

ЦИКЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КАК ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СТРУКТУР НЕРВНОЙ (МОТОРНОЙ) СИСТЕМЫ

Романов С.П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6, spromanov@SR1070.spb.edu

Ритмы органов и систем организма изучают с целью выявления функциональной роли и механизмов их возникновения. Частота ритмов определена как внешними факторами среды, регламентирующими наше поведение и влияющими на все клетки и ткани организма, так и внутренними регуляторными процессами, которые обеспечивают адаптационные возможности организма и поддержание физиологических констант в рамках определённых значений. Рефлекторная дуга, замкнутая через эффекторный и афферентный аппараты на внешнюю среду (по отношению к нервной системе всякая среда является внешней), образует как механизм адаптивной регуляции жизненно важных параметров кольцевую структуру, циркулирующие импульсные потоки в которой гомеостатированы свойствами нейронов. Механизмы внутренней многопараметрической, гомеостатической, регуляции задают определённую циклическую активность, частота которой определена длительностью процессов преобразования сигналов на каждом элементе кольцевой структуры и временем распространения возбуждения по проводящим путям. Выход параметров циклической активности за пределы индивидуальной изменчивости связывают с развитием патологических состояний, требующих коррекции для предотвращения возможных структурных перестроек, закрепляющих функционирование органа или систем организма в неадекватном режиме.

Электрическую активность мозга (ЭЭГ) исследуют уже более 80 лет. Выделяемые паттерны ЭЭГ и диапазоны частот связывают с функциональным состоянием и видом ментальной деятельности человека. Частота α -волн 8-13 Гц характерна для здорового человека в спокойном состоянии. Более низкие θ -ритмы 4-7 Гц или более высокие β -ритмы 14-34 Гц и выше соотносят с эмоциональным или умственным напряжением. Когерентными вспышками в многоканальной ЭЭГ объясняют механизмы объединения нейронных структур в процесс обработки информации. По результатам анализа регистрируемой ЭЭГ судят о функциональном состоянии ЦНС, а также диагностируют патологические состояния мозга, в основном связанные с психической деятельностью человека.

В медицинской практике фото-фоно-стимуляторами тестируют соответствующие анализаторы, чтобы оценить лабильность процессов усвоения навязываемого ритма структурами ЦНС. В последнее время находят распространение технологии аудио-визуальной стимуляции, направленной на коррекцию эмоционального статуса, и так называемые майнд машины для индивидуального пользования с целью влияния на настроение и изменения состояние сознания человека [1]. Фармацевтические компании тратят миллиарды долларов, чтобы найти таинственное наркотическое средство, но теперь в обществе распространяется электронный наркотик в виде звуковой и световой стимуляции. Искусственная стимуляция широко применяется в лечебных целях, однако бесконтрольное увлечение стимуляцией собственной мозговой активности может вызвать сдвиги, направленные на развитие патологических состояний мозговой активности.

В процессе работы прибора аудио-визуальной стимуляции начинается синхронизация мозговых волн, некоторый процент частот которых в передней области мозга должен соответствовать частотам визуальных стимулов. Синхронизация начинается на частоте около 4 Гц. Ритм коры обычно находится в диапазоне 9-11 Гц, поэтому стимулы, соответствующие частоте α -ритма, наиболее эффективны. Стимулы на частоте 4 Гц, сопровождаемые β -активностью, свидетельствуют о эффективности стимуляции мозговых структур. При 12 Гц, когда α -волны наблюдаемого близки к естественным, стимуляция становится явной. У большинства людей можно синхронизировать α -ритм около естественного уровня. Вариации частоты зависят от способности индивидуума к самостоятельному, произвольному, вызову α -активности. Большинство людей способны

вызывать активность коры в диапазоне 5-15 Гц и испытывают состояние от осознанного сновидения до состояния тревожности и повышенной энергии. Самая медленная δ -активность на частоте 1-4 Гц проявляется когда мы засыпаем и преобладает в состоянии глубокого сна. Но занятия аудио-визуальной стимуляцией могут погрузить человека в сон даже при появлении β -частот.

Анализируя ЭЭГ, нейрофизиологи пытаются понять, как работает мозг. Значение α -ритма для работы мозга до сих пор дискуссионно, если не сомнительно [2]. Неясны и механизмы генерации этого ритма. В 1950-х годах английский нейрофизиолог У. Уолтер описал возникновение иллюзорных зрительных образов при вспышках света. Испытуемые видели кольца, круги, спирали или решетки с косо пересекающимися линиями [3]. Для получения четкого иллюзорного эффекта оказались тесно связанными доминирующая у разных людей в спектре мощности ЭЭГ частота α -ритма и оптимальная частота стимуляции в диапазоне 6,5-13,8 Гц. Замечено, что световая стимуляция вызывает максимальный приток крови к мозгу при частоте 7,8 Гц - частоте резонанса Шумана (частота циркуляции электромагнитной волны вокруг Земли между её поверхностью и ионосферой). Известно, что волны возбуждения могут генерироваться как внутри коры мозга, так и в подкорке, т.е. в структурах, внешних по отношению к коре. Полагают, что настройки ритмов активности разных структур мозга полезны для обеспечения функциональной связи между ними и что за счет такой связи повышается эффективность двигательной реакции на сенсорный стимул у животных и человека.

Частоты, возникающие в ЦНС наиболее, ярко проявляются при нарушении двигательных функций. Наиболее известной патологией является болезнь Паркинсона, очевидно из-за тяжести поражения, когда гибнут нейроны черной субстанции, вследствие чего происходит перевозбуждение структур моторной системы. Одним из внешних проявлений этой патологии является значительной амплитуды тремор конечностей в диапазоне 5-7 Гц, который мешает произвольному выполнению движений. Разработаны различные классификации тремора со специальными шкалами, разделяющими тремор по частоте, амплитуде, форме колебаний и условиям его возникновения или проявления. Различают нормальный физиологический тремор в диапазоне 8-12 Гц, амплитуда которого не видна невооружённым глазом, повышенный физиологический тремор, тремор на более низких частотах в диапазоне 3-5 Гц и 5-8 Гц. Тремор обычно регистрируют датчиками ускорений, а его частоты служат диагностическими критериями различных заболеваний моторной системы, но он не годится для дифференциальной диагностики из-за значительного перекрытия диапазонов при разных клинически установленных диагнозах. Хотя отдельные частоты тремора сопоставляют с дисфункциями определённых структур мозга, механизмы возникновения тремора, также как и происхождение ритмов ЭЭГ, гипотетичны и требуют дальнейшего изучения.

Современные методы томографии с возможностью послойного картирования структур мозга позволяют визуализировать их активность при выполнении человеком различной деятельности, а также выявить анатомические области, поврежденные в результате травм или каких-либо заболеваний. Зная цитоархитектонику нервной системы и участие различных отделов мозга в той или иной деятельности, гипотетическим остаётся процесс функционирования ЦНС как целостного образования, управляющий функциями организма и поведением индивида.

Исследование нейрофизиологических механизмов функционирования нервной системы всегда было связано с двигательной функцией. Основы нейрофизиологии закладывались при изучении нейронных механизмов регуляции мышечного сокращения и движений. Изучение рефлексов, нейрофизиология мышечных рецепторов, изучение нейронных структур спинного мозга – всё способствовало пониманию функции и взаимодействия разных типов нейронов и принципов структурной организации нервной системы. Несмотря на хорошо изученную организацию связей и функцию отдельных структурных образований ЦНС, с высшей – надсегментарной – деятельностью оказалось сложнее.

Значительный вклад в физиологию движений внесла биомеханика, вернее развивающийся на её данных математический аппарат, который использовали для вычисления биомеханической структуры оптимальных по различным параметрам движений в спорте и в эргономике для организации производственной деятельности человека в техногенном обществе с учётом его психологических, физиологических и физических возможностей (антропометрических данных). Одной из задач теоретической

биомеханики было выявление управляющих команд от нервной системы к мышцам или механизмов координации и регуляции движений, анализируя внешние и внутренние силы, действующие на кинематические звенья тела. Однако, вычисление обобщённых сил и обобщённых координат, связанных с числом степеней свободы механической системы и однозначно определяющих положение системы в пространстве не дало возможности раскрыть организацию центрального управления для построения движений. Прорыв в понимание механизмов управления движениями и ЦНС в целом внёс Н.А. Бернштейн, который на основе анализа биомеханической структуры спортивных и трудовых движений показал необходимость многоуровневой организации и кольцевого регулирования с использованием афферентных сигналов от рецепторов двигательного аппарата для «построения» целенаправленных движений. Лишь по прошествии 60 лет с момента опубликования первых работ Н.А. Бернштейна его идеи стали привлекаться для объяснения явлений, наблюдаемых при изучении различных систем и функций организма, и особенно интенсивно с начала третьего тысячелетия в когнитивных исследованиях. В эпоху гипотез программного управления для объяснения ритмических (локомоторных) движений ввели понятие центральных генераторов паттернов, формирующих моторные команды, хотя уже в начале XX века Ч.С. Шеррингтон, отрицая существование координирующих центров, показал важную роль проприоцепторов (сенсорного аппарата мышц) в координации движений.

Чтобы понять принципы работы мозга, необходимо сначала разобраться с принципами передачи и преобразования сигналов в центральной нервной системе и установить связи между свойствами нейронов, структурой связей между нейронами сети и функцией этих связей, а также реализуемой этой нейронной структурой функции по переработке сигналов. Основываясь на нейрофизиологических данных Дж. Экклса по изучению свойств синаптической передачи, мы создали электронные аналоги нейрона и изучили процессы преобразования импульсных потоков в простых нейронных сетях [4, 5]. Поняв бесперспективность изучения трансформации сигналов в однородных структурах – нейронных сетях – без конкретного объекта управления, мы создали модель сегментарного уровня управления мышечным сокращением, дополнительно включившую электронные модели мышц и мышечных рецепторов, аналоги нейронов в которой выполняли функции афферентных нейронов, мотонейронов, клеток Реншоу и других вставочных нейронов [6-9]. Важным результатом исследования на модели стало представление о гомеостатировании свойствами нейронов паттернов импульсных потоков в кольцевых структурах сегментарного уровне, а также в замкнутых цепях центральных нейронов. Проприоцептивные связи регуляции разрядов мотонейронов предстали как гомеостатический механизм (по У. Эшби), который превращает нестабильный локомоторный аппарат в управляемую систему для высших отделов ЦНС [10-15].

Для дальнейшего изучения функциональной организации ЦНС мы продолжили исследование системы управления движениями, но вместо изучения биомеханики движений анализируем параметры произвольно управляемого изометрического усилия, которое является частным случаем движения. Произвольное удержание изометрического усилия требует возбуждения всех структур моторной системы, интенсивность которого тем больше, чем большее усилие необходимо прикладывать человеку. Согласно представлению об общем конечном пути, выдвинутом Ч. Шеррингтоном, а также положениям Н.А. Бернштейна об иерархической организации системы управления движениями и о необходимости для выполнения целенаправленных движений кольцевого управления все процессы переработки сигналов в ЦНС, в конце концов, замыкаются на возбуждение мотонейронов и активацию мышечного сокращения, организующего моторный выход. Таким образом, в силе мышечного сокращения заключена вся нисходящая информация, формируемая на разных уровнях моторной системы. В этом случае, именно в параметрах изометрического усилия будет наиболее адекватно отражена структура этих нисходящих к мотонейронным пулам команд, не искажённая преобразованием мышечной силы в ускорение и смещение подвижных звеньев локомоторного аппарата. Кроме того, при удержании изометрического усилия в кольцевых структурах моторной системы возникает и поддерживается циклическая активность, формирующая специфический моторный выход – временной ряд произвольно удерживаемого изометрического усилия. Современные методы анализа временных рядов позволили рассчитать и выделить амплитудно-частотные компоненты нисходящей активности, соотносимые нами с определёнными уровнями регуляции моторной системы, которые эту активность и

формируют.

Методика исследования достаточно проста. Испытуемый сидит за столом перед экраном монитора и пальцами рук нажимает на датчики силы. Величина усилия отражается в смещении соответствующих правой и левой руке меток на экране монитора. Задача испытуемого: удерживать усилие правой и левой руки на одном уровне, совмещая метки на экране монитора. Следя за положением меток, испытуемый управляет величиной прикладываемого усилия по сигналам зрительной обратной связи, произвольно внося необходимые коррективы для смещения соответствующих меток вдоль вертикальной оси экрана монитора. Фрагмент типичных записей результатов тестирования демонстрирует рис. 1.

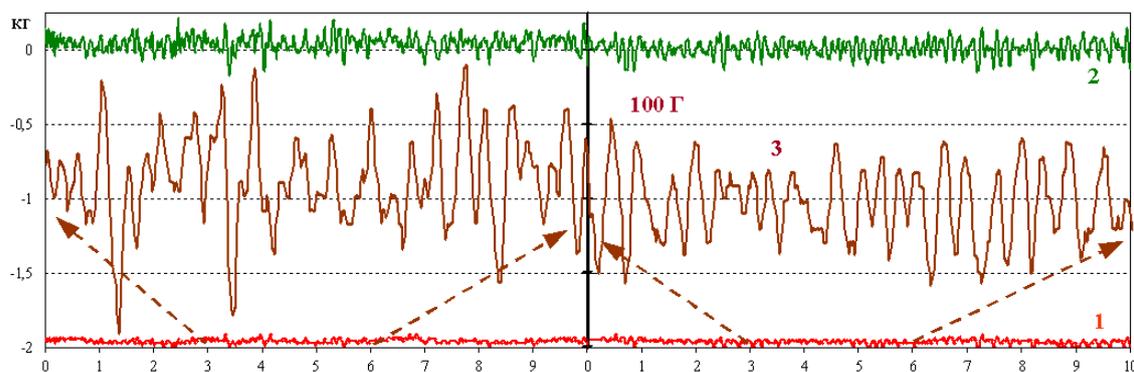


Рис. 1. Фрагмент 30 с компьютерной регистрации изометрического усилия здорового испытуемого.

1 – удерживаемое усилие, шкала слева, кг; 2 – увеличенные по амплитуде колебания усилия относительно удерживаемого уровня; 3 – растянутые во времени и увеличенные по амплитуде 3 с фрагменты произвольного компонента изометрического усилия, деление шкалы 100 Г.

Для понимания представляемого материала необходимо небольшое отступление. Для управления целенаправленными движениями включаются две моторные системы. Первая, произвольная, осуществляет управление по пирамидному пути, что в большей степени касается сокращения дистальных мышечных групп и инициации движения. Вторая, произвольная, осуществляет автоматическую регуляцию и поддержание или стабилизацию позы через системы активации нисходящих экстрапирамидных трактов. Так как соответственно произвольному управлению первая система осуществляет слежение за внешним, находящимся в сфере внимания, сигналом, оценку его положения (1 на рис. 1), принимает решение о необходимости коррекции и формирует команды управления на соответствующие группы мышц, то ей на решение этих задач необходимо не менее 0,5 секунд, что показано многочисленными исследованиями двигательных реакций. Следовательно, произвольное управление осуществляется на частотах не выше 2 Гц. Экстрапирамидная система использует внутренние (проприоцептивные) сигналы обратной связи и осуществляет регуляцию позы на частотах более 2 Гц, причем, чем функционально «ниже» контур регуляции многоуровневой системы, тем меньше длина кольцевой цепи и выше частота циркуляции сигналов в ней. Таким образом, частоты свыше 2 Гц относим к произвольной автоматической регуляции, параметры которой характеризуют функциональное состояние моторной (центральной) нервной системы и не могут произвольно управляться испытуемым.

В процессе управления произвольным усилием (линия 1 на рис. 1.) мы выделяем как произвольный компонент колебания силы (линии 2 и 3) относительно текущего среднего усилия. Колебания произвольного компонента представляют интерференцию всей нисходящей по экстрапирамидным трактам активности от центральных структур моторной системы. Выделенные фрагменты в центре показывают сложную форму или паттерны этих колебаний, в амплитудно-частотных параметрах которых заключена информация о структурно-функциональной организации моторной системы.

Если произвольный и произвольный компоненты формируются разными механизмами или структурами мозга, то их амплитудно-частотные параметры должны отличаться друг от друга. Для выявления этих различий мы исследовали удержание усилия, градуально увеличивающегося по величине от теста к тесту. Методически испытуемый каждый раз смещал метки на экране монитора на всё более низкий уровень,

стараясь удерживать их вместе левой и правой рукой. Длительность регистрации составляла 30 с. Изометрическое усилие большей длительности, с одной стороны, может вызывать мышечное утомление, а с другой стороны, сопровождается увеличением амплитуды произвольных колебаний при удержании той же самой величины усилия, что показано нами ранее [16]. Для ввода данных в ПК применяем частоту квантования 400 Гц, обеспечивающую достоверность результатов при последующей статистической обработке достаточной длины временных рядов. Результаты типичного тестирования здорового волонтера (МФС, 24 г.) приведены на рис. 2.

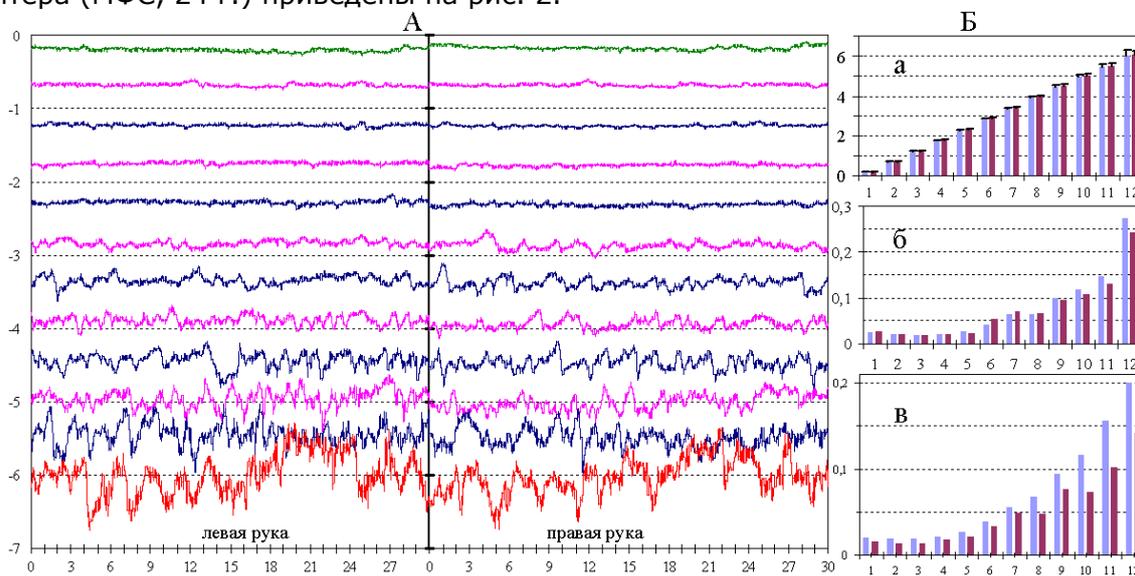


Рис. 2. Регистрируемые данные (А) в процессе тестирования и результат стандартной статистической обработки (Б).

а – усреднённые за 30 сек значения удерживаемого усилия (кг) в каждом (1-12) из последующих тестов для левой (слева в каждой паре столбцов) и правой (справа) руки. б – значения стандартных отклонений усилия в этих же тестах. в – стандартные отклонения произвольной компоненты усилия.

В условия зрительной обратной связи испытуемый достаточно хорошо удерживает положение меток на экране монитора. Совпадение меток свидетельствует о равенстве сил, прикладываемых к соответствующим датчикам одновременно левой и правой рукой. Из-за естественных процессов в ЦНС удерживать метки на одном уровне с увеличением усилия становится всё труднее. При близком к максимальному (индивидуально) усилию возрастают неуправляемые колебания (тест 12), и испытуемый не может совместить метки на экране. Стандартные отклонения произвольного усилия и произвольной компоненты ведут себя различно, что говорит о разных механизмах их формирования. Монотонная экспоненциальная зависимость произвольной компоненты при линейном увеличении силы, наиболее выраженная в левой более слабой руке говорит об едином механизме её формирующим. Чем слабее рука, тем сильнее должна быть нисходящая команда к её мышцам, чтобы удерживать равную с правой рукой силу. Форма произвольных колебаний показана на рис. 3.

С увеличением усилия возрастают амплитуда и частота произвольных колебаний. Подчёркиваем ещё раз, что это колебания изометрического усилия, поэтому мы не употребляем термин "тремор", означающий произвольные ритмические колебания определенных частей тела. Отдельные отклонения усилия отражают коррекционные всплески в стремлении совместить метки на экране монитора в случае их расхождения. Спектры плотности произвольной компоненты, вычисленные методом быстрого преобразования Фурье, показаны на рис. 4.

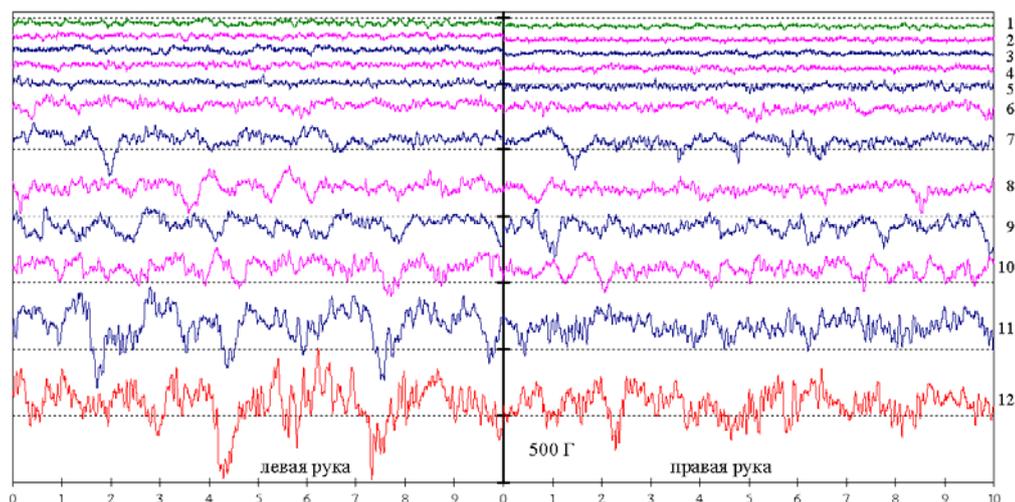


Рис. 3. Выделенный произвольный компонент изометрического усилия в тестах 1-12, амплитудно-частотные параметры которого характеризуют функциональное состояние моторной системы.

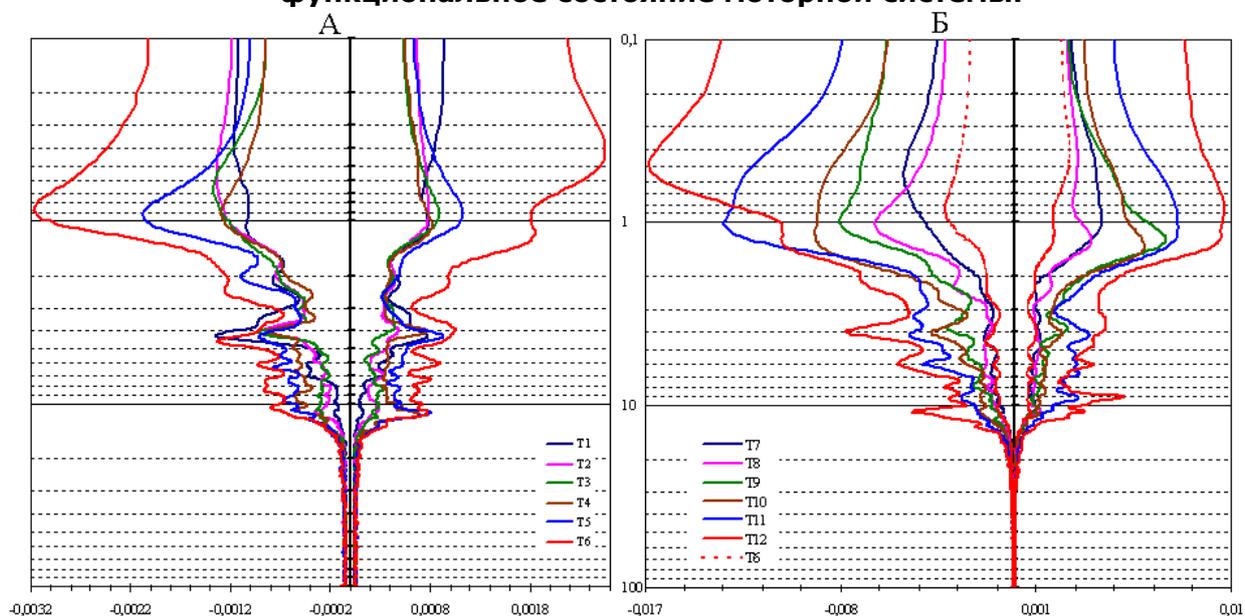


Рис.4. Изменение спектров плотности колебаний произвольной компоненты по мере увеличения произвольного изометрического усилия. На каждой диаграмме (Б продолжение А) слева спектры плотности левой руки, справа – правой руки в последовательных Т1-Т12 тестах. Ось ординат: частота, Гц, логарифмический масштаб. Ось абсцисс: амплитуда составляющих спектра.

Логарифмическое представление оси частот позволяет по-новому взглянуть на паттерны распределения спектральной плотности. Так как спектры отражают свойства нисходящей активности к мотонейронам, то сразу бросаются различия в амплитудах спектров левой и правой руки, проявляющиеся при минимальном и максимальном усилиях. Мы уже упоминали выше, что амплитуда произвольной компоненты больше в более слабой руке. Это же подтверждает частотный анализ. Испытуемому легче управлять правой рукой. На спектрограммах выделяется характерный поясok в области 2-3 Гц, очевидно, демонстрирующий различие механизмов, формирующих частоты моторного выхода ниже и выше этой области. Диапазон 3-7 Гц можно отнести к автоматической регуляции усилия. Частоты выше 8 Гц могут характеризовать активность сегментарного контура или уровня регуляции и особенности сокращения мышцы, в частности, синхронизацию двигательных единиц. На частотах ниже 2 Гц решаются задачи произвольного управления: слежение и коррекция отклонений.

Однако, чтобы выявить в явном виде циклическую активность, нам требовались особые возможности математического аппарата по визуализации результатов обработки

первичных данных. Такие возможности предоставил широко используемый для предсказания развития процесса метод анализа последовательных временных рядов [17]. Как пишут авторы, метод "Гусеница - SSA" (Singular Spectrum Analysis) не требует математической модели и позволяет аппроксимировать анализируемый временной ряд рядами конечного ранга. Модернизация метода позволила нам разложить временные ряды регистрируемого произвольного изометрического усилия и выделяемой произвольной компоненты этого усилия на главные компоненты (principal component analysis) в соответствии с потребностями решаемой нами задачи – обнаружение циклической активности в параметрах моторного выхода. Согласно нашим представлениям о гомеостатировании импульсных потоков в кольцевых структурах, мы надеялись, что современный математический аппарат анализа временных рядов позволит выделить частотные характеристики, доказывающие существование контуров регуляции на разных уровнях иерархически организованной системы управления движениями. Но, мы не ожидали, что амплитудно-частотные параметры каждого контура проявятся столь четко и в физиологическом (0,1-100 Гц) диапазоне частот. Огибающие главных компонент разложения изометрического усилия как последовательного ряда представлены в соответствии с их убывающим вкладом (%) в исходный временной ряд. Первая главная компонента имеет наибольшую амплитуду, а её максимум расположен в области более высоких частот. Максимумы остальных главных компонент последовательно убывают по амплитуде и смещаются в область более низких частот. Каждая из главных компонент охватывает определённый интервал на общем диапазоне частот, причём огибающие последующих главных компонент с меньшим процентным вкладом оказываются "вложенными" в предыдущие, как бы дублируя друг друга в одновременной активности (рис. 5).

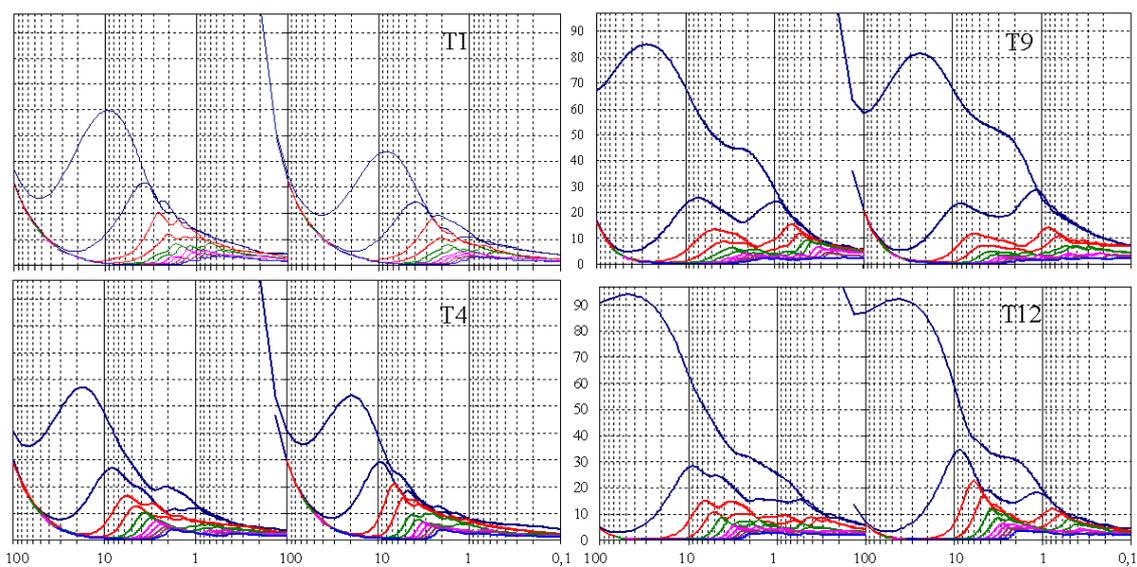


Рис. 5. Разложение временных рядов произвольной компоненты усилия на главные компоненты.

На каждой диаграмме представлены первые 11 главных компонент разложения для левой (слева от центральной оси) и правой (справа) руки для четырёх тестов из двенадцати. По оси ординат: вклад каждой компоненты во временной ряд, %. По абсциссе: частота, Гц, логарифмический масштаб.

Главные компоненты представляют результат "одномоментного" разложения временного ряда, в нашем случае, длительностью 30 с, выраженный в относительных значениях каждой компоненты так, что их сумма на каждом шаге квантования равна 100%. Таким образом, графики показывают относительный вес каждой из компонент разложения по их вкладу в исходный временной ряд. Выявленная закономерность расположения главных компонент представляет характерные паттерны, общий вид которых сохраняется с увеличением усилия, а значения их максимумов смещаются в соответствии с нейрофизиологическими данными о поведении возбудимых структур. При увеличении усилия от T1 к T12 максимумы главных компонент смещаются к более высоким частотам. Значения первых двух-трёх главных компонент возрастают по

амплитуде, а относительный вклад остальных уменьшается, хотя, несомненно, они тоже увеличиваются по амплитуде в соответствии с увеличением мощности произвольной компоненты (рис. 3).

Чтобы определить закономерность поведения максимумов главных компонент, мы вычислили их положение в координатах частота-амплитуда и представили графикам на рис. 6.

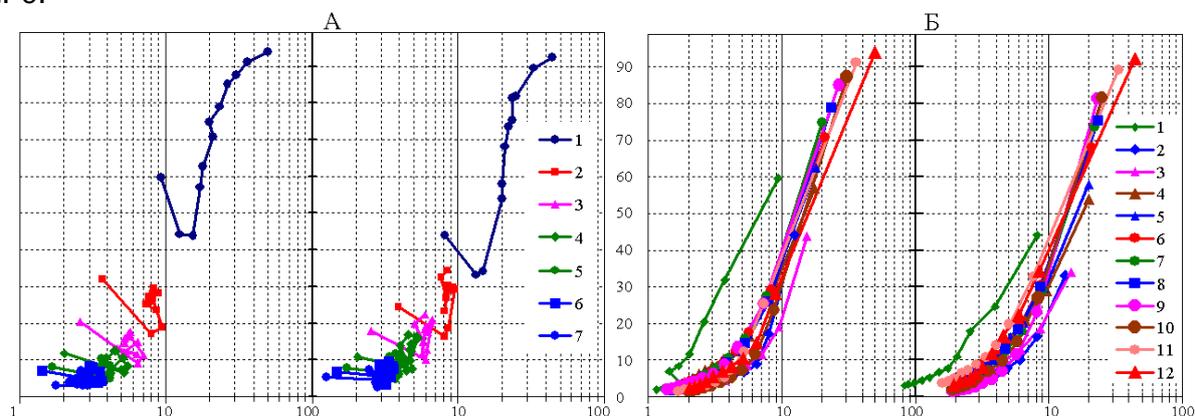


Рис. 6. Изменение положения максимумов главных компонент при увеличении изометрического усилия. На А: линиями соединены значения максимумов отдельных (1-7) главных компонент. На Б: линиями соединены значения всех максимумов главных компонент в каждом (1-12) тесте. На каждой диаграмме слева от центральной оси значения для левой руки, справа – для правой руки. По оси ординат: относительный вклад, %. По оси абсцисс: частота, Гц (логарифмический масштаб).

В результате анализа параметров моторного выхода мы получили распределение активности в моторной (центральной?) нервной системе, которое характеризует функциональное состояние структур мозга и, в частности, разных уровней моторной системы. По частоте и характеру изменения максимума первая главная компонента отражает активность в самом быстром первом контуре или уровне регулирования, к которому относится сегментарный, или уровень А по Н.А. Бернштейну. Вторую главную компоненту относим к пирамидному пути, активность в котором также возрастает и по частоте и по амплитуде с увеличением усилия. Главные компоненты с третьей по седьмую могут соответствовать нисходящей активности в экстрапирамидных трактах. Анализ показывает одинаковую направленность изменений в левой и правой руке, хотя можно выявить и некоторые различия, характеризующие особенности их регуляции. Понятно, что организация моторной системы такова, что каждая рука управляется разными механизмами ЦНС в соответствии с делением на полушария и двухсторонней симметрией, но принцип построения структуры этих механизмов одинаков. Первые точки слева на диаграмме А и первая (зелёная) линия на диаграмме Б, характеризующие удержание минимального усилия, когда испытуемый только касается датчиков силы, выпадают из общего паттерна. Очевидно, что при таком режиме тестирования регистрируемое минимальное изометрическое усилие ведёт себя наиболее близко к регистрируемому датчиками ускорения или движения тремору. Максимум первой главной компоненты в этом случае расположен на частоте 9.30 Гц слева и 8.16 Гц справа. Остальные точки графика, также и относящиеся к другим компонентам разложения, невозможно получить из временных рядов регистрации тремора, так как они являются следствием произвольного увеличения активности ЦНС при удержании изометрического усилия.

Наши исследования показали подобие такого разложения регистрируемого моторного выхода в задаче удержания изометрического усилия испытуемыми разного возраста. Различия, вызванные изменением с возрастом функционального состояния ЦНС, демонстрирует анализ результатов тестирования испытуемого АД, 73 г., представленные рис. 7.

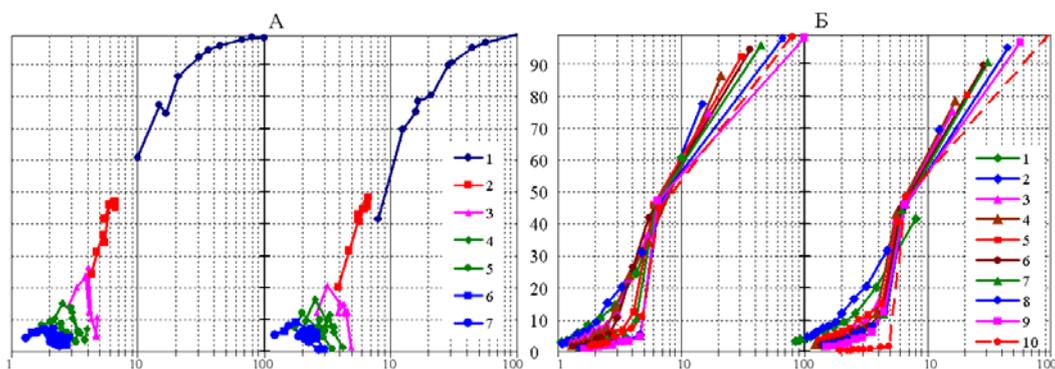


Рис. 7. Характеристики активности моторной системы, выявленные методом разложения последовательных временных рядов на главные компоненты. Представление материала как на рис. 6.

При общем сохранении паттернов расположения максимумов главных компонент, видим характерные "переломы" на графиках диаграммы Б. Напоминаем, что здесь каждая линия соединяет максимумы всех главных компонент разложения при определённом (1-10) изометрическом усилии в каждом тесте. Этот перелом определён высоким вкладом второй главной компоненты (до 50% вместо 30% на рис. 6), как считаем, характеризующей активность в пирамидном тракте, что может быть вызвано особенностями активации в пожилом возрасте. Кроме того, различия в максимумах первых главных компонент могло быть вызвано тем, что, при удержании равных "максимальных" усилий, для испытуемого младшего возраста оно не было действительно максимальным. На рис. 8 показаны произвольные колебания испытуемого старшего возраста.

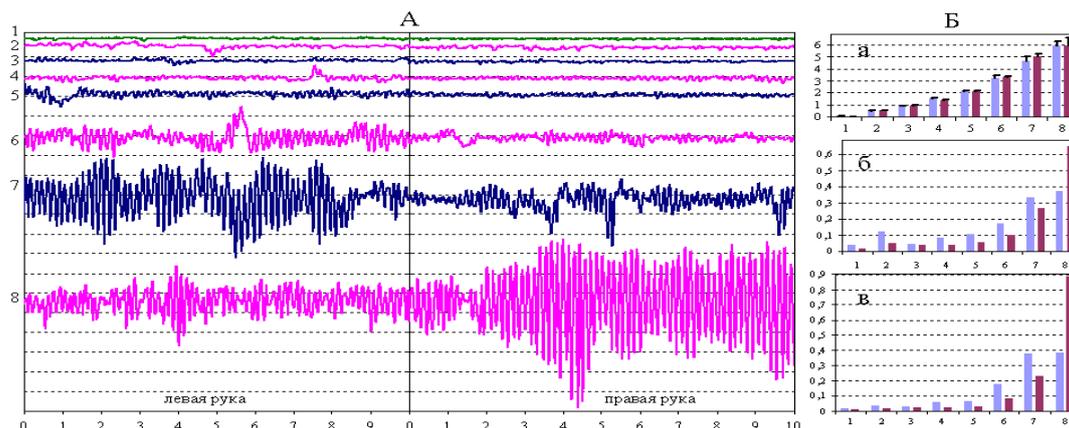


Рис. 8. Изменение формы колебаний (А) произвольной компоненты и статистических параметров (Б) произвольного изометрического усилия, удерживаемого в последовательных (1-8) тестах испытуемым пожилого возраста. На Б: а – усреднённые за 30 с значения усилия (кг); б – стандартные отклонения усилия; в – стандартные отклонения произвольной компоненты изометрического усилия.

Близкое к максимальному изометрическое усилие, которое испытуемый способен удерживать на протяжении 30 с регистрации, вызывает повышенное возбуждение всех структур нервной системы, в которых возникает и поддерживается произвольно циклическая активность, нисходящая к мотонейронам сегментарного уровня и отражаемая в параметрах мышечного сокращения, формирующего моторный выход. Амплитудно-частотные параметры этой активности определены свойствами преобразования сигналов в отдельных структурах ЦНС и скоростью или задержками их распространения по проводящим путям.

Понятие циклическая частота широко используется во всех разделах физики и механики. Её основная размерность $1/с$, а параметрами являются частота, период, амплитуда и фаза колебательного процесса. Расположение выделяемых максимумов главных компонент относительно оси частот характеризует значение преобладающей циклической частоты, свойственной определённому уровню моторной системы. И как писали выше, эта частота гомеостатирована свойствами элементов кольцевой цепи. С этих позиций импульсный или информационный поток приобретает энергетическое значение, а

его поведение соответствует поведению пружины, изменяющей свою длину под действием силы [9]. Относительно максимума слева и справа происходит снижение амплитуд составляющих главных компонент, соответственно, на большей и меньшей частоте. Это подобное Гауссову распределение может отражать и, очевидно, отражает работу десятков и сотен тысяч параллельно работающих нейронных структур и аксонов нейронов, участвующих в формировании нисходящей активности. Вычисленные разницы между значениями соседних максимумов оказались в пределах 30-100 мс, что соответствует задержкам прохождения сигналов по структурам мозга, исследуемым, например, Иваницким А.М. в анализе кольцевого движения возбуждения при возникновении ощущений.

Обработывая результаты тестирования различных испытуемых и пациентов, мы заметили, что во многих случаях значения максимумов одних и тех же по порядку главных компонент соответствуют одинаковые или достаточно близкие частоты. В соответствии с частотой квантования 400 Гц точность определения частоты соответствует шагу 2,5 мс, т.е. это точность определения периода циклической частоты. Для подтверждения этого наблюдения мы суммировали вычисленные огибающие главных компонент у 10 испытуемых и представили усреднённые данные такими же диаграммами (рис. 9).

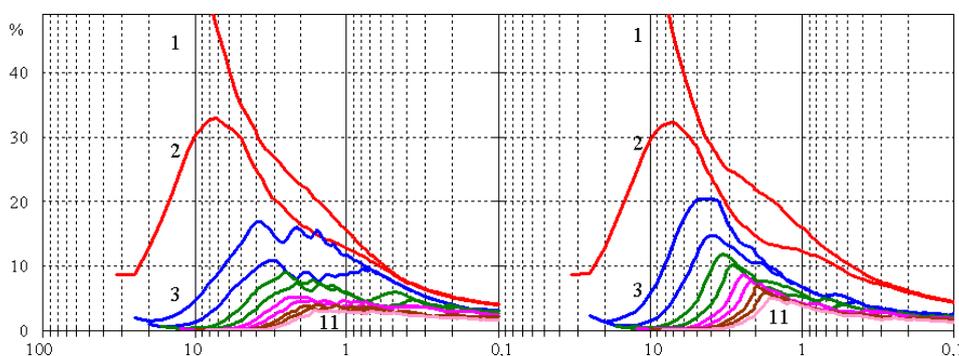


Рис. 9. Главные компоненты (1-11) разложения произвольной компоненты изометрического усилия, одновременно удерживаемого левой (слева) и правой (справа) рукой, визуализирующие циклическую активность разных уровней моторной системы. Абсцисса: частота, Гц, логарифмический масштаб.

Как и ожидалось в случае универсальной работы нейронных структур, мы получили такое же, как и в индивидуальных паттернах, распределение главных компонент с выраженными и смещёнными друг относительно друга максимумами преобладающих частот. На диаграмме представлены усреднённые по группе здоровых испытуемых ($N=10$, $15,1 \pm 0,32$ лет) первые 11 главных компонент разложения произвольной компоненты изометрического усилия, удерживаемого левой и правой рукой в среднем на уровне $2,108 \pm 0,255$ и $2,126 \pm 0,266$ кг соответственно. Эти данные ещё раз подтверждают единство механизмов управления или функционирования нервной системы у разных здоровых индивидуумов. Выделенные красным цветом первую и вторую главные компоненты относим, соответственно, к сегментарному уровню регуляции и корковому уровню управления. Остальные 3-11 главные компоненты будут отражать активность структур с участием базальных ганглиев, моторных ядер таламуса и мозжечка. Конечно, существуют возрастные различия и различия при патологических состояниях ЦНС.

Предложенная нами методология неинвазивного тестирования функционального состояния ЦНС и визуализации активности моторной системы позволила вести дифференциальную диагностику двигательных патологий центрального происхождения. Это невозможно если использовать только частоты тремора, хотя они и «сертифицированы» различными треморными шкалами. Физиологический тремор 8-12 Гц невидимый или усиленный с выраженной амплитудой. Патологический тремор видим невооружённым глазом. Последний возникает при самых различных заболеваниях и имеет электрофизиологические и клинические характеристики: эссенциальный тремор 6-8 Гц или 4-10 Гц неясного происхождения; паркинсонический тремор 4-6 Гц, иногда до 9 Гц; мозжечковый тремор <4-5 Гц; психогенный тремор 4-10,5 Гц; корковый тремор 7-6 Гц. Диагностическую ценность имеет только частота тремора, регистрируемого как движение, но и её диапазон значительно перекрывается при установке клинического диагноза.

Тремор, отличающийся по амплитуде и частоте от нормального физиологического тремора, характеризует определённые области или уровни поражения ЦНС и выявляется в двигательных пробах или аппаратными методами. Наибольшую амплитуду имеет паркинсонический тремор на частотах 5-7 Гц.

Мы показали параметры моторного выхода на здоровых испытуемых. Однако методология нашего подхода позволила изучать патологические состояния системы управления движением неинвазивным методом без наложения каких-либо датчиков и электродов, визуализируя её функциональную организацию. Применяя управление изометрическим усилием, мы не только произвольно стимулируем свою мозговую деятельность, но имеем возможность объективно оценивать функциональное состояние центральной нервной системы, выявляя скрытые, ещё не проявляющиеся внешне патологические состояния.

Приведём еще несколько примеров обследования здоровых индивидов. Так как в подавляющем большинстве заболевания проявляются в пожилом возрасте, то для сравнения нормы и патологии провели тестирование двух индивидов, не имеющих жалобы на заболевание органов движения. На рис. 10 представлены результаты разложения на главные компоненты изометрического усилия, удерживаемого пожилыми испытуемыми 76 и 73 лет. Чтобы протестировать состояние их моторной системы добровольцев просили градуально увеличивать усилие после каждого теста от минимального до 4 кг.

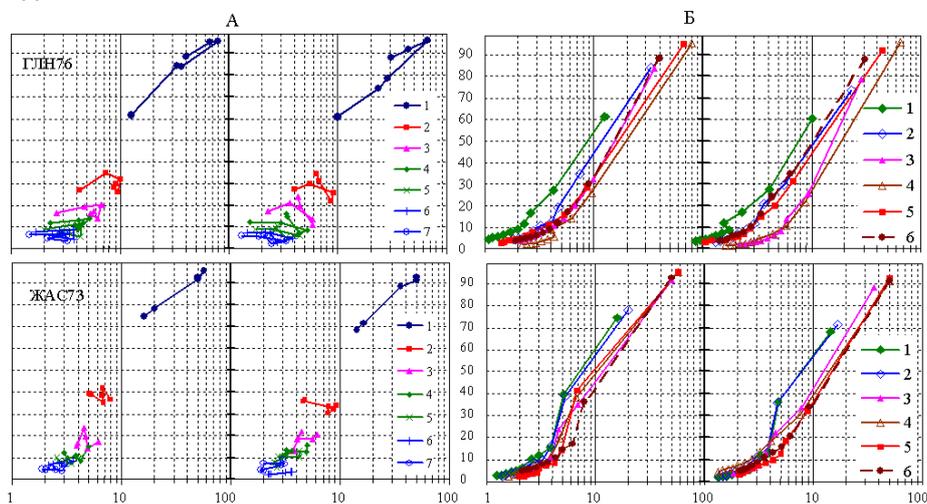


Рис. 10. Распределение максимумов главных компонент относительно частоты разложения двух добровольцев пожилого возраста.

На А: линии соединяют максимумы одноименных (1-7) главных компонент, вычисленные в разных тестах. На Б: линии соединяют максимумы всех главных компонент в каждом (1-6) тесте. По вертикали: вклад каждой компоненты в исходный временной ряд в процентах. По горизонтали: частота, Гц (логарифмический масштаб).

Частоты и амплитуды произвольной компоненты у этих обследуемых в пределах нормы. Тремор рук не наблюдается. Распределение максимумов воспроизводит рассмотренные ранее паттерны, но с некоторыми индивидуальными отклонениями, в частности, повышена активность первой компоненты при минимальном усилии, а также нет линейной направленности второй, корковой, компоненты. Для более глубокого анализа нормы необходимо дальнейшее накопление результатов тестирования значительного контингента испытуемых разного возраста.

Прежде чем таким же образом охарактеризовать функциональное состояние пациента с диагнозом синдром паркинсонизма, на рис. 11 представили записи произвольной компоненты усилия, полученные в результате выполнения таких же тестов, как здоровыми добровольцами, перед и через 50 мин после приёма содержащего L-дофа препарата.

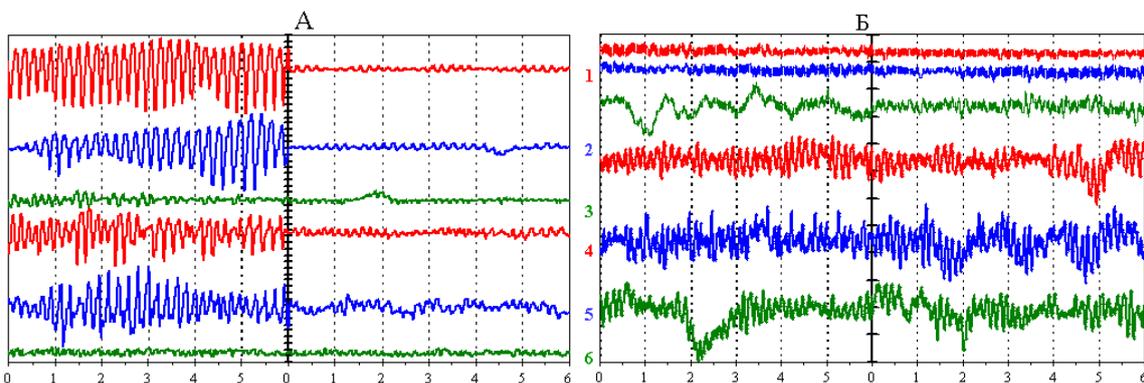


Рис. 11. Шестисекундные фрагменты записи произвольной компоненты изометрического усилия пациента с диагнозом синдром паркинсонизма, полученные в последовательных (1-6) тестах с увеличивающимся усилием перед (А) и после (Б) приема препарата. Деление шкалы 100 Г.

До получения терапии колебания произвольной компоненты изометрического усилия в левой руке имеют значительную амплитуду при минимальном удерживаемом усилии левой рукой $0,820 \pm 0,274$ кг и $0,441 \pm 0,049$ кг правой рукой. Во втором тесте амплитуда колебаний произвольной компоненты уменьшена при увеличенном усилии, соответственно до $1,169 \pm 0,306$ и $0,922 \pm 0,077$ кг. Естественно, представлены усреднённые за 30 с значения удерживаемой силы и их стандартные отклонения. Уменьшение амплитуды произвольной компоненты, по нашему мнению, вызвано тем, что пирамидный путь шунтирует экстрапирамидные тракты, формирующие патологическую активность как произвольные колебания. Это подтверждает тест 3, когда пациент удерживает усилие $2,034 \pm 0,070$ и $2,083 \pm 0,112$ кг левой и правой рукой. Ещё большее увеличение усилия (до 2,8 кг слева и справа в тесте 4 и до 3,6 кг в обеих руках при выполнении теста 5) приводит к росту амплитуды произвольной компоненты вследствие дополнительного возбуждения моторной системы. В тесте 6 усилие снижено до 2,5 кг слева и 3,1 кг справа, и мы видим выравнивание амплитуды произвольной компоненты слева и справа.

На диаграмме Б рис. 11 представлены результаты такой же регистрации пациента через 50 мин после приёма препарата. Практически при тех же самых значениях удерживаемого усилия (при минимальном усилии удерживается значение $0,5 \pm 0,2$ кг в обеих руках), получаем значительное уменьшение амплитуды произвольной компоненты, а визуально исчезновение тремора левой руки. Обратите внимание на шкалу, чувствительность которой увеличена в 5-6 раз по сравнению с масштабом на диаграмме А.

Здесь в полной мере проявляется действие слабых сил на слабые поля, за которые можно принять нейронную активность, распространяющуюся по структурам мозга. А слабые силы – это 125 мг активного вещества на 70 кг массы тела, которые полностью меняют физиологический статус человека. Это демонстрирует рис.12, где показано распределение максимумов главных компонент до и после приема L-дофа препарата.

До действия препарата максимумы главных компонент показывают высокую активность сегментарного уровня в обеих руках и не модулирующую увеличением усилия активность в пирамидном пути (компонента 2). Видно разобщение всей активности на 3 группы, не связанные между собой. Т.е. пирамидный путь, сегментарный уровень и подкорковые структуры функционально разобщены. В результате действия препарата сегментарный уровень и пирамидный путь управляют усилием вполне адекватно, а распределение максимумов приближается к физиологической норме. Правда, это затишье недолгое. Паркинсонический тремор при лечении L-допа препаратами снижается по амплитуде, что позволяет пациенту выполнять повседневно необходимые движения, но он вынужден периодически применять назначенную терапию, для поддержания близкого к норме физического статуса. Временное восстановление двигательной функции показывает, что не нарушены основные области моторной системы, но из-за недостаточного тормозного эффекта на структуры базальных ганглиев вследствие гибели DA-ергических нейронов черной субстанции патология прогрессирует. Факт восстановления близкой к норме двигательной активности свидетельствует о функциональных, медиаторных нарушениях, когда ещё не нарушена собственно структура нейронных связей и механизмы взаимодействия нейронов как внутри, так и между областями моторной системы.

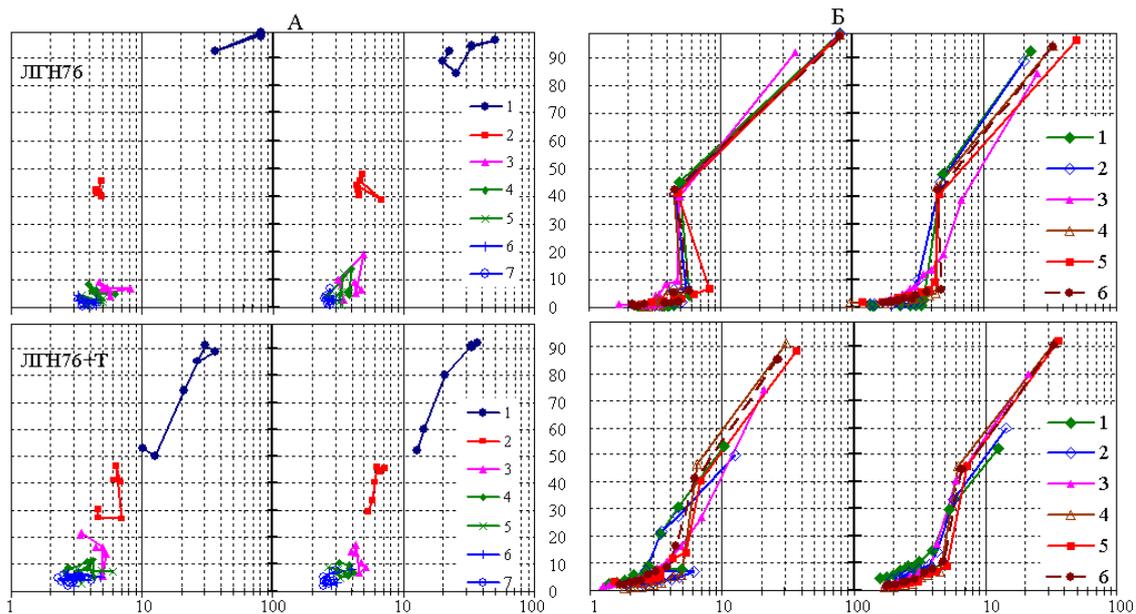


Рис. 12. Изменение распределения максимумов главных компонент произвольных колебаний изометрического усилия в результате действия L-допа содержащего препарата.

Вверху: паттерны распределения максимумов перед приемом препарата. Внизу: через 50 минут после приёма. Описание графиков на диаграммы А и Б как на рис.10

Вместо анализа тремора, для дифференциальной диагностики патологий моторной системы мы впервые применили регистрацию изометрического усилия, удерживаемого пальцами выпрямленных перед собой рук [17, 18]. В параметрах изометрического усилия, рассматриваемого как моторный выход интегративной деятельности ЦНС, заключена информация, нисходящая от всех структур иерархически организованной моторной системы к мотонейронам сегментарного уровня. Особенность тестирования заключается в том, что при удержании усилия пропорционально силе происходит произвольная активация всех структур моторной системы. В замкнутых на мотонейроны контурах произвольного управления и произвольной регуляции возникает и поддерживается циклическая активность. Современные методы анализа временных рядов позволяют разложить на главные компоненты и выделить регулярные составляющие в регистрируемом изометрическом усилии, которые характеризуют преобладающие частоты циклической активности разных уровней моторной системы. Открываются новые возможности неинвазивного изучения структурно-функциональной организации ЦНС, которые оказались недоступными для биомеханики движений.

Результаты исследования важны не только для дальнейшего развития фундаментальных исследований в области физиологии движений, но имеют важное прикладное значение. Анализ параметров изометрического усилия позволил изучать функциональную организацию нисходящей активности от центральных структур системы управления движениями к мотонейронам сегментарного уровня. Произвольное управление изометрическим усилием предоставило возможность объективного исследования в клинике процессов развития патологических состояний при центральных нарушениях движений и контролировать их восстановление при разных формах терапии, включая медикаментозную.

Исследование поддержано Программой Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» в 2012 г.

CYCLIC ACTIVITY AS CHARACTERISTICS OF A FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THE CENTRAL STRUCTURES OF THE NERVOUS (MOTOR CONTROL) SYSTEM

S.P. Romanov

Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Science,
spromanov@SR1070.spb.edu

The sustaining of isometric effort is accompanied by voluntary activation of all structures of motor control system, that it allows by the modern methods of the time series analysis to study functional organization of a control system of movements by a noninvasive method on the man without imposing any gauges and electrodes. The method of registration of involuntary component (tremor) of effort during voluntary control of isometric tension by both hands in the task of tracking the feedback signals opens an opportunity to study the interaction of the central motor commands that can be downright directed to each hand or are divided on the spinal or segmental level. As the essential result of this study we consider the demonstration of independence of systems of the voluntary and program control by the isometric effort that is shown by change of estimates of spectral power of effort in the various frequency ranges. The hierarchical structures of regulation of motoneuron activity via numerous parallel closed loop pathways may be considered as homeostatic (in terminology by W.R. Ashby) mechanism. In line with this idea of the motor control system organization, we are believed that the changing of spectral density in 0-1 Hz range corresponds to the transmission of signals in the circuits which are closed through exteroceptive (in our case visual or tactile feedback) inputs and motor output (the feedback via environment). The changes in 1-4 Hz range may be in agreement with voluntary (may be a program) control with the using of the internal long latent regulatory loops in which there are a cyclic activity through the ascending spino-thalamo-cortical pathways. The activity corresponded to a segmental level is reflected in the range of 7-15 Hz. In healthy subjects the spectral power in range of 4-7 Hz is suppressed. The increase of spectral power in the "forbidden" range of 4-7 Hz, obviously, is characteristic for the impairments of the central mechanisms of automatic control of movements.

The discussion on the given material of interactions between concrete structural fields of a brain would be speculative. However, we may conclude that the active control by isometric force is carried out by two independent systems. The first system carries out the voluntary control by value of force and intervenes in process of keeping a strength by correcting a performance of the task. The second system provides a program control by forming a descending flows to segmental level in automatic contours of regulation via basal ganglia and thalamic mechanisms, controlling attention. The third, segmental, level of control represents the mechanism of homeostatic regulation of motoneuron activity (Romanov, 1996) via proprioceptive pathways in accordance with the descending influences on it. The Parkinson's disease when the pathways between substantia nigra and striatum is mainly damaged, is used as a window for study of function of basal ganglia in movement control. Contreras-Vidal and Stelmach (1995) showed on model that the impairment of interaction of thalamocortical pathways with segments of globus pallidum is resulted in occurrence of the local centers of excitation that modulate initiation and performance of movements. Horak and Frank (1996) determined whether the effects of parkinsonism and the effects of levodopa replacement were similar on anticipatory, reactive, and tonic postural activity. They suggest that parkinsonism impairs force control in three different postural systems: centrally initiated that adjustments body displacements associated with voluntary movement, peripherally triggered that responses react to external perturbations, and background tonic that provides a regulation of muscle stiffness and through which both centrally initiated and peripherally triggered postural activity must act. Having investigated principles of impulse flow transformation on the electronic model of neuron network, we have demonstrated that a neuron network can generate on the output the future meaning of the input signal (Romanov, 2000). The structure of a network, executing the input signal extrapolations is compared with relationships of neurons in cerebellar cortex. It is expected that considered organisation of relationships of neurons and the function executed by this network inherent all formations of the brain, including brain cortex. There is a regular repetition of the different layers in this network. The number of layers correlates with accuracy of prediction and complicity of the input signal changes. The depth of excitation of the structure is automatically determined by the velocity and acceleration changes of the input signal. We suppose that the distortion of normal function

of movement organisation is a consequence of structural changes in the central nervous system. The confirmation of this is given in a Fig. 12, at which is shown as under influence of L-dopa course the parameters of a motor output are restored. Three basic structural mechanisms can be responsible for impairments resulting in occurrence of the tremor on the output of motor control system. 1 - lowered activity in anticipatory structures at least of a compensating delays of signals in a conducting tracts. It is provided with structures of forward inhibition. 2 - decreasing of activity in structures of lateral inhibition result in synchronization of activity in parallel projection pathways. 3 - demyelination of tracts changes a delay of spreading the impulses.

The form of fluctuations of visually observable free movements on the basis of which will usually be carried out differential diagnostics of a various kind of dyskinesia (Bain et al, 1994; Deuschl et al, 1994), does not coincide with the objectively registered forms of change of effort in isometric mode. The comparison of results of the analysis of isometrical registered effort with the established diagnoses of diseases of CNS (Marsden and Obeso, 1994) will allow in more details to present hierarchy of interaction of the subcortical structures in organization of movements. Physiologic and pathologic tremors are classified into two broad groups: (1) those produced by oscillation in sensorimotor loops, so-called mechanical-reflex tremors, and (2) those produced by the oscillatory properties of central neuronal networks. Elble (1996) provides a contemporary perspective of tremor pathophysiology while acknowledging that no form of tremor is understood completely as the origin of oscillation in most forms of tremor is undefined, and in many instances the underlying pathology is unknown. From our experiments it is possible to assume that the regulation of maintenance of stationary effort comes through the closed loops of automatic control (highest levels of the reflex - thalamus and basal ganglia) without participation of voluntary (cerebral cortex?) motor control and the power spectral estimates of oscillations of involuntary effort in different regions of frequencies may reflect their state.

Литература

1. Сивер Д. Майнд машины. Открываем заново технологию АВС. www.mindmachine.ru 31.05.2012
2. Шевелев И.А. Волновые процессы в зрительной коре мозга. 2000. http://vivovoco.nns.ru/VV/JOURNAL/NATURE/12_01/ALPHA.HTM 14.06.2012
3. Каменкович В.М., Бак Е.Д. и др. Зрительные иллюзии, вызванные ритмическими вспышками и путешествующими альфа волнами // Журн. высш. нерв. деятельности. 1998. Т.48. №3. С.449—457.
4. Романов С.П. Моделирование свойств ионного канала и исследование его роли в формировании импульсной активности нейрона // Нейрофизиология. 1989. Т. 21. № 3. С. 379-389. (Перевод Romanov S.P. Modelling of ionic channel properties and its role in shaping neuronal spike activity // Neurophysiology. 1989. V. 21. N 3, p.277-285.)
5. Романов С.П. Устройство для моделирования нейронных структур двигательного аппарата. 1990 SU 1585809.
6. Романов С.П. Исследование на модели роли клеток Реншоу в регуляции разрядов мотонейронов // Физиол. журн. СССР. 1976. Т.62, N 4. С.528-536.
7. Романов С.П. Динамическая модель регуляции сокращения мышечного волокна // Физиол. журн. СССР. 1984. Т.70, N 2. С.141-148.
8. Романов С.П. Влияние организации синаптического аппарата на формирование и передачу импульсной активности в электронных аналогах нейронов // Депонирована в ВИНТИ 17 февраля 1994 г. N 405-В 94. 21 с. ил.7. Библ. 28.
9. Романов С.П. Тормозные обратные связи в цепи регуляции разрядов мотонейронов // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 1996, 82 (1) : 33-44.
10. Романов С.П. Режим работы мышц и формирование афферентного потока сухожильного органа Гольджи // Регуляция и сенсорное обеспечение движений / Ред. Н.Ф. Подвигин, Ю.Т. Шапков. Л.: Наука, 1987. С.71-83.
11. Romanov S.P. Servo-loops as homeostatic mechanism of motor control on segmental level // Posture and Gait: Control Mechanisms, 1992. XI-th International Symposium of the Society for Postural and Gait Research, Portland, May 24-27 1992. Vol.1. / Eds. Marjorie Woollacott and Fay Horak, University of Oregon Books, 1992, p. 71-74.
12. Romanov S.P. Information processes in neuron network of muscle contraction control //

Vestibular and neural front / Proceedings of the 12th International Symposium on Posture and Gait, Matsumoto, Japan, 3-7 October 1994. Elsevier Science B.V. Amsterdam, The Netherlands, 1994. P. 457-460.

13. Romanov S.P. Proprioceptive feedback as a homeostatic mechanism of multiparametric motor control // Motor Control VII. Proceedings of the VII-th International Symposium on Motor Control held in Borovets, Bulgaria, June 21-25, 1993 / Douglas G. Stuart (ed.). Motor Control Press: Tucson, AZ. USA. 1996, p. 141-145.

14. Романов С.П. Концептуальные подходы к выявлению функции структурной организации нейронной сети // Журнал Высшей Нервной Деятельности, 2000, 50, № 2, 320-343.

15. Golyandina N., Nekrutkin V., Zhigljavsky A. A. Analysis of Time Series Structure: SSA and Related Techniques. Chapman and Hall/CRC. 2001. 320 P.

16. Алексанян З.А., Романов С.П. Оценка интегративной активности моторной системы человека при произвольном изометрическом сокращении мышц верхних конечностей // Новости медико-биологических наук. 2009. № 1-2. С. 92-103.

17. Романов С.П., Якимовский А.Ф., Пчелин М.Г. Метод тензометрии для количественной оценки тремора // Физиол. Ж. им. И.М. Сеченова 1996, Т. 82, № 2. С. 118-123.

18. Romanov S.P., Pchelin M.G. The motor control output forming in healthy subjects and parkinsonian disorder patients // Basal Ganglia and Thalamus in Health and Movement Disorders / Kristy Kultas-Ilinsky and Igor A. Ilinsky, eds. Kluwer/Academic/Plenum Press, NY, 2001. 293-305.