

Zastosowanie rezonansu czynnościowego w otoneurologii

Application of magnetic resonance in neurootology

GRAŻYNA TACIKOWSKA

Światowe Centrum Słuchu Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu, Warszawa/Kajetany

Zastosowanie czynnościowego rezonansu magnetycznego pozwoliło, dzięki swojej bardzo wysokiej rozdzielczości przestrzennej, nie tylko na określenie reprezentacji korowej i podkorowej układu przedsionkowego, ale także jej połączeń i interakcji z innymi układami sensorycznymi. Autor przedstawia, w oparciu o analizę piśmiennictwa światowego, aktualny stan wiedzy na temat organizacji struktur centralnych zaangażowanych w percepcję równowagi, korelacji czynności percepcyjnej i motorycznej u osób zdrowych oraz zmian tychże spowodowanych jednostronnym uszkodzeniem obwodowego i centralnego układu przedsionkowego.

Dotychczasowe badania pozwoliły na ustalenie następujących faktów: a) u pacjentów z zapaleniem neuronu przedsionkowego ośrodkowy układ przedsionkowy wykazuje spontaniczny wzrokowo-przedstawkowy model aktywacji-dezaktywacji, podobny do tego u osób zdrowych podczas jednostronnej stymulacji przedsionkowej. W ostrej fazie choroby rośnie aktywność okolic reprezentacji przedsionkowej korowej i podkorowej, natomiast obszarów kory wzrokowej i somatosensorycznej znacząco maleje; b) u osób z obustronnym uszkodzeniem obwodowego narządu przedsionkowego analiza modelu aktywacji-dezaktywacji podczas stymulacji kalorycznej wykazuje zarówno spadek aktywacji jak i dezaktywacji; c) u pacjentów z uszkodzeniem jąder przedsionkowych (w przebiegu zespołu Wallenberga) podczas stymulacji kalorycznej ucha po stronie uszkodzenia obserwuje się brak aktywacji lub jej istotną redukcję w półkuli przeciwnej oraz prawidłowy model aktywacji w półkuli tożsamernej; d) u pacjentów z klinicznym zespołem oczopląsu pionowego do dołu aktywność w obszarze migdałków mózdzku oraz płata łączkowego i kłaczk dodatkowego jest istotnie obustronnie zmniejszona.

Słowa kluczowe: *czynnościowy rezonans magnetyczny, układ przedsionkowy, choroby układu przedsionkowego*

The use of functional magnetic resonance imaging (fMRI) has allowed, due to its very high spatial resolution, not only to determine the cortical and subcortical representation of the vestibular system, but also its connections and interactions with other sensory systems. The author presents, based on the analysis of world literature, current knowledge about the organization of the central structures involved in the perception of balance, the correlation of perceptual and motor tasks in healthy subjects and the changes caused by damage of the peripheral and central vestibular system.

Previous studies have estimated the following facts: a) in patients with acute unilateral vestibular lesion vestibular cortex shows spontaneous visual-vestibular activation-deactivation model similar to that in healthy subjects during unilateral vestibular stimulation. In the acute stage of the disease, the activity in the multisensory vestibular cortical and subcortical areas increases, but simultaneously it significantly decreases in the visual and somatosensory cortex areas; b) in patients with bilateral vestibular failure the activation-deactivation pattern shows a decrease both of activations and deactivations; c) patients with defective vestibular nuclei (in Wallenberg's syndrome) fMRI shows no activation or significantly reduced activation in the contralateral hemisphere during caloric irrigation of the ear ipsilateral to the defective side, but the activation pattern in the ipsilateral hemisphere appears "normal"; d) in patients with a clinical downbeat nystagmus syndrome the activity is reduced in the region of the cerebellar tonsil and flocculus/paraflocculus bilaterally.

Keywords: *functional magnetic resonance, vestibular system, vestibular disorders*

Wstęp

Wynalezienie i zastosowanie współczesnych metod badania mózgu stworzyło szansę bezpośredniej obserwacji jego pracy w realnym czasie podczas wykonywania określonych zadań. Są to metody elektrofizjologiczne np. elektroencefalografia oraz metody obrazowe. Jedną z powszechniej stosowanych (obok pozytonowej tomografii emisyjnej) metod obrazowania aktywności mózgu jest funkcjonalny rezonans magnetyczny (ang. *functional magnetic rezonans*, fMRI). Od początku lat dziewięćdziesiątych fMRI stał się dominującą metodą obrazowania mózgu ze względu na niską inwazyjność, brak promieniowania jonizującego i stosunkowo szeroki dostęp.

