232. Zastosowane są również dwa szybkie transoptory 6N139 z wyjściem w układzie Darlingtona, których zadaniem jest odizolowanie układu MAX232 od pozostałej części

Podstawą cyfrowego modułu jest mikrokontroler ATmega8 wyprodukowany przez firmę Atmel. Jest to 8-bitowy mikrokontroler oparty na architekturze typu RISC (*Reduced Instruction Set Computer*). Został on wybrany ze względu na:

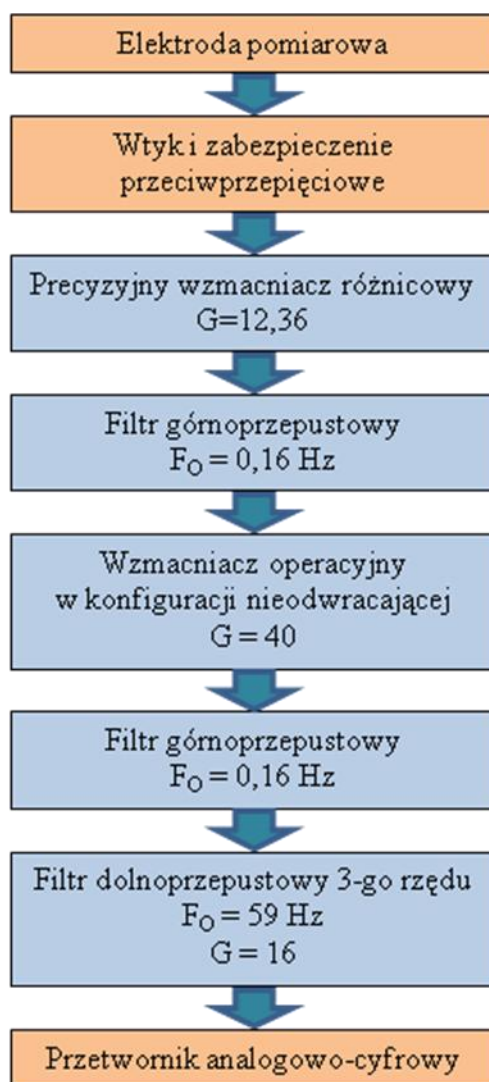
- a) wbudowany 6-kanałowy 8-bitowy przetwornik analogowo-cyfrowy, umożliwiający pomiar 6 sygnałów EEG pochodzących z trzech modułów analogowych;
- b) wyjście sygnału PWM, wykorzystany do wygenerowania sygnału prostokątnego o częstotliwości 14 Hz. Sygnał ten jest doprowadzony do modułów analogowych i po obniżeniu amplitudy do 250 μV przystosowany jest do testowania i kalibracji wzmacniaczy sygnału EEG;
- c) wbudowany port szeregowy RS232 pracujący w trybie duplex (ang. full-duplex – informacje przesyłane w dwóch kierunkach jednocześnie);
- d) większość instrukcji wykonywanych jest w czasie jednego cyklu zegara.



Rysunek 7.33 Blok mikrokontrolera modułu cyfrowego ModularEEG. Źródło [69]

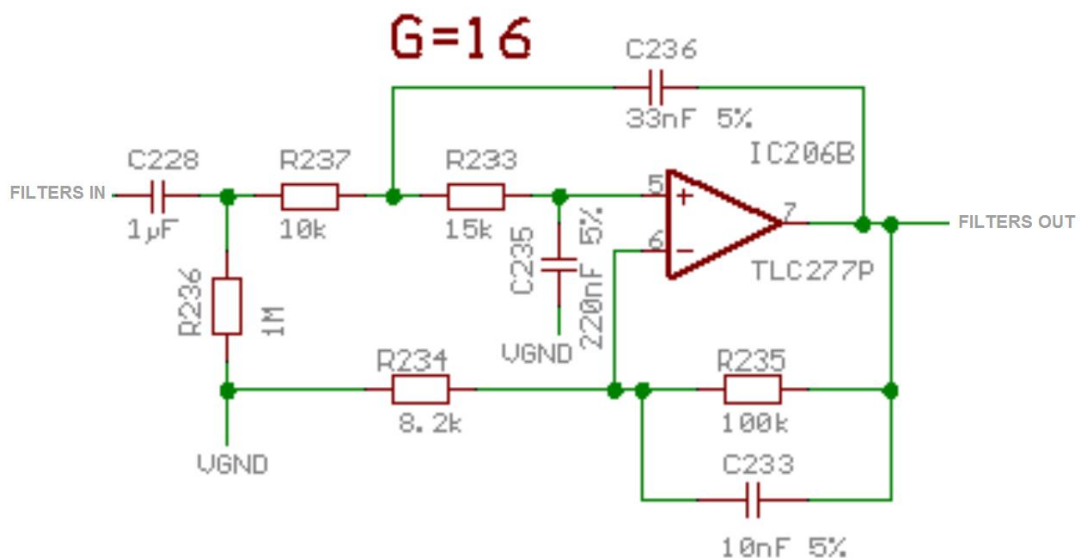
Elementy dyskretne (IC101, R102, R103, D101, R107) widoczne na schemacie elektrycznym (rys. 7.33) po lewej stronie mikrokontrolera są przeznaczone do ustawienia napięcia odniesienia o wartości 4,0 V dla przetwornika analogowo-cyfrowego. Kondensator C101 o pojemności 10 μF stanowi magazyn ładunku, natomiast rezystory R105 oraz R101 dzielą napięcie 4,0 V, tworząc niebuforowane napięcie odniesienia 2,0 V, które jest wykorzystywane w modułach analogowych. Rezystor R111 oraz kondensator C108 zapewniają dodatkową filtrację wysokich częstotliwości dla analogowego wejścia zasilania mikrokontrolera. Złącze J102 umożliwia połączenie modułu cyfrowego z modułami analogowymi.

Każdy z modułów analogowych umożliwia podpięcie dwóch kanałów (cztery odprowadzenia), co oznacza, że łącznie można pobierać sygnał z sześciu kanałów (dwanaście odprowadzeń) oraz jednej elektrody odniesienia.



Rysunek 7.34 Schemat blokowy toru sygnałowego na module analogowym ModularEEG. Źródło [opracowanie własne]

Na schemacie blokowym (rys. 7.34) na niebiesko przedstawiono kolejne stopnie toru sygnałowego modułu analogowego ModularEEG. Rolę wzmacniacza pierwszego stopnia w każdym kanale spełnia układ INA114P, który mierzy różnicę potencjałów między dwoma miejscami na skórze głowy – pary elektrod (na schemacie elektrycznym z załącznika B elementy IC202 oraz IC2023). Wzmocnienie tego stopnia dobierane jest poprzez dobór rezystorów odpowiednio R214 i R215 dla pierwszego kanału oraz R216 i 217 dla kanału drugiego. Przy zastosowanych rezystorach 2,2 k Ω wzmocnienie tego stopnia wyniosła $G = 12,2$. Jego zadaniem jest wzmocnienie sygnału, a także obniżenie impedancji, co sprawia, że rejestrator jest mniej czuły na zakłócenia. Następnym elementem w torze sygnałowym jest standardowy filtr górnoprzepustowy RC o częstotliwości granicznej $F_0=0,16$ Hz. Po tym filtrze znajduje się wzmacniacz operacyjny (TLC277P) w konfiguracji nieodwracającej o wzmocnieniu $G=40$, a następnie powtórzony jest filtr górnoprzepustowy.

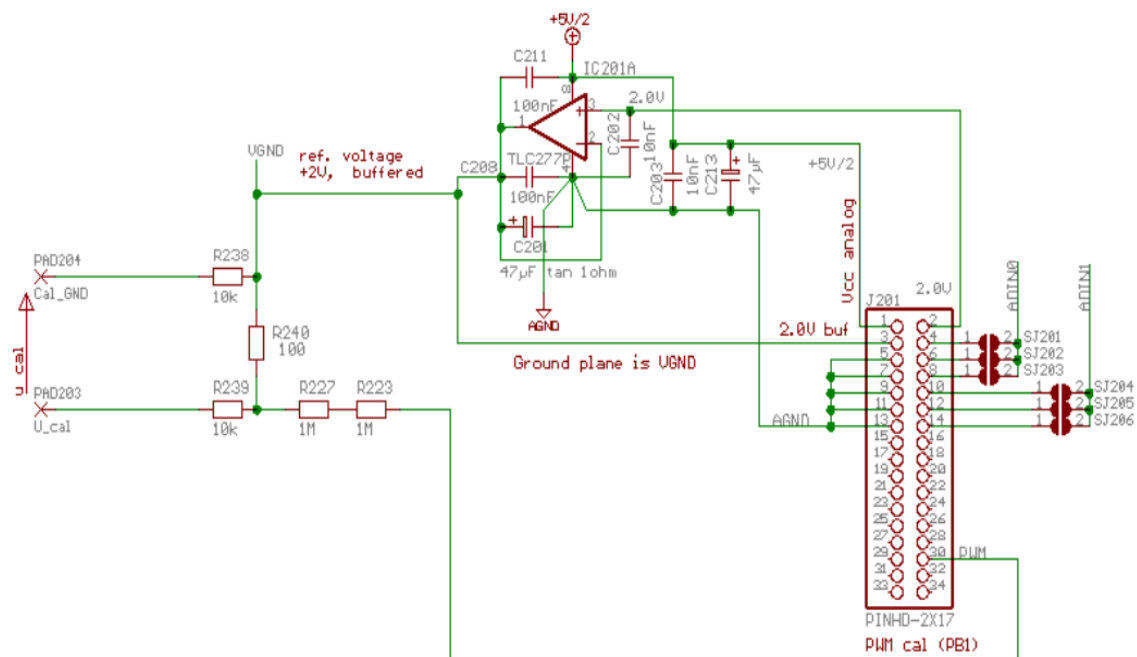


Rysunek 7.35 Filtr 3-go rzędu zaimplementowany w torze sygnału analogowego ModularEEG. Źródło [68]

Na końcu toru sygnałowego jest antyaliasingowy filtr dolnoprzepustowy 3 rzędu o częstotliwości granicznej $F_0=59$ Hz i wzmocnieniu $G=16$ (rys. 7.35). Jest to zmodyfikowana konstrukcja, będąca połączeniem filtrów Butterwortha i Bessela. Charakterystyka amplitudowa w paśmie przepustowym jest bardziej płaska niż w przypadku filtru Butterwortha, ale nie całkowicie płaska, jak w przypadku filtru Bessela. Pomiędzy obszarem przejściowym, a przepustowym „kolano” jest bardziej zaokrąglone niż dla filtru Butterwortha i jednocześnie ostrzejsze niż w przypadku filtru Bessela. Należy przy tym zauważyć, że tylko dwa bieguny filtra są umieszczone na płycie modułu analogowego. Trzeci biegun znajduje się na module cyfrowym i składa się z zestawu

rezystorów $7,5\text{ k}\Omega$ i kondensatorów 220 nF . Są one umieszczone dość blisko mikrokontrolera w celu zmniejszenia zakłóceń, które mogą być zbierane w taśmie łączącej moduły analogowe z modułem cyfrowym. Całkowite wzmocnienie toru sygnałowego wynosi 7812,5.

W module analogowym znajduje się również fragment obwodu przygotowujący brakujący poziom napięcia zasilającego tor analogowy sygnału (rys. 7.36). Wynika to z faktu, że wzmacniacze operacyjne TLC227P na płycie analogowej potrzebują podwójnego zasilania. Aby zapewnić takie warunki pracy tworzony jest poziom 2,0 V, nazywany „sztuczną masą” VGND (tzw. zasilanie niesymetryczne). Buforowane napięcie VGND jest napięciem wyjściowym układu IC201A. W takiej konfiguracji masa GND z modułu cyfrowego, w module analogowym jest przekształcona na masę AGND, natomiast „sztuczna masa” VGND spełnia rolę wirtualnego uziemienia dla wzmacniaczy operacyjnych.



Rysunek 7.36 Obwód ustawiający napięcie VGND na poziomie 2,0 V. Źródło [68]

Autor zaprojektował i wykonał w Katedrze Mikroelektroniki i Technik Informatycznych płytę bazową dla wyżej wymienionych modułów. Na płycie bazowej umieszczono również konwerter portu szeregowego RS-232 na port USB. Port ten wymagany jest do komunikacji urządzenia z komputerem PC (lub laptopem). Dla wszystkich elektrod zaprojektowano i wykonano również obwody scalone zawierające wtyki i układy zabezpieczeń.

