

Функциональная связанность областей «сети страха» в состоянии покоя у здоровых испытуемых

Научный руководитель – Мартынова Ольга Владимировна

Sushinskaia-Tetereva A.O.¹, Balaev V.V.¹

1 - Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Функциональная связанность (ФС) соответствует структурным или анатомическим связям между областями мозга. Анализ ФС учитывает пространственные отношения между нейронной активностью, так как описывает, прежде всего, синхронность колебаний сигнала BOLD в отдаленных участках мозга, объединяя их в функциональные нейронные сети. [Hutchison et al., 2013]. Исследователи обнаружили в мозгу зоны нейронной активации, возникающие при стрессовых и тревожных расстройствах. Структуры, входящие в эти нейронные цепи, показывали устойчиво большую активацию, по сравнению со здоровой группой [Shin, 2010; Rabinak, 2011; Brown, 2014]. Данные участки, объединённые функционально, назвали «сетью страха». В разных исследованиях использовались разные наборы участков мозга для анализа, но почти все включали в себя такие структуры, как миндалина, поясную извилину, вентро-медиальную и дорзо-латеральную префронтальную кору, гиппокамп [Rabinak, 2011; Schultz, 2012; Feng, 2013; Fullana, 2015]. Целью нашего исследования было выявление связанности данных областей в состоянии покоя у здоровых испытуемых без стрессового воздействия.

В исследовании приняло участие 20 испытуемых: 14 мужчин, 6 женщин, средний возраст $25,9 \pm 4,27$ лет. Их сканировали дважды, второй раз через неделю, просили спокойно лежать в течение 10 минут с закрытыми глазами и ни о чём не думать. МРТ проводили на томографе MAGNETOM Verio 3 Тесла («Siemens», Германия). Для получения анатомического изображения в сагиттальной плоскости использовалась последовательность T1 MPRAGE (TR 1470 мс, TE 1.76 мс, FA 9°, 176 срезов, толщина среза 1 мм, межсрезное расстояние 0.5 мм; FoV - 320 мм, матрица реконструкции - 320x320). Для получения функциональных T2*-изображений использовалась EPI последовательность со следующими характеристиками: TR 2 с, TE 20 мс, FA 90°, 42 срезов, толщина среза 2 мм, межсрезное расстояние 0.6 мм, FoV - 200 мм, матрица реконструкции - 98x98. Данные фМРТ были обработаны в SPM8 (Statistical Parametric Mapping version 8, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UK), очищены от движений головы свыше 1,5мм. Маски для анализа области интереса (ROI) были созданы в WFU PickAtlas 3.0.4. Каждая маска была совмещена с анатомическим изображением в MNI пространстве и подверглась деформации к индивидуальному пространству, затем совмещена с функциональными изображениями. Показатели ROI были получены путем расчёта корреляции Пирсона среднего значения BOLD-сигнала извлечённого из каждой пары. Был проведён seed-based анализ миндалины, где была рассчитана корреляция Пирсона между BOLD-сигналом миндалины и всеми вокселями мозга. Дополнительно на кору были наложены маски сетей состояния покоя и были рассчитаны корреляции между ними и миндалиной. Был проведён ретестовый показатель надёжности (воспроизводимости) между двумя днями: внутриклассовый коэффициент корреляции (ICC).

В результате ROI анализа было получено 19 показателей ФС с учётом, прошедших через поправку на множественные сравнения FDR (при $pFDR=0.01$), с высоким показателем воспроизводимости между днями ($ICC>0.75$) и значением корреляции $r>0.5$ (см. рис. 1). Эти показатели ФС, как наиболее устойчивые между днями, следует использовать в качестве ориентиров для сравнения с экспериментальной группой. В seed-based анализе

методом одновыборочного t-критерия Стьюдента были выявлены активные кластерные зоны связанности с миндалиной. В первый день, помимо обеих миндалин, в отдельные кластеры выделились участки левой верхней темпорополярной коры (105 вокселей), правой средней височной извилины (126 вокселей), левой средней височной извилины (126 вокселей), правое хвостатое ядро (85 вокселей). Во второй день в отдельный кластер выделился только участок правой нижней орбитофронтальной коры (65 вокселей). Другие кластеры либо отсутствовали, либо слились с кластерами миндалин. При сравнении показателей двух дней методом парного t-критерия Стьюдента значимых различий между днями выявлено не было. Данные результаты можно интерпретировать как высокую индивидуальную вариабельность результатов внутри группы. При seed-based анализе с наложением масок сетей состояния покоя на кору больших полушарий наиболее стабильными между днями показателями связи этих участков с миндалиной обладают: часть языковой сети (левая нижняя фронтальная извилина), часть сети дорсального внимания (правая средняя фронтальная извилина), часть фронто-париетальной сети (левая задняя часть поясной извилины). Однако эти маски обладают низкими показателями воспроизводимости ($ICC > 0.4$), что говорит о высокой вариабельности при использовании данного метода получения результатов.

Таким образом, мы исследовали показатели регионов «сети страха» в состоянии покоя, без стрессового воздействия у здоровых испытуемых без стрессовых и депрессивных расстройств. Данная работа является первым этапом исследования. В дальнейшем планируется использование полученных результатов для сравнения с экспериментальной группой, испытавшей стрессовую стимуляцию, для выявления различий и последующего анализа.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 16-15-00300)

Источники и литература

- 1) Brown V.M., LaBar K.S., Haswell C.C., Gold A.L., McCarthy G., Morey R.A. Altered resting-state functional connectivity of basolateral and centromedial amygdala complexes in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014. 39(2): 351–359.
- 2) Feng Tingyong, Fenga Pan, Chena Zhencai Altered resting-state brain activity at functional MRI during automatic memory consolidation of fear conditioning. *Brain research* 1523 (2013) 59–67
- 3) Fullana MA, Harrison BJ, Soriano-Mas C, Vervliet B, Cardoner N, Àvila-Parcet A and Radua J. Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Molecular Psychiatry* (2016) 21, 500–508; doi:10.1038/mp.2015.88; published online 30 June 2015
- 4) Hutchison R.M., Womelsdorf T., Allen E.A., Bandettini P.A., Calhoun V.D., Corbetta M., Della Penna S., Duyn J.H., Glover G.H., Gonzalez-Castillo J., Handwerker D.A., Keilholz S., Kiviniemi V., Leopold D.A., de Pasquale F., Sporns O., Walter M., Chang C. Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *Neuroimage*. 2013. 80: 360–378.
- 5) Rabinak C.A., Angstadt M., Welsh R.C., Kenndy A.E., Lyubkin M., Martis B., Phan K.L. Altered amygdala resting state functional connectivity in post-traumatic stress disorder. *Front Psychiatry*. 2011. 2(62).
- 6) Schultz D.H., Balderston N.L., Helmstetter F.J. Resting-state connectivity of the amygdala is altered following Pavlovian fear conditioning. *Front Hum. Neurosci*. 2012. 6(242).

- 7) Shin, L., Liberzon, I. The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. Neuropsychopharmacology REVIEWS (2010) 35, 169–191.

Иллюстрации

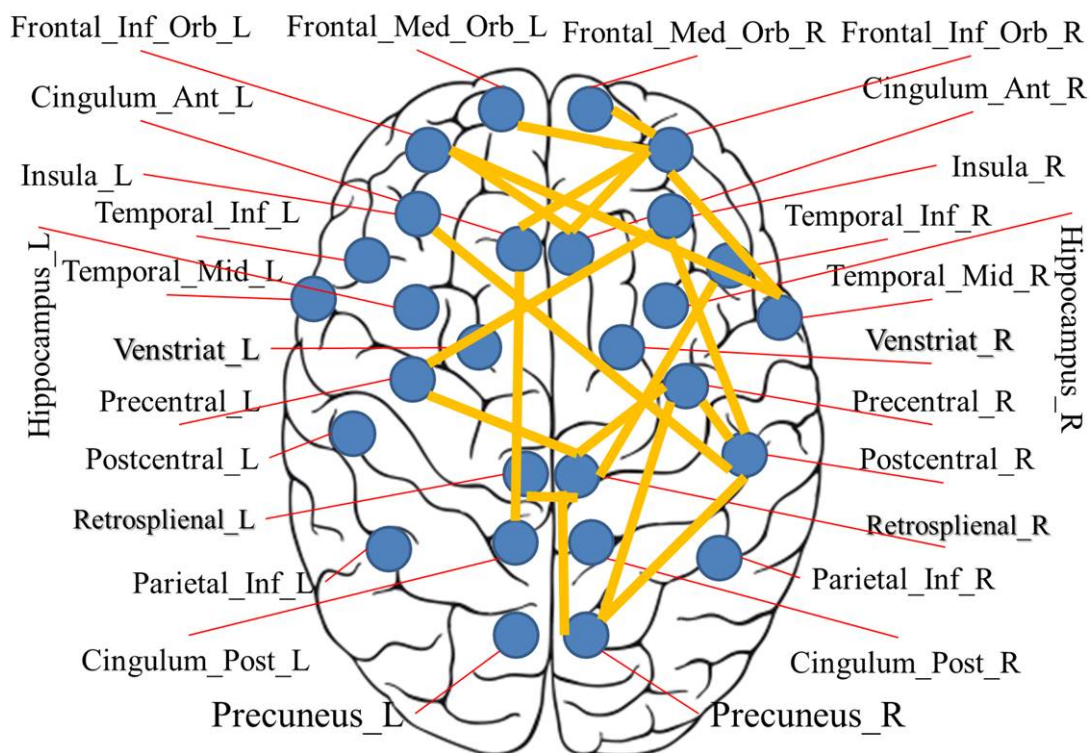


Рис. 1. Функциональная связанность (ROI) между областями "сети страха" Рис. 1. Функциональная связанность (ROI) между областями "сети страха"