

Сведения о выполненных работах в 2019 году
по проекту «**Разработка метода оптимизации передаточной функции
многоканального вестибулярного импланта человека**»,
поддержанному Российским научным фондом
Соглашение № 17-15-01249

Руководитель канд. филос. наук Кингма Херманус

Одним из способов восстановления вестибулярной функции человека является замена вестибулярного органа искусственным аппаратом – вестибулярным имплантом, который еще далек от совершенства и не распространен в клинической практике.

Необходимы дополнительные фундаментальные исследования биофизических процессов, определяющих электрические свойства тканей вестибулярного органа, для повышения передаточной функции вестибулярного импланта.

Целью проекта является получение фундаментальных знаний о характеристиках электрической проводимости и электрофизиологии периферического вестибулярного лабиринта и вестибулярных нервов людей, а также разработка метода оптимизации передаточной функции (ПФ) вестибулярного импланта (ВИ) на основе полученных знаний.

Выполнение проекта включало решение 3-х задач:

1. Получение и обработка детальных изображений высокого разрешения человеческого лабиринта для определения всех необходимых данных для вестибулярной имплантации (абсолютные изменения и варьированность параметров) и для проверки модели электрической проводимости.
2. Разработка модели электрической проводимости вестибулярного лабиринта человека для теоретического анализа оптимального положения электродов и оптимального режима многоканальной электрической стимуляции с целью предотвращения перекрестных помех.
3. Разработка и проверка комплексной математической модели, описывающей передаточную функцию между органами ощущения движения и откликом (ВОР, динамическая острота зрения, восприятие движения) для применения в процессоре ВИ.

Теоретические, экспериментальные лабораторные и клинические исследования проводились на базе Национального исследовательского Томского государственного университета и университета Маастрихта (Нидерланды).

При решении данных задач получены следующие результаты.

1. Проведено клиническое обследование пациентов с оценкой статуса вестибулярного аппарата на базе отделения нарушения баланса Медицинского центра Университета Маастрихта с непосредственным участием членов научного коллектива.

В исследование включены 154 пациента в (52,6 % – мужчины и 47,4 % – женщины в возрасте от 19 до 82 лет, средний возраст – $60 \pm 12,5$ лет (диапазон 19-85 лет)) с диагнозом двусторонняя вестибулярная дисфункция (ДВД).

В процессе данного обследования удалось установить, что среди отобранного количества пациентов все 100 % удовлетворяют минимальным требованиям по степени развития ДВД (высокая несбалансированность, осциллопсия, суммарный битермальный калорический тест, аномальный позиционный тест, двустороннее поражение вестибулярных органов), что свидетельствует о критическом уровне снижения вестибулярной функции и об исчерпании резервов организма по ее восстановлению. Следовательно, каждый из пациентов потенциально может быть включен в группу для последующей вестибулярной имплантации.

Для построения физико-математической модели распространения тока и режима стимуляции вестибулярных нервов проведены клинические исследования в группе пациентов с ДВД и в группе трех имплантированных пациентов для определения изменений в тестах вестибуло-окулярного рефлекса (ВОР), вестибуло-спинального рефлекса (ВСП) и динамической остроты зрения (ДОЗ). В исследование были включены 39 пациентов с клинически подтвержденной ДВД (22 мужчины и 17 женщин в возрасте от 29 до 83 лет). Кроме того, была сформирована группа сравнения, в которую включали 50 пациентов с клинически подтвержденной односторонней болезнью Меньера – односторонняя вестибулярная дисфункция (ОВД). В целом, результаты этих исследований наглядно демонстрируют, что искусственный ВОР может восстанавливаться у пациентов с ДВД, используя электрическую стимуляцию ампулярных ветвей вестибулярного нерва. Это согласуется с предварительными результатами, полученными в ходе экспериментов на животных. Проведенное тестирование пациентов с ДВД и имплантированных пациентов легло в основу дальнейшего развития физико-математической модели вестибулярного органа.

2. Осуществлен скрининг 154 пациентов с вестибулярными нарушениями для формирования репрезентативных выборок с целью разделения общего массива обследуемых с ДВД на подгруппы относительно причины, повлекшей развитие патологии. По результатам анализа клинических данных, анамнеза жизни и наследственного анамнеза установлено, что настоящее исследование охватывает более 20 различных этиологий. В ходе исследований решена фундаментальная задача по оценке распространенности различных этиологических факторов при формировании ДВД и определены потенциальные группы этиологий, при диагностировании которых возможна вестибулярная имплантация.

3. Проведено МРТ-исследование отобранных пациентов с различным уровнем проявления вестибулярной недостаточности с целью идентификации вестибулярных нарушений центрального (мозгового) происхождения и последующего исключения таких пациентов из списка перспективных для имплантации.

4. Построена анатомическая модель вестибулярного органа с использованием снимков МРТ/КТ высокого разрешения, необходимая для понимания сложных процессов,

протекающих в результате взаимодействия разнородных по составу тканей, составляющих основную структуру вестибулярного аппарата человека.

5. Проведен анализ полученных МРТ- и КТ-изображений с целью выявления нарушений вестибулярного аппарата и установления корреляции ДВД с анатомическими изменениями периферического вестибулярного аппарата проводилось исследование органов внутреннего уха в общей выборке пациентов при помощи высокопольного МРТ- и КТ-методов. Из общего числа обследованных патологические изменения в анатомической структуре лабиринта внутреннего уха были диагностированы лишь в 23 случаях.

6. Определены электрические свойства тканей вестибулярного аппарата человека с использованием методов импедансометрии. Экспериментальное исследование *in vitro* электрических свойств изолированных височных костей человека проведено на базе университета Маастрихта и на образцах лабораторных животных в ТГУ.

Экспериментальные значения были использованы для построения эквивалентной электрической схемы вестибулярного органа и в процедуре картирования физических свойств в анатомической модели.

7. Построена физическая модель распространения тока через ткани на основе созданной детализированной анатомической модели. При построении физической модели для расчета электрических характеристик биологической ткани вестибулярного органа использовались два подхода: интегральный, основанный на определении интегральных электрических характеристик, и дифференциальный, основанный на уравнениях в частных производных, описывающих распределение электрического поля по известным значениям проводимости тканей.

8. Проведена экспериментальная проверка модели электрической проводимости (эксперименты с изолированными человеческими образцами *in vitro*) на базе госпиталя университета Санта Мария (Hospital Universitário de Santa Maria) (г. Лиссабон, Португалия) с непосредственным участием членов научного коллектива данного проекта. Обнаружены токи утечки на соседние электроды и определено их влияние на изменение амплитудно-фазовых характеристик прямых стимулирующих импульсов.

9. Осуществлено моделирование распространения электрического тока к нервным окончаниям в зависимости от расположения электродов с использованием построенной модели электрической проводимости. Определены оптимальные места расположения электродов для минимального искажения стимулирующих сигналов.

10. Проведен вычислительный эксперимент по определению оптимальных положений электродов и характеристик стимуляции (амплитуда, частота, опорный уровень) для каждого электрода для предотвращения перекрестных помех и оптимизации отклика нерва.

Доказано, что биполярная конструкция электрода с условием, когда только один заземляющий электрод присутствует в объеме, позволяет наилучшим способом

избежать перекрестных помех и увеличить количество тока, идущего в целевую зону по сравнению с другими конструкциями электродов.

11. Разработана 3D-модель, описывающая передаточную функцию между органами чувств в вестибулярном лабиринте человека и нейронами в ганглии Скарпы (вестибулярный нерв).

Получены «механические» передаточные функции (ПФ) каждого из полукружных каналов и отолитовых органов, в которых входным сигналом является вращательное или линейное ускорение соответственно, а выходным – смещение механорецептора сенсорного органа – купулы или отолитовой мембраны. Получены «механо-электрические» передаточные функции полукружных каналов и отолитовых органов, связывающие ускорение на входе с частотой нервной импульсации в первичных афферентных нейронах ганглия Скарпы.

12. Разработана 3D-модель, описывающая передаточную функцию между органами чувств в вестибулярном лабиринте человека и вестибуло-окулярным рефлексом, восприятием движения и вестибуло-спинальным рефлексом. Определены ПФ вестибулярных рефлексов и разработаны ПФ конечных органов вестибулярного аппарата.

13. Осуществлена интеграция разработанных моделей в единую комплексную математическую модель.

Комплексная математическая модель включает все этапы прохождения электрического тока через ткани вестибулярного органа и учитывает все процессы, влияющие на изменение стимулирующего импульса вестибулярного импланта. На основе детализированной электрической схемы замещения проведен численный эксперимент по расчету результирующего импульса тока, приходящего от электрода на окончание вестибулярного нерва с использованием экспериментально измеренных амплитудно-фазовых характеристик сигналов, исходящих от трех электродов на примере вестибулярного лабиринта морской свинки. Предложен способ компенсации влияния токов утечки подачей дополнительных сигналов на электроды с учетом их фазовых смещений, что позволит значительно улучшить качество стимулирующего сигнала и повысить передаточную функцию вестибулярного импланта.

14. Проведена 3D-оптимизация характеристик стимула на уровне вестибулярного нерва для того, чтобы вызвать вестибуло-окулярный рефлекс, восприятие движения, динамическую остроту зрения и контроль равновесия с использованием комплексной математической модели.

Проведено исследование полученных аналитических выражений, описывающих ПФ вестибулярных функций (ВОР и восприятие движения), впервые получены аналитические выражения для вестибулярных функций (ВСП и ДОЗ) как функции частоты внешнего сигнала в диапазоне естественных частот (ВОР, восприятие движения) или в диапазоне частот, используемых для тестирования выбранной

функции (ДОЗ, ВСР). Разработаны методики оптимизации полученных передаточных функций и определены их оптимальные параметры для восстановления вестибулярных рефлексов у имплантированных больных. Получен комплекс уравнений, описывающий работу вестибулярной системы человека.

15. С целью оптимизации ПФ импланта для восстановления вестибулярных функций: динамическая острота зрения, восприятие движения, вестибуло-окулярный рефлекс и вестибуло-спинальный рефлекс, разработаны и предложены методики тестирования передаточной функции импланта на имплантированных пациентах.

Предложен ряд экспериментов в группе ДВД пациентов с ВИ, направленных на определение оптимальной электрической стимуляции на основе критериев соответствия вестибулярных рефлексов и функций ВИ естественным рефлексам и функциям.

16. Проведены клинические исследования и экспериментальная проверка метода определения оптимальной передаточной функции у пациентов с ВИ, включая тестирование и определение оптимальных параметров для восстановления ВОР, ВСР, чувствительности к линейным и угловым ускорениям, ДОЗ. Клинