

Acoustical neuromodulation



АКУСТИЧЕСКАЯ НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ (АНМ)

Новый метод лечения ключевых симптомов РАС.

Опыт клиник США и РФ.

**Наталья Изварина, нейрофизиолог,
Biosensor, Inc.**

**Игорь Ефимов, гл. врач МЦ
«Доктрина»**



Нейромодуляция должна соответствовать «НЕЙРОННЫМ КОДАМ МОЗГА»

1. Мозг - это динамическая система, которая нелинейна на нескольких уровнях.
2. Кодирование информации в мозге сопровождается образованием волн нейронной активности. Носителем информации являются колебательные процессы в динамической системе мозга. Воспроизводимая мозгом информация записывается в виде комбинаций, различающихся по фазе когерентных незатухающих волн нейронной активности.
3. **Фазово-частотное кодирование сигналов в нервной системе.** Информация кодируется в мозгу двумя формами: одна основана на потенциалах скорости действия (кодирование скорости), а другая зависит от времени их появления (временное кодирование). Большая часть информации оказывается закодированной скоростями запуска нейронов, то есть количеством пиков в коротком временном окне.
4. Нейромодуляция проводится для нормализации или модуляции функции нервной системы. Конечным эффектом нейромодуляции является «нормализация» функции нейронной сети из ее возбужденного или угнетенного состояния посредством регуляции нейрофизиологических уровней нескольких классов нейротрансмиттеров, включая допамин, серотонин, ацетилхолин, гистамин и норэпинефрин.





АКУСТИЧЕСКАЯ НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ (АНМ):

Methods and systems for therapeutic neuromodulation

Natalia Izvarina. Original Assignee BIOSENSOR, Inc
CA2976363A1

В методе **АНМ**, в отличие от звуковых или музыкальных методов (БАК, Таматис и т.д.), в качестве модулирующей основы используются параметры и закономерности синхронизации частотных диапазонов биоэлектрической активности мозга здорового человека для коррекции искажений адаптивных механизмов при РАС, которые проявляются в гиперчувствительности, нарушении нейрогенеза и ритмогенеза и как следствие - дисбаланса нейротрансмиттеров (ГАМК, γ -аминомасляная кислота, глутамат, допамин, серотонин).

Используя аналогию с фазово-частотным кодированием информации в ансамблях когерентно работающих нейронов, разработана математическая модель и КП для синтеза звуковых сигналов, модулированных частотно, амплитудно и фазово по специальному полипараметрическому нелинейному алгоритму с использованием числовых инвариантов самоорганизующихся систем. **«know-how»**.

Благодаря внутренней структуре этих сигналов, организованной по специфическим нелинейным алгоритмам, через слуховые зоны мозга стимулируется нейромедиаторный ответ определенного профиля в зависимости от диапазона используемой модулирующей частоты, амплитуды и алгоритма модуляции.

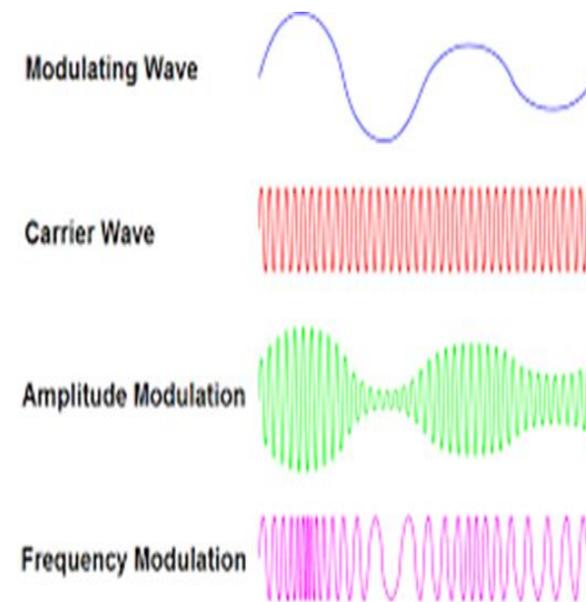
Суть и эффективность метода АНМ базируется на разработанных математически и синтезированных специальными программными средствами специфических звуковых сигналах, которые предъявляются в определенной последовательности через наушники.

Несущая частота от 600Гц до 3000 Гц в диапазоне речевого поля.

В качестве модулирующей основы использовались параметры диапазонов частотных характеристик δ , θ , α , β_1 , β_2 и γ биоэлектрической активности мозга человека.

Персонализированные звуковые последовательности на основе физиологических данных (EEG / BCP / PCA)

[\(I. Quaak, * M. R. Brouns, M. Van de Bor. The Dynamics of Autism Spectrum Disorders: How Neurotoxic Compounds and Neurotransmitters Interact. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Aug; 10\(8\): 3384–3408. Rosa Marotta. The Neurochemistry of Autism. *Brain Sci*. 2020 Mar; 10\(3\): 163.\)](#) [Sinha Y. Auditory integration training and other sound therapies for autism spectrum disorders \(ASD\). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;\(12\):CD003681](#)

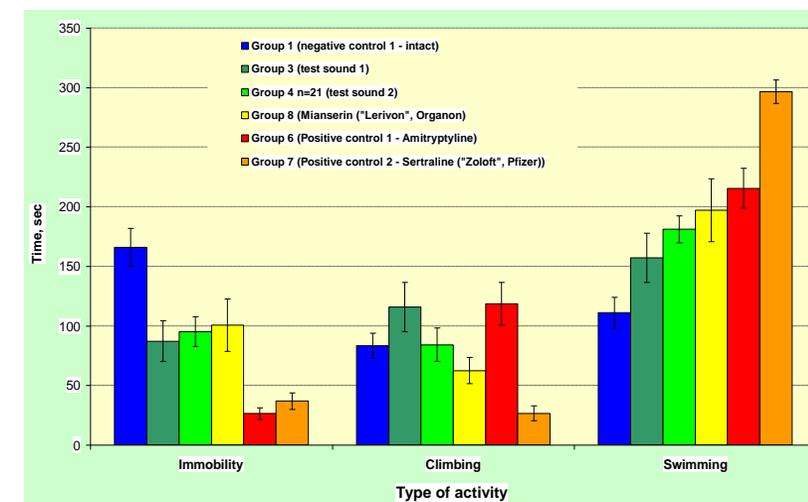
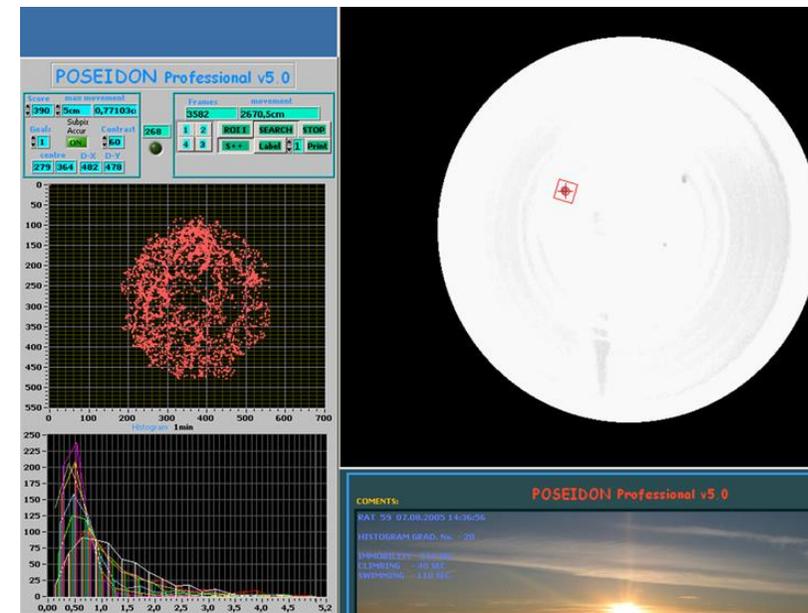


Пре-клинические исследования АНМ

1. В предварительных экспериментах на животных (крысах) в тесте форсированного плавания (FST) была **показана антидепрессантная активность разработанных акустических сигналов**, которая сравнима с активностью таких фармакологических препаратов как **Ametryptiline, Mianserin – Lerivon и Sertraline-Zoloft**. При этом нейроакустическая **модуляция не вызывает побочных эффектов**, что показано в тестах «открытое поле» и «крестообразный лабиринт».
2. Исследование изменений фоновой биоэлектрической активности ЭЭГ после мыслительной нагрузки у здоровых добровольцев после сеанса **АНМ** в сравнении с сеансом классической музыки показали более выраженный эффект влияния АНМ по сравнению с влиянием классической музыки.
3. После прослушивания звуков **АНМ** наблюдалось увеличение спектральной мощности ЭЭГ в большинстве отведений и было более выражено в **областях теменной и затылочной коры** в диапазоне **частот альфа-1** без специфической доминантной асимметрии и в диапазоне частот **альфа-2** с асимметрией левого полушария. Прослушивание **произведений классической музыки** не выявило существенных различий, за исключением **бета1**. **АНМ** показала более выраженный эффект влияния по сравнению с влиянием классической музыки. Шемякина Н.В., Изварина Н.Л., Нагорнова Ж.В.

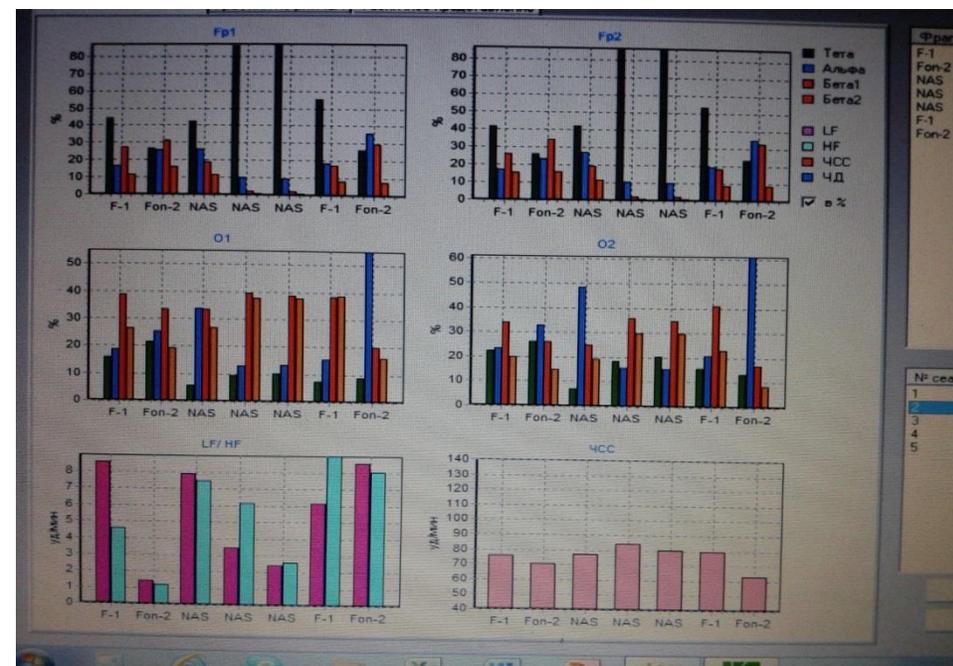
Izvarina N.L., Lensman M.V., Murovets V.O., Savoxin A.A. Antidepressant activity of Acoustical Neuro-Modulation in comparison with well-known antidepressants in forced swim test in rats.

[International Journal of Psychophysiology V. 69, Iss. 3, September 2008, Page 288](#)



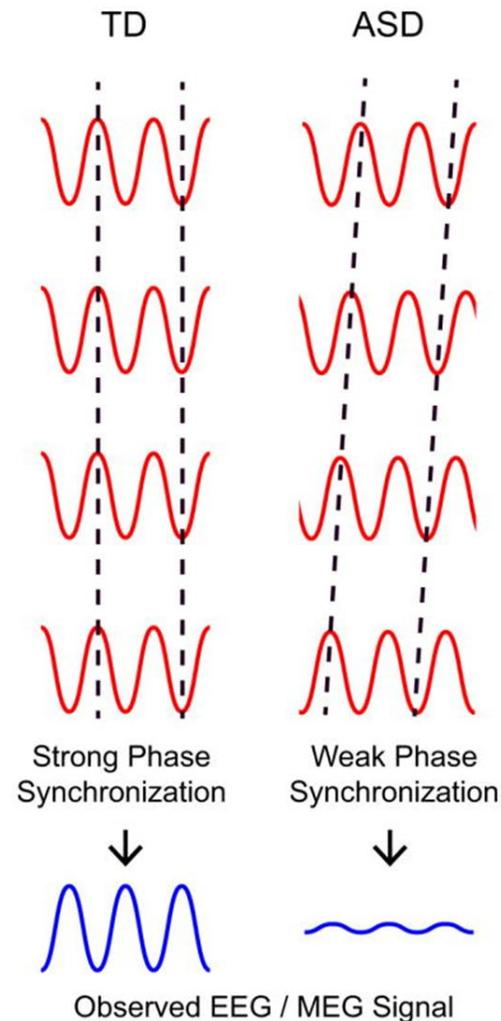
Портативный аппаратный комплекс (АК) с программным обеспечением для применения метода АНМ:

1. АК позволяет регистрировать биоэлектрическую активность мозга по параметрам ЭЭГ (F1, F2, O1, O2) для анализа соотношения индексов альфа, бета, тэта ритмов и variability сердечного ритма и ЧСС до, во время и после процедуры предъявления звуковых стимулов.
2. АК позволяет провести как анализ и демонстрацию в реальном времени спектральных характеристик ЭЭГ, а именно, так и анализ и демонстрацию variability сердечного ритма (ВСР) по спектральному анализу показателей ЧСС с выделением основных спектральных компонентов с высокой (HF) и низкой (LF) частотой, как показателей вегетативного гомеостаза человека.
3. АК позволяет осуществлять индивидуальный подбор режима АНМ в специфическом для данного человека диапазоне частот и оценку влияния АНМ в реальном времени на регистрируемые параметры физиологических сигналов ЭЭГ и ЧСС человека.



Дисфункцией сенсорной интеграции объясняется «странное» поведение у детей с РАС: стереотипии, ритуалы, самостимуляция, аутоагрессия, эхолалия. Дисфункция сенсорных осцилляций при РАС.

- В последнее время аномальные сенсорные и перцептивные функции приобрели повышенный уровень распознавания как важная особенность РАС.
- Пересмотр диагностических критериев аутизма привлек внимание к еще одной ключевой области аутистического опыта: сенсорной обработке.
- Уменьшенная колебательная мощность как признак уменьшенной нейронной синхронизации.
- Ритмические сдвиги в потенциалах отдельных нейронных мембран (верхний, красный) могут происходить во время или вне фазы синхронизации. Индивидуумы TD (слева) набирают нейронные сети с высокой степенью фазовой синхронизации, в то время как люди с ASD (справа) имеют уменьшенную фазовую синхронизацию. Амплитуда сигнала ЭЭГ / МЭГ уменьшается с уменьшением фазовой синхронизации, несмотря на то, что число участвующих нейронов и флуктуации мембраны имеют одинаковый размер
- Снижение кортикальной синхронизации при ASD является следствием нарушения координации между осцилляторами таламуса и / или нарушения регуляции кортикальной фазы путем ингибирования таламуса. Затем фазовая амплитудная связь с десинхронизированными низкочастотными колебаниями приводит к ухудшению высокочастотной синхронизации между кортикальными областями.



Human Trials

October 2012:

- 14 year old boy diagnosed w. Asperger's Syndrome treated w.
- 3 sessions over 3 days, claimed significant improvement:

“I don’t think I have ever felt less stressed or anxious in my life, thanks to the ANM treatment. I don’t think I understood how much anxiety I was really experiencing until the ANM therapy took it away. It has helped me in school and in life in general. I am calmer.”

«Я не думаю, что когда-либо испытывал меньше стресса или беспокойства в своей жизни благодаря лечению ANM. Я не думаю, что я понял, сколько беспокойства я действительно испытывал, пока терапия ANM не убрала ее. Это помогло мне в школе и в жизни вообще. Я спокойнее.»

Клинические исследования АНМ



Weill Cornell Medical College. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02572973). Спонсор - Фонд Хартвелл.

Показано, неинвазивная терапия АНМ снижает тревогу, восстанавливает и развивает когнитивные способности у взрослых и детей. Технология АНМ может иметь значительный потенциал для лечения тревоги и задержки когнитивного развития, связанной с РАС. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02572973>. Acoustic Neuromodulation (ANM) for Youth With Anxiety Disorders.

Neurofeedback Clinicians. Dr. Foster.

Сравнение данных LORETA до и после АНМ и топографических qEEG выявило нормализацию плотности и когерентности с очень большими величинами эффекта. Показана способность метода АНМ быстро и глубоко нормализовать функцию нейронной сети при РАС. D.S. Foster, L.A. Foster, N.L. Izvarina, A. Amosov. Acoustical neuro-modulation normalizes EEG current source density and coherence in functional neural networks through unique auditory disentrainment. Cell Symposia: Engineering the Brain – Technologies for Neurobiological Applications.[P074]

Applied Neuroscience, Inc.

Недавние исследования в шести клиниках нейробиоуправления в США использовали АНМ (6 сеансов) в своей практике для определения эффективности метода АНМ. Предварительный анализ высокого уровня был выполнен на 70 пациентах. Контрольный список оценки лечения аутизма (АТЕС) был включен в NeuroLink™, с родительской оценкой в дополнение к EEG / qEEG при использовании АНМ. Звуки АНМ снижали тяжесть клинических симптомов у детей с РАС и значительно изменяли генераторы синхронного тока ЭЭГ, особенно в височных и лобных долях, и значительно улучшали функциональную связь между областями мозга. Уменьшение выраженности симптомов в поведенческой категории наблюдалось у 87% детей. Улучшение языка было наименее затронуто у 53% пациентов с выраженными языковыми симптомами. Тем не менее, все категории были значительно снижены, по крайней мере, при $P < 0,001$ с общим снижением выраженности симптомов у 72% детей.

ACOUSTICAL NEURO-MODULATION (ANM) TREATMENT FOR AUTISM

A COLLABORATIVE PROGRAM OF:

Applied Neuroscience, Inc.

Robert Thatcher, PhD
President & CEO
727-244-0240
rwthatcher2@yahoo.com

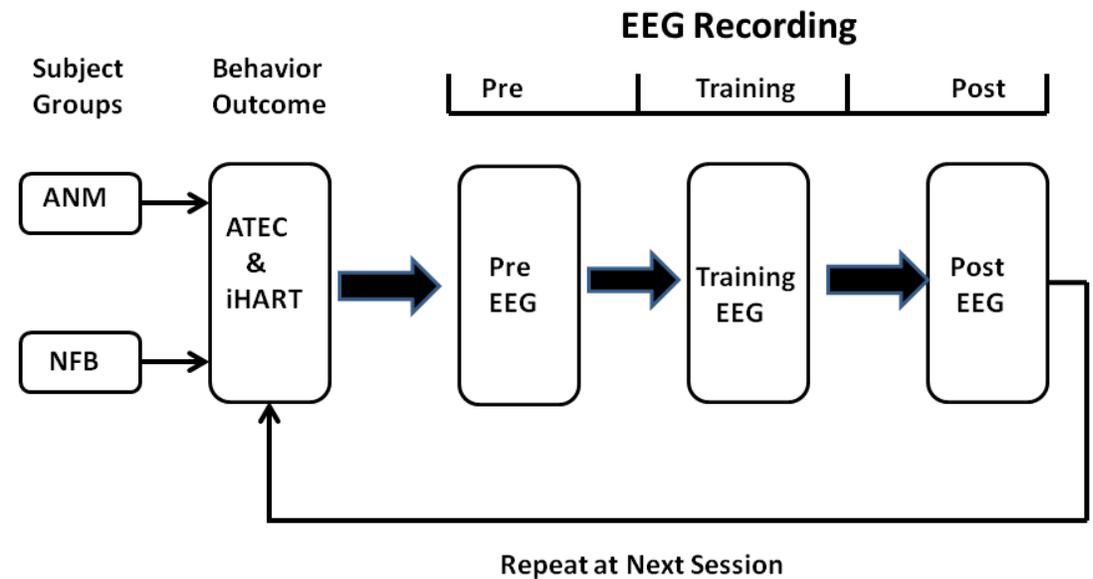
The Hartwell Foundation

Larry Smead, President
Fred Dombrose, Ph.D.
Rusty Hensley, Esq.
Richard Smith, B.A.

BioSensor

Peter Schultz
President 679-575-3240
pcschultz1@gmail.com

ЭЭГ, записанная во время базовой линии и во время презентации ANM, значительно отличалась, не только между сеансом 1 и сеансом 6, но и для каждого сеанса. Аналогичным образом, ЭЭГ в состоянии покоя после представления звуков ANM по сравнению с базовой ЭЭГ была статистически достоверной для каждого субъекта и каждого сеанса. Эти данные являются убедительным доказательством того, что звуки ANM влияют на функцию мозга, а также уменьшают выраженность симптомов. Исследования деталей динамики мозга и изменений мозговой сети показали, что изменения тяжести симптомов причинно связаны с изменениями в мозге. Интересно, что как анкеты iHART, так и ATEC продемонстрировали, что большинство улучшений симптомов было в поведенческих и социальных категориях расстройства аутистического спектра (РАС).



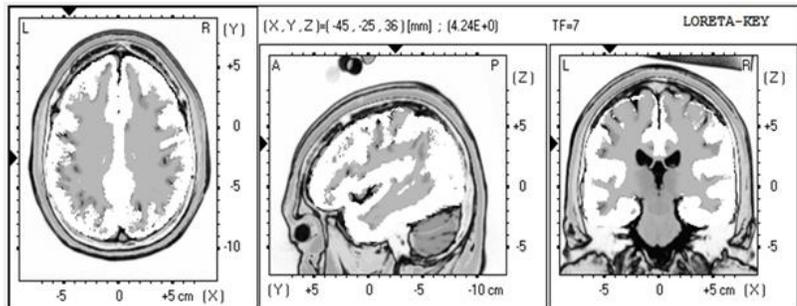
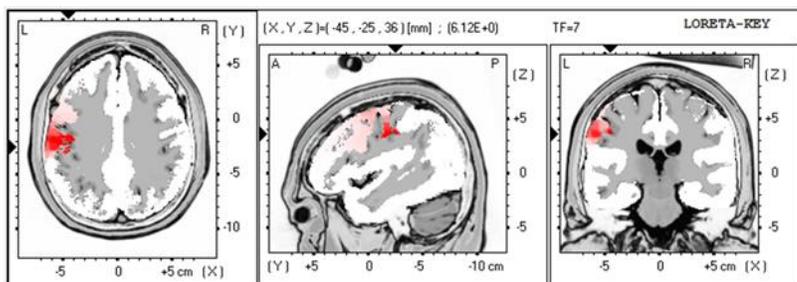
D.S. Foster, L.A. Foster, N.L. Izvarina, A. Amosov. Acoustical neuro-modulation normalizes EEG current source density and coherence in functional neural networks through unique auditory disentrainment.

Cell Symposia: Engineering the Brain – Technologies for Neurobiological Applications.[P074]



5 случаев, использующих «персонализированный» подход для ANM с NeuroGuide. Базовая ЭЭГ была записана до подачи звуков ANM. После количественного топографического и LORETA томографического анализа и сравнения нормативных баз данных была выбрана серия звуковых стимулов ANM на основе наиболее отклоняющейся полосы частот ЭЭГ и наиболее отклоняющейся Z-оценки LORETA Voxel. Пост-базовый уровень был записан, а затем проведено предпост-сравнение с использованием парных t-тестов и d Коэна для величины эффекта.

АНМ оказала нормализующее влияние на плотность тока, вероятно, опосредованную через нормализованную фазу, когерентность и синхронность функциональных нейронных сетей.



	Z Score Change Toward Normal	P Value	Effect Size
Case 1	2.62	P<0.00001	Very Large
Case 2	1.88	P<0.00001	Very Large
Case 3	1.59	P<0.00001	Very Large
Case 4	1.9	P<0.00001	Very Large
Case 5	2.14	P<0.00001	Very Large



Результаты исследований АНМ с детьми с РАС в клинике «Доктрина», СПб, Россия.

Для применения АНМ в клинике «Доктрина», СПб, Россия, были специально разработаны алгоритмы звуков АНМ для детей с РАС с различными доминантными моделями поведения по принципу гипер- или гипо – реактивности.

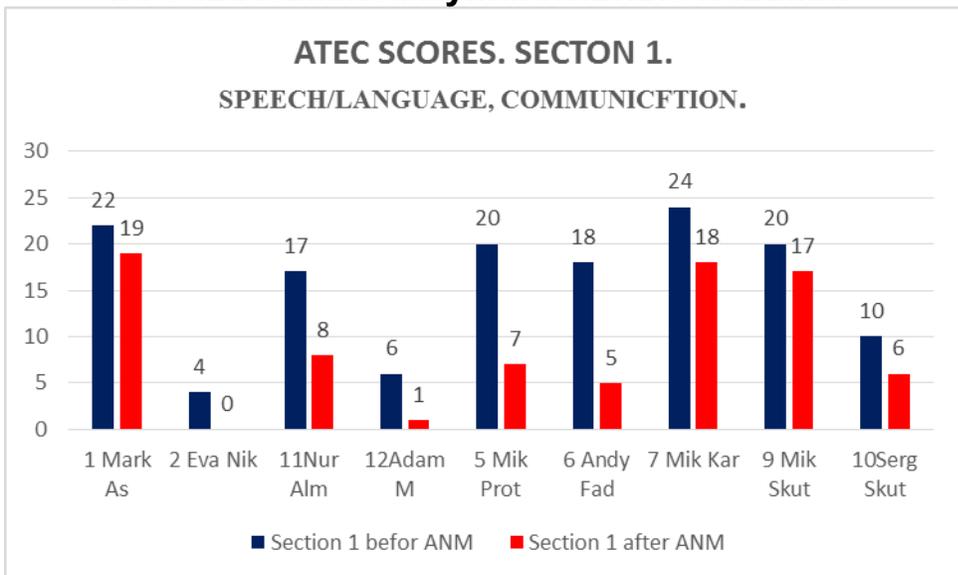
Для более эффективного корректирующего воздействия АНМ необходимо учитывать и дифференцировать, как минимум, два типа нарушений с двумя полярными стратегиями социального поведения.

Подобное разделение по группам в зависимости от доминирования поведенческих паттернов активности особенно актуально для РАС, поскольку это расстройство часто сопровождается другими нарушениями, в том числе эпилепсией, депрессией, тревожным состоянием и гиперактивностью с дефицитом внимания. Влияние АНМ на тяжесть симптомов оценивали с помощью вопросника АТЕС.

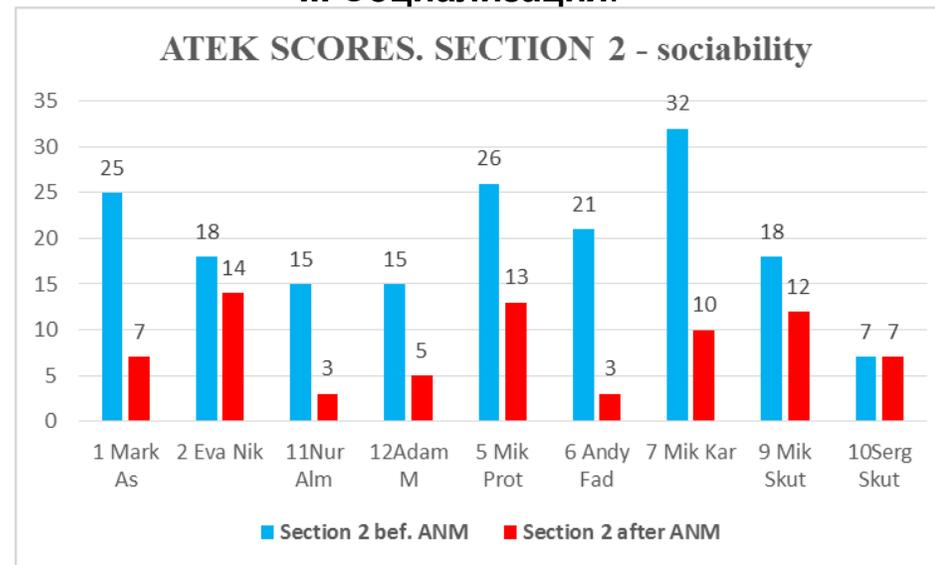
АНМ оказывает существенное влияние на функциональную активность мозга, достоверно уменьшая выраженность симптомов характерных для РАС практически у всех детей по всем 4 категориям. I. Речь/Язык/Коммуникативные навыки. II. Социализация. III. Сенсорные навыки/Познавательные способности. IV. Здоровье/Физическое развитие/Поведение.

Тест, анкета для оценки эффективности лечения аутизма (АТЕК)

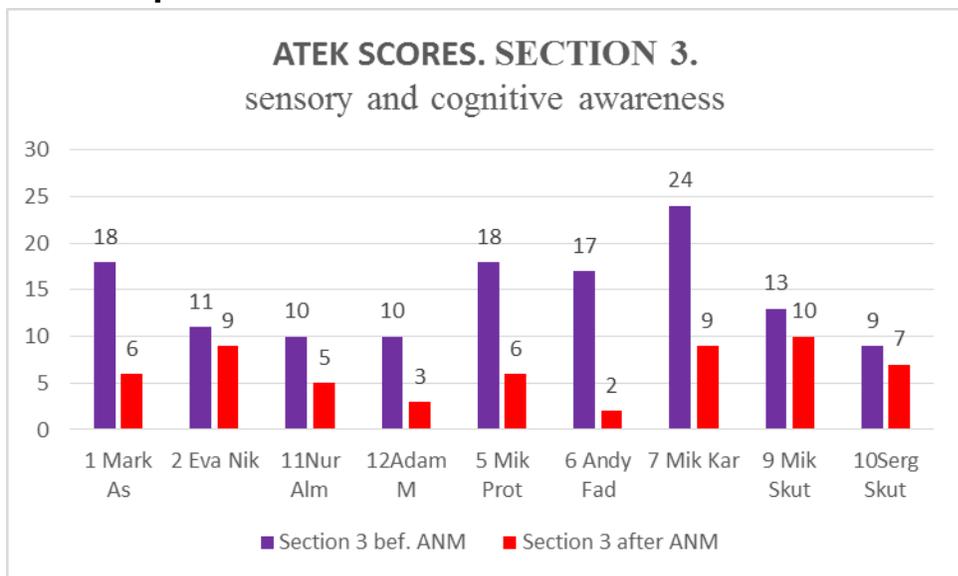
I. Речь.Язык.Коммуникативные навыки.



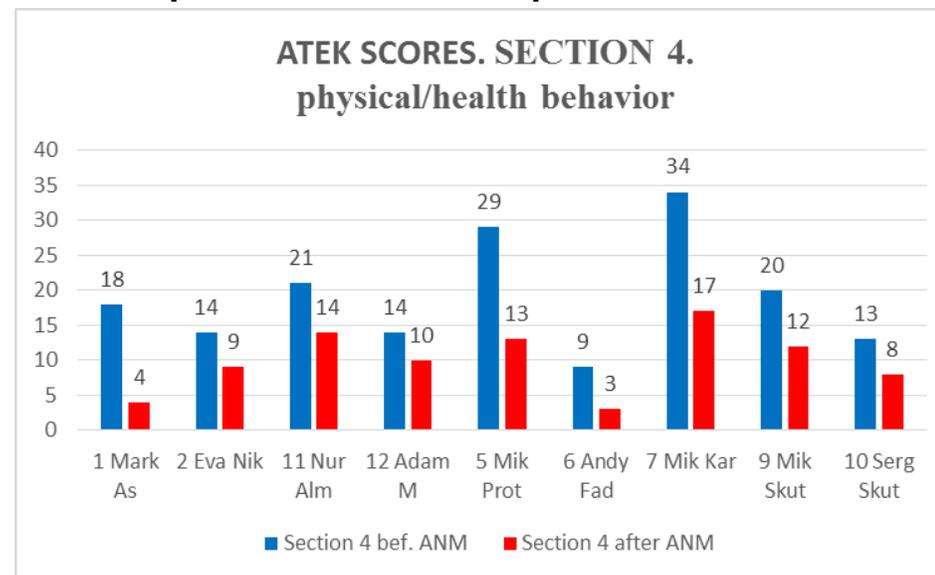
II. Социализация.



III. Сенсорные навыки. Познавательные способности.

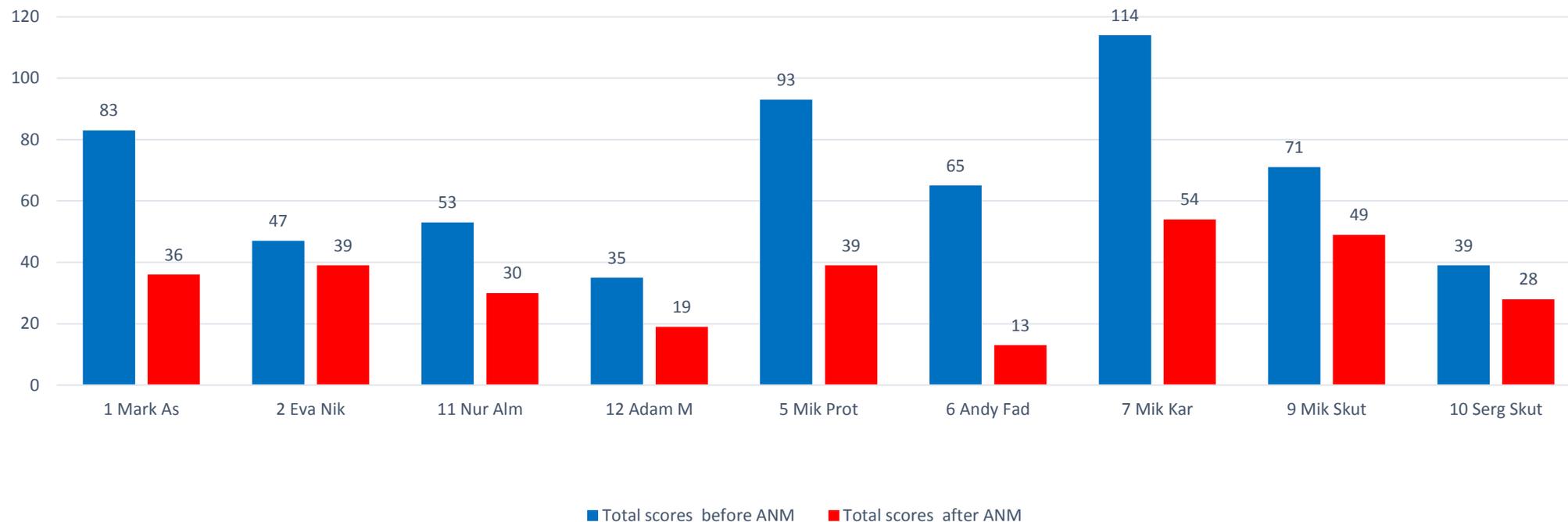


IV. Здоровье. Физическое развитие. Поведение



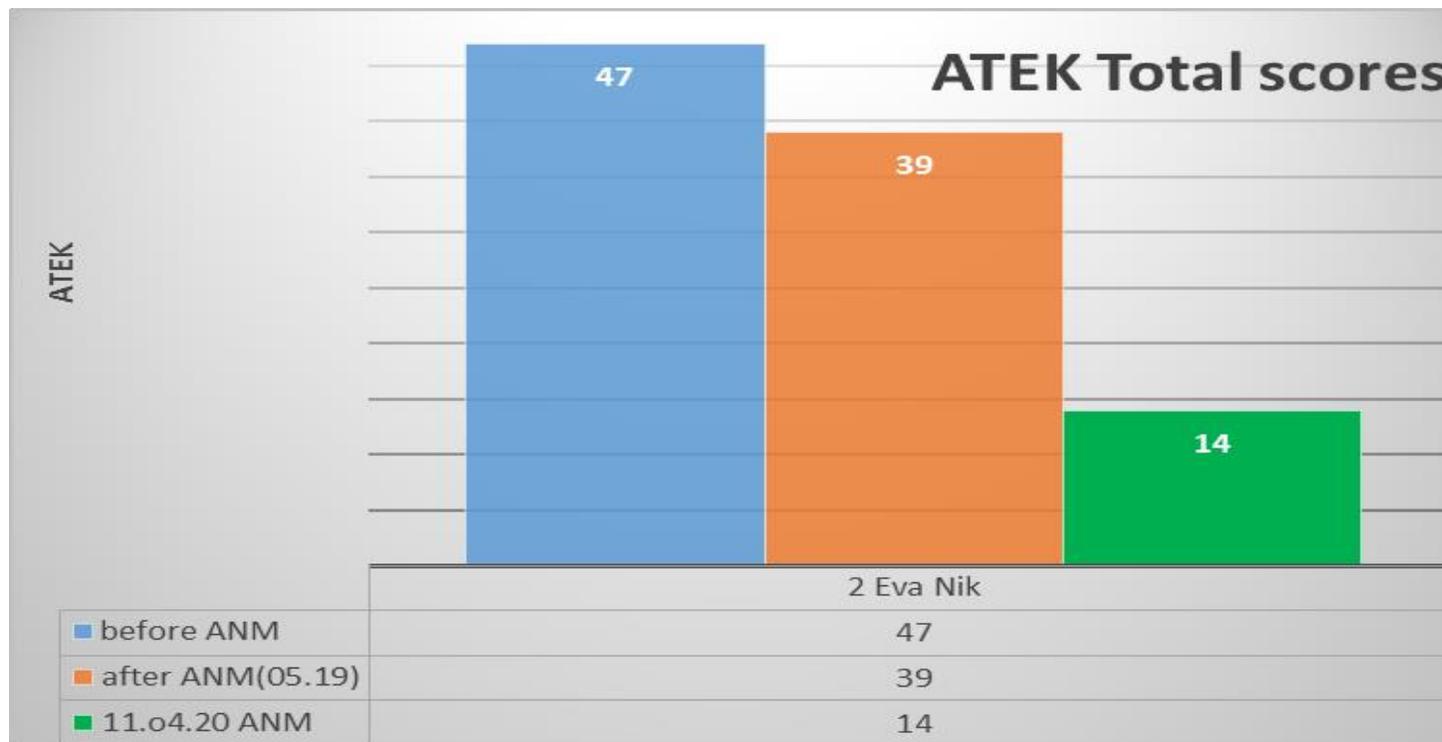
Общий балл АТЕС до и после - 10 сеансов АНМ.

АТЕК. Общие баллы до и после АНМ



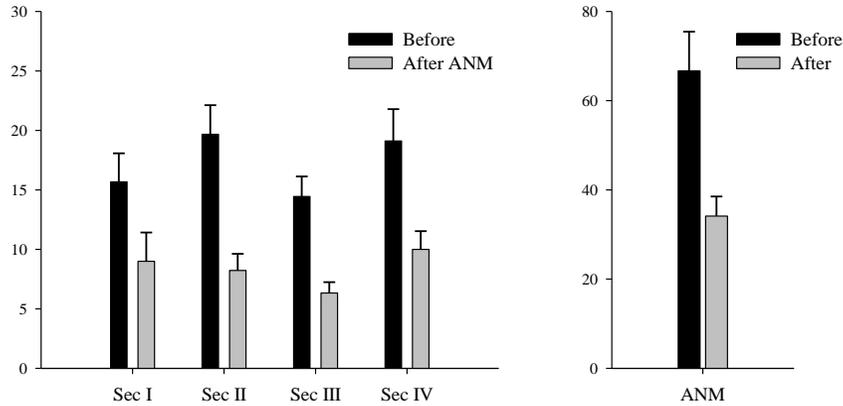
АТЕК. Система оценки

- Менее 30 — не аутичный ребенок, незначительные отклонения в сторону задержки развития;
- 31-40 означает легкий или умеренный аутизм;
- 41-60 означает умеренный аутизм;
- 61 и выше означает тяжелый аутизм.



Многомерный дисперсионный анализ полученных данных АТЕК до и после АНМ показал высокий уровень значимости по всем 4 категориям $p < 0,001$ - I. Речь. Язык. Коммуникативные навыки. II. Социализация. III. Сенсорные навыки. Познавательные способности. IV. Здоровье. Физическое развитие. Поведение.

Figure



На графиках представлены средние значения и ошибки среднего, $Mean \pm SE$

Обозначения для уровней значимости: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Анализ данных проводили с использованием многомерного дисперсионного анализа для зависимых переменных MANOVA Repeated Measures, фактор BefAft(beforeSec.I/after ANM.Sec.I, beforeSec.II /after ANM.Sec.II, beforeSec.III/after ANM.Sec.III, beforeSec.IV /after ANM.Sec.IV)

Results. Main effects showed: **Tests of Within-Subjects Effects**

$F(4,5)=8,16$, * $p=0,020$, $\eta^2=0,867$.

Вершинана Е.А.

	Statistics						Post hocs		
	N	Min	Max	Mean	(SE)	(SD)	F(1,8)	P	η^2
before ANM Sec.I	9	4	24	15,67	2,404	7,211			
afterANM.Sec.I	9	0	19	9,00	2,415	7,246	24,615	***0,001	,755
Before ANM Sec.II	9	7	32	19,67	2,449	7,348			
after ANM.Sec.II	9	3	14	8,22	1,402	4,206	22,548	***0,001	,738
before ANM Sec.III	9	9	24	14,44	1,692	5,077			
after ANM.Sec.III	9	2	10	6,33	,913	2,739	19,996	**0,002	,714
before ANM Sec.IV	9	9	34	19,11	2,679	8,038			
after ANM. Sec.IV	9	3	17	10,00	1,528	4,583	28,613	***0,001	,781
before ANM total	9	35	114	66,67	8,791	26,372			
after ANM total	9	13	54	34,11	4,405	13,214	t=4,777	***0,001	

Обозначения для уровней значимости: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Mean – среднее значение

SE – ошибка среднего

SD - среднее квадратичное отклонение

Min - минимум

Max – максимум

Спасибо, за внимание!