Źródłem sygnału w fMRI jest zachowanie się w polu magnetycznym hemoglobiny związanej i nie związanej z tlenem. Obszary mózgu zaangażowane w określony typ zadania potrzebują więcej tlenu – napływa do nich więcej krwi natlenionej. Oksyhemoglobina posiada inne własności magnetyczne niż jej forma nie związana z tlenem – deoksyhemoglobina. Ta druga jest silnym paramagnetykiem i szybko ulega relaksacji w obrazach T2 zależnych, podczas gdy oksyhemoglobina jest diamagnetykiem, dzięki czemu staje się źródłem silnego sygnału w obrazach T2 [1].

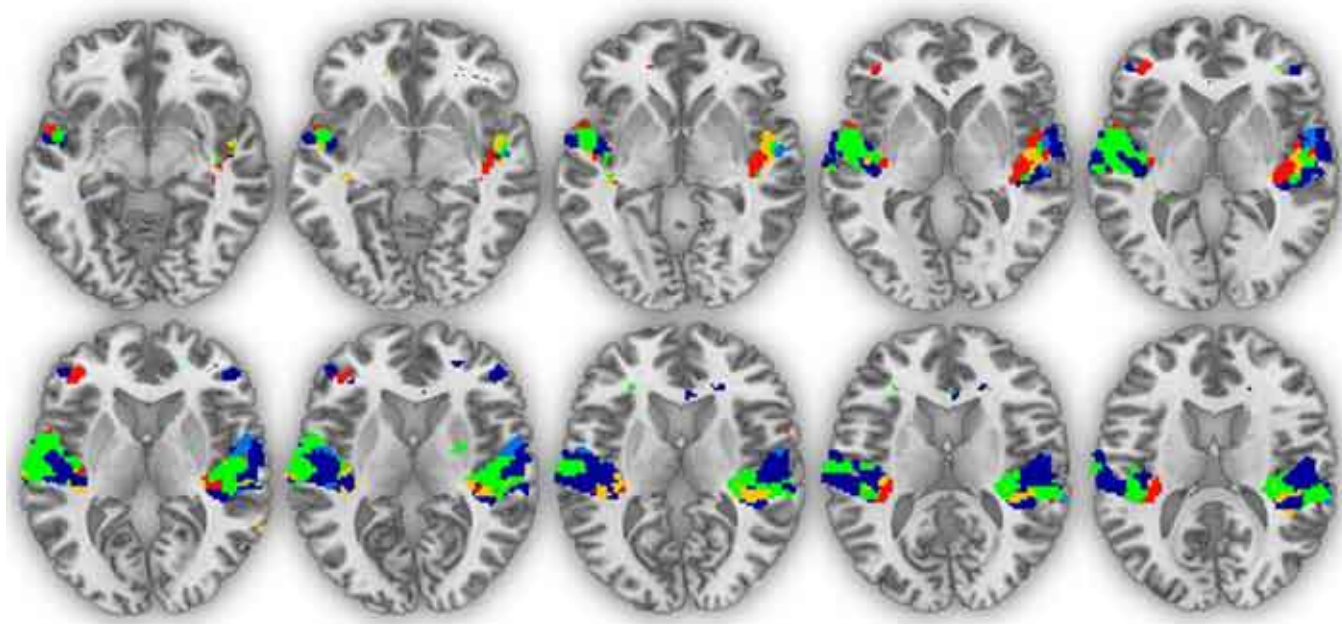
W literaturze przedmiotu zależność intensywności sygnału MRI od poziomu natlenienia krwi określa się terminem BOLD (ang. *blood oxygen level dependent*). Planując eksperyment z użyciem BOLD

należy mieć na uwadze, że sygnał BOLD pojawia się po około 2 sekundach od zadziałania bodźca, a jego maksimum przypada na 6 sekundę, natomiast reakcje układu nerwowego, w zależności od bodźca, oscylują wokół kilkuset milisekund [1,2].

Optymalny pomiar efektu BOLD uzyskiwany jest za pomocą skanerów MRI indukujących pole magnetyczne 3 tesle (3T). Stosowanie skanerów o mniejszej sile, np. 1,5T, wymaga powtarzania badań, ażeby zróżnicować sygnał odpowiedzi od szumu, co często jest trudne lub niemożliwe.

Analizę danych z fMRI przeprowadza się przy użyciu specjalistycznego oprogramowania SPM (ang. *Statistical Parametric Mapping*), gdzie program przeprowadza złożone wyliczenia w celu sprawdzenia czy otrzymana aktywacja jest istotna statystycznie i tworzy jej kolorowe mapy [2].

Podstawowymi metodami bodźcowania układu przedsionkowego podczas badań fMRI jest stymulacja galwaniczna i kaloryczna. Stymulacja galwaniczna wymaga oprócz odpowiedniego oprzyrządowania dodatkowego ekranowanego pomieszczenia oraz możliwości zasilania na baterie. Uważa się, że podczas stymulacji galwanicznej dochodzi do pobudzenia tak kanałów półkolistych jak i narządu otolitowego jednocześnie oraz, prawdopodobnie zależnie od natężenia prądu, pobudzenia innych układów sensorycznych (czuciowego, słuchowego) [3]. Niewątpliwie zaletą stymulacji galwanicznej jest szybki czas narastania odpowiedzi i opadania od momentu zadziałania bodźca, co pozwala precyzyj-



Ryc. 1. Przykład badania fMRI. Mapy tonotopowe pierwotnej kory słuchowej (źródło: badania własne Naukowego Centrum Obrazowania Biomedycznego Światowego Centrum Słuchu Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu)

nie zsynchronizować okresy stymulacji z sekwencją skanowania w fMRI.

Istnieją badania, w których zachodzi potrzeba zastosowania stymulacji kalorycznej. Jej podstawową wadą są artefakty związane z paramagnetycznymi własnościami wody. Niektórzy badacze omijają ten problem stosując do stymulacji gaz, np. azot [4]. Drugą podstawową wadą stymulacji kalorycznej, to wolny czas wywołanej reakcji (maksimum przypada na 60-80 sekundę od początku stymulacji), co uniemożliwia korelację ze skanowaniem oraz szybkie zmiany okresu bodźcowania i przerw.

Dotychczasowe eksperymenty z zastosowaniem fMRI pozwoliły odpowiedzieć na następujące pytania: Jakie obszary mózgu zaangażowane są w transformację efektu stymulacji przedsionka w odczucie rotacji i inne wrażenia percepcyjne? Czy prócz obszarów wzrostu aktywności występują jednocześnie obszary redukcji aktywności? Jakie obszary mózgu zaangażowane są we wzrokowe hamowanie odpowiedzi przedsionkowej? Jakie zmiany aktywności mózgu występują w chorobach układu przedsionkowego?

Obszary mózgu aktywowane podczas przedsionkowej stymulacji galwanicznej i kalorycznej u osób zdrowych

Badania obrazowe u ludzi potwierdziły istnienie kilku odrębnych i odmiennych funkcjonalnie rejonów kory mózgu analogicznych do zidentyfikowanych wcześniej w badaniach elektrofizjologicznych u zwierząt [3,5]. Złożoną sieć obszarów wyznaczono głównie w korze skroniowo-wyspowej oraz skroniowo-ciemieniowej obu półkul [4,5]. Aktywność u ludzi zidentyfikowano w okołoośrodkowym i grzbietowo-bocznym wzgórzu, korowych ośrodkach okulomotorycznych, w tym czołowym polu ocznym (zakręt przedśrodkowy i czołowy dolny) oraz w korze przedczołowej (zakręt czołowy środkowy), w zakręcie skroniowym górnym i środkowym, dolnym płaciku ciemieniowym, głęboko w bruździe śródciemieniowej, przedniej części obręczy, przedklinku i hipokampie oraz w obu półkulach mózdku. Niezwykle istotnym rejonem wielosensorycznej kory przedsionkowej zidentyfikowanym u ludzi jest wyspa i okolica zawyspowa (pierwszy i drugi zakręt długi) [5].

Aktywność wymienionej sieci korowej podczas stymulacji przedsionkowej nie była symetryczna w obu półkulach. W badaniach z udziałem prawo i leworęcznych osób [6] zaobserwowano, że rozkład aktywności w obu półkulach zależał od trzech czyn-

ników: ręczności (pravo- i leworęczny), stymulowanej strony, oraz kierunku indukowanego oczopląsu. Aktywność była większa w półkuli niedominującej, tj. u osób praworęcznych w prawej, u leworęcznych w lewej, w półkuli tożsamernej ze stymulowaną stroną oraz w półkuli zgodnej z kierunkiem fazy wolnej oczopląsu indukowanego.

Podczas stymulacji przedsionkowej obok obszarów wzmożonej aktywności obserwowano jednocześnie rejonu kory mózgowej, w obrębie których aktywność była mniejsza niż w warunkach spoczynku, tzw. obszary dezaktywacji. Ulokowane one były przede wszystkim w rejonach kory wzrokowej (zakręt potyliczny dolny i wrzecionowaty) i somatosensorycznej (zakręt zaśrodkowy) [5]. Analogicznie w pracach z zastosowaniem pozytronowej tomografii emisyjnej i fMRI podczas stymulacji okolic wzrokowych potylicznych i skroniowych obserwowano jednoczesne hamowanie w obszarze multisensorycznej kory przedsionkowej [7]. Wnioskowano, że istnieje wzajemne hamowanie dwóch układów sensorycznych: wzrokowego i przedsionkowego. Dowodzi to mechanizmu przesunięcia dominacji jednego układu sensorycznego na drugi w sytuacji konfliktu sensorycznego. Takie interakcje obserwowano w innych układach sensorycznych np. bólowym i somatosensorycznym, bólowym i przedsionkowym, dotykowym i wzrokowym, jak też wzrokowym i słuchowym [5].

Zmiany aktywności mózgowej u pacjentów z jednostronnym uszkodzeniem obwodowego narządu przedsionkowego

Badania w ostrej fazie uszkodzenia narządu przedsionkowego wykazały, że centralny układ przedsionkowy wykazuje podobne zmiany aktywności, jakie obserwowano u osób zdrowych podczas jednostronnej stymulacji [8]. Bense i wsp. [9] badając praworęcznych pacjentów z zapaleniem neuronu przedsionkowego po stronie prawej w ostrej fazie oraz trzy miesiące od początku choroby, kiedy objawy kliniczne ustąpiły, wykazali wzrost aktywności w rejonie wyspy, w tylnobocznym wzgórzu, przedniej części obręczy i hipokampie. Inaczej jest u osób zdrowych, u których wzrost aktywności dotyczył obustronnie kory przedsionkowej i był większy w półkuli niedominującej, wzrost aktywności upacjentów występował jednostronnie i po stronie przeciwnej do uszkodzenia. Jednocześnie obserwowano spadek aktywności w korze wzrokowej i somatosensorycznej obustronnie, jak też w części kory słuchowej (zakręt skroniowy poprzeczny).

Zmiany aktywności mózgowej u pacjentów z obustronnym uszkodzeniem obwodowego narządu przedsionkowego

Stymulacja kaloryczna u praworęcznych pacjentów z całkowitym i częściowym obustronnym uszkodzeniem narządu przedsionkowego [9] wykazała ogólnie spadek aktywacji w typowych rejonach kory przedsionkowej jak też brak dezaktywacji w korze wzrokowej. Obserwowano tylko aktywność małego obszaru w okolicy skroniowo-wyspowej kory po stronie przeciwnej do stymulowanej i brak aktywności po stronie stymulowanej a więc dominacja aktywności występowała przeciwnie niż u osób zdrowych. Wykazano brak jednoczesnego, ogólnego pobudzenia w obszarach niewestybularnych tj. słuchowych i somatosensorycznych. Zdaniem badaczy brak obustronnej dezaktywacji w obszarze kory wzrokowej wskazuje, że uwarunkowana jest ona „normalną” aktywnością kory przedsionkowej, a u pacjentów z obustronnym uszkodzeniem obwodowego narządu przedsionkowego prawdopodobnie dochodzi do „przesunięcia” wagi sensorycznej w kierunku układu wzrokowego. Nie obserwowano natomiast wzrostu aktywności układu somatosensorycznego lub słuchowego. W badaniach nad efektem stymulacji optokinetycznej u praworęcznych pacjentów z obustronnym uszkodzeniem narządu przedsionkowego [10] wykazano wzrost aktywności w środkowym i dolnym zakręcie potylicznym, w kliniku i przedkliniku oraz w środkowym i dolnym zakręcie skroniowym, polu ocznym czołowym prawej półkuli i prawym płaciku skroniowym górnym. Dezaktywacja z kolei obserwowana była w tylnej dolnej korze przedsionkowej po stronie prawej.

Zmiany aktywności mózgowej u pacjentów z ostrym zespołem Wallenberga (udar grzbietowo-bocznej części rdzenia przedłużonego obejmujący jądra przedsionkowe)

Stymulacja kaloryczna u pacjentów z zespołem Wallenberga wywoływała asymetryczną aktywację kory mózgowej podobną do tej opisywanej u pacjentów z zapaleniem neuronu przedsionkowego. Stymulacja kaloryczna ucha przeciwnego do strony uszkodzenia (np. ucha prawego u pacjentów z lewostronnym uszkodzeniem jąder przedsionkowych) wywoływała aktywność kory mózgowej taką jak u osób zdrowych. Podczas stymulacji kalorycznej ucha ipsilateralnego do uszkodzenia obserwowano brak aktywacji lub jej redukcję w półkuli przeciwnej do strony uszkodzenia, podczas, gdy wzór aktywacji w półkuli tożsownej pozostawał niezmienny [11]. Wyniki te potwierdziły istnienie obustronnych

wstępujących dróg przedsionkowych wiodących z jąder przedsionkowych do kory przedsionkowej i były zgodne z założeniem, że tylko włókna skrzyżowane z jądra przedsionkowego przyśrodkowego do przeciwnego pęczka podłużnego przyśrodkowego są uszkodzone, podczas gdy ipsilateralne szlaki przedsionkowo-wzgorzowo-korowe wiodące przez górne jądro przedsionkowe są zachowane.

Zmiany aktywności mózgowej u pacjentów z zespołem oczopłasu pionowego do dołu (uszkodzenie kłaczka i kłaczka dodatkowego mózdzku)

Zespół oczopłasu pionowego do dołu często związany jest z uszkodzeniem części vestibulo-rebellum: kłaczka i kłaczka dodatkowego. Badania dowiodły, że kłaczek mózdzku odgrywa kluczową rolę w adaptacji odruchu przedsionkowo-ocznego i zdrowieniu po jednostronnym uszkodzeniu narządu przedsionkowego [12]. Charakteryzuje się oczopłosem samoistnym obserwowanym w warunkach fiksacji, bijącym do dołu w pozycji oczu spoczynkowej i nasilającym się spojrzeniem do boku oraz w testach położeniowych. Towarzyszy mu ataksja mózdzkowa z tendencją do padania do tyłu i odchylenie w *past pointing* do góry jak też zaburzenia wodzenia w pionie z przewagą deficytu w kierunku do dołu. Zespół oczopłasu do dołu występuje w anomaliach złącza czaszkowo-szyjnego, degeneracjach mózdzkowych, po lekach lub jest wrodzony.

Badania z zastosowaniem fMRI wykazały, że u pacjentów z zespołem oczopłasu bijącego do dołu sygnał BOLD w obrębie kłaczka obu stron był istotnie mniejszy niż w grupie kontrolnej [13]. U tych pacjentów obserwowano jednocześnie uszkodzenie funkcji wodzenia w kierunku do dołu. W badaniach doświadczalnych nie znaleziono różnicy w aktywności flocculus podczas śledzenia do góry w grupie normy i patologii. Autorzy wiążą wyniki fMRI z badaniami neurofizjologicznymi i dowodzą, że u podłoża leży uszkodzenie funkcji komórek Purkiniego w obrębie flocculus, które odpowiedzialne są przede wszystkim za śledzenie do dołu (90% populacji tych komórek) a tylko częściowo do góry (10% populacji komórek).

Hűfner i wsp. [14] wykazali, że oprócz kłaczka/kłaczka dodatkowego redukcja aktywności u pacjentów z oczopłosem pionowym do dołu dotyczyła rejonu, gdzie most łączy się z rdzeniem przedłużonym (jądra przedsionkowe i okołoosrodkowy twór siatkowaty).

Podsumowując, należy podkreślić, że identyfikacja „nakładających się” obszarów kory wzrokowej,

somatosensorycznej i przedsionkowej oraz wzajemna interakcja układów sensorycznych w uszkodzeniach obwodowych i centralnych potwierdza polisensoryczny charakter orientacji przestrzennej, równowagi i poczucia percepcji ruchu co koreluje z objawami klinicznymi.

Aktualnie prowadzone i przyszłe badania z zastosowaniem fMRI w otoneurologii będą koncentrowały się na określeniu reprezentacji korowej i zmian w uszkodzeniach narządu otolitowego poprzez

możliwość zastosowania stymulacji akustycznej i rejestracji miogennych przedsionkowych potencjałów wywołanych. Drugi kierunek badań natomiast będzie skupiał się na odległej ocenie przebudowy ośrodków korowych w obustronnym uszkodzeniu narządu przedsionkowego oraz interakcji układu wzrokowego i somatosensorycznego a także powiązaniu stymulacji wzrokowej i motorycznej układu przedsionkowego.

Piśmiennictwo

1. Gut M, Marchewka A. Funkcjonalny rezonans magnetyczny – nieinwazyjna metoda obrazowania aktywności ludzkiego mózgu. Konferencja „Nowe metody w neurobiologii” 15 grudnia 2004: 35-40.
2. Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci* 2002; 25(12): 621-25.
3. Lobel E, Kleine J, Le Bihan D, Leroy-Willig A, Berthoz A. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation. *J Neurophysiol* 1998; 80(5): 2699-709.
4. Fasold O, von Breven M, Kuhberg M, Ploner CJ, Villringer A, Lempert T i wsp. Human vestibular cortex as indentified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2002; 17(3): 1384-93.
5. Bense S, Stephan T, Yousry T, Brandt T, Dieterich M. Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J Neurophysiol* 2001; 85(2): 886-99.
6. Dieterich M, Bense S, Lutz S, Drzezga A, Stephan T, Bartenstein P i wsp. Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb Cortex* 2003; 13(9): 994-1007.
7. Dieterich M, Bense S, Stephan T, Yousry TA, Brandt T. fMRI signal increase and decreases in cortical areas during small-field optokinetic stimulation and central fixation. *Exp Brain Res* 2003; 148: 117-27.
8. Helmchen C, Ye Z, Sprenger A, Münte TF. Changes in resting-state fMRI in vestibular neuritis. *Brain Struct Funct* 2013 July 24 (publikacja online).
9. Dieterich M, Brandt T. Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain* 2008; 131(Pt 10): 2538-52.
10. Dieterich M, Bauermann T, Best C, Stoeter P, Schlindwein P. Evidence for cortical visual substitution of chronic bilateral vestibular failure (an fMRI study). *Brain* 2007; 130(Pt8): 2108-16.
11. Dieterich M, Bense S, Stephan T, Brandt T, Schwaiger M, Bartenstein P. Medial vestibular nucleus lesions in Wallenberg’s syndrome cause decreased activity of the contralateral vestibular cortex. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1039: 368-83.
12. Leigh R, Zee D. The neurology of eye movements. Oxford University Press, New York, Oxford 2006.
13. Kalla R, Deutschländer A, Hüfner K, Stephan T, Jahn K, Glasauer S i wsp. Detection of floccular hypometabolism in downbeat nystagmus by fMRI. *Neurology* 2006; 66(2): 281-3.
14. Hüfner K, Stephan T, Kalla R, Deutschländer A, Wagner J, Holtmannspötter M i wsp. Structural and functional MRIs disclose cerebellar pathologies in “idiopathic” downbeat nystagmus. *Neurology* 2007; 69(11): 1128-35.