

Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu

Autoreferat

Dr inż. Tomasz Wolak

**Obrazowanie czynnościowe (fMRI)
ośrodkowych procesów słuchowych**

**Naukowe Centrum Obrazowania Biomedycznego
Światowe Centrum Słuchu**

Warszawa 2018

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko: Tomasz Robert Wolak

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe:

2011 Tytuł doktora inżyniera: Wydział Elektroniki i Technik Informatycznych Politechniki Warszawskiej, tytuł rozprawy: „Wykorzystanie techniki aktywnych regionów do wykrywania obszarów o zwiększonej aktywności neuronalnej w mózgu w funkcjonalnej tomografii rezonansu magnetycznego”.

1998 Tytuł magistra inżyniera: Wydział Elektroniki i Technik Informatycznych Politechniki Warszawskiej, tytuł pracy: „Analiza technik obrazowania parametrycznego metodą aproksymacyjną”, specjalność Elektronika Medyczna i Jądrowa.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

2017-obecnie Adiunkt, kierownik Naukowego Centrum Obrazowania Biomedycznego, Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Kajetany

2012-2017 Starszy Specjalista badawczo-techniczny, kierownik Naukowego Centrum Obrazowania Biomedycznego, Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Kajetany

2009-2011 Starszy Specjalista badawczo-techniczny, p.o. kierownika Naukowego Centrum Obrazowania Biomedycznego, Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Kajetany

2007-2009 Starszy Specjalista badawczo-techniczny, kierownik Pracowni Obrazowania Czynnościowego, Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Kajetany

2004-2007 Asystent na Wydziale Elektroniki i Technik Informatycznych Politechniki Warszawskiej

1999-2004 Doktorant na Wydziale Elektroniki i Technik Informatycznych Politechniki Warszawskiej

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) Dorobek naukowy

łącznie 45 publikacji (po uzyskaniu tytułu doktora 34)

łączny IF = 66.710 (po wyłączeniu listów do redakcji) a po uzyskaniu tytułu doktora = 52.093

łącznie liczba pkt MNiSW = 797 (po wyłączeniu listów do redakcji) a po uzyskaniu tytułu doktora = 644

łączna liczba opublikowanych doniesień zjazdowych = 96
Po uzyskaniu tytułu doktora = 88

Analiza z Bazy Web of Science z dnia 18-12-2018:
Liczba cytowań (bez autocytowań) = 117, Index Hirscha = 7

Analiza Bazy Scopus z dnia 26-12-2018:
Liczba cytowań = 148, Index Hirscha = 7

b) Tytuł osiągnięcia naukowego:

Obrazowanie czynnościowe (fMRI) ośrodkowych procesów słuchowych.

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl oryginalnych publikacji dotyczących badań czynnościowych ośrodkowych procesów słuchowych. łączna wartość bibliometryczna przedstawionego cyklu publikacji wynosi: IF=10.253, MNiSW=135. Wszystkie prace powstały po uzyskaniu tytułu doktora nauk technicznych. W 7 na 8 publikacji wnioskujący jest pierwszym lub drugim autorem (87.5%).

c) Autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa

1. Skarżyński H., **Wolak T.**, Pluta A., Lewandowska M., Rusiniak M., Lorens A., Śliwa L., Skarżyński P.H., Olszewski Ł., Functional Magnetic Resonance Imaging of Auditory Cortex in Partial Deafness Treatment., Journal of Hearing Science (2083-389X), tom: 2 str. 53-60, 2012,
2. **Wolak T.**, Cieśla K., Lorens A., Kochanek K., Lewandowska M., Rusiniak M., Pluta A., Wójcik J., Skarżyński H., Tonotopic organization of the auditory cortex in sloping sensorineural hearing loss. Hearing Research, 2017 Nov; 355:81-96., IF: 2.824, Pkt MNiSW: 35
3. **Wolak T.**, Cieśla K., Wójcik J., H.Skarżyński, Effect of sound intensity on level of activation in auditory cortex as measured by fMRI. Journal of Hearing Science, tom: 7(4), pages 20-27, 2017, Pkt MNiSW: 10
4. **Wolak T.**, Cieśla K., Rusiniak M., Piłka A., Lewandowska M., Pluta A., Skarżyński H., Skarżyński P.H. Influence of acoustic overstimulation on central auditory system: an fMRI study. Medical Science Monitor, 28;22:4623-4635. 2016 Nov, IF: 1.585, Pkt MNiSW: 15

5. Milner, R., Rusiniak, M., Lewandowska, M., **Wolak, T.**, Ganc, M., Piątkowska-Janko, E., Bogorodzki P., Skarżyński, H. Towards neural correlates of auditory stimulus processing: A simultaneous auditory evoked potentials and functional magnetic resonance study using an odd-ball paradigm. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2014;20:35-46. doi:10.12659/MSM.889712., 2014, IF:1,433, Pkt MNiSW: 15
6. Pluta A., **Wolak T.**, Skarżyński H., Badanie dominacji półkulowej dla funkcji mowy z zastosowaniem techniki rezonansu magnetycznego. *Nowa Audiofonologia* 3(3) / PB9-16, 2014,
7. Oroń A., **Wolak T.**, Zeffiro T., Szlag E. Cross-modal comparisons of stimulus specificity and commonality in phonological processing, *Brain and Language*, vol.155-156, p. 12-23, 2016, IF: 2.439, Pkt MNiSW: 40
8. Pluta A.*, **Wolak T.***, Czajka N., Lewandowska M., Cieśla K., Rusiniak M., Grudzień D., Skarżyński H. Reduced resting-state brain activity in the default mode network in children with (central) auditory processing disorders., *Behavioral and Brain Functions*, tom: 09/2014 10(1):33, *Równy udział jako pierwszy autor, IF:1.972, Pkt MNiSW: 20

- d) Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Charakterystyka cyklu prac, który stanowi dzieło naukowe.

WSTĘP

Jak działają zmysły?

Mózg przetwarza informacje w sposób hierarchiczny. Większość informacji zmysłowych jest przekazywana z odpowiednich receptorów, poprzez wzgórze, do ośrodków pierwszorzędowych w korze mózgu. Każdemu zmysłowi odpowiada konkretny obszar mózgu, w którym następuje mapowanie informacji z receptorów z zachowaniem topografii tych receptorów.

Przykładowo, receptory słuchu mają charakter *tonotopowy*, tj. dźwięki o danych częstotliwościach pobudzają określony obszar ślimaka w uchu wewnętrznym. Organizacja tonotopowa ślimaka jest zachowana na wszystkich piętrach drogi słuchowej, począwszy od jąder ślimakowych, jąder oliwki, wzgórzka dolnego, ciała kolankowatego przyśrodkowego, aż do pierwszorzędowej kory słuchowej w okolicy zakrętu Heschla w płatach skroniowych mózgu [Humphries 2010]. Podobnie dla zmysłu wzroku, receptory w postaci pręcików i czopków rozmieszczone w siatkówce oka, są reprezentowane w korze wzrokowej, gdzie zachowują swoją przestrzenną organizację zwaną *retinotopią*.

Ośrodki zmysłowe znajdujące się w określonej półkuli mózgu otrzymują informację zmysłową pochodzącą przede wszystkim z przeciwnej strony ciała, np. kora czuciowa leżąca w lewej półkuli otrzymuje informacje z mechanoreceptorów leżących w prawej części ciała.

Informacje, które docierają do mózgowych ośrodków pierwszorzędowych przetwarzane są dalej przez ośrodki drugo- i trzeciorzędowe, zwane też *asocjacyjnymi*. Ośrodki drugorzędowe są w głównej mierze unimodalne (jednozmysłowe) i specjalizują się w wyszukiwaniu charakterystycznych cech informacji (np. ośrodek Wernicke'go specjalizujący się w wykrywaniu w informacji słuchowej dźwięków mowy, tj. fonemów). Ośrodki te przez całe życie podlegają procesom uczenia oraz coraz wyższej specjalizacji. Ośrodki trzeciorzędowe – asocjacyjne - łączą informacje docierające z wielu zmysłów i pozwalają zapisać lub odtworzyć z pamięci ich znaczenie. Uczenie polega na kodowaniu w pamięci charakterystycznych wzorców informacji dostarczanych przez zmysły. W procesie tym dużą rolę odgrywa uwaga, motywacja, emocje oraz kontekst w którym prezentowano informację [Hickock i Poeppel 2007]. Zdolność układu nerwowego, w tym układu słuchowego, do ulegania zmianom czynnościowym i strukturalnym pod wpływem doświadczenia określa się terminem *neuroplastyczności*.

Powstanie tzw. wrażenia słuchowego wymaga zatem nie tylko sprawnego zmysłu (ucha zewnętrznego, środkowego i wewnętrznego) oraz drogi, którą dociera informacja do mózgu ale również prawidłowego przetwarzania tej informacji przez mózg.

Droga słuchowa – fizjologia i budowa

Uważa się, że droga słuchowa jest najbardziej skomplikowanym szlakiem ze wszystkich szlaków czuciowych. Dźwięk docierając do błony bębenkowej powoduje jej drgania. W dużym uproszczeniu dźwięki, które docierają do ucha są nieznacznie wzmacniane przez ucho środkowe (łańcuch kosteczek słuchowych), a następnie trafiają do ucha wewnętrznego. Dalej przechodząc przez przedsionek drgania mechaniczne wywołane dźwiękiem trafiają do ślimaka, który jest strukturą kostną przedzieloną przez błony na trzy kanały wypełnione płynem. Wzdłuż ślimaka na tzw. błonie

podstawnej rozłożone są komórki słuchowe wewnętrzne (ok 3500) i zewnętrzne (ok 25-30 tys.), które wchodzi w skład tzw. narządu Cortiego (właściwy narząd słuchu).

Drgania mechaniczne, które rozchodzą się w płynie (endolimfie) wzdłuż ślimaka pobudzają rzęski komórek słuchowych wewnętrznych. Od komórek wewnętrznych odchodzą zakończenia nerwu słuchowego. Budowa ślimaka i właściwości mechaniczne błony podstawnej sprawiają, że komórki słuchowe wewnętrzne rozmieszczone wzdłuż błony podstawnej reagują na różne częstotliwości drgań mechanicznych. Maksymalne wychylenie błony podstawnej występuje na konkretnym odcinku ślimaka, zależnym od częstotliwości słyszanego dźwięku. Właściwość tą nazywa się **organizacją tonotopową ślimaka**. Zakres częstotliwości fal akustycznych słyszanych przez człowieka wynosi od ok. 20 Hz (w szczycie ślimaka) do ok. 20kHz (przy podstawie ślimaka).

Jednocześnie komórki słuchowe zewnętrzne pobudzane są przez zwrotne impulsy nerwowe (za pośrednictwem nerwów eferentnych z jąder oliwki górnej). Rzęski komórek słuchowych zewnętrznych mają zdolność tzw. elektrokurczliwości, co oznacza, że zmieniają długość pod wpływem stymulacji elektrycznej. W „pozycji skurczonej” powodują przyciągnięcie błony nakrywkowej (umiejscowionych tuż nad komórkami słuchowymi) do komórek słuchowych wewnętrznych zwiększając tym samym ich czułość na ciche dźwięki. W „pozycji wyprostowanej” odciągają błonę nakrywkową chroniąc komórki słuchowe wewnętrzne przed uszkodzeniem w wyniku silnych drgań mechanicznych wywołanych głośną stymulacją słuchową. Mechanizm ten nazywany jest **wzmacniaczem ślimakowym**.

Głośne dźwięki powodują również skurcz mięśnia strzemiączkowego, który usztywnia strzemiączko (pierwszą kosteczkę słuchową) i zmniejsza amplitudę drgań mechanicznych przenoszonych przez kosteczki słuchowe. Mechanizm ten zwany jest **odruchem strzemiączkowym** i działa efektywnie tylko dla dźwięków poniżej 2 kHz. Z tego powodu, jak również w związku z tym, że komórki słuchowe wewnętrzne odbierające wysokie częstotliwości położone są na „wejściu” do ślimaka w wyniku narażenia na hałas w pierwszej kolejności upośledzeniu ulega słyszenie wysokich częstotliwości, co może doprowadzić do tzw. częściowej głuchoty [Skarżyński 2010]. Większość nerwów eferentnych (odśrodkowych) dochodzi do komórek słuchowych zewnętrznych. Komórki te pozwalają na podwyższenie o ok 40 dB wrażliwości na dźwięki (szczególnie wysokie częstotliwości) co ma ogromne znaczenie w rozpoznawaniu mowy.

Komórki słuchowe wewnętrzne stanowią tzw. mechanoreceptory, które poprzez ruch mechaniczny otwierają i zamykają kanały jonowe. Komórki te odpowiadają za przekazywanie impulsów do dendrytów komórek zwoju spiralnego, stanowiących pierwszy neuron słuchowy. Szacuje się, że 95% włókien nerwu słuchowego (afferentne unerwienie narządu Cortiego) pochodzi z komórek słuchowych wewnętrznych (włókna zmielinizowane) a 5% pochodzi z komórek słuchowych zewnętrznych (włókna bezmielinowe). Natężenie dźwięku odwzorowywane jest w postaci liczby impulsów czynnościowych przekazywanych przez nerw słuchowy na sekundę, czyli częstotliwość jego wyładowań. Wzrost intensywności dźwięku powoduje także wzmożenie uginania rzęsek komórek słuchowych wewnętrznych, przez co zwiększa się ilość produkowanych i przekazywanych dalej neuroprzekaźników. Przy większym natężeniu wzrasta również liczba neuronów odpowiadających synchronicznie.

Kolejne główne struktury drogi słuchowej od strony ślimaka to: jądro ślimakowe (drugi neuron drogi słuchowej), kompleks jąder oliwki górnej, jądro wstęgi bocznej, jądro wzgórk dolnego blaszki czworaczej w śródmózgowiu (trzeci neuron drogi słuchowej) oraz jądro ciała kolankowatego przyśrodkowego we wzgórzu (czwarty neuron drogi słuchowej).

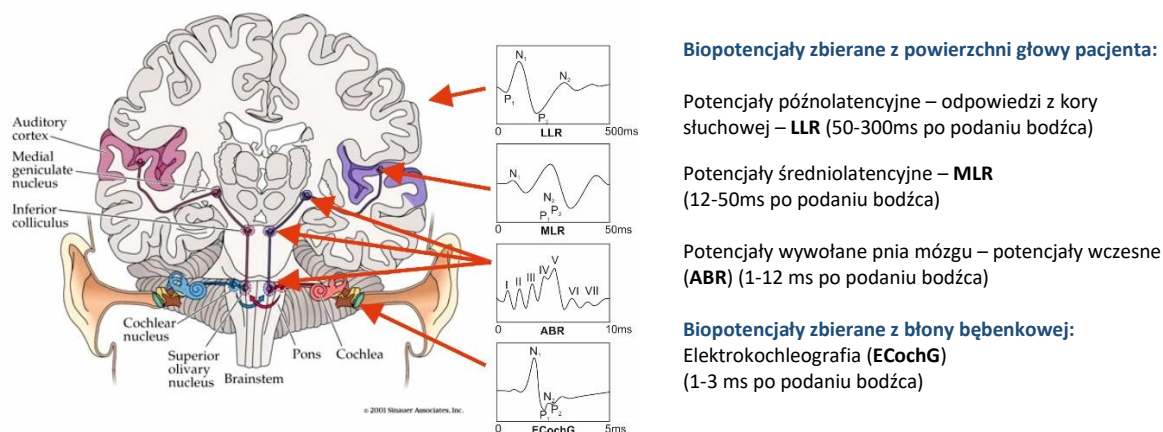
Szczególne znaczenie na drodze słuchowej mają jądra oliwki górnej. Poza tym, że to z jąder oliwki górnej odchodzą włókna eferentne do ucha wewnętrznego, to również tam kodowana jest różnica czasu dotarcia dźwięku pomiędzy jednym i drugim uchem, co umożliwia rozpoznanie kierunku źródła dźwięku. W kolejnej strukturze, we wzgórkach dolnych śródmózgowia następuje natomiast kontakt drogi słuchowej z układem motorycznym, jak również jest to prawdopodobnie

miejsce powstawania tzw. „mapy przestrzennej dźwięku” (podobnie jak w przypadku wzgórków górnych tworzących mapę wzrokową). Ciało kolankowate przyśrodkowe we wzgórzu jest przynajmniej częściowo zorganizowane tonotopowo oraz ma połączenia z tzw. ciałem migdałowatym (strukturą układu limbicznego). Uczestniczy zatem w warunkowaniu reakcji emocjonalnych na bodźce słuchowe. Ponadto do ciała kolankowatego przyśrodkowego dochodzą liczne połączenia zwrotne ze strony kory słuchowej, co umożliwia wstępną selekcję istotnych bodźców. Ze wzgórza informacja słuchowa przekazywana jest dalej do zakrętów Heschl'a położonych przyśrodkowo w tylnogórnej części zakrętów skroniowych górnych w obu półkulach mózgowych gdzie znajduje się pierwotna kora słuchowa.

Metody badań drogi słuchowej

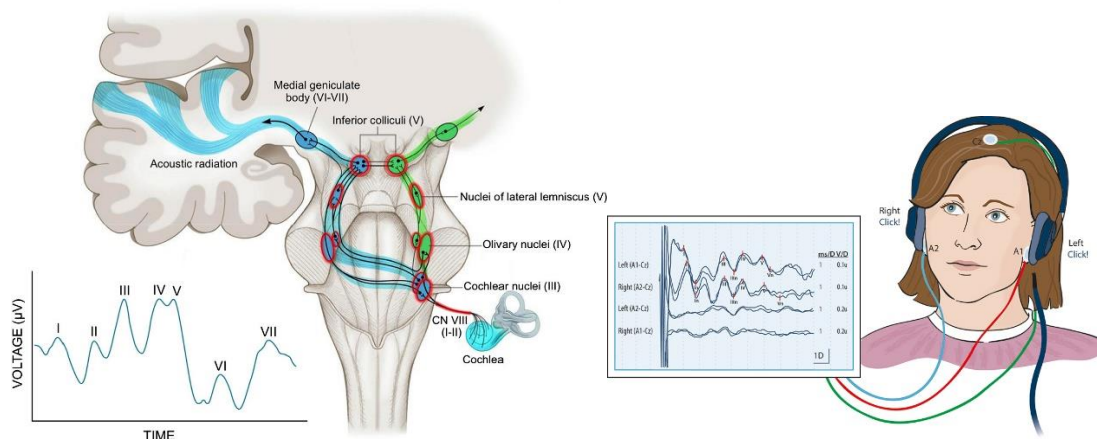
Wśród wielu technik badania drogi słuchowej, można wyróżnić zarówno metody obiektywne do oceny sprawności pewnego fragmentu drogi zmysłowej (audiometria impedancyjna, pomiary emisji otoakustycznych oraz pomiary elektrofizjologiczne - słuchowe potencjały wywołane), jak również metody subiektywne - psychoakustyczne (np. audiometria tonalna lub słowna), dzięki którym mierzone jest subiektywne wrażenie osoby badanej. Kliniczne pomiary przetwarzania dźwięku na drodze słuchowej opierają się głównie na miarach obiektywnych. Wyróżnia się również metody obrazowe, zarówno strukturalne jak i czynnościowe do badania układu słuchowego.

Pomiary elektrofizjologiczne dostarczają szereg istotnych informacji na temat dojrzałości układu słuchowego, jak również pozwalają wykryć różnego rodzaju patologie na drodze słuchowej. Badania te wykonuje się z użyciem elektrod umieszczonych zazwyczaj na powierzchni głowy osoby badanej. Lokalizacja elektrod zależy od rodzaju badania. Na poniższym rysunku (Rycina 1) przedstawiono rodzaje otrzymywanych potencjałów w zależności od miejsca na drodze słuchowej w którym są generowane oraz ich zakres czasowy.



Rycina 1. Rodzaje biopotencjałów generowanych przez struktury drogi słuchowej.

W ocenie klinicznej, szczególnie istotne jest badanie wczesnych potencjałów wywołanych z pnia mózgu (**Auditory Brainstem Responses**). Potencjały te pojawiają się w ciągu 10 milisekund po podaniu bodźca. Ich źródłem są kolejne jądra istoty szarej na drodze słuchowej (przedstawione na Rycinie 2). W zapisie potencjałów ABR wyróżniamy kilka fal, a ich szczyty mają konkretne znaczenie kliniczne.



Rycina 2. Potencjały rejestrowane w badaniu ABR.

Największe znaczenie w ocenie klinicznej mają fale I, III i V. Fala I pochodzi z nerwu słuchowego, fala III generowana jest w jądrach ślimakowych, a fala V w jądrach wstęgi bocznej. Obecność fali V w zapisie ABR oznacza, że bodziec został „usłyszany” przez układ słuchowy i może być wykorzystana do obiektywnego wyznaczenia progu słyszenia. Interpretacji podlega zarówno amplituda jak i latencja (opóźnienie) pojawienia się poszczególnych fal. Jest to metoda alternatywna do subiektywnego badania audiometrii tonalnej. Określenie progu słyszenia dla poszczególnych częstotliwości pozwala na określenie minimalnej intensywności dźwięku, który wywołuje wrażenie słuchowe.

Naukowe metody badawcze stosowane do oceny czynności układu słuchowego to:

- **Czynnościowy rezonans magnetyczny (fMRI).** Metodę fMRI dokładniej opisano w dalszej części, ponieważ była główną metodą badań w cyklu publikacji tworzących dzieło naukowe.
- **Pozytonowa tomografia emisyjna (PET).** Umożliwia pomiar in vivo promieniowania pochodzącego z rozpadu niestabilnych radioizotopów podawanych pacjentowi dożylnie lub w postaci inhalacji. Przyjmuje się, iż wzrost metabolizmu (wskaźnikiem może być np. izotop glukozy w F18-FDG) lub przepływu krwi (np. izotop tlenu w O15-H2O) świadczy o aktywności danego regionu mózgu podczas wykonywania zadania. Wady metody PET to m.in. ekspozycja osoby badanej na promieniowanie jonizujące, bardzo wysokie koszty badania, rozdzielczość przestrzenna na poziomie kilku milimetrów oraz rozdzielczość czasowa dochodząca do nawet kilku minut. Zaletą, w odniesieniu do badań słuchowych, jest możliwość badania osób z implantami słuchowymi (w przeciwieństwie do metody fMRI gdzie stosuje się silne pole magnetyczne).
- **Tomografia spektroskopii bliskiej podczerwieni (NIRS).** Światło z zakresu bliskiej podczerwieni (700-900nm) przenika przez skórę, kości i tkanki podczas gdy hemoglobina utlenowana (oxy-Hb) jak i nieutlenowana (deoxy-Hb) silnie pochłania podczerwień. Różnice w widmach absorpcji deoxy-Hb i oxy-Hb umożliwiają wykonywanie pomiarów względnych zmian stężenia hemoglobiny za pomocą współczynnika osłabienia światła o różnych długościach fal. Zaletą tej metody jest nieinwazyjność co umożliwia badania nawet na małych dzieciach, mniejszy wpływ ruchu osoby badanej na wyniki (w porównaniu z EEG), możliwość badania w ciszy oraz mobilność. Wadą jest niska rozdzielczość przestrzenna oraz pomiar pośredni aktywności neuronów poprzez zmiany ukrwienia.
- **elektroencefalografia (EEG), magnetoencefalografia (MEG).** Pozwalają na pomiar aktywności elektrycznej i magnetycznej mózgu w odpowiedzi na zadany bodziec (np. słuchowy). Niekwestionowaną zaletą technik elektrofizjologicznych jest wysoka rozdzielczość czasowa na poziomie pojedynczych milisekund oraz fakt, iż badanie odbywa

się w relatywnej ciszy. Jednocześnie, niska rozdzielczość przestrzenna EEG/MEG, na poziomie kilku centymetrów, uniemożliwia dokładną lokalizację struktur mózgowych aktywnych podczas opracowywania określonego zadania.

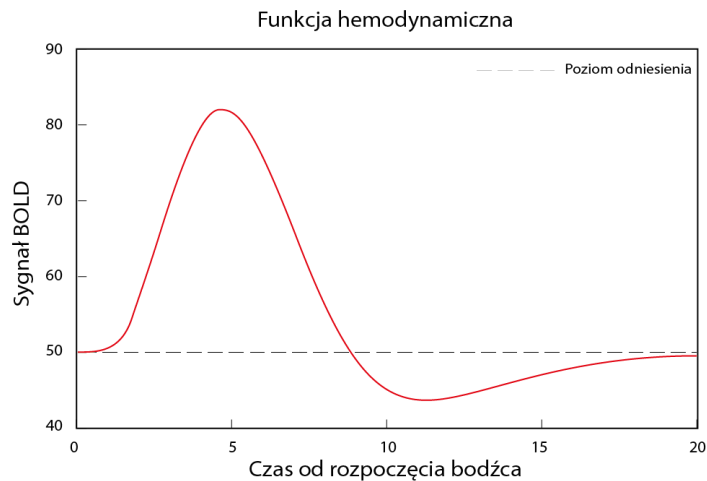
Bardzo duże znaczenie w diagnostyce m.in. układu słuchowego mają techniki Rezonansu Magnetycznego (MR) i Tomografii Komputerowej (TK lub CT). Wysoka rozdzielczość przestrzenna obu technik pozwala na ocenę mózgowia i naczyń, ocenę nerwów, ocenę ucha wewnętrznego. W zakresie badań klinicznych układu słuchowego na podstawie obrazów poszukuje się przyczyn utraty słuchu, definiuje się wskazania do implantacji oraz ocenia się ryzyko operacji i ewentualną zmianę procedury implantacji.

Czynnościowy rezonans magnetyczny

Rezonans magnetyczny, początkowo wykorzystywany głównie do badania struktury związków chemicznych, z czasem stał się jednym z najważniejszych narzędzi medycznej diagnostyki obrazowej. MRI (ang. Magnetic Resonance Imaging) wykorzystuje absorpcję fal elektromagnetycznych przez atomy wodoru umieszczone w silnym polu magnetycznym. Metoda ta bardzo dobrze nadaje się do obrazowania tkanek miękkich, o dużej zawartości wody, m.in. mózgu.

Analiza pracy mózgu przy zastosowaniu czynnościowego rezonansu magnetycznego odbywa się pośrednio, poprzez ocenę dynamiki procesów zaopatrywania mózgu w tlen, dostarczanego w cząsteczkach hemoglobiny - jednego z najważniejszych składników krwi. Początkowo obserwacja ukrwienia poszczególnych partii mózgu możliwa była jedynie po dożylnym podaniu tzw. środka cieniującego. Prawdziwy przełom nastąpił w latach 90-tych XX wieku, za sprawą odkrycia Profesora Seiji Ogawa [Ogawa 1990]. Wykazał on że deoksyhemoglobina, nieutlenowana część hemoglobiny, posiada silne własności magnetyczne. Jej poziom zmienia się wraz ze zmianą aktywności neuronów. Dzięki temu odkryciu, w jądrowym rezonansie magnetycznym można ocenić stan czynnościowy mózgu, obserwując szczególny rodzaju sygnału - tzw. BOLD (blood oxygenation level dependent), który jest funkcją poziomu utlenienia hemoglobiny.

W typowym badaniu techniką fMRI osoba wykonuje zadanie, po podaniu określonego bodźca. Czas reakcji neuronów na bodziec jest stosunkowo szybki (wynosi kilkaset milisekund), natomiast odpowiedź hemodynamiczna (ang. Hemodynamic Response Function - HRF) jest opóźniona (rycina 3). W typowych przypadkach opóźnienie sygnału BOLD w stosunku do początku stymulacji wynosi ok. 2 sekundy. Czas potrzebny na osiągnięcie plateau wynosi ok. 6 sekund. Przebieg czasowy krzywej HRF zależy od regionu mózgu, który uczestniczy w analizie bodźca. Po zakończeniu okresu stymulacji sygnał BOLD opada w ciągu kilku sekund, przekraczając linię bazową i stabilizuje się dopiero po 20 lub więcej sekundach od podania bodźca eksperymentalnego.



Rycina 3. Przebieg czasowy funkcji odpowiedzi hemodynamicznej (HRF) w badaniu BOLD fMRI.

Należy również pamiętać, że zmiana sygnału BOLD odpowiada sumie aktywności grupy neuronów. Oznacza to, że taka sama zmiana sygnału BOLD może być wywołana dużą aktywnością niewielkiej liczby neuronów lub małą aktywnością dużej liczby neuronów. Istnieją niezaprzeczalne, teoretyczne i eksperymentalne dowody, które potwierdzają ścisłą korelację tego sygnału z aktywnością tkanki, zwłaszcza tkanki nerwowej w ośrodkowym układzie nerwowym.

Odkrycie Prof. Ogawy zdecydowanie rozszerzyło możliwości wykorzystania skanera rezonansu magnetycznego, który do tej pory używany jedynie jako urządzenie radiologiczne do badań diagnostycznych (strukturalny rezonans magnetyczny, MR), stał się teraz narzędziem do badań naukowych oraz naukowo-klinicznych prowadzonych przez fizjologów, neuropsychologów i psychiatrów. W XXI wieku nastąpiła eksplozja zastosowań fMRI w różnych dziedzinach medycyny. W wielu ośrodkach fMRI stał się badaniem z wyboru w ocenie dostępu i ryzyka przed poważnymi zabiegami operacyjnymi w neurochirurgii i otolaryngologii. Coraz częściej badania czynnościowe wykorzystuje się do monitorowania leczenia przebiegu chorób i skuteczności działania leków.

Należy jednak pamiętać, że fMRI to nadal nowa metoda i dopiero powstają standardy, które pozwolą uzyskać wiarygodne i powtarzalne pomiary w warunkach klinicznych. Wykrycie sygnału BOLD i jego ocena jest zadaniem złożonym, wymaga zaawansowanych metod analizy sygnału i zastosowania odpowiednich modeli statystycznych. Do badań potrzebna jest głęboka wiedza techniczna oraz zrozumienie procesów fizjologicznych. Każdy eksperyment musi być starannie przygotowany i przeprowadzony.

Obrazowanie czynnościowe mózgu dostarcza informacji o tzw. poziomie aktywności hemodynamicznej w tkance nerwowej, czyli pozwala ocenić zaangażowanie różnych struktur mózgu w wykonanie określonego zadania. Główną zaletą tej techniki jest całkowita nieinwazyjność i wysoka rozdzielczość przestrzenna. Badanie nie sprawia bólu i nie wymaga przyjmowania obciążających kontrastów.

Typowe badanie fMRI składa się z kilku bloków stymulacji i okresów kontrolnych, podczas których zbierana jest seria obrazów mózgu. Analiza polega na prześledzeniu całego przebiegu badania indywidualnie dla każdego woksela (trójwymiarowego piksela), wyodrębnionego w mózgu, w celu przetestowania czy istnieje znacząca korelacja pomiędzy sygnałem BOLD a okresem stymulacji. Oczekuje się, iż sygnał będzie się zwiększał podczas stymulacji. Należy podkreślić fakt, że mierzony sygnał BOLD jest odpowiedzią hemodynamiczną aktywowanych obszarów mózgu.

Oznacza to, że nie mierzy się bezpośredniej aktywności neuronalnej (elektrycznej), lecz zmianę sygnału spowodowaną zwiększonym przepływem krwi, który jest efektem aktywności neuronalnej.

W badaniu czynnościowym mózgu, wymagane jest zastosowanie urządzeń do prezentacji bodźców wywołujących pobudzenie mózgu w czasie zaplanowanego zadania, tj. np. specjalne słuchawki nauszne i/lub gogle. Niezbędne jest również zastosowanie odpowiednich sekwencji obrazujących, które są szczególnie wrażliwe na zmiany tzw. czasu T2*, czyli lokalne zmiany jednorodności pola magnetycznego. Najważniejsze wymagania odnośnie sekwencji fMRI to możliwość obrazowania całego mózgu, krótki czas badania, wysoka czułość, wysoka jakość obrazu, dobra rozdzielczość przestrzenna, niewrażliwość na artefakty ruchowe, brak zniekształceń geometrycznych.

W ogólności badania czynnościowe mózgu można podzielić na indywidualne (dotyczące tylko jednego pacjenta) oraz grupowe (badania większej populacji w celu uzyskania uśrednionej mapy czynnościowej mózgu). W badaniach grupowych, ze względu na zastosowany algorytm przetwarzania obrazów, stosuje się wielkość woksela 2 x 2 x 2 mm. W badaniach indywidualnych dąży się do uzyskania rozdzielczości 1 x 1 x 1 mm lub lepszej, co stanowi wskazanie do stosowania skanerów o indukcji pola magnetycznego co najmniej 3 Tesli.

Wykorzystanie czynnościowego rezonansu magnetycznego do badania drogi słuchowej

Przegląd zastosowań techniki fMRI do badania układu słuchowego można znaleźć w pracach [King 2018, Talavage i wsp. 2014, Wong i wsp. 2010, Hall 2014a, Price 2012]. Jak opisuje Price w swojej pracy poglądowej, technika fMRI stosowana była do oceny wielu aspektów przetwarzania informacji słuchowej przez centralny układ nerwowy, tj. badania organizacji tonotopowej, analizy bodźców akustycznych o różnym stopniu złożoności, przetwarzania aspektów języka (fonologia, syntaktyka, semantyka), produkcji mowy, pamięci i wyobraźni słuchowej, czytania.

Zaletą metody fMRI w dziedzinie badań procesów słuchowych jest relatywnie wysoka czułość i specyficzność wykrywania aktywności związanej z zadaniem. Ponadto, w związku z brakiem efektów ubocznych stosowania tej metody, w badaniach mogą uczestniczyć kilkuletnie dzieci. Możliwa jest także wielokrotna ocena procesów dynamicznych zachodzących w mózgu, tj. np. efektów rehabilitacji oraz treningu słuchowego, mimo iż w interpretacji tego typu badań należy być bardzo ostrożnym [Hall 2014a,b]. W specyficznych wzorcach aktywności mózgowej poszukuje się także wskazówek dotyczących przewidywanych postępów pacjenta po zastosowaniu określonej interwencji medycznej, tj. np. zabieg wszczepienia implantu ślimakowego [Giraud i wsp. 2001, Lazard i wsp. 2013]. W związku z obecnością metalowych elementów w implancie ślimakowym obecnie niemożliwe jest zastosowanie metody fMRI do oceny mechanizmów przetwarzania informacji słuchowej dostarczanej przez implant. Tu wskazane jest zastosowanie technik tj. PET lub EEG.

Podstawowym utrudnieniem dla badań słuchowych techniką fMRI jest hałas produkowany przez skaner podczas akwizycji obrazów, który dochodzi do ok. 100dB(A). Podstawowym źródłem hałasu, który dominuje w pasmach 0.5-2kHz, jest szybkie przełączanie prądów w cewkach gradientowych (w wyniku działania siły elektrodynamicznej powstają drgania mechaniczne wywołujące wspomniany hałas) [Talavage 2004, Seifritz i wsp.2006, Ravicz i wsp 2000]. Pozostałe źródła hałasu, obecne podczas całego badania fMRI, to sprężarka do chłodzenia helu wewnątrz magnesu skanera oraz klimatyzacja. Urządzenia te generują szum na poziomie ok. 70dB(A) [Woods i wsp 2009]. Od roku 2012 dostępne są tzw. „ciche sekwencje”, które redukują o blisko 95% natężenie dźwięku skanera jednakże pozwalają one jedynie na akwizycję obrazów strukturalnych.

Pierwsza tego typu sekwencja (EPI) do obrazowania czynnościowego nie jest jeszcze dostępna komercyjnie i aktualnie jest w fazie testów.

Obecnie stosowane metody stymulacji za pomocą dźwięków wymagają specjalistycznego systemu słuchawek, które pracują w polu magnetycznym. Na rynku dostępne są 4 typy słuchawek przystosowanych do pracy w skanerze MR (pneumatyczne, piezoelektryczne, elektrodynamiczne i elektrostatyczne). Słuchawki pneumatyczne cechują się wąskim pasmem przenoszenia częstotliwości do 6-8kHz i mogą służyć jedynie do komunikacji z osobą badaną lub do prostych badań przetwarzania językowego. Jakość dźwięku dla pozostałych typów słuchawek jest bardzo dobra i można je stosować do wyrafinowanych badań przetwarzania słuchowego.

Badania organizacji tonotopowej niosą ze sobą konieczność dokładnej kalibracji intensywności podawanych bodźców dźwiękowych. Bodźce generowane cyfrowo w komputerze odtwarzane są przez zintegrowaną kartę dźwiękową lub dedykowaną kartę dźwiękową. Jakość użytej karty dźwiękowej (wzmacniaczy i końcówki mocy) wpływają na wierność odtwarzanego dźwięku. Karta dźwiękowa zamienia sygnał cyfrowy na sygnał analogowy. Systemy słuchawkowe stosowane do badań w MR mają zazwyczaj wejście analogowe. Sygnał zamieniany jest z powrotem na sygnał cyfrowy, który następnie przesyłany jest przez światłowód do pomieszczenia, w którym znajduje się skaner MR. W dalszym kroku sygnał zamieniany jest powtórnie z cyfrowego na analogowy i przesyłany do słuchawek. Cały tor przesyłania bodźców dźwiękowych wprowadza stałe opóźnienie oraz pewne zniekształcenia. Przykładowo, w przypadku badania tonotopii zarówno opóźnienie jak i zniekształcenia wprowadzane przez system nie mają istotnego znaczenia ale powinno się zadbać aby parametry poszczególnych elementów były jak najlepsze. Zasadniczy wpływ na badanie tonotopii ma liniowość intensywności dźwięków w zależności od częstotliwości (charakterystyka częstotliwościowa). W przypadku badania aktywności mózgowej w odpowiedzi na bodźce językowe, znaczenie mają stosunek sygnału do szumu oraz częstotliwość próbkowania dźwięku.

W badaniach metodą fMRI kory słuchowej często stosowana jest sekwencja typu „sparse”. Czas repetycji TR, czyli czas pomiędzy kolejnymi akwizycjami tej samej warstwy obrazu wynosi w przypadku sekwencji „sparse” kilka sekund (4-18s). Akwizycja obrazów w sekwencji sparse wygląda tak, że wszystkie warstwy zbierane są możliwie szybko, a przez resztę czasu TR akwizycja jest wstrzymana. Przykładowo dla czasu TR=10s i 40 warstw (obszar zainteresowania podzielony na 40 warstw), poszczególne warstwy zbierane są co 62,5ms co daje 2,5s na zebranie sygnału ze wszystkich warstw oraz 7,5s oczekiwania na rozpoczęcie kolejnej akwizycji. W tym czasie przy braku hałasu z cewek gradientowych można stymulować korę słuchową wykorzystując dźwięki o niższym natężeniu niż w przypadku obrazowania w sposób ciągły. Taka możliwość ma szczególne znaczenie, gdy chce się uzyskać pobudzenie w korze, odrębne i specyficzne dla kolejnych zakresów częstotliwości. Im dłuższy czas TR, tym mniejszy jest efekt pobudzenia kory słuchowej przez hałas skanera (mniejszy efekt maskowania bodźców słuchowych). Stymulację planuje się tak, aby w momencie gdy nastąpi akwizycja obrazów uzyskać możliwie największą amplitudę odpowiedzi hemodynamicznej. Jeśli przyjmujemy, tak jak powyżej, wartości sekwencji obrazowej: TR=10s, TA=2.5s (TA – rzeczywisty czas potrzebny na zebranie wszystkich warstw badanej objętości - głowy) i 40 warstw to sygnał z warstw środkowych (tu znajduje się kora słuchowa) będzie zbierany mniej więcej 1-1.5s od rozpoczęcia akwizycji. Jeśli stymulacja nastąpi ok 5s przed rozpoczęciem akwizycji obrazów to, zakładając 6sekundowe opóźnienie od momentu rozpoczęcia stymulacji do osiągnięcia maksimum odpowiedzi hemodynamicznej, uzyskamy optymalne parametry akwizycji sygnału. Aby uzyskać dodatkową informację o kształcie i długości krzywej HRF, co często jest cenną informacją, można zatem zastosować dodatkowo tzw. jitter (losowe opóźnienie), który spowoduje, że krzywa HRF będzie próbkowana w różnych miejscach przebiegu. Jitter oznacza, że stymulacja za każdym razem rozpoczyna się w trochę innym momencie. Tego typu sekwencja obrazowa wymaga zwiększenia liczby wolumenów (wydłużenia czasu sekwencji), w celu zebrania odpowiedniej statystyki (ilości uśrednień) dla poszczególnych próbek krzywej HRF. Akwizycja „sparse” z

zastosowaniem jitter'a daje możliwość wyznaczenia procentowej zmiany sygnału BOLD oraz wyznaczenia indywidualnego kształtu krzywej HRF w danym regionie, dla danej osoby. Ten rodzaj akwizycji, jest szczególnie przydatny do analizy regionalnej fMRI [analiza sygnału z określonego obszaru mózgu, a nie z całej jego objętości]. Jej wadą jest to, że jest bardzo długa, a co za tym idzie powoduje znużenie, zmęczenie i spadek uwagi osoby badanej, a w konsekwencji zwiększa ryzyko wystąpienia artefaktów ruchowych. Pewnym rozwiązaniem jest, jak już wspomniano, dzielenie sekwencji obrazowej na krótsze sesje.

CELE BADAŃ

Ogólnym celem badań przedstawionych w prezentowanym cyklu prac było uzupełnienie istniejącej wiedzy dotyczącej neuronalnych korelatów przetwarzania słuchowego, dzięki wykorzystaniu możliwości jakie daje technika czynnościowych badań mózgu czynnościowego rezonansu magnetycznego. Przetwarzanie bodźców słuchowych na poziomie mózgowym można podzielić na trzy poziomy. Pierwszy poziom przetwarzania ma miejsce w obrębie pierwotnej kory słuchowej zlokalizowanej w obszarze zakrętów skroniowych górnych (zakręty poprzeczne = zakręty Heschla). Pierwotną korę słuchową cechuje organizacja tonotopowa i istniejące badania wskazują na to, że jej aktywność bezpośrednio odzwierciedla obwodowe procesy słuchowe. Kolejny poziom przetwarzania to ośrodki drugorzędowe specjalizujące się w wyszukiwaniu konkretnych cech bodźców dźwiękowych, podczas np. dyskryminacji dźwięków, rozpoznawania dźwięków mowy. Trzeci poziom przetwarzania to procesy asocjacyjne, które integrują informację z wielu modalności (zmysłów). Na tym poziomie następuje świadome przetwarzanie informacji słuchowych. Zarówno drugi jak i trzeci poziom jest silnie zależny od uwagi osób badanych oraz stanu emocjonalnego. Również ten aspekt ośrodkowego przetwarzania informacji słuchowej został omówiony w cyklu publikacji.

Cele realizowanych badań techniką fMRI były następujące:

1. Ocena organizacji tonotopowej pierwszorzędowej kory słuchowej.
2. Ocena funkcjonowania kory słuchowej u pacjentów z selektywnymi ubytkami słuchu (częściowa głuchota).
3. Ocena wpływu hałasu i dźwięków o dużym natężeniu na pobudzenie kory słuchowej.
4. Ocena mózgowej asymetrii dla funkcji mowy.
5. Ocena połączeń funkcjonalnych mózgu w przypadku centralnych zaburzeń przetwarzania słuchowego.

MATERIAŁ I METODY

Material

Badania, których wyniki omówiono w cyklu publikacji, były prowadzone na przestrzeni ostatnich 8 lat w Naukowym Centrum Obrazowania Biomedycznego (NCOB), Światowego Centrum Słuchu w Kajetanach, które jest jednostką organizacyjną Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu w Warszawie. Od początku istnienia, w Centrum pracuje wykwalifikowana kadra składająca się z pracowników naukowych, inżynierów klinicznych, neuropsychologów, biologów, techników i lekarzy radiologów. Miesięcznie wykonuje się ok. 50 badań fMRI, w tym badania jednoczesnej akwizycji fMRI/EEG. Centrum dysponuje olbrzymim materiałem badawczym, a kadrę stanowią specjaliści w planowaniu i przeprowadzaniu badań neuroobrazowych, jak i ich późniejszej analizie statystycznej wyników.

W publikacjach stanowiących dzieło naukowe wykorzystano wyniki badań przeprowadzonych z udziałem 183 osób, przy czym liczba zastosowanych sekwencji czynnościowych fMRI wynosi blisko pół tysiąca. Ponad połowę stanowiły badania z udziałem osób zdrowych ze słuchem prawidłowym, 25% badania z udziałem pacjentów Instytutu z częściową głuchotą, 15% badania z udziałem dzieci (w tym dzieci z centralnymi zaburzeniami przetwarzania słuchowego). Warto zaznaczyć, że prawie drugie tyle badań wykonano z udziałem ochotników, przygotowując procedury badawcze (tych danych nie opublikowano).

Sprzęt badawczy

Wszystkie akwizycje danych zostały wykonane na skanerze MR 3T Siemens Magnetom Trio (jesienią 2017 roku został zmodernizowany do wersji MR 3T Siemens Magnetom Prisma Fit). Badania były realizowane w ramach projektów statutowych Instytutu lub grantów przyznanych przez Narodowe Centrum Nauki.

Skaner MR 3T Magnetom Trio wyposażony był w zestaw cewek do badania głowy (1-, 12-, i 32-kanalowa), dedykowane, profesjonalne zestawy słuchawek (elektrostatycznie, elektrodynamiczne, piezoelektryczne oraz pneumatyczne) pracujące w polu magnetycznym, system Neuroscan (64-kanalowy system do badań elektrofizjologicznych, ERP/EEG, przystosowany do pracy w polu magnetycznym z najnowszą głowicą RT) oraz specjalistyczne oprogramowanie do prezentacji bodźców (Presentation, E-Prime, ParaPlayer), synchronizacji ze skanerem oraz analizy wyników badań technikami fMRI, ERP/EEG (SPM12, Brain Voyager, Turbo Brain Voyager, FSL, Freesurfer, Cary 7, BESA). Centrum posiada specjalistyczny sprzęt do kalibracji i pomiarów pasma przenoszenia dla całego toru stymulacji słuchowej. Do komunikacji z osobą badaną stosowany jest wysokiej jakości mikrofon optyczny. Do stymulacji wzrokowej są do dyspozycji gogle Visual System firmy NNL (posiadające korekcję rozstawu oczu i wady wzroku), 32-calowy monitor LCD firmy NNL przystosowany do pracy w polu magnetycznym skanera oraz zestaw składający się z projektora wideo, ekranu do wstecznej projekcji i lusterka umieszczonego w cewce głowowej.

Sekwencje obrazowe

Każde badanie obrazowe, omówione w publikacjach, składało się z części strukturalnej (badanie anatomii mózgu) i czynnościowej (badanie funkcji mózgu).

W przypadku wszystkich publikacji, protokół badania strukturalnego składał się z kilku standardowych sekwencji klinicznych, w tym T1-zależnej w różnych płaszczyznach, T2-zależnej w różnych płaszczyznach, FLAIR i DWI w płaszczyźnie poprzecznej oraz CISS (do oceny nerwu słuchowego, ślimaka i układu przedsionkowego) w płaszczyźnie czołowej. Sekwencje te służyły do oceny oraz wykluczenia pacjentów ze zmianami patologicznymi w mózgu.

W przypadku pacjentów z częściową głuchotą badanie MR było wykonywane w protokole dedykowanym ocenie kątów mostowo-mózdkowych i przewodów słuchowych wewnętrznych/piramid kości skroniowych. Lekarz radiolog na tej podstawie oceniał mózgowie, naczynia tętnic i zatoki żyłne. Ocena nerwów obejmowała nerw przedsionkowo-ślimakowy i jego składowe (ciągłość, rozmiar, patologie rozrostowe lub zapalne, konflikt naczyniowo-nerwowy). W uchu wewnętrznym ocena dotyczyła: ślimaka (stopień ukształtowania, drożność), oraz pozostałych składowych błędniaka (pośrednia ocena ślimaka, ciśnienie płynu w uchu wewnętrznym).

Ponadto wykonywana była sekwencja wysokorozdzielcza T1-MPR rejestrowana izometrycznie w płaszczyźnie strzałkowej (3D), posiadała następujące parametry: czas repetycji (time of repetition, TR) = 1900[ms], czas echa (time of echo, TE) = 2.26[ms], czas inwersji (time of inversion) = 900[ms], kąt odchylenia spinów (flip angle, FA=9°), pole widzenia (field of view, FOV) =

28.8x27.0[cm], macierz (matrix) = 320x300, grubość warstwy = 0.9[mm], rozmiary woksela = 0.9x0.9x0.9[mm], pixel bandwidth= 200Hz/pix, liczba warstw = 208, czas akwizycji (time of acquisition, TA) = 5:11min.

Parametry sekwencji czynnościowej były odmienne w każdym opisanym badaniu .

Warto zaznaczyć, że analizy danych z badań czynnościowych do zastosowań naukowych to bardzo długi i żmudny proces. Najbardziej czasochłonną czynnością jest kontrola jakości badań i normalizacja przestrzenna w celu zminimalizowania różnic anatomicznych występujących pomiędzy badanymi.

W szczególności w prezentowanej serii badań analizy uzyskanych danych wymagały zastosowania szeregu standardowych procedur wstępnych: , tj.

- kontrola jakości,
- konwersja z formatu DICOM do formatu NIFTII,
- korekcja ruchu i na tej podstawie stworzenie modeli do regresji zmian sygnału związanych z ruchem,
- korejstracja sekwencji strukturalnych z czynnościowymi,
- korekcja homogeniczności sygnału istoty białej w obrazach strukturalnych,
- segmentacja obrazów strukturalnych w oparciu o atlas probabilistyczny lokalizacji poszczególnych rodzajów tkanek,
- normalizacja przestrzenna z wykorzystaniem przekształceń nieliniowych,
- zastosowanie filtrów przestrzennych;

jak również metod zaawansowanej analizy statystycznej, tj.:

- tworzenie modeli funkcji odpowiedzi hemodynamicznych,
- regresja modeli ruchu,
- filtracja dolnoprzepustowa sygnału BOLD,
- wyznaczenie kontrastów między poszczególnymi modelami,
- korekcja ze względu na wielokrotne porównania (Family Wise Error, False Discovery Rate)
- wizualizacja wyników.

Pozostałe metody analizy statystycznej były dostosowane do potrzeb projektu badawczego.

Procedury zastosowane w cyklu publikacji

Publikacja nr 1

Badania fMRI przeprowadzone w latach 2010-2011 są pierwszymi badaniami na świecie, w których wzięła udział tak duża grupa kandydatów do wszczęcia implantu ślimakowego . Do rekrutacji pacjentów wykorzystaliśmy w tym celu klasyfikację częściowej głuchoty zaproponowaną przez prof. Henryka Skarżyńskiego [Skarżyński 2010]. Głuchota częściowa to niedosłuch odbiorczy, w którym uszkodzony jest słuch w zakresie wysokich i średnich częstotliwości dźwięku. Według tej klasyfikacji, wyróżnia się pacjentów o różnych typach audiogramów: PDT-acoustic stimulation (AS), PDT-electrical complement (EC), PDT-electro-acoustic stimulation (EAS) oraz PDT-electrical stimulation (ES). W zależności od typu audiogramu, tj stopnia zachowanych resztek słuchu naturalnego pacjenci otrzymują określony rodzaj implantu ślimakowego z dodatkowym lub nie aparatem słuchowym do tego samego ucha. W przedstawionych badaniach uczestniczyło 20 pacjentów (10 osób z grupy PDT-EAS i 10 osób z grupy PDT-EC). Do stymulacji zastosowano dwa dźwięki typu „chirp” (o częstotliwościach od 50 do 950Hz oraz od 3 do 5kHz, oba narastające w czasie 1 sekundy).

Publikacja nr 2

Ze względu na rosnącą powszechność występowania niedosłuchu odbiorczego wraz z zespołem, dr Katarzyną Cieślą oraz we współpracy z dr hab. inż. Arturem Loreensem i prof. Henrykiem Skarzyńskim, kontynuowaliśmy badania fMRI organizacji tonotopowej kory słuchowej z udziałem 26 osób z niedosłuchem odbiorczym. Dodatkowo w celu weryfikacji autorskich procedur badawczych badania przeprowadziliśmy również w dobranej pod względem wieku i płci, 32-osobowej grupie kontrolnej ze słuchem prawidłowym.

Badania czynnościowe dedykowane do mapowania tonotopowego kory słuchowej zostały wykonane w sumie w grupie kilkudziesięciu osób ze słuchem prawidłowym, jak również kilkudziesięciu osób z częściową głuchotą. Część wyników została przedstawiona w pracy doktorskiej Katarzyny Cieśli, której byłem promotorem pomocniczym. Rozprawa nosiła tytuł: „Badania fMRI organizacji tonotopowej kory słuchowej u pacjentów z częściową głuchotą” (obrona na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym 21.06.2016). U każdej z osób uczestniczących w badaniach przeprowadzono dokładne badania słuchu, w tym badanie audiometrii tonalnej.

Do badań czynnościowych pierwotnej kory słuchowej i jej organizacji tonotopowej (jak również do badania efektów intensywności w publikacji nr 3) zastosowano tony złożone o częstotliwościach środkowych odpowiadających pięciu oktaвам: 400Hz_{f_0} , 800Hz_{f_0} , 1600Hz_{f_0} , 3200Hz_{f_0} , 6400Hz_{f_0} (podobnie, jak w pracy Humphries i wsp. 2010). Dźwięki składały się z dwu-tonów w formie 0.9 oraz 1.11 częstotliwości środkowej oraz trój-tonów w formie 0.83, 1 oraz 1.23 częstotliwości środkowej, prezentowanych naprzemiennie w następującym porządku 2-ton, 3-ton, 3-ton, 2-ton, itd. Na prezentowane w badaniu dźwięki składało się odpowiednio pięć tonów: [332 360 400 444 492] Hz, [664 720 800 888 984] Hz, [1328 1440 1600 1776 1968] Hz, [2656 2880 3200 3552 3936] Hz oraz [5312 5760 6400 7104 7872] Hz. Do wygenerowania wszystkich potrzebnych bodźców zastosowano własny skrypt przygotowany w środowisku Matlab. W badaniu zdecydowano się na zastosowanie tonów złożonych, ponieważ wywołują one odpowiedzi neuronów kory słuchowej o większej amplitudzie, podczas gdy bodziec niezmienny i jednostajny powoduje szybkie wygaszanie odpowiedzi [Langers i wsp. 2003, Rauschecker i Tian 2000, Wessinger i wsp. 2001, Hertz i Amedi i wsp. 2010, Striem-Amit i wsp. 2011, Humphries i wsp. 2010].

Jedna sesja badania fMRI trwała 8:33 min., przy czym każdy z uczestników badania uczestniczył w 3 sesjach. Podczas sesji każdy ton złożony oraz ciszę prezentowano 8-krotnie. Kolejność bodźców była wyznaczona za pomocą algorytmu genetycznego optymalizującego prezentację pod względem stosowanych później kontrastów statystycznych [OptimizeDesign, Tor Wager, URL: <http://wagerlab.colorado.edu/tools>].

Badanie funkcjonalne MRI przeprowadzano w paradygmacie typu sparse. W ramach 10-sekundowego czasu repetycji (TR), w okresach ciszy przez 8 sekund prezentowano stymulację akustyczną. Pozostałe 2 sekundy obejmowały akwizycję danych fMRI, w trakcie której hałas skanera dochodził do poziomu ok. 98dB(A). Procedura ta gwarantowała wyciszenie odpowiedzi hemodynamicznej wywołanej hałasem skanera przed akwizycją kolejnego wolumenu danych eksperymentalnych.

Dobranie optymalnego czasu repetycji TR jest wynikiem wielu prób i analiz, jakie wykonano w badaniach z udziałem ochotników i stanowią kompromis pomiędzy uzyskaniem możliwie dużej ilości danych pomiarowych (por. akwizycja ciągła z czasem TR=2s oraz stale obecnym hałasem skanera), a możliwie rzadkim próbkowaniem (typowa akwizycja sparse z czasem TR >15s), która z kolei zmniejsza efekt maskowania bodźców przez hałas skanera.

Część czynnościowa badań wykonywana była w oparciu o sekwencje *Single Shot Echo Planar Imaging* (EPI) o parametrach: TR=10s, TE=30ms, TA=8:09[min], grubość warstwy=2[mm], macierz=96x96, FOV=192x192 [mm], liczba warstw=28, rozmiar woksela =2x2x2[mm], szerokość pasma częstotliwości odbiornika na piksel=1447Hz/pix, współczynnik przyspieszenia iPAT=2. W trakcie jednej sesji fMRI zbierano 144 wolumeny mózgu (24 dla każdego rodzaju stymulacji dźwiękowej oraz ciszy). Akwizycja pojedynczego wolumenu (28 warstw) mózgu trwała ok. 2s. Dane fMRI uzyskiwano z obszarów płatów skroniowych w płaszczyźnie osiowej. Obszar obrazowania obejmował segment o grubości ok 6cm, 3cm w górę i 3cm w dół od środka lokalizowanego indywidualnie zakrętu skroniowego górnego.

Dźwięki prezentowano obuusznie za pośrednictwem zewnętrznych słuchawek piezoelektrycznych, które dodatkowo tłumiły hałas skanera podczas akwizycji danych do ok. 80 dB(A) (Resonance Technology Inc., Syrene). Stabilność stymulacji w zakresie natężenia dźwięku i zawartości zniekształceń harmoniczných była regularnie weryfikowana przy użyciu systemu kalibracji firmy GRASS (Audiometer Calibration Analyzer HW1001). Osobę badaną proszono, aby spokojnie leżała w skanerze i słuchała dźwięków. Przed oczami widziała prezentowany w specjalnych goglach krzyżyk, który stanowił punkt fiksacji wzroku.

Ponadto w stosunku do standardowych metod analizy opisanych powyżej, opracowałem autorskie metody analizy i wyodrębniania map tonotopowych w oparciu o własną implementację metody *winnermap* (stosowane do tworzenia map parametrycznych reprezentujących częstotliwości o najwyższej aktywacji w danym wokselu). Analizy statystyczne wykonałem w wyznaczonym obszarze pierwotnej kory słuchowej (na podstawie wyników badań grupowych z udziałem zdrowych ochotników).

Publikacja nr 3

Aktywność neuronów w odpowiedzi na stymulację jest zazwyczaj proporcjonalna do intensywności tej stymulacji. Dowiodły tego badania elektrofizjologiczne z udziałem ludzi oraz badania inwazyjne prowadzone na zwierzętach [Jaencke 1998, Langers 2007, Hart 2002, Brechmann 2002, Woods 2009, Sigalovsky 2006]. Wykazano też niemal liniowy związek pomiędzy aktywnością neuronalną a efektem BOLD, który przekłada się na zmianę utlenowania w miejscu gdzie znajdują się aktywne neurony [Logothetis 2003]. Dodatkowo, im wyższa rozdzielczość przestrzenna obrazów uzyskiwanych w badaniu fMRI, tym lepiej można odróżnić duże obszary o niewielkim pobudzeniu (niska amplituda sygnału) od niewielkich regionów o dużym pobudzeniu (wysoka amplituda). Jeszcze kilka lat temu metoda fMRI nie dawała takich możliwości. Obecnie można próbować przeprowadzić ocenę związku wielkości aktywacji kory słuchowej z poziomem natężenia prezentowanego dźwięku. Taki był cel niniejszej pracy.

W tych badaniach zastosowano dokładnie takie same metody badawcze oraz analizę danych, co w publikacji nr 2. Dodatkowo oceniano wpływ na aktywacje mózgowie trzech poziomów intensywności dźwięku (40, 60 oraz 80 dB SPL). W badaniu uczestniczyło 12 osób ze słuchem prawidłowym.

Publikacja nr 4

Procedura obejmowała badanie fMRI trwające 10 minut (ocena aktywności kory słuchowej w odpowiedzi na stymulację słuchową), po którym następowało obciążenie akustyczne osoby badanej przez 15 minut na poziomie 95dB. Po obciążeniu przeprowadzono kolejne badanie fMRI składające się z 3 okresów akwizycji trwających po 10 minut każdy. Mimo, że skaner MR w czasie obrazowania

generuje hałas o natężeniu ok 98dB, to jednak zastosowanie specjalnej procedury typu SPARSE (opisana powyżej) oraz tłumiących słuchawek piezoelektrycznych pozwoliło znacząco zredukować wpływ hałasu skanera na wyniki badań. Osoby w grupie kontrolnej zamiast ekspozycji na obciążenie słuchowe, leżały w ciszy w skanerze. Badania przeprowadzono z udziałem 18 wolontariuszy z zespołu NCOB (10 eksponowanych na obciążenie, 8 w grupie kontrolnej).

Publikacja nr 5

Kolejne badania przeprowadzone były z wykorzystaniem metody jednoczesnej rejestracji EEG/fMRI. Były to jedne z pierwszych badań w Polsce z wykorzystaniem tej techniki.

W publikacji opisano nasze pierwsze badania z użyciem schematu typu odd-ball, które miały na celu przetestowanie procedury i przygotowanie procedur do dalszych badań w kolejnych projektach. W badaniu z zastosowaniem jednoczesnej rejestracji EEG/fMRI wzięło udział 6 zdrowych ochotników w wieku 20-35 lat

Procedura typu odd-ball [Squires 1975] jest powszechnie używana od wielu lat i pozwala zarejestrować reakcję mózgu na tzw. bodźce rzadkie. Badanie polega na odtwarzaniu osobie badanej serii dwóch rodzajów bodźców. Jeden bodziec, tzw. częsty lub standardowy stanowi 70-80% wszystkich bodźców, co powoduje, że osoba badana przyzwyczaja się do niego. W momencie pojawienia się bodźca rzadkiego (dewiantu) następuje efekt zaskoczenia, o ile osoba badana „zauważy” różnicę między bodźcami. Markerem tego zdarzenia jest pojawienie się w zapisie EEG tzw. fali P300 (lub inaczej P3). Jest to znak, że nastąpiła percepcja bodźca oraz jego dyskryminacja. W przypadku badania opisanego w publikacji były to tony: 1kHz jako bodziec częsty i 2kHz jako bodziec rzadki. Badanie miało schemat blokowy. W bloku tzw. linii bazowej występowały tylko bodźce standardowe, natomiast w bloku aktywnym bodźce standardowe były wymieszane z bodźcami rzadkimi (dewiantami). Zadaniem osoby badanej było bezgłośnie liczenie dewiantów a następnie podanie liczby wszystkich dewiantów w danej serii. Badanie EEG było wykonywane w dwóch seriach.

Po założeniu czepka i uzyskaniu założonego poziomu impedancji poszczególnych elektrod, badanie było wykonane poza skanerem a następnie w skanerze jednocześnie z rejestracją fMRI. Warto podkreślić, że do rejestracji EEG zastosowano 64-kanalowy system Neuroscan z elektrodami wypełnionymi gąbkami i nasączonymi roztworem, którego skład chroniony jest patentem. Rozwiązanie to zapewnia przewodność nawet po wyschnięciu gąbek, przez co rejestracja sygnału może odbywać się znacznie dłużej niż przy zastosowaniu elektrod żelowych. Cała procedura badania (rozkład czasowy bodźców) została dostosowana tak, aby uzyskać dane dobrej jakości zarówno w badaniu EEG jak i fMRI. Procedura ta z powodzeniem została zastosowana również w kolejnych projektach.

Dane elektrofizjologiczne uzyskane w trakcie jednoczesnych rejestracji EEG-fMRI oraz w badaniach poza pomieszczeniem skanera dane elektrofizjologiczne poddano ściśle określonej i złożonej analizie. Z sygnału EEG usuwane były wysokoamplitudowe (rzędu miliwoltów) artefakty indukowane przez zmieniające się w trakcie skanowania fMRI gradienty pola magnetycznego (gradient artifact). Kolejne kroki „oczyszczania” sygnału EEG, które zastosowano, to: redukcja zakłóceń związanych z pracą serca (balistocardiogram artifacts), czasowa segmentacja sygnału potencjałów wywołanych, korekcja linii bazowej, filtracja sygnału poza pasmem 1-30Hz. Analizy zostały przeprowadzone w programie Curry 6.0. Dane obrazowe fMRI zostały przeanalizowane w programie SPM 8 z zastosowaniem standardowej procedury.

Publikacja nr 6

Badania dotyczące obrazowania drugorzędowej kory słuchowej i badania dominacji półkulowej dla funkcji mowy wymagały odmiennego podejścia metodologicznego. W tym wypadku kluczowym aspektem było podanie bodźców o intensywności na poziomie komfortowym dla osób badanych (nie za głośno i nie za cicho), aby mogły zrozumieć prezentowane dźwięki mowy. Ważne było również utrzymanie uwagi osoby badanej. Wraz z psycholog dr Agnieszką Plutą z mojego zespołu wykonaliśmy serię badań pilotowych a następnie zastosowaliśmy opracowane paradygmaty do badań klinicznych.

W praktyce klinicznej (mapowanie przedoperacyjne) stosuje się zazwyczaj paradygmaty do lokalizacji ośrodków mózgowych zaangażowanych w generowanie oraz rozumienie mowy. Przykładowo, w celu uzyskania aktywności w ośrodku Broki stosuje się paradygmaty specjalnie dostosowane do specyfiki badania w skanerze MRI – zadania polegające na generowaniu słów np. rozpoczynających się na wybraną literę lub pasujących do kategorii nadrzędnej (zadanie te zostały wykorzystane również w naszych badaniach). W przeciwieństwie do klasycznych testów fluencji słownej, osoba badana proszona jest o generowanie słów bezgłośnie, co pozwala na zminimalizowanie artefaktów w obrazie fMRI związanych z ruchami żuchwy. Do mapowania obszarów mózgu zaangażowanych w rozumienie mowy (głównie ośrodek Wernicke) najczęściej wykorzystuje się zadania polegające na: a) słuchaniu krótkich tekstów o charakterze narracyjnym, b) dokonywaniu decyzji syntaktycznej lub semantycznej dotyczących zdań lub słów, np. „zdecyduj, czy prezentowane zwierzę pełni funkcje użytkowe w gospodarstwie domowym (krowa, wiewiórka itp.)”. Następnie w celu określenia półkuli dominującej dla funkcji mowy porównuje się różnice w aktywności metabolicznej mózgu w obszarach odpowiadających ośrodkom Broki oraz Wernickego w prawej i lewej półkuli mózgu i oznacza się tzw. indeks lateralizacji (ang. lateralization index, LI). Jest on wyrażony za pomocą następującego równania: $LI = (L-P)/(L+P)$, gdzie litery P i L oznaczają odpowiednio liczbę aktywnych wokseli w prawej i lewej półkuli. U większości osób praworęcznych lewa półkula jest półkulą dominującą dla funkcji mowy (dla aspektów stricte językowych).

Liczne prace dotyczące badań nad dominacją półkulową dla funkcji językowych, w których wykorzystano metodę fMRI, wskazują na zmniejszenie lateralizacji dla funkcji mowy w przypadku zaburzeń neurorozwojowych (np. zaburzeń ze spektrum autyzmu), psychiatrycznych (m.in. schizofrenii) [Van Veelen 2011], specyficznego zaburzenia rozwoju językowego (ang. specific language impairment, SLI) [Guibert 2011]. Wśród czynników wpływających na lateralizację funkcji mózgowych wyróżnia się wiek, obecność lezji mózgu, ręczność, historię ręczności w rodzinie [Baciu 2001, Tzourio-Mazoyer 2010, Wellmer 2009]. Lateralizacja funkcji poznawczych wykazuje również dynamikę w ciągu życia. U dzieci obserwuje się bardziej symetryczne mózgowie reprezentacje funkcji językowych. Asymetria wzrasta wraz z wiekiem, osiągając stały poziom między 20 a 25 rokiem życia.

W badaniu wzięły udział 4 zdrowe osoby dorosłe różniące się współczynnikiem lateralizacji: 1 osoba praworęczna oraz 3 osoby leworęczne.

Badania były przeprowadzane w schemacie blokowym. Każdy blok zadaniowy trwał 30 sekund, podczas których co 6 s prezentowano rzeczowniki (5 słów w bloku). W zadaniu kontrolnym przez 30 sekund prezentowano punkt fiksacji. Wszystkie bodźce prezentowane były obustronnie. Do stymulacji użyto słuchawek piezoelektrycznych kompatybilnych z rezonansem magnetycznym.

Ważnym etapem badania opisanego w publikacji był trening poza skanerem, podczas którego osoba badana zapoznawana jest z procedurą oraz konkretnymi zadaniami prezentowanymi podczas właściwego badania w skanerze MR. Jeśli podczas sesji treningowej badacz zauważy, że osoba badana nie rozumie poleceń lub zadania są dla niej zbyt trudne, dostosowuje się je do jej

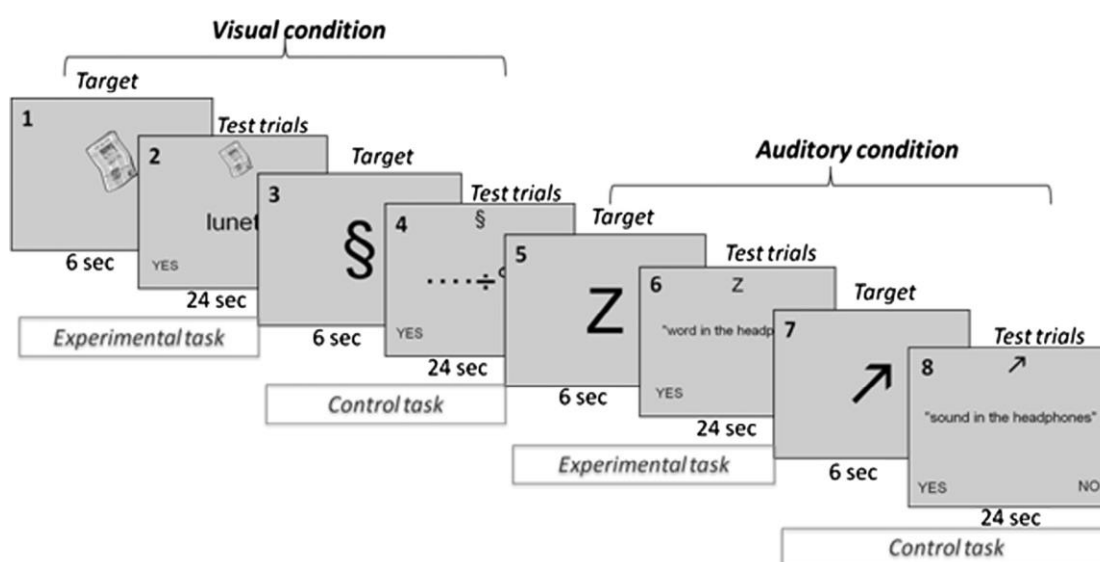
możliwości, poprzez np. uproszczenie zadań prezentowanych w skanerze lub wydłużenie sesji treningowej. Zbyt trudny paradygmat badawczy powoduje angażowanie dodatkowych obszarów mózgu (kompensacja), co utrudnia określenie dominacji półkulowej odpowiedzi specyficznych dla zadania.

Publikacja nr 7

Obszary drugorzędowej kory słuchowej są kształtowane w ciągu życia w wyniku ciągłej stymulacji i podlegają nieustającemu doskonaleniu. Szczególną rolę pełnią obszary specjalizujące się w przetwarzaniu dźwięków mowy m.in. obszar Wernike. Wraz z zespołem Pani Profesor Elżbiety Szelaż z Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M.Nenckiego PAN oraz dr Anny Oroń, zaprojektowaliśmy oryginalny eksperyment fMRI w którym chcieliśmy sprawdzić: czy obszar mózgowy odpowiedzialny za przetwarzanie fonologiczne (dźwięków mowy) będzie aktywny niezależnie od modalności prezentowanych bodźców.

W badaniu udział wzięło 37 praworęcznych osób (24 kobiety, 13 mężczyzn w przedziale od 19 do 77 roku życia).

Badania fMRI miały schemat blokowy oraz składały się z dwóch części (Rycina 4). W pierwszej części bodźce podawane były wzrokowo poprzez gogle firmy NNL Visual System.



Rycina 4. Fragment paradygmatu zastosowanego w publikacji nr 7. W badaniu prezentowano dwa zadania wzrokowe i dwa słuchowe (eksperymentalne i kontrolne). W zadaniu wzrokowym, eksperymentalnym polecenie brzmiało „Czy nazwa przedmiotu na rysunku rymuje się z prezentowanym słowem?”. Na środku ekranu wyświetlany był rysunek przedstawiający przedmiot (slajd 1). Następnie ten sam rysunek pojawiał się ponownie w górnej części ekranu (Slajd 2) a poniżej wyświetlono kolejno 6 słów (rzeczowników). Każde słowo prezentowane było przez 600ms a następnie oczekiwano na reakcję przez kolejne 3400ms (w sumie 24 sek.). Reakcja polegała na naciśnięciu jednego z dwóch przycisków (oznaczających Tak lub Nie). W kontrolnym zadaniu, wzrokowym polecenie brzmiało: „Czy wyświetlony znak znajduje się w prezentowanym ciągu znaków?” (Slajd 3) na środku ekranu wyświetlany był, przykładowo, symbol akapitu. Następnie ten sam symbol został powtórzony w górnej części ekranu, a poniżej wyświetlano kolejno 6 różnych ciągów symboli niewerbalnych. Schemat czasowy wyświetlania był identyczny jak w zadaniu eksperymentalnym (slajd 4). W eksperymentalnym zadaniu słuchowym polecenie brzmiało: „Czy słowo usłyszane w słuchawkach zaczyna się na literę prezentowaną na ekranie?”. Na środku ekranu prezentowana była litera (slajd 5). Następnie ta sama litera została powtórzona w górnej części

ekranu a w słuchawkach prezentowano kolejno 6 różnych słów (po 600 ms każde, po czym oczekiwano na odpowiedź przez następne 3400ms, łącznie blok trwał 24 sek.) (Slajd 6). W kontrolnym zadaniu słuchowym (slajd 7) na ekranie wyświetlono strzałkę wskazującą ton rosnący. Symbol strzałki został powtórzony w górnej części ekranu, a następnie w słuchawkach prezentowano kolejno 6 narastających lub opadających tonów (Slajd 8). Osoba badana udzielała odpowiedzi czy prezentowany dźwięk był narastający czy opadający.

Analizy uzyskanych wyników fMRI wykonano za pomocą oprogramowania SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). Na poziomie indywidualnym zastosowano podejście standardowe w oparciu o model liniowy GLM. Na poziomie analizy grupowej wykonano tzw. two-way ANOVA within-subject (analizę wariancji z powtórzonym pomiarem). Porównano aktywności mózgowe uzyskane dla dwóch zadań eksperymentalnych oraz dwóch zadań kontrolnych, jak również dla zadań eksperymentalnych w modalności wzrokowej z zadaniami w modalności słuchowej. Przedstawiony eksperyment umożliwia uzyskanie odpowiedzi mózgowych zarówno dla zadania wzrokowego jak i słuchowego. Oba zadania wymagały fonologicznej analizy informacji (niezależnie od modalności).

Publikacja nr 8

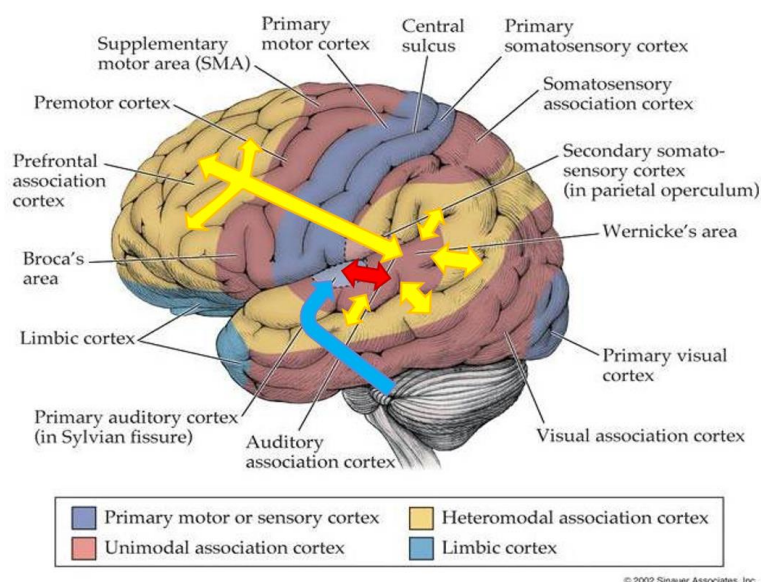
Mowa jest podstawą komunikacji międzyludzkiej, a co za tym idzie życia społecznego. Jak wspomniano wcześniej, przetwarzanie mowy jest funkcją nabytą; nie rodzimy się z tą umiejętnością. Neuronalny system przetwarzania mowy jest bardzo złożony i znaczna część mózgu uczestniczy w tym procesie, tworząc tzw. sieć językową. Niewłaściwe funkcjonowanie tej sieci wpływa na przetwarzanie mowy i może powodować różnego rodzaju dysfunkcje, jak np. zaburzenia centralnego przetwarzania słuchowego (ang. CAPD). Badania dzieci z CAPD były tematem jednego z grantów przyznanego Instytutowi przez NCN (Badania porównawcze efektów treningu słuchowego [stymulacja percepcji słuchowej] i treningu funkcji poznawczych u dzieci z ośrodkowymi zaburzeniami słuchu), który realizowaliśmy w Naukowym Centrum Obrazowania Biomedycznego. Wyniki badań fMRI, w których dzieci wykonywały określone zadania, były wykorzystane w pracy doktorskiej Mateusza Rusiniaka z mojego zespołu (obrona w dniu 23.06.2015 na Wydziale Nauk o Zdrowiu, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego). Natomiast wraz z dr Agnieszką Plutą zajęliśmy się jednym z elementów oceny funkcjonalnej dzieci z zaburzeniami centralnego przetwarzania słuchowego na podstawie badań resting-state fMRI [Biswal 1995].

Badania stanu spoczynkowego mózgu (resting-state fMRI) są stosunkowo proste, jeśli chodzi o ich przeprowadzenie. Osoba badana leży w skanerze tylko przez kilka minut, dostaje polecenie zrelaksowania się, leżenia w bezruchu i nie myślenia o niczym szczególnym. Na ekranie może być wyświetlony krzyżyk (w celu koncentracji wzroku) lub może być wyświetlany pusty czarny ekran. Osoba badana może mieć otwarte lub zamknięte oczy, przy czym istnieje ryzyko, że z oczami zamkniętymi osoba badana może zasnąć, co nie jest wskazane. Ideą badań typu resting-state jest fakt, że obszary mózgu wchodzące w skład danej sieci funkcjonalnej komunikują się ze sobą, co objawia się skorelowanymi wolnozmiennymi fluktuacjami ich aktywności neuronalnej. Innymi słowy obszary tworzą tzw. sieci spoczynkowe, które stanowią sieć połączeń funkcjonalnych, które wykształciły się w ciągu życia pod wpływem doświadczenia (np. sieć językowa, sieć wzrokowa, sieć słuchowa). Każde zadanie angażujące daną sieć wymusza jej aktywność w sposób zsynchronizowany z zadaniem, jednakże nawet w przypadku braku zadania „wymuszającego”, sieci te będąc w stanie spoczynku, podlegają wolnozmiennym fluktuacjom aktywności. Wykazano, że różne choroby psychiczne lub problemy w funkcjonowaniu mogą być przyczyną lub konsekwencją zmienionej organizacji sieci funkcjonalnych/spoczynkowych. O ile, jak wspomniano wcześniej, samo przeprowadzenie badania resting-state fMRI nie jest skomplikowane, o tyle analiza i interpretacja wyników jest znacznie bardziej złożona niż badań zadaniowych fMRI, podczas których osoba badana

wykonuje określone zadanie. Interpretacja wymaga znacznej wiedzy dotyczącej czynności poszczególnych obszarów mózgu i sieci neuronalnych. Badania zamieszczone w publikacji zostały wykonane z udziałem 13 dzieci w wieku 7-16 lat z centralnymi zaburzeniami przetwarzania słuchowego (CAPD) oraz 15 dzieci zdrowych. W pracy porównano dwie metody analizy danych: regional Homogeneity (ReHo) oraz Independent Component Analysis (ICA).

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Technika BOLD fMRI pozwala na coraz większą precyzję w badaniach drogi słuchowej. Przykładowo, pierwsze opublikowane badania dotyczące organizacji tonotopowej cechowały się niewystarczającą rozdzielczością przestrzenną oraz bardzo długim czasem trwania [Scheffler 1998]. Jednakże na przestrzeni ostatniej dekady nastąpił gwałtowny rozwój technologii MR i równolegle metodologii prowadzenia badań. Pojawiły się nowe czulsze systemy MR, ale przede wszystkim rozwinęły się procedury badawcze. Kluczem do tego postępu jest stale pogłębiająca się wiedza z zakresu fizyki rezonansu magnetycznego, fizjologii i patologii układu słuchowego, psychoakustyki, psychologii oraz neuroanatomii. Przedstawiony cykl publikacji dotyczy badań różnych poziomów funkcjonowania układu słuchowego, począwszy od pierwotnej kory słuchowej (publikacje nr 1-4), wtórnej kory słuchowej (5-7) oraz wielozmysłowych obszarów asocjacyjnych (publikacja nr 8).



Rycina 5. Przetwarzanie informacji słuchowej w mózgu. Pierwotna kora słuchowa odpowiada za wykrywanie i odbiór dźwięków. Wtórna kora słuchowa odpowiada za dyskryminację dźwięków i przetwarzanie cech dźwięków. Kora asocjacyjna integruje informacje pochodzące z wielu zmysłów i jest odpowiedzialna za interpretację informacji. Strzałki wskazują przepływ informacji słuchowej.

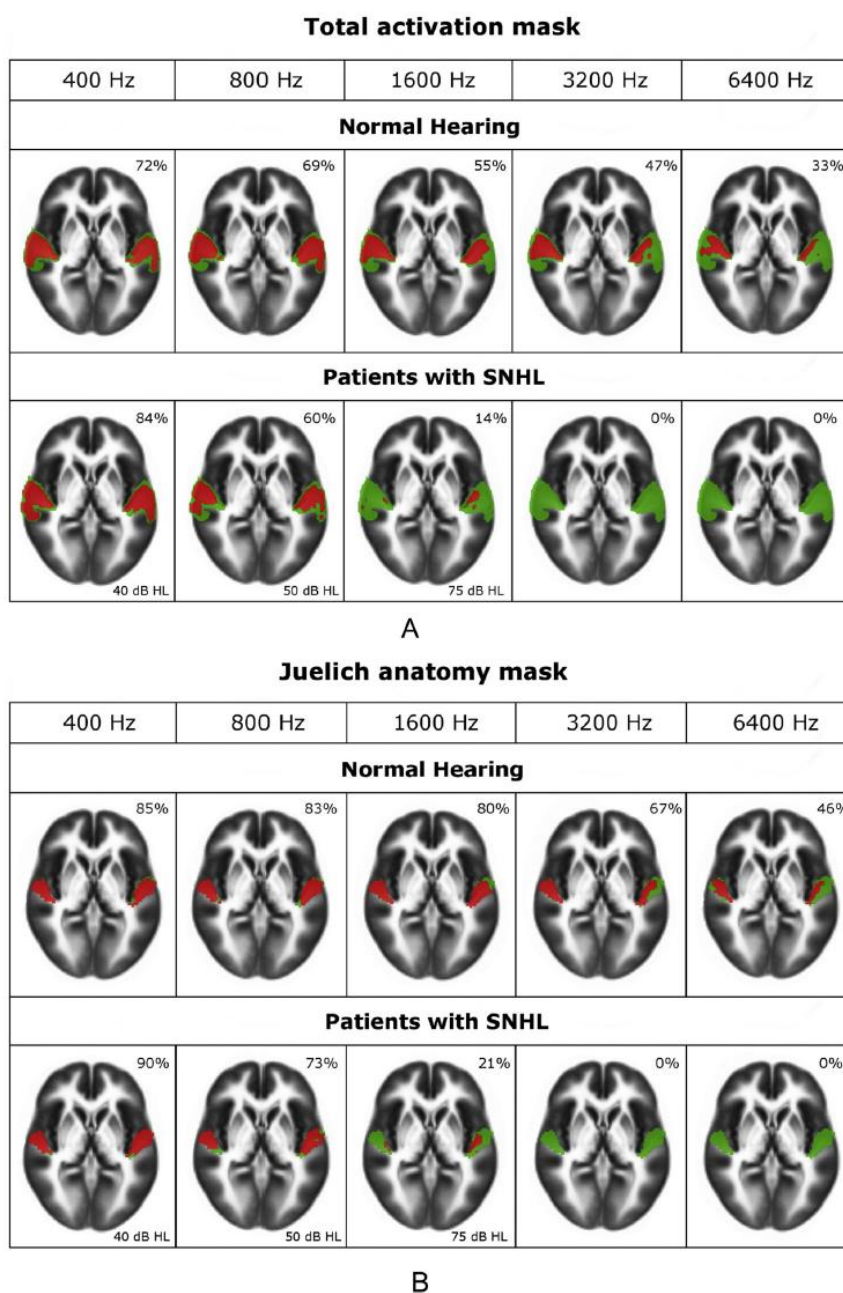
Publikacja nr 1. “Functional Magnetic Resonance Imaging of auditory cortex in partial deafness treatment.”

Otrzymano wyniki w postaci obszarów aktywnych w korze słuchowej w odpowiedzi na podane bodźce słuchowe u osób z różnym poziomem oraz konfiguracją niedosłuchu odbiorczego. Aktywacje obejmowały pierwotną korę słuchową w obu półkulach. Dla grupy PDT-EC (kandydatów do implantu ślimakowego elektrycznie dopełniającego istniejący dobry słuch w zakresie niskich częstotliwości) aktywacje były bardziej rozległe i obejmowały obszary odpowiadające niskim i średnim częstotliwościom dźwięku. W grupie PDT-EAS (wzmocnienie akustyczne zachowanych resztek słuchowych w zakresie niskich częstotliwości za pośrednictwem aparatu słuchowego i

stymulacja elektryczna zakresu pozostałych częstotliwości) aktywacje w pierwotnej korze słuchowej była ograniczona jedynie do obszarów odpowiadających za słyszenie niskich częstotliwości. Mimo, iż wyniki mogą wydawać się oczywiste – pokazały po raz pierwszy na świecie w sposób obiektywny lokalizację i wielkość obszarów odpowiadających za wrażenie słuchowe w tak dużej grupie osób z ubytkami słuchu.

Publikacja nr 2. “Tonotopic organisation of the auditory cortex in sloping sensorineural hearing loss”.

Temat mapowania organizacji tonotopowej pierwotnej kory słuchowej u ludzi był podjęty w wielu pracach naukowych. Jednakże tylko w jednej dotychczasowej pracy przedstawiono wpływ na organizację tonotopową kory niedosłuchu odbiorczego – tzw. częściowej głuchoty [Skarżyński 2010].



Rycina 6. A) Mapy aktywacyjne odpowiadające dźwiękom reprezentującym kolejne oktawy (na czerwono), w stosunku do całkowitej maski aktywacji (na zielono) odpowiadającej uśrednionym

wynikom obu grup badanych; liczby wskazują poziom niedosłuchu oraz wartość procentową oznaczającą wielkość aktywacji dla poszczególnych tonów w stosunku do obszaru wyznaczonego jako sumę aktywacji odpowiadających kolejnym tonom; $p < 0,05$ FWE. **B)** Mapy aktywacji odpowiadające dźwiękom reprezentującym kolejne oktawy (na czerwono) w stosunku do regionów, TE1.0, TE1.1 i TE1.2, stanowiących obszar pierwotnej kory słuchowej wyznaczonej przez Forschungszentrum Jülich GmbH w publikacji [Eickhoff 2005, 2006, 2007] (na zielono), uzyskane dla grupy kontrolnej (górny wiersz) i dla grupy pacjentów z niedosłuchem odbiorczym (dolny wiersz); liczby wskazują stopień SNHL i wartość procentową oznaczającą wielkość aktywacji dla poszczególnych tonów w stosunku do obszaru pierwotnej kory słuchowej; $p < 0,05$ FWE.

Przyczyn niedosłuchu odbiorczego może być wiele, np. choroby typu świnka, odra, zapalenie opon mózgowych, choroby genetyczne, toksyczne działanie leków. Najczęściej jednak niedosłuch wywołany jest hałasem (słuchanie głośniejszej muzyki, praca w hałasie) lub po prostu jest wynikiem procesu starzenia się. Charakterystyczne dla niedosłuchu odbiorczego (np. częściowej głuchoty) jest bardzo ograniczone lub brak słyszenia dźwięków o wysokich częstotliwościach.

Pierwszym i oczywistym wynikiem badania opisanego w publikacji był fakt, że u osób ze słuchem normalnym widoczne były obszary aktywacji neuronalnej, będące odpowiedzią na prezentowane bodźce dla wszystkich częstotliwości, podczas gdy dla osób z niedosłuchem odbiorczym brak było odpowiedzi neuronalnej dla częstotliwości powyżej 1600Hz.

Drugim, mniej oczywistym wynikiem był fakt, że w zakresie niskich częstotliwości ($f_0=400\text{Hz}$) dla osób z niedosłuchem odbiorczym obszar aktywny pokrywał 90% objętości pierwotnej kory słuchowej wyznaczonej z atlasu probabilistycznego Juelicha [Eickhoff 2005, 2006, 2007], podczas gdy dla osób ze słuchem prawidłowym mniej, tj. 85% (Rycina 6B). Dla pozostałych częstotliwości znaczna przewaga wielkości obszaru aktywacji była po stronie osób ze słuchem normalnym.

Jeszcze ciekawszy wynik uzyskaliśmy, gdy zamiast maski wyznaczonej z atlasu Juelicha, zastosowaliśmy obszar wyznaczony jako sumę obszarów aktywnych dla wszystkich użytych tonów (Rycina 6A). Obszar ten był nieco większy niż ten z atlasu. Różnica między grupami w procentowej aktywności w tym obszarze dla 400Hz wynosiła 12% (72% dla osób ze słuchem normalnym i 84% dla osób z niedosłuchem odbiorczym). Dla pozostałych częstotliwości większą aktywność obserwowaliśmy u osób ze słuchem normalnym.

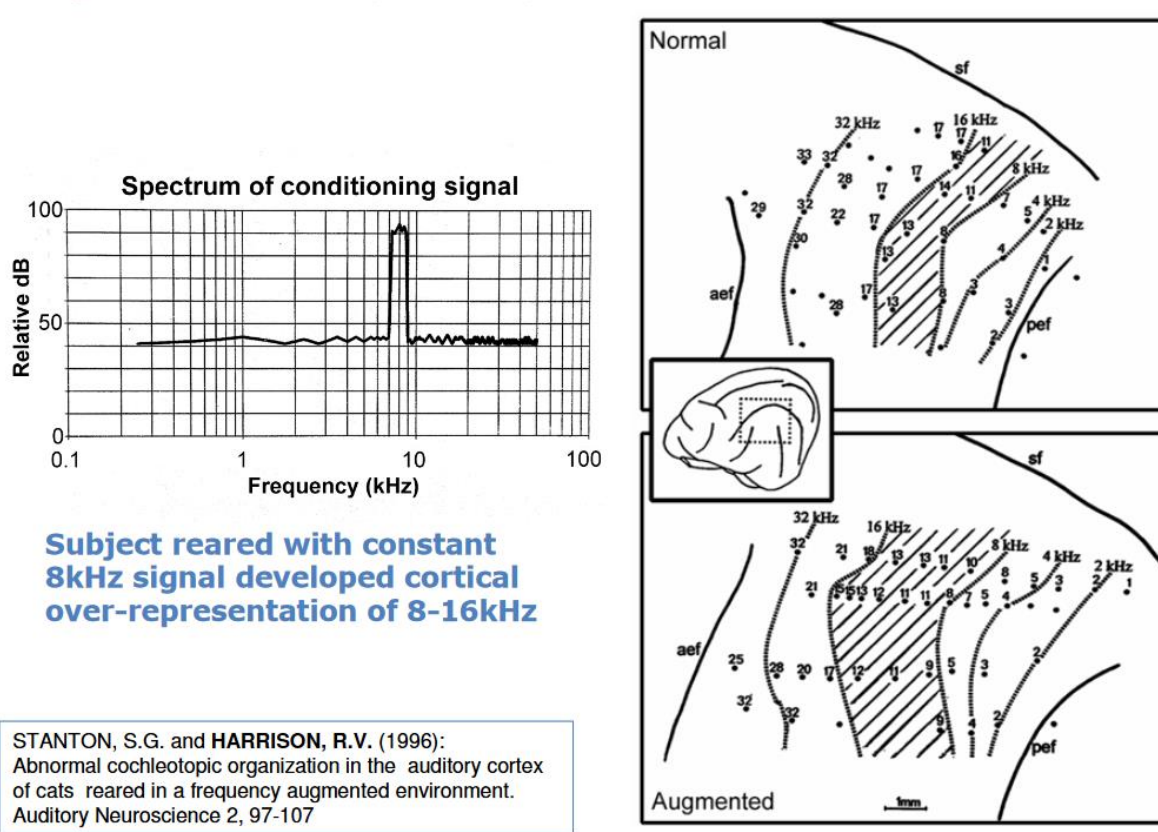
Sugerujemy zatem następujące wyjaśnienie tego zjawiska. U osób z niedosłuchem odbiorczym stan komórek słuchowych wewnętrznych i zewnętrznych jest zmieniony/zaburzony. Należy tutaj wspomnieć, że w przypadku uszkodzeń słuchu związanych np. z hałasem w pierwszej kolejności uszkodzeniu ulegają komórki słuchowe zewnętrzne, co powoduje poszerzenie tzw. filtrów słuchowych. W rezultacie do kory dociera mniej selektywne pobudzenie co objawia się zwiększeniem obszaru podlegającego aktywacji. Dodatkowo, głębszy niedosłuch ($>50\text{-}60\text{dB}$) wiąże się z dodatkowym stopniowym uszkodzeniem komórek słuchowych wewnętrznych, a co za tym idzie zaburzona transmisją pobudzenia do wyższych struktur słuchowych.

Innymi słowy, w przypadku osób, które doświadczają głównie niskich częstotliwości, nastąpiła zmiana organizacji tonotopowej kory słuchowej, która jest wynikiem neuroplastyczności. Efekt ten był większy u osób, które nie słyszały wysokich częstotliwości od urodzenia lub nabyły częściową głuchotę zanim zaczęły posługiwać się mową (przed 3 rokiem życia).

Podobny efekt reorganizacji mapy tonotopowej pod wpływem doświadczenia uzyskano w badaniach na kotach, które przeprowadzili Stanton i Harrison [Stanton 2000]. W ich eksperymencie jeden z kotów od urodzenia był eksponowany na dźwięk o częstotliwości 8 kHz.

W porównaniu do organizacji tonotopowej u pozostałych badanych kotów ze słuchem prawidłowym ale nie eksponowanych na dodatkowe bodźce dźwiękowe, u tego kota wykazano znacznie zwiększoną reprezentację w korze słuchowej dźwięków z zakresu 8kHz. Autorzy pracy stwierdzili, że organizacja tonotopowa mimo tego, że jej pierwotny wzorec jest uwarunkowany genetycznie, może ulegać zmianom neuroplastycznym wynikającym z doświadczenia słuchowego.

Kolejnym przykładem zmian neuroplastycznych jest fakt, że osoby z jednostronną głuchotą mają zmienioną organizację drogi słuchowej, jak wskazują m.in. wyniki pracy Schefflera i współautorów [Scheffler 1998]. U osób ze słuchem prawidłowym przy stymulacji dostarczanej do jednego ucha obserwuje się 3-5 razy większą aktywność kory słuchowej w półkuli kontrlateralnej do stymulowanego ucha. Wynika to m.in. z budowy układu słuchowego. Tymczasem, u osób z jednostronną głuchotą przy stymulacji do ucha zdrowego obserwuje się jednakową aktywność w korze słuchowej w obu półkulach. Przykłady te, jak również wyniki naszych badań, potwierdzają, że kora słuchowa może zmieniać swoją organizację tonotopową w wyniku doświadczenia słuchowego.



Rycina 7. Wyniki eksperymentu przeprowadzonego przez Stantoną i Harrisona.

W omawianej publikacji własnej zaprezentowano oryginalne podejście do analizy danych. Porównano tzw. standardowe podejście polegające na wyznaczeniu efektu grupowego z zastosowaniem testów t-Studenta dla jednej próby dla różnych wartości progu statystycznego z podejściem, w ramach którego zestawiono uśrednione dla badanej grupy indywidualne wielkości obszaru aktywacji w zależności od wartości progu statystycznego. Te podejścia są bardzo istotnie różne. W przypadku oceny efektu grupowego metodą standardową, uwzględniana jest również lokalizacja aktywacji w mózgu. Oznacza to, że dla uzyskania istotnego efektu grupowego konieczne jest uzyskanie aktywacji dla każdej badanej osoby dokładnie w tej samej lokalizacji w mózgu. Okazuje się jednak, że mimo normalizacji strukturalnej (przestrzennej), która pozwala dopasować

obrazy mózgu każdej osoby badanej do obrazu mózgu wzorcowego, między osobami występują różnice w lokalizacji obszarów czynnościowych (np. obszarów odpowiadających za wrażenie słuchowe w odpowiedzi na bodziec o częstotliwości 400Hz).

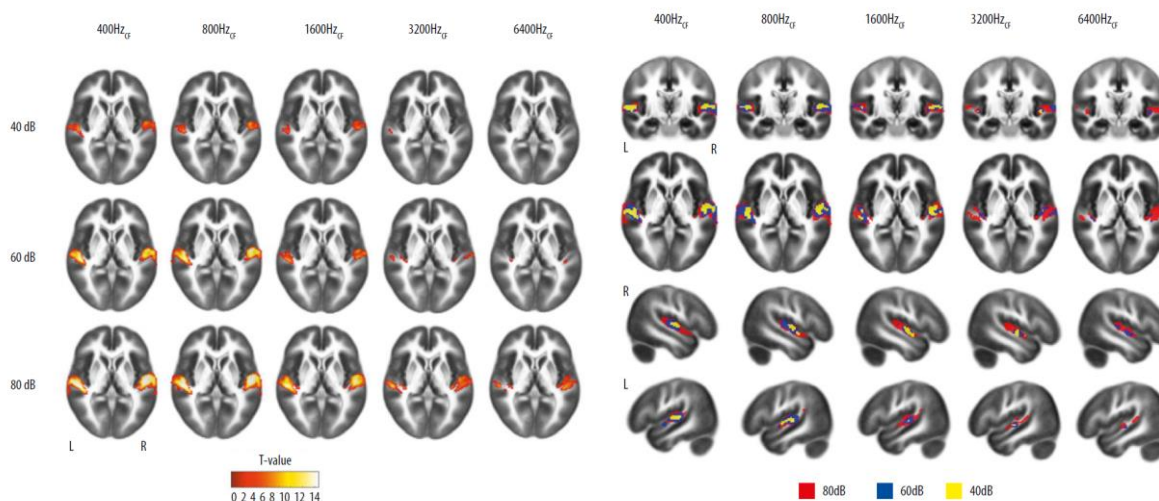
Jest to szczególnie zauważalne w przypadku badań pierwotnej kory słuchowej, gdyż występują tu spore różnice międzypersonalne. Dlatego też zaproponowałem inne podejście, polegające na wyznaczeniu indywidualnie wyniku aktywacji a następnie uśrednieniu tych wartości dla całej grupy. To podejście pozwala uzyskać efekt grupowy uwzględniający różnice międzypersonalne w lokalizacji obszarów tonotopowych. W wyniku tego nowego podejścia można zauważyć istotny efekt zwiększonej reprezentacji funkcjonalnej dla niskich częstotliwości dźwięku (CF=400Hz) w grupie pacjentów z SNHL.

Podsumowując, nasze badania potwierdzają, że obserwowane wzorce aktywacji w korze słuchowej odzwierciedlały głównie obwodowe zjawiska w uchu wewnętrznym, w tym bierne i aktywne mechanizmy działania błony podstawnej. Sugerujemy, że organizacja tonotopowa u pacjentów z niedosłuchem odbiorczym może ulegać reorganizacji wzmacniając reprezentację obszarów, które odpowiadają za przetwarzanie najsilniejszych bodźców (najbardziej reprezentatywnych częstotliwości przekazywanych z ucha środkowego). Tym samym dowiedliśmy, że technika czynnościowego rezonansu magnetycznego jest obiektywną miarą procesów zachodzących na drodze słuchowej i może mieć szeroki zakres zastosowań.

Publikacja nr 3. "Effect of sound intensity on level of activation in auditory cortex as measured by fMRI."

W przedstawionym badaniu, problem, jaki należało rozstrzygnąć, był oparty na mechanizmach jakie występują w uchu wewnętrznym. Przy stymulacji za pomocą cichych dźwięków, np. 40 dB, błona podstawna nie ulega dużym wychyleniom (drGANiom), co powoduje pobudzenie tylko części ślimaka, a co za tym idzie niewielkiej liczby zakończeń nerwu słuchowego. Ponadto intensywność bodźca przekłada się na częstotliwość impulsów w nerwie słuchowym. Początkowo, w odpowiedzi na dźwięki o niskiej intensywności (poniżej 40 dB) reagują tzw. neurony o niskim progu wzbudzenia. Na poziomie ok 40-60dB neurony te ulegają nasyceniu i stopniowo w proces kodowania dźwięku angażują się neurony o wysokim progu wzbudzenia. Na poziomie ok 90-100 dB również te neurony ulegają nasyceniu. Przy bardzo wysokich natężeniach bodźca drGANia błony podstawnej obejmują praktycznie cały ślimak, rekrutując stopniowo wszystkie neurony z „sąsiedztwa” maksymalnego wychylenia błony podstawnej.

W omawianej pracy, przeprowadzono badania z użyciem tonów złożonych o częstotliwościach środkowych wynoszących kolejno 400, 800, 1600, 3200 i 6400 Hz. Dźwięki te zostały skalibrowane do poziomów 40, 60 i 80 dB(A). Otrzymane wyniki potwierdzają mechanizmy w uchu wewnętrznym, opisane powyżej. Wraz ze wzrostem intensywności dźwięku, obszar pobudzenia w pierwotnej korze słuchowej niemal liniowo się zwiększał (Rycina 8). Dodatkowym efektem, jaki został uchwycony w badaniu fMRI był fakt, że dla tego samego poziomu intensywności, dźwiękom o niskich częstotliwościach środkowych odpowiadał większy obszar pobudzenia. Również ten efekt można wytłumaczyć na podstawie mechanizmów fizjologicznych na poziomie narządu Cortiego w uchu wewnętrznym. Fala dźwiękowa wchodząca do ślimaka przechodzi w pierwszej kolejności przez obszary błony podstawnej reprezentujące wysokie częstotliwości, a następnie średnie i niskie częstotliwości. W związku z tym, gdy dźwięk jest głośny, mechaniczne właściwości błony podstawnej powodują (jest znacznie węższa na wejściu do ślimaka, a więc łatwiej ulega pobudzeniu przez dźwięki o wysokich częstotliwościach), że w wyniku pobudzenia dźwiękami z zakresu niskich częstotliwości, również neurony znajdujące się u podstawy i w środkowej części ślimaka (odpowiadające za wysokie i średnie częstotliwości) są stymulowane.



Rycina 8. Aktywność kory słuchowej w odpowiedzi na dźwięki złożone o częstotliwościach środkowych (0.4-6.4kHz) oraz różnych intensywnościach 40, 60 i 80 dB(A) (po lewej stronie). Lokalizacja obszarów aktywnych dla różnych intensywności bodźców (po prawej stronie).

Istotnym elementem pracy była ocena zależności wielkości obszarów aktywnych od intensywności bodźców, zakładając poziom istotności uwzględniający poprawkę na wielokrotne porównania z progiem FDRc $p < 0.001$ (korekcja wielkości klastra). Podstawową metodą redukcji wariacji, a co za tym idzie otrzymania istotnych statystycznie wyników jest uśrednianie wielokrotnych odpowiedzi na ten sam bodziec.

Im więcej uśrednień tym bardziej istotne są uzyskiwane wyniki. Jednocześnie, jednak może prowadzić do znacznego wydłużenia czasu badania, co z kolei powoduje zmęczenie osoby badanej i spadek efektywności stymulacji. Alternatywą jest podawanie bodźców o dużej intensywności. Dzięki temu uzyskuje się silne odpowiedzi nawet na pojedyncze bodźce i w efekcie skraca konieczny czas badania. Jednocześnie głośna stymulacja powoduje obniżenie selektywności częstotliwościowej odpowiedzi (większe drgania błony podstawnej powodują stymulację większej części ślimaka). W efekcie w obszarze kory słuchowej obserwujemy aktywację dla danej częstotliwości, ale jednocześnie również dla częstotliwości sąsiednich.

Z naszych badań wynika, że w celu uzyskania statystycznie istotnych wyników w rozsądnym czasie (ok 30 minut), optymalne jest stosowanie bodźców o intensywności ≥ 60 dB(A). Przykładowo w grupie 12 osób i zastosowaniu stymulacji na poziomie 40 dB nie uzyskaliśmy efektu grupowego dla częstotliwości 6400 Hz. Kolejnym ważnym wnioskiem był fakt, że nawet dla wyższych intensywności bodźców > 60 dB(A) lokalizacja maksimum aktywacji w korze słuchowej wciąż pozostaje w tym samym obszarze, co dla niskich intensywności.

Publikacja nr 4. "Influence of acoustic overstimulation on central auditory system: an fMRI study." Efekt czasowego przesunięcia progu słyszenia (Temporary Threshold Shift) związany jest z reakcją ochronną układu słuchowego w przypadku narażenia na dźwięki o wysokim natężeniu [Glorig 1958]. Przesunięcie progu słyszenia zależy od okresu narażenia na hałas oraz od jego natężenia. Wraz ze wzrostem natężenia hałasu, podobnie jak wraz ze wzrostem długości narażenia na hałas, przesunięcie progu słyszenia rośnie. Długotrwały hałas o natężeniu powyżej 85 dB lub krótkotrwały hałas o natężeniu powyżej 100 dB, może prowadzić do trwałego przesunięcia progu słyszenia (uszkodzenia słuchu).

Z badań jakie przeprowadziliśmy w naszym zespole wynika, że największy efekt nadmiernej stymulacji akustycznej widoczny jest w mózgu po kilkunastu minutach (między 10 a 20 minutą) od obciążenia słuchowego. Sugerujemy zatem, że jednocześnie zachodzą dwa zjawiska. Pierwsze, obwodowe to wynik działania odruchu strzemiączkowego i tzw. wzmacniacza ślimakowego, które zapewniają mechaniczne ograniczenie przekazywania do wyższych struktur układu słuchowego

dźwięków o dużym natężeniu (opis znajduje się we wstępie). Drugie, centralne wiąże się z efektem habituacji czyli stopniowego „tłumienia” długotrwałych bodźców o stałej charakterystyce, które prowadzą do zmęczenia słuchowego. Zmęczenie słuchowe z kolei wpływa na obniżenie sprawności całego mózgu. Efekt zmęczenia ustępuje jednak po kilku minutach odpoczynku. W przypadku badań opisanych w publikacji czas potrzebny na powrót do stanu mózgu sprzed obciążenia słuchowego był porównywalny z czasem trwania samego obciążenia.

Publikacja nr 5. „Towards neural correlates of auditory stimulus processing: A simultaneous auditory evoked potentials and functional magnetic resonance study using an odd-ball paradigm.” W prezentowanej pracy przedstawiono wstępne wyniki eksperymentu z wykorzystaniem metody jednoczesnej rejestracji słuchowych potencjałów korowych i funkcjonalnego rezonansu magnetycznego.

Badania wykonywano jednocześnie oraz dodatkowo zbierano dane elektrofizjologiczne poza skanerem z użyciem tego samego protokołu odd-ball [Squires 1975]. Za pomocą tego protokołu ocenia się dyskryminację bodźców (opis procedury w części materiał i metoda), ponieważ sama percepcja (usłyszenie bodźca) nie oznacza jego dyskryminacji (rozdzielenia).

Badania EEG-ERP oraz fMRI były wykonywane jednocześnie oraz dodatkowo EEG-ERP poza skanerem z użyciem tego samego protokołu odd-ball. W badaniach AEP (auditory evoked potential) przeprowadzonych na zewnątrz skanera MR uzyskano odpowiedzi, w których obecne były zarówno fale N1, P2, jak i P3 (P300). Potencjały wywołane zebrane wewnątrz skanera MR miały niższe amplitudy co było spowodowane zarówno wpływem pola elektromagnetycznego generowanego w czasie badania MR, jak również faktem, że stymulacja słuchowa była mniej słyszana i w związku z tym mniej efektywna podczas pracy skanera MR, który wytwarza podczas obrazowania hałas do 99 dB SPL. W odpowiedzi na standardowe bodźce, wskazaliśmy śródmózgowe generatory bioelektryczne poszczególnych składników słuchowych potencjałów korowych. Użyliśmy technik tzw. rotujących dipoli oraz ruchomych dipoli. W obu technikach rezultaty odpowiadały wynikom fMRI. Analiza danych czynnościowych (fMRI) wykazała, że gdy osoby badane odbierały bodźce standardowe (1000 Hz), aktywna była przede wszystkim pierwszorzędowa kora słuchowa. Natomiast gdy odbierane i analizowane były bodźce dewiant (2000 Hz), a osoba badana podejmowała decyzję, że słyszany bodziec jest dla niej ważny, aktywne były rejony przedniego zakrętu obręczy i przedniej części wyspy. Aktywne były również okolice płata ciemieniowego (dolny płacik ciemieniowy). Otrzymane wyniki potwierdziły rezultaty uzyskane w innych ośrodkach na świecie i pokazały, że zarejestrowanie zmian czynnościowych i bioelektrycznych mózgu w odpowiedzi na bodźce akustyczne jest możliwe pomimo niekorzystnych warunków technicznych specyficznych dla jednoczesnych rejestracji elektrofizjologicznych i czynnościowych.

Były to jedne z pierwszych w kraju rejestracji jednoczesowych EEG-fMRI i pozwoliły rozwinąć tę technikę, która z powodzeniem stosowana jest w kolejnych projektach do dnia dzisiejszego.

Publikacja nr 6. „Badanie dominacji półkulowej dla funkcji mowy z zastosowaniem techniki rezonansu magnetycznego.” Liczne badania z zakresu neuropsychologii (m.in. badania pacjentów z lezjami mózgu) wskazują na dominację lewej półkuli dla czynności mowy związanych z płynnością słowną, planowaniem ruchów narządów artykulacyjnych, mową wewnętrzną, zdolnością do rozróżniania dźwięków mowy, utrzymywaniem w pamięci słuchowych wzorców słów. Jednakże, należy podkreślić, że lateralizacja nie oznacza ścisłego podziału funkcji między lewą a prawą półkulą mózgową. Większość procesów mózgowych jest realizowana poprzez współdziałania obu półkul mózgowych, a specjalizacja funkcji oznacza, że każda z półkul mózgowych kontroluje inne aspekty tych procesów. W przedstawionej pracy u wszystkich badanych uzyskano pobudzenia w rejonach odpowiadających ośrodkowi Broki (zakręt czołowy dolny) oraz ośrodkowi Wernickego (tylna część zakrętu skroniowego górnego). Dodatkowo aktywne były obszary mózgu zaangażowane w procesy

uwagowe, podejmowanie decyzji, planowanie ruchów. Porównanie liczby aktywnych wokseli w prawej i lewej półkuli mózgu w rejonach odpowiadających ośrodkowi Broki oraz Wernickego wykazało istnienie innego wzorca aktywności u badanych w zależności od wyników uzyskanych w Kwestionariuszu Lateralizacji.

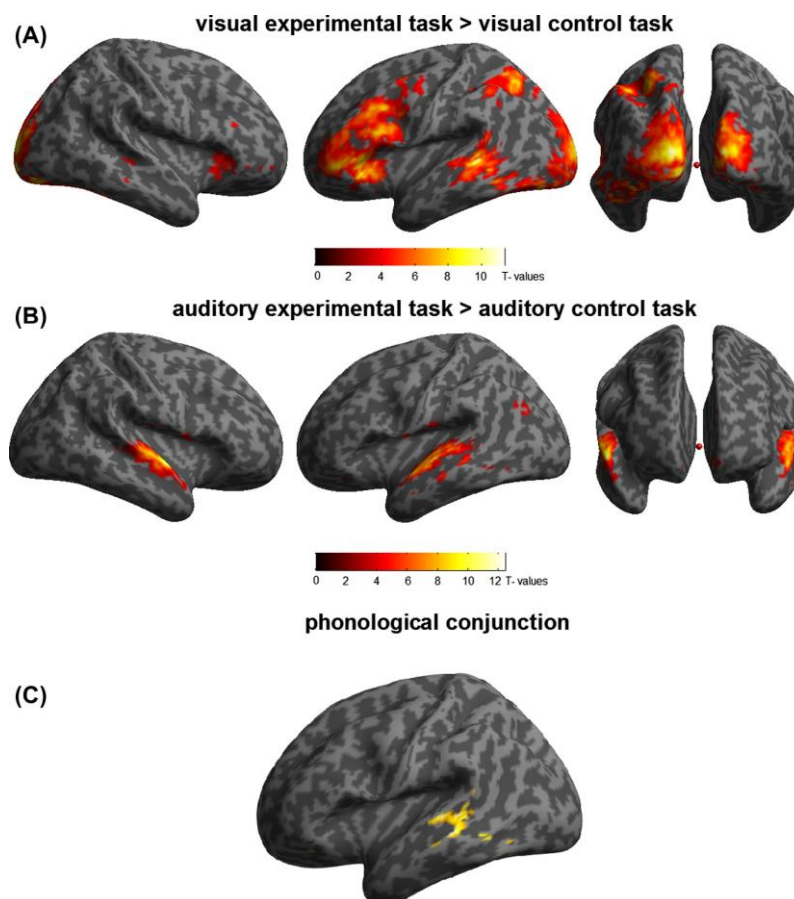
Silną prawostronną dominację dla funkcji mowy zaobserwowano jedynie u osoby silnie leworęcznej z historią leworęczności w rodzinie. W przypadku pozostałych osób leworęcznych bez leworęczności w rodzinie zaobserwowano typową lateralizację lewostronną dla funkcji generowania mowy oraz lateralizację skrzyżowaną, tzn. dominację lewej półkuli w przypadku ośrodka Wernickego oraz prawej w przypadku ośrodka Broki.

Ze względu na małą liczbę zbadanych osób wyniki dotyczące wzorca dominacji półkulowej nie mogą być generalizowane na populację, lecz podobny trend jest widoczny w innych istniejących badaniach grupowych [Szaflarski 2002, 2006].

W kontekście przeprowadzonych badań warto podkreślić, że kliniczne próby badania funkcji mowy za pomocą fMRI pokazują jedynie wąski zakres procesów uruchamianych podczas mówienia, czytania lub słuchania mowy. Podyktowane jest to zazwyczaj nadrzędnym celem badania, którym jest określenie, która półkula jest dominująca dla generowania lub rozumienia mowy. Dla potrzeb badania klinicznego są tworzone proste paradygmaty, które mogą być stosowane u szerokiej grupy pacjentów dorosłych lub dzieci. Z tego też powodu oraz ograniczonego czasu przeznaczanego na badanie w wynikach badań obserwuje się ogólny obraz obszarów związanych z funkcją mowy, natomiast bardziej szczegółowe wyznaczenie obszarów uczestniczących w specyficznych funkcjach takich jak przetwarzanie fonetyczne, gramatyczne, syntaktyczne, semantyczne, prozodyczne itd. wymagają bardziej złożonych paradygmatów badawczych.

Mimo stosunkowo dużej powtarzalności wyników badań fMRI, badacze wciąż borykają się z wieloma problemami typu: - brak kontroli nad tym, co dokładnie dzieje się w mózgu podczas wykonywania zadania eksperymentalnego lub kontrolnego (spontaniczna aktywność poznawcza osoby badanej podczas zadania kontrolnego będzie prowadziła do zwiększonej aktywności neuronalnej w regionach mózgu niezwiązanych z procesami językowymi), - wybór konkretnej metody wyznaczania współczynnika lateralizacji (LI), - różnice międzysobnicze w zakresie strategii wykonywania zadań, co wpływa na aktywność neuronalną, - trudności w zakresie wykonania zadania wynikające z braku motywacji, niedostatecznego zaangażowania procesów pamięciowych lub uwagowych.

Publikacja nr 7. "Cross-modal comparisons of stimulus specificity and commonality in phonological processing." W badaniach, które przeprowadziliśmy z udziałem 37 osób praworęcznych ze słuchem prawidłowym chcieliśmy określić mechanizmy neuronalne przetwarzania fonologicznego w modalności wzrokowej i słuchowej. Wyodrębniliśmy zarówno obszary specyficzne dla danej modalności jak i wspólne, niezależne od modalności prezentowanych bodźców. Obszarami wspólnymi dla przetwarzania wzrokowego i słuchowego prezentowanych bodźców były bruzda skroniowa górna (ang. STS) oraz zakręt skroniowy środkowy (ang. MTG), co sugeruje, że są to okolice rdzennego przetwarzania fonologicznego niezależnego od modalności zmysłowej.



Rycina 9. A) Aktywność mózgu w wyniku stymulacji wzrokowej, **B)** aktywność mózgu w wyniku stymulacji słuchowej, **C)** aktywność mózgu występująca w obu zadaniach, odpowiadająca za przetwarzanie fonologiczne.

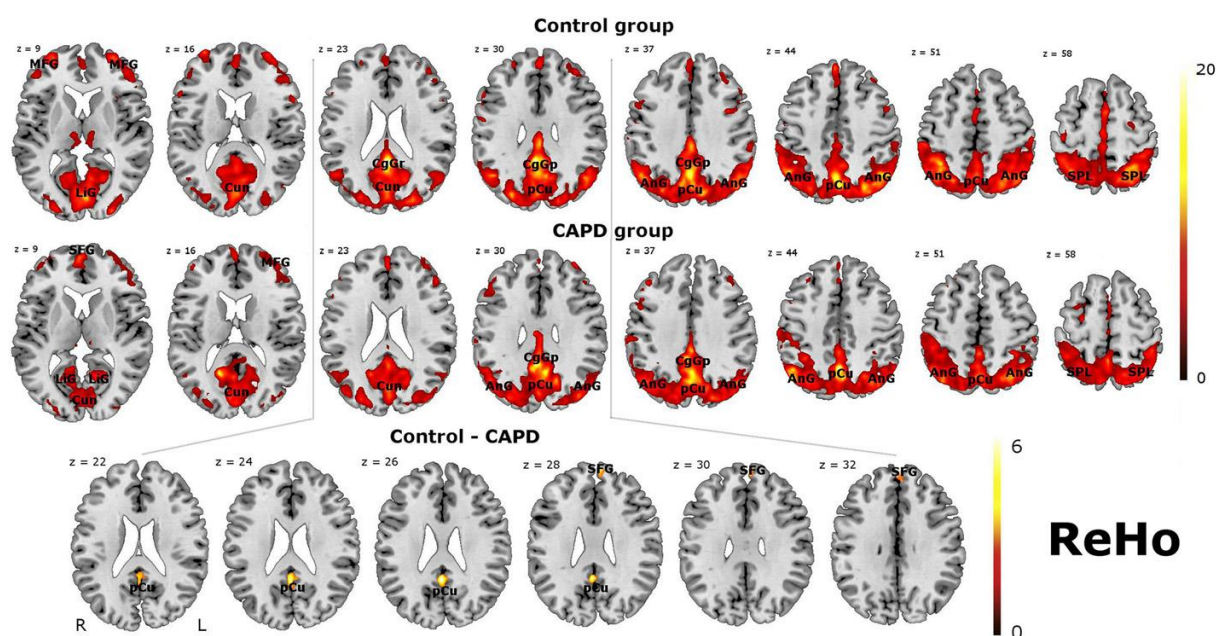
W wyniku stymulacji wzrokowej (rymowanie vs. wykrywanie symbolu) zaobserwowaliśmy wzrost aktywności w rozległej sieci fonologiczno-semantycznej, głównie w lewej półkuli, obejmującej korę potyliczną, ciemieniową, skroniową i czołową oraz mózdzek i wyspę. Uważa się, że wszystkie te struktury uczestniczą w przetwarzaniu fonologicznym na różnych poziomach, od wstępnego dekodowania liter i percepcji słów, identyfikacji i nazywania wizualnie prezentowanego obiektu, przejścia od kodów wizualnych do fonologicznych, poprzez kodowanie ortograficznych form wyrazów do reprezentacji fonologicznych, porównywanie ostatnich sylab przechowywanych w pętli fonologicznej, a na koniec do fonologicznego i semantycznego przetwarzania słów (szczegółowy opis obszarów i ich funkcji znajduje się w publikacji). Ponadto zaobserwowaliśmy aktywność w strukturach, które wydają się być zaangażowane w dodatkowe złożone procesy (m. in. pamięć robocza związana ze zdolnością rozumienia języka).

Zadania słuchowe angażowały z kolei obszary zajmujące się analizą i identyfikacją cech akustycznych w górnym zakręcie skroniowym obu półkul, a następnie inicjowały bardziej złożony system przetwarzania fonologicznego i semantycznego w środkowym zakręcie skroniowym lewej półkuli.

W naszym eksperymencie badaliśmy różne procesy fonologiczne związane z rymowaniem (modalność wizualna) i identyfikacją fonemów (modalność słuchowa). Zadania fonologiczne różnicowały nie tylko modalność bodźca (wzrok i słuch), ale także wpływ różnych aspektów przetwarzania fonologicznego. Warto zauważyć, że w naszym badaniu (w porównaniu z innymi opublikowanymi badaniami) uczestniczyła stosunkowo większa grupa (37 uczestników), zapewniająca lepszą moc statystyczną do wykrywania efektów grupowych. Ponadto skupiliśmy się

na przetwarzaniu fonologicznym, wybierając różne zadania, takie jak rymowanie lub identyfikacja pierwszych liter. Analiza koniunkcji pozwoliła nam zidentyfikować region rdzeniowy, który był kluczowy dla przetwarzania fonologicznego. Nasze wyniki wskazują zatem, że przetwarzanie fonologiczne w zastosowanych przez nas zadaniach, niezależnie od rodzaju modalności i rodzaju zadania, wymaga aktywowania wspólnego regionu na pograniczu bruzdy skroniowej górnej oraz zakrętu skroniowego środkowego.

Publikacja nr 8. “Reduced resting-state brain activity in the default mode network in children with deficits of auditory processing.” Ośrodkowe zaburzenia słuchu (Central Auditory Processing Disorders, CAPD) to deficyty w zakresie opracowywania informacji akustycznej na wyższych piętrach układu nerwowego, mimo prawidłowego słuchu obwodowego. CAPD może m.in. utrudniać uczenie się oparte o modalność słuchową. Mimo dużej skali zjawiska, nadal nie są poznane mechanizmy mózgowe mogące leżeć u podstaw powyższych problemów. Badania z zastosowaniem techniki rs-fMRI prowadzone z udziałem osób z zaburzeniami uwagi (ADHD oraz dysleksji) wykazały, że jednym z możliwych patomechanizmów tych deficytów mogą być zaburzenia w zakresie spontanicznej aktywności mózgu. Przykładowo, wcześniejsze badania łączyły atypową aktywność sieci DMN (sieć default mode network wykazuje zmniejszona aktywność podczas wykonywania zadań w których bodźce zewnętrzne takie jak bodźce wzrokowe lub zadania angażujące pamięć roboczą, przykuwają uwagę co skłoniło niektórych naukowców do nazwania jej siecią negatywną w stosunku do zadania) z deficytami uwagi (m.in. towarzyszących ADHD) (Metin, 2015). Nie było prac, w których eksplorowano związek między spoczynkową aktywnością mózgu a zaburzeniami uwagi słuchowej. Celem tej pracy było uzupełnienie tej luki. Do oceny uwagi słuchowej wykorzystano: Test Wzorców Częstotliwości Dźwięków, Test Rozpoznawania Wzorców Długości Dźwięków, Test Wykrywania Przerw, Test Słuchania Rozdzielności Cyfr, Test Rozumienia Mowy w Szumie. Analiza wyników behawioralnych wykazała, że wykonanie wszystkich powyższych testów przez dzieci z CAPD jest niższe niż grupie kontrolnej ($p < 0,05$). W celu oceny wzorców samoistnej aktywności mózgu wykorzystano opisaną powyżej technikę rs-fMRI.



Rycina 10. Wzorce aktywności mózgowej w grupie kontrolnej (górny wiersz) oraz grupy dzieci z CAPD (środkowy wiersz) oraz różnica międzygrupowa aktywności mózgowej zlokalizowana w przedklinku (dolny wiersz).

Analiza danych rs-fMRI wykazała, dzieci z CAPD wykazują zmniejszoną koherencję sygnału BOLD w obszarach mózgu zaliczanych do spoczynkowej sieci funkcjonalnej DMN: przedklinku oraz

zakręcie czołowym górnym. Są to obszary mózgu zaangażowane m.in. w procesy uwagowe. Mniejsza koherencja sygnału rs-fMRI w obszarze przedklinka może świadczyć o tym, że dzieci z CAPD w mniejszym stopniu są w stanie odciąć się od bodźców zewnętrznych, które mogą rozproszyć koncentrację, innymi słowy są bardziej podatne na dystrakcję.

Prezentowane badania były pierwszymi (i zgodnie z wiedzą autora, jedynymi) na świecie, w których wykorzystano technikę rs-fMRI do badania spoczynkowych sieci funkcjonalnych u dzieci z CAPD. Wyniki mogą się przyczynić do lepszego zrozumienia mechanizmów neuronalnych leżących u podstaw tego zaburzenia.

WNIOSKI

Przedstawiony cykl publikacji uzupełnia wiedzę na temat centralnego przetwarzania słuchowego na trzech poziomach (kora słuchowa pierwotna, drugorzędowa słuchowa kora asocjacyjna oraz kora asocjacyjna wielozmysłowa).

- W dotychczasowych pracach dotyczących mapowania tonotopowego w pierwotnej korze słuchowej za pomocą techniki fMRI, nie wyjaśniono otrzymanych wyników w odniesieniu do podstawowych zjawisk psychoakustycznych. Wyniki przedstawione w powyższym cyklu prac są zgodne z istniejącym piśmiennictwem ale dodatkowo przedstawiają wyjaśnienie otrzymanych efektów zarówno w grupie kontrolnej jak i w grupie osób z niedosłuchem odbiorczym (częściowa głuchota).
- Dowiedziono m.in., że u pacjentów z niedosłuchem odbiorczym następuje zmiana organizacji tonotopowej, w postaci wzmocnienia reprezentacji w obszarach korowych niskich częstotliwości dźwięku. Efekt ten jest większy u pacjentów, którzy nabyli częściową głuchotę w okresie przed rozwojem umiejętności językowych.
- Dowiedziono również, że hałas wpływa na zmniejszenie aktywności kory słuchowej człowieka a efekty obciążenia słuchowego widoczne są w mózgu przez okres zależny od czasu trwania i wielkości obciążenia słuchowego.
- Wdrożono technikę fMRI do oceny lateralizacji funkcji przetwarzania mowy co stanowi alternatywę do próby Wady wykonywanej przed operacjami neurochirurgicznymi.
- Ponadto pokazano, że zmieniona organizacja połączeń funkcjonalnych w obszarze przedklinka jest związana z centralnymi zaburzeniami przetwarzania słuchowego u dzieci.

BIBLIOGRAFIA

1. Baciú M, Kahane P, Minotti L, Charnallet A, David D, Le Bas JF, Segebarth C. Functional MRI assessment of the hemispheric predominance for language in epileptic patients using a simple rhyme detection task. *Epileptic Disord*, 2001; 03:00 117–24.
2. Biswal, Bharat B. „Resting state fMRI: A personal history”. *NeuroImage* 62 nr 2 (15 sierpień 2012): 938–44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.090>.
3. Brechmann A, Baumgart F, Scheich H. Sound-level-dependent representation of frequency modulations in human auditory cortex: a low-noise fMRI study. *J Neurophysiol* 2002;87(1):423-433.
4. Eickhoff S, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K: A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage* 25(4), 1325-1335, 2005
5. Eickhoff SB, Paus T, Caspers S, Grosbras MH, Evans A, Zilles K, Amunts K Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *NeuroImage* 36(3), 511-521, 2007

6. Eickhoff, S.B.; Heim, S.; Zilles, K.; Amunts, K.: Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *NeuroImage* 32(2), 570-582, 2006
7. Giraud A.L, Price C.J., Graham J.M, Frackowiak R.S. Functional plasticity of language-related brain areas after cochlear implantation, *Brain*, 2001 t.124(7), s. 1307-1316.
8. Glorig A, Summerfield A, Ward WD: Observations on temporary auditory threshold shift resulting from noise-exposure. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1958; 67:00:00 824–47
9. Guibert C de, Maumet C, Jannin P, Ferré J-C, Tréguier C, Barillot C i wsp. Abnormal functional lateralization and activity of language brain areas in typical specific language impairment (developmental dysphasia). *Brain*, 2011; 134:00:00 3044–58.
10. Hall D.A., Lanting C.P., Hartley D.E.H. Using fMRI to Examine Central Auditory Plasticity. W: D. Papageorgiou, G.I. Christopoulos, Smirnakis S.M., *Advanced Brain Neuroimaging Topics in Health and Disease - Methods and Application*, 2014a.
11. Hall D.A. Editorial Special issue in Hearing Research: Human auditory neuroimaging, *Hear. Res.*, 2014b, t. 307 s.1-3.
12. Hart H, Palmer A, Hall D. Heschl's gyrus is more sensitive to tone level than non-primary auditory cortex. *Hear Res* 2002;171:177-179.
13. Hertz U., Amedi A. Disentangling unisensory and multisensory components in audiovisual integration using a novel multifrequency fMRI spectral analysis, *Neuroimage*, 2010 t. 52(2), s. 617-632.
14. Hickok, Gregory, i David Poeppel. „The cortical organization of speech processing”. *Nature Reviews Neuroscience* 8 (2007): 393.
15. Humphries, Colin, Einat Liebenthal, i Jeffrey R. Binder. „Tonotopic organization of human auditory cortex”. *NeuroImage* 50 nr 3 (2010): 1202–11.
16. Jaencke L, Shah J, Posse S, Grosse-Ryken R, Mueller-Gaertner HU. Intensity coding of auditory stimuli. *Neuropsychol* 1998;38(9):875-883.
17. King, Andrew J., Sundeep Teki, i Ben D.B. Willmore. „Recent advances in understanding the auditory cortex”. *F1000Research* 7 (2018).
18. Langers D.R., Backes W.H., van Dijk P. Spectrotemporal features of the auditory cortex: the activation in response to dynamic ripples, *Neuroimage*, 2003 t. 20 s. 265–275.
19. Langers DR, van Dijk P, Schoenmaker ES, Backes WH. fMRI activation in relation to sound intensity and loudness. *Neuroimage* 2007;35(2),709-718.
20. Lazard D.S., Lee HJ., Truy E., Guiraud AL. Bilateral Reorganization of Posterior Temporal Cortices in Post-Lingual Deafness and its Relation to Cochlear Implant Outcome, *Human Brain Mapping*, 2013 t. 34 s. 1208–1219.
21. Logothetis, Nikos K. „The Underpinnings of the BOLD Functional Magnetic Resonance Imaging Signal”. *Journal of Neuroscience* 23 nr 10 (2003): 3963–71.
22. Metin, Baris, Ruth M. Krebs, Jan R. Wiersema, Tom Verguts, Roos Gasthuys, Jacob J. van der Meere, Eric Achten, Herbert Roeyers, i Edmund Sonuga-Barke. „Dysfunctional Modulation of Default Mode Network Activity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder”. *Journal of Abnormal Psychology* 124 nr 1 (2015): 208–14.
23. Ogawa, S, T M Lee, A R Kay, i D W Tank. „Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87 nr 24 (1990): 9868–72.
24. Price C.J. A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading, *Neuroimage.*, 2012 t. 62(2), s. 816–847.
25. Rauschecker J.P, Tian B. Mechanisms and streams for processing of “what” and “where” in auditory cortex, *PNAS*, 2000 t. 97(22), s. 11800–11806.
26. Ravicz M.E., Melcher J.R., Kiang N.Y. Acoustic noise during functional magnetic resonance imaging, *J. Acoust. Soc. Am.*, 2000 t. 108 1683–1696.
27. Scheffler, K., D. Bilecen, N. Schmid, K. Tschopp, i J. Seelig. „Auditory Cortical Responses in Hearing Subjects and Unilateral Deaf Patients as Detected by Functional Magnetic Resonance Imaging”. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.)* 8 nr 2 (1998): 156–63.

28. Scheffler, K., D. Bilecen, N. Schmid, K. Tschopp, i J. Seelig. „Auditory Cortical Responses in Hearing Subjects and Unilateral Deaf Patients as Detected by Functional Magnetic Resonance Imaging”. *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991) 8 nr 2 (marzec 1998): 156–63.
29. Seifritz E, Di Salle F., Esposito F., Herdener M., Neuhoff J.G., Scheffler K. Enhancing BOLD response in the auditory system by neurophysiologically tuned fMRI sequence, *Neuroimage*, 2006 t. 29(3), s. 1013-1022.
30. Sigalovsky IS, Melcher JR. Effects of sound level on fMRI activation in human brainstem, thalamic and cortical centers. *Hear Res* 2006;215:67–76.
31. Skarzynski, Henryk, i Artur Lorens. „Partial Deafness Treatment”. *Cochlear Implants International* 11 Suppl 1 (010): 29–41.
32. Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1975; 38:00:00 387–401
33. Stanton, S. G., i R. V. Harrison. „Projections from the Medial Geniculate Body to Primary Auditory Cortex in Neonatally Deafened Cats”. *The Journal of Comparative Neurology* 426 nr 1 (2000): 117–29.
34. Striem-Amit E., Hertz U., Amedi A Extensive cochleotopic mapping of human auditory cortical fields obtained with phase-encoded fMRI, *PLoS One*, 2011 t. 6 s. e17832.
35. Szaflarski JP, Binder JR, Possing ET, McKiernan KA, Ward BD, Hammeke TA. Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology*, 2002; 59:00:00 238–44.
36. Szaflarski JP, Holland SK, Schmithorst VJ, Byars AW. An fMRI study of language lateralization in children and adults. *Hum Brain Mapp*, 2006; 27:00:00 202–12.
37. Talavage T.M., Sereno M.I., Melcher J.R., Ledden P.J., Rosen B.R., Dale A.M. Tonotopic organization in human auditory cortex revealed by progressions of frequency sensitivity. *J. Neurophysiol.*, 2004 t. 91(3), s. 1282–1296.
38. Talavage T.M., Edmister W.B. Nonlinearity of fMRI Responses in Human Auditory Cortex, *Human Brain Mapping*, 2004 t. 22 s. 216–228.
39. Talavage, Thomas M., i Deborah A. Hall. „How challenges in auditory fMRI led to general advancements for the field”. *NeuroImage* 62 nr 2 (2012): 641–47.
40. Talavage, Thomas M., Javier Gonzalez-Castillo, i Sophie K. Scott. „Auditory Neuroimaging with fMRI and PET”. *Hearing research* 307 (2014): 4–15.
41. Tzourio-Mazoyer N, Petit L, Razafimandimby A, Crivello F, Zago L, Jobard G i wsp. Left hemisphere lateralization for language in right-handers is controlled in part by familial sinistrality, manual preference strength, and head size. *J Neurosci*, 2010; 30:00:00 13314–8.
42. Van Veelen NMJ, Vink M, Ramsey NF, Sommer IEC, van Buuren, M, Hoogendam JM, Kahn RS. Reduced language lateralization in first-episode medication-naive schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2011; 127:00:00 195–201.
43. Wellmer J, Weber B, Urbach H, Reul J, Fernandez G, Elger CE. Cerebral lesions can impair fMRI-based language lateralization. *Epilepsia* (Series 4), 2009; 50:00:00 2213–24.
44. Wessinger CM, VanMeter J, Tian B, Van Lare J, Pekar J, Rauschecker JP. Hierarchical organization of the human auditory cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Cogn Neurosci*. 2001 Jan 1;13(1):1-7
45. Wong P.C.M., *Neuroimaging and the Listening Brain*, The ASHA Leader, 2010 t. 15 s 14-17.
46. Woods D.L., Stecker G.C., Rinne T., Herron T.J., Cate A.D., Yund E.W., Liao I., Kang X. Functional maps of human auditory cortex: Effects of acoustic features and attention. *PLoS One*, 2009 t. 4(4), s. e5183.
47. Woods DL, Alain C. Functional imaging of human auditory cortex. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg* 2009;17:407–411.

T. Wolak