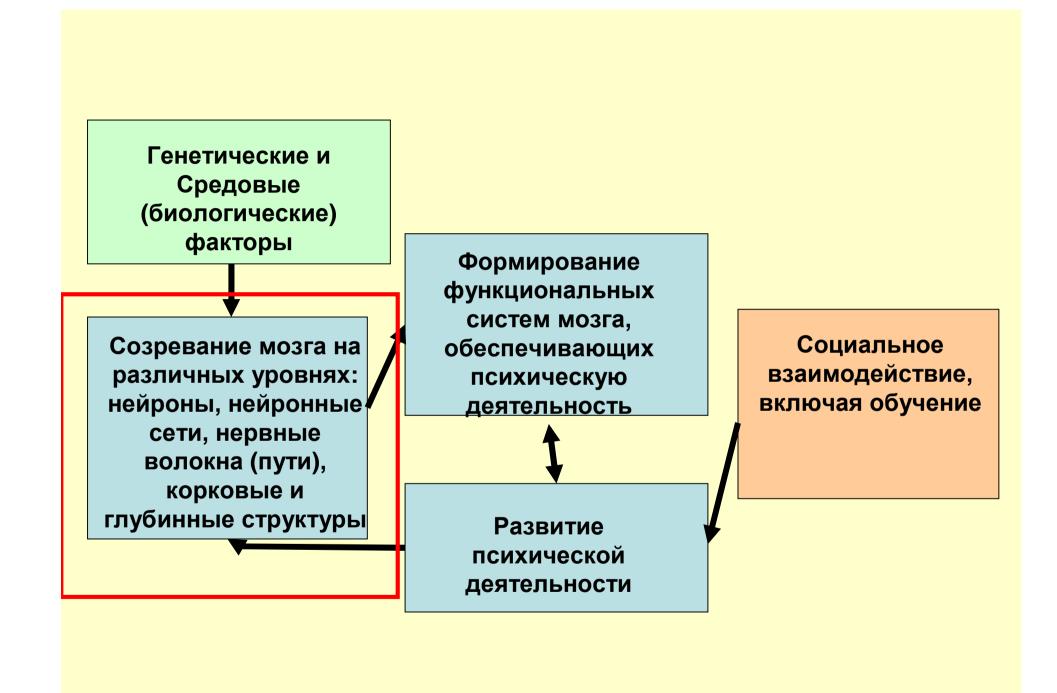
Морфо-функциональное созревание мозга человека в процессе индивидуального развития (онтогенеза).

Р.И. Мачинская, д.б.н. Зав. лабораторией нейрофизиологии когнитивной деятельности, Институт возрастной физиологии РАО www. neurodev.net.ru

develop.physiol@inbox.ru

Лекция на XI ежегодной Всероссийской научно-практическая школе-семинаре «Школа и здоровье» по возрастной физиологии и здоровьесберегающей деятельности образовательных учреждений Москва 2008

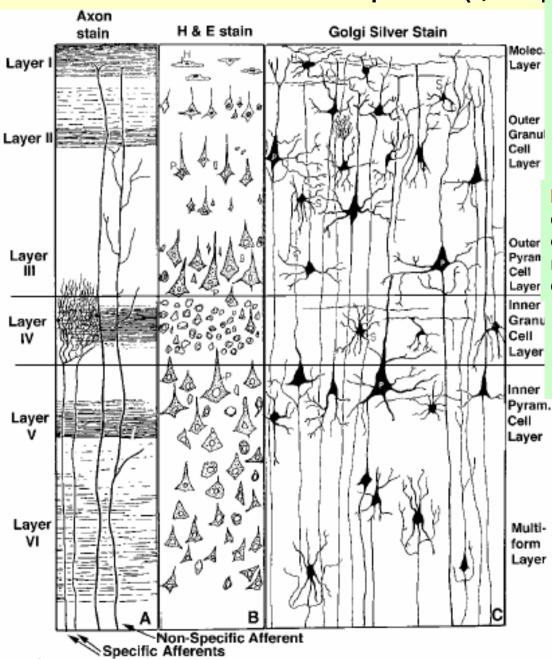


Возможность влияния познавательной активности и научения на морфофункциональное развитие мозга. Исследования на животных

Turner and Greenough, 1985	Зрительная кора крысы	Отношение числа синаптических контактов к числу нейронов (С/Н) выше у животных с насыщенной информационной средой, чем у животных, находящихся в изоляции	
Bailey and Chen, 1988a, b	Aplysia (моллюск)	Сенсибилизирующее обучение ведет к 50% увеличению отношения С/Н, привыкание - к снижению	
Black et al., 1990	Мозжечок крысы	Моторное обучение на 25% увеличивает С/Н, тогда как просто усиление моторной активность не оказывает такого эффекта	
Chang et al., 1991	СА1, гиппокамп крысы	Увеличение числа синапсов при длительном раздражении (потенциации) у взрослых крыс	

Цитоархитектоника (клеточное строение) коры больших полушарий головного мозга человека

Структурно-функциональная организация мозга. Кора больших полушарий. Клеточное строение (цитоархитектоника)



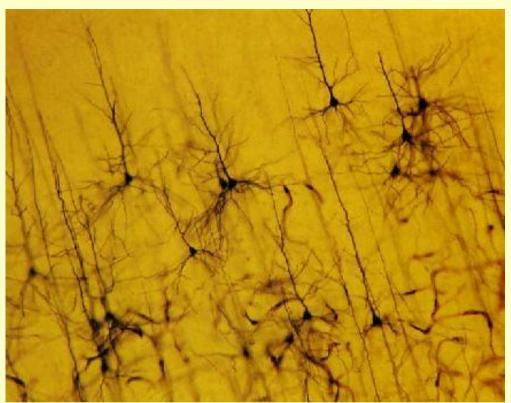
П Наружный молекулярный — разветвления апикальных дендритов пирамидных нейронов, входы неспецифических афферентов П Наружный зернистый (гранулярный) — мелкие афферентные пирамидные нейроны и звездчатые нейроны, входы неспецифических афферентов П Наружный пирамидный — тела средних пирамидных нейронов, обеспечивающих внутрикорковые, межкорковые и корковоподкорковые связи, вставочные нейроны

IV Внутренний гранулярный — вставочные нейроны, входы специфических афферентов, внутрикорковые волокна

V Внутренний пирамидный – крупные эфферентные пирамиды, в моторных зонах – клетки Беца, аксоны которых образуют нисходящие эфферентные тракты

Слои полиморфных нейронов

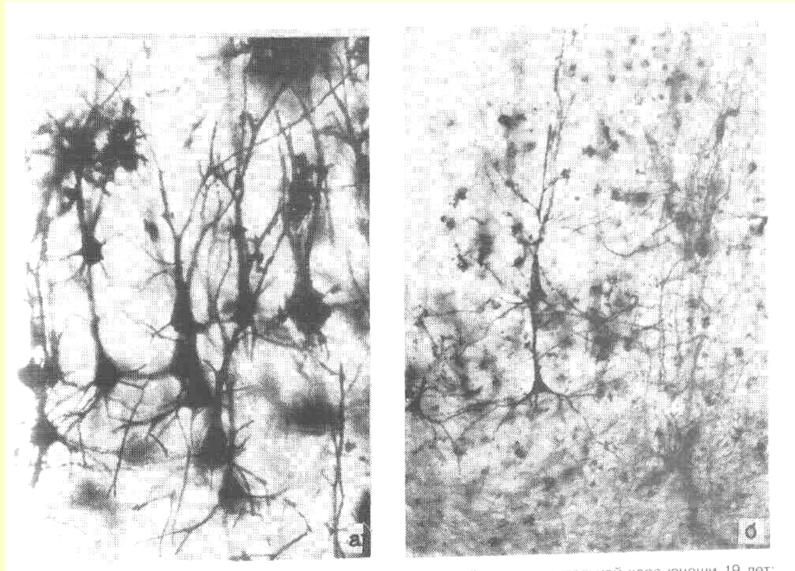
Модульная вертикальная организация корковых нейронных сетей



Анатомические данные: Рамон-и-Кахал, исследуя анатомическую вертикальную организацию коры головного мозга выдвинул идею о модульном характере ее строения, что было подтверждено в исследованиях 60-70 годов (Сентаготаи, Антонова).

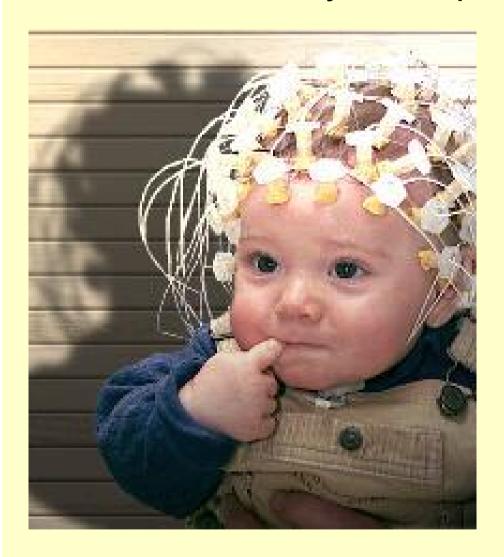
Экспериментальные электрофизиологические данные: Маунткасл в 1957 г., регистрируя импульсную активность нейронов сенсомоторной коры кошки на тактильные и двигательные раздражения, обнаружил, что при вертикальном движении регистрирующего электрода в глубь коры нейроны реагируют на одну и ту же модальность, а при смещении в сторону – на другую модальность. Хьюбел и Визел в 1977 г. Обнаружили подобную избирательность вертикальной организации в зрительной коре обезьяны при реакции на стимуляцию правого или левого глаза.

Структурно-функциональная организация мозга. Кора больших полушарий. Модульная вертикальная организация корковых нейронных сетей. Микроколонки



 $\stackrel{>}{\sim}$. **4-6. Вертикальные колонки пирамидных и звездчатых нейронов в зрительной коре юноши 19 лет:** a- поле 19, об. 20^{x} , ок. 5, 6^{x} ; $\delta-$ поле 17, об. 9^{x} , ок. 5, 6^{x} . Препараты В.А.Васильевой

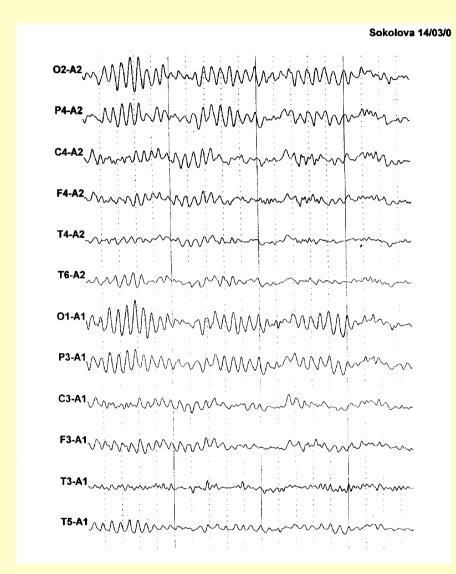
Морфофункциональное созревание мозга и формирование ЭЭГ у детей в процессе онтогенеза



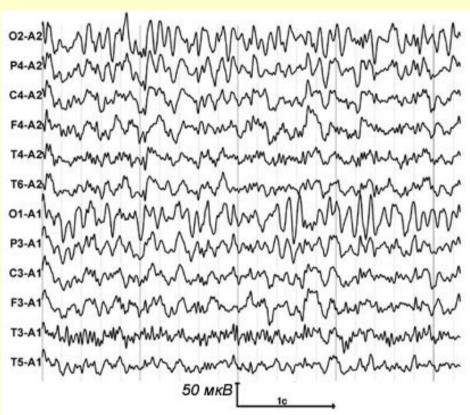
Суммарная суммарной электрической мозга (ЭЭГ) возникает в нейронных сетях коры и зависит от функционального состояния и степени зрелости корковых и глубинных структур

Как отражаются на ЭЭГ основные структурные преобразования нейронной организации мозга в процессе онтогенеза?

Adult EEG



5 -year -old child EEG



Структурная основа нейронной интеграции в функциональных системах мозга

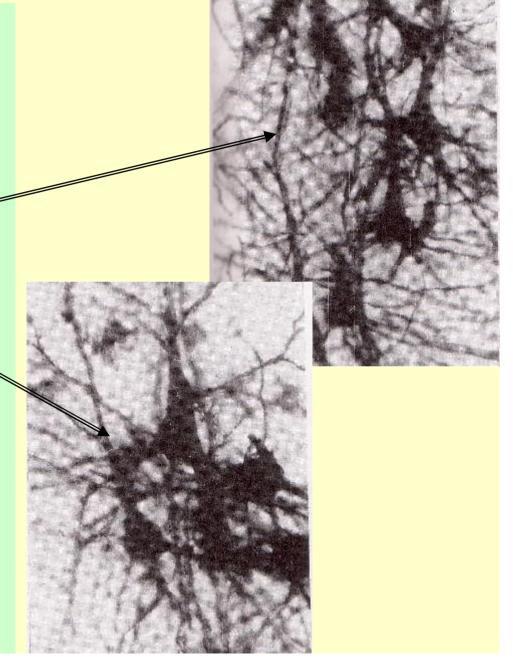
Уровни морфологической организации:

ØНейрон с его входами (дендритами) и выходами (аксон)

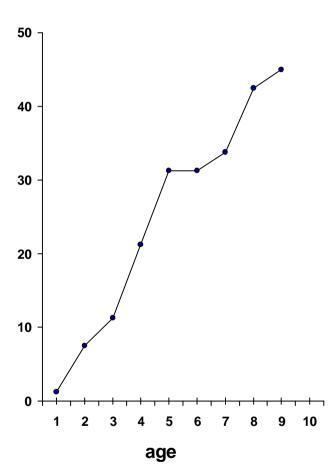
ØГруппировки нейронов (миниколонки) (30 μm), мини ансамбли (гнездные и лестничные группировки)

ØМалые нейронные сети объединены в более крупные единицы – морфологические вертивальные модули (нейроглиально-сосудистые макро ансабли) (300 − 600 μm)

ØВнутрикорковые и межкорковые связи, а также связи коры и глубинных регуляторных структур



Основные этапы морфофункционального созревания коры и формирование альфа-ритма



Developmental spurts in level of relative energy in alpha EEG in occipital (O-P) area (Matousek and Petersen, 1973)

- 0-1 Рост и дифференциация нейронов в проекционных областях коры. Рост и апикальных дендритов и их ветвление. Формирование вертикальных связей пирамидных нейронов проекционных зон.
- 1-3 Развитие вертикальной организации нейронных ансамблей проекционных и ассоциативных зон. Формирование горизонтальных связей звездчатых нейронов. Развитие корково-подкорковых связей.
- 3-5 Развитие горизонтальных связей во всех зонах коры. Рост специализации нейронов.
- 5-6 Рост относительного объема белого вещества (нейронных коллатералей) в ассоциативных зонах
- 6-7 Интенсивное развитие нейронной организации ассоциативной коры
- 7-8 формирование иерархии локальных нейронных ансамблей в ассоциативных и проекционных зонах
- 8-10 формирование распределенной горизонтальной нейронной сети, включающей специализированные нейронные ансамбли различных корковых зон.

Морфологическое развитие коры головного мозга на первом году жизни

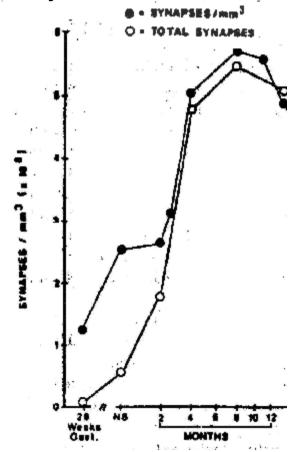
У новорожденного нейронные колонки в 19 зрительном поле состоят из 1-2 близко расположенных рядов слабо дифференцированных нервных клеток

В течении первого года жизни происходят наиболее интенсивный рост ширины коры во всех зрительных зонах. В 17 и 18 полях эти изменения наиболее выражены в первом полугодии (в 1,6 раза), в 19 поле в течение всего года (в 1,7 раза).

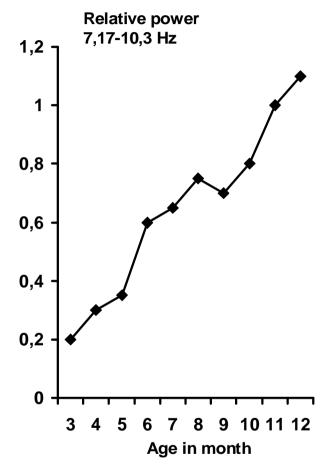
В этот же период происходят наиболее выраженные преобразования нейронов 17 и 18 поля, приводящие к их дифференциации.

Выраженное увеличение толщины коры происходит и в другой сенсорно- специфической зоне – соматосенсорной (поле 3), в полях 1 и 2 этот процесс продолжается до 3 – х лет.

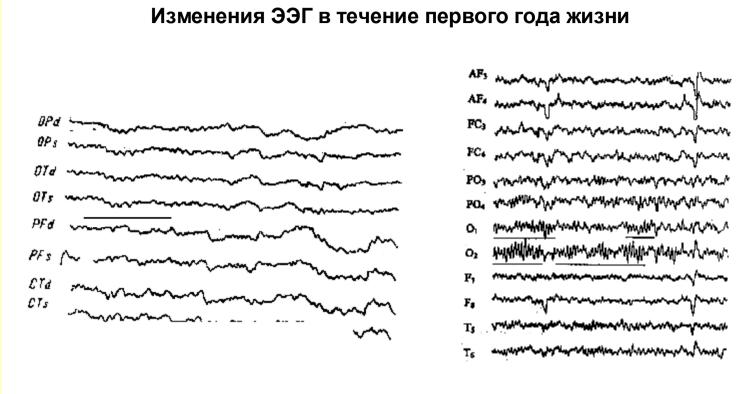
Развитие нейронов зрительной проекционной коры и увеличение мощности альфа-ритма ЭЭГ затылочной области



Рост синаптической плотности и общего числа синапсов в зрительной коре в течение первого года жизни (Huttenlocher, 1992)



Увеличение относительной мощности альфа-ритма ЭЭГ затылочной области в течение первого года жизни (Mazuno et al., 1970)

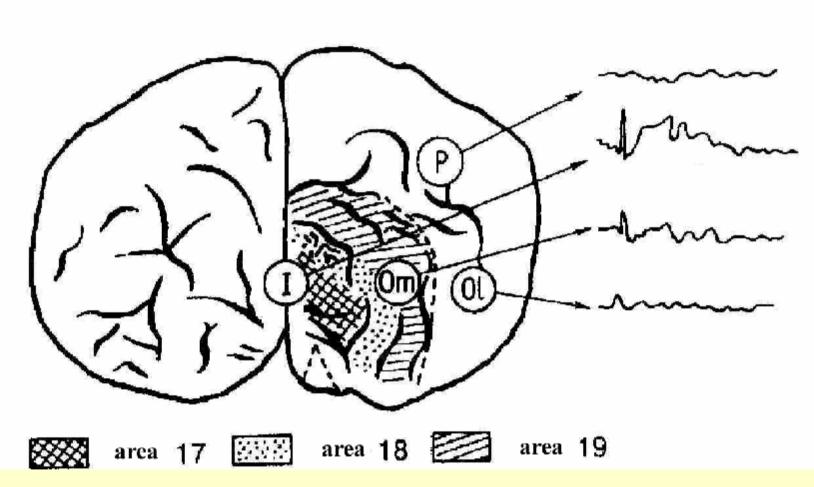


ЭЭГ новорожденного. Ритмические колебания 4-6 Hz в каудальных отделах. (Фарбер, 1969)

ЭЭГ ребенка 8 мес. Ритм 6-9 Гц в затылочных областях. (Строгонова, 1999).

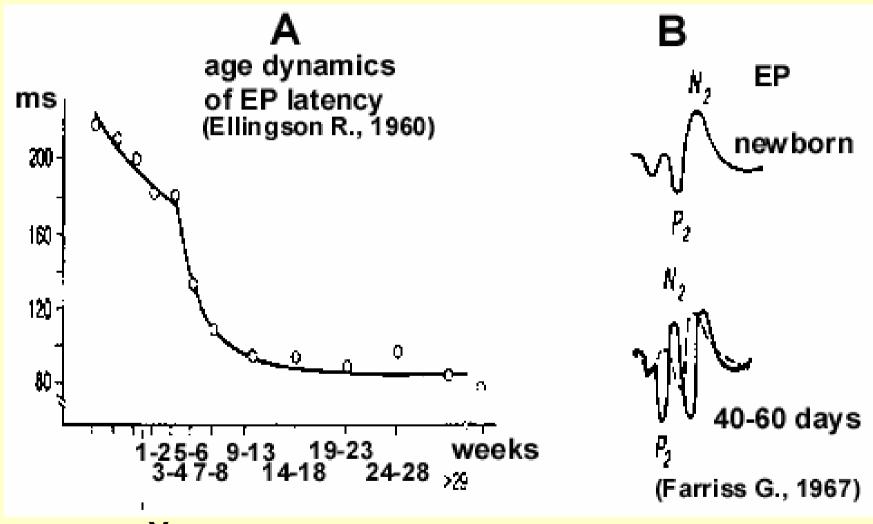
Выраженное увеличение представленности и амплитуды альфаритма, связанное с морфо-функциональным созреванием нейронного аппарата зрительной проекционной коры

Вызванные потенциалы на вспышку света у новорожденного (Фарбер Д.А. 1969)



Реакция наблюдается только в зрительной проекционной коре

Изменения параметров зрительного ВП младенцев от рождения до 2-3 месяцев.



Усложнение структуры и сокращение латентности

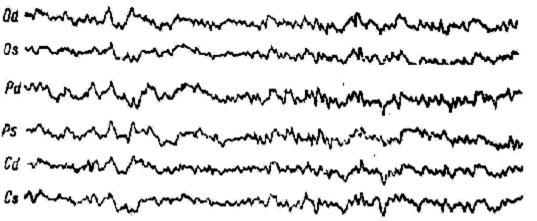
Морфологическое развитие ассоциативной коры от 1 года до 3-х лет

ØВ течении первых 2-х лет жизни существенно увеличивается толщина нейронных колонок в зрительных ассоциативных зонах и ТРО (третичная ассоциативная височно-теменно-затылочная область)

ØВ тот же период усложняется ветвление дендритов и аксонов.

Изменения ЭЭГ у детей от 1 года до 3 -х лет (Фарбер, 1969)





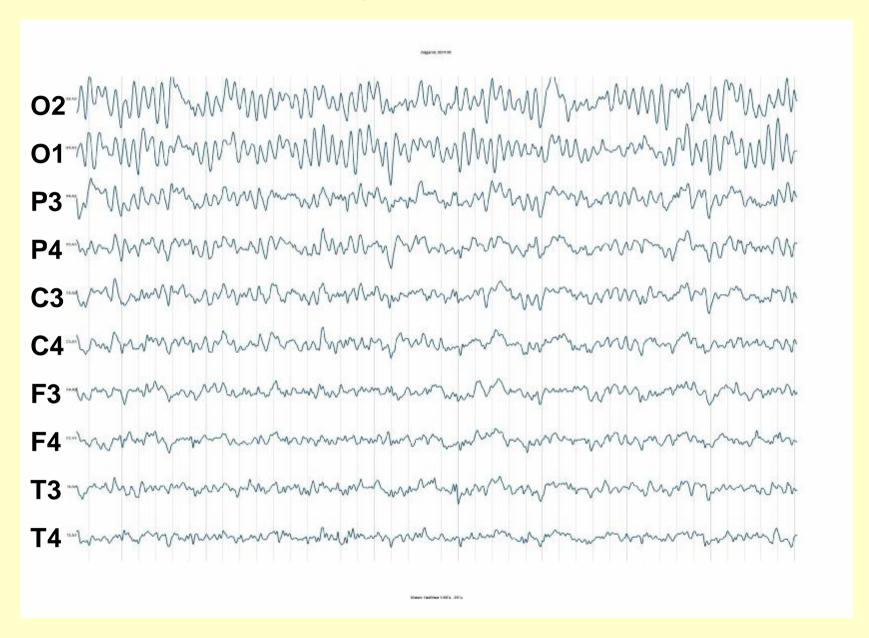
Увеличение представленности медленных колебаний на ЭЭГ, связанное с созреванием таламокортикальных И лимбико-кортикальных связей





Выраженное увеличение амплитуды и представленности альфа-ритма во всех зонах коры, связанное с морфофункциональным созреванием дистантных связей коры множества "фокусов" альфа-ритма

ЭЭГ ребенка 2, 5 лет

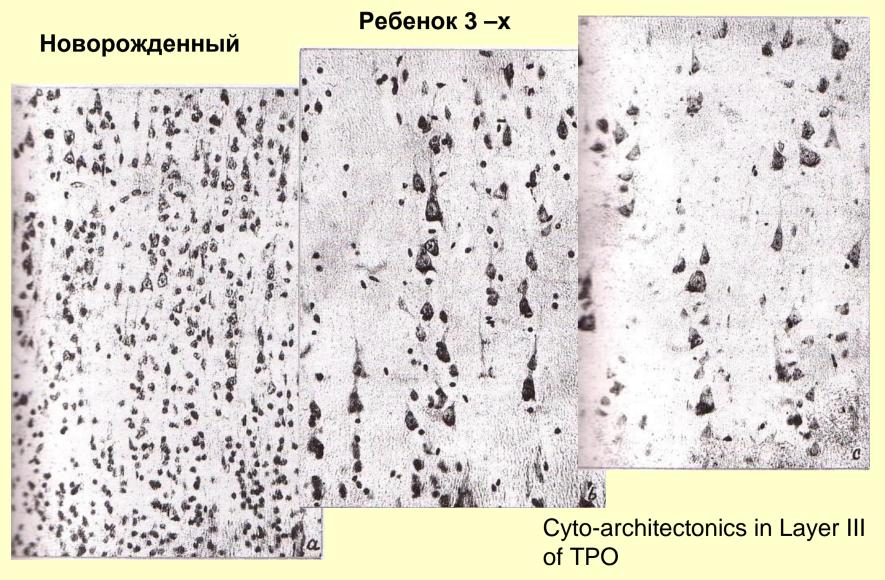


Морфологическое развитие коры головного мозга от 3 до 7 лет

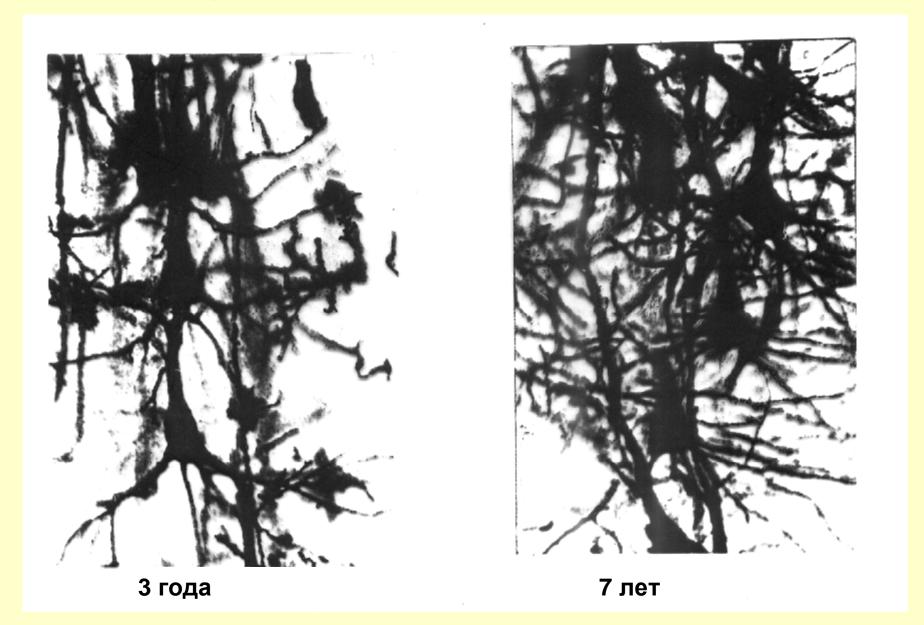
- ü К 5-7 годам пирамидные и звездчатые клетки в слоях III и IV зрительной коры приобретают форму свойственную взрослым
- **Ü** Кроме узких колонок у детей к 5 годам уже формируются широкие группировки корковых нейронов, которые чаще встречаются в ассоциативной коре
- ü Толщина коры в 19 зрительном ассоциативном поле увеличивается до 7 лет
- Ü В соматосенсорной коре увеличиваются размеры пирамидных и вставочных нейронов, изменяется их форма и увеличивается ветвление. Наиболее интенсивно эти процессы протекают в период от 3 до 6 лет.
- ü Во фронтальной коре толщина нейронных группировок в вертикальных колонках значительно увеличивается во всех областях к 5 годам

Структурные преобразования в коре головного мозга человека в процессе онтогенеза. Задняя ассоциативная зона (поле 37, ТРО)

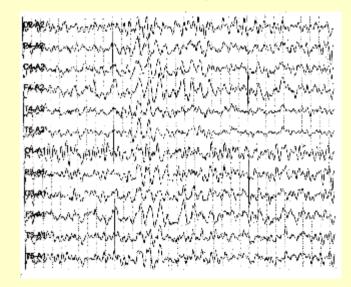
Ребенок 6-ти лет



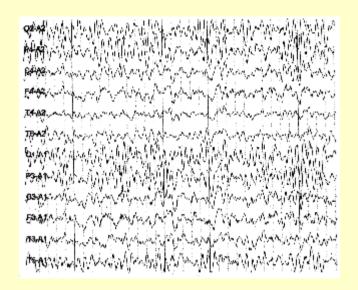
Возрастные изменения ансамблевой организации нейронных группировок в задней ассоциативной коре



Индивидуальные варианты ЭЭГ детей 4-5 лет



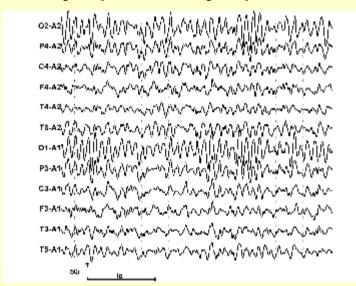




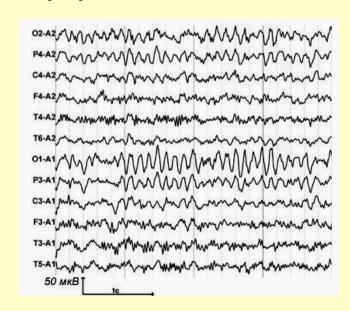
- •Альфа-ритм, локализованный в каудальных областях мозга, становится более регулярным и частым (8-9 Hz)
- •Появление различных типов биллатерально-синхронных волн в различных зонах мозга отражает активность глубинных регуляторных структур разного уровня и их развитие их связей с корой.

Варианты альфа-ритма в ЭЭГ детей 5-8 лет

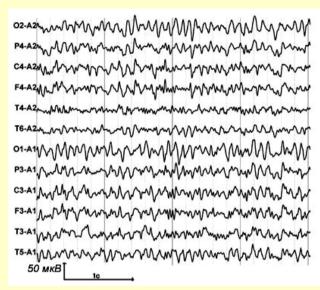
Регулярный модулированный



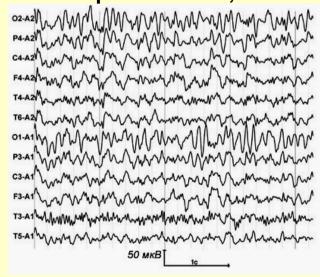
Альфа-ритм сниженной частоты



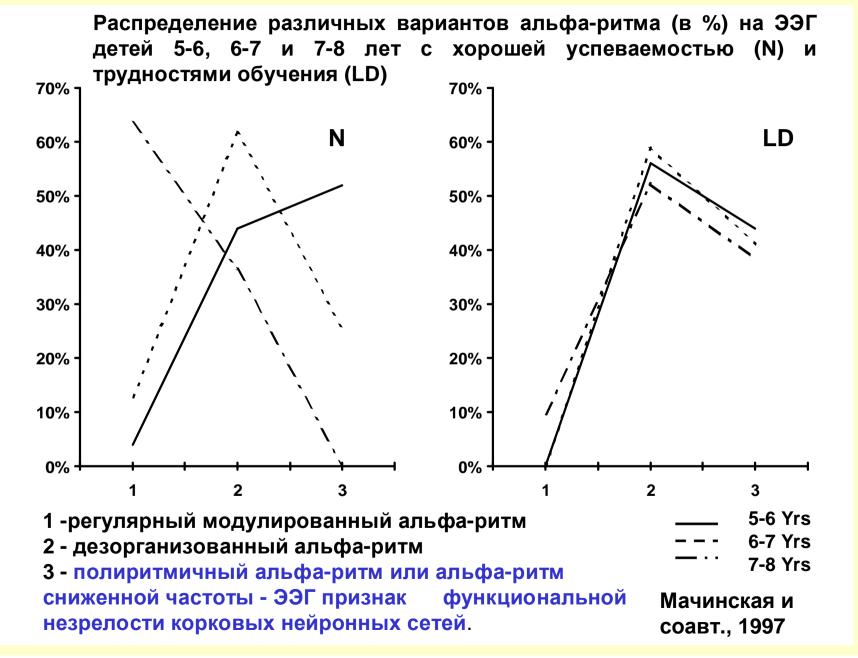
Дезорганизованный



Полиритмичный (частота варьирует в интервале более, чем 4 Гц)



Функциональное созревание коры у детей 5-8 лет.

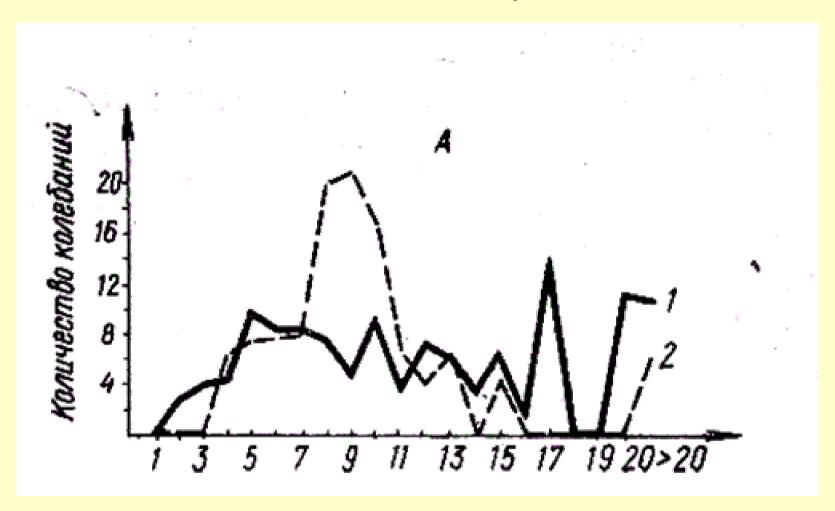


Функциональное созревание коры у детей 5-8 лет. Реакция усвоения ритма

Распределение различных вариантов реакции усвоения ритма мельканий у детей трех возрастных групп с хорошей успеваемостью (N) и трудностями обучения (LD)



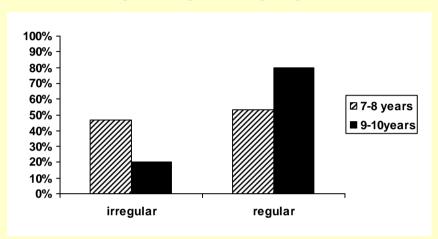
Формирование основного ритма у ребенка дошкольного возраста



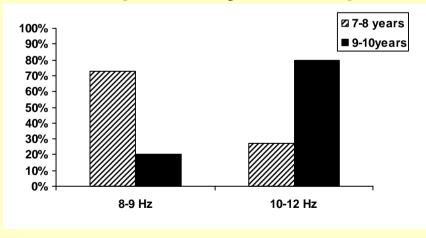
Частотный спектр ЭЭГ одного и того же ребенка в 5 (1) и 6(2) лет (Фарбер, 1969)

Возрастные изменения альфа-ритма в период от 7-8 до 9-10 лет

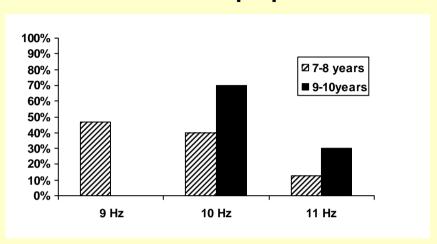
Характер альфа-ритма



Частота реакции усвоения ритма



Частота альфа-ритма



В возрасте 9-10 лет альфа-ритм становится более регулярным и быстрым, что соответствует прогрессивному формированию корковых нейронных сетей.

Мачинская, 2001

ЭЭГ критерии соответствия уровня развития ЭА коры возрастной норме для детей дошкольного и младшего школьного возраста.

Уровень развития ритмоген	ных струг	тур коры		
ЭЭГ признаки	возраст			
Характер альфа-ритма	5-6 лет	6-7 лет	7-8 лет	9-10 лет
полиритмичный	+	+	H	H
Сниженной частоты	+	+	H	H
Дезорганизованный и/или заостренный	+	+	+	+
Регулярный модулированный 8-9 Гц	•	+	+	+
Регулярный модулированный 10-11 Гц		-	- : : : ·	+
Реакция основного ритма на ритмическую фотостимуляцию				
Отсутствие следования	+	Н	Н	H
Следование ритму 4-6 Гц при отсутствии усвоения частот в диапазоне 7-12 Гц	1000.001.0001.000000	+	Н	Н
Следование ритму 7 Гц изолировано и/или наряду с усвоением 4-6 Гц	+	+	Н	Н
Следование ритму в диапазоне альфа-частот 8-9 Гц изолировано или наряду с другими частотами		+	+	+
Следование ритму в диапазоне альфа-частот 10-12 Гц изолировано или наряду с другими частотами	-	-	+	+

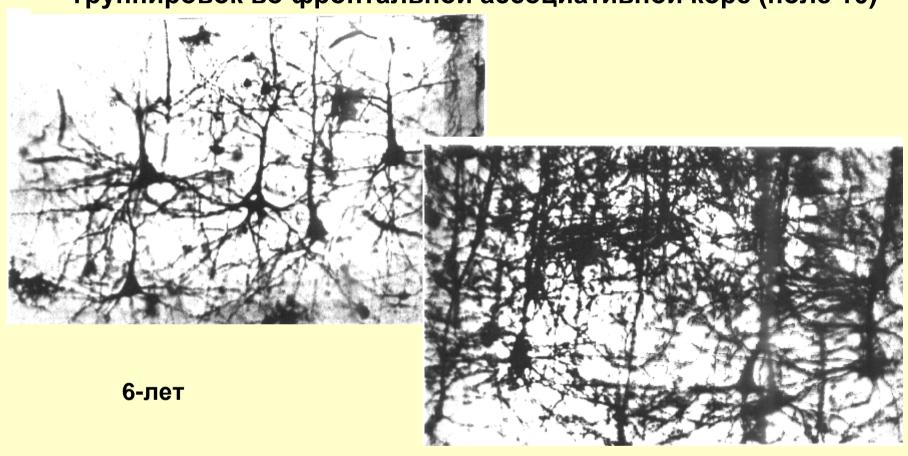
www.neurodev.net.ru

Структурные преобразования неокортекса человека в лобной ассоциативной коре (поля 8, 10, 45)

Развитие ансамблевой организации нейронных сетей:

- Ø У новрожденного есть вертикальная колончатая организация
- Ø К трем месяцам снижается плотность нейронов и в слоях III и V отмечаются отдельные группировки гнездного и лестничного типа.
- Ø К трем годам формируется отчетливая ансамблевая организация в лобной коре. Группировки включают до 12 типов нейронов
- **Ø** Толщина клеточных группировок наиболее интенсивно увеличивается в следующие возрастные период:
- в поле 45 в 6 месяцев, 1 год и 3,9,10 и 18 лет;
- в поле 8 в 6 месяцев, 1 год и 12 лет;
- во всех полях в 5 лет

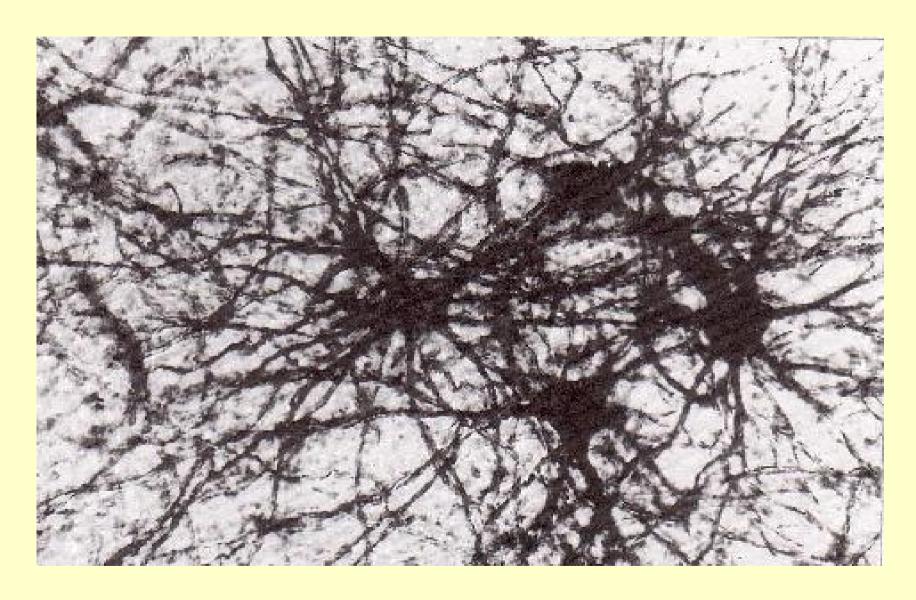
Возрастные изменения ансамблевой организации нейронных группировок во фронтальной ассоциативной коре (поле 10)



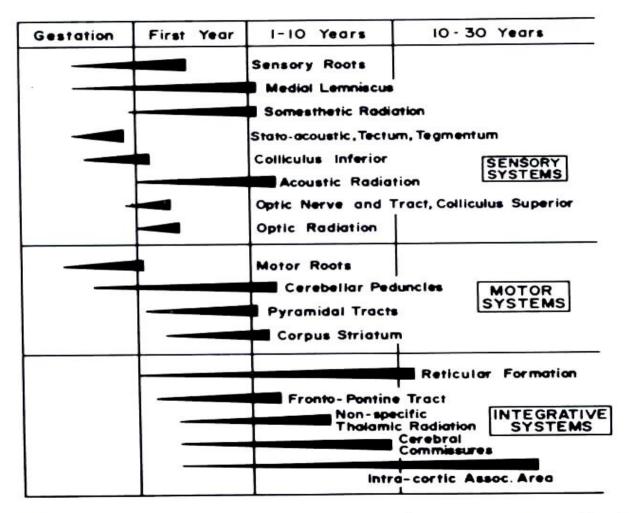
19-лет

Наиболее выраженные изменения происходят на первом году жизни и в 3, 5-6, 9-10, 12-14 и 18-20 лет

Нейронные ансамбли в лобной коре взрослого



Myelin Development

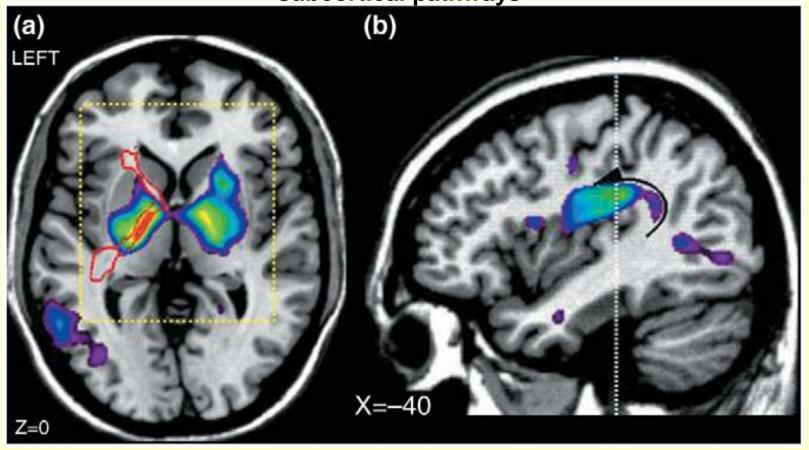


The myelogenetic cycles of regional maturation in the human brain (Yakovlev and Lecours 1967).

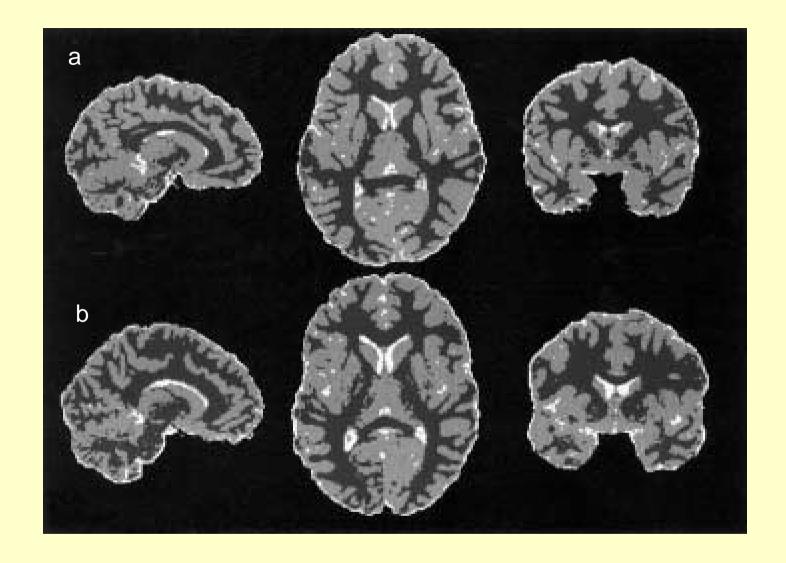
- Что известно о постнатальном морфологическом созревании подкорковых структур и корковоподкорковых путей?
- 1. Микроструктура медиодорзального ядра таламуса (MD) формируется до 7-8 лет (Human Brain Development, 1965 (in Russian); Amunz V. Citoarchitectonics of mediodorsal nucleus of thalamus in human onthogenesis, 2000 (in Russian)
- 2. Современные МРТ данные демонстрируют увеличение плотности белового вещества (проводящие пути) в возрасте от 4 до 19 лет в глубине лобных долей, во внутренней капсуле, в базальных ганглиях и таламических путях, а также мозолистом теле, т.е. структурах мозга, которые обеспечивают сложные формы познавательной деятельности. (Paus, T. et al. Science, 1999. 283, 1908–1911; Barnea-GoralyCerebral et al. Cortex, 2005. 15(12):1848-1854)

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Postnatal morphological maturation of subcortical structures and corticosubcortical pathways

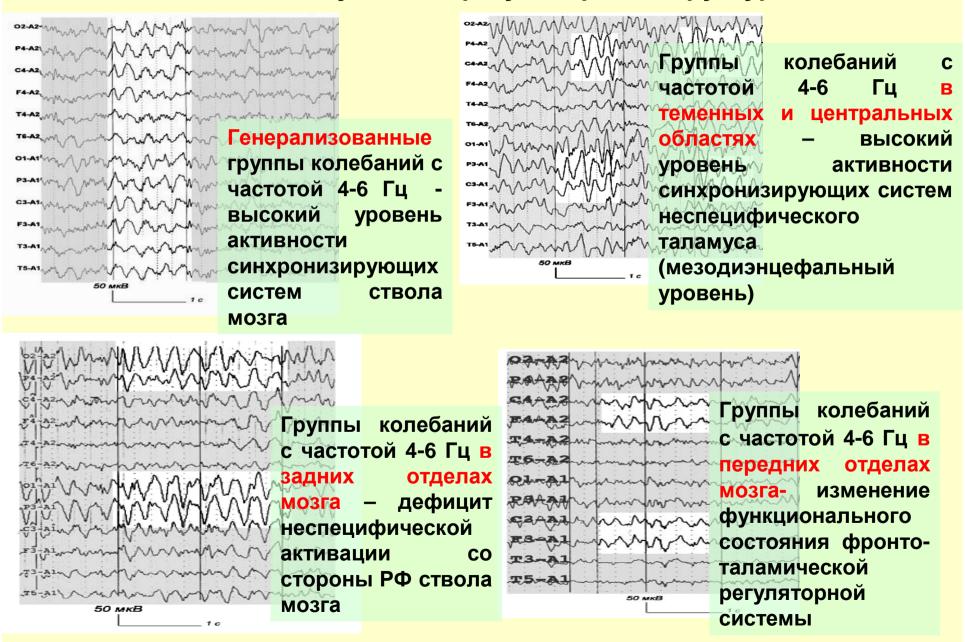


Age-related changes in white-matter density in (a) the internal capsule, and (b) the left arcuate fasciculus connecting the anterior (Broca) and posterior (Wernicke) speech regions. Thresholded maps of t-statistic values are superimposed on axial (capsule) and sagittal (arcuate) sections through the MR image of a single subject. The images depict the exact brain locations that showed statistically significant (t = 4.0) correlations between white-matter density and the subject's age (nZ111; age 4–17 yrs). Paus, T. et al. Science, 1999. 283, 1908–1911



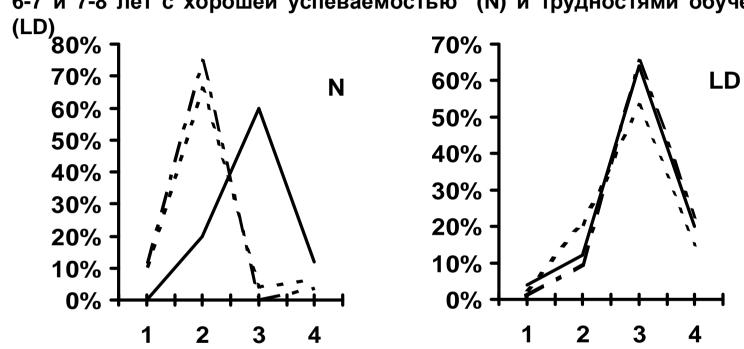
Representative spatially registered, tissue segmented images from one (a) 7-year-old individual and one (b) 15-year-old individual. All voxels that segmented as gray matter are shown in light gray, and white-matter voxels are shown in dark gray. CSF(cerebrospinal fluid) is shown in white. Note the 15-year-old's brain is 12% larger than the 7 year old's brain. The older participant has 19% more white matter and only 8% more gray matter, despite the overall volume difference. (Sowell E. Developmental Medicine & Child Neurology 2002, 44: 4–16)

ЭЭГ паттерны, характеризующие функциональное состояние глубинных регуляторных структур мозга



Функциональное созревание глубинных регуляторных структур у детей 5-8 лет

Распределение различных вариантов ЭЭГ признаков изменения функционального состояния регуляторных структур (в %) у детей 5-6, 6-7 и 7-8 лет с хорошей успеваемостью (N) и трудностями обучения



- 1 отсутствие билатерально-синхронных изменений ЭЭГ
- 2 Генерализованные группы колебаний 4-6 Гц высокий уровень активности синхронизирующих стволовых систем
- 3 Группы колебаний 4-6 Hz в передних отделах мозга ЭЭГ —— 5-6 Yrs признаки функциональной незрелости фронто-таламической 6-7 Yrs регуляторной системы 7-8 Yrs
- 4 Группы колебаний 4-6 Hz в задних отделах мозга ЭЭГ признаки дефицита неспецифической активации со стороны РФ

Мачинская и соавт., 1997

ЭЭГ критерии соответствия функционального состояния глубинных регуляторных структур возрастной норме

Билатерально-синхронные изменения электрической активности	5-6 лет	6-7 лет	7-8 лет	9-10 лет
Генерализованные колебания или группы колебаний с частотой 4-6 Гц	+	+	+	+
Генерализованные альфа и/или бета веретена диэнцефального генеза	-	-	-	+
Группы колебаний 4-6 Гц в лобно-центральных областях ЭЭГ признак функциональной незрелости ФТС	+	H	H	Н
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	+ признак де ивации	Н фицита несп	H ецифической	H

Функциональное созревание мозга и риск школьных трудностей у детей 7-8 лет

Суммарные показатели риска в:

I – Организации познавательной деятельности

II – межмодальной интеграции

III – зрительном восприятии

Результаты Anova

			Суммарные показатели					
Факторы		df			II III			
			F	P<	F	P<	F	P<
Функциональная коры (2)	незрелость	1	1,1	-	4,7	0,05	4,2	0,05
Функциональная РС(3)	незрелость	2	14,3	0,01	1,9	-	1,2	-

Безруких и соавт. 1999

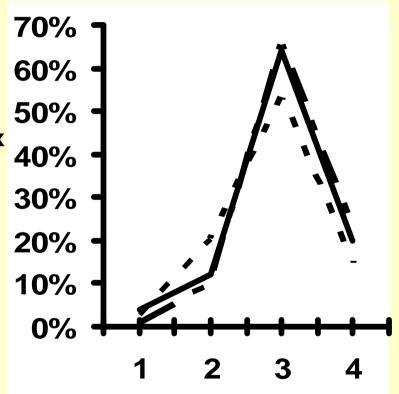
В критические периоды онтогенеза в функционировании мозга ребенка наиболее ярко проявляются индивидуальные различия в темпах созревания мозговых систем, обеспечивающих реализацию познавательных процессов.

У детей 7-8 лет качественный анализ паттернов ЭЭГ выявил значительный индивидуальный разброс в уровне функциональной зрелости регуляторных систем (РС) мозга

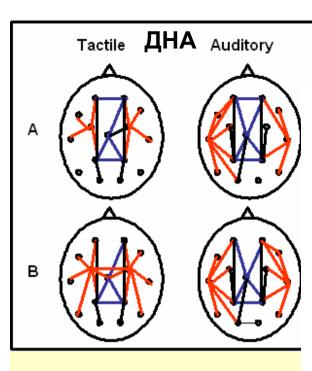
У детей с трудностями обучения было обнаружено два типа отклонений от возрастной нормы в функциональном состоянии РС – незрелость ФТС и незрелость (дефицит) неспецифической активации со стороны РФ ствола мозга

Как это сказывается на формировании механизмов произвольной организации деятельности?

Распределение различных вариантов ЭЭГ паттернов, характеризующих функциональное созревание регуляторных систем мозга (в %) у детей 5-6, 6-7 и 7-8 лет с трудностями обучения



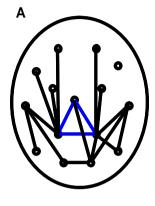
3 – незрелость фронтоталамической системы (ФТС), 4 – незрелость системы неспецифической активации

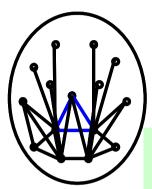


ФНТС

tactile attention

auditory attention

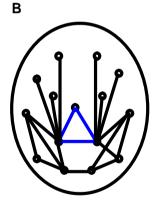


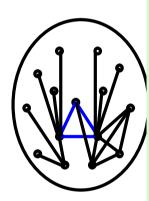


Значимый рост КОГ основного ритма в ситуации предстимульного избирательного внимания у детей 7-8 лет с ЭЭГ признаками незрелости РС

А – стимулы адресованы левому полушарию

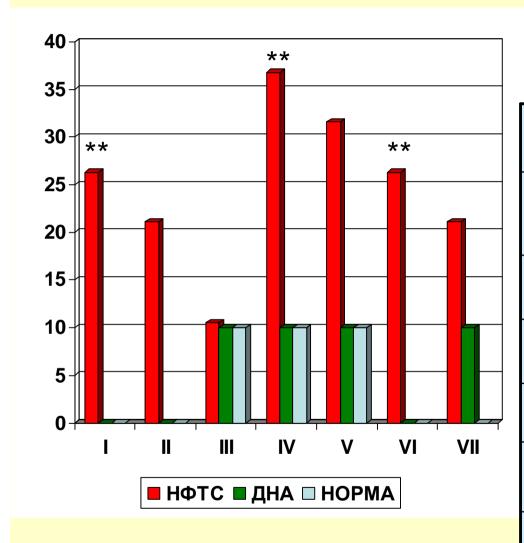
В – стимулы адресованы правому полушарию





Мачинская, 2006 У детей с функциональной незрелостью регуляторных систем, осуществляющих управляющие влияния от лобных отделов мозга, отсутствует избирательная настройка корковых зон к анализу значимой информации, что является одной из основных причин снижения эффективности произвольного внимания и произвольной организации деятельности, и как следствие, трудностей обучения в 7-8 лет

Распределение случаев (в %) с выраженными трудностями программирования, регуляции и контроля деятельности в трех группах детей 7-8 лет с различной степенью зрелости РС мозга.

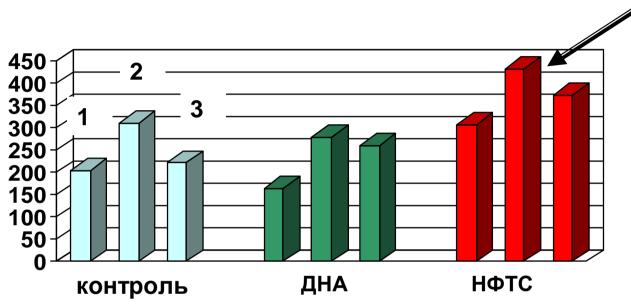


Мачинская, Семенова, 2004

Анализируемые трудности

- I импульсивность (эхо ответы и опережающее поведение)
- II инертность элемента программы (персеверация)
- III трудности переключения на другую программу
- IV неустойчивость программы
- V трудности выполнения сложных программ
- VI трудности создания стратегии деятельности
- VII трудности самоконтроля

Разница во времени реакции при правильном опознании покального и глобального аспектов иерархической буквы



Трудности селективного внимания при опознании локального аспекта стимула в группе детей 7-8 лет с НФТС

Уровень достоверности групповых различий

Тип стимулов:

1-совпадающие

2- конфликтные

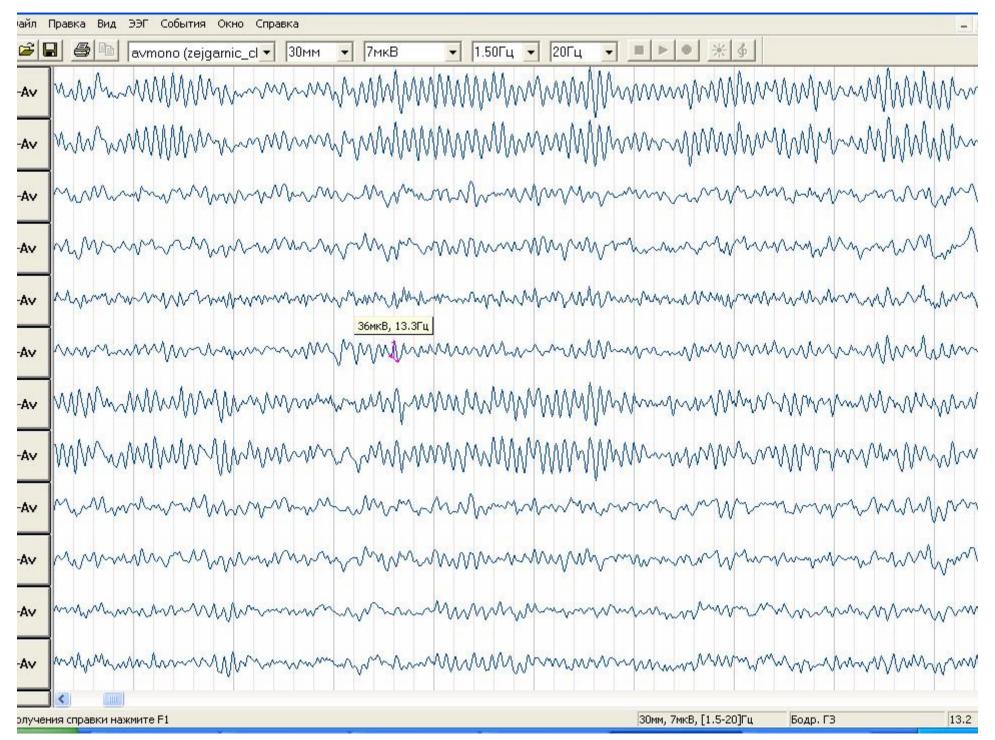
3-нейтральные

Мачинская, Крупская, 2008 (в печати)

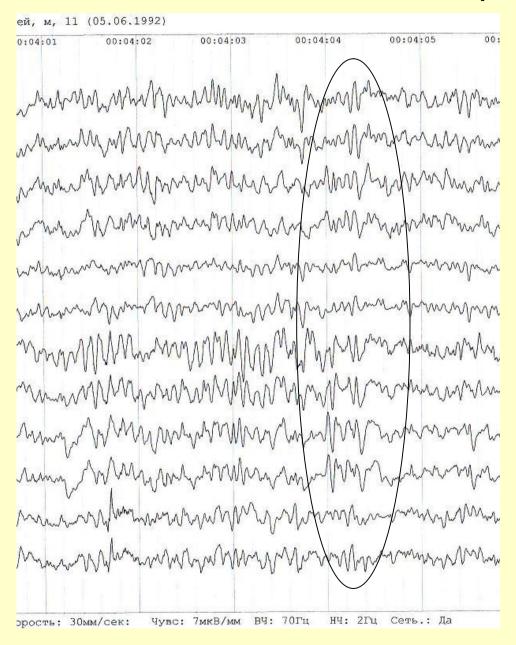
Разница ВР L-G	Контроль/ ДНА	ДНА/ НФТС	НФТС/ контроль
совпадающие	0,444	0,011	0,037
Конфликтные	0,652	0,024	0,036
нейтральные	0,478	0,023	0,002

Междисциплинарный анализ возрастных и индивидуальных особенностей произвольной регуляции деятельности и внимания у детей показал, что критическим периодом в развитии мозговых механизмов этих функций является возраст от 6 до 8 лет

На этом этапе онтогенеза ключевую роль в формирования нейрональных механизмов нисходящей избирательной модуляции активности коры в соответствии с задачами деятельности играет созревание фронто-таламической регуляторной системы



Особенности ЭЭГ подростков

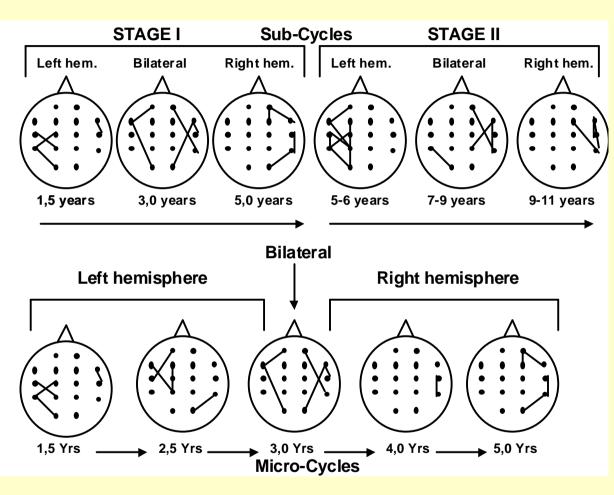


Основное отличие от предыдущего возрастного периода — дезорганизация альфа-ритма и наличие признаков изменения функционального состояния диэнцефальных (гипоталамических) струкрур мозга. Эти изменения отражают повышение активности диэнцефальных структур, связанное с половым созреванием.

Формирование функциональной организации коры (внутрикорковых связей) в покое

- Ø Зрительный анализ и количественный спектральный анализ ЭЭГ не позволяют оценить процессы созревания корковых связей, которые очень важны для формирования специализированных функциональных систем в процессе познавательной деятельности ребенка
- Ø Более пригодным для этого являются различные численные способы оценки согласованности во времени ритмических составляющих ЭЭГ, например оценка когерентности
- Ø В электрофизиологии рост когерентности интерпретируется как свидетельство формирования морфологических (в покое) и функциональных (в покое и при когнитивной деятельности) связей между парами областей коры.

Циклическое развитие функциональных связей корковых областей (Thatcher, 1992)



Основные тенденции:

Чередование в каждом цикле преимущественного формирования связей в левом и правом полушарии через билатеральный «рост»;

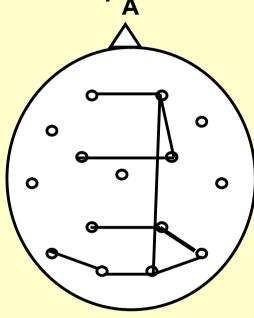
«движение» от латеральных связей к медиальным в левом полушарии и от медиальных к латеральным в правом;

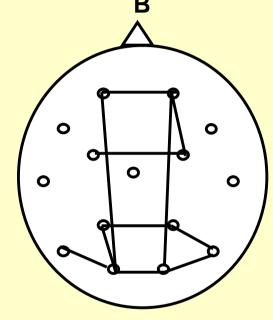
Возрастание связей лобных отделов с другими областями;

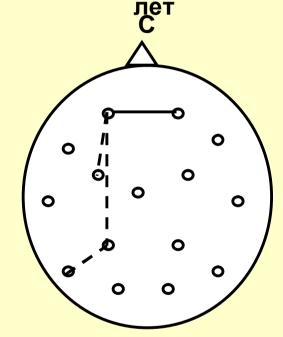
Интеграция коротких связей в левом полушарии и дифференциация длинных связей в правом полушарии

Возрастные особенности функциональной организации коры в покое

Дети 7-8 лет по сравнению со взрослыми Дети 9-10 лет по сравнению со взрослыми Дети 9-10 лет по сравнению с детьми 7-8







Линии соединяют пары отведений, где были выявлены значимые различия

Увеличение с возрастом — — — —

Мачинская, Соколова, Крупская 2007

Основные факторы функционального созревания мозга, влияющие на когнитивное развитие:

- **●**Морфо-функциональное созревание нейронного аппарата коры
- •Развитие функциональных связей между областями коры
- •Морфо-функциональное созревание регуляторных структур мозга. Наиболее значимым для формирования когнитивных процессов является развитие высших центров регуляции лобных отделов.