

НЕЙРОНАУКИ В ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ

Пирамидальные нейроны (главные возбуждающие мозговые клетки) в гиппокампе, характерной формы и с длинными разветвленными отростками (дендритами) окрашены в свой уникальный цвет.

Credit: Livet, Weissman, Sanes, and Lichtman, Harvard University

В последнее время мы наблюдаем настоящий бум нейронаук: ежегодно в мире публикуется свыше 200 тыс. работ, посвященных изучению структуры и функций мозга, психологии и когнитивным функциям, а общее число таких публикаций исчисляется миллионами. Причина подобного интереса не только в том, что благодаря современным методам нейрофизиологических исследований, от томографических до молекулярно-генетических, мы все больше узнаем о тонких механизмах, обеспечивающих работу различных участков мозга и отдельных нейронов. И даже не в том, что несмотря на огромный объем накопленных знаний мы все еще далеки от полного понимания природы ментальных явлений и их влияния на наши поступки.

Одна из главных причин столь же прозаична, как важна: в современном обществе встречаемость психических заболеваний, личностных искажений и акцентуаций объективно растет, причем лидирующими становятся депрессии и тревожные расстройства. Так, по прогнозу ВОЗ, уже к 2020 г. на первое место среди неинфекционных заболеваний может выйти именно депрессия, которая сама по себе может послужить пусковым механизмом тяжелейших заболеваний, включая онкологические

М. Е. МЕЛЬНИКОВ, Д. Д. БЕЗМАТЕРНЫХ,
Л. И. КОЗЛОВА, К. Г. МАЖИРИНА, Е. Д. ПЕТРОВСКИЙ,
М. А. ПОКРОВСКИЙ, А. А. САВЕЛОВ, М. Б. ШТАРК

НЕЙРОТЕРАПИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Нейротерапия – это относительно новое направление в клинической неврологии и психотерапии, суть которого состоит в формировании у человека навыков волевого когнитивного (произвольного) управления физиологическими функциями, которые обычно неподконтрольны сознанию. «Чудо» становится возможным благодаря использованию компьютерной приспособительной обратной связи и современным технологиям исследования мозговой активности, позволяющим человеку обучиться управлять характеристиками конкретных и точно локализованных мозговых образований (извилины или ядра). Такое интерактивное воздействие (стимуляция) может использоваться в лечении широкого спектра психоневрологических заболеваний, от депрессий до болезни Паркинсона, но в первую очередь – в реабилитации пациентов после инсульта и создания интерфейса «мозг-компьютер», благодаря которому даже полностью парализованный человек приобретает возможность движения и коммуникации



На фото слева направо: к. ф.-м. н., старший научный сотрудник Международного томографического центра СО РАН (МТЦ СО РАН) А. А. САВЕЛОВ, к. б. н., старший научный сотрудник НИИ молекулярной биологии и биофизики (НИИМББ) М. Е. МЕЛЬНИКОВ; научный сотрудник МТЦ СО РАН и аспирант Института цитологии и генетики СО РАН Е. Д. ПЕТРОВСКИЙ; научный сотрудник НИИМББ Л. И. КОЗЛОВА; магистрант Новосибирского государственного университета Д. Д. БЕЗМАТЕРНЫХ; академик РАН, д. б. н., заведующий отделом биофизики и биоинженерии НИИМББ М. Б. ШТАРК; инженер НПФ «Компьютерные системы биоуправления» М. А. ПОКРОВСКИЙ

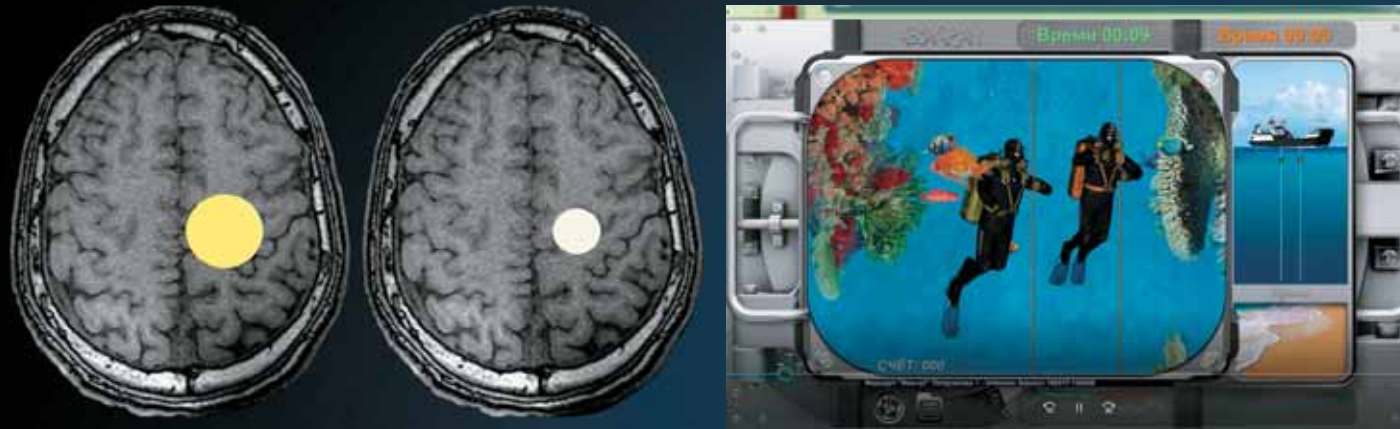
Ключевые слова: головной мозг, нейрососудистое сцепление, биоуправление, функциональная МРТ, интерактивная стимуляция мозга, интерфейс мозг-компьютер, инсульт.
Key words: brain, neurovascular coupling, biofeedback, fMRI, interactive brain stimulation, brain-computer interface, stroke

Главная идея технологии биоуправления состоит в том, что если известен участок мозга, связанный с нарушением определенной функции, то человека можно обучить управлять его активностью. Другими словами, это означает, что благодаря тренингу произвольные биологические процессы в нашем мозге могут в определенной степени стать подконтрольными сознанию.

Суть этой сложной и активно развивающейся технологии следующая: в ходе сеанса обучения пациентам практически в реальном времени предоставляется информация об изменении у них того или иного биологического параметра. Это может быть, к примеру, график температуры, который показывает информацию, зарегистрированную закрепленным на пальце термистором. Отслеживая на мониторе значение целевого параметра, т.е. характеристики, подлежащей волевому

изменению в нужную для пациента и врача сторону, человек методом проб и ошибок находит стратегию, позволяющую решить эту задачу. Например, он может представить, как тепло согревает его руку. Частота сердечных сокращений будет связана с ощущением спокойствия или тревоги, мощность ритмов электроэнцефалограммы – с эмоциональным состоянием или уровнем бодрствования и т.д.

Длительное наблюдение за сигналом позволяет испытуемым выделить (обучиться управлять) связанные с его изменениями когнитивные и эмоциональные *паттерны* («образцы»), что позволяет установить контроль над целевым процессом. После длительной тренировки у человека формируется способность использовать подобную стратегию в обычной жизни по окончании курса биоуправления.



В экспериментах с интерактивной стимуляцией головного мозга могут использоваться разные варианты обратной связи. Слева – пример сравнительно простой: когда испытуемый справляется с поставленной задачей, желтый круг на фоне среза головного мозга становится более ярким и увеличивается в размерах, в случае неудачи – бледнеет и уменьшается. Справа – достаточно сложное представление обратной связи в виде компьютерной игры, в которой два водолаза соревнуются в скорости достижения дна, где находится «сокровища»

Сложность изображения, информирующего пациента об изменении параметра сигнала, может варьировать от простого графика и карт активности головного мозга до соревновательных игровых сюжетов и феномена виртуальной реальности. Изображение как таковое не важно, а вот звуковые или тактильные «подсказки» могут быть эффективны; некоторых испытуемых удается стимулировать к овладению навыком биоуправления с помощью небольшого денежного вознаграждения. Важно, что участникам эксперимента не требуется информация об изменении сигнала целевой области мозга, что говорит о возможности обучения на интуитивном, неосознанном уровне.

Механизм, благодаря которому подобная саморегуляция возможна, называется *нейропластичностью* и заключается в том, что головной мозг реагирует на появление новой задачи установлением дополнительных связей между нейронами, вовлеченными в ее выполнение. Это приводит к формированию функциональной системы, нацеленной на истолкование «метафоры» физиологического параметра и «включение» осознанных или неосознанных стратегий для

Биоуправление сегодня используется как в лечебно-реабилитационном процессе (при различных видах хронических болей, наркотических зависимостях, детском церебральном параличе и др.), так и для увеличения эффективности профессиональной деятельности спортсменов, музыкантов и иных специалистов, для которых важен своевременный выход на «пик формы»

его контроля. При этом речь может идти как о создании новых нейронных сетей, так и об «оживлении» существующих, но в данный момент неактивных.

Возвращаясь к многообразию сигналов, доступных волевому управлению, заметим, что поскольку давно известна функциональная специализация многих мозговых образований, большим соблазном стало так организовать нейробиоуправление, чтобы испытуемый научился контролировать активность конкретной мозговой структуры (извилины или ядра). Однако до недавнего времени единственным способом, позволявшим приблизиться к этой цели, были математические модели на основе электроэнцефалограммы (в первую очередь *LORETA*), позволявшие с той или иной точностью обнаруживать источник этой активности.

По сигналу фМРТ

В наши дни возможность прямой «коммуникации» пациента с тем или иным участком собственного мозга предоставляет *функциональная магнитнорезонансная томография* (фМРТ) – неинвазивная, безопасная и относительно быстрая (один «кадр» записи за 1–4 с) технология оценки активности головного мозга, позволяющая локализовать области повышенного потребления кислорода нейронами с точностью до нескольких миллиметров.

Напомним, что фМРТ использует различия сигнала в магнитном поле от разных форм *гемоглобина* – белка-переносчика кислорода. Сила сигнала зависит от ин-

тенсивности кровотока, который приносит к клеткам насыщенный кислородом *оксигемоглобин* и вымывает дезоксигемоглобин.

Изменения кровотока при этом воспринимаются как свидетельство работы определенного участка мозга, поскольку с активацией нейронов включается механизм *нейрососудистого сцепления*, увеличивая скорость их насыщения кислородом. В результате потребность в кислороде перекрывается с некоторым избытком, что проявляется в росте концентрации оксигемоглобина. Сосуды реагируют на изменение активности нервной ткани с небольшой задержкой: так называемый *гемодинамический ответ* обычно достигает максимума через 5–6 сек. после значимого для головного мозга события, еще через 5–6 сек. падает к нулевой отметке и ниже, практически затухая через полминуты.

На тканевом уровне нейрососудистое сцепление представлено *нейрососудистыми единицами*, каждая из которых состоит из капилляра, нейроглиальных клеток (астроцитов) и нейронов, окончания которых контактируют с астроцитами. Вся эта система регулируется посредством процессов, связанных с метаболиз-

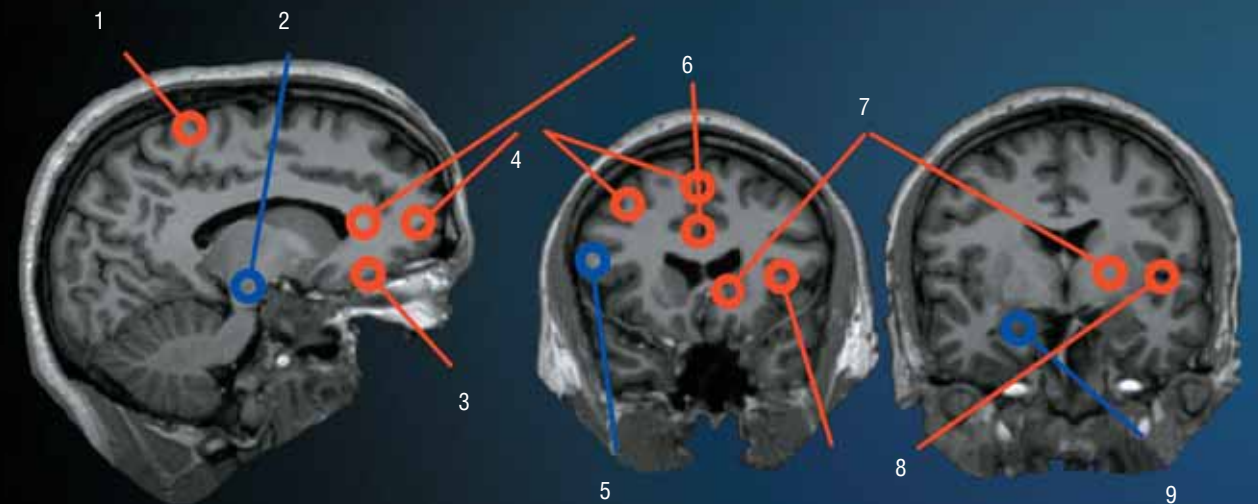
мом целого ряда соединений, управляющих сжатием или расширением сосудов. В целом же нейрососудистое сцепление – механизм хрупкий, чувствительный к разным нарушениям работы нервной системы, что следует непременно учитывать при организации нейробиоуправления.

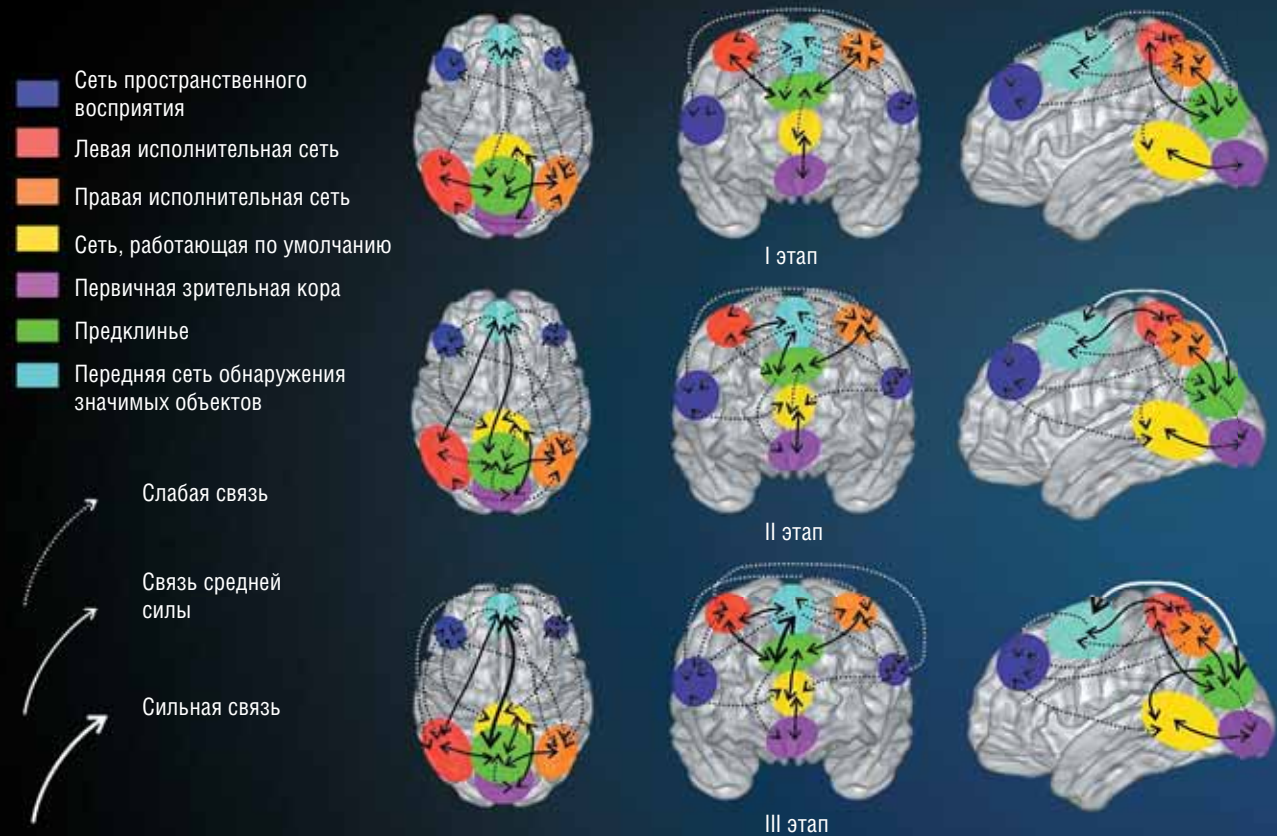
Итак, в простейшем случае биоуправление по сигналу фМРТ – это тренинг целенаправленного повышения или снижения интенсивности работы конкретной области, отмеченной в атласе головного мозга. Однако целевая зона может быть задана не только по анатомическим границам, но и функционально, – как мозговой участок, выполняющий ту или иную задачу. Например, зона распознавания лиц определяется как область, которая активируется при рассматривании человеческих физиономий, но остается неактивной, например, при взгляде на здания. Широко распространены и варианты одновременного тренинга по сигналу нескольких церебральных структур.

Очень важно, что пациенты способны обучиться управлению именно взаимодействием зон головного мозга. Например, иногда достаточно просто усилить

К сегодняшнему дню уже выделены наиболее перспективные области головного мозга для биоуправления по фМРТ в целях терапии тех или иных заболеваний и патологий. Моторные области (премоторная, сенсомоторная) мозга (1) целесообразно задействовать в случае постинсультной реабилитации; черную субстанцию (2) – при болезни Паркинсона; орбитофронтальную кору (3) – при фобиях; префронтальную кору (медиальную часть) (4) – при злоупотреблении алкоголем и никотином и при депрессиях и фобиях (латеральную часть); нижнюю лобную извилину (5) – при компульсивном переедании; переднюю поясную извилину (6) – при хроническом болевом синдроме, шизофрении и депрессии; вентральную часть стриатума (7) – при злоупотреблении алкоголем; переднюю кору островка (8) – при хроническом болевом синдроме, шизофрении, депрессиях и т. д.; левую миндалину (9) – при депрессии.

Красным цветом отмечены зоны, исследованные на больных, синим – гипотетически важные или протестированные только на здоровых людях





связь иерархически доминирующей области с подчиненной, чтобы последняя стала работать без сбоев. Также доступна обучению управлением активность крупных нейронных сетей, и смена режимов работы головного мозга, например, переход от состояния с высоким уровнем внимания к сонливому. Если пациенты могут регулировать активность головного мозга в нужном направлении, то, вероятно, способны и генерировать «на заказ» мозговые сигналы, отличающиеся настолько, чтобы они были распознаны компьютером как разные сообщения. Эти «послания» мозга компьютеру можно использовать в качестве команд для различных внешних устройств. Речь идет еще об одном интригующем приложении – так называемом *интерфейсе «мозг-компьютер» (brain-computer interface, BCI)*. С помощью такой нейрокомпьютерной системы можно управлять устройством набора текста, инвалидной коляской или экзоскелетом; так даже полностью парализованный человек вновь приобретает возможность движения и коммуникации. Результаты фМРТ могут использоваться и для создания интерфейсов по сигналу функциональной инфракрасной спектроскопии. Эта технология позволяет определять активность головного мозга по изменениям кровотока, «просвечивая» кору инфракрасными лучами. Глубинные церебральные структуры этой технологии недоступны, да и точность ниже, чем у фМРТ, однако на ее основе создаются легкие, портативные и сравнительно дешевые регистрирующие приборы, которые к тому же нечувствительны к движениям пациента, что является важным преимуществом при массовом создании устройств типа интерфейса «мозг-компьютер».

В процессе нейробиоуправления в мозге формируются новые нейронные сети с сильными и слабыми связями. При этом наибольший рост силы функциональных связей отмечен между сетью предклинья и сетью обнаружения значимых объектов. I, II, III - стартовый, промежуточный и финишный этапы эксперимента с двухнедельным интервалом между измерениями

Нейрокомпьютерный интерфейс (НКИ) – система, созданная для обмена информацией между мозгом и электронным устройством (например, компьютером, рукой-роботом, коляской, средством набора текста). В однонаправленных интерфейсах устройства либо принимают сигналы от мозга, либо посылают их. Двухнаправленные интерфейсы позволяют обмен информацией в обоих направлениях

После инсульта

На сегодня в мире было сделано несколько пилотных попыток применить технологию фМРТ-биоуправления для лечения людей, перенесших инсульт. В одном из них участвовали 2 пациента с нарушениями движения, от которых требовалось волевым усилием увеличивать активность вторичной моторной области. Работая над задачей в течение трех дней, участники эксперимента успешно ее разрешили (Sitaram *et al.*, 2012). Еще в одном исследовании 4 пациента тренировались в синхронизации работы моторной коры и таламуса (зрительного бугра). После двух относительно коротких «сеансов» трое из них овладели желаемым навыком, причем двое научились изменять активность мозга в нужном направлении при отсутствии обратной связи, т. е. надолго фиксируя приобретенный навык (Liew *et al.*, 2016).

В 2013 г. биоуправление, организованное по сигналу функциональной инфракрасной спектроскопии (технологии, о которой упоминалось выше), было проведено на 20 пациентах с частичным параличом половины тела. Все испытуемые прошли по шесть сеансов тренинга активности премоторной коры, при этом половина из них получала достоверный сигнал обратной связи, остальные – ложный. По завершении курса пациенты

из первой группы лучше контролировали работу целевого участка мозга и показали значительный прогресс в расширении объема подвижности парализованных конечностей (Mihara *et al.*, 2013).

В исследовании, где для биоуправления использовался сигнал ЭЭГ, пациентам после инсульта удалось частично ослабить работу пораженного полушария в пользу другого, «здорового», чтобы активизировать процессы компенсации для замещения функций пораженных областей мозга (Young *et al.*, 2014). Аналогичная идея лежала в основе другого исследования, в котором применялся сигнал фМРТ из важнейшей двигательной области – первичной моторной коры. Из 13 здоровых испытуемых 6 успешно справились с задачей (Chiew *et al.*, 2013).

В наших собственных работах технология интерактивной стимуляции мозга была вначале опробована на здоровых людях (16 чел), прошедших краткий сеанс регуляции активности по сигналу фМРТ первичной моторной коры в левом полушарии (Мельников и др., 2015). Соответствующая область мозга для каждого испытуемого определялась индивидуально в эксперименте со сжатием в правой руке резиновой груши.

Участники исследования должны были повышать активность этой области на основе обратной связи, где ориентиром служило изображение цветного круга,

Пример работы интерфейса «мозг-компьютер»: пациент, находящийся в томографе, пытается волевым усилием управлять активностью премоторной зоны коры головного мозга с целью восстановить движения парализованной конечности. «Метафора», которую он использует, – шарик, меняющий цвет в результате упражнений пораженной рукой



Каждые 1,5 минуты одного из наших соотечественников поражает инсульт. В крупных городах число острых инсультов достигает 100—120 случаев в сутки. Половина заболевших погибает, а большая часть выживших становятся инвалидами и нуждаются в длительном реабилитационном лечении

меняющего размер и насыщенность окраски в зависимости от успешности тренинга. Добровольцам предлагалось либо мысленно воспроизводить сжатие руки с грушей в кулак, либо использовать для достижения результата собственные образы. И хотя испытуемым не удалось добиться достоверного увеличения кровотока в целевой области, оказалось, что в случае нейробиоуправления со «свободной» стратегией участники исследования активировали дополнительный объем головного мозга, особенно в лобных и теменных областях коры, что свидетельствует о большей сложности выполняемой задачи.

Этот эксперимент показал техническую возможность реализации биоуправления на основе имеющегося аппаратного обеспечения. С переходом на более мощный МР-томограф с напряженностью магнитного поля 3Т мы начали проводить новую серию исследований, связанных с восстановлением подвижности

конечностей у пяти постинсультных пациентов. И хотя эта работа не завершена, ясно, что в некоторых случаях его участникам удалось добиться кардинальных улучшений моторных функций: после курса биоуправления у пациентов восстановилась глубокая чувствительность, возросла свобода и уверенность в движениях, нормализовалась походка, увеличилась работоспособность.

Сегодня не вызывает сомнения, что интерактивная стимуляция головного мозга (биоуправление по фМРТ-сигналу) – это новое поколение нейротерапии, исследовательская технология с высоким терапевтическим потенциалом. Работы последних лет подтверждают возможность ее использования при хроническом болевом синдроме, болезни Паркинсона, алкогольной и никотиновой зависимостях, депрессиях и различных фобиях, но, главным образом, в постинсультных состояниях.

Вместе с тем технология интерактивной стимуляции мозга порождает свои проблемы. Описанный нами тренинг достаточно требователен к характеристикам томографа и параметрам записи, его возможности не до конца изучены, а результаты не всегда поддаются однозначной интерпретации. Тем не менее разработка

Технология биоуправления позволяет обучиться способам контроля над произвольными физиологическими параметрами, включая мышечное напряжение, температуру выдыхаемого воздуха, длительность фаз дыхательного цикла и амплитуду звуковой волны. Последнее очень важно для реабилитации пациентов с речевыми нарушениями после инсультов



Эти карты активности головного мозга были сняты у испытуемых в пилотном эксперименте с биоуправлением. Целевой областью служила первичная моторная кора. Эксперимент проходил в двух «вариантах». В первом участники должны были использовать для увеличения ответа целевой области только воображаемое сжатие кисти руки (а). Во втором те же самые испытуемые имели возможность использовать любую другую стратегию (например, представление изменения размера круга обратной связи, эмоционально значимых сцен и др.) (б). По картам активности хорошо видно, что хотя в обоих этих вариантах основная активность наблюдалась во вторичной моторной области обоих полушарий (с некоторым левополушарным доминированием), во втором объем задействованного вещества мозга оказался больше

этой технологии включена в крупные международные исследовательские проекты, что позволяет в ближайшие год-два ожидать большей ясности относительно ее перспектив. Таким образом, сегодня интерактивная стимуляция головного мозга является многообещающим инструментом с большим полем клинического применения и широкими, еще не до конца изученными возможностями.

От биоуправления интерактивная стимуляция мозга унаследовала минимальную инвазивность, возможность анализа динамики показателей пациента, совместимость с большинством других терапевтических вмешательств. При этом, в отличие от биоуправления, использование сигнала фМРТ позволяет пациенту с высокой точностью и избирательностью вмешиваться в работу конкретных мозговых структур и отслеживать их ответную реакцию. Но главное преимущество нейробиоуправления как такового состоит в изменении позиции больного, который предстает не объектом медицинских манипуляций, а полноправным субъектом лечебно-восстановительного процесса, от стараний и изобретательности которого зависит конечный успех. Это влияет на отношение пациента к болезни и лечению, что связано с укреплением веры человека в себя и повышением степени его ответственности за свою жизнь.

© М.Е. Мельников, Д.Д. Безматерных, Л.И. Козлова, К.Г. Мажирин, Е.Д. Петровский, М.А. Покровский, А.А. Савелов, М.Б. Штарк, 2016

Литература
Гук Р.Ю., Штарк М.Б., Джафарова О.А. и др. Дистанционная реабилитация мозговых катастроф. Сетевые технологии компьютерного биоуправления // НАУКА из первых рук. 2014. 2(56). С. 54–63.

Мельников М.Е., Штарк М.Б. Функциональная магниторезонансная томография и динамическая нейронатомика аддиктивных расстройств. // Успехи физиологических наук, 2014, 4(45), С. 51–69.

Штарк М.Б., Коростышевская А.М., Резакова М.В., Савелов А.А. Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки // Успехи физиологических наук. 2012. 1(43). С. 3–29.

Штарк М.Б., Савелов А.А., Резакова М.В. и др. Как увидеть мысли. Неортодоксальные приложения магнитно-резонансной томографии. // НАУКА из первых рук. 2013. 4(52). С. 32–43.