

Роль дофаминергической системы мозга в формировании эффектов сеансов обратной связи по характеристикам электроэнцефаллограммы

Фокина Ю.О., Куличенко А.М., Павленко В.Б.

The role of brain dopaminergic system in forming of EEG biofeedback sessions effects

Fokina Yu.O., Kulichenko A.M., Pavlenko V.B.

Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Украина

© Фокина Ю.О., Куличенко А.М., Павленко В.Б.

В опытах на бодрствующих кошках показано, что при проведении сеансов обратной связи, направленных на увеличение отношения спектральной мощности (СМ) альфа- и тета-ритмов в затылочном отведении, и сеансов, направленных на увеличение отношения СМ бета- и тета-ритмов в лобном отведении, активность дофаминергических нейронов вентрального тегмента достоверно увеличивается.

Ключевые слова: обратная связь по характеристикам электроэнцефаллограммы, спектральная мощность ритмов электроэнцефаллограммы, дофаминергические нейроны, вентральный тегментум.

It was shown on awake cats that activity of dopaminergic neurons of the ventral tegmentum was significantly increased during EEG biofeedback sessions directed on increasing of occipital area alpha- and teta-rhythms spectral powers (SP) relation or sessions wich were directed on increasing of frontal area beta- and teta-rhythms SP relation.

Key words: EEG biofeedback, spectral power of EEG rhythms, dopaminergic neurons, ventral tegmental area.

УДК 616.831-073.97:612.822.8:57.054

Введение

В настоящее время распространенным средством коррекции ряда поведенческих расстройств и нарушений функционирования центральной нервной системы (ЦНС) стали процедуры с использованием технологии адаптивной обратной связи (ОС) по характеристикам электроэнцефаллограммы (ЭЭГ) (нейротерапия, neurofeedback, ЭЭГ-ОС) [1]. В то же время необходимо признать, что применение ЭЭГ-ОС в значительной степени базируется на эмпирических подходах, а нейрофизиологические механизмы корригирующего действия этого метода остаются недостаточно изученными.

В данном аспекте, видимо, особого внимания заслуживают влияния подобных процедур на аминергические системы мозга. Эти системы, как известно, играют ключевую роль в запуске и контроле ряда критически важных поведенческих феноменов, и их состояние специфически связано с характеристиками

определенных ритмов ЭЭГ [2, 4, 10]. Так, в проведенных ранее исследованиях показано, что активность дофаминергических (ДА) нейронов вентрального тегмента (ВТ) проявляет существенную положительную корреляцию со спектральными мощностями (СМ) альфа- и бета-ритмов ЭЭГ коры мозга кошки [4]. С учетом этого логично предполагать, что изменения состояния ДА-нейронов ВТ будут играть определенную роль в формировании эффектов сеансов ЭЭГ-ОС.

Цель настоящей работы — выявить изменения ЭЭГ и активности ДА-нейронов ВТ у бодрствующих кошек в ходе сеансов ЭЭГ-ОС, направленных на увеличение отношения СМ альфа-ритма и СМ тета-ритма в затылочном отведении, и сеансов, направленных на увеличение отношения СМ бета-ритма и СМ тета-ритма в лобном отведении.

Материал и методы

Исследования выполнены на четырех бодрствующих кошках обоего пола массой тела 2,5—4,0 кг. Животных предварительно оперировали под общим наркозом (нембутал в дозе 40 мг/кг массы тела внутривенно). В процессе операции в мозг вживляли направляющую канюлю, кончик которой располагался в 5 мм над областью ВТ. Область отведения нейронной активности соответствовала стереотаксическим координатам $AP +3...4$; $L 1...2$; $H 4...5$ [12]; именно в этой зоне в наибольшем количестве содержатся ДА-нейроны. ЭЭГ отводили монополярно, активные электроды располагали на костях черепа над лобной или затылочной областью коры, референтный электрод — в лобной пазухе. Электроды фиксировали с помощью акрилоксида и соединяли с контактами миниатюрного разъема, также закрепленного на черепе. Разъем соединялся со входами электроэнцефалографа.

Через 2—3 сут после операции состояние животного обычно позволяло приступать к непосредственным экспериментам с параллельной регистрацией импульсной активности нейронов ВТ и отведением ЭЭГ в условиях, приближенных к свободному поведению (в состоянии двигательного покоя).

