

Снижение страха без страха посредством подкрепления нервной деятельности без осознаваемого воздействия

Авторы: Ai Koizumi, Kaoru amano, Aurelio Cortese, Kazuhisa Shibata, Wako Yoshida, Ben Seymour, Mitsuo Kawato и Hakwan Lau

Обуславливание страха (научение страху) - крайне важный процесс, который есть у многих биологических видов. У людей он связан с фобическими расстройствами, в частности, собственно, с фобиями и посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР). Фобические воспоминания можно ослабить с помощью контр-обуславливания, для чего пугающие условные раздражители (УР+) многократно подкрепляются наградой или новым не пугающим раздражителем. Однако, эта процедура требует явного присутствия УР+, что, естественно, вызывает неприязнь (аверсию), пока страх ещё не был успешно ослаблен. Эта неприязнь может стать проблемой при переносе экспериментальной методики в клиническую практику. Также, это вызывает вопрос о необходимости явного присутствия пугающего объекта для ослабления страха. Хотя обуславливание без явного присутствия раздражителя ранее уже демонстрировалось, остаётся по большей части неизвестным, можно ли ослабить страх, избегая явного воздействия УР+. Один из недавно разработанных подходов использует скрытый метод обуславливания путём подкрепления стимул-специфических нейронных представительства с помощью декодирования сигналов многовариантных ФМРТ в реальном времени, то есть, совмещая получение награды с появлением мультивоксельных паттернов мозговой активности, совпадающих с соответствующим раздражителем (декодированная нейронная обратная связь ФМРТ (ДекНеС)). Было показано, что участники с помощью ДекНеС обнаруживают перцептивное обуславливание к специфическому зрительному раздражителю, не имея какой-либо стратегии для индукции определённого нейронного представительства и не осознавая содержание подкрепляемого нейронного представительства. В данной работе мы рассматриваем аналогичный подход, который может применяться для контр-обуславливания страха. Мы показываем, что можем ослабить страх к УР+, связывая получение награды с активацией паттернов, представляющих УР+, в зрительной коре, в то время как участники не осознают содержание и цель процедуры. Эта процедура может быть первым шагом к новому методу лечения фобических расстройств, таких как фобии и ПТСР, без сознательного участия пациента.

В нашем эксперименте (Рис. 1.a) участники сначала приобретали фобическую реакцию на два визуальных раздражителя, целевой УР+ и контрольный УР+ (сессия приобретения), а после проходили три ежедневных сессии ДекНеС, в ходе которых подкреплялся только паттерн активации целевого УР+ для снижения связанного с ним страха, без физического присутствия целевого УР+. На следующий день участникам демонстрировали два УР+ и измеряли фобическую реакцию на них (сессия тестирования). Подробности этих сессий - ниже.

В ходе сессии приобретения над 17 здоровыми участниками проводилась процедура классического (Павловского) аверсивного обуславливания посредством совмещения двух визуальных сигналов (УР+) с неприятным, но терпимым электрическим разрядом (Рис. 1.a). Зрительными раздражителями являлись вертикальные решётки разных цветов (красного и зелёного), что позволяло их дифференцировать мультивоксельным распознаванием паттернов в зрительной коре, их обозначения - V1 и V2, соответственно. Без ведома участников один из УР+ был выбран целевым, т.е. страх именно к этому раздражителю мы собирались ослабить с помощью ДекНеС. Другой УР+ был оставлен контрольным, для сравнения. Выбор раздражителей основан на результатах предыдущего исследования с похожими методами. В конце сессии приобретения оба УР+ вызвали кожно-гальваническую реакцию (КГР), в отличие от неподкрепленного сигнала (УР-), показывая таким образом успешное формирование страха (Рис. 2.a).

Паттерны активации, отличающие целевой и нецелевой (контрольный) УР+, были определены общепринятым многовариантным декодированием во время отдельного сеанса (т.е. проводилась сессия ФМРТ для мультивоксельного анализа паттернов (МВАП)) перед сессией приобретения (среднее значение точности декодирования определяли методом кросс-валидации с исключением по одному; $72.1\% \pm 9,2$ СКО), таким образом, что вероятность наличия целевого УР+ в паттернах активации V1/V2 может быть рассчитана в реальном времени в последующих сеансах нейронного

подкрепления.

В ходе трёх ежедневных сессий нейронного подкрепления (Рис. 1.е) участникам показывали бесцветные решётки. Участников просили использовать любые мысленные стратегии для увеличения диаметра диска на мониторе для получения денежного вознаграждения. Они не знали, что диаметр диска пропорционален тому, насколько мультивоксельный паттерн в их зрительной коре напоминает изображение целевого УР+. Вероятность появления паттерна целевого УР+ была связана с величиной награды, что приводило к контр-обуславливанию на целевой УР+. Мы предположили, что это может привести к снижению способности УР+ вызывать фобическую реакцию, в сравнении с контрольным УР+.

На первый день проведения процедуры нейронного подкрепления, вероятность появления паттерна целевого УР+ была на уровне случайного совпадения. Впоследствии, правдоподобие целевого УР+ превысило уровень случайности со следующими показателями: $58,9 \pm 3,1\%$; $t(16) = 2,89$, $P = 0,01$ на второй день и $57,2 \pm 3,3\%$; $t(16) = 2,20$, $P = 0,04$ на третий, таким образом подтверждая успешность ДекНеС паттерна целевого УР+. Эффект в зависимости от дня был значительным, в первую очередь из-за увеличения правдоподобия целевого УР+ с первого на второй день. Важно отметить, что, хотя общее правдоподобие появления целевого УР+ было малым, за три дня у каждого участника наблюдались довольно большие

колебания правдоподобия индукции от сессии к сессии (среднее значение СКО для правдоподобия среди участников, 45.1%). Таким образом, участники испытали весь ряд возможных вариантов правдоподобия индукции и соответствующей награды, что крайне важно для проведения обучения с подкреплением.

Результаты опроса после эксперимента подтвердили, что участники не осознавали связи между диаметром диска и возникновением изображения целевого УР+ и не использовали сознательных стратегий, связанных с цветом или решётками (т.е. подходящие, опирающиеся на образы, стратегии). Также, они не могли угадать целевой УР+ в прямом вопросе после эксперимента. Этот результат согласуется с предыдущими исследованиями со схожей процедурой ДекНеС. Более того, не было сообщений о субъективном страхе перед сессией нейронного подкрепления, и КГР во время этих сессий была значительно слабее, по сравнению с данными, полученными после сессии приобретения, и не коррелировала с правдоподобием индуцированного паттерна целевого УР+ (Рис. 2.b,c).

Далее, в ходе сессии тестирования без предупреждения давались четыре электрических разряда (безусловный раздражитель, БР) для реактивации воспоминания о страхе (повторное воспроизведение, Рис. 1.a), чтобы оценить возможное ослабление страха к целевому УР+. Такая сессия тестирования была проведена спустя несколько дней после сессии приобретения, чтобы удостовериться

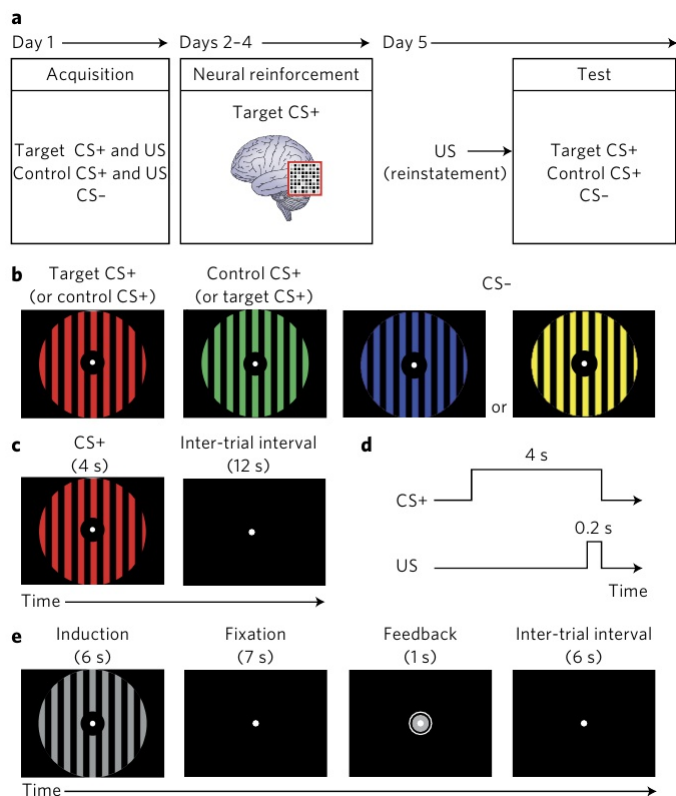


Рисунок 1. Общий план эксперимента.

a) после ретинотопии и сеанса ФМРТ для МВАП, с участниками в течение 5 дней проводились сеансы главного эксперимента в томографе. **b)** стимулами, использовавшимися как УР, были вертикальные цветные решётки, для целевого и контрольного УР+ были выбраны красный и зелёный цвета, равномерно распределённые между участниками. Голубой и жёлтый цвета для УР- также были равномерно распределены. **c)** этапы каждой попытки для сессии приобретения или тестирования. На этапе приобретения оба УР+, и целевой, и контрольный (красный/зелёный) сопровождался БР (электрическим током). **d)** во время сессии приобретения, УР+ совмещались с завершающим БР с вероятностью 38%. **e)** во время сеанса нейронного подкрепления, участников просили каким-то образом изменить деятельность мозга, наблюдая за серой вертикальной решёткой (индукционный сигнал). Размер диска во время обратной связи обозначал рассчитываемое в реальном времени значение правдоподобия паттерна целевого УР+ в V1/V2. Размер диска был пропорционален получаемой денежной награде.

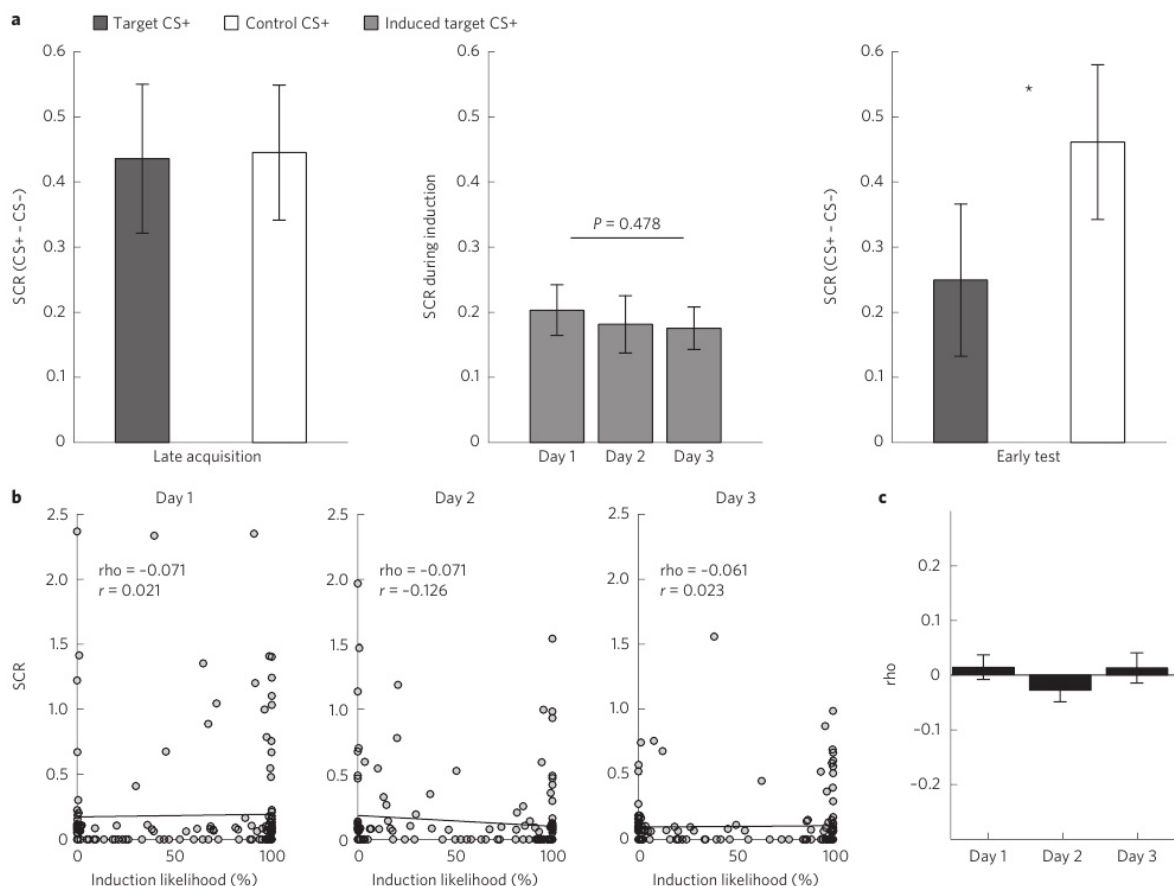


Рисунок 2. Ослабление фобической реакции, измеренное по КГР.

a в поздних (последних двух) сеансах приобретения у участников наблюдается положительный отклик и на целевой, и на контрольный УР+. Во время сессии нейронного подкрепления (средняя панель) эти отклики были ниже, чем аналогичные в конце сессии приобретения ($t(16) = 4,218$, $P = 0,001$, парный двухвыборочный t-тест). В ранних сеансах (первые два, см. Рис. 1.a) отклики на целевой УР+ были слабее, чем на контрольный УР+ ($t(16) = 2,630$, $P = 0,018$, парный двухвыборочный t-тест). *, $P < 0,05$. **b** во время нейронного подкрепления корреляция от сеанса к сеансу между КГР и правдоподобием индукции (то есть, насколько активность в V1/V2 напоминает мультивоксельный паттерн для целевого УР+) была пренебрежимо мала, откуда следует, что индуцированный целевой УР+ не приводил к фобической реакции. Приведены типичные графики рассеяния одного участника, где каждая точка относится к одному сеансу индукции. Rho обозначает коэффициент корреляции Спирмана, а r - коэффициент корреляции Пирсона, для сравнения. Сплошная линия обозначает результаты среднеквадратической регрессии. **c** показано преобразование Фишера коэффициентов корреляции для каждого дня нейронного подкрепления, усредненное по всем участникам. Планки погрешностей на рисунках **a** и **b** обозначают стандартное отклонение.

в наличии поддающихся измерению фобических реакций к исходным условиям (т.е. к контрольному УР+), чтобы сравнение реакций имело смысл. Во время тестирования оба УР+, а также УР-, были представлены поодиночке для оценки связанной фобической реакции (КГР). Особенно важно то, что КГР на целевой УР+ была значительно ослаблена по сравнению с контрольным УР+ (Рис. 2.a), следовательно, страх к УР+ был ослаблен только после прохождения процедуры ДекНеС, где появление целевого УР+ сочеталось с наградой, эффективно контр-обуславливая полученный ранее страх. Интересно отметить, что величина этого эффекта сходна с наблюдаемой в традиционной процедуре угасания, хотя лежащие в основе процессы могут отличаться, особенно в том, что участники не осознавали появления

образа целевого УР+ во время нейронного подкрепления.

Также мы записали реакцию ФМРТ во время сессий приобретения и тестирования, обращая особое внимание на реакцию миндалевидного тела и вентромедиальной префронтальной коры (ВМПФК), которые, как считается, причастны к приобретению и угасанию памяти о страхе. Миндалина показала значительную реакцию после приобретения обоих УР+, но значительно более слабую реакцию на целевой УР+ во время тестирования (Рис. 3.a), отражая специфический паттерн ослабления страха, наблюдаемый по КГР. ВМПФК одинаково отрицательно реагировала на оба УР+ во время приобретения, как показано ранее, но во время нейронного подкрепления и сессии тестирования на целевой УР+ реакция была значительно менее положительной (Рис. 3.b).

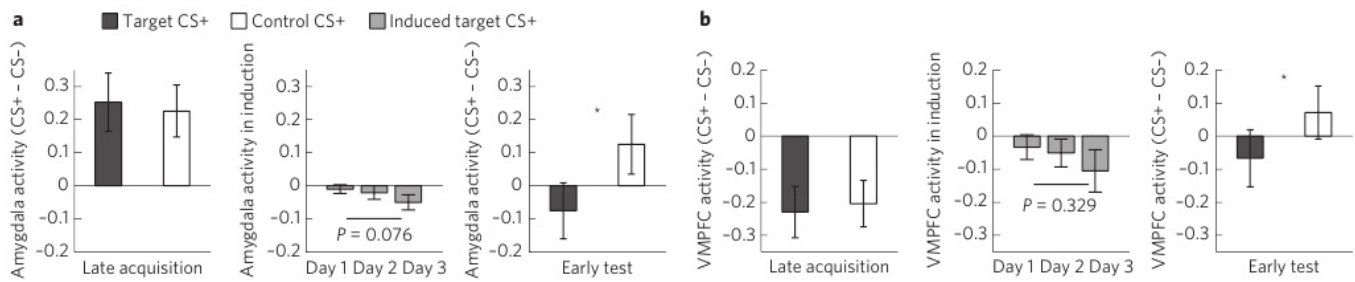


Рисунок 3. Активность мозга в миндалине и ВМПФК.

a, b) обозначения те же, что и на Рис. 2.а, только измеряемой величиной является средний уровень активности (в условных единицах) в миндалине **(а)** и ВМПФК **(б)**. Активность миндалины на целевой УР+ снизилась по сравнению с контрольным УР+ ($t(16) = 2,21$, $P = 0,042$, парный двухвыборочный t-тест) в раннем тесте **(а)**. Активность ВМПФК на целевой УР+ снизилась по сравнению с контрольным УР+ ($t(16) = 2,13$, $P = 0,049$, парный двухвыборочный t-тест) в раннем тесте **(б)**. Хотя активность миндалины и ВМПФК численно уменьшилась за время трёх дней нейронного подкрепления (средние панели на **а)** и **б)**, соответственно), это изменение не было значимым ($P = 0,076$ и $P = 0,329$, соответственно). * на панелях **а)** и **б)** обозначают $P < 0,05$. Планки погрешностей обозначают стандартное отклонение.

Хотя реакция миндалины и ВМПФК были снижены к целевому УР+ во время сессии нейронного подкрепления, уровень реакции от сеанса к сеансу не соотносился с вероятностью индукции целевого УР+. Предположительно, случайное появление паттерна целевого УР+ в зрительной коре не сильно оживляло воспоминание о страхе. Средние отклики в V1/V2 были сходны между целевым и контрольным УР+ до и после процедуры нейронного подкрепления, что опровергает предположение, что разные реакции в миндалевидном теле и ВМПФК во время сессии тестирования были связаны исключительно с отличиями в визуальном распознавании целевого УР+.

Хотя вероятность появления целевого УР+ оценивалась исключительно по паттерну активации в V1/V2 во время сессии нейронного подкрепления, неясно, ограничена ли информация, отражающая целевой УР+, зонами V1/V2, или другие области мозга были задействованы ансамблем с V1/V2. Чтобы это исследовать, мы провели поисковый МВАП всего мозга, чтобы количественно измерить, насколько паттерны активации в других областях мозга могут предсказать вероятность индуцирования в V1/V2 паттерна целевого УР+. Возможность такого предсказания правдоподобия целевого УР+ в V1/V2 отражала бы "передачу информации" из V1/V2 в другие зоны. В частности, поисковый МВАП оценивал, в какой мере от сеанса к сеансу вероятность индукции в V1/V2 целевого УР+ может быть реконструирована по мультивоксельному паттерну в сферической области интереса (ОИ, радиус 15 мм) с центром в каждом вокселе. Анализ показал, что функция правдоподобия целевого УР+ (то есть, правдоподобие красной или зелёной решётки) распространялась на множество зрительных

областей во время сеанса ФМРТ для МВАП, когда красная или зелёная решётки физически присутствовали (Рис. 4.а), но была, за редким исключением, в основном расположена в V1/V2 во время сеанса нейронного подкрепления (Рис. 4.б). В частности, в область полосатого тела (хвостатого ядра) поступало много информации из V1/V2, что соотносится с его возможной ролью в обучении с подкреплением.

Анализ психофизиологического взаимодействия (ПФВ) также выявил эту связь, показав, что усиление функциональной связи между V1/V2 и полосатым телом является функцией увеличения правдоподобия целевого УР+ в V1/V2. Эти результаты дают право предполагать, что кроме зрительной коры, где индуцировался целевой УР+, полосатое тело тоже в некоторой степени участвовало в процессе нейронного подкрепления.

Предыдущие исследования, в которых использовались обычные процедуры угасания, показали значение ВМПФК для успешного угасания рефлексов. Однако, упомянутый ранее поисковый анализ не показал значимой передачи информации из V1/V2 в ВМПФК, что может говорить о том, что ВМПФК (в среднем среди участников данного исследования) не участвует активно в ДекНеС. Более того, у участников значение того, что паттерны ВМПФК предскажут паттерны V1/V2 (т.е. передача информации), имело отрицательную корреляцию с успехом ослабления страха (Рис. 4.с), что может говорить о том, что у участников с наибольшим ослаблением страха вовлечение ВМПФК в процесс было меньше. Эти данные, а также анализ всего мозга на предмет корреляции между передачей информации и снижением страха, говорят о том, что более сильное ослабление страха было обусловлено отсутствием связи с ВМПФК.

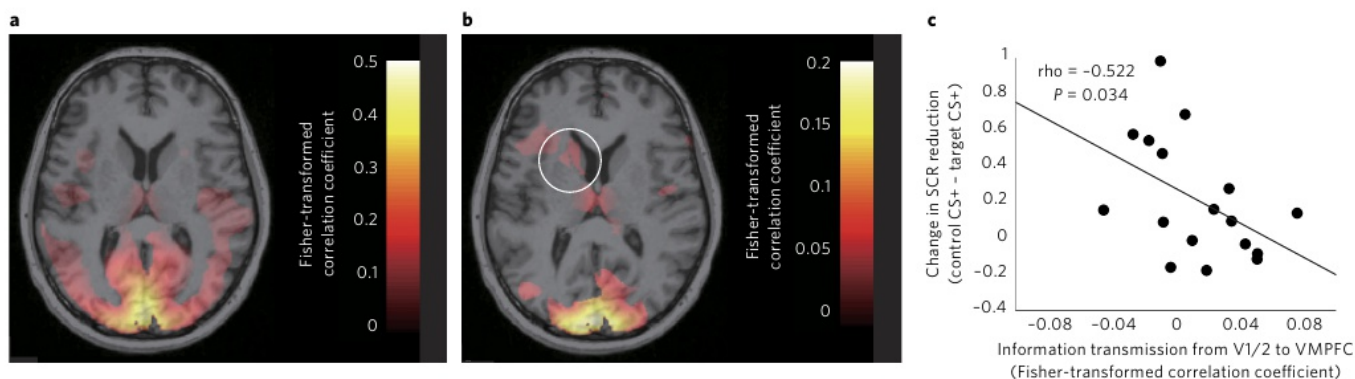


Рисунок 4. Вовлечение полосатого тела и невовлечение ВМПФК во время нейронного подкрепления.

a) оценка передачи информации из V1/V2 в весь объем мозга во время сессии ФМРТ для МВАП. Передача информации оценивалась как корреляция между правдоподобием целевого УР+ в V1/V2 и его восстановленным значением, полученным из мультивоксельных паттернов в каждой сферической ОИ (радиус 15 мм). Информация распространялась в основном по разным зрительным областям, хотя и не ограничивалась ими. Этот результат показывает чувствительность и эффективность поискового МВАП при обнаружении передачи информации за пределами V1/V2, если таковая имеется. **b)** поисковый МВАП во время сессии нейронного подкрепления. В целом, передаваемая из V1/V2 информация сосредотачивалась в ранней зрительной коре. Однако, значительная часть передавалась в полосатое тело. На **a)** и **b)** показано преобразование Фишера коэффициентов корреляции для значимых вокселей. **c)** невовлечение ВМПФК и успешность снижения страха. Чем меньше информации передавалось между V1/V2 и ВМПФК во время нейронного подкрепления, тем больше ослаблялась КГР (контрольный УР+ - целевой УР+) в раннем тесте (коэффициент Спирмана = -0,522, P = 0,034). Каждая точка относится к отдельному участнику. Линия обозначает среднеквадратическую регрессию.

Таким образом, наши результаты соотносятся с точкой зрения, что наблюдаемое здесь ослабление страха опирается на иной механизм, отличный от обычного процесса угасания.

Таким образом, мы показали поведенческие и нейрофизиологические доказательства, что награду можно напрямую соединять с паттернами нейронной активности в зрительной коре для устранения страха. Процедура ДекНеС позволяет обойтись без визуального присутствия УР. То есть, процедура даёт прямое контр-обуславливание нейронной активности, опираясь на флуктуации информационного содержимого активности зрительной коры. Результат показывает, что контр-обуславливания связанного с зрительной корой страха достаточно для ослабления поведенческих реакций и реакции миндалевидного тела, даже если участник не знает о содержании и цели процедуры.

Паттерн активности ВМПФК отличается от наблюдаемого в обычных исследованиях угасания, где она обычно показывает усиление реакций на угасание пугающие стимулы. При общепринятом угасании считается, что память о страхе подавляется в ходе обучения с угасанием зависящему от контекста "безопасному" состоянию, которое обеспечивает ВМПФК посредством усиления ингибиторного (подавляющего) действия на связанную с миндалинами память о страхе. Аналогично, в

контр-обуславливании получение награды вместо аверсивного результата ослабляет обусловленный страх, предположительно, по схожему ингибиторному механизму. Тот факт, что мы видим снижение активности ВМПФК вместе с ослаблением фобической реакции к целевому УР+ (Рис. 3.b) позволяет предположить, что данный механизм ослабления страха отличается от общепринятых процедур угасания. Это также подтверждается тем, что более значительное взаимодействие между зрительной корой и ВМПФК во время сессии нейронного подкрепления, измеренное по передаче информации, связано с меньшим ослаблением страха (Рис. 4.c). Учитывая, что успешное ослабление страха в обычной тренировке угасания требует участия ВМПФК, ключевым фактором успеха нашей процедуры, возможно, являлось отсутствие участия ВМПФК. Поддерживая это предположение, в некоторых предыдущих исследованиях также предполагалось, что отсутствие участия ВМПФК может в некоторых случаях парадоксально приводить к более устойчивому угасанию страха. Например, исследование показало, что повреждение ВМПФК предотвращает формирование ПТСР после травмирующих событий, что говорит об устойчивом угасании страха. Подобным образом у крысят наблюдается более устойчивое угасание страха, чем у взрослых крыс, несмотря на то, что крысята не полагаются на медиальные префронтальные области коры, включая

области, гомологичные ВМПФК у людей. Такое невовлечение ВМПФК могло сделать эффект ДекНеС устойчивым и, вероятно, делая эффект ослабления страха не зависящим от контекста.

Хотя конкретный нейронный механизм, лежащий в основе данной процедуры нейронного контр-обуславливания, требуется прояснить, скорее всего в нем важную роль играет полосатое тело, которое связано с обучением с подкреплением. Во время сессии нейронного подкрепления появление целевого UR+ в V1/V2 можно было предсказать по паттернам активации полосатого тела, в основном в хвостом ядре (Рис. 4.b). Сходным образом функциональная связь между V1/V2 и полосатым телом регулировалась появлением целевого UR+ в V1/V2. В предыдущих исследованиях обучения с нейронной обратной связью была обнаружена активация области полосатого тела, что позволяет предположить, что процедура нейронной обратной связи до некоторого предела в большинстве случаев зависит от подкрепления полосатого тела.

Данное исследование с участием людей показало, что страх может быть ослаблен с помощью прямого связывания награды с индуцированными паттернами активации для UR+ в зрительной коре, в то время как исследование на животных ранее показало, что связывание награды с оптогенетической реактивацией в гиппокампе участков, обусловленных страхом (т.е. UR+), может снизить связанную фобическую реакцию. Исследование также показало, что после оптогенетической активации след воспоминания в гиппокампе потерял способность активировать ранее связанные с ним нейроны в миндалине. Аналогично, в нашей работе подкрепление паттерна целевого UR+ в зрительной коре могло ослабить ранее полученную фобическую связь с миндалиной, что привело к снижению отклика миндалевидного тела на физическое присутствие целевого UR+ (Рис. 3.a).

В целом, эффект ослабления страха, полученный в ходе процедуры ДекНеС, оказался устойчивым и выдержал проверку во время попытки восстановления памяти о страхе. Устойчивость эффекта ослабления страха к подобным проверкам экологически

значима, так как может давать защиту от возвращения фобии в случае страха из повседневной жизни. В этом исследовании мы проводили восстановление страха в основном для получения приемлемого значения фобической реакции после нескольких дней обучающего периода, но было бы интересно в принципе увидеть фобическую реакцию без восстановления. С теоретической точки зрения, было бы важно увидеть ослабление страха с и без восстановления реакции для прояснения, было ли ослабление страха связано в первую очередь с подавлением исходного воспоминания. Хотя эффект снижения страха часто ослабевает после восстановления, скорее всего наблюдаемый нами эффект снижения страха присутствовал бы и без восстановления, но дальнейшие исследования смогут прямо ответить на этот вопрос.

Наше исследование может способствовать клиническому лечению фобических расстройств. С точки зрения перевода, традиционный способ угасания страха применительно к тревожным расстройствам сталкивается с несколькими трудностями. Одна из них - применение традиционной концепции ассоциативного обучения к экспозиционной терапии, а именно, несогласие пациентов физически сталкиваться с пугающим объектом из-за свойственной реакции отвращения. Здесь же индукция мозговых паттернов не сопровождается сознательным пониманием содержания процесса, что может облегчить задачу получения согласия пациента. Однако, для этого необходимо преодолеть несколько технических сложностей. Например, для экологической валидности необходимо разработать процедуры декодирования изображений с богатым содержанием из реального мира, также, процедура изучения релевантных мультивоксельных паттернов для каждого пациента должна проводиться без их ведома. Эти сложности можно преодолеть, сделав декодеры с подпороговой демонстрацией раздражителей, либо взять за основу активность мозга других индивидуумов. Несмотря на указанные трудности, мы надеемся, что представленные результаты будут первым шагом к разработке нового метода лечения.