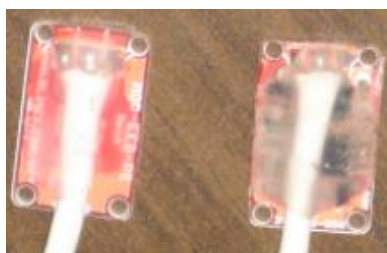


Rysunek 7.37 Widok prototypu systemu rejestracji węchowych potencjałów wywołanych (bez obudowy przedniej). Źródło [opracowanie własne]

Amplituda sygnałów rejestrowanych przez system jest rzędu kilkunastu lub kilkudziesięciu μV . W związku z tym, aby zabezpieczyć układ przed zakłóceniami elektromagnetycznymi pochodzącymi ze środowiska zewnętrznego, całość urządzenia zamontowano wewnątrz metalowej obudowy (rys. 7.37). Dane techniczne skonstruowanego prototypu (opartego o moduły ModularEEG) zebrano w tabeli 7.7. Dodatkowo zastosowano wewnętrzny ekran rozdzielający część analogową od części cyfrowej.

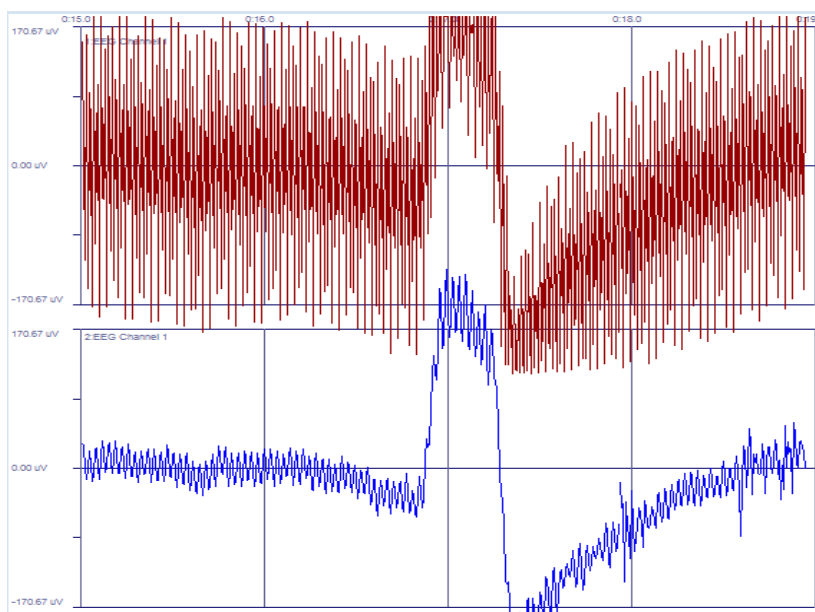
Tabela 7.7 Specyfikacja ogólna ModularEEG. Źródło [opracowanie własne na podstawie specyfikacji producenta]

Lp.	Nazwa parametru	Wartość
1.	Liczba kanałów	2 - 6
2.	Rozdzielczość przetwornika analogowo-cyfrowego	8 bitów
3.	Rozdzielczość napięcia wejściowego	0.5 μV
4.	Skala napięcia wejściowego	$\pm 256 \mu\text{V}$
5.	Szum szerokopasmowy (biały)	$\sim 1 \mu\text{V}_{\text{p-p}}$
6.	Prąd zasilania (5V lub 9 - 12V)	70 mA (2 kanały)
7.	Napięcie izolacji	2500V (1 min)
8.	Ciągłe napięcie izolacji	480V



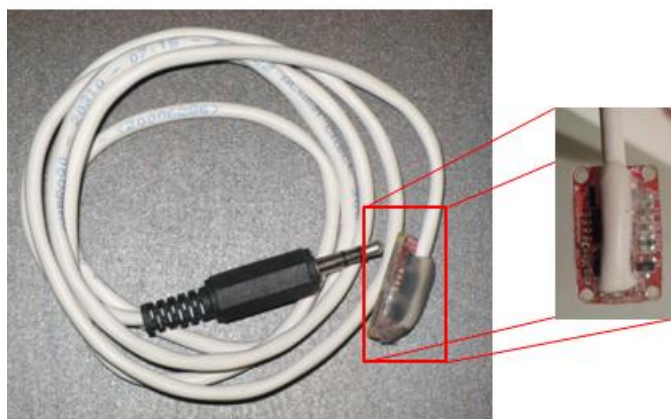
Rysunek 7.38 Elektrody – pasywna (lewa) i aktywna (prawa). Źródło [opracowanie własne]

Jednym z etapów realizacji projektu było porównanie elektrod pasywnych i aktywnych [6]. W tym celu wykonano serię pomiarów z wykorzystaniem dwóch zestawów elektrod różnych typów (rys. 7.38). W pierwszej kolejności zastosowano elektrody pasywne EEG-PE. Przykładowe przebiegi przedstawiono na rys. 7.39. Oryginalny sygnał jest reprezentowany przez czerwony przebieg. Niska jakość oraz wysoki poziom szumów związany jest z wysoką impedancją elektrody związaną ze słabym kontaktem na styku skóra-elektroda.

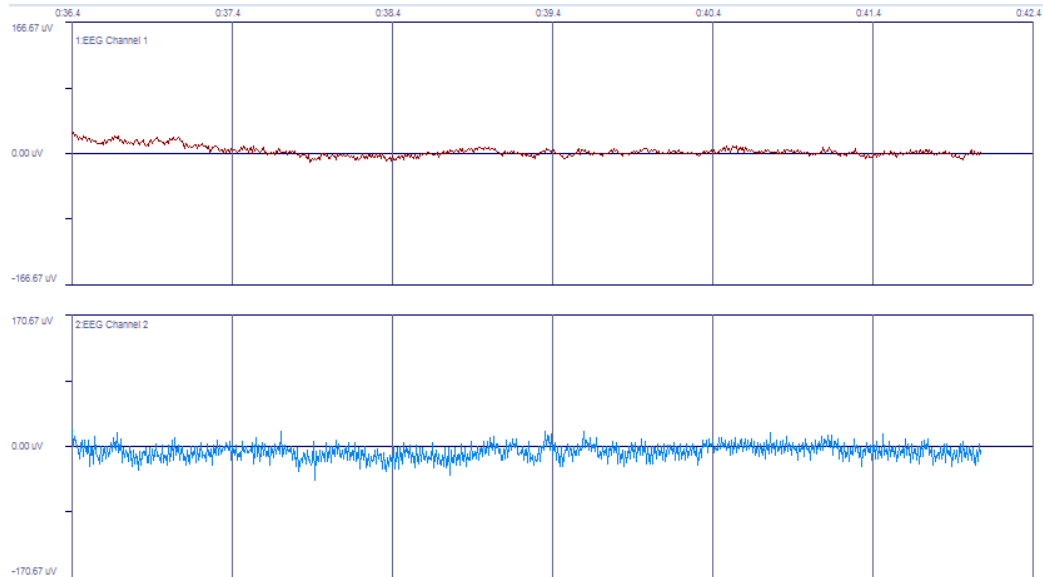


Rysunek 7.39 Sygnał EEG zarejestrowany przy użyciu elektrod pasywnych EEG-PE - spojrzenie w prawo oraz spojrzenie do przodu. Źródło [opracowanie własne]

Rozwiązaniem tego problemu jest zastosowanie żelu przewodzącego, nanoszonego na skórę pacjenta. Dodatkowo na jakość sygnału ma wpływ ekranowanie przewodów. Nawet zastosowanie cyfrowych filtrów Butterwortha pasmowo przepustowych drugiego rzędu o paśmie od 0,2 Hz do 40 Hz nie zapewniło zadowalających wyników – niebieski przebieg na rys. 7.39.

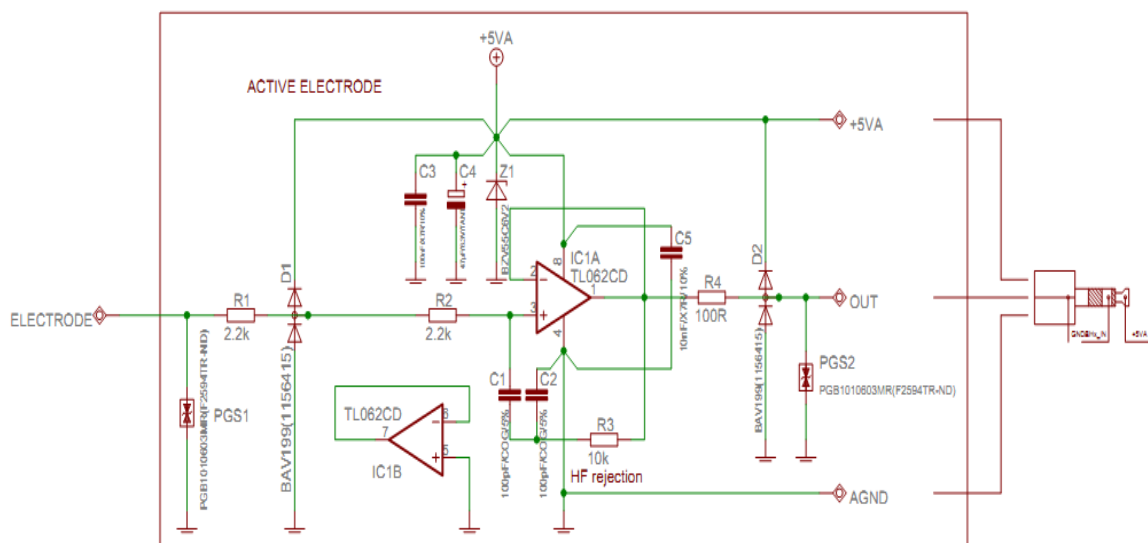


Rysunek 7.40 Elektroda aktywna EEG-AE firmy Olimex. Źródło [opracowanie własne]



Rysunek 7.41 Sygnał EEG zarejestrowany przy użyciu elektrod aktywnych EEG-AE - dwa różne kanały.
Źródło [opracowanie własne]

W drugim kroku wykonano pomiary z wykorzystaniem elektrod aktywnych EEG-AE (rys. 7.41). Elektroda aktywna razem z ekranowanym przewodem oraz wtykiem przedstawiona jest na rys. 7.40. Są to elektrody, które mają wbudowany przedwzmacniacz (rys. 7.42), co sprawia, że mierzony sygnał jest wzmacniany w miejscu mocowania elektrody [28]. Impedancja wyjściowa elektrod aktywnych jest bardzo niska, co znacząco redukuje wpływ artefaktów generowanych na styku skóra-elektroda. Zastosowanie aktywnych elektrod nie wymaga stosowania żelu przewodzącego, a zatem ułatwia montaż elektrod na skórze głowy pacjenta i upraszcza proces przygotowania pacjenta do badania.



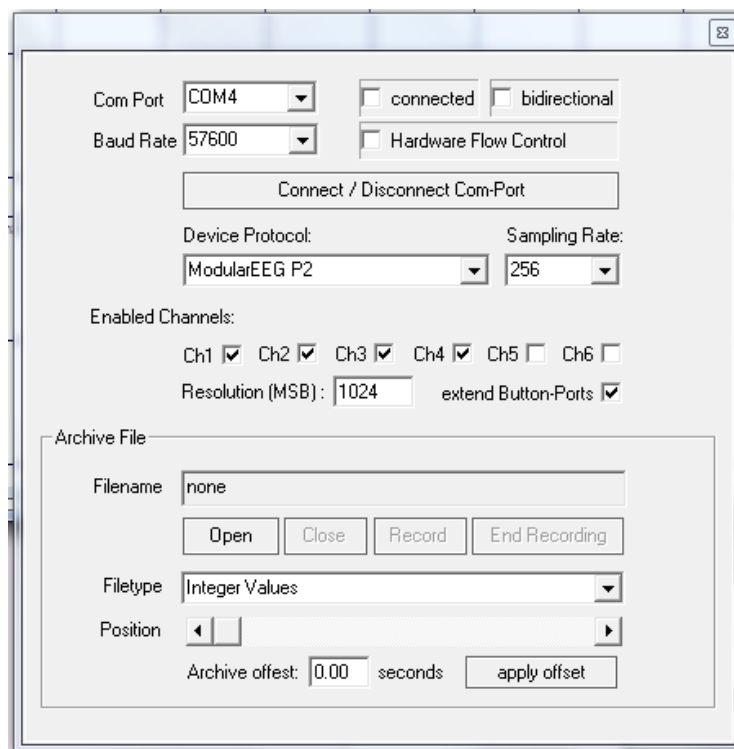
Rysunek 7.42 Schemat elektryczny elektrody aktywnej EEG-AE. Źródło [70]

Poprzez port szeregowy dane z rejestratora węchowych potencjałów wywołanych są odczytywane i zapisywane na komputerze PC. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu oprogramowania BrainBay – OpenSource BioSignal Software (Version – 1.8). Oprogramowanie to jest w pełni darmowe i posiada wiele funkcji, które okazały się pomocne przy realizacji niniejszej pracy doktorskiej.

Przykładowe funkcje zaimplementowane w programie BrainBay to:

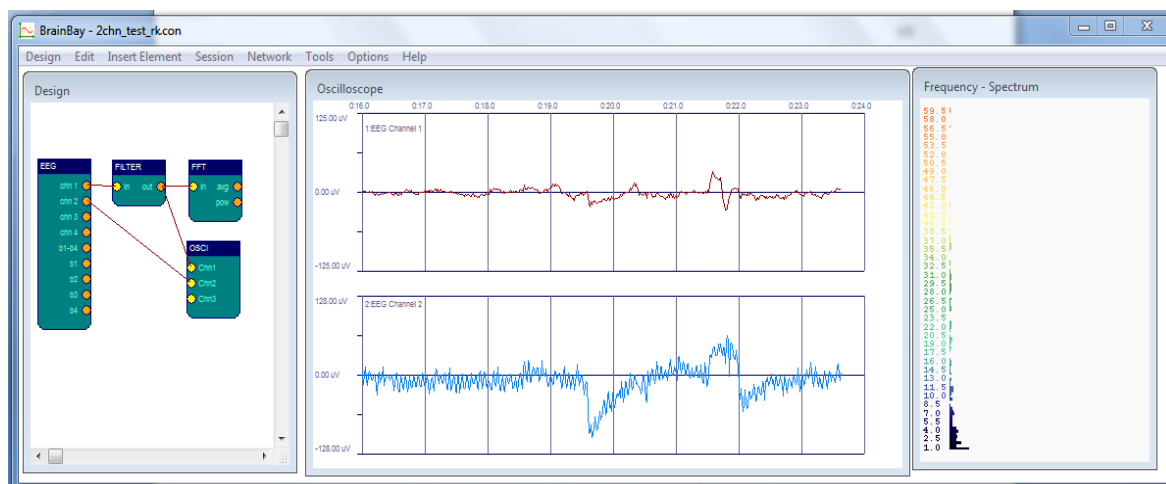
- a) filtry cyfrowe, analiza FFT (Bar-Graph, Spectrogram, 3d-View);
- b) analiza statystyczna (korelacja, uśrednianie, itp.);
- c) transmisja danych do Internetu (wykorzystując platformę Neuroserver);
- d) zapis i odczyt plików – w formacie EDF (ang. European Data Format);
- e) wykrywania twarzy w obrazie z kamery internetowej;
- f) interfejs człowiek – komputer – funkcje kontroli myszy i klawiatury.

W pierwszej kolejności należy odpowiednio skonfigurować oprogramowanie do współpracy z urządzeniem ModularEEG, które spełnia rolę rejestratora potencjałów wywołanych. Do tego służy okno konfiguracji połączenia przedstawione na rys. 7.43. Umożliwia ono wybór portu szeregowego, szybkość transmisji danych, rozdzielczość przetwornika oraz kanały EEG, z których będą pobierane dane. Widoczne są też pola statusowe informujące o stanie połączenia komputera z urządzeniem ModularEEG.



Rysunek 7.43 Okno konfiguracji połączenia w programie BrainBay. Źródło [Opracowanie własne]

Po zakończeniu poprawnej konfiguracji połączenia należy zaprojektować w oknie „Design” system analizy danych. Poprzez wybranie odpowiednich elementów oraz ich umiejętnie połączenie budowany jest schemat blokowy systemu pomiarowego. Rys. 7.44 przedstawia przykładową konfigurację projektu, w którym wykorzystywane są dwa kanały EEG. Sygnał z pierwszego kanału jest ponadto poddany cyfrowej filtracji. Sygnał przefiltrowany jest następnie wyświetlany (czerwony przebieg) i jednocześnie poddawany analizie FFT (po prawej stronie w oknie „Frequency – Spectrum” wyświetlone jest widmo częstotliwościowe sygnału). Sygnał z kanału drugiego jest wyświetlony bezpośrednio w oknie „Oscilloscope” (niebieski przebieg).



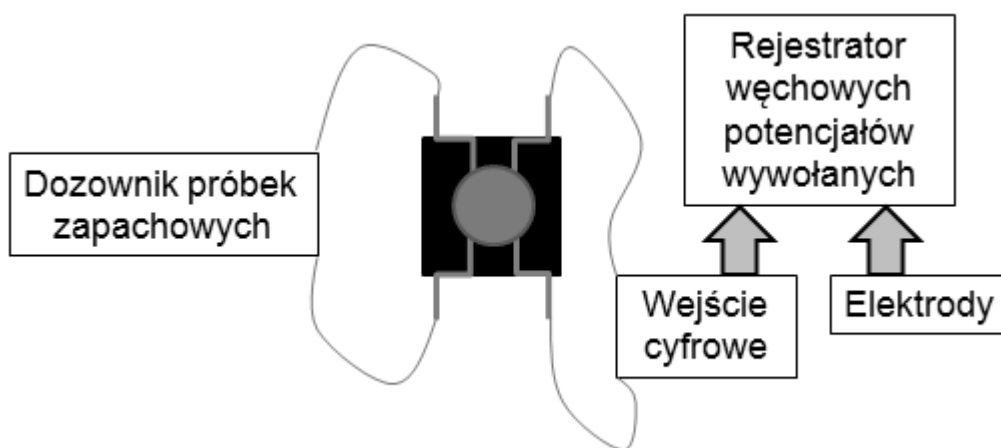
Rysunek 7.44 Widok okna głównego oprogramowania BrainBay. Źródło [Opracowanie własne]

Wszystkie elementy, które wykorzystywane są w projekcie są konfigurowalne. W konfiguracji elementu „FILTER” można wybrać rodzaj filtru cyfrowego spośród listy najbardziej popularnych. Konfiguracja ta uwzględnia zarówno typ filtru (górnoprzepustowy, dolnoprzepustowy, pasmowo przepustowy), jak i możliwość ustawienia odpowiednich częstotliwości granicznych. Ponadto w oknie „Oscilloscope” możliwe jest wprowadzenie ustawień dotyczących zakresu amplitudy sygnału, wyświetlanego okresu mierzonego sygnału, częstotliwości odświeżania wykresu oraz ustawień graficznych, takich jak kolor i grubość przebiegów. Okno „Frequency – Spectrum” daje natomiast możliwość pełnej konfiguracji zastosowanej analizy FFT (wybór rodzaju okna czasowego, zakresu częstotliwości, a także wybór graficznego przedstawienia wyników spośród kilku przygotowanych szablonów).

Oprogramowanie BrainBay umożliwia również zapis i odczyt rejestrowanych sygnałów. Pozwala to na ich wielokrotną i dokładną analizę w trybie offline. Należy zwrócić uwagę, że program BrainBay działa w trybie pobierania i zapisywania danych lub odczytu archiwalnych danych (nie jest możliwa praca w obu trybach jednocześnie).

7.3 Kompleksowe stanowisko pomiarowe

Połączenie zaprezentowanych w rozdziałach 7.1 i 7.2 urządzeń umożliwia synchronizację ich pracy. Odbywa się to poprzez modyfikację przycisku uruchamiającego zawór elektromagnetyczny w dyspenserze. Do drugiej pary wyprowadzeń przycisku podłączono wejście mikrokontrolera sterującego pracą rejestratora węchowych potencjałów wywołanych (rys. 7.45). W związku z tym wciśnięcie przycisku nie tylko uruchamia dozowanie substancji zapachowej, ale jednocześnie jest odczytywane przez rejestrator. Stan wejścia mikrokontrolera jest natomiast wizualizowany i zapisywany na przebiegach mierzonego sygnału. Dzięki temu możliwe jest stosunkowo precyzyjne określenie momentu podania próbki zapachowej, a przez to pomiar czasu opóźnienia reakcji mózgu.



Rysunek 7.45 Schemat ogólny sposobu połączenia dozownika substancji zapachowych i rejestratora EEG.

Źródło [opracowanie własne]

7.4 Badania doświadczalne

W trakcie trwania prac przeprowadzono kilka eksperymentów z udziałem osób trzecich (nazywanych dalej pacjentami). Łącznie wstępnym badaniom poddano grupę 5 pacjentów (3 kobiety i 2 mężczyzn w różnym wieku od 25 do 81 lat). Pacjenci dobrowolnie wyrazili zgodę na udział w badaniach, a także na wykorzystanie w niniejszej rozprawie ich zanonimizowanych wyników.

7.4.1 Przebieg eksperymentu

W ramach pracy wykonano szereg testów, które umożliwiły określenie warunków, koniecznych do spełnienia przy rejestracji węchowych potencjałów wywołanych. Najlepsze wyniki (pozbawione zakłóceń wynikających z innej aktywności elektrycznej mózgu) uzyskiwano, gdy pacjent znajdował się w pozycji leżącej, w stanie głębokiego relaksu, miał zamknięte oczy, dodatkowo przysłonięte maską/opaską na oczy (blokowanie

wpływu światła), a także miał stopery do uszu (blokowanie wpływu dźwięków pochodzących ze środowiska zewnętrznego) – rys. 7.46.



Rysunek 7.46 Zastosowanie maski/opaski na oczy oraz stoperów do uszu w trakcie badania zmysłu powonienia w oparciu o węchowe potencjały wywołane. Źródło [opracowanie własne]

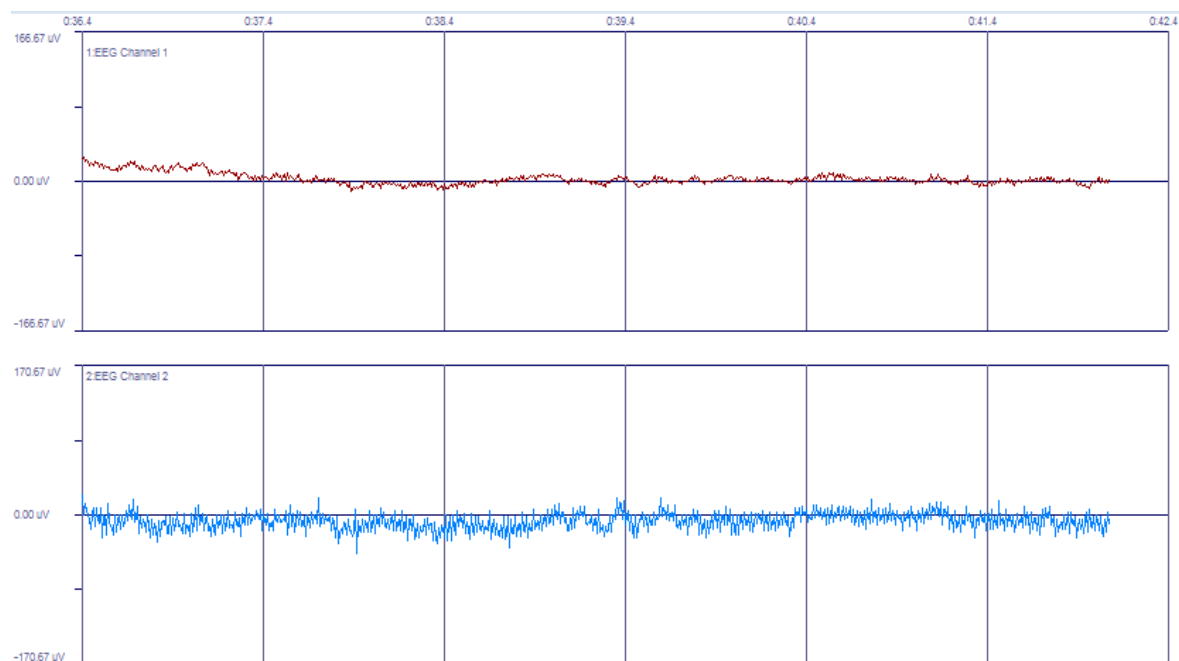
W celu ujednolicenia przebiegów badań eksperymentalnych opracowano procedurę składającą się z następujących kroków:

- a) przygotowanie pacjenta – pozycja leżąca, maska na oczy, stopery do uszu – 2-4 minuty;
- b) rozmieszczenie elektrod na skórze głowy pacjenta – 2-3 minuty;
- c) czas niezbędny dla wprowadzenia pacjenta w stan relaksu i odprężenia – 2-3 minuty;
- d) wykonanie właściwych pomiarów – 5-12 minut (w zależności od liczby rodzajów wykorzystanych próbek zapachowych);
- e) analiza uzyskanych wyników – 4-10 minut.

Oznacza to, że sprawnie przeprowadzone badanie może trwać zaledwie 15 minut. Jednakże pełna procedura z wykorzystaniem 4 substancji zapachowych i dokładną analizą wyników może zająć nawet 30 minut.

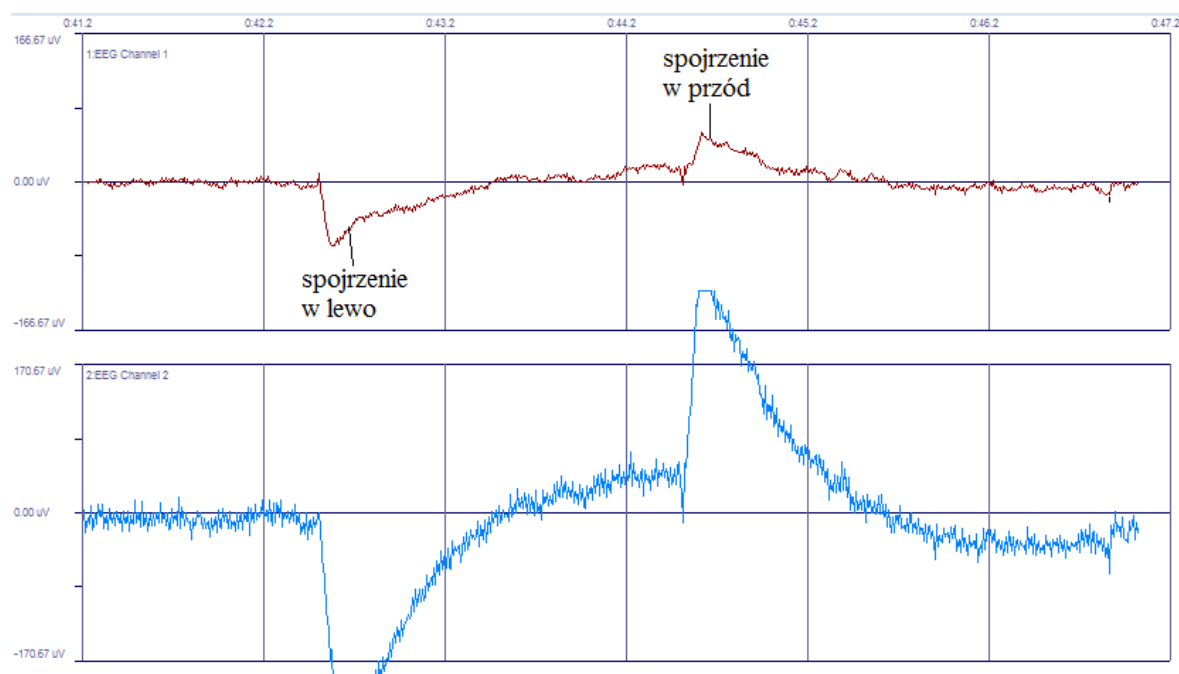
7.4.2 Wyniki

Opracowane urządzenia umożliwiają przeprowadzenie pełnego eksperymentu, którego końcowym efektem są wyniki, będące rekonstrukcją węchowych potencjałów wywołanych. Opracowana metoda jest pochodną badania elektroencefalograficznego i podobnie jak w przypadku badania EEG, składa się ona z dwóch etapów. W pierwszej kolejności rejestrowane są przebiegi tzw. spoczynkowe, które są punktem odniesienia dla dalszych analiz. Przykładowe przebiegi spoczynkowe dla pacjenta nr 1 są przedstawione na rys. 7.47.

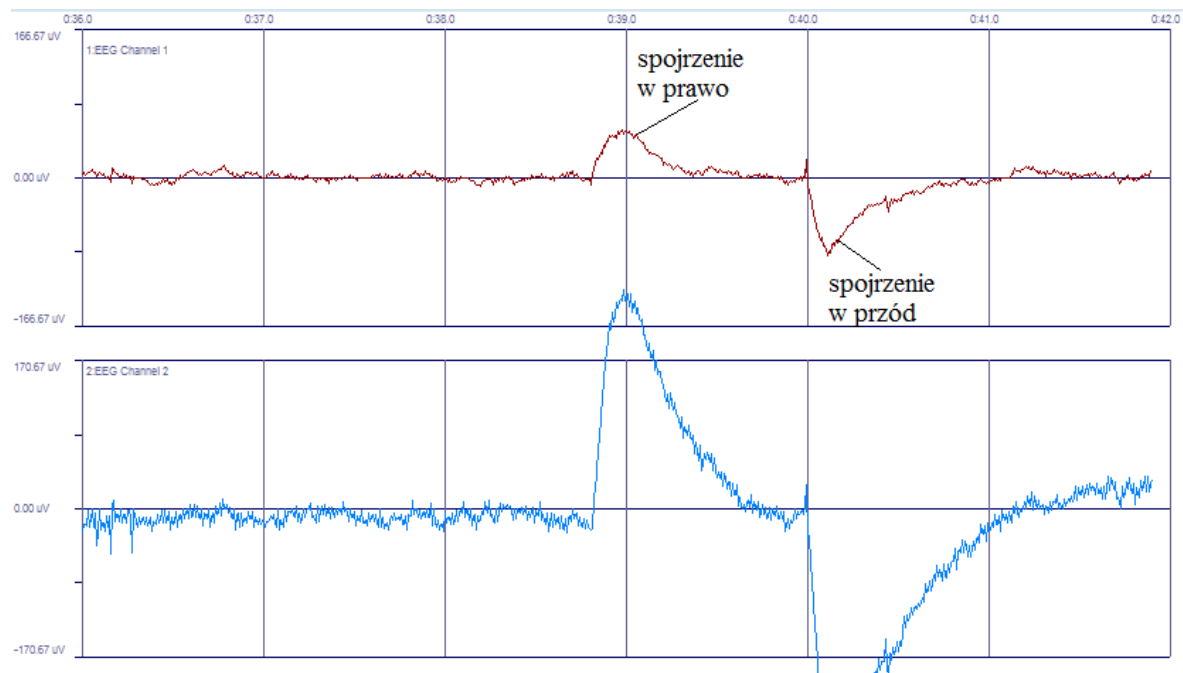


Rysunek 7.47 Zarejestrowane przebiegi - spoczynkowe EEG pacjenta nr 1. Źródło [opracowanie własne]

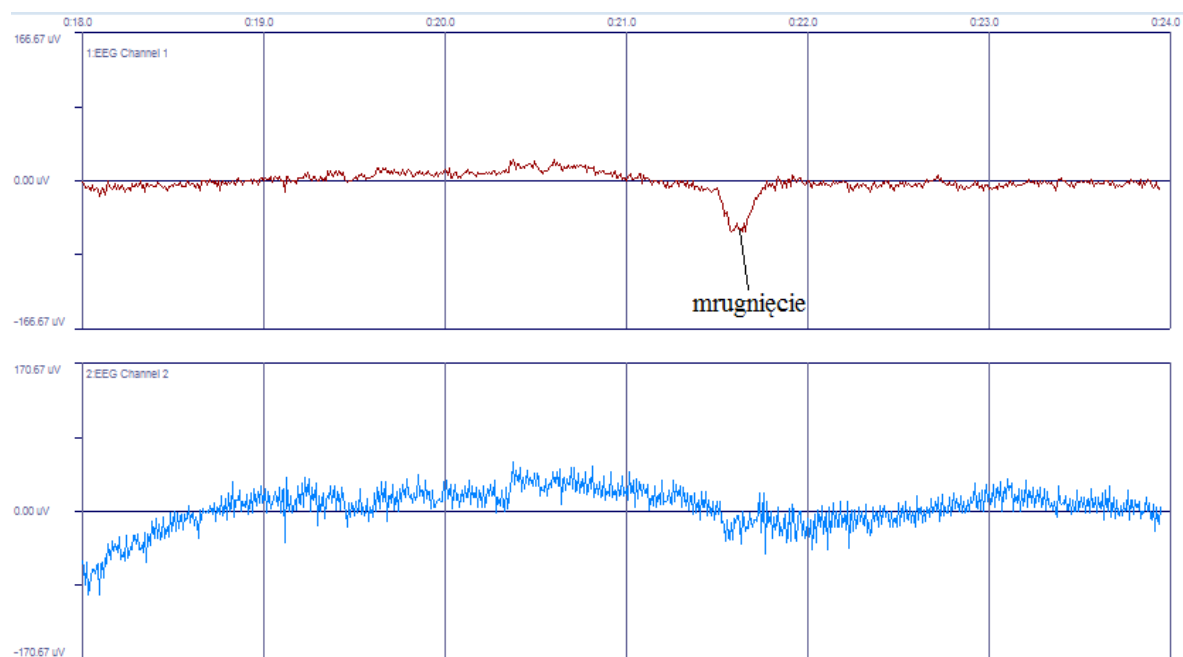
Mimo, że opracowana metoda badania układu węchowego jest metodą obiektywną, wymagana jest współpraca pacjenta. Na czas badania (konkretnie czas podawania bodźców zapachowych) pacjent musi być spokojny, zrelaksowany i nie może wykonywać żadnych ruchów oczami, gdyż ruchy gałek ocznych silnie zakłócają rejestrowane przebiegi (rys. 7.48, rys. 7.49 oraz rys. 7.50).



Rysunek 7.48 Zarejestrowane w przebiegach EEG ruchy gałek ocznych pacjenta nr 1 - spojrzenie w lewo i w przód. Źródło [opracowanie własne]

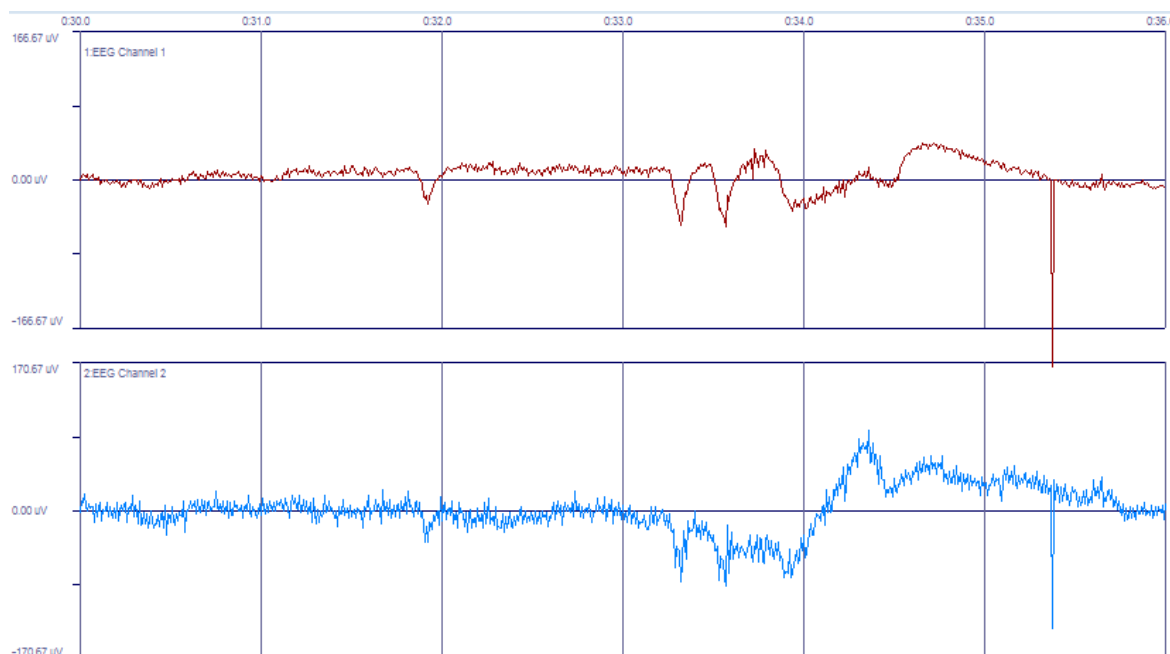


Rysunek 7.49 Zarejestrowane w przebiegach EEG ruchy gałek ocznych pacjenta nr 1 - spojrzenie w prawo i w przód. Źródło [opracowanie własne]



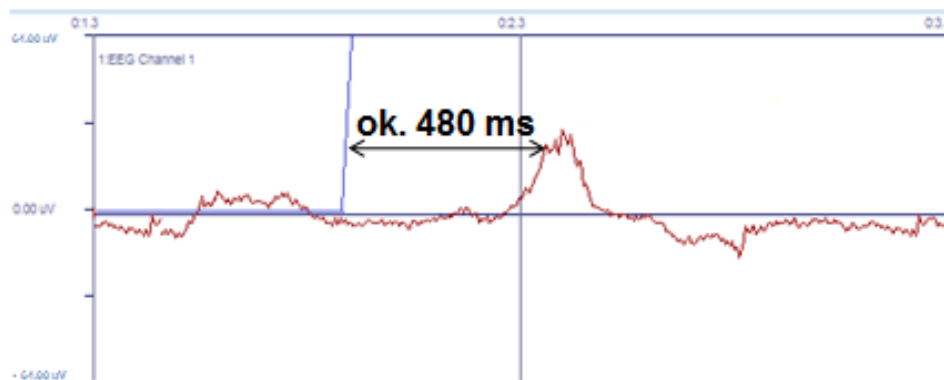
Rysunek 7.50 Zarejestrowane w przebiegach EEG mruganie oczami - dla pacjenta nr 1. Źródło [opracowanie własne]

Ponadto eksperyment musi być prowadzony we względnej ciszy, a także w pomieszczeniu o stałej temperaturze pokojowej. Wówczas minimalizuje się zakłócenia związane z wrażeniami słuchowymi (rys. 7.51) oraz sensorycznymi (odczucia dotykowe i termiczne).



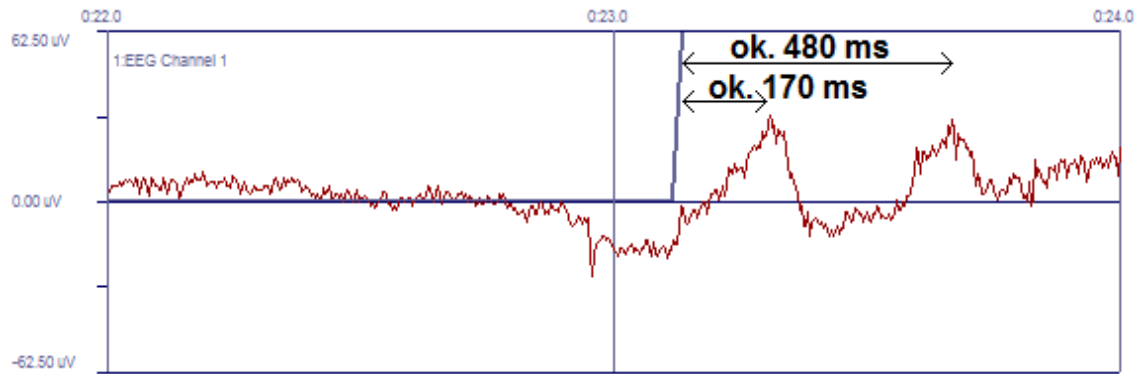
Rysunek 7.51 Zapis EEG podczas słuchania muzyki - pacjent nr 1. Źródło [opracowanie własne]

Spełnienie wszystkich założeń i warunków doprowadziło w efekcie do uzyskania końcowych wyników eksperymentów dla pacjentów z badanej grupy. Przykładowe przebiegi węchowych potencjałów wywołanych, jako reakcji ośrodkowego układu nerwowego dla pacjenta nr 1 są przedstawione na rys. 7.52 i rys. 7.53.

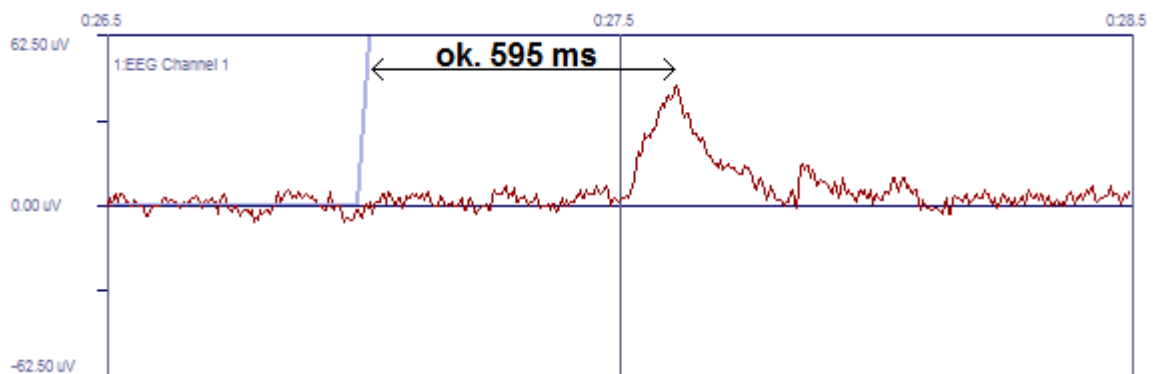


Rysunek 7.52 Rekonstrukcja węchowego potencjału wywołanego dla pacjenta 1 w odpowiedzi na stymulację zapachem kawy. Źródło [opracowanie własne]

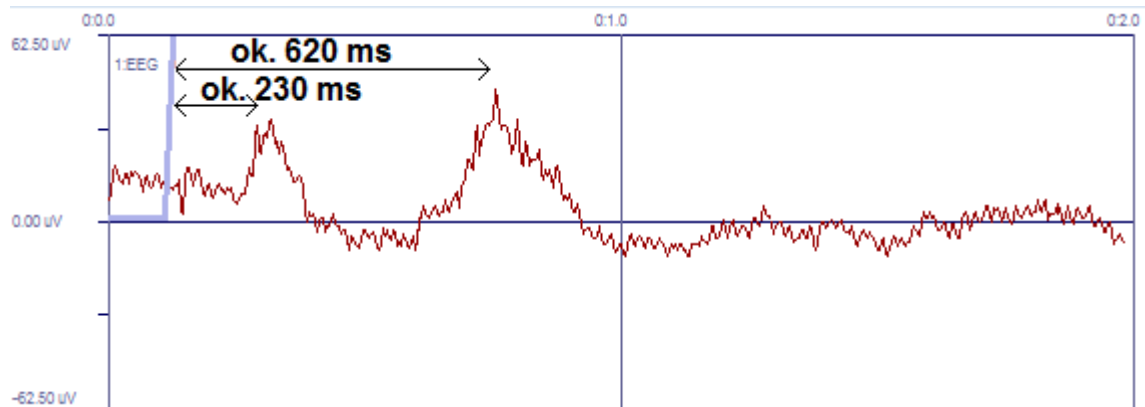
Na podstawie tych przebiegów łatwo odczytać, że latencja pomiędzy momentem podania bodźca zapachowego w postaci olejku miętowego, a reakcją mózgu wynosi 170 ms dla nerwu trójdzielnego oraz 480 ms dla nerwu węchowego. W przypadku, gdy zastosowano zapach kawy, wywołany został tylko jeden potencjał związany z podrażnieniem zakończeń nerwu węchowego. Wówczas odczytana latencja wyniosła ok. 480 ms.



Rysunek 7.53 Rekonstrukcja węchowych potencjałów wywołanych pochodzących z nerwu trójdzielnego oraz węchowego dla pacjenta nr 1 w odpowiedzi na stymulację zapachem olejku miętowego. Źródło [opracowanie własne]



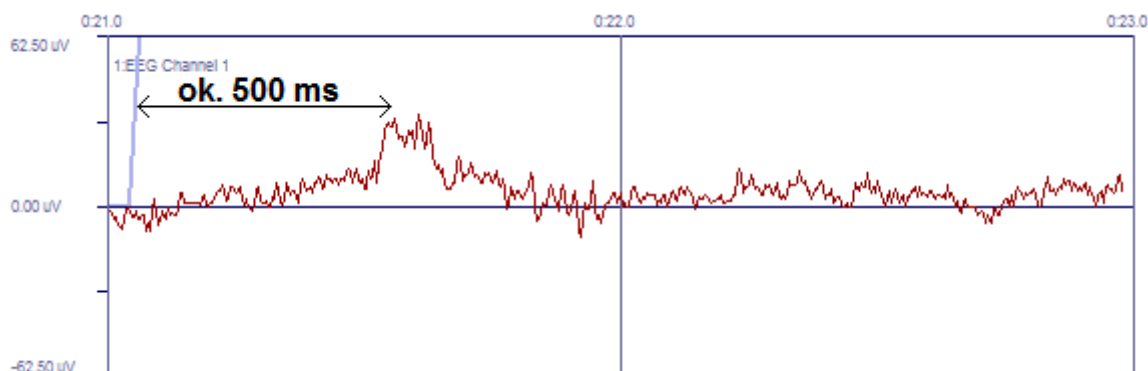
Rysunek 7.54 Rekonstrukcja węchowego potencjału wywołanego dla pacjenta nr 4 w odpowiedzi na stymulację zapachem olejku anyżowego. Źródło [opracowanie własne]



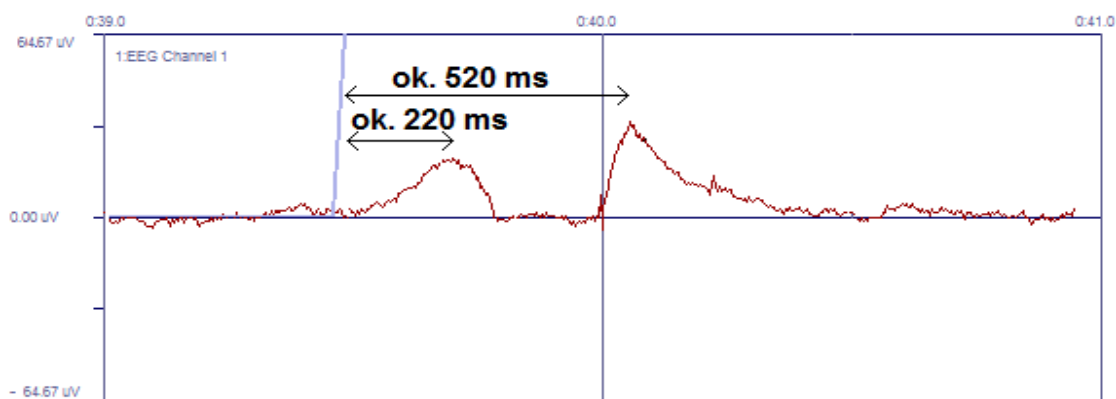
Rysunek 7.55 Rekonstrukcja węchowych potencjałów wywołanych pochodzących z nerwu trójdzielnego oraz węchowego dla pacjenta nr 4 w odpowiedzi na stymulację zapachem olejku cytrynowego. Źródło [opracowanie własne]

Warte odnotowania są wyniki uzyskane dla osoby starszej, u której następuje powolna utrata pamięci. Przykładowe przebiegi węchowych potencjałów wywołanych dla pacjenta nr 4 są przedstawione na rys. 7.54 i rys. 7.55. Na podstawie tych przebiegów łatwo odczytać, że latencja pomiędzy momentem podania bodźca zapachowego w postaci olejku miętowego, a reakcją mózgu wynosi ponad 620 ms dla nerwu węchowego oraz 230

ms dla nerwu trójdzielnego. W przypadku, gdy zastosowano zapach kawy odczytana latencja wyniosła ok. 595 ms. Wyraźnie zauważalne jest wydłużenie czasu reakcji ośrodkowego układu nerwowego na podanie bodźca zapachowego.



Rysunek 7.56 Rekonstrukcja węchowego potencjału wywołanego dla pacjenta nr 2 w odpowiedzi na stymulację zapachem kawy. Źródło [opracowanie własne]



Rysunek 7.57 Rekonstrukcja węchowych potencjałów wywołanych pochodzących z nerwu trójdzielnego oraz węchowego dla pacjenta nr 2 w odpowiedzi na stymulację zapachem olejku miętowego. Źródło [opracowanie własne]

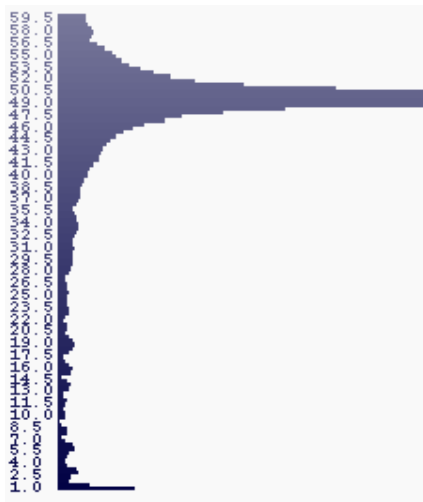
Dla porównania na rys. 7.56 oraz rys. 7.57 przedstawione są przykładowe wyniki dla pacjenta nr 2, będącego w średnim wieku.

Tabela 7.8 prezentuje zbiorcze wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonych eksperymentów. Dla każdego z pacjentów przeprowadzono po pięć pomiarów dla każdej substancji zapachowej z osobna. Następnie uśredniono czasy odpowiedzi nerwu węchowego oraz nerwu trójdzielnego, wyznaczono medianę oraz odchylenie standardowe. Na podstawie wyników zebranych na niewielkiej grupie badawczej można stwierdzić stopniowe wydłużanie się czasu latencji odpowiedzi ośrodkowego układu nerwowego na podawane bodźce zapachowe. Może być to związane ze zmianami neurodegeneracyjnymi zachodzącymi w mózgu człowieka, które związane są bezpośrednio z procesem starzenia.

Tabela 7.8 Wyniki dla kolejnych bodźców. Wyznaczone dla każdego z pacjentów z osobną średnią, medianą, minimum, maksimum oraz odchylenie standardowe. Źródło [opracowanie własne]

Nr pacjenta	Rodzaj substancji zapachowej	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
		Odpowiedzi nerwu węchowego					Odpowiedzi nerwu trójdzielnego				
1	Kawa	466	470	440	490	20,74	---	---	---	---	---
	Olejek anyżowy	473	460	450	510	24,39	---	---	---	---	---
	Olejek miętowy	477	480	460	490	10,95	179	180	140	205	26,08
	Olejek cytrynowy	475	470	460	495	13,23	182	180	170	205	14,40
2	Kawa	500	500	480	520	14,58	---	---	---	---	---
	Olejek anyżowy	476	470	465	490	10,84	---	---	---	---	---
	Olejek miętowy	508	495	490	540	21,39	174	170	160	195	15,57
	Olejek cytrynowy	488	485	470	510	14,40	181	185	170	195	10,84
3	Kawa	482	485	450	500	18,91	---	---	---	---	---
	Olejek anyżowy	454	460	440	465	10,84	---	---	---	---	---
	Olejek miętowy	499	495	480	520	14,75	187	185	175	200	10,37
	Olejek cytrynowy	477	480	465	485	7,58	177	175	170	185	5,70
4	Kawa	613	620	590	625	15,25	---	---	---	---	---
	Olejek anyżowy	598	595	590	610	7,58	---	---	---	---	---
	Olejek miętowy	605	610	580	615	14,14	259	260	250	270	7,42
	Olejek cytrynowy	613	615	595	630	13,51	232	230	215	250	13,51
5	Kawa	493	490	480	505	9,75	---	---	---	---	---
	Olejek anyżowy	462	465	450	470	7,58	---	---	---	---	---
	Olejek miętowy	483	485	460	500	14,83	183	185	175	190	5,70
	Olejek cytrynowy	483	480	475	495	7,58	179	175	170	195	9,62

Autor zbadał również wpływ rodzaju źródła zasilania na działanie rejestratora EEG. W pierwszej kolejności zastosował zasilacz impulsowy podłączony do lokalnej sieci elektroenergetycznej niskiego napięcia. Uzyskane przebiegi poddane zostały analizie FFT (ang. Fast Fourier Transform). Widmo częstotliwościowe z rys. 7.58 pokazuje wyraźną obecność składowej o sieciowej częstotliwości 50 Hz.



Rysunek 7.58 Widmo częstotliwościowe sygnału EEG zarejestrowanego rejestratorem zasilanym zasilaczem AC. Źródło [opracowanie własne]

Aby wyeliminować składową 50 Hz przebadano wiele rodzajów filtrów. Tym niemniej wprowadzały one dodatkowe zakłócenia. W kolejnym kroku zarejestrowano przebiegi EEG, używając bateryjnego zasilania rejestratora EEG.



Rysunek 7.59 Widmo częstotliwościowe sygnału EEG zarejestrowanego rejestratorem zasilanym napięciem stałym (bateria). Źródło [opracowanie własne]

Rys. 7.59 prezentuje widmo częstotliwościowe uzyskanego sygnału. Składowa 50 Hz jest również zauważalna. Jest to spowodowane prawdopodobnie obecnością urządzeń dużej mocy (np. windy), zlokalizowanych w niewielkich odległościach od pomieszczeń, w których dokonywane były pomiary. Jednak zastosowanie cyfrowego filtra Butterwortha drugiego rzędu pozwoliło skutecznie odfiltrować składową 50 Hz. Przeprowadzone testy sugerują konieczność stosowania zasilania bateryjnego, w kontekście docelowych badań klinicznych skonstruowanego prototypu.

Wszystkie zarejestrowane przebiegi mogą być zapisane na komputerze w postaci plików. Te z kolei, gdy zajdzie taka potrzeba, mogą zostać w dowolnym momencie wczytane i poddane dokładniejszej analizie.

8 Wnioski końcowe

8.1 Podsumowanie

Przedmiotem badań opisanych w niniejszej rozprawie doktorskiej było przetwarzanie sygnałów elektrofizjologicznych na potrzeby opracowania metody wczesnej diagnostyki zaburzeń i chorób układu węchowego opartej o węchowe potencjały wywołane. Obecnie, co zostało przedstawione w rozdziale piątym, zaburzenia i schorzenia układu węchowego są diagnozowane z wykorzystaniem subiektywnych metod, które nie dają pełnej wiarygodności badania. Zazwyczaj są to długotrwałe procesy, a przez co nie są one zbyt popularne i często stosowane. Aktualnie istniejące metody obiektywne są albo zbyt kosztowne (metody obrazowe), albo nie są pozbawione licznych wad, które dyskwalifikują je do stosowania w codziennej praktyce klinicznej.

W rozdziale szóstym przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący biopotencjałów wykorzystywanych w szeroko rozumianej diagnostyce medycznej, ze szczególnym uwzględnieniem elektroencefalografii. Wiedza dotycząca EEG została wykorzystana przez autora do implementacji dedykowanego rejestratora węchowych potencjałów wywołanych.

W kolejnej części pracy przedstawiono kompleksowy prototyp będący połączeniem sterowanego elektronicznie urządzenia do stymulacji węchowej oraz rejestratora węchowych potencjałów wywołanych. Następnie przedstawiono przebieg eksperymentu badawczego oraz warunki, które muszą zostać w tym badaniu spełnione. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że rekonstrukcja węchowych potencjałów wywołanych umożliwiła wyróżnienie reprezentacji reakcji nerwu węchowego oraz trójdzielnego w odpowiedzi na podane bodźce zapachowe. Fakt ten dowodzi pierwszej tezy rozprawy, sformułowanej w rozdziale drugim.

Uzyskane wyniki wykazały ponadto, że zastosowanie synchronizacji dwóch części prototypowego urządzenia pozwoliło na precyzyjne określenie latencji występującej pomiędzy stymulacją i reakcją mózgu, co dowodzi słuszności drugiej tezy rozprawy, sformułowanej w rozdziale drugim.

Przedstawione wyniki, a także opracowana procedura badawcza jest stosunkowo łatwa do zrozumienia, a ponadto czas pełnego badania (włącznie z przygotowaniem pacjenta) wynosi około 10-15 minut. W porównaniu do aktualnie stosowanych metod wynik ten jest zadowalający i pozwala stwierdzić, że metoda ta może zostać przeniesiona do praktyki klinicznej. Fakt ten, dowodzi trzeciej tezy rozprawy, sformułowanej w rozdziale drugim.

Do najważniejszych wyników pracy należy zaliczyć:

- skonstruowanie prototypowego urządzenia bodźcująco-rejestrującego, umożliwiającego pomiar węchowych potencjałów wywołanych;
- rekonstrukcję węchowych potencjałów wywołanych z sygnału elektroencefalograficznego;
- synchronizację stosowanych bodźców i rejestrowanych odpowiedzi układu nerwowego na podany zapach;
- opracowanie podstawowych zasad i reguł określających sposób postępowania podczas badania, a także stanowiska pomiarowego.

8.2 Kierunki dalszych badań

Na podstawie uzyskanych wyników, we współpracy z Kliniką Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi złożony został wniosek o finansowanie badań do Narodowego Centrum Nauki pod tytułem: „Nowa obiektywna metoda diagnostyki zaburzeń drogi węchowej oparta na stymulacji receptora obwodowego.”. Celem wnioskowanego projektu jest standaryzacja zaproponowanej w niniejszej rozprawie metody. Metoda ta nie rozwiązuje wszystkich problemów związanych z wykrywaniem węchowych potencjałów wywołanych.

W związku z powyższym głównym kierunkiem dalszych badań jest usunięcie wszystkich wskazanych wad zaproponowanego rozwiązania. Należy rozwiązać problem związany z analogowym ustawianiem parametrów dozownika substancji zapachowych poprzez zastosowanie cyfrowych wskaźników oraz regulatorów przepływu gazu. Innym ważnym zagadnieniem jest dopracowanie systemu montowania elektrod, być może poprzez zaprojektowanie czepek podobnego do standardowego czepek EEG. Bardzo ważnym usprawnieniem zaproponowanej metody byłoby zsynchronizowanie podawania bodźców zapachowych z oddechem pacjenta. Takie rozwiązanie znacząco wpłynęłoby na skrócenie czasu badania, a także podniesienie wiarygodności metody. Można to osiągnąć poprzez zastosowanie czujnika podciśnienia w jamie nosowej pacjenta (wykrywanie podciśnienia powstającego przy wdechu) lub poprzez monitorowanie pracy mięśni klatki piersiowej. Wymaga to jednak kontynuacji badań oraz przeprowadzenia serii testów.

Kolejnym krokiem jest rozwój wykorzystywanego oprogramowania, aby było dużo bardziej intuicyjne i proste w obsłudze dla operatora. Możliwe jest również dodanie modułu automatycznej analizy otrzymywanego sygnału.

Najważniejszym jednak, z punktu widzenia komercjalizacji zaproponowanego rozwiązania oraz standaryzacji metody, jest przeprowadzenie szerokich testów klinicznych we współpracy z personelem medycznym. Dopiero wyniki statystyczne opracowane dla

mgr inż. Rafał Kotas

Opracowanie obiektywnej metody detekcji i analizy zaburzeń w węchowych potencjałach wywołanych.

większej grupy pacjentów o określonych schorzeniach i zaburzeniach odniesione do wyników grupy osób zdrowych, określą prawdziwą przydatność zaproponowanej metody. Dodatkowo, testy kliniczne pozwolą na ilościowe wyznaczenie progów latencji odpowiadających różnym schorzeniom.

9 Literatura A1

- [1] Chłapiński J., Kamiński M., Sakowicz B., Kotas R.: "T-wave Alternans Analysis In Ambulatory ECG Monitoring", pp. 229-232, Proceedings of the Xth International Conference TCSET'2010, "Modern Problems of Radio Engineering, Telecommunications and Computer Science", Lviv-Slavsko, Ukraina, 23-27 February 2010, s.380, A4, wyd. Publishing House of Lviv Polytechnic National University 2010, ISBN 978-966-553-875-2
- [2] Ciota Z., Kotas R., Napieralski A.: "Application of Olfactory Event-Related Potentials for Diagnosis of Neurodegenerative Diseases", 20th International Conference Mixed Design of Integrated Circuits and Systems MIXDES 2013, 20-22 June 2013, Gdynia
- [3] Kamiński M., Chłapiński J., Sakowicz B., Kotas R.: „ECG Signal Processing for T-wave Alternans Detection”, pp. 623-628, 16th International Conference Mixed Design of Integrated Circuits and Systems MIXDES 2009, 25-27 June 2009, Lodz, Poland, wyd. Tech. Univ. Łódź, DMCS, Poland, form. A4. s.722, ISBN 978-83-928756-0-4
- [4] Kamiński M., Chłapiński J., Sakowicz B., Kotas R., Napieralski A.: „ECG Signal Processing for Deceleration Capacity Assessment” Elektronika – Konstrukcje, Technologie, Zastosowania, Grudzień 2011, nr 12/2011, ISSN 0033 -2089
- [5] Kamiński M., Kotas R., Mazur P., Sakowicz B., Napieralski A.: "Optimization Model for Risk Stratification of Sudden Cardiac Death", 20th International Conference Mixed Design of Integrated Circuits and Systems MIXDES 2013, 20-22 June 2013, Gdynia
- [6] Kotas R., Ciota Z.: „Olfactory Event-Related Potentials Recordings Analysis Based on Modified EEG Registration System”, 21th International Conference Mixed Design of Integrated Circuits and Systems MIXDES 2014, 19-21 June 2014, Lublin
- [7] Kotas R., Kamiński M., Mazur P., Chłapiński J., Sakowicz B., Napieralski A., Kurpesa M., „Project of open-source software platform for sudden cardiac death (SCD) risk stratification and advanced ECG analysis” - PRZEGLĄD ELEKTROTECHNICZNY, ISSN 0033-2097, R. 89 NR 2a/2013, pp.64-67
- [8] Kotas R., Kamiński M., Mazur P., Cieślík-Guerra U., Sakowicz B., Marańda W., Piotrowicz M., Kurpesa M., Napieralski A.: "Software Platform for Combined Analysis of Weather Data and Holter Monitoring Data", International Journal of Microelectronics and Computer Science, 2012, vol. 3, no. 4, p.159-164, ISSN: 2080-

8755

- [9] Kotas R., Kulesza Z., Tylman W., Napieralski A., Marciniak P.: „Model of Human Palm Controlled by Glove with Micromachined Accelerometers” *Elektronika – Konstrukcje, Technologie, Zastosowania*, Listopad 2010, nr 11/2010, s. 67-70, ISSN 0033-2089
- [10] Marciniak P., Ciota Z., Kotas R.: “Classification Support Algorithms for Patient’s General Condition Based on Artificial Neural Network”, 20th International Conference Mixed Design of Integrated Circuits and Systems MIXDES 2013, 20-22 June 2013, Gdynia
- [11] Marciniak P., Kotas R., Kamiński M., Ciota Z.: „Implementation of artificial intelligence methods on the example of the risk stratification of cardiovascular diseases.”, 21th International Conference Mixed Design of Integrated Circuits and Systems MIXDES 2014, 19-21 June 2014, Lublin
- [12] Tomala R., Marciniak P., Kotas R., Wenerski M., Napieralski A.: „Power Supply and Signal Filtering for 24-Hour ECG” *International Journal of Microelectronics and Computer Science*, 2011, Volume 2, Number 1, s. 28-34, ISSN 2080-8755
- [13] Tylman W., Waszyrowski T., Napieralski A., Kamiński M., Kulesza Z., Kotas R., Marciniak P., Tomala R., Wenerski M.: “System for estimation of patient’s state – discussion of the approach”, *New Results in Dependability and Computer Systems* Volume 224, 2013, pp 501-511
- [14] Wojnarowski T., Kotas R., Marciniak P., Tomala R., Kulesza Z., Napieralski A.: “ECG signal filtering for high definition Holter monitoring system”, *MEMSTECH 2011 VII-th International Conference: Perspective technologies and methods in mems design*, Lviv - Polyana, UKRAINE 11-14 May, 2011, pp.137-141, ISBN 978-966-2191-19-6

10 Literatura A2

- [15] Aleksandrowicz R.: „Anatomia kliniczna głowy i szyi”, Wydawnictwo lekarskie PZWL, ISBN 978-83-200-3243-7, Warszawa 2008.
- [16] Aminoff M. J.: „Electrodiagnosis in Clinical Neurology.”, Churchill Livingstone, 2005
- [17] Augustyniak P.: „Przetwarzanie sygnałów elektrodiagnostycznych”, Uczelniane Wydawnictwa Naukowo-Dydaktyczne, Kraków 2001, ISBN 83-88408-37-2
- [18] Berlit P.: „Neurologia”, Wydawnictwo lekarskie PZWL, ISBN 978-83-200-3521-6, Warszawa 2008.
- [19] Breer H.: „Olfactory receptors: molecular basis for recognition and discrimination of odors.”, Anal. Bioanal. Chem. 2003; 377: 427-433.
- [20] Birbaumer N.: „Brain and Behaviour: Past, Present and Future, Roz. Slow cortical potentials: their origin, meaning and clinical use”, Purdue University Press, 1997
- [21] Birbaumer N., Ghanayim N., Hinterberger T., Iversen I., Kotchoubey B., Kübler A., Perelmouter J., Taub E., Flor H.: „A Sperling device for the paralysed.”, Nature, 398:297-298, Marzec 1999
- [22] Birbaumer N., Hinterberger T., Kübler A., Neumann N.: „The thought-translation device (TTD): neurobehavioral mechanisms and clinical outcome.”, Neural Systems and Rehabilitation Engineering, IEEE Transactions on, 11(2):120-123, Czerwiec 2003
- [23] Bok. S. T.: „Histonomy of the cerebral cortex.”, Elsevier Publishing Company, 1959
- [24] Borromeo S., Hernandez-Tamames J. A., Luna G., Machado F. ; Malpica N., Toledano A.: „Objective Assessment of Olfactory Function Using Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)”, Instrumentation and Measurement, IEEE Transactions on Volume: 59, Issue: 10, 2010, pp. 2602-2608
- [25] Breitwieser C., Pokorny C., Neuper C., Muller-Putz G. R.: "Somatosensory evoked potentials elicited by stimulating two fingers from one hand — Usable for BCI?", Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011, pp. 6373-6376
- [26] Dobrowolski A. P., Suchocki M., Tomczykiewicz K.: "Computer analysis of auditory brainstem evoked potentials", Signal Processing Algorithms, Architectures, Arrangements, and Applications Conference Proceedings (SPA), 2011, pp. 1-6
- [27] Dżaman K.: “Modern methods of olfactory and gustatory examination”, Otolaryngologia, 2008, vol. 7, pp. 173-177.

- [28] Fonseca C., Silva Cunha J. P., Martins R. E., Ferreira V. M., Marques de Sá J. P., Barbosa M. A., and Martins da Silva A.: "A Novel Dry Active Electrode for EEG Recording", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 54, No. 1, January 2007.
- [29] Garell P. C., Granner M. A., Noh M. D., Howard M. A., Volkov I. O., Gillies G. T.: "Introductory overview of research instruments for recording the electrical activity of neurons in the human brain", Review of Scientific Instruments Volume: 69 , Issue: 12, 1998, pp. 4027-4037
- [30] Gołąb B., Jędrzejewski K.: „Anatomia czynnościowa ośrodkowego układu nerwowego”, Wydawnictwo lekarskie PZWL, ISBN 83-200-2901-5, Warszawa 2004.
- [31] Hulewicz A., Cysewska-Sobusiak A., Grzybowski A.: „Wieloogniskowe wzrokowe potencjały wywołane – problemy metrologiczne oraz korzyści diagnostyczne”, Pomiary Automatyka Kontrola; 53:386-389, 01/2007.
- [32] Iijima M., Kobayakawa T., Saito S., Osawa M., Tsutsumi Y., Hashimoto S., Uchiyama S.: „Differences in odor identification among clinical subtypes of Parkinson's disease”, European Journal of Neurology 2011, 18: 425-429
- [33] Jasper H. H.: „The ten-twenty electrode system of the International Federation.”, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 10(2):371-375, Luty 1958
- [34] Jurkowlaniec A., Szulc M., Dybizbański T., Michalak S., Świetlicka A., Gugala K., Rybarczyk A.: „Supporting tool for clinical observation of the eyeball movements”, International Journal of Electronics and Telecommunications, 2012, Volume 58, Issue 3, pp. 219-224
- [35] Keller A., Malaspina D.: „Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report”, BMC Ear, Nose and Throat Disorders 2013, 13:8, ISSN 1472-6815.
- [36] Khalili Z., Moradi M. H.: "Emotion recognition system using brain and peripheral signals: Using correlation dimension to improve the results of EEG", International Joint Conference on Neural Networks, 2009, pp. 1571-1575
- [37] Kroupi E., Yazdani A., Vesin J. M., Ebrahimi T.: "Multivariate spectral analysis for identifying the brain activations during olfactory perception", Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2012, pp. 6172-6175
- [38] Kuniszyk-Józkowiak W.: „Przetwarzanie sygnałów biomedycznych”, Uniwersytet Marii Curie-Kłódowskiej w Lublinie, Lublin 2011, ISBN 978-83-62773-09-1

- [39] Majchrzycki M., Karon I., Kolanowski K., Rybarczyk A.: „Low Power system for measurement of skin conductance and temperature of patient body”, Proceedings of 19th International Conference Mixed Design of Integrated Circuits and Systems MIXDES 2012, 24-26 May 2012, Warsaw, ISBN 978-1-4577-2092-5, pp. 539-542
- [40] Makowska-Wąs J., Janeczko Z.: „Wybrane aspekty biodostępności ważniejszych składników olejków eterycznych.”, *Farmacja Pol.* 2006; 62: 1-48.
- [41] Malmivuo J., Plonsey R.: „Bioelectromagnetism – Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields”, Oxford University Press, 1995
- [42] Mann N. M., MD: „Management of smell and taste problems”, *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE*, VOLUME 69 NUMBER 4, APRIL 2002, ISSN:0891-1150.
- [43] Narkiewicz O.: „Anatomia człowieka t.4”, Wydawnictwo lekarskie PZWL, ISBN 978-83-200-4109-5, Warszawa 2010.
- [44] Niedermeyer E.: „Electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related Fields”, Lippincott Williams and Wilkins, 2004
- [45] Patil S. S., Pawar M. K.: "Quality advancement of EEG by wavelet denoising for biomedical analysis", International Conference on Communication, Information & Computing Technology (ICCICT), 2012, pp. 1-6
- [46] Pruszewicz A.: „W sprawie badania powonienia i smaku.”, *Otolaryng. Pol.* 1965; 29: 32-37.
- [47] Scholl D. A.: „The organization of the Cerebral Cortex”, Methuen & Co. Ltd., 1956
- [48] Schubert C. R., Cruickshanks K. J., Fischer M. E., Huang G. H., Klein B. E. K., Klein R., Pankow J. S., Nondahl D. M.: „Olfactory impairment in an adult population: the beaver dam offspring study.”, *Chem Senses* 2012, 37:325–334.
- [49] Seiberling K., Conley D.: „Aging and olfaction and taste function.”, *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2004; 37:1209-1228.
- [50] Shiga H., Taki J., Washiyama K., Yamamoto J., Kinase S., Okuda K., Kinuya S., Watanabe N., Tonami H., Koshida K., Amano R., Furukawa M., Miwa T.: „Assessment of Olfactory Nerve by SPECT-MRI Image with Nasal Thallium-201 Administration in Patients with Olfactory Impairments in Comparison to Healthy Volunteers”, *PLoS One.* 2013;8(2):e57671. doi: 10.1371/journal.pone.0057671. Epub 2013 Feb 28.
- [51] Silva F. H. L.: „Electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related Fields, roz. Event-Related Potentials: Methodology and Quantification”,

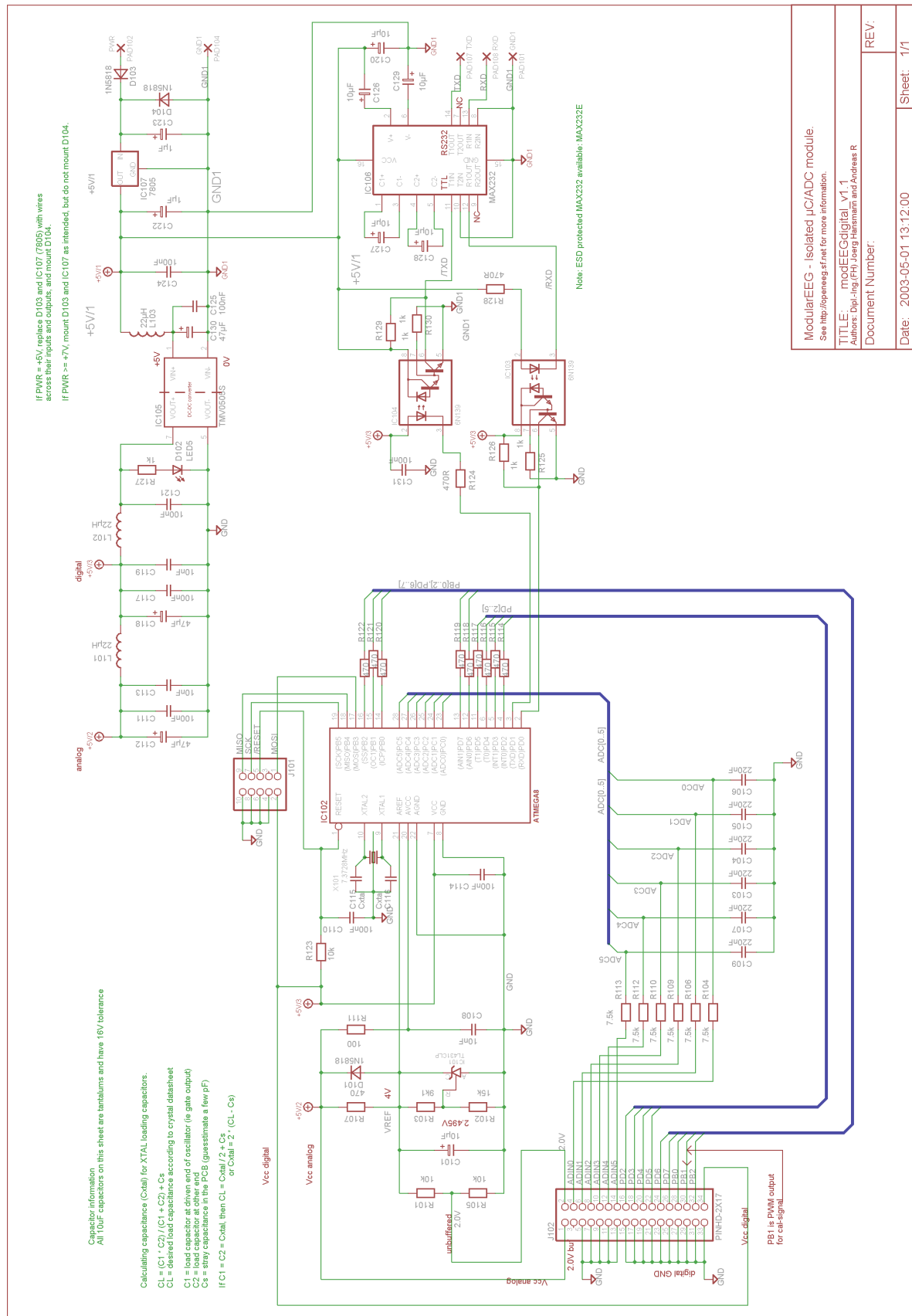
Lippincott Williams and Wilkins, 2004

- [52] Sugi T., Nagamine T., Nakamura M., Ikeda A., Shibasaki H.: "Development of real-time evaluation system for qualitative improvement of awake EEG records" International Conference on Complex Medical Engineering (CME), 2012, pp. 545-550
- [53] Sun Y., Zhi-Zeng L., Meng J. J.: "Eye-moving assisted EEG acquisition and EEG feature detection", 8th World Congress on Intelligent Control and Automation (WCICA), 2010, pp. 2985-2989
- [54] Sutton S., Braren M., Zubin J., John E. R.: „Evoked-Potential Correlates of Stimulus Uncertainty.”, Science, 150(3700):1187-1188, Listopad 1965
- [55] Suzuki N., Takahata M., Shoji T., Suzuki Y.: „Characterization of electro-olfactogram oscillations and their computational reconstruction.”, Chem Senses 2004; 29(5): 411-424
- [56] Thomann P. A., Dos Santos V., Toro P., Schönknecht P., Essig M., Schröder J.: “Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease--a MRI study”, Neurobiol Aging. 2009, vol. 30(5), pp. 838-41.
- [57] Tohanean N., Dumbrava L. P.: „Olfactory dysfunction in Parkinson's disease diagnosis.”, Romanian Journal of Neurology – Volume XI, No. 3, 2012
- [58] Traczyk Z.: „Fizjologia człowieka w zarysie”, Wydawnictwo lekarskie PZWL, ISBN 83-200-316-13, Warszawa 2005
- [59] Tyka K., Janeczko Z.: „Dostępność biologiczna olejków eterycznych.”, Aromaterapia, 2007;13: 18-21.
- [60] Walter W. G., Cooper R., Aldridge V., McCallum W. C., Winter A. L.: „Contingent Negative Variation: An Electric sign of Sensori-Motor Association and Expectancy in the Human Brain.”, Nature, 203(4943):380-384, 1964
- [61] Weinberg I. N., Urdaneta M. G., Stepanov P. Y., Beylin D., Nacev A., Sarwar A., Shapiro B., Rodriguez O. C., Albanese C., Probst R., Fricke S. T.: "Non-invasive image-guided brain access with gradient propulsion of magnetic nanoparticles", Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2012 IEEE, pp. 3732-3734
- [62] Wilson R. S., Arnold S. E., Schneider J. A., Tang Y., Bennett D. A.: “The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age”, J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. vol. 77, 2006, pp. 30-35.
- [63] Yáñez D. J., Toledano A., Serrano E., Martín de Rosales A. M., Rodríguez F. B.,

- Varona P.: „Characterization of a clinical olfactory test with an artificial nose”, *Frontiers in Neuroengineering*, Volume 5, 02 February 2012, doi: 10.3389/fneng.2012.00001
- [64] Yousem D. M., Oguz K. K., Li Ch.: „Imaging of the Olfactory System”, *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI*, Vol 22, No 6 (December), 2001; pp. 456-472
- [65] Zou Z., Li F., Buck L. B.: „Odor maps in the olfactory cortex”, *PNAS*, May 24, 2005, vol. 102 no. 21, pp. 7724-7729
- [66] Zhao J., Sciabassi R.J., Sun M.: "Biopotential electrodes based on hydrogel", *Bioengineering Conference*, 2005. *Proceedings of the IEEE 31st Annual Northeast*, 2005, pp. 69-70
- [67] <http://sensonics.com/> - Sensonics, Inc. provides the medical, scientific and industrial communities with the best smell and taste tests for assessing chemosensory function. (*Downloaded 29.11.2013*)
- [68] https://www.olimex.com/Products/EEG/OpenEEG/EEG-ANALOG-PCB/resources/modEEGamp_v1.1.pdf - Schemat elektryczny modułu analogowego wyprodukowanego przez firmę Olimex. (*Downloaded 15.12.2013*)
- [69] https://www.olimex.com/Products/EEG/OpenEEG/EEG-DIGITAL-PCB/resources/modEEGdigital_v1.1.pdf - Schemat elektryczny modułu cyfrowego wyprodukowanego przez firmę Olimex. (*Downloaded 15.12.2013*)
- [70] <https://www.olimex.com/Products/EEG/Electrodes/EEG-AE/resources/EEG-AE.pdf> - Schemat elektryczny elektrody aktywnej wyprodukowanej przez firmę Olimex. (*Downloaded 15.12.2013*)
- [71] www.renex.com.pl – Strona internetowa oficjalnego importera dyspenserów pneumatycznych marki Reeco WP-1900. Instrukcja obsługi dozownika. (*Downloaded 15.12.2013*)

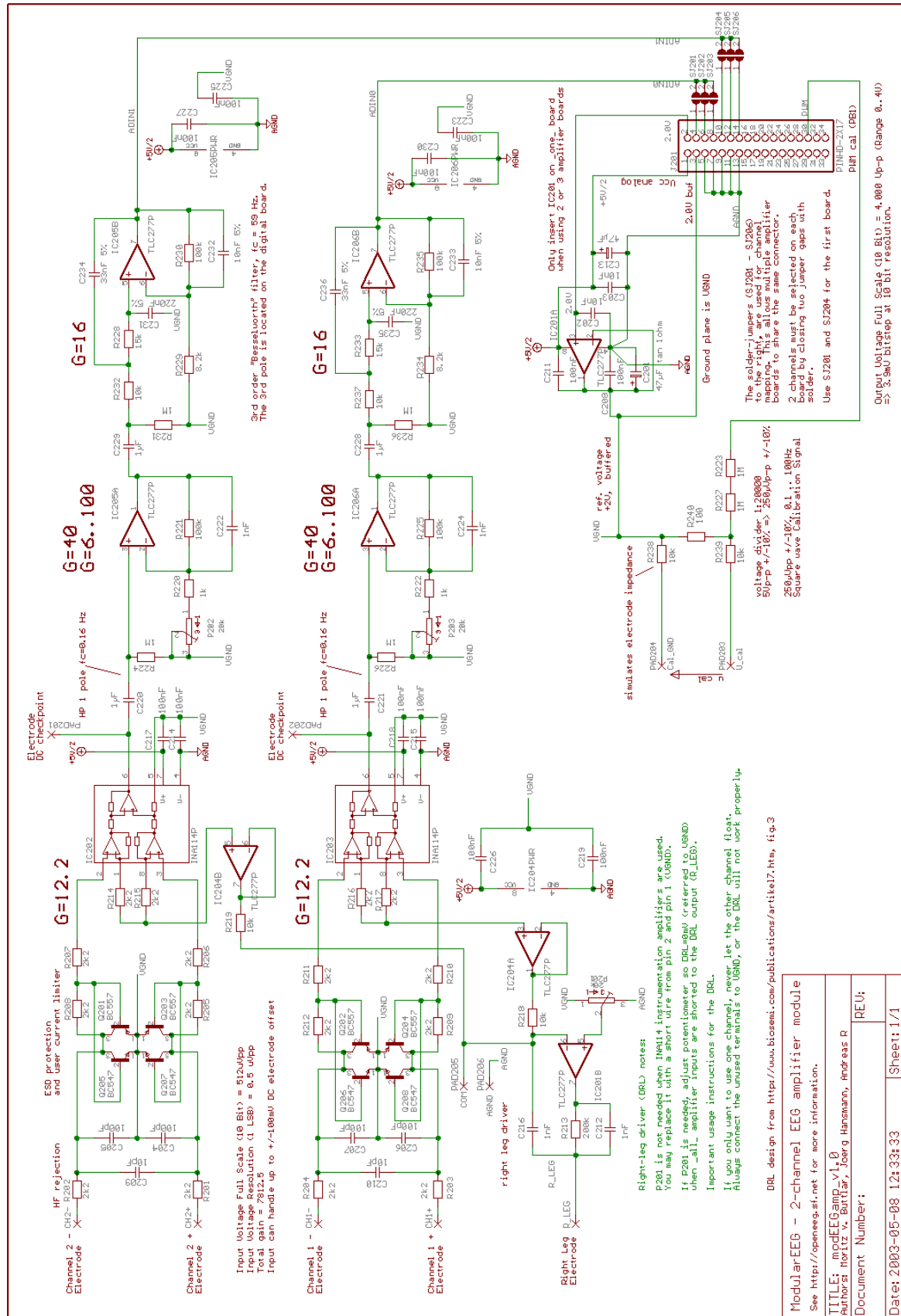
11 Załączniki

Załącznik A – Pełny schemat elektryczny modułu cyfrowego rejestratora ModularEEG [69].



Załącznik B – Pełny schemat elektryczny modułu analogowego rejestratora ModularEEG

[68].



mgr inż. Rafał Kotas

Opracowanie obiektywnej metody detekcji i analizy zaburzeń w węchowych potencjałach wywołanych.

UWAGI:

