Załącznik nr 2

AUTOREFERAT W JĘZYKU POLSKIM

ŚWIATOWE CENTRUM SŁUCHU
INSTYTUTU FIZJOLOGII I PATOLOGII SŁUCHU

Dr n. biol. Rafał Milner

AUTOREFERAT

WYKORZYSTANIE METOD ELEKTROFIZJOLOGICZNYCH DO POZNANIA MÓZGOWYCH PROCESÓW PRZETWARZANIA INFORMACJI AKUSTYCZNEJ ORAZ W DIAGNOSTYCE I TERAPII ZABURZEŃ SŁUCHU

Opiekun pracy

Prof. dr hab. n. med. Henryk Skarżyński

Kajetany 2019 r.

SPIS TREŚCI

1. Imię i nazwisko: Rafał Milner 5

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej 5

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych 5

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) 6

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego będącego podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego: 6

4.2. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe: 6

4.3. Omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich wykorzystania 7

4.3.1. WPROWADZENIE 7

4.3.2. CELE PROWADZONYCH BADAŃ 13

4.3.3. MATERIAŁ 14

4.3.4. WYNIKI BADAŃ 14

4.3.4.1. *Wyniki badań (prace #1–#3) z wykorzystaniem metody jednoczesnych rejestracji słuchowych potencjałów wywołanych i funkcjonalnego rezonansu magnetycznego* [cel 1, 2 i 3] 14

4.3.4.2. *Wyniki badań (praca #4) z wykorzystaniem metody wzrokowych potencjałów wywołanych* [cel 4] 20

4.3.4.3. Wyniki badań (praca #5 i #6) z wykorzystaniem ilościowej analizy sygnału bioelektrycznego mózgu (EEG) – QEEG [cel 5, 6, 7] 22

4.3.4.4. Wyniki badań (prace #7 i #8) z wykorzystaniem metody pasmowego Neurofeedbacku [cel 8] 28

4.3.4.5. Wyniki badań (praca #9) z wykorzystaniem metody Neurofeedback Wolnych Potencjałów Korowych [cel 9] 30

4.3.5. DYSKUSJA I OMÓWIENIE WYNIKÓW 34

4.3.6. WNIOSKI 37

4.3.7. LITERATURA 39

Niniejszą pracę dedykuję mojej żonie i synowi

dr n. biol. Rafał Milner
Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu
email: r.milner@ifps.org.pl

AUTOREFERAT

1. **Imię i nazwisko:** Rafał Milner

2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej**

2014	Dyplom terapeuty EEG-Biofeedback certyfikowany przez Polskie Towarzystwo Neurofizjologii Klinicznej
2012	Certyfikat trenera EEG-Biofeedback I i II stopnia
2011	Dyplom terapeuty pedagogicznego Wyższa Szkoła Społeczno-Ekonomiczna w Warszawie Dwuletnie studia podyplomowe na kierunku: Terapia pedagogiczna uczniów z ADHD, dysleksją i zaburzeniami zachowania
2007	Stopień doktora nauk biologicznych w zakresie neurofizjologii – Instytut Biologii Doświadczalnej PAN im. Marcelego Nenckiego w Warszawie Tytuł pracy doktorskiej: *Badanie mechanizmów selekcji i filtracji w korze mózgu metodą wzrokowych potencjałów wywołanych u ludzi* Promotor pracy: prof. dr hab. Andrzej Michalski
1999	Tytuł magistra biologii w zakresie biologii ogólnej na Uniwersytecie Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Zakład Fizjologii Zwierząt Tytuł pracy magisterskiej: *Udział układu limbicznego w kontroli reakcji behawioralnych, emocjonalnych i wegetatywnych* Promotor pracy: prof. dr hab. Eugeniusz Modrzejewski

3. **Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

2008–	Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu w Warszawie starszy asystent, specjalista naukowo-badawczy
1999–2007	Instytut Biologii Doświadczalnej PAN im. Marcelego Nenckiego w Warszawie młodszy asystent, doktorant

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)

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego będącego podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego:

WYKORZYSTANIE METOD ELEKTROFIZJOLOGICZNYCH DO POZNANIA MÓZGOWYCH PROCESÓW ZWIĄZANYCH Z PRZETWARZANIEM INFORMACJI AKUSTYCZNEJ ORAZ W DIAGNOSTYCE I TERAPII ZABURZEŃ SŁUCHU

4.2. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe:

Sumaryczny IF dla osiągnięcia naukowego: 9,798 153 MNiSW
w tym jako pierwszy autor: 6,327 79 MNiSW

1. Milner R., Rusinak M., Wolak T., Piątkowska-Janko E., Naumczyk P., Bogorodzki P., Senderski A., Ganc M., Skarżyński H. *Application of simultaneous auditory evoked potentials and functional magnetic resonance recordings for examination of central auditory system--preliminary results*. Otolaryngologia Polska, 2011, 65(3): 171–183. **MNiSW: 7 (praca #1)**

2. Milner R., Rusinak 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, 2014, 20: 35–46. **IF: 1,433**; **MNiSW: 15 (praca #2)**

3. Rusinak M., Lewandowska M., Wolak T., Pluta A., Milner R., Ganc M., Włodarczyk A., Senderski A., Śliwa L., Skarżyński H. *A modified oddball paradigm for investigation of neural correlates of attention: A simultaneous ERP-fMRI study*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine (MAGMA), 2013, 26(6): 511–26. **IF: 1,353**; **MNiSW: 30 (praca #3)**

4. Jędrzejczak W.W, Milner R., Olszewski Ł., Skarżyński H. *Heightened visual attention does not affect inner ear function as measured by otoacoustic emissions*. PeerJ - Journal of Life and Environmental Sciences, 2017; 5: e4199. **IF: 2,118**; **MNiSW: 35 (praca #4)**

5. Milner R., Lewandowska M., Ganc M., Włodarczyk E., Grudzień D., Skarżyński H. *Abnormal Resting-State Quantitative Electroencephalogram in Children with Central Auditory Processing Disorder: A Pilot Study*. Frontiers in Neuroscience, 2018, 12: 292. **IF: 3,877**; **MNiSW: 30 (praca #5)**

6. Lewandowska M., Milner R., Ganc M., Niedziałek I., Karpiesz L., Wolak T., Skarżyński H. *Bioelektryczna aktywność spoczynkowa mózgu osób z obustronnymi szumami usznymi – wyniki wstępne*. Nowa Audiofonologia, 2013, 2(3): 40–48. **(praca #6)**

7. Milner R., Ganc M., Czajka N., Trzaskowski B., Piotrowska A., Kurkowski Z., Kochanek K., Skarżyński H. *Zastosowanie terapii Neurofeedback w poprawie wyższych funkcji słuchowych u dzieci z ośrodkowymi zaburzeniami słuchu – wyniki wstępne*. Nowa Audiofonologia, 2012, 1(1): 67–78. **(praca #7)**

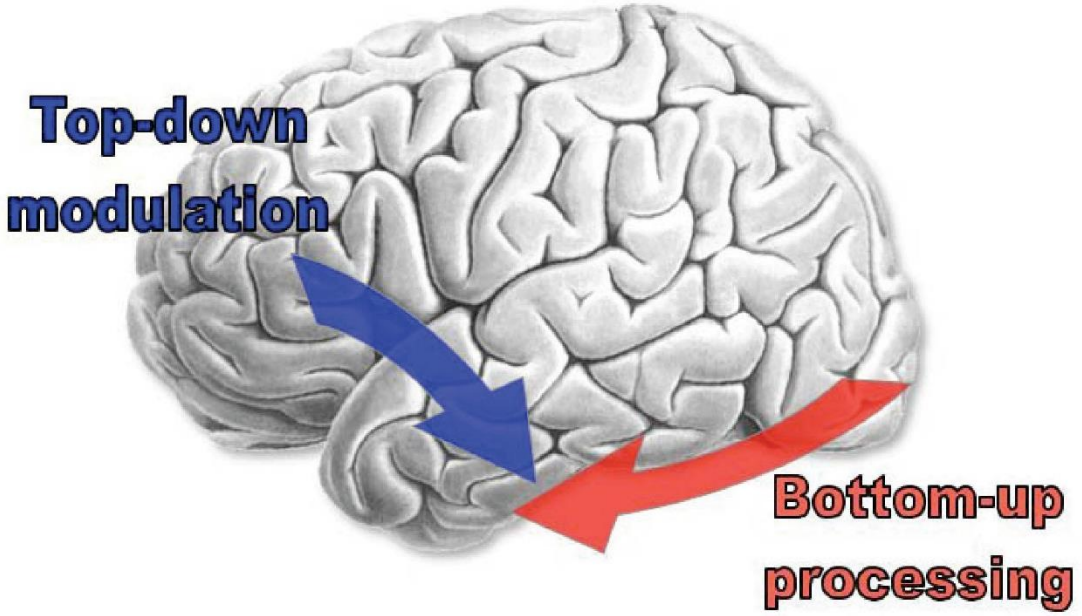
8. Ganc M., Milner R., Jędrzejczak W., Skarżyński H. *Terapia EEG Biofeedback 9-letniego ucznia szkoły podstawowej z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej i ośrodkowymi zaburzeniami przetwarzania słuchowego*. Studia Pedagogiczne. Problemy społeczne, edukacyjne i artystyczne, 2017, 29. **MNiSW: 9 (praca #8)**

9. Milner R., Lewandowska M., Ganc M., Cieśla K., Niedziałek I., Skarżyński H. *Slow Cortical Potential Neurofeedback in Chronic Tinnitus Therapy: A Case Report*. Applied Psychophysiology and Biofeedback, 2015, 41(2): 225–249. **IF: 1,017; MNiSW: 25 (praca #9)**

4.3. Omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich wykorzystania[1]

4.3.1. WPROWADZENIE

Słyszenie dźwięków to wciąż jedno z mniej poznanych zagadnień w fizjologii człowieka. O tym, że potrafimy odbierać, przetwarzać i reagować na dźwięki, decydują różnego rodzaju procesy zachodzące w centralnym układzie nerwowym (CUN). Procesy te można podzielić na dwie grupy: tak zwane procesy „dół – góra" (ang. *bottom-up*) oraz „góra – dół" (ang. *top-down*) (Moore, 2012) (Rysunek 1).



Rysunek 1. Schemat przedstawiający dwa rodzaje procesów – dół – góra (ang. *bottom-up)* oraz góra – dół (ang. *top-down*) odpowiedzialnych za percepcję bodźców słuchowych.

[1] Publikacje własne stanowiące osiągnięcie naukowe zostały oznaczone w tekście opracowania nawiasami kwadratowymi […].

Procesy *bottom-up* – to procesy, na które bezpośredni wpływ mają właściwości fizyczne odbieranych bodźców. Zachodzą one na kolejnych piętrach centralnego układu słuchowego (CUS), a ich wynikiem jest stopniowa i coraz większa generalizacja poszczególnych cech zawartych w bodźcach docierających ze środowiska zewnętrznego. Z kolei procesy *top-down* to procesy, w realizacji których jest wykorzystywana zdobyta dotychczas wiedza i doświadczenie. Procesy te w dużym stopniu zależą od kontekstu, w jakim pojawia się bodziec analizowany w danej chwili, a miejscem ich zachodzenia są wyższe piętra CUN. To z tych ośrodków mózgowych wychodzą dyspozycje i jest wywierany wpływ na to, jak informacja słuchowa jest opracowywana w niżej położonych ośrodkach (Moore, 2012).

Współczesna nauka dzięki zastosowaniu różnego rodzaju metod badawczych dysponuje już pewną wiedzą o tym, jak bodźce akustyczne są analizowane do poziomu wzgórza. Znacznie mniej wiadomo natomiast o mechanizmach opracowania bodźców w obszarach i strukturach położonych wyżej w hierarchii przetwarzania: pierwszo- czy drugorzędowej korze słuchowej związanej bezpośrednio z percepcją słuchową czy w obszarach odpowiedzialnych za bardziej złożone funkcje, takie jak integracja słuchu z innymi zmysłami, kategoryzacja odbieranych bodźców, mowa czy emocje uruchamiane pod wpływem detekcji bodźców słuchowych.

Pytanie, które ostatnio coraz częściej pojawia się w pracach badawczych, dotyczy roli procesów poznawczych w słyszeniu. Na przykład wciąż nie do końca wiadomo, czy i w jaki sposób uwaga wpływa lub moduluje odbiór i przetwarzanie informacji na poziomie receptora słuchu, czyli ucha [Jędrzejczak i in., 2017]. Wciąż mało poznanym zagadnieniem pozostaje zależność pomiędzy poszczególnymi zmysłami i procesami poznawczymi, na przykład to, czy uwaga kierowana na bodźce wzrokowe może mieć wpływ na to, jak odbieramy bodźce słuchowe [Jędrzejczak i in., 2017].

Niewiele wiemy także o wpływie pamięci roboczej czy uwagi na powstawanie różnego rodzaju zaburzeń słuchu. Dobrym przykładem są tzw. centralne zaburzenia słuchu (ang. *central auditory processing disorders*, CAPD) - dysfunkcje charakteryzujące się specyficznymi problemami słuchowymi pomimo prawidłowej czułości słuchu (ASHA, 2010). Centralne zaburzenia słuchu są diagnozowane coraz częściej przez audiologów, a dane z badań prowadzonych w różnych ośrodkach, w tym badań przesiewowych realizowanych od lat w Polsce przez Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu (IFPS), pokazują, że odsetek dzieci dotkniętych CAPD stanowi poważny problem społeczny (Santucci, 2003; Skarżynski i in., 2015). Przez wiele lat uważano, że patomechanizm CAPD polega przede wszystkim na nieprawidłowo funkcjonujących procesach słuchowych *bottom-up* (Cacace i McFarland, 2005). Publikacje z ostatnich lat pokazują jednak, że w powstawaniu CAPD istotną rolę odgrywa uwaga, której właściwe funkcjonowanie może mieć wpływ na to, jak informacja jest przetwarzana na poziomie ucha czy niżej położonych ośrodków słuchowych (Moore i Hunter, 2013), [Milner i in., 2018].

Inny zaburzeniem mającym źródło w nieprawidłowym funkcjonowaniu ośrodków słuchowych są tzw. szumy uszne (ang. *tinnitus*). Istotą subiektywnych szumów usznych jest odczuwanie nieprzyjemnych wrażeń słuchowych pomimo braku w środowisku zewnętrznym bodźców akustycznych wywołujących te wrażenia (Bartnik, 2010). Patomechanizm tych zaburzeń nie jest wciąż do końca poznany. Dziś wiele wskazuje, że przyczynami powstawania oraz utrzymywania się szumów usznych są najprawdopodobniej: deprywacja słuchowa wywołana przez różne czynniki, nadmierna uwaga i negatywne emocje angażowane w momencie wystąpienia szumów (Møller i in., 2011). Wszystkie te reakcje stanowią rodzaj nieprawidłowych mechanizmów adaptacyjnych, które po pewnym czasie powodują zmianę aktywności w strukturach, obszarach lub mózgowych sieciach neuronalnych,

a w efekcie są źródłem odczuwanych dolegliwości i uciążliwości szumów usznych (Vanneste i in., 2010) [Lewandowska i in., 2013].

Zarówno w przypadku centralnych zaburzeń słuchu, jak i szumów usznych nieznajomość patomechanizmu obu dysfunkcji powoduje, że bardzo trudno określić przyczynę choroby lub podać jasne kryteria diagnostyczne. Jak dotąd nie opracowano procedury *gold standard*, która umożliwiałaby wiarygodną i jednoznaczną diagnozę CAPD. Nie ma również w pełni skutecznych metod terapeutycznych stosowanych w przypadku CAPD i szumów usznych. Obecnie w terapii CAPD najbardziej efektywnymi metodami leczenia są różnego rodzaju treningi słuchowe (np. Skoczylas i in., 2012). Ich istotą jest stymulacja i poprawa funkcjonowania procesów *bottom-up* (Skoczylas i in., 2012). Nie są one jednak bezpośrednio nacelowane na usprawnienie procesów typu *top-down* i funkcji poznawczych osób z CAPD. Wydaje się to kluczowe, zwłaszcza w kontekście najnowszych doniesień dotyczących wpływu uwagi na powstawanie centralnych zaburzeń słuchu (Moore i Hunter, 2013) [Milner i in., 2018]. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku chronicznych szumów usznych. Większości stosowanych obecnie metod terapii szumów jest nakierowana na zintensyfikowanie aktywności neuronalnej w prawidłowo funkcjonujących drogach słuchowych (generatory szumów, aparaty słuchowe, implanty ślimakowe) oraz ma na celu obniżenie poziomu stresu, zmianę negatywnych nastawień czy reakcji behawioralnych w odpowiedzi na odczuwane symptomy (techniki poznawczo-behawioralne, relaksacyjne, metoda TRT – ang. *Tinnitus Retraining Therapy*) (Milner i in., 2014a). Wymienione metody terapii nie uwzględniają jednak faktu, że źródłem odczuwanych szumów usznych i ich uciążliwości może być zmieniona aktywność bioelektryczna w korze słuchowej czy ośrodkach związanych z emocjami i/lub uwagą (Vanneste i in., 2010). Dlatego w ostatnich latach w terapii szumów usznych coraz większego znaczenia nabierają różnego rodzaju techniki neuroterapii, które umożliwiają normalizację nieprawidłowego EEG, takie jak: metoda neuromodulacji akustycznej (ang. *Acoustic Coordinated Reset Neuromodulation*, ACR), przezczaszkowa stymulacja prądem stałym (ang. *transcranial Direct Current Stimulation*, tDCS), przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. *Transcranial Magnetic Stimulation*, TMS) czy metody wykorzystujące biologiczne sprzężenie zwrotne sygnału bioelektrycznego mózgu, jak Neurofeedback (Dohrmann i in., 2007; Crocetti i in., 2011; przegląd patrz: Milner i in., 2015).

Do badania procesów przetwarzania informacji akustycznej w centralnym układzie nerwowym oraz diagnostyki zaburzeń słuchu wykorzystuje się obecnie wiele różnych metod badawczych. Od pewnego czasu olbrzymią rolę odgrywają metody neuroobrazowania, w tym funkcjonalny rezonans magnetyczny (ang. *functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI). Stosując odpowiednie paradygmaty badawcze angażujące określony proces mózgowy, za pomocą fMRI możemy określić stopień utlenowania tkanki mózgowej związanej z badanym procesem, a tym samym wyznaczyć struktury i obszary za niego odpowiedzialne (Ogawa i in., 1990). Metoda fMRI charakteryzuje się wysoką rozdzielczością przestrzenną, dlatego też lokalizacja badanych procesów może być bardzo precyzyjna (Carr i in., 2010).

Niestety metody neuroobrazowania takie jak fMRI mają istotne ograniczenia. Głównym problemem jest ich niska rozdzielczość czasowa. Wynika ona między innymi z długiego (sekundy) czasu odpowiedzi hemodynamicznej mózgu związanej z badanym procesem mózgowym (Ogawa i in., 1990). Chociaż problem ten próbuje się ograniczyć, stosując różnego rodzaju zaawansowane rekonstrukcje rejestrowanego sygnału BOLD (ang. *blood-oxygen-level dependent*) (Hugger i in., 2011), od dawna wiadomo, że fMRI nie jest najlepszym narzędziem do badania czasowych aspektów przetwarzania mózgowego (Wager i in., 2007).

Ograniczeń związanych z rozdzielczością czasową są pozbawione metody, w których jest wykorzystywany pomiar aktywności magnetycznej neuronów, takie jak magnetoencefalografia (ang. *magnetoencephalography*, MEG) czy dużo bardziej popularna ze względu na niskie koszty – elektroencefalografia (ang. *electroencephalography,* EEG), która pozwala oceniać spoczynkową aktywność bioelektryczną mózgu w czasie rzeczywistym (Pizzagalli, 2007).

Do popularnych metod elektrofizjologicznych umożliwiających pomiar sygnału EEG w czasie rzeczywistym zalicza się także metodę potencjałów wywołanych (ang. *evoked potentials*, EP). W poznaniu procesów przetwarzania słuchowego jest użyteczna przede wszystkim metoda słuchowych potencjałów wywołanych (ang. *auditory evoked potentials*, AEP). Pozwala ona na rejestrację i analizę odpowiedzi bioelektrycznych mózgu generowanych na różnych piętrach przetwarzania informacji akustycznej w reakcji na bodźce słuchowe (Milner, 2015; Milner, 2015a). W badaniach naukowych i klinicznych stosuje się więc pomiary różnych AEP, które w zależności od rodzaju dobranych bodźców i typu analizowanych komponentów pozwalają na ocenę procesów przetwarzania dźwięków na poziomie ślimaka w uchu wewnętrznym (elektrokochleografia), jąder ślimakowych, nerwu słuchowego i kolejnych pięter centralnego układu słuchowego do poziomu wzgórza (potencjały wywołane pnia mózgu – ang. *auditory brainstem responses*, ABR), wzgórza i pierwszorzędowej kory słuchowej (średnio- i długolatencyjne potencjały wywołane – ang. *middle- and long-latency evoked potentials*, MLEP, LLEP), jak również ocenę procesów toczących się na najwyższych piętrach CUN, w tym procesów poznawczych angażowanych w przetwarzanie informacji słuchowej (tzw. słuchowe potencjały korowe – ang. *central auditory evoked potentials* – CAEP) (Milner, 2015; Milner, 2015a; Milner, 2015b).

Istnieją różne hipotezy na temat funkcjonalnego znaczenia poszczególnych komponentów AEP. Duże wątpliwości dotyczą zwłaszcza tzw. składowych endogennych. Wiele badań wskazuje, że są one bioelektrycznym markerem złożonych procesów analizy informacji słuchowej, w tym procesów poznawczych angażowanych podczas przetwarzania bodźca słuchowego (np. Polich, 2007). Słuchowe potencjały korowe są więc metodą od lat z powodzeniem wykorzystywaną do badania takich procesów, jak: analiza fonologiczna, uwaga słuchowa czy przetwarzanie językowe (Milner, 2015). Badania pokazują, że zmiany parametrów (amplitudy, latencji) poszczególnych komponentów AEP są również charakterystyczne dla różnych dysfunkcji słuchowych (Milner, 2015). Eksperci coraz częściej zwracają więc uwagę na zasadność wykorzystania CAEP w diagnostyce zaburzeń słuchu: CAPD, dysleksji czy przy rozpoznaniu opóźnionego rozwoju mowy (ASHA, 2005; ASHA, 2010).

Inną metodą elektrofizjologiczną, która przeżywa intensywny rozwój w ostatnich latach oraz stwarza duże nadzieje związane z badaniem procesów mózgowych dotyczących przetwarzania dźwięków i diagnostyką zaburzeń słuchu o charakterze centralnym, jest analiza ilościowa sygnału EEG (ang. *quantiative electrencephalography*, QEEG) (Kaiser, 2005). Umożliwia ona m.in. opisanie powtarzalnych wzorców aktywności mózgu, które są specyficzne dla różnego rodzaju zaburzeń funkcjonowania CUN (Kropotov, 2016). Tego typu charakterystyczne wzorce definiuje się także u osób z szumami usznymi (np. Ashton i in., 2007; Moazami-Goudarzi i in., 2010), [Lewandowska i in., 2013] oraz u dzieci z centralnymi zaburzeniami słuchu (Milner i in., 2018), (Milner i in. – doniesienia konferencyjne). Metoda QEEG może więc okazać się wkrótce bardzo użyteczna w obiektywnej diagnostyce różnego rodzaju zaburzeń słuchu, których przyczyna jest związana z nieprawidłowym działaniem ośrodkowego układu nerwowego.

Techniki elektrofizjologiczne oparte na rejestracji sygnału EEG mogą być również skuteczne w terapii zaburzeń słuchu [Milner i in., 2012], (Hartmann i in., 2013), [Milner i in., 2015]. Techniką taką jest na

przykład Neurofeedback (NF), wykorzystujący biologiczne sprzężenie zwrotne sygnału EEG do zmiany nieprawidłowej aktywności bioelektrycznej mózgu (Coben i Evans, 2011).

Metody oparte na EEG mają jednak ograniczenia. Dotyczą one przede wszystkim tzw. niskiej rozdzielczości przestrzennej i braku możliwości precyzyjnego lokalizowania generatorów sygnału EEG. W celu poprawy niskiej rozdzielczości przestrzennej w badaniach EEG, zwłaszcza naukowych, coraz częściej wykorzystuje się obecnie systemy 32-, 64-, 128- a nawet 256-kanałowe. Próbując zidentyfikować i precyzyjnie zlokalizować wewnątrzmózgowe generatory sygnałów EEG, stosuje się natomiast różne złożone algorytmy matematyczne, na przykład metodę równoważnych dipoli (ang. *equivalent current dipoles*, ECD) czy metody oparte na modelach rozproszonego źródła (ang. *distributed source models*, DSM) (Pizzagalli, 2007). Podstawowym ograniczeniem tych metod jest konieczność wprowadzenia wstępnych założeń odnośnie liczby modelowanych źródeł, a to wymaga gruntownej wiedzy z zakresu neuroanatomii czy neurofizjologii. Przyjęcie takich założeń jest możliwe w przypadku procesów mózgowych na niższym szczeblu przetwarzania, jak procesy czuciowe czy ruchowe. Sformułowanie założeń i modelowanie źródeł złożonych procesów poznawczych, przebiegających często w różnych i odległych od siebie lokalizacjach, może być natomiast bardzo trudne lub wręcz niemożliwe (Pizzagalli, 2007).

Od ponad dekady trwają więc badania, w których próbuje łączyć się ze sobą metody o wysokiej rozdzielczości przestrzennej (np. fMRI, PET) i czasowej (np. MEG, EEG). W przypadku badania centralnych procesów słuchowych szczególnie użyteczna może być metoda tak zwanych jednoczesnych rejestracji słuchowych potencjałów korowych i funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (ang. *simultaneous auditory evoked potentials and functional magnetic resonance imaging*, AEP-fMRI).

W 2010 roku w Światowym Centrum Słuchu w Kajetanach otwarto Naukowe Centrum Obrazowania Biomedycznego, w którym jako pierwsi w Polsce i nieliczni na świecie (Linden i in., 1999; Liebenthal i in., 2003; Mulert i in., 2004; Bénar i in., 2007; Mulert i in., 2008; Goldman i in., 2009), wdrożyliśmy technikę jednoczesnych rejestracji AEP-fMRI. W efekcie tych działań powstały 3 prace naukowe, które tworzą niniejszy cykl publikacji (**praca #1**, **#2** i **#3**). W dwóch z tych prac jestem pierwszym autorem, a w jednej współautorem.

W 2015 roku Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu otrzymał grant NCN, którego byłem pomysłodawcą i głównym wykonawcą. W ramach grantu przeprowadzono badania, w których wykorzystano inną metodę elektrofizjologiczną, jaką są wzrokowe potencjały wywołane (VEP), aby w obiektywny sposób ocenić wpływ uwagi wzrokowej na funkcjonowanie ucha wewnętrznego. Efektem tych badań jest **praca #4**, której jestem drugim autorem.

Od momentu rozpoczęcia pracy w IFPS moje zainteresowania naukowe koncentrowały się przede wszystkim wokół wykorzystania metod elektrofizjologicznych w diagnostyce zaburzeń słuchu i poznaniu ich etiologii. **Praca #5**, której jestem pierwszym autorem, jest pierwszą w literaturze naukowej publikacją, w której stosując analizę ilościową sygnału EEG (QEEG), opisano wzorce aktywności bioelektrycznej mózgu specyficzne dla dzieci z centralnymi zaburzeniami słuchu. W pracy tej po raz pierwszy przedstawiono także dowody na związek różnych fal mózgowych z konkretnymi aspektami przetwarzania słuchowego. Wyniki te mogą być wykorzystane w przyszłości do obiektywnej diagnostyki dysfunkcji centralnych procesów słuchowych.

Metodę QEEG wykorzystano także do poznania mózgowych mechanizmów powstawania chronicznych szumów usznych. Wyniki tych badań prezentuje **praca #6**, w której jestem drugim autorem. W pracy tej opisano specyficzne wzorce aktywności spoczynkowej QEEG, które zidentyfikowano u badanej grupy pacjentów.

Techniki oparte na rejestracji sygnału EEG – pasmowy Neurofeedback oraz Neurofeedback Wolnych Potencjałów Korowych – zostały również wykorzystane do opracowania metod terapii zaburzeń słuchu – CAPD i szumów usznych. **Prace #7** i **#9**, których jestem pierwszym autorem, oraz **praca #8**, w której jestem drugim autorem, zawierają wyniki badań oceniających efektywność zastosowanych metod terapii. Są to pierwsze publikacje w literaturze naukowej prezentujące wykorzystanie Neurofeedbacku w terapii CAPD i chronicznych szumów usznych. Wyniki uzyskane w **pracach #7**, **#8** i **#9** stanowiły naukową podstawę wdrożenia metody Neurofeedback do praktyki klinicznej w Światowym Centrum Słuchu IFPS w Kajetanach.

4.3.2. CELE PROWADZONYCH BADAŃ

Celem głównym prezentowanego osiągnięcia naukowego było wykorzystanie różnego rodzaju metod elektrofizjologicznych do poznania mózgowych procesów związanych z przetwarzaniem informacji akustycznej oraz w diagnostyce i terapii zaburzeń słuchu.

Realizując cel główny, określono następujące cele szczegółowe prowadzonych badań:

1. **Określenie miejsca i czasowego przebiegu procesów mózgowych związanych z pasywnym przetwarzaniem niewerbalnych bodźców słuchowych oraz przetwarzaniem bodźców słuchowych wymagających zaangażowania uwagi słuchowej.**

2. **Opracowanie i wdrożenie protokołu badawczego umożliwiającego badanie z wysoką rozdzielczością czasowo-przestrzenną procesów przetwarzania bodźców słuchowych zachodzących na różnych piętrach ośrodkowego układu nerwowego.**

3. **Opracowanie i wdrożenie protokołu jednoczesnych rejestracji słuchowych potencjałów wywołanych i funkcjonalnego rezonansu magnetycznego, który umożliwi eliminację wpływu hałasu skanera na rejestrowane odpowiedzi bioelektryczne i czynnościowe, kontrolę poziomu trudności wykonywanego zadania oraz będzie mógł być zastosowany klinicznie u różnych grup pacjentów.**

4. **Ocena wpływu procesu uwagi wzrokowej na przetwarzanie informacji słuchowej na poziomie ucha wewnętrznego.**

5. **Poznanie roli procesu uwagi w powstawaniu centralnych zaburzeń słuchu (CAPD) oraz próba określenia na podstawie ilościowej analizy sygnału bioelektrycznego mózgu – QEEG specyficznego wzorca aktywności mózgu u dzieci z CAPD.**

6. **Określenie na podstawie ilościowej analizy sygnału bioelektrycznego mózgu – QEEG rejonów mózgu odpowiedzialnych za powstawanie chronicznych szumów usznych.**

7. **Opisanie specyficznego wzorca QEEG, który będzie mógł być wykorzystany do obiektywnej diagnostyki osób z chronicznymi szumami usznymi.**

8. **Wykorzystanie i ocena efektywności metody pasmowego Neurofeedbacku w terapii dzieci z CAPD.**

9. **Wykorzystanie i ocena efektywności Neurofeedbacku Wolnych Potencjałów Korowych w terapii osób z chronicznymi szumami usznymi.**

4.3.3. MATERIAŁ

Materiał przeprowadzonych badań obejmował łącznie grupę 108 osób: 70 osób zdrowych, 31 pacjentów z centralnymi zaburzeniami słuchu oraz 7 pacjentów z chronicznymi szumami usznymi. Wśród osób badanych były zarówno osoby dorosłe (43 osoby), jak i dzieci (65 osób). Szczegółowe informacje na temat wieku, płci oraz kwalifikacji osób badanych podano w poszczególnych pracach wchodzących w skład cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe.

4.3.4. WYNIKI BADAŃ

Wyniki uzyskane w pracach stanowiących osiągnięcie naukowe podzielono na pięć części. Każda z części zawiera wyniki prac, w których zastosowano konkretną metodę elektrofizjologiczną. Na końcu każdej części zamieszczono podsumowanie wyników omawianych publikacji. Odnoszą się one bezpośrednio do poszczególnych celów prezentowanego osiągnięcia naukowego.

4.3.4.1. *Wyniki badań (prace #1–#3) z wykorzystaniem metody jednoczesnych rejestracji słuchowych potencjałów wywołanych i funkcjonalnego rezonansu magnetycznego* [cel 1, 2 i 3]

Proces przetwarzania każdego bodźca akustycznego rozpoczyna się na poziomie receptora słuchu, czyli ucha, po czym analiza jest kontynuowana na kolejnych piętrach centralnego układu słuchowego, począwszy od nerwu słuchowego, poprzez jądra ślimakowe, jądra górne oliwki, jądra wstęgi bocznej, wzgórki czworacze górne, ciała kolankowate przyśrodkowe znajdujące się we wzgórzu, a kończąc w korze słuchowej (Phillips, 2013). Proces ten umożliwia percepcję bodźców słuchowych. Opracowanie informacji akustycznej nie kończy się jednak na poziomie kory słuchowej. Mózg stale monitoruje, ocenia i klasyfikuje informacje odbierane przez wszystkie zmysły. Jeśli zostaną one uznane w jakimś sensie za ważne, podejmowana jest decyzja, jak wykorzystać tę informację: czy ją zapamiętać, czy w odpowiedzi na nią podjąć określone działanie. Za proces selekcji i klasyfikacji odpowiada między innymi uwaga słuchowa – wciąż mało poznany aspekt funkcjonowania słuchowego.

Jednoczesne badanie percepcji bodźców słuchowych, uwagi słuchowej oraz procesów mózgowych na różnych poziomach analizy bodźca umożliwia tzw. paradygmat *odd-ball* – wykorzystywany często w badaniach słuchowych potencjałów wywołanych (AEP) (Milner, 2015; Milner, 2015a; Milner, 2015b).

W najbardziej klasycznej formie (ang. *active odd-ball paradigm*) paradygmat ten polega na zaprezentowaniu osobie badanej serii bodźców różniących się częstotliwością, głośnością lub czasem trwania. Część prezentowanych bodźców, tzw. bodźce standard, pojawia się w serii częściej, inne, tzw. bodźce dewiant, są prezentowane w ciągu podawanych bodźców dużo rzadziej niż bodźce standard i występują w losowej kolejności. Zadaniem osoby badanej, która aktywnie słucha prezentowanych dźwięków, jest koncentrowanie na nich uwagi i reagowanie na rzadziej występujące bodźce dewiant, na przykład poprzez ich liczenie w myślach lub naciskanie specjalnego przycisku w odpowiedzi na te bodźce.

Jest dobrze udokumentowane, że morfologia AEP generowanych w odpowiedzi na bodźce standard różni się od AEP generowanych przez bodźce dewiant. Jeżeli układ słuchowy prawidłowo przetwarza bodziec akustyczny, to AEP generowane w odpowiedzi na bodźce standard zawierają charakterystyczne załamki (komponenty), określane mianem: P1, N1 i P2. Natomiast, gdy osoba badana zwraca uwagę na rzadziej pojawiające się zdarzenia dźwiękowe, w AEP pojawiają się dodatkowo charakterystyczne składowe, jak fala N2 czy P3. Z badań eksperymentalnych wiadomo, że różnica w morfologii odpowiedzi AEP na bodźce standard i dewiant wynika z zaangażowania nieco innych struktur mózgowych w przetwarzanie bodźca standard vs bodźca dewiant (Linden i in., 1999; Mulert i in., 2004). Wczesne komponenty AEP, zwane egzogennymi, odzwierciedlają neuronalne procesy związane przede wszystkim z sensorycznymi i fizycznymi właściwościami przetwarzanych bodźców (Näätänen i Picton, 1987; Milner, 2015b). Z kolei późniejsze – tzw. endogenne składowe AEP – są uważane za marker elektrofizjologiczny procesów poznawczych przydzielanych do określonego zadania słuchowego (Fabiani i in., 2007; Milner, 2015b).

Mając na uwadze powyższe fakty, w **pracach #1** i **#2** postanowiono wykorzystać zalety paradygmatu *odd-ball* i metody słuchowych potencjałów wywołanych, by oddzielnie zbadać procesy związane z przetwarzaniem bodźców standard oraz dewiant. Założono, że analiza parametrów słuchowych potencjałów wywołanych powinna określić, jakie są relacje czasowe procesów związanych z poszczególnymi składowymi AEP. Razem z AEP rejestrowane były odpowiedzi hemodynamiczne fMRI na każdy rodzaj bodźca. Wyniki fMRI umożliwiały ocenę stopnia aktywności oraz precyzyjną lokalizację badanych procesów. Wykorzystanie informacji przestrzennej z fMRI i czasowej z badania AEP oraz zastosowanie różnego rodzaju algorytmów modelujących lokalizację źródeł aktywności EEG pozwoliło na śledzenie przebiegu procesów mózgowych związanych z przetwarzaniem bodźców prezentowanych w paradygmacie *odd-ball*, jak również na śledzenie dynamiki czasowej wewnątrzmózgowych generatorów tych procesów.

W czasie, kiedy powstawała **praca #1**, większość dostępnych publikacji wykorzystujących metody charakteryzujące się wysoką rozdzielczością czasowo-przestrzenną dotyczyła wyłącznie poznania struktur i procesów mózgowych zaangażowanych w analizę bodźców dewiant (np. Linden i in., 1999). W tamtym okresie tylko kilku autorów zastosowało podejście badawcze, którego celem było jednoczesne zbadanie procesów związanych z przetwarzaniem bodźca standard i dewiant w paradygmacie *odd-ball* (Liebenthal i in., 2003; Mulert i in., 2008).

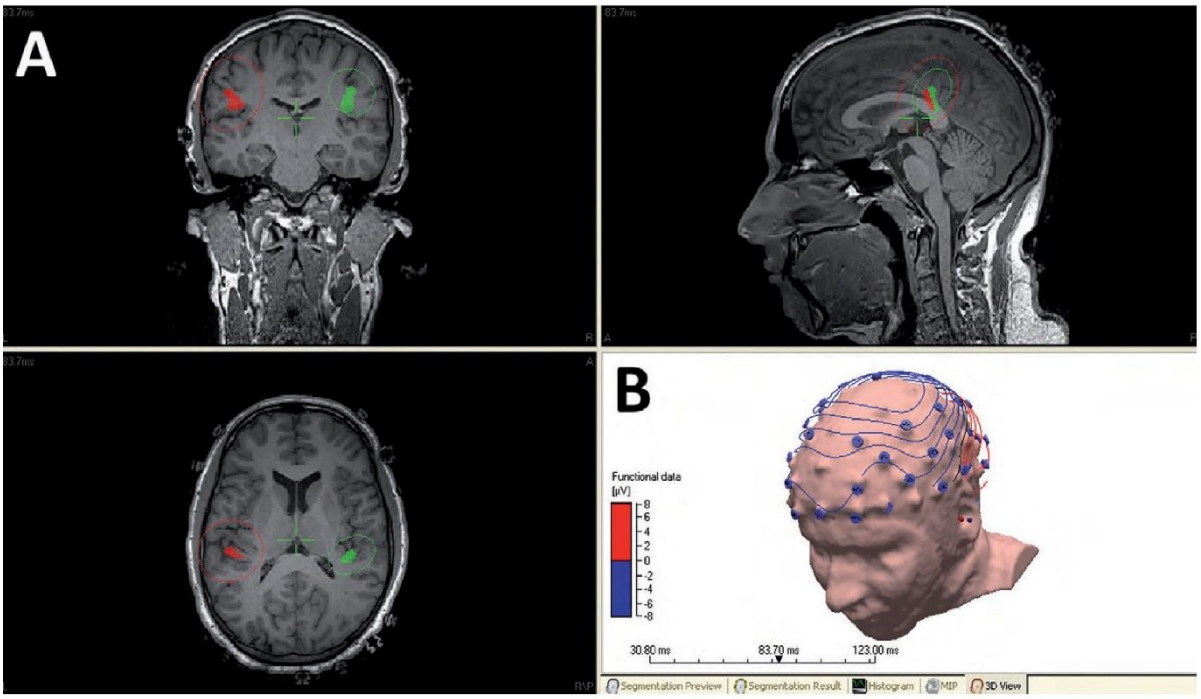
W badaniach przeprowadzonych w ramach **pracy #1** wzięło udział 6 osób (5 mężczyzn i 1 kobieta) w wieku 20–35 lat. W **pracy #2** przebadanych zostało łącznie 5 ochotników w porównywalnym wieku. Wszystkie badane osoby charakteryzowały się prawidłowym słuchem, były praworęczne i nie zgłaszały żadnych problemów neuropsychiatrycznych.

Badania AEP-fMRI składały się z dwóch części. W trakcie pierwszej części słuchowe potencjały korowe były rejestrowane jednocześnie z fMRI. W drugiej części badania (poza pomieszczeniem skanera MR) rejestrowano wyłącznie potencjały korowe.

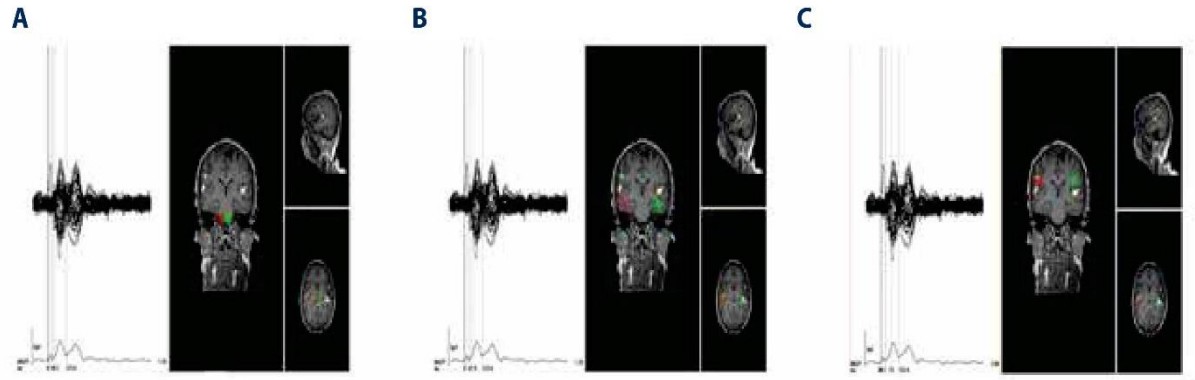
Jak wspomniano wcześniej, w badaniu wykorzystano paradygmat *odd-ball*. Paradygmat ten nie został zastosowany w klasycznej formie, jak w standardowych badaniach AEP, lecz dokonano jego odpowiedniej modyfikacji, tak aby mógł być wykorzystany w jednoczesnych rejestracjach AEP-fMRI.

Wyniki uzyskane w **pracach #1** i **#2** pokazały, że procesy neuronalne związane z analizą bodźca standard zlokalizowane były przede wszystkim w pierwszorzędowej korze słuchowej (Rysunek 2).

W przeciwieństwie do bodźców standard procesy związane z przetwarzaniem bodźca dewiant, na który należało kierować uwagę i w odpowiedzi na który rejestrowano komponent P3, obejmowały znacznie więcej rejonów mózgu i lokalizowały się w obszarach niezwiązanych bezpośrednio z analizą informacji słuchowej, takich jak: dolny płacik ciemieniowy, przedni zakręt obręczy czy wyspa.



Rysunek 2. Wewnątrzmózgowe źródła (dipole) komponentu N1 słuchowych potencjałów wywołanych w odpowiedzi na bodźce standard, zamodelowane dla przedziału latencji, dla której amplituda składowej AEP przyjmuje największą wartość, nałożone na model strukturalny MRI mózgu jednej z osób badanych [Milner i in., 2014].



Rysunek 3. Słuchowe potencjały wywołane (AEP) (części rysunków po lewej stronie) i hemodynamiczne odpowiedzi mózgu fRMI (żółty kolor) (części rysunków po prawej stronie) w reakcji na bodźce standard podawane w trakcie jednoczesnych rejestracji AEP-fMRI. Wewnątrzmózgowe źródła składowej N1/P2 (oznaczone czerwoną i zieloną kropką) zamodelowane zostały dla rozkładu odpowiedzi AEP zarejestrowanej odpowiednio 50 ms (A), 53 ms (B) i 72 ms (C) po prezentacji bodźca standard, a następnie nałożone na model strukturalny MRI jednej z osób badanych [Milner i in., 2014].

Podstawowym celem **prac #1** i **#2** było wykorzystanie możliwości jednoczesnej analizy czasowej i przestrzennej metody AEP-fMRI. Na podstawie modelowania wewnątrzmózgowych źródeł aktywności AEP oraz informacji przestrzennej z fMRI wykazano, że procesy przetwarzania słuchowego bodźca standard w trakcie trwania składowej N1/P2 AEP zachodzą między wzgórzem a korą słuchową (Rysunek 3).

Niestety z powodu niskiej jakości odpowiedzi bioelektrycznych (niskiego stosunku sygnału do szumu – S/N = < 4) nie udało się przeprowadzić wiarygodnego modelowania generatorów poszczególnych składowych (N1, P2 N1/P2, N2 czy P3) w AEP na bodźce dewiant. Niski współczynnik S/N mógł wynikać z niedoskonałości algorytmów zastosowanych do usunięcia artefaktów w sygnałach EEG typowych dla jednoczesnych rejestracji AEP-fMRI, jak również ze zbyt małej liczby bodźców dewiant użytych do uśrednienia. Na jakość odpowiedzi mógł istotnie wpłynąć także hałas skanera czy długi czas badania. Aby poprawić współczynnik S/N, w kolejnych badaniach należało zmodyfikować zastosowany paradygmat badawczy.

Podsumowanie wyników prac #1 i #2

- **Neuronalne procesy przetwarzania informacji akustycznej w postaci bodźca standard prezentowanego w paradygmacie *odd-ball* zachodzą głównie w szlakach nerwowych pomiędzy wzgórzem a pierwszorzędową korą słuchową oraz bezpośrednio w korze pierwszorzędowej. Procesy związane z analizą bodźców dewiant zachodzą w obszarach mózgu niezwiązanych bezpośrednio z analizą słuchową, głównie w okolicach ciemieniowych, skroniowo-czołowych i czołowych.**

- **Zastosowany w pracach #1 i #2 paradygmat badawczy może zostać wykorzystany do badania procesów lokalizacji oraz czasowego przebiegu procesów przetwarzania słuchowego do poziomu kory słuchowej. Do badania procesów mózgowych związanych z poznawczą analizą bodźców słuchowych oraz do wykorzystania procedury w badaniach klinicznych (zwłaszcza osób słabo współpracujących w trakcie badania) konieczne jest zmodyfikowanie (zwiększenie liczby bodźców dewiant, skrócenie procedury) zastosowanego paradygmatu badawczego.**

Jak zaznaczono wcześniej, paradygmat badawczy zastosowany w **pracach #1** i **#2** uniemożliwił zarejestrowanie słuchowych potencjałów korowych o dużej amplitudzie i klarownej morfologii w odpowiedzi na bodźce dewiant. Tym samym analiza czasowo-przestrzenna procesów związanych z przetwarzaniem bodźca mającego znaczenie była trudna do przeprowadzenia. W celu uzyskania dobrze wyrażonych AEP w **pracy #3** zmodyfikowano znacząco paradygmat badawczy – zwiększono liczbę osób badanych, jak również skrócono czas badania w skanerze MR.

Istotne skrócenie czasu badania było możliwe dzięki zastosowaniu tzw. *continuous paradigm*, w którym odpowiedź hemodynamiczna na prezentowane bodźce była rejestrowana w sposób ciągły w momencie ich prezentacji. Zastosowano również kilka nowych reguł co do kolejności pojawiania się bodźców standard i dewiant. Opracowany nowatorski sposób rozkładu bodźców umożliwiał z jednej strony uzyskanie dobrze wyrażonych AEP w rejestrowanym sygnale EEG, a z drugiej strony gwarantował wystarczająco silne odpowiedzi czynnościowe (fMRI).

U każdej z osób badanych przed rejestracją wykonywano również test behawioralny progu detekcji częstotliwości bodźców dźwiękowych. Jego wynik pozwalał tak dobrać różnicę częstotliwości

bodźców standard i dewiant, aby była ona zawsze dwa razy wyższa niż wyznaczony próg detekcji. Pozwalało to utrzymać motywację, uwagę i stopień trudności zadania na jednakowym poziomie przez cały czas trwania rejestracji. W okresie, kiedy prowadzono badania, brak było publikacji, w których zespoły badawcze kontrolowałyby wymienione powyżej czynniki (np. Mulert i in., 2004; Eichele i in., 2005; Diukova i in., 2012).

Zastosowany *continuous paradigm* wprowadzał także stały poziom hałasu skanera przez całe badanie. Założono więc, że wpływ hałasu na procesy związane z analizą prezentowanych bodźców powinien być stały i w podobny sposób będzie wpływał na jakość rejestrowanych odpowiedzi bioelektrycznych i czynnościowych przez cały czas trwania badania.

Nowatorskim rozwiązaniem technicznym był również opracowany algorytm, który pozwolił zminimalizować wpływ na jakość rejestrowanych sygnałów różnego rodzaju artefaktów, takich jak: wysokoamplitudowe artefakty wywołane przez zmieniające się gradienty pola magnetycznego skanera MR (ang. *MR gradient artifacts*) czy zmienne w czasie artefakty pochodzące z ruchu elektrod EEG wywołanych czynnością serca – tzw. z ang. *balistocardiogram artifacts*.

W **pracy #3** innowacją było także wprowadzenie algorytmu CLARA (ang. *Classical LORETA Analysis Recursively Applied*), charakteryzującego się wysoką rozdzielczością przestrzenną, do czasowej analizy dynamiki i lokalizacji procesów związanych z przetwarzaniem bodźców dewiant (Hoechstetter i in., 2010). Zastosowany algorytm nie był też mocno restrykcyjny co do jakości modelowanego sygnału i nie wymagał określenia *a priori* liczby źródeł modelowanej czynności bioelektrycznej.

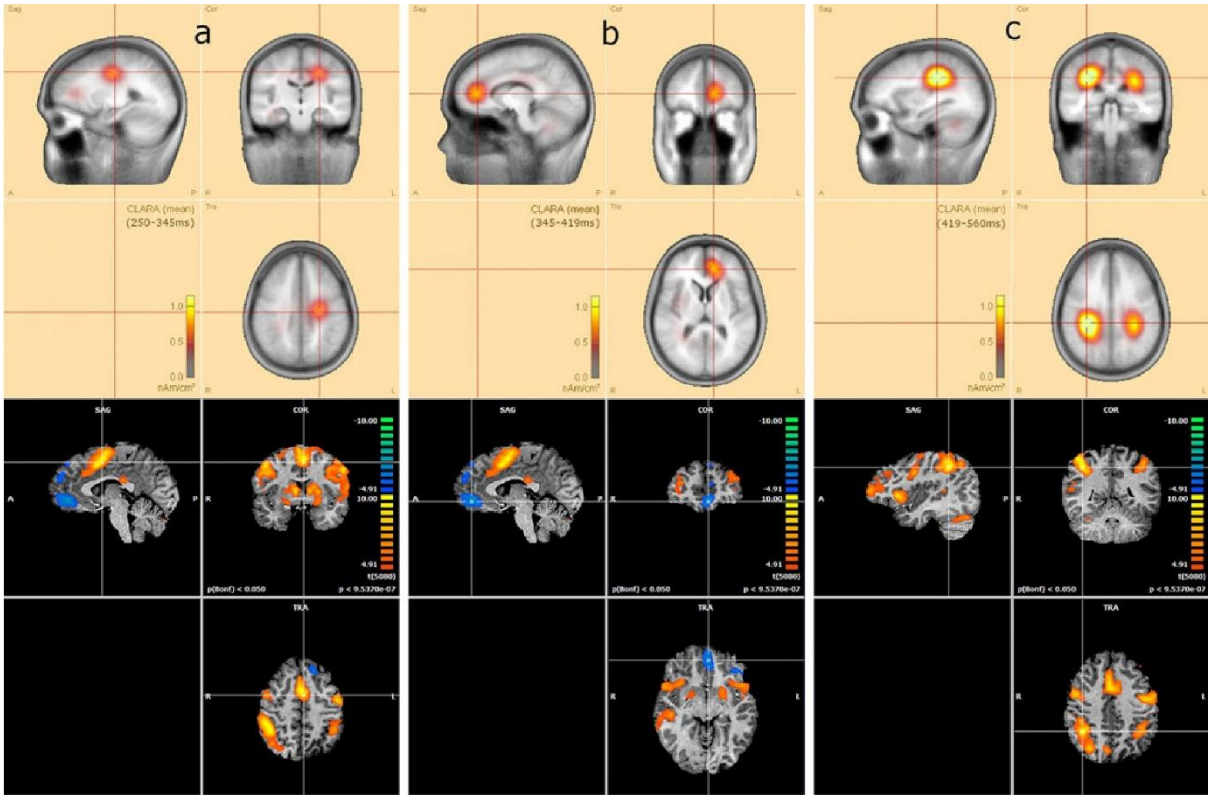
W **pracy #3** przebadano łącznie 11 osób – dzieci w wieku 11–16 lat (średnia wieku 13,6 ± 1,7 lat). Do badań wybrano grupę dzieci, ponieważ jednym z celów było opracowanie paradygmatu umożliwiającego badanie właśnie tej populacji.

Przeprowadzone badania wykonywane były, tak jak w pracach #1 i #2, w skanerze i poza skanerem MR. Pomimo że paradygmat *odd-ball* został znacznie zmodyfikowany, podawane bodźce generowały odpowiedzi bioelektryczne i czynnościowe o dobrej jakości. Trzeba jednak zaznaczyć, że składowa N1 AEP na prezentowane bodźce, którą rejestrowano wewnątrz skanera MR, była mniejsza niż w odpowiedziach uzyskiwanych poza nim. Zastosowanie nowego paradygmatu oraz użycie słuchawek wyciszających tło akustyczne nie wyeliminowało wpływu hałasu na wczesne składowe AEP. W czasie, kiedy prowadzone były badania do prac **#1**, **#2** i **#3**, tego typu problem był znany i typowy dla jednoczesnych rejestracji AEP-fMRI (Novitski i in., 2003). Sukcesem było natomiast to, że zastosowany paradygmat pozwolił na rejestrację składowej P3 o takiej amplitudzie, morfologii i latencji jak w rejestracjach poza skanerem.

Na podstawie analizy odpowiedzi fMRI wykazano, że procesy związane z przetwarzaniem bodźca dewiant angażują znacznie więcej rejonów i struktur mózgu, niż to udowodniono w pracach **#1** i **#2**. Aktywności czynnościowe na bodźce dewiant obserwowano w następujących rejonach mózgu: górnym zakręcie skroniowym, zakręcie przedśrodkowym, dolnym i górnym płaciku ciemieniowym, wyspie, dodatkowym polu przedruchowym i środkowym zakręcie czołowym (Rysunek 4). Wszystkie z tych aktywności są związane z procesem selektywnej uwagi (np. Falkenberg i in., 2011). Aktywności lokalizowały się także we wzgórzu – części mózgu należącej do sieci odpowiedzialnej za emocje, motywacje, funkcje kojarzeniowe i poznawcze. Struktura ta jest także zaangażowana w procesy *top-down* i kierowanie uwagi na bodźce słuchowe (Frith i Friston, 1996). Zmienioną aktywność w trakcie

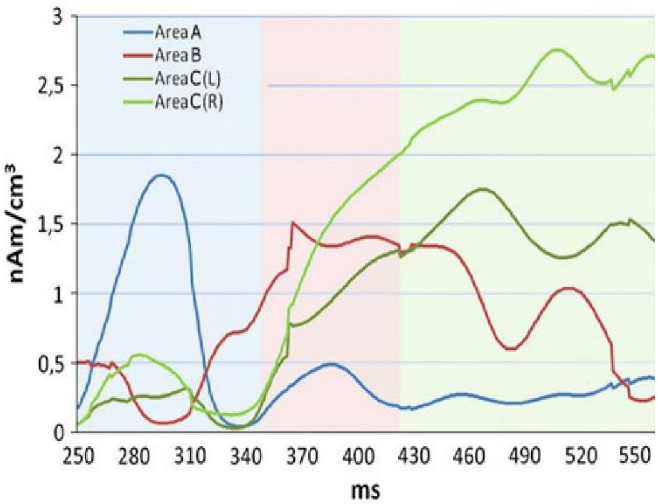
detekcji bodźców dewiant w porównaniu z bodźcami standard odnotowano także w jądrze ogoniastym – części mózgu związanej z czynnościami nakierowanymi na cel (Grahn i in., 2008) oraz w móżdżku – odpowiedzialnym za wiele różnych funkcji, w tym za uwagę (Gottwald i in., 2003). Co bardzo ciekawe, w fMRI rejestrowano także obniżenie aktywności podczas detekcji bodźców dewiant (Rysunek 4). Tego typu efekt został zaobserwowany w korze czołowo-oczodołowej – rejonie mózgu związanym z podejmowaniem decyzji oraz selekcją odpowiedzi (Balleine i in., 2011; Young i Shapiro, 2011).

Lokalizację procesów związanych z analizą bodźców dewiant umożliwiła także analiza, w której zastosowano algorytm CLARA. Część obszarów wyznaczonych tym algorytmem lokalizowała się dokładnie w tych samych rejonach mózgu, w których obserwowano zmiany w sygnałach BOLD fMRI. Takimi obszarami były: dodatkowe pole ruchowe, kora czołowo-oczodołowa czy płacik ciemieniowy dolny oraz tylny zakręt obręczy zlokalizowane w okolicach ciemieniowych. Zgodność przestrzenna lokalizacji wyznaczonych przez algorytm CLARA z fMRI potwierdzała wiarygodność wyznaczonych bioelektrycznych źródeł AEP.



Rysunek 4. Wyniki estymacji źródeł aktywności bioelektrycznej wyznaczone za pomocą algorytmu CLARA (górna część rysunku) oraz analizy badań czynnościowych fMRI (dolna część rysunku). Obszary zaznaczone kolorem żółtym (dolna część rysunku) oznaczają zwiększenie, natomiast oznaczone kolorem niebieskim – zmniejszenie odpowiedzi hemodynamicznej wywołanej przetwarzaniem bodźca dewiant [Rusiniak i in., 2013].

Olbrzymią zaletą algorytmu CLARA była możliwość śledzenia dynamiki czasowej wyznaczonych wewnątrzmózgowych źródeł AEP. Wykazano, że w przedziale czasu, kiedy w AEP są obecne poszczególne komponenty wywołane przez bodźce dewiant, procesy neuronalne związane z analizą tych bodźców zachodzą najpierw w okolicach dodatkowego pola ruchowego, później proces analizy przenosi się do kory czołowo-orbitalnej (ulega ona dezaktywacji), a następnie symetrycznie są aktywowane okolice ciemieniowe w obu półkulach mózgu (Rysunek 5).



Rysunek 5. Przebieg czasowy gęstości prądu w źródłach estymowanych za pomocą algorytmu CLARA. Źródła te zaznaczano krzyżykami na rysunku 4. Linia niebieska pokazuje zmianę aktywności w czasie źródła zlokalizowanego w okolicy dodatkowego pola ruchowego – rejon mózgu widoczny w części „a" rysunku 4, linia czerwona – źródła zlokalizowanego w okolicy czołowej mózgu i widocznego w części „b" rysunku 4, a linie zielone – dwóch źródeł symetrycznie zlokalizowanych w okolicy ciemieniowej i oznaczonych w części „c" rysunku 4 [Rusiniak i in., 2013].

O ile zidentyfikowane w przeprowadzonych badaniach generatory fali P3 były spójne z obserwacjami innych autorów (Linden i in., 1999; Mulert i in., 2008), o tyle w momencie publikacji **pracy #3** żaden zespół badawczy nie wykazał, jaka jest kolejność procesów leżących u podstaw przetwarzania bodźców słuchowych angażujących uwagę słuchową. Zastosowane modelowanie oraz uzyskane wyniki pokazały, że wszystkie aktywne obszary mózgu tworzą czołowo-ciemieniową sieć struktur odpowiedzialną za proces uwagi, co potwierdzają także najnowsze badania (np. Rufener i in., 2018).

Podsumowanie wyników pracy #3

- **Procesy mózgowe związane z analizą bodźców słuchowych posiadających znaczenie (na które jest kierowana uwaga) zachodzą w okolicach skroniowych, czołowo-skroniowych, czołowych, ciemieniowych oraz w strukturach podkorowych mózgu. W strukturach tych ma miejsce zarówno wzrost, jak i obniżenie aktywności neuronalnej.**

- **Analiza bodźca słuchowego posiadającego znaczenie angażuje w sposób istotny zwłaszcza czołowo-ciemieniową sieć rejonów mózgu. Aktywność neuronalna rozpoczyna się najpierw w dodatkowym polu ruchowym, następnie są angażowane okolice czołowe, po czym proces przenosi się do okolic ciemieniowych.**

- **Opracowany paradygmat badawczy umożliwia badanie z wysoką rozdzielczością czasowo-przestrzenną procesów analizy bodźców słuchowych angażujących uwagę słuchową; kontrolowanie trudności wykonywanego zadania poznawczego oraz może – ze względu na warunki badania – zostać wykorzystany w praktyce klinicznej do diagnozowania także pacjentów wymagających i trudnych (np. dzieci, osoby starsze).**

4.3.4.2. *Wyniki badań (praca #4) z wykorzystaniem metody wzrokowych potencjałów wywołanych* [cel 4]

Jak pokazują badania, receptor słuchu, czyli ucho ludzkie, nie jest organem działającym pasywnie. Zanim sygnały akustyczne zostaną przesłane w postaci impulsów elektrycznych do kory mózgowej, ulegają wzmocnieniu (Bell i Fletcher, 2004). Na działanie ucha duży wpływ mają procesy *top-down*, które powodują, że aktywność w wyżej położonych ośrodkach centralnego układu nerwowego poprzez neurony eferentne moduluje przetwarzanie informacji w komórkach zmysłowych ślimaka ucha wewnętrznego (np. Veuillet i in., 1991).

Aktywne procesy w ślimaku mogą być mierzone w nieinwazyjny sposób za pomocą metody otoemisji akustycznych (ang. *oto-acoustic emissions*, OAE). Polega ona na umieszczeniu specjalnego mikrofonu w przewodzie słuchowym zewnętrznym i pomiarze sygnałów akustycznych o niskiej intensywności, będących produktami nieliniowych zniekształceń aktywnej działalności komórek zmysłowych w uchu wewnętrznym (Kemp, 2002).

Badacze zajmujący się mechanizmami i procesami, które wpływają na funkcjonowanie ucha wewnętrznego, zwracają uwagę na wciąż mało poznany, specyficzny efekt, polegający na obniżeniu efektywności przetwarzania informacji (a tym samym spadku sygnału OAE) w jednym z uszu pod wpływem kontralateralnej stymulacji akustycznej dostarczanej do drugiego ucha. Efekt ten opisuje się w literaturze fachowej jako tzw. efekt MOC (ang. *medial olivo-cochlear efect*) (Guinan, 2006). Jest on spowodowany aktywnym działaniem struktur znajdujących się w pniu mózgu, zwanych jądrami górnej oliwki, które są odpowiedzialne za integrację międzyuszną informacji słuchowej docierającej z komórek zmysłowych ślimaka. Intensywna stymulacja akustyczna jednego ucha powoduje, że jądra oliwki poprzez włókna zstępujące oddziałują na sygnały w drugim uchu, modulując je i aktywnie tłumiąc (Guinan, 2006). Jądra oliwki są jednym z kolejnych pięter centralnego układu słuchowego. Podlegają one zatem oddziaływaniom wyżej położonych ośrodków, w tym tych odpowiedzialnych za poznawczą analizę informacji akustycznej. Mierząc siłę efektu MOC oraz zmieniając różne czynniki, takie jak natężenie uwagi, można oceniać, jak na przetwarzanie informacji akustycznej na poziomie ucha wpływa uwaga.

Do chwili publikacji **pracy #4** w 2017 roku powstało jedynie kilka prac, w których próbowano określić wpływ uwagi wzrokowej na funkcjonowanie ucha wewnętrznego. Wyniki tych prac były niespójne i wskazywały, że uwaga ta albo nasila sygnały OAE (np. Smith i Cone-Wesson, 2015), albo że zmysłowe komórki słuchowe redukują swoją aktywność pod jej wpływem (np. Harkrider i Bowers, 2009).

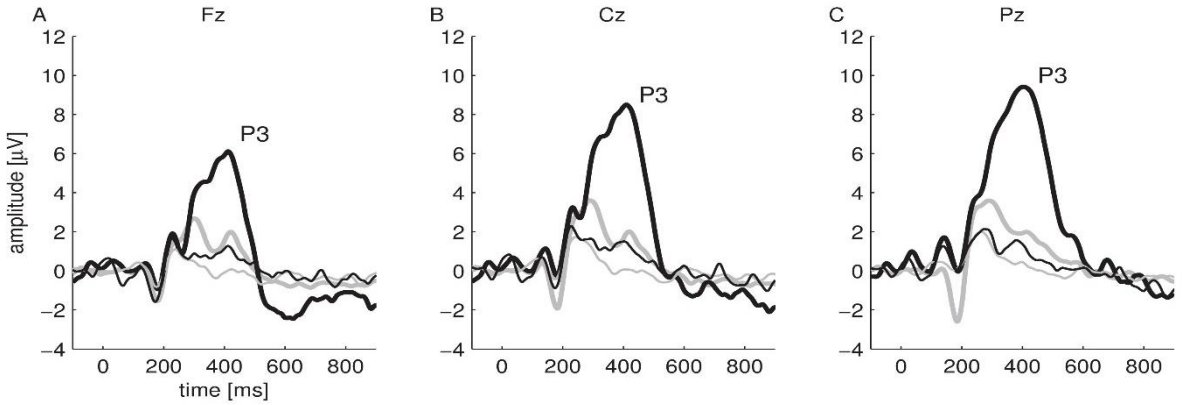
Co więcej, w czasie, kiedy powstawała **praca #4**, była dostępna tylko jedna publikacja, w której poziom natężenia uwagi podczas pomiarów OAE próbowano mierzyć w sposób obiektywny. Zaangażowanie uwagi oceniano na podstawie zmian potencjałów stanu ustalonego (ASSR) oraz analizy mocy fal mózgowych alfa w sygnale EEG (Wittekindt i in., 2014). Nie można jednak jednoznacznie stwierdzić, że tak zaplanowany eksperyment gwarantował obiektywną ocenę poziomu uwagi, ponieważ zmiany parametrów ASSR i fal alfa mogły nie być bezpośrednio skorelowane z wykonywanym zadaniem.

W **pracy #4** natężenie uwagi wzrokowej było określane na podstawie zmian wzrokowych potencjałów wywołanych (ang. *visual evoked potentials,* VEP). Analizowano amplitudę endogennego komponentu P3 w VEP, który stanowi elektrofizjologiczny marker procesu klasyfikacji bodźców wzrokowych zależnego od natężenia uwagi (Polich, 2007). Można więc stwierdzić, że zastosowana w badaniach metoda oparta na VEP była pierwszą tego typu próbą obiektywnej oceny wpływu uwagi wzrokowej na funkcjonowanie ucha wewnętrznego.

Badania przeprowadzono z udziałem 18 zdrowych osób (5 mężczyzn i 13 kobiet) w wieku 28–43 lata, z prawidłowym słuchem oraz wzrokiem, bez obciążeń neuropsychiatrycznych i nieprzyjmujących na stałe leków mogących wpływać na CUN.

U wszystkich osób badanych aktywność komórek zmysłowych ucha wewnętrznego oceniano na podstawie zmian OAE oraz siły efektu MOC. Pomiary były dokonywane w trzech warunkach eksperymentalnych: bez zadania wzrokowego oraz w trakcie wykonania pasywnego i aktywnego zadania *odd-ball*, podczas którego były rejestrowane wzrokowe potencjały wywołane.

Analiza VEP wykazała, że gdy osoby badane intensywnie angażowały uwagę wzrokową, w VEP pojawiających się w odpowiedzi na bodźce dewiant podawane w trakcie aktywnej procedury *odd-ball* obserwowano dobrze wyrażoną składową P3. Komponent P3 nie pojawiał się natomiast w odpowiedziach zarówno na bodźce standard, jak i na bodźce dewiant podczas pasywnego zadania *odd-ball* (Rysunek 6).



Rysunek 6. Uśrednione dla wszystkich osób badanych wzrokowe potencjały wywołane zarejestrowane w odpowiedzi na bodźce standard (szare linie) oraz bodźce dewiant (czarne linie) w trakcie pasywnej (cienkie linie) oraz aktywnej (grube linie) procedury *odd-ball*. Kolejne wykresy przedstawiają odpowiedzi VEP zarejestrowane na elektrodach Fz, Cz i Pz (standard 10/20) [Jędrzejczak i in., 2017].

Nasilona uwaga wzrokowa nie powodowała jednak zmian w samych OAE i nie miała wpływu na zmianę efektu MOC. Co więcej u 8 z 18 badanych osób zaobserwowano wzrost efektu MOC, gdy poziom uwagi wzrokowej był zwiększony. Wskazuje to na brak wpływu uwagi wzrokowej na funkcjonowanie ucha wewnętrznego. Niewykluczone jednak, że obserwowany brak wpływu uwagi na OAE mógł być spowodowany niewystarczająco trudnym zadaniem wzrokowym, które nie w pełni angażowało osoby badane. Niestwierdzenie zmian mogło być również skutkiem zastosowania zbyt mało czułej metody pomiarowej oceniającej funkcjonowanie ślimaka.

Podsumowanie wyników pracy #4

- **Procesy poznawcze (uwaga wzrokowa) mogą nie mieć bezpośredniego wpływu na to, jak informacja akustyczna jest przetwarzana na poziomie receptora słuchu.**

- **Pomiar komponentu P3 wzrokowych potencjałów wywołanych może zostać wykorzystany jako narzędzie do obiektywnej oceny poziomu natężenia uwagi wzrokowej podczas badania wpływu tego procesu na funkcjonowanie ucha wewnętrznego.**

4.3.4.3. Wyniki badań (praca #5 i #6) z wykorzystaniem ilościowej analizy sygnału bioelektrycznego mózgu (EEG) – QEEG [cel 5, 6, 7]

Centralne zaburzenia słuchu (CAPD) to dysfunkcje polegające na nieprawidłowym przetwarzaniu informacji akustycznej w CUS pomimo prawidłowej czułości słuchu (ASHA, 2010). Zaburzone przetwarzanie informacji akustycznej w CUS powoduje, że osoby z CAPD mają charakterystyczne symptomy, takie jak: problemy z dyskryminacją i lokalizacją dźwięków, nieprawidłowa analiza czasowych aspektów zawartych w sygnałach dźwiękowych, błędne rozpoznawanie wzorców dźwiękowych czy problemy z rozumieniem mowy zniekształconej lub prezentowanej w utrudnionych warunkach akustycznych (ASHA, 2010).

Jak wynika z danych statystycznych, populacja dzieci z CAPD może wahać się nawet od 2 do 5% (Chermak i Musiek, 1997; Santucci, 2003). Z badań przesiewowych od wielu lat prowadzonych przez Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu na terenie całej Polski wynika, że w naszym kraju odsetek dzieci dotkniętych CAPD sięga nawet 7% (Skarżyński i in., 2015).

Obecnie brak jednoznacznych dowodów pozwalających zidentyfikować przyczynę CAPD. Teorie formułowane w ostatnich latach wskazują coraz jednoznaczniej, że CAPD trzeba rozpatrywać jako zaburzenie neurorozwojowe (Moore i Hunter, 2013), ponieważ patomechanizm zaburzenia nie ogranicza się wyłącznie do nieprawidłowo funkcjonujących procesów słuchowych (*bottom-up*) (Cacace i McFarland, 2005). Istotną przyczyną CAPD mogą być także niewłaściwie funkcjonujące procesy *top-down* w strukturach mózgowych odpowiedzialnych za język, pamięć roboczą, a zwłaszcza uwagę (Moore i Hunter, 2013), [Milner i in., 2018].

Różnorodność symptomów, współwystępowanie zaburzeń centralnych z innymi dysfunkcjami o charakterze neurorozwojowym powoduje, że nadal brakuje standardów postępowania diagnostycznego w CAPD (ASHA, 2010). Diagnozowanie tych zaburzeń opiera się obecnie przede wszystkim na ocenie ekspertów z różnych dziedzin oraz wynikach testów psychoakustycznych wyższych funkcji słuchowych (ASHA, 2010; British Society of Audiology, 2011). Tego typu podejście nie gwarantuje jednak oceny obiektywnej CAPD. Różne towarzystwa audiologiczne (ASHA, 2010; British Society of Audiology, 2011) rekomendują więc ostatnio zastosowanie słuchowych potencjałów wywołanych (AEP) jako metody uzupełniającej diagnostykę centralnych zaburzeń słuchu. Jest to naukowo uzasadnione, ponieważ u dzieci z CAPD różne składowe AEP charakteryzują się zmienioną morfologią czy parametrami (przegląd patrz: [Milner i in., 2018]). Niestety metody oparte na rejestracji AEP nie są pozbawione wad. Słuchowe odpowiedzi korowe AEP mają często bardzo dużą wariancję, są wrażliwe na poziom czujności, motywację czy zmęczenie badanego (Milner, 2015). Ponadto zmiany niektórych składowych AEP nie są specyficzne wyłącznie dla CAPD (np. Polich i in., 1986).

Zasadne wydaje się zatem szukanie innych metod obiektywnych wspomagających diagnozę centralnych zaburzeń słuchu. Taką metodą może być ilościowa analiza sygnału bioelektrycznego mózgu – QEEG. W trakcie badania QEEG rejestruje się tzw. spoczynkowy sygnał bioelektryczny mózgu. Zapis EEG odbywa się z reguły w dwóch warunkach eksperymentalnych – przy oczach otwartych (EO) i oczach zamkniętych (EC). Zarejestrowany sygnał jest następnie analizowany za pomocą różnych złożonych algorytmów matematycznych. Obliczana jest moc lub amplituda różnych fal mózgowych zawartych w sygnale EEG, jak również dystrybucja fal na powierzchni głowy osoby badanej (tzw. z ang. *brainmapping*). Pozwala to opisać powtarzalne i specyficzne wzorce aktywności mózgowej dla różnego rodzaju chorób czy dysfunkcji mózgowych (Kropotov, 2016), [Milner i in., 2018]. W analizie ilościowej EEG można zastosować także ocenę koherencji, komodulacji sygnałów rejestrowanych z różnych okolic mózgu czy algorytmy lokalizacji wewnątrzmózgowych źródeł bioelektrycznej aktywności mózgu (np. niskorozdzielczą tomografię elektromagnetyczną – LORETA (ang. *Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography*). Pozwalają one na zbadanie komunikacji pomiędzy konkretnymi (niekiedy bardzo odległymi) obszarami czy strukturami mózgu oraz umożliwiają lokalizację źródła sygnałów EEG w strukturach lub sieciach mózgowych (Thatcher, 2011).

Celem **pracy #5** była próba opisania specyficznego wzorca spoczynkowej aktywności bioelektrycznej mózgu u dzieci z CAPD. Założono, że dzięki zastosowaniu QEEG możliwe będzie także zbadanie związków poszczególnych pasm fal mózgowych z funkcjami słuchowymi. Zarówno wzorzec, jak

i wiedza na temat roli poszczególnych pasm w przetwarzaniu słuchowym mogą być wykorzystane jako narzędzie wspomagające diagnostykę CAPD.

W badaniu wzięło udział łącznie 50-cioro dzieci: 27 dzieci z CAPD (16 chłopców i 11 dziewczynek) w wieku 10,7 ± 2,1 lat oraz 23 zdrowych dzieci dopasowanych pod względem wieku oraz płci – 11 chłopców i 12 dziewczynek w wieku 11,8 ± 2,3 lat.

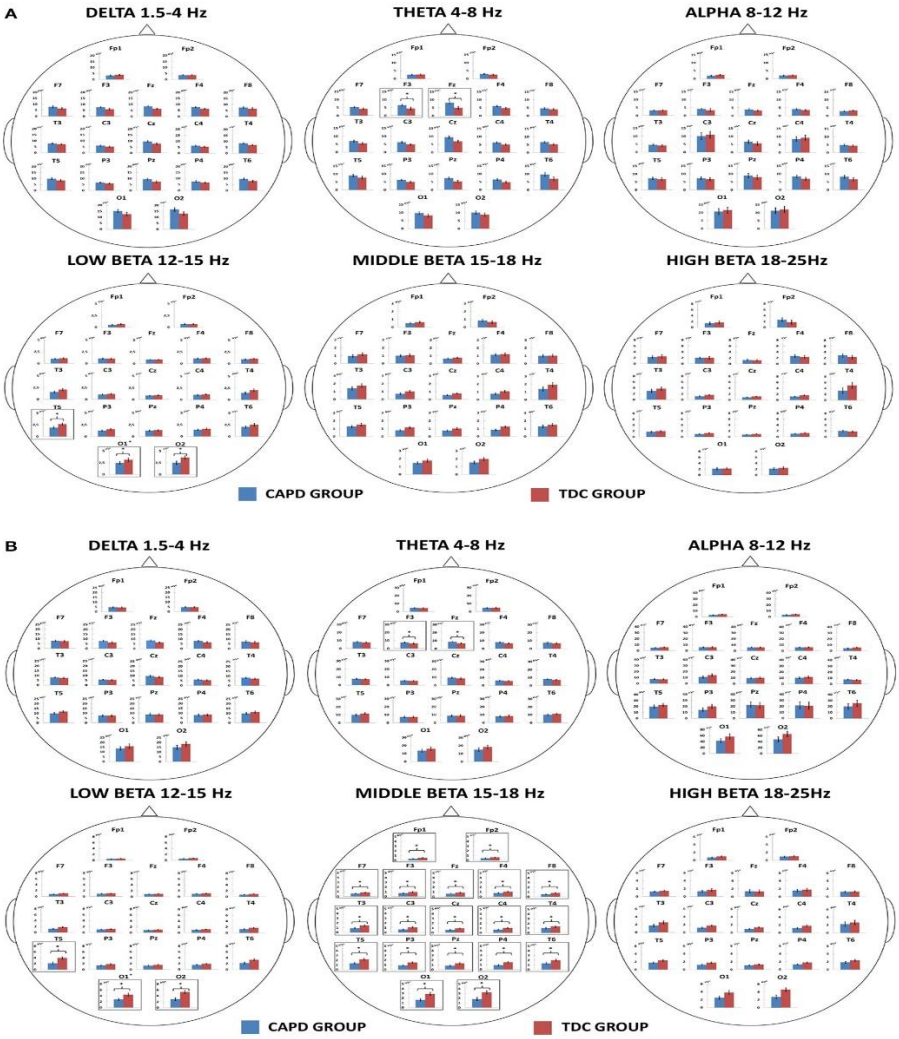
Do badania wyższych funkcji słuchowych wykorzystano 5 różnych testów psychoakustycznych. U dzieci z obu grup wykonano także rejestracje QEEG w dwóch warunkach – oczu otwartych i oczu zamkniętych. Badana była także korelacja mocy pasm fal mózgowych o różnych częstotliwościach z wynikami poszczególnych testów psychoakustycznych. Wyniki uzyskane w testach psychoakustycznych, QEEG oraz wyniki korelacji porównano między badanymi grupami dzieci.

Przeprowadzone w **pracy #5** badania wykazały, że dzieci z grupy CAPD charakteryzowały się specyficznym profilem dysfunkcji słuchowych, polegającym na deficytach w zakresie rozpoznawania wzorców niewerbalnych bodźców dźwiękowych oraz zaburzoną integracją/separacją obuuszną informacji werbalnej. U dzieci tych opisano specyficzny wzorzec aktywności bioelektrycznej mózgu (QEEG). **Praca #5** jest jak dotąd jedyną w literaturze naukowej, w której przedstawiono tego typu wzorzec u osób z dysfunkcjami przetwarzania słuchowego o charakterze centralnym.

Zidentyfikowany wzorzec charakteryzował się zwiększoną ekspresją czynności wolnej – mocy pasma fal Delta (1,5–4 Hz) w sygnałach EEG zarejestrowanych przy oczach otwartych oraz fal Theta (4–8 Hz) w sygnale zarejestrowanym zarówno przy oczach otwartych, jak i zamkniętych. Nasilona ekspresja fal Theta była najbardziej zaznaczona w okolicach czołowych mózgu. Odnotowano także zmiany w zakresie pasm fal mózgowych o wysokich częstotliwościach. Polegały one na obniżeniu mocy fal w paśmie nisko-zakresowej Beta (12–15 Hz) w okolicach skroniowo-potylicznych zarówno w sygnałach EO, jak i EC. Globalnie w całym mózgu odnotowano także zmniejszoną liczbę fal szybkich średnio-zakresowej Beta (15–18 Hz). Efekt ten był widoczny w sygnałach zarejestrowanych zarówno przy oczach otwartych, jak i zamkniętych (Rysunek 7).

Nadmierna ekspresja fal wolnych (Delta i Theta) wskazywała na obniżony poziom pobudzenia komórek kory mózgowej dzieci z CAPD – obniżoną „gotowość" kory do analizy i przetwarzania informacji docierającej ze środowiska zewnętrznego. Nasilona ekspresja fal Delta i Theta oraz obniżona ekspresja fal szybkich Beta sugerowały również niedojrzałość CUN u badanych dzieci. Efekt ten w przypadku fal Theta był wyrażony w okolicach czołowych mózgu odpowiedzialnych za złożone procesy poznawcze: uwagę, pamięć roboczą, funkcje egzekutywne czy hamowanie reakcji behawioralnych nieadekwatnych do wykonywanego aktualnie zadania. Podobny wzorzec jest opisywany dla takich zaburzeń neurorozwojowych, jak np. zespół nadpobudliwości psychoruchowej – ADHD (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*) i zespół zaburzeń koncentracji uwagi – ADD (ang. *attention deficit disorder*) (np. Barry i in., 2003), w których uwaga odgrywa kluczową rolę. Na problemy związane z uwagą wskazywała także obniżona moc średnio-zakresowej Beta. Ekspresja fal o takich częstotliwościach jest związana z przekaźnictwem noradrenergicznym w mózgu, odpowiedzialnym m.in. za selektywność uwagi oraz pamięć roboczą (Posner i Petersen, 1990). Deficyt średnio-zakresowej Beta mógł wiązać się także z zaburzoną modulacją procesów *top-down* (Levy i Swanson, 2001), nieefektywnym działaniem sieci centralno-(przedruchowo)-ciemieniowej, zaangażowanej w kierowanie uwagi na bodźce wzrokowe, słuchowe oraz obie z tych modalności (Saito i in., 2005), lub obniżonymi lokalnie w korze procesami hamowania związanymi z aktywnością krótko-dystansowych interneuronów korowych (Kropotov, 2009).

Jak wspominano wcześniej, u dzieci z CAPD zidentyfikowano także obniżoną nisko-zakresową Beta w okolicach skroniowo-potylicznych związanych przetwarzaniem słuchowym i wzrokowym, co mogło tłumaczyć obserwowane problemy z analizą informacji akustycznej. W **pracy #5** wykazano także zależność pomiędzy zwiększoną ekspresją fal o niskich częstotliwościach a słabszymi wynikami w testach słuchowych wymagających różnicowania częstotliwości i długości dźwięków oraz oceniających integrację/separację informacji werbalnej docierającej do obojga uszu. Fale o wysokich częstotliwościach z zakresu Beta rejestrowane w okolicach czołowych korelowały natomiast negatywnie z wynikami testu wykrywania przerw w szumie, wymagającego analizy czasowej informacji akustycznej, oraz z wynikami testu różnicowania wzorców długości dźwięków, podczas którego intensywnie jest angażowana pamięć robocza. Opisane w **pracy #5** zależności pomiędzy ekspresją fal mózgowych a realizacją konkretnych funkcji słuchowych są pierwszym tego typu doniesieniem w dostępnej dotychczas literaturze naukowej.



Rysunek 7. Średnia moc sygnałów w poszczególnych pasmach częstotliwości (Delta, Theta, Alfa, nisko-, średnio- i wysoko-zakresowa Beta) obliczona dla sygnałów EEG zarejestrowanych w grupie dzieci z CAPD oraz w grupie dzieci zdrowych (ang. *typical developing children*, TDC) w dwóch warunkach: oczu otwartych (A) i oczu zamkniętych (B). Poszczególne wykresy zaznaczone na 2-D modelach powierzchni głowy pokazują wartości mocy sygnałów zarejestrowane w poszczególnych elektrodach EEG rozmieszczonych na głowach osób badanych zgodnie ze standardem 10/20. Różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$) pomiędzy badanymi grupami CAPD i TDC w sygnałach pozyskanych z poszczególnych elektrod oznaczono ramkami umieszczonymi dookoła wykresów [Milner i in., 2018].

Podsumowanie wyników pracy #5

- **Dzieci z CAPD o profilu dysfunkcji słuchowych polegającym na zaburzonym przetwarzaniu wzorców dźwiękowych i deficytach w zakresie opracowania integracji/separacji informacji werbalnej docierającej do obojga uszu charakteryzują się nieprawidłowym i specyficznym wzorcem bioelektrycznej aktywności mózgu.**

- **Nieprawidłowa dystrybucja fal mózgowych o różnych częstotliwościach wskazuje na zaburzoną aktywność i niedojrzałość okolic mózgowych związanych zarówno z procesami poznawczymi (uwagą, pamięcią roboczą, hamowaniem nieadekwatnych reakcji behawioralnych), jak i przetwarzaniem słuchowym.**

- **Opisany nieprawidłowy wzorzec QEEG może być narzędziem pomocnym w różnicowaniu różnych podtypów (profili) CAPD z innymi zaburzeniami o charakterze neurorozwojowym.**

Zaburzeniem słuchowym o nie do końca poznanej etiologii są także szumy uszne. Polegają one na odczuwaniu nieprzyjemnych wrażeń słuchowych, takich jak buczenie, syczenie, pisk lub inne dźwięki, pomimo braku w środowisku zewnętrznym bodźców akustycznych wywołujących te wrażenia (Bartnik, 2010).

Szumy uszne to poważny i narastający problem zdrowotno-kliniczno-społeczny. Szacuje się, że w Polsce co dziesiąta osoba między 55 a 64 r.ż. i co piąta po 75 r.ż. cierpi na tzw. subiektywne szumy uszne (Fabijańska, 1998).

Liczne badania pokazują, że nie ma jednej przyczyny powstawania szumów usznych. Przez wiele lat uważano, że patomechanizm szumów usznych ogranicza się wyłącznie do nieprawidłowo funkcjonującego receptora słuchu – ucha (Møller, 2011). Dziś coraz więcej badań wskazuje, że przyczyną powstawania szumów usznych jest deprywacja słuchowa, spowodowana przez różnego rodzaju czynniki. Pod jej wpływem neurony w korze słuchowej zaczynają nieprawidłowo funkcjonować i to najprawdopodobniej prowadzi do powstania wrażenia nieprzyjemnego dźwięku (Noreña, 2015). U osób mających chroniczne i uciążliwe szumy uszne po wystąpieniu pierwszych objawów bardzo często dochodzi do nadmiernego angażowania uwagi i nieustannego kierowania jej na nieprzyjemne doznania słuchowe. Doświadczanie dokuczliwych szumów usznych wywołuje na ogół silne emocje negatywne. Wszystkie te mechanizmy spełniają funkcję adaptacyjną, utrwalają się i po pewnym czasie powodują zmienioną aktywność w licznych strukturach, obszarach lub sieciach mózgowych. Są one także źródłem uciążliwości odczuwanych szumów oraz utrudniają ich habituację (Møller i in., 2011), [Lewandowska i in., 2013]. Obecnie istnieje kilka neurofizjologicznych modeli powstawania szumów usznych (np. Jastreboff, 1990; De Ridder i in., 2013). W dalszym ciągu nie znamy jednak wszystkich struktur, sieci neuronalnych czy mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie tych zaburzeń.

Podobnie jak w przypadku CAPD diagnostyka subiektywnych szumów usznych nie jest łatwym zadaniem. Standard diagnozy szumów usznych obejmuje obecnie: dokładny wywiad medyczny, badanie otologiczne, szereg testów audiologicznych oraz – gdy to konieczne – badania strukturalne (CT, MRI). W codziennej praktyce klinicznej często trudno zidentyfikować lub usunąć konkretną przyczynę powstawania szumów usznych. Co więcej, nadal nie ma metody pozwalającej w sposób obiektywny określić, jaki jest poziom szumów odczuwanych przez pacjenta.

Obiecującą metodą, która wydaje się pomocna w poznaniu mózgowych mechanizmów subiektywnych szumów usznych, a w przyszłości może pozwolić na ich obiektywną diagnostykę, jest analiza ilościowa EEG – QEEG.

Celem **pracy #6** było określenie na podstawie QEEG rejonów mózgu związanych z generacją szumów usznych. Założono też, że dzięki zastosowaniu analizy ilościowej uda się zidentyfikować specyficzne wzorce aktywności bioelektrycznej mózgu, które będą mogły zostać wykorzystane do obiektywnej diagnostyki tego rodzaju zaburzeń.

W badaniach opisanych w **pracy #6** wzięło udział 13 osób (9 kobiet i 4 mężczyzn), w tym 7 osób bez szumów usznych oraz 6 osób z chronicznymi (> 6 mies.) szumami usznymi. Żadna z osób nie zażywała środków mogących wpływać na CUN oraz nie miała obciążeń neuropsychiatrycznych.

U wszystkich osób badanych zebrano wywiad medyczny oraz wykonano standardowe badania audiologiczne, w tym badanie określające charakterystykę szumu usznego. W przypadku wszystkich osób stwierdzono idiopatyczną przyczynę odczuwanych dolegliwości. Wszystkie osoby miały prawidłową czułość słuchu (w zakresie 125 Hz – 8 kHz), a wyniki uzyskane na podstawie Kwestionariusza Depresji Becka (Beck i in., 1961) nie pozwalały stwierdzić u nich depresji.

Oprócz kwestionariusza Becka przed rozpoczęciem badań elektrofizjologicznych osoby doświadczające szumów usznych wypełniały wystandaryzowany kwestionariusz charakterystyki szumu, na podstawie którego ustalono, że u wszystkich badanych odczuwane szumy uszne były na umiarkowanym poziomie.

Podstawowym badaniem, które wykonywano, było QEEG. Standardowo polegało ono najpierw na rejestracji, a następnie na analizie ilościowej spoczynkowego sygnału EEG zarejestrowanego przy oczach otwartych (EO) i zamkniętych (EC).

U osób z szumami usznymi stwierdzono odmienny wzorzec spoczynkowej aktywności bioelektrycznej mózgu w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Analiza ilościowa wykazała, że pacjenci z szumami usznymi mają zwiększoną w porównaniu z grupą kontrolną ekspresję fal wolnych Delta i Theta (1,5–8 Hz) w sygnałach EO w okolicach czołowo-skroniowych, skroniowych i potylicznych. Ponadto u osób z szumami usznymi stwierdzono obniżoną moc fal Theta (4–8 Hz) w części centralnej pasa czołowego. Efekt ten był również widoczny przy oczach zamkniętych. U pacjentów z szumami usznymi zwiększona była także ekspresja fal Alfa w okolicach skroniowo-potylicznych i potylicznych. Wykazano ponadto różnice w zakresie czynności szybkiej - Beta (12–25 Hz). W sygnałach EC pacjenci z szumami usznymi mieli znacznie zawyżoną tego rodzaju czynność w prawej okolicy czołowej, z kolei w sygnałach EO u pacjentów z szumami usznymi czynność ta była zaniżona w lewej okolicy skroniowej.

Uzyskane w pracy wyniki wskazywały na udział głębokich i podkorowych struktur mózgowych w generacji szumów usznych. Wyniki analiz QEEG wskazywały także na wzmożoną wysokoczęstotliwościową aktywność bioelektryczną w okolicach skroniowych u pacjentów z szumami usznymi. Jak wynika z niektórych badań, przyczyną tych zmian może być nadmierna i przebiegająca w spontaniczny sposób synchronizacja neuronów w korze słuchowej, będąca konsekwencją braku dopływu informacji zmysłowej z ucha i zaburzonych mechanizmów tzw. hamowania obocznego (De Ridder i in., 2013). Interesującym wynikiem wydało się także zaobserwowane u osób z szumami usznymi obniżenie czynności wolnej w centralnej części okolicy czołowej. Efekt ten wynikać mógł ze zmienionej aktywności przedniego zakrętu obręczy (związanego z emocjami), znajdującego się centralnie pod okolicą, w której były widoczne zmiany. Fale Theta, których deficyt stwierdzono, są związane z natężoną uwagą (Inanaga, 1998). Deficyt ten wskazywać

może na habituację odczuwanych szumów usznych. Jednocześnie u badanych osób z szumami usznymi odnotowano wzmożoną aktywność fal Theta w okolicach czołowo-skroniowych. W niektórych pracach dotyczących badań QEEG przeprowadzonych u pacjentów z szumami usznymi jest opisywany podobny efekt. Wskazuje się, że może być on związany z synchroniczną aktywnością w pętlach wzgórzowo-czołowych odpowiedzialnych za świadomą percepcję bodźców o charakterze fantomowym, takich jak szumy uszne (Melloni i in., 2007).

Podsumowanie wyników pracy #6

- **Uzyskane wyniki wskazują na istotną rolę obszarów czołowych i skroniowych kory mózgu w procesie generowania chronicznych szumów usznych.**

- **Opisany wzorzec nieprawidłowej aktywności bioelektrycznej mózgu może być wykorzystany do poszerzenia obiektywnej diagnostyki oraz monitorowania efektów różnego rodzaju terapii stosowanych u osób z idiopatycznymi chronicznymi subiektywnymi szumami usznymi.**

4.3.4.4. Wyniki badań (prace #7 i #8) z wykorzystaniem metody pasmowego Neurofeedbacku [cel 8]

Jak wspomniano wcześniej, prowadzone w ostatnich latach badania dotyczące centralnych zaburzeń słuchu wskazują na neurorozwojowe podłoże tych dysfunkcji oraz na istotną rolę procesów poznawczych (uwagi, pamięci roboczej) w etiologii CAPD (Moore i Hunter, 2013), [Milner i in., 2018].

Metodą terapeutyczną, od kilkudziesięciu lat wykorzystywaną z powodzeniem w terapii i rehabilitacji różnego rodzaju dysfunkcji i zaburzeń poznawczych, jest Neurofeedback (NF) (Coben i Evans, 2011). NF to metoda ściśle związana z analizą ilościową EEG. Na podstawie wyników QEEG jest określane miejsce interwencji oraz opracowywany protokół terapii. W trakcie terapii NF sygnał EEG rejestrowany z powierzchni głowy pacjenta jest analizowany także ilościowo. Trening NF prowadzi się na podstawie oceny różnego rodzaju parametrów związanych z pracą poszczególnych obszarów, struktur, a ostatnio nawet sieci neuronalnych w mózgu. W przypadku tak zwanego pasmowego Neurofeedbacku z sygnału EEG jest obliczana amplituda czy moc różnych fal mózgowych, a informacja o ich stanie jest prezentowana na bieżąco (*on-line*) (w czasie rzeczywistym) osobie trenującej NF. Stan parametrów obliczanych z surowego EEG jest ściśle sprzężony z atrakcyjną wizualnie grą wideo lub animacją komputerową. Zachowanie się gry wideo lub animacji, którą osoba trenująca NF widzi na monitorze komputerowym, zmienia się w zależności od stanu mentalnego i trybu pracy, w jakim znajdzie się mózg pacjenta. Jeśli trenowany parametr lub parametry osiągną odpowiedni poziom, osoba trenująca NF otrzymuje nagrodę, którą jest widoczna zmiana w grze lub animacji. Pacjent słyszy ponadto sygnał dźwiękowy lub otrzymuje inną formę gratyfikacji, które sygnalizują, że jego mózg właśnie teraz działa prawidłowo. Podczas wielokrotnych powtórzeń osoba trenująca NF uczy się – na zasadzie warunkowania instrumentalnego – najpierw zmieniać aktywność bioelektryczną swojego mózgu, a następnie utrwala ją i normalizuje na stałe (Thompson i Thompson, 2012), [Milner i in., 2012].

W świetle przytoczonych wcześniej faktów dotyczących roli uwagi w etiologii centralnych zaburzeń słuchu w **pracach #7** i **#8** przyjęto założenie, że metoda NF może okazać się skuteczna także w terapii CAPD. Celem obu prac był ocena efektywności treningów NF stosowanych w celu poprawienia funkcjonowania poznawczego dzieci z CAPD lub z CAPD i współwystępującym ADHD. Celem było

także sprawdzenie, czy i jak poprawa funkcjonowania poznawczego (uwagi, pamięci roboczej) wpłynie na funkcjonowanie słuchowe dzieci poddanych takiej terapii.

W **pracy #7** opisano 3 dzieci (2 chłopców i 1 dziewczynka) w wieku odpowiednio 8, 10 i 9 lat z centralnymi zaburzeniami słuchu. U pacjentów tych zastosowano regularne treningi NF. **Praca #8** stanowi opis studium przypadku dziecka (chłopca w wieku 12 lat) z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) i CAPD, które wzięło udział w treningach wykorzystujących pasmowy Neurofeedback.

W obu pracach efektywność treningów była oceniana na podstawie porównania przed terapią i po jej zakończeniu wyników kwestionariuszy, testów psychoakustycznych badających różne aspekty procesu uwagi i pamięci roboczej oraz testów wyższych funkcji słuchowych. Wpływ terapii na aktywność bioelektryczną mózgu oceniano na podstawie wyników ilościowej analizy EEG – QEEG.

Protokoły treningowe NF zastosowane w obu pracach opracowano na podstawie wyników wyjściowych QEEG u badanych dzieci. Zarówno w przypadku dzieci badanych w **pracy #7**, jak i dziecka opisanego w **pracy #8** cykl treningowy trwał ok. 5 miesięcy. W tym czasie przeprowadzono odpowiednio 40 sesji (**praca #7**) i 34 sesje (**praca #8**) treningowe. Celem terapii w każdym z przypadków było obniżenie nadmiernej ekspresji fal wolnych: Delta, Theta oraz niskiej Alfa, jak również wzmocnienie czynności fal szybkich – Beta, której deficyt obserwowano u badanych dzieci.

Analiza udziału procentowego poszczególnych zakresów fal mózgowych w sygnałach EEG oraz współczynników wyrażających relacje fal w stosunku do siebie pokazała, że zastosowany trening NF spowodował korzystne zmiany w aktywacji mózgu zarówno u dzieci zaprezentowanych w **pracy #7**, jak i dziecka opisanego w **pracy #8**. Zmiany dotyczyły przede wszystkim obniżenia mocy fal wolnych – Delta oraz Theta. Zwiększeniu uległa także ekspresja fal szybkich – przede wszystkim Beta1. Korzystne efekty były widoczne w obszarach czołowo-ciemieniowych mózgu.

Zmiany w aktywności EEG znalazły odzwierciedlenie w wynikach komputerowych testów uwagi. Najwięcej korzystnych zmian odnotowano w parametrach testów oceniających podzielność uwagi (**prace #7** i **#8**), jej przerzutność (**praca #7**), czujność (**praca #8**), hamowanie behawioralne (**praca #8**) oraz badających pamięć roboczą (**prace #7** i **#8**). Poprawa funkcjonowania poznawczego oraz normalizacja aktywności bioelektrycznej mózgu wpłynęła korzystnie także na funkcjonowanie słuchowe wszystkich badanych dzieci. Po zakończeniu terapii NF poprawie uległy wyniki większości testów słuchowych – najbardziej testów różnicowania wzorców dźwiękowych (**prace # 7** i **#8**) oraz cyfrowego testu obuusznego słyszenia (**praca #8**). Co więcej, wyniki poprawiły się na tyle, że po zakończeniu terapii osiągnęły normę typową dla wieku badanych dzieci (**prace #7** i **#8**), a efekt poprawy utrzymywał się w czasie (**praca #8**).

Jak pokazują wyniki opisywanych prac, zmiany w bioelektrycznej aktywności mózgu (EEG) dzieci z CAPD po terapii NF dotyczyły głównie obszarów kory mózgowej tworzących sieć odpowiedzialną za uwagę, funkcje wykonawcze i pamięć roboczą. Normalizacja aktywności w tych rejonach przełożyła się na poprawę funkcji poznawczych u trenowanych dzieci, a to z kolei miało najprawdopodobniej wpływ na poprawę wyższych funkcji słuchowych pozostających pod kontrolą uwagi.

Zastosowanie treningów pasmowego NF w terapii dzieci z CAPD stanowi nowatorskie rozwiązanie, nieopisywane dotychczas w literaturze naukowej. Wyniki przeprowadzonych badań przedstawione w pracach opublikowanych lub będących w przygotowaniu oraz prezentowane na konferencjach

naukowych (patrz: punkt 4.10 poniżej – spis doniesień konferencyjnych) były na tyle obiecujące, że pasmowy NF został wdrożony do terapii dzieci z CAPD jako procedura kliniczna w IFPS.

Podsumowanie wyników prac #7 i #8

- **Uzyskane wyniki pokazują, że treningi metodą pasmowego Neurofeedbacku mogą mieć korzystny wpływ na realizację funkcji poznawczych (uwagę i pamięć roboczą), jak również poprawiać wyższe funkcje słuchowe u dzieci z centralnymi zaburzeniami słuchu.**

- **Metoda pasmowego NF może być wykorzystywana jako alternatywna metoda terapii dzieci z CAPD.**

4.3.4.5. Wyniki badań (praca #9) z wykorzystaniem metody Neurofeedback Wolnych Potencjałów Korowych [cel 9]

Złożona i niewyjaśniona etiologia szumów usznych powoduje, że obecnie nie ma jednej w pełni skutecznej metody leczenia tego rodzaju zaburzeń. Jeśli przyczyna szumów usznych może zostać szybko zidentyfikowana i usunięta, to zaburzenie to można wyleczyć. W wielu przypadkach, zwłaszcza idiopatycznych szumów usznych, kiedy przyczynę trudno rozpoznać lub jest ona niemożliwa do usunięcia, jedynym rozwiązaniem pozostają różnego rodzaju niespecyficzne metody leczenia szumów usznych (Milner i in., 2014a). Jedną z takich metod jest metoda Neurofeedback, która może być skuteczna w leczeniu chronicznych szumów usznych (Dohrmann i in., 2007; Hartmann i in., 2013). W zależności od rodzaju parametrów czy algorytmów sygnału EEG wykorzystywanych do sprzężenia zwrotnego wyróżnia się kilka typów Neurofeedbacku (Coben i Evans, 2011). Jednym z typów jest tzw. Neurofeedback Wolnych Potencjałów Korowych (ang. *Slow Cortical Potentials Neurofeeback, SCP Neurofeedback*), stosowany z powodzeniem w dysfunkcjach CUN, takich jak: epilepsja, ADHD czy migrena (np. Strehl, 2009). Mechanizm działania SCP Neurofeedbacku opiera się na sprzężeniu zwrotnym bardzo wolnych (trwających niekiedy kilka sekund) zmian w sygnale EEG, które mogą mieć dodatnią lub ujemną polaryzację i pojawiają się jako reakcja osoby trenującej na sygnał wymagający aktywacji lub wyciszenia mózgu.

Jak wykazały badania prowadzone w latach 80. i 90., SCP są mocno związane z pobudliwością neuronów kory mózgowej. Wykazano, że ujemne SCP są markerem depolaryzacji dużych grup neuronów korowych i wiążą się z obniżeniem progu ich pobudliwości. To obniżenie progu jest więc swoistym stanem aktywacji komórek kory mózgowej, który ma na celu przygotować jej rejony do wykonania specyficznego zadania. Z kolei dodatnie SCP są związane z obniżeniem pobudliwości korowej, podwyższeniem progu aktywacji neuronów i swoistym hamowaniem kory w szeroko dystrybułowanych obszarach (Strehl, 2009). Rozległa dezaktywacja kory opiera się na działaniu specyficznych szlaków nerwowych sterowanych przez okolice czołowe mózgu. Szlaki te tworzą pętle wzgórzowo-prążkowiowo-korowe, które kończą się na szczytowych częściach dendrytów neuronów piramidowych. Gdy obszary kory mózgowej nie są zaangażowane w przetwarzanie informacji, dendryty komórek piramidowych znajdujących się w tych obszarach ulegają hiperpolaryzacji. Opisany proces może być traktowany jako neurofizjologiczny model procesu uwagi, polegający na ogniskowaniu przetwarzania korowego wyłącznie w obszarach specjalizujących się w analizie aktualnie przetwarzanych bodźców i ograniczaniu (wytłumianiu) aktywności korowej w obszarach niezwiązanych z wykonywanym zadaniem (Elbert i Rockstroh, 1987).

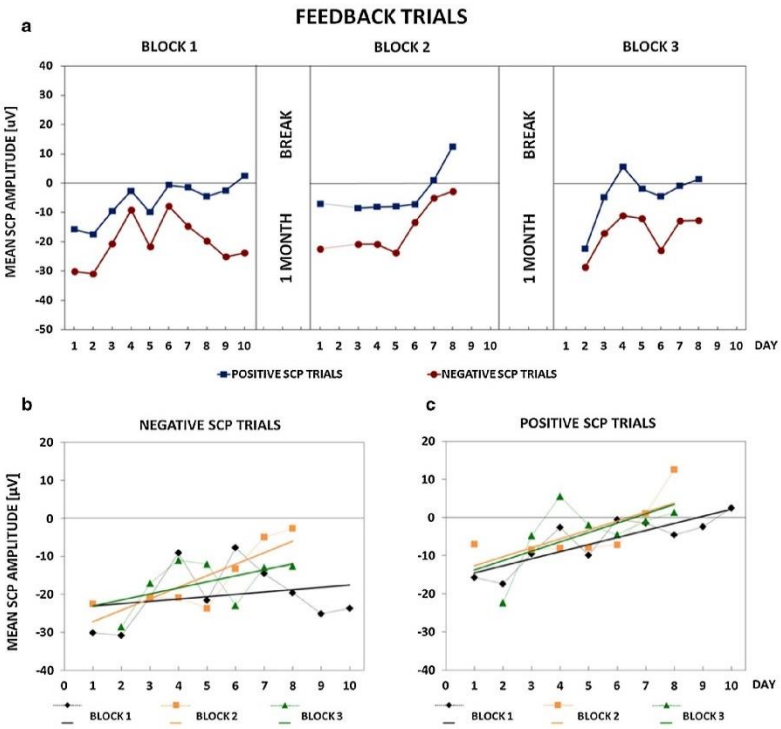
Praca #9 jest pierwszą na świecie publikacją, w której metodę SCP Neurofeedback zastosowano w terapii chronicznych idiopatycznych szumów usznych. Opisuje ona studium przypadku pacjenta, dla którego opracowano zindywidualizowany protokół treningowy SCP Neurofeedback, zaprojektowany w celu nauki samoregulacji wolnych potencjałów korowych. Jak wspominano wcześniej, odczuwanie szumów usznych może wiązać się z nieprawidłową aktywnością neuronalną (nadmierną synchronizacją) w zakresie wysokich częstotliwości (głównie fal beta), która jest obserwowana w okolicach skroniowych mózgu – rejonie kory słuchowej [Lewandowska i in., 2013]. Badania pokazują ponadto, że u osób z szumami usznymi dochodzi do znaczącego obniżenia – w porównaniu z osobami zdrowymi – progu pobudliwości neuronów korowych i istotnego obniżenia amplitudy dodatnich SCP związanych z hamowaniem korowym (Kropp i in., 2012). Mając na uwadze powyższe fakty, w **pracy #9** założono, że nauka samoregulacji dodatnich SCP związanych z hamowaniem korowym (obniżeniem progu pobudliwości neuronów) powinna przywrócić prawidłową homeostazę między korowym pobudzeniem i hamowaniem. Podniesiony próg pobudliwości neuronów korowych (zwiększenie hamowania korowego) powinien też wpłynąć na synchronizację (aktywność beta) związaną z szumami usznymi w korze słuchowej, wytłumiając tę aktywność, a tym samym znosząc lub zmniejszając odczuwane szumy.

Opisany w **pracy #9** pacjent to 50-letni mężczyzna cierpiący od 10 lat na chroniczne szumy uszne. Pacjent ten został poddany 3,5-miesięcznemu treningowi metodą SCP Neurofeedback.

Efektywność treningów oceniono na podstawie porównania przed terapią i po jej zakończeniu: informacji zebranych w wywiadzie medycznym, wyników testu charakterystyki szumu usznego, wyników wystandaryzowanych kwestionariuszy oceniających uciążliwość szumów usznych oraz badania QEEG wykonanego dla sygnałów zarejestrowanych przy oczach otwartych i zamkniętych.

Obserwowane w trakcie trwania terapii zmiany średniej amplitudy dodatnich i ujemnych SCP pokazały, że pacjent skutecznie nauczył się regulować pobudliwość kory mózgowej. Po terapii odnotowano ogólne podniesienie progu pobudliwości neuronów korowych (Rysunek 8).

Przełożyło się to na korzystne efekty odczuwane przez pacjenta i rezultaty mierzalne obiektywnie. Po zakończeniu treningów zmieniła się częstotliwość odczuwanego szumu oraz jego głośność (o około 20–30%). Subiektywne odczucia potwierdziły wyniki testu charakterystyki szumu usznego, które wykazały, że szum odczuwany przed terapią jako ton o częstotliwości 12 kHz obniżył się po terapii do częstotliwości 11 kHz. Co istotne, po terapii obniżyła się także głośność odczuwanego szumu z 40 do 30 dB HL. Według relacji pacjenta po terapii zwracał on mniejszą uwagę na odczuwane dolegliwości, poprawiła się długość i jakość snu, obniżyło napięcie mięśniowe, a on sam czuł się bardziej zrelaksowany oraz mniej wycofany w kontaktach społecznych z powodu swoich dolegliwości.



Rysunek 8. Średnia bezwzględna amplituda wolnych potencjałów korowych (SCP) w próbach wymagających generacji dodatnich i ujemnych SCP uzyskana przez pacjenta w kolejnych dniach treningowych. Treningi realizowane były w trzech 10-dniowych blokach oddzielonych jednomiesięczną przerwą. Wykresy na dole rysunku pokazują oddzielnie nałożone na siebie średnie wartości amplitudy ujemnych (b) i dodatnich (c) SCP we wszystkich blokach treningowych. Na rysunkach oznaczono także linie trendu wskazujące kierunek zmian podczas kolejnych dni i bloków treningu. Widać, jak w kolejnych dniach i blokach treningu wzrasta amplituda zwłaszcza dodatnich SCP [Milner i in., 2015].

Subiektywne odczucia znalazły odzwierciedlenie w wynikach kwestionariusza TFI (ang. *Tinnitus Functional Index*). Ogólny współczynnik uciążliwości szumu obniżył się o ponad 86% z 45 do 6 punktów. Dużo korzystnych zmian odnotowano także w poszczególnych podskalach kwestionariusza oceniających wpływ szumu na różne aspekty codziennego funkcjonowania pacjenta (Tabela 1).

Tabela 1. Wynik ogólny oraz wyniki w poszczególnych podskalach kwestionariusza TFI uzyskane przed terapią SCP Neurofeedback i po jej zakończeniu.

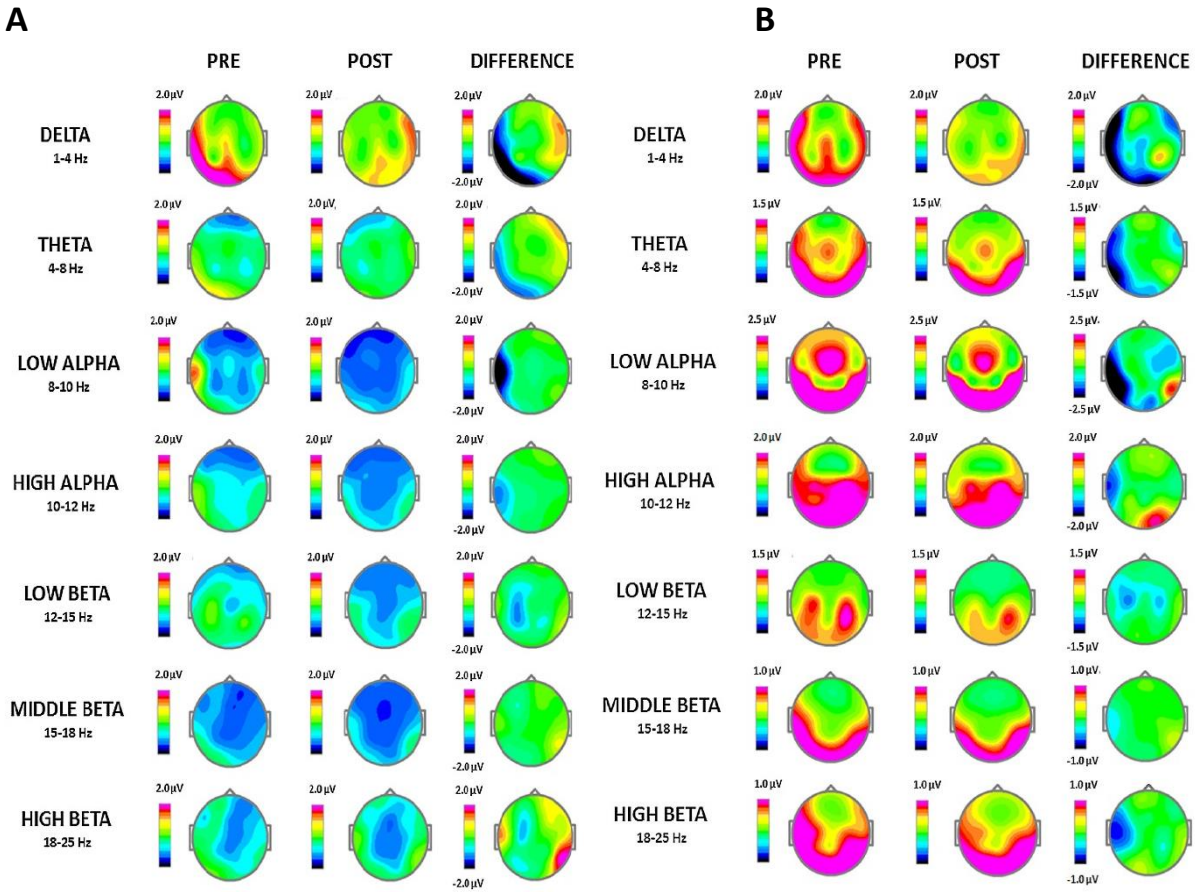
The effect of SCP Neurofeedback training on TFI scores

TFI subscale	Items in subscale	Scores before training	Scores after training	Before–after difference (percentage change)[a]
INTRUSIVE	1, 2, 3	56	26	30 (53.6 %)
SENSE OF CONTROL	4, 5, 6	46	10	36 (78.3 %)
COGNITIVE	7, 8, 9	33	0	33 (97.0 %)
SLEEP	10, 11, 12	63	10	53 (84.1 %)
AUDITORY	13, 14, 15	26	0	26 (96.2 %)
RELAXATION	16, 17, 18	50	0	50 (98.0 %)
QUALITY OF LIFE	19, 20, 21, 22	30	0	30 (96.6 %)
EMOTIONAL	23, 24, 25	60	3	57 (95.0 %)
OVERALL SCORE		45	6	39 (86.6 %)

[a] The before–after difference in TFI was calculated by subtracting the scores after training from those obtained before the training. Percentage of change was determined according to the following formula: 100 % − (scores after training × 100 %)/scores before training

Po terapii odnotowano także korzystne zmiany w aktywności bioelektrycznej mózgu (Rysunek 9). Wyniki analizy ilościowej QEEG wykazały obniżenie bezwzględnej mocy fal delta i theta w sygnałach

EEG. Redukcja fal była największa w okolicach czołowo-skroniowych, skroniowych i skroniowo-potylicznych lewej półkuli mózgu (Rysunek 9). Uważa się, że zwiększenie liczby fal delta i theta w okolicach skroniowych u pacjentów z szumami usznymi jest związane z zaburzoną aktywnością w pętlach podkorowo-korowych wywołaną odcięciem kory słuchowej od informacji sensorycznej z ucha (De Ridder i in., 2011). Efekt obniżenia mocy fal delta i theta obserwowany u pacjenta po terapii wskazywał na korzystny wpływ SCP Neurofeedback. U osób z szumami usznymi zwiększeniu czynności fal wolnych towarzyszy często zwiększona moc fal szybkich beta lub gamma lokalnie w rejonie skroniowym (De Ridder i in., 2013). Jest ona skutkiem nasilonej synchronizacji neuronów kory słuchowej wywołanej również deprywacją. Niekiedy w obszarach skroniowych osób z szumami usznymi stwierdza się także obniżoną aktywność fal z zakresu alfa, a konkretnie tak zwanego rytmu tau o częstotliwości 10 Hz. Jest on bioelektrycznym markerem aktywności interneuronów hamujących w korze słuchowej. Funkcją rytmu tau jest „wyciszenie" i „zresetowanie" kory słuchowej po odbiorze bodźca akustycznego (Jensen i Mazaheri, 2010). U pacjenta opisywanego w **pracy #9** po zakończeniu treningów SCP Neurofeedback miało miejsce obniżenie mocy fal szybkich beta, zwłaszcza w lewym płacie skroniowym, i zwiększenie mocy fal z zakresu alfa w obszarach skroniowo-potylicznych (Rysunek 9). Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej fakty, efekt ten można interpretować jak wzrost inhibicji i przywrócenie balansu między procesami hamowania i pobudzenia w korze słuchowej pacjenta.



Rysunek 9. Dwuwymiarowe mapy dystrybucji mocy bezwzględnej poszczególnych pasm częstotliwości w sygnale EEG zarejestrowanym w dwóch warunkach: oczu otwartych (A) i oczu zamkniętych (B) przed terapią SCP Neurofeedback i po jej zakończeniu. Na rysunku zamieszczono także różnicowe mapy dystrybucji w obu warunkach eksperymentalnych, obliczone przez odjęcie od mocy bezwzględnej fal w sygnałach zarejestrowanych po terapii mocy fal w sygnałach zarejestrowanych przed rozpoczęciem terapii.

Podsumowanie wyników pracy #9

- **Po terapii z wykorzystaniem metody Neurofeedback Wolnych Potencjałów Korowych odnotowano u pacjenta zmniejszenie głośności i uciążliwości szumów usznych, poprawę w różnych aspektach jego codziennego funkcjonowania oraz normalizację spoczynkowej aktywności bioelektrycznej mózgu.**

- **Metoda Neurofeedback Wolnych Potencjałów Korowych może być rozważana jako jedna z alternatywnych niespecyficznych metod terapii chronicznych szumów usznych.**

4.3.5. DYSKUSJA I OMÓWIENIE WYNIKÓW

W ramach prac **#1**, **#2** i **#3** niniejszego opracowania do analizy procesów przetwarzania informacji akustycznej wykorzystano metodę jednoczesnych rejestracji słuchowych potencjałów wywołanych i funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (AEP-fMRI). W momencie publikowania wyników tych prac badania z wykorzystaniem techniki AEP-fMRI były pierwszymi tego typu w Polsce, a w bazach artykułów naukowych można było znaleźć jedynie kilka publikacji wykorzystujących AEP-fMRI w badaniach funkcji słuchowych (Linden i in., 1999; Liebenthal i in., 2003; Mulert i in., 2004; Bénar i in., 2007; Mulert i in., 2008; Goldman i in., 2009). Prowadząc badania przedstawione w **pracach #1–#3,** opracowano i rozwinięto nowatorski protokół eksperymentalny oparty na paradygmacie badawczym typu *odd-ball*. Umożliwiał on wykonanie z wysoką rozdzielczością czasowo-przestrzenną analiz procesów przetwarzania bodźców akustycznych na różnych piętrach CUN. Opracowana metoda pozwalała analizować procesy słuchowe zachodzące zarówno na poziomie struktur CUS odpowiedzialnych za percepcję prostych niewerbalnych bodźców słuchowych, jak i na piętrach realizujących złożone procesy mózgowe związane z uwagą słuchową. Protokół badawczy AEP-fMRI umożliwiał także istotną redukcję wpływu hałasu na AEP generowane w odpowiedzi na bodźce dewiant oraz kontrolę trudności zadania wykonywanego przez osoby badane. W czasie, kiedy realizowano projekt, wymienione czynniki stanowiły dla naukowców prowadzących eksperymenty AEP-fMRI (Novitski i in., 2003; Niazy i in., 2005) poważny i nierozwiązany problem. Istniejące protokoły AEP-fMRI trudno było także, ze względu na długi czas badania, zastosować w praktyce klinicznej (Eichele i in., 2005; Mangalathu Arumana, 2012). Opracowany w IFPS krótszy protokół badawczy umożliwił zatem wykorzystanie metody AEP-fMRI do badań różnych grup pacjentów, w tym dzieci.

Badania opisane w **pracach #1**, **#2** i **#3** wykazały, że przetwarzanie bodźców niewerbalnych typu tony przebiega przede wszystkim w drogach słuchowych pomiędzy wzgórzem a pierwszorzędową korą słuchową oraz bezpośrednio w samej korze słuchowej. W **pracach #1**, **#2** i **#3** udowodniono również, że analiza bodźców, które wymagają zaangażowania uwagi słuchowej, ma miejsce nie tylko w obszarach bezpośrednio związanych ze słuchem, lecz także w licznych rejonach mózgu nietypowych dla analizy słuchowej. Tego typu rezultaty zgadzały się z niektórymi doniesieniami innych autorów (patrz np. Linden i in., 1999; Liebenthal i in., 2003; Mulert i in., 2008). Do nowego odkrycia doprowadziło natomiast modelowanie czasowych aspektów przetwarzania bodźców, na które była zwracana uwaga (**praca #3**). Wykazano, że podczas analizy tego typu bodźców są aktywowane między innymi struktury tworzące sieć czołowo-ciemieniową. Procesy analizy bodźca zachodzą najpierw w okolicach dodatkowego pola ruchowego, następnie jest aktywowana okolica czołowa, po czym analiza przebiega w dwóch symetrycznych obszarach kory zlokalizowanych

w okolicach ciemieniowych. Wynik ten był nowością, ponieważ w momencie powstawania **pracy #3** nikt nie przedstawił tak konkretnych dowodów na kolejność przebiegu procesów związanych z uwagą słuchową.

Celem **pracy #4** było określenie wpływu uwagi wzrokowej na przetwarzanie informacji akustycznej na wejściu do układu słuchowego. Uzyskane wyniki wykazały, że uwaga wzrokowa najprawdopodobniej nie ma bezpośredniego wpływu na funkcjonowanie komórek zmysłowych w ślimaku ucha wewnętrznego. Wynik ten był z jednej strony zbieżny (np. Avan i Bonfils, 1992), a z drugiej strony odmienny od rezultatów obserwowanych przez niektórych autorów (np. Froehlich i in., 1990; Wittekindt i in., 2014; Srinivasan i in., 2014). Trudno zidentyfikować przyczynę niespójności wyników. Mogło nią być użycie innych metod badawczych, zastosowanie do oceny działania komórek receptorowych ślimaka zbyt mało czułej metody lub zbyt proste zadanie poznawcze, które nie angażowało wystarczająco uwagi osób badanych. W **pracy #4** u wszystkich badanych obserwowano komponent P3 wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP) o wyraźnej morfologii i dużej amplitudzie. Fala P3 jest bioelektrycznym markerem natężenia uwagi kierowanej na bodźce wymagające reakcji (Kok, 2001). Wskazuje to zatem, że uwaga wzrokowa nie miała najprawdopodobniej istotnego wpływu na przetwarzanie informacji na wejściu do układu słuchowego. W roku 2018, kiedy powstała **praca #4**, idea obiektywnej kontroli poziomu natężenia uwagi na podstawie pomiaru amplitudy fali P3 była nowatorskim pomysłem. Dzięki uzyskanym wynikom udowodniono, że ta składowa może być także dobrym narzędziem do obiektywnej kontroli poziomu natężenia uwagi podczas pomiaru funkcjonowania obwodowej części układu słuchowego.

W **pracy #5** przedstawiono wyniki badań, których celem było określenie specyficznego wzorca aktywności bioelektrycznej mózgu dzieci z CAPD za pomocą metody ilościowej analizy sygnału bioelektrycznego mózgu – QEEG. Wykazano, że dzieci o określonym profilu dysfunkcji słuchowych, charakteryzujące się nieprawidłowym różnicowaniem wzorców bodźców dźwiękowych oraz problemami z obuuszną integracją/separacją informacji werbalnej wykazują nasiloną ekspresję fal mózgowych o niskiej częstotliwości (delta oraz theta) oraz deficyt fal szybkich z zakresu nisko- i średnioczęstotliwościowej beta. Charakter i dystrybucja obserwowanych zmian wskazują na neurorozwojowy charakter CAPD (Loo i Makeig, 2012). Obserwowane zmiany wskazują także na niewystarczającą aktywację lub niedojrzałość obszarów mózgu, które mają kluczowe znaczenie dla realizacji funkcji poznawczych oraz słuchowych u dzieci z CAPD. Uzyskane wyniki potwierdzają formułowaną coraz częściej teorię, zgodnie z którą w etiologii CAPD istotną rolę odgrywają procesy *top-down* oraz procesy poznawcze (Moore, 2012; Moore i Hunter, 2013). **Praca #5** jest pierwszą publikacją, w której potwierdzono tę teorię za pomocą metod obiektywnych. Nowością jest również specyficzny wzorzec aktywności bioelektrycznej mózgu dzieci z CAPD zidentyfikowany na podstawie badań własnych. Może on zostać wykorzystany w praktyce klinicznej jako dodatkowe narzędzie wspomagające diagnostykę różnicową CAPD. Jest to szczególne istotne ze względu na brak wystandaryzowanych narzędzi umożliwiających obiektywną diagnostykę tego rodzaju zaburzeń.

Metodę analizy ilościowej QEEG wykorzystano również w **pracy #6**. Celem prowadzonych badań było poznanie mózgowych generatorów chronicznych szumów usznych. Jest to istotne, gdyż dokładny patomechanizm powstawania i uciążliwości tych zaburzeń jest wciąż nieznany. W literaturze naukowej są opisywane modele i wyniki badań prowadzonych z wykorzystaniem różnych technik, które często nie są w pełni spójne (Jastreboff, 1990; De Ridder i in., 2013). Wyniki uzyskane w pracy wykazały u pacjentów z chronicznymi szumami usznymi zmienioną aktywność bioelektryczną mózgu w okolicach czołowo-skroniowych, czołowych, skroniowych i potylicznych. Niektóre z tych rejonów, jak np. okolice skroniowe, to obszary mózgu związane bezpośrednio z analizą informacji słuchowej.

Nasilona szybka czynność beta w tych rejonach wskazuje na nadmierną aktywność tych obszarów, wywołaną najprawdopodobniej silną synchronizacją neuronów kory słuchowej pozbawionych dopływu informacji z receptora słuchu (ucha) (Moazami-Goudarzi i in., 2010; Hyvärinen i in., 2015). Obserwowane i opisane w **pracy #6** zmiany w zakresie wolnej czynności delta oraz theta, głównie w okolicach czołowych i czołowo-skroniowych, wynikać mogły natomiast z nieprawidłowej aktywności korowej lub podkorowej wywołanej świadomą analizą szumów usznych przez osoby badane lub odpowiedzią emocjonalną na odczuwane wrażenia słuchowe. Przedstawiony w **pracy #6** specyficzny wzorzec zmienionej aktywności QEEG, który zidentyfikowano, może być pomocny w obiektywnej diagnostyce chronicznych szumów usznych, jak również stanowić narzędzie do monitorowania lub oceny zmian zachodzących pod wpływem różnego rodzaju terapii nacelowanych na ich leczenie.

Wyzwaniem, przed którym stoi współczesna audiologia, jest również brak w pełni skutecznych metod terapii centralnych zaburzeń słuchu czy chronicznych szumów usznych. W **pracach #7** i **#8** zastosowano nowatorskie podejście w terapii dzieci z CAPD. Zamiast treningu słuchowego, który polega na bezpośredniej stymulacji procesów słuchowych typu *bottom-up*, zastosowano metodę pasmowego Neurofeedbacku, której celem była stymulacja procesów *top-down* i normalizacja aktywności bioelektrycznej mózgu w ośrodkach odpowiedzialnych za funkcje poznawcze. Podstawą naukową do opracowania protokołów terapii były wyniki badań własnych prowadzonych z użyciem metody QEEG (patrz punkt 4.10 – własne doniesienia konferencyjne), które wskazywały na specyficzny wzorzec aktywności bioelektrycznej mózgu dzieci z CAPD [Milner i in., 2018], oraz doniesienia innych autorów dokumentujące neurorozwojowy charakter centralnych zaburzeń słuchu (Moore, 2012). Wyniki uzyskane po zakończeniu treningów NF, opisane w **pracach #7** i **#8**, wskazywały na poprawę funkcjonowania poznawczego dzieci z CAPD. Co więcej, istotnej poprawie i normalizacji uległo także funkcjonowanie słuchowe badanych dzieci. Potwierdza to teorię o roli procesów *top-down* w etiologii zaburzeń centralnych oraz wskazuje, że metoda Neurofeedback może być skuteczna w terapii dzieci z CAPD.

Jak pokazuje **praca #9**, metoda Neurofeedback może być pomocna także w terapii chronicznych szumów usznych. Publikacja prezentuje wyniki badań, w których oceniano skuteczność Neurofeedbacku Wolnych Potencjałów Korowych (SCP Neurofeedback) w terapii pacjenta z szumami usznymi. Wykorzystując specyfikę SCP Neurofeedback, opracowano zindywidualizowany protokół terapii, w trakcie którego pacjent nauczył się generować dodatnie i ujemne SCP, a tym samym kontrolować pobudliwość neuronów kory mózgowej. Opracowana metoda stanowi innowacyjne podejście w terapii chronicznych szumów usznych [Milner i in., 2015]. Zastosowany trening spowodował trwałe podwyższenie progu pobudliwości komórek kory mózgowej oraz normalizację zaburzonej aktywności bioelektrycznej mózgu. Wpłynęło to na obniżenie głośności i uciążliwości szumu usznego. Pacjent zgłosił także poprawę komfortu i funkcjonowania w różnych sferach życia.

4.3.6. WNIOSKI

1. **Opracowany protokół jednoczesnych rejestracji słuchowych potencjałów wywołanych i funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (AEP-fMRI) umożliwia badanie z wysoką rozdzielczością czasowo-przestrzenną procesów zachodzących na różnych piętrach centralnego układu nerwowego.**

2. **Opracowany protokół AEP-fMRI eliminuje wpływ hałasu na odpowiedzi bioelektryczne mózgu na bodźce wymagające zaangażowania uwagi słuchowej, umożliwia kontrolę trudności wykonywanego zadania oraz może być użyty podczas badań klinicznych różnych grup pacjentów.**

3. **Procesy analizy pasywnie odbieranych niewerbalnych bodźców słuchowych zachodzą w drogach nerwowych łączących wzgórze i pierwszorzędową korę słuchową oraz bezpośrednio w samej korze słuchowej.**

4. **Analiza niewerbalnych bodźców dźwiękowych wymagających udziału uwagi słuchowej angażuje struktury podkorowe, rejony skroniowo-czołowe mózgu oraz neuronalną sieć czołowo-ciemieniową – proces przebiega najpierw w okolicach dodatkowego pola ruchowego, następnie są angażowane okolice czołowe, a przetwarzanie informacji kończy się w okolicach ciemieniowych mózgu.**

5. **Uwaga wzrokowa może nie mieć wpływu na przetwarzanie informacji na wejściu do układu słuchowego – na poziomie ucha wewnętrznego.**

6. **Dzieci z CAPD, z zaburzonym przetwarzaniem wzorców bodźców dźwiękowych oraz deficytami w zakresie obuusznej integracji/separacji informacji werbalnej charakteryzują się specyficznym nieprawidłowym wzorcem aktywności bioelektrycznej mózgu, wskazującym na obniżoną aktywność lub niedojrzałość okolic mózgu odpowiedzialnych za przetwarzanie słuchowe i funkcjonowanie poznawcze.**

7. **Nieprawidłowy wzorzec aktywności bioelektrycznej mózgu wykryty u dzieci z CAPD może zostać wykorzystany w diagnostyce różnicowej centralnych zaburzeń słuchu z innymi dysfunkcjami o charakterze neurorozwojowym.**

8. **Wyniki analizy ilościowej QEEG wskazują na istotną rolę obszarów czołowych i skroniowych w generacji chronicznych szumów usznych.**

9. **Wzorzec nieprawidłowej aktywności bioelektrycznej mózgu zidentyfikowany u pacjentów z chronicznymi szumami usznymi może zostać zastosowany do poszerzenia obiektywnej diagnostyki oraz monitorowania zmian zachodzących pod wpływem różnego rodzaju terapii stosowanych u pacjentów z idiopatycznymi chronicznymi subiektywnymi szumami usznymi.**

10. **Treningi metodą pasmowego Neurofeedbacku mogą mieć korzystny wpływ na realizację funkcji poznawczych (uwagę i pamięć roboczą), jak również mogą usprawniać funkcjonowanie wyższych funkcji słuchowych u dzieci z centralnymi zaburzeniami słuchu.**

11. **Metoda pasmowego Neurofeedbacku może zostać wykorzystana jako alternatywna metoda terapii dzieci z centralnymi zaburzeniami słuchu.**

12. **Opracowany protokół terapii metodą Neurofeedback Wolnych Potencjałów Korowych może być skuteczny oraz rozważany jako jedna z alternatywnych niespecyficznych metod terapii chronicznych szumów usznych.**

4.3.7. LITERATURA

ASHA, 2010. American Academy of Audiology Clinical Practice Guidelines. Diagnosis, Treatment and Management of Children and Adults with Central Auditory Processing Disorder.

ASHA, 2005. (Central) Auditory Processing Disorders [Technical Report]. (No. TR2005- 00043). American Speech-Language-Hearing Association.

Ashton, H., Reid, K., Marsh, R., Johnson, I., Alter, K., Griffiths, T., 2007. High frequency localised "hot spots" in temporal lobes of patients with intractable tinnitus: a quantitative electroencephalographic (QEEG) study. Neurosci. Lett. 426, 23–28. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.08.034

Avan, P., Bonfils, P., 1992. Analysis of possible interactions of an attentional task with cochlear micromechanics. Hear. Res. 57, 269–275.

Balleine, B.W., Leung, B.K., Ostlund, S.B., 2011. The orbitofrontal cortex, predicted value, and choice. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1239, 43–50. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06270.x

Barry, R.J., Clarke, A.R., Johnstone, S.J., 2003. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. Clinical Neurophysiology 114, 171–183.

Bartnik, G., 2010. Szumy uszne i nadwrażliwość słuchowa. Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Warszawa.

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. Archives of general psychiatry 4, 561.

Bell, A., Fletcher, N.H., 2004. The cochlear amplifier as a standing wave: "squirting" waves between rows of outer hair cells? J. Acoust. Soc. Am. 116, 1016–1024.

Bénar, C.-G., Schön, D., Grimault, S., Nazarian, B., Burle, B., Roth, M., Badier, J.-M., Marquis, P., Liegeois-Chauvel, C., Anton, J.-L., 2007. Single-trial analysis of oddball event-related potentials in simultaneous EEG-fMRI. Human Brain Mapping 28, 602–613. https://doi.org/10.1002/hbm.20289

British Society of Audiology, 2011. Position Statement: Auditory processing disorder (APD).

Cacace, A.T., McFarland, D.J., 2005. The importance of modality specificity in diagnosing central auditory processing disorder. Am J Audiol 14, 112–123. https://doi.org/10.1044/1059-0889(2005/012)

Carr, V.A., Rissman, J., Wagner, A.D., 2010. Imaging the human medial temporal lobe with high-resolution fMRI. Neuron 65, 298–308. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.022

Chermak, G.D., Musiek, F.E., 1997. Central auditory processing disorders: New perspectives. Singular publishing group San Diego.

Coben, R., Evans, J.R., 2011. Neurofeedback and Neuromodulation Techniques and Applications. Elsevier/Academic Press, Amsterdam.

Crocetti, A., Forti, S., Del Bo, L., 2011. Neurofeedback for subjective tinnitus patients. Auris Nasus Larynx 38, 735–738. https://doi.org/10.1016/j.anl.2011.02.003

De Ridder, D., Vanneste, S., Weisz, N., Londero, A., Schlee, W., Elgoyhen, A.B., Langguth, B., 2013. An integrative model of auditory phantom perception: Tinnitus as a unified percept of interacting separable subnetworks. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.03.021

Delano, P.H., Elgueda, D., Hamame, C.M., Robles, L., 2007. Selective Attention to Visual Stimuli Reduces Cochlear Sensitivity in Chinchillas. Journal of Neuroscience 27, 4146–4153. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3702-06.2007

Diukova, A., Ware, J., Smith, J.E., Evans, C.J., Murphy, K., Rogers, P.J., Wise, R.G., 2012. Separating neural and vascular effects of caffeine using simultaneous EEG-FMRI: differential effects of caffeine on cognitive and sensorimotor brain responses. Neuroimage 62, 239–249. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.041

Dohrmann, K., Weisz, N., Schlee, W., Hartmann, T., Elbert, T., 2007. Neurofeedback for treating tinnitus. Progress in brain research 166, 473–554.

Eichele, T., Specht, K., Moosmann, M., Jongsma, M.L.A., Quiroga, R.Q., Nordby, H., Hugdahl, K., 2005. Assessing the spatiotemporal evolution of neuronal activation with single-trial event-related potentials and functional MRI. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102, 17798–17803. https://doi.org/10.1073/pnas.0505508102

Elbert, T., Rockstroh, B., 1987. Threshold regulation-a key to the understanding of the combined dynamics of EEG and event-related potentials.

Fabiani, M., Gratton, G., Coles, M.G.H., 2007. Event related brain potentials: methods, theory and applications., in: Cacioppo, J.T., Berntson, G. (Eds.), Handbook of Psychophysiology. Cambridge University Press, New York, pp. 53–84.

Fabiańska, A., 1998. Badania epidemiologiczne szumów usznych i nadwrażliwości słuchowej na świecie i w Polsce., in: Szumy Uszne i Nadwrażliwość Na Dźwięki. Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Warszawa, pp. 35–41.

Falkenberg, L.E., Specht, K., Westerhausen, R., 2011. Attention and cognitive control networks assessed in a dichotic listening fMRI study. Brain Cogn 76, 276–285. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2011.02.006

Ferber-Viart, C., Duclaux, R., Collet, L., Guyonnard, F., 1995. Influence of auditory stimulation and visual attention on otoacoustic emissions. Physiol. Behav. 57, 1075–1079.

Frith, C.D., Friston, K.J., 1996. The role of the thalamus in “top down” modulation of attention to sound. Neuroimage 4, 210–215. https://doi.org/10.1006/nimg.1996.0072

Froehlich, P., Collet, L., Chanal, J.M., Morgon, A., 1990. Variability of the influence of a visual task on the active micromechanical properties of the cochlea. Brain Res. 508, 286–288.

Glover, G.H., 1999. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. Neuroimage 9, 416–429.

Goldman, R.I., Wei, C.-Y., Philiastides, M.G., Gerson, A.D., Friedman, D., Brown, T.R., Sajda, P., 2009. Single-trial discrimination for integrating simultaneous EEG and fMRI: Identifying cortical areas contributing to trial-to-trial variability in the auditory oddball task. NeuroImage 47, 136–147. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.062

Gottwald, B., Mihajlovic, Z., Wilde, B., Mehdorn, H.M., 2003. Does the cerebellum contribute to specific aspects of attention? Neuropsychologia 41, 1452–1460.

Grahn, J.A., Parkinson, J.A., Owen, A.M., 2008. The cognitive functions of the caudate nucleus. Prog. Neurobiol. 86, 141–155. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.004

Guinan, J.J., 2006. Olivocochlear Efferents: Anatomy, Physiology, Function, and the Measurement of Efferent Effects in Humans. Ear and Hearing 27, 589–607. https://doi.org/10.1097/01.aud.0000240507.83072.e7

Harkrider, A.W., Bowers, C.D., 2009. Evidence for a Cortically Mediated Release from Inhibition in the Human Cochlea [WWW Document]. https://doi.org/info:doi/10.3766/jaaa.20.3.7

Hartmann, T., Lorenz, I., Müller, N., Langguth, B., Weisz, N., 2013. The Effects of Neurofeedback on Oscillatory Processes Related to Tinnitus. Brain Topography. https://doi.org/10.1007/s10548-013-0295-9

Hoechstetter, K., Berg, P., Scherg, M., 2010. BESA research tutorial 4: Distributed source imaging.

Hugger, T., Zahneisen, B., LeVan, P., Lee, K.J., Lee, H.-L., Zaitsev, M., Hennig, J., 2011. Fast Undersampled Functional Magnetic Resonance Imaging Using Nonlinear Regularized Parallel Image Reconstruction. PLOS ONE 6, e28822. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028822

Hyvärinen, P., Yrttiaho, S., Lehtimäki, J., Ilmoniemi, R.J., Mäkitie, A., Ylikoski, J., Mäkelä, J.P., Aarnisalo, A.A., 2015. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Tinnitus-Related Beta- and Gamma-Band Activity: Ear and Hearing 36, e76–e85. https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000123

Inanaga, K., 1998. Frontal midline theta rhythm and mental activity. Psychiatry Clin. Neurosci. 52, 555–566. https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.1998.00452.x

Jastreboff, P.J., 1990. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. Neuroscience research 8, 221–254.

Jędrzejczak, W.W., Milner, R., Olszewski, L., Skarżynski, H., 2017. Heightened visual attention does not affect inner ear function as measured by otoacoustic emissions. PeerJ 5, e4199. https://doi.org/10.7717/peerj.4199

Jensen, O., Mazaheri, A., 2010. Shaping Functional Architecture by Oscillatory Alpha Activity: Gating by Inhibition. Front Hum Neurosci 4. https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00186

Kaiser, D.A., 2005. Basic principles of quantitative EEG. Journal of Adult Development 12, 99–104.

Kemp, D.T., 2002. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. Br Med Bull 63, 223–241. https://doi.org/10.1093/bmb/63.1.223

Kok, A., 2001. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. Psychophysiology 38, 557–577.

Kropotov, J., 2009. Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy. Academic Press, CA: San Diego; MA: Burlington; NW1: London.

Kropotov, J.D., 2016. Functional Neuromarkers for Psychiatry: Applications for Diagnosis and Treatment. Academic Press, London.

Kropp, P., Hartmann, M., Barchmann, D., Meyer, W., Darabaneanu, S., Ambrosch, P., Meyer, B., Schröder, D., Gerber, W.-D., 2012. Cortical Habituation Deficit in Tinnitus Sufferers: Contingent Negative Variation as an Indicator of Duration of the Disease. Applied Psychophysiology and Biofeedback 37, 187–193. https://doi.org/10.1007/s10484-012-9193-2

Levy, F., Swanson, J.M., 2001. Timing, space and ADHD: the dopamine theory revisited. Aust N Z J Psychiatry 35, 504–511. https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2001.00923.x

Lewandowska, M., Milner, R., Ganc, M., Niedziałek, I., Karpiesz, L., Wolak, T., Skarżyński, H., 2013. Bioelektryczna aktywność spoczynkowa mózgu osób z obustronnymi szumami usznymi - wyniki wstępne. Nowa Audiofonologia 2, 40–46.

Liebenthal, E., Ellingson, M.L., Spanaki, M.V., Prieto, T.E., Ropella, K.M., Binder, J.R., 2003. Simultaneous ERP and fMRI of the auditory cortex in a passive oddball paradigm. Neuroimage 19, 1395–1404.

Linden, D.E., Prvulovic, D., Formisano, E., Völlinger, M., Zanella, F.E., Goebel, R., Dierks, T., 1999. The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory oddball tasks. Cereb. Cortex 9, 815–823.

Loo, S.K., Makeig, S., 2012. Clinical Utility of EEG in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Research Update. Neurotherapeutics 9, 569–587. https://doi.org/10.1007/s13311-012-0131-z

Mangalathu Arumana, J., 2012. Integration of EEG-FMRI in an Auditory Oddball Paradigm Using Joint Independent Component Analysis.

Melloni, L., Molina, C., Pena, M., Torres, D., Singer, W., Rodriguez, E., 2007. Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception. J. Neurosci. 27, 2858–2865. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4623-06.2007

Milner, R., Ganc, M., Czajka, N., Trzaskowski, B., Piotrowska, A., Kurkowski, Z.M., Kochanek, K., Skarżyński, H., 2012. Zastosowanie terapii Neurofeedback w poprawie wyższych funkcji słuchowych u dzieci z ośrodkowymi zabrzeniami słuchu - wyniki wstępne. Nowa Audiofonologia 1, 67–78.

Milner, R., Lewandowska, M., Ganc, M., 2014a. Niespecyficzne metody wykorzystywane w terapii szumów usznych -przegląd wybranych technik. Nowa Audiofonologia 3, 20–25.

Milner, R., Rusiniak, M., Lewandowska, M., Wolak, T., Ganc, M., Piątkowska-Janko, E., Bogorodzki, P., Skarżyński, H., 2014b. Towards neural correlates of auditory stimulus processing: a simultaneous auditory evoked potentials and functional magnetic resonance study using an odd-ball paradigm. Med. Sci. Monit. 20, 35–46. https://doi.org/10.12659/MSM.889712

Milner, R, 2015. Słuchowe potencjały korowe – kliniczne zastosowanie oraz ocena przydatności w diagnostyce ośrodkowych procesów słuchowych 4, 9–32.

Milner, R., 2015a. Słuchowe potencjały korowe. Część I. Klasyfikacja oraz wybrane techniczne aspekty rejestracji odpowiedzi. Nowa Audiofonologia 4, 17–27.

Milner, R., 2015b. Słuchowe potencjały korowe. Część II. Teoretyczne podstawy generacji oraz charakterystyka wybranych komponentów. Nowa Audiofonologia 4, 28–42.

Milner, R., Lewandowska, M., Ganc, M., Cieśla, K., Niedziałek, I., Skarżyński, H., 2015. Slow Cortical Potential Neurofeedback in Chronic Tinnitus Therapy: A Case Report. Appl Psychophysiol Biofeedback. https://doi.org/10.1007/s10484-015-9318-5

Milner, R., Lewandowska, M., Ganc, M., Włodarczyk, E., Grudzień, D., Skarżyński, H., 2018. Abnormal Resting-State Quantitative Electroencephalogram in Children With Central Auditory Processing Disorder: A Pilot Study. Front Neurosci 12. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00292

Moazami-Goudarzi, M., Michels, L., Weisz, N., Jeanmonod, D., 2010. Temporo-insular enhancement of EEG low and high frequencies in patients with chronic tinnitus. QEEG study of chronic tinnitus patients. BMC neuroscience 11, 40.

Møller, A., 2011. Pathophysiology of tinnitus, in: Møller, A., Langguth, B., De Ridder, D., Kleinjung, T. (Eds.), Textbook of Tinnitus. Springer, New York, pp. 77–93.

Møller, A.R., Langguth, B., Ridder, D., Kleinjung, T. (Eds.), 2011. Textbook of Tinnitus. Springer New York, New York, NY.

Moore, D.R., 2012. Listening difficulties in children: Bottom-up and top-down contributions. Journal of Communication Disorders 45, 411–418. https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2012.06.006

Moore, D.R., Hunter, L.L., 2013. Auditory processing disorder (APD) in children: A marker of neurodevelopmental syndrome. Hearing, Balance and Communication 11, 160–167.

Mulert, C., Jäger, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Möller, H.-J., Juckel, G., Hegerl, U., 2004. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. Neuroimage 22, 83–94. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.051

Mulert, C., Seifert, C., Leicht, G., Kirsch, V., Ertl, M., Karch, S., Moosmann, M., Lutz, J., Möller, H.-J., Hegerl, U., 2008. Single-trial coupling of EEG and fMRI reveals the involvement of early anterior cingulate cortex activation in effortful decision making. Neuroimage 42, 158–168.

Musiek, F.., Gollegly, K., Lamb, L., Lamb, P., 1990. Selected issues in screening for central auditory processing dysfunction. Seminars in Hearing 372–384.

Näätänen, R., Picton, T., 1987. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. Psychophysiology 24, 375–425.

Niazy, R.K., Beckmann, C.F., Iannetti, G.D., Brady, J.M., Smith, S.M., 2005. Removal of FMRI environment artifacts from EEG data using optimal basis sets. NeuroImage 28, 720–737. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.067

Noreña, A.J., 2015. Revisiting the cochlear and central mechanisms of tinnitus and therapeutic approaches. Audiol. Neurootol. 20 Suppl 1, 53–59. https://doi.org/10.1159/000380749

Novitski, N., Anourova, I., Martinkauppi, S., Aronen, H.J., Näätänen, R., Carlson, S., 2003. Effects of noise from functional magnetic resonance imaging on auditory event-related potentials in working memory task. Neuroimage 20, 1320–1328. https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00390-2

Ogawa, S., Lee, T.-M., Nayak, A.S., Glynn, P., 1990. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. Magnetic resonance in medicine 14, 68–78.

Phillips, D., 2013. An Introduction to Central Auditory Neuroscience, in: Musiek, F.., Chermak, G.D. (Eds.), Handbook of Central Auditory Processing Disorder, Volume I: Auditory Neuroscience and Diagnosis. Plural Publishing Inc, San Diego, pp. 113–148.

Pizzagalli, D.A., 2007. Electroencephalography and high-density electrophysiological source localization. Handbook of psychophysiology 3, 56–84.

Polich, J., 2007. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. Clinical neurophysiology 118, 2128–2148.

Polich, J., Ehlers, C.L., Otis, S., Mandell, A.J., Bloom, F.E., 1986. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. Electroencephalography and clinical neurophysiology 63, 138–144.

Posner, M.I., Petersen, S.E., 1990. The attention system of the human brain. Annual review of neuroscience 13, 25–42.

Puel, J.L., Bonfils, P., Pujol, R., 1988. Selective attention modifies the active micromechanical properties of the cochlea. Brain Res. 447, 380–383.

Rufener, K.S., Geyer, U., Janitzky, K., Heinze, H.-J., Zaehle, T., 2018. Modulating auditory selective attention by non-invasive brain stimulation: Differential effects of transcutaneous vagal nerve stimulation and transcranial random noise stimulation. Eur. J. Neurosci. 48, 2301–2309. https://doi.org/10.1111/ejn.14128

Rusiniak, M., Lewandowska, M., Wolak, T., Pluta, A., Milner, R., Ganc, M., Włodarczyk, A., Senderski, A., Sliwa, L., Skarżyński, H., 2013. A modified oddball paradigm for investigation of neural correlates of attention: a simultaneous ERP-fMRI study. MAGMA. https://doi.org/10.1007/s10334-013-0374-7

Saito, D.N., Yoshimura, K., Kochiyama, T., Okada, T., Honda, M., Sadato, N., 2005. Cross-modal Binding and Activated Attentional Networks during Audio-visual Speech Integration: a Functional MRI Study. Cereb. Cortex 15, 1750–1760. https://doi.org/10.1093/cercor/bhi052

Santucci, G., 2003. Lecture presented at Washington University.

Skarżynski, P.H., Wlodarczyk, A.W., Kochanek, K., Piłka, A., Jedrzejczak, W., Olszewski, L., Bruski, L., Niedzielski, A., Skarżynski, H., 2015. Central auditory processing disorder (CAPD) tests in a school-age hearing screening programme – analysis of 76,429 children. Annals of Agricultural and Environmental Medicine 22, 90–95. https://doi.org/10.5604/12321966.1141375

Skoczylas, A., Lewandowska, M., Pluta, A., Kurkowski, Z., Skarzyński, H., 2012. Ośrodkowe zaburzenia słuchu – wskazówki diagnostyczne i propozycje terapii. Nowa Audiofonologia 1, 11–18.

Smith, S.B., Cone-Wesson, B.K., 2015. The medial olivocochlear reflex in children during active listening. International journal of audiology 54, 518–523. https://doi.org/10.3109/14992027.2015.1008105

Srinivasan, S., Keil, A., Stratis, K., Osborne, A.F., Cerwonka, C., Wong, J., Rieger, B.L., Polcz, V., Smith, D.W., 2014. Interaural attention modulates outer hair cell function. Eur. J. Neurosci. 40, 3785–3792. https://doi.org/10.1111/ejn.12746

Strehl, U., 2009. Slow cortical potentials neurofeedback. Journal of Neurotherapy 13, 117–126.

Thatcher, R.W., 2011. Neuropsychiatry and quantitative EEG in the 21st Century. Neuropsychiatry 1, 495–514.

Thompson, M., Thompson, L., 2012. Neurofeedback: wprowadzenie do podstawowych koncepcji psychofizjologii stosowanej. Biomed Neurotechnologie, Wrocław.

Vanneste, S., Plazier, M., der Loo, E. van, de Heyning, P.V., Congedo, M., De Ridder, D., 2010. The neural correlates of tinnitus-related distress. NeuroImage 52, 470–480. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.029

Veuillet, E., Collet, L., Duclaux, R., 1991. Effect of contralateral acoustic stimulation on active cochlear micromechanical properties in human subjects: dependence on stimulus variables. J. Neurophysiol. 65, 724–735. https://doi.org/10.1152/jn.1991.65.3.724

Wager, T., Hernandez, L., Jonides, J., Lindquist, M., 2007. Elements of Functional Neuroimaging, in: Cacioppo, J.T., Tassinary, L., Berntson, G. (Eds.), Handdbook of Psychophysiology. Cambridge University Press, New York, pp. 19–55.

Wittekindt, A., Kaiser, J., Abel, C., 2014. Attentional modulation of the inner ear: a combined otoacoustic emission and EEG study. J. Neurosci. 34, 9995–10002. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4861-13.2014

Young, J.J., Shapiro, M.L., 2011. The orbitofrontal cortex and response selection. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1239, 25–32. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06279.x

Rafał Milner