Для отведения активности отдельных нейронов использовали подвижный электрод, который представлял собой серебряный микропровод (диаметр 12 мкм) в стеклянной изоляции с кончиком, косо заточенным подобно инъекционной игле. Полоса пропускания тракта отведения и усиления импульсной активности нейронов составляла от 10 Гц до 10 кГц. Сигнал поступал на вход звуковой карты компьютера (частота оцифровки до $4 \cdot 10^4$ Гц) и параллельно на монитор для визуального контроля. Исследуемые нейроны квалифицировали как предположительно ДА-клетки соответственно их локализации в стволе мозга, относительно низкой частоте фоновой активности (ФА) — не выше 8 с^{-1} в состоянии свободного бодрствования животного, полифазности потенциалов действия (ПД) и их большой продолжительности (2,5—5,0 мс) в условиях внеклеточного отведения [6].

ЭЭГ-сигналы через интерфейс, выполненный на базе двоянного трехканального 10-разрядного аналого-цифрового преобразователя, поступали на вход компьютера. Частота оцифровки ЭЭГ-сигналов составляла 200 с^{-1} . ЭЭГ подвергали стандартному спектральному анализу, выделяя частотные компоненты:

1—3, 4—7, 8—13, 14—30 и 31—48 Гц (дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмы соответственно) — и рассчитывая текущие значения их СМ.

Сеансы ЭЭГ-ОС проводили по следующей схеме: регистрация фоновых показателей, подача звукового сигнала ОС («белый» шум, 1—5-я мин воздействия), последствие (6-я мин). Управляемым параметром являлась интенсивность шума, которая менялась в пределах 50—80 дБ в зависимости от значений отношения СМ различных ритмов ЭЭГ (сеансы действия, экспериментальная серия). С разными животными проводили два вида тренингов. Первый, направленный на увеличение отношения СМ альфа- и тета-ритма затылочного отведения. Второй — на увеличение отношения СМ бета- и тета-ритма лобного отведения. Чем большим было значение данных соотношений мощностей указанных ритмов ЭЭГ, тем меньшую громкость имел «белый» шум. Согласно наблюдениям поведенческих проявлений, высокая громкость «белого» шума являлась фактором, беспокоящим животное и, видимо, в определенной степени неприятным для него. Вначале добивались того, чтобы животное начинало связывать значения управляемого параметра ЭЭГ (отношения СМ альфа-ритма и СМ тета-ритма или СМ бета-ритма и СМ тета-ритма) с уровнем шума, проводя 50—70 сессий обучения без регистрации импульсной активности стволовых нейронов, а затем приступали к проведению сеансов, при которых параллельно регистрировали и ЭЭГ, и активность нейронов ВТ.

После 7—10 таких сеансов начинали проводить плацебо-сессии (контрольная серия). В этой серии уровень громкости звукового сигнала не был связан с паттерном текущей ЭЭГ; применялись звуковые сигналы записей, которые были сделаны ранее. В ходе регистрации активности каждого нейрона стремились проводить один сеанс действия и один плацебо-сеанс. Если во время регистрации активности одного нейрона осуществляли сначала сеанс действия, а затем плацебо-сеанс, то при записи импульсной активности следующего нейрона последовательность была обратной. Такая организация эксперимента применялась для более четкого выявления различий в реакциях одних и тех же нейронов на звуковые сигналы, которые находились в зависимости от рисунка текущей ЭЭГ животного (экспериментальная серия) или менялись хаотично (контрольная серия), и одновременной

оценки возможного вклада активности исследуемых ДА-нейронов в формирование эффектов ЭЭГ-ОС.

С каждым животным работали 2—3 мес. После проведения экспериментов животных усыпляли и для контроля области отведения нейронной активности по общепринятой методике изготавливали срезы мозга. Дальнейшую обработку экспериментальных данных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты и обсуждение

Всего с двумя бодрствующими кошками при параллельной регистрации активности ДА-нейронов и ЭЭГ был проведен 41 сеанс ЭЭГ-ОС, направленный

на увеличение отношения СМ альфа- и тета-ритма и сделана 21 контрольная запись.

Показано, что в опытной серии величина отношения указанных ритмов в затылочном отведении возрастала по сравнению с контрольными значениями (рис. 1,а,1). При этом статистически значимые изменения проявлялись с 3-й по 6-ю мин. В пределах данных временных интервалов отношение СМ альфа-ритма и СМ тета-ритма увеличивалось по сравнению с контролем на 16—27%.

Для выяснения природы наблюдаемых изменений был проведен отдельный анализ динамики СМ альфа- и тета-ритмов, зарегистрированной в затылочном отведении во время сеансов ЭЭГ-ОС.

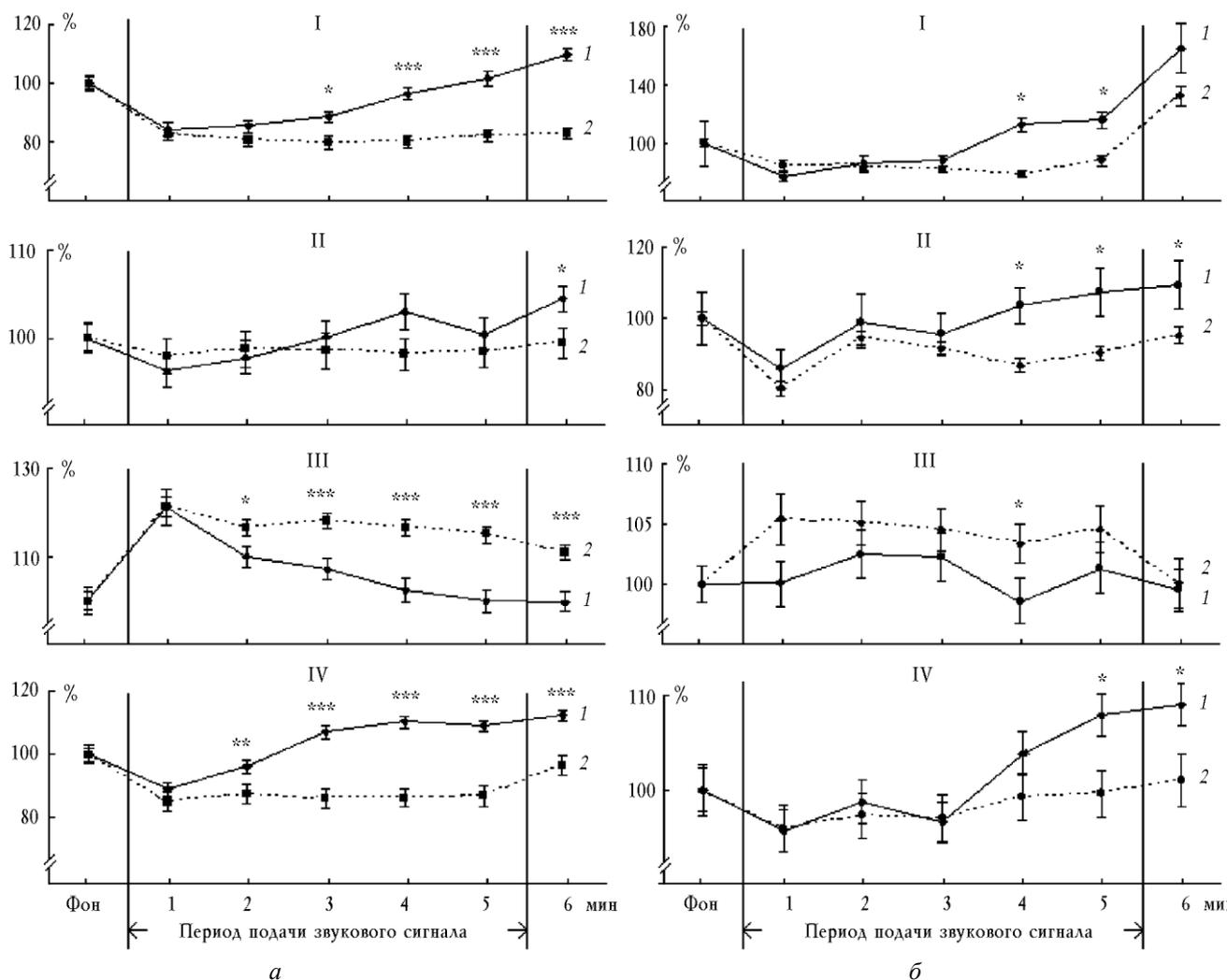


Рис. 1. Динамика среднегрупповых значений исследуемых показателей ЭЭГ и активности дофаминергических нейронов во время сеансов обратной связи (1) или их имитации (2) (за 100% приняты исходные уровни каждого из них показателей): а — сеансы ЭЭГ-ОС, направленные на

увеличение отношения СМ альфа-ритма к СМ тета-ритма в затылочном отведении (I — отношение СМ альфа-ритма к СМ тета-ритма, II — СМ альфа-ритма, III — СМ тета-ритма, IV — частота импульсации ДА-нейронов вентрального тегмента); B — сеансы ЭЭГ-ОС, направленные на увеличение отношения СМ бета-ритма к СМ тета-ритма в лобном отведении (I — отношение СМ бета-ритма к СМ тета-ритма, II — СМ бета-ритма, III — СМ тета-ритма, IV — частота импульсации ДА-нейронов вентрального тегмента); * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

Оказалось, что применение ЭЭГ-ОС обуславливает некоторый рост СМ альфа-ритма (рис. 1,а,II), причем изменения мощности указанного частотного диапазона колебаний ЭЭГ становились статистически значимыми по сравнению с контрольными на 6-й мин, т.е. в период последствий подачи звукового сигнала. СМ тета-ритма в отличие от СМ альфа-ритма демонстрировала противоположную динамику, т.е. на протяжении сеансов ЭЭГ-ОС явно уменьшалась (рис. 1,а,III).

Во время сеансов ЭЭГ-ОС, направленных на увеличение отношения СМ альфа- и тета-ритма, зарегистрирована активность 41 ДА-нейрона. Проведенный анализ позволил выявить статистически значимые изменения активности этих клеток на протяжении сеансов ЭЭГ-ОС (рис. 1,а,IV). Уже с 1-й мин подачи звукового сигнала частота разрядов ДА-нейронов как в экспериментальной серии, так и в контрольных реализациях снижалась. Данное снижение частоты ФИА нейронов, вероятно, было связано с общим изменением функционального состояния животного — развитием ориентировочной реакции на включение звукового сигнала. Однако уже со 2-й мин действия такого сигнала частота ФИА исследованных ДА-нейронов в опытной серии статистически значимо возрастала, в то время как в контрольных реализациях частота разрядов этих нейронов в интервале с 3-й по 6-ю мин так и оставалась ниже исходной (рис. 1,а,IV).

На двух других животных проведено 45 сеансов ЭЭГ-ОС, направленных на увеличение отношения СМ бета- и тета-ритмов в лобном отведении, и сделана 31 контрольная запись. Показано, что в экспериментальной серии уровень отношения СМ бета-ритма к СМ тета-ритма возрастал по сравнению с контрольными значениями (рис. 1,б,I). Такое изменение соотношения СМ было связано с увеличением СМ бета-активности в составе ЭЭГ. Для данного частотного диапазона колебаний ЭЭГ статистически значимые изменения (увеличение относительно контроля) возникали с 4-й по 6-ю мин (рис. 1,б,II). СМ тета-ритма в противоположность динамике СМ бета-ритма на протяжении ЭЭГ-ОС уменьшалась. Однако такие изменения проявлялись в основном на уровне тенденции и были статистически значимыми только на 4-й мин (рис. 1,б,III).

Во время таких сеансов ЭЭГ-ОС зарегистрирована активность 45 ДА-нейронов. Показано, что частота ФИА данных нейронов при проведении сеансов ЭЭГ-ОС

увеличивалась (рис. 1,б,IV). Статистически значимые изменения относительно контроля проявлялись на 5-й и 6-й мин.

Таким образом, результаты исследований показали, что активность ДА-нейронов ВТ при проведении сеансов ЭЭГ-ОС в целом увеличивается. Каковы же возможные механизмы участия ДА-системы мозга в формировании эффектов ЭЭГ-ОС-воздействий?

Известно, что ДА-система ВТ, модулируя активность нейронных сетей таламуса [9, 14], лимбической системы [5] и коры больших полушарий [5, 8], участвует в запуске процессов, которые в конце концов приводят к общему повышению синаптической эффективности в данных сетях [7]. В паттерне текущей ЭЭГ это может проявляться как увеличение СМ альфа- и бета-ритмов. Так, в предыдущих исследованиях на животных была обнаружена положительная связь уровня активности ДА-нейронов ВТ с СМ альфа- и бета-ритмов ЭЭГ [4]. Исходя из этого логично предположить, что решающим фактором, определяющим эффективность сеансов ЭЭГ-ОС, является создание повышенного уровня трансмиссера (в данном случае ДА) в обширных регионах мозга, что приводит к одновременной модификации состояния больших нейронных ансамблей, связанных с формированием альфа- и бета-ритмов ЭЭГ. Пластические изменения, происходящие в этих нейронных сетях, при повторениях тренировок ЭЭГ-ОС становятся структурными и сохраняются в течение длительного времени.

Кроме того, нельзя исключить вероятности и следующей цепи событий. Естественно, что во время сеансов ЭЭГ-ОС у животного ритмы ЭЭГ могут испытывать не только направленные, но и спонтанные изменения. При этом в некоторые моменты времени возможны такие ситуации, когда усиливается альфа- или бета-ритм, а тета-ритм ослабляется; следовательно, в рамках парадигмы представленных опытов громкость подаваемого звукового сигнала будет падать. Такие снижения интенсивности «белого» шума соответст-

вуют эпизодам более комфортного состояния животного, что может сопровождаться усилением высвобождения эндогенных опиоидов [11]. Возбуждение опиоидных рецепторов, в свою очередь, обуславливает пресинаптическое торможение тормозных входов ДА-нейронов и, таким образом, может обеспечивать усиление их активности. Активация ДА-нейронов приводит к генерализованным изменениям функционального состояния ЦНС, включающим в себя дополнительную активацию церебральной системы вознаграждения и запуск положительных эмоций [13]. Подобные сдвиги благоприятно влияют на формирование условного рефлекса [3] и способствуют обучению животного осуществлять управление ритмами своей ЭЭГ в использованных условиях.

Заключение

Использование сигналов акустической обратной связи по параметрам ЭЭГ позволяет обучить животное управлению ритмами своей ЭЭГ, что осуществляется в том числе и за счет перестройки активности дофаминергических нейронов вентрального тегмента.

Литература

1. *Биоуправление-4: Теория и практика*. Новосибирск: ЦЭРИС, 2002. 350 с.
2. *Колотилова О.И., Куличенко А.М., Фокина Ю.О. и др.* Влияние стволовых структур головного мозга на паттерн массовой электрической активности бодрствующих кошек // *Ученые записки ТНУ*. 2005. 18. (2). 34—42.
3. *Сторожук В.М.* Дофаминергическая модуляция нейронной активности в коре головного мозга бодрствующего животного. Киев, 2008. 112 с.
4. *Фокина Ю.О., Куличенко А.М., Павленко В.Б.* Связь между активностью дофаминергических нейронов вентрального тегмента и спектральной мощностью ритмов ЭЭГ бодрствующей кошки // *Нейрофизиология*. 2008. № 40 (4). P. 359—365.
5. *Doyere V., Burette F., Redini-Del Negro C. et al.* Long-term potentiation of hippocampal afferents and efferents to prefrontal cortex: implications for associative learning // *Neuropsychologia*. 1993. № 31 (10). P. 1031—1053.
6. *Foote S.L., Morrison J.H.* Extrathalamic modulation of cortical function // *Annu. Rev. Neurosci.* 1987. № 10. P. 67—95.
7. *Huang Y.Y., Simpson E., Kellendonk C. et al.* Genetic evidence for the bidirectional modulation of synaptic plasticity in the prefrontal cortex by D1 receptors // *PNAS*. 2004. № 101 (9). P. 3236—3241.
8. *Laroche S., Jay T.M., Thierry A.M.* Long-term potentiation in the prefrontal cortex following stimulation of the hippocampal CA1/subicular region // *Neurosci. Lett.* 1990. № 114. P. 184—190.
9. *Lopes da Silva F.H., Witter M.P., Boeijinga P.H. et al.* Anatomic organization and physiology of the limbic cortex // *Physiol. Rev.* 1990. № 70 (2). P. 453—511.
10. *Lubar J.F.* Neocortical dynamics: implication for understanding the role of neurofeedback and related techniques for the enhancement of attention // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 1997. № 22 (2). P. 111—126.
11. *Peniston E.G., Kulkosky P.J.* Alpha-theta brainwave training and beta endorphin levels in alcoholics. Alcoholism: Clinical and experimental results // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1989. № 13 (2). P. 271—279.
12. *Reinoso-Suarez F.* Topographischer Hirnatlas der Katze für Experimental-physiologische Untersuchungen. Darmstadt, 1961. 411 S.
13. *Schultz W.* Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology // *Current Opin. Neurobiol.* 2004. № 14 (2). P. 139—147.
14. *Sterman B.* Physiological origins and functional correlates of EEG rhythmic activities: implication for self-regulation // *Biofeedback Self-regul.* 1996. № 21 (1). P. 3—33.

Поступила в редакцию 08.12.2009 г.

Утверждена к печати 22.12.2009 г.

Сведения об авторах

Ю.О. Фокина — аспирант кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврического национального университета им. В.И. Вернадского (г. Симферополь, Украина).

А.М. Куличенко — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроэтологии Таврического национального университета им. В.И. Вернадского (г. Симферополь, Украина).

Биоуправление в эксперименте

Экспериментальные и клинические исследования

В.Б. Павленко — д-р биол. наук, профессор кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврического национального университета им. В.И. Вернадского (г. Симферополь, Украина).

Для корреспонденции

Фокина Юлия Олеговна, тел. 8 (0652) 57-06-63 , e-mail: fokina1985@mail.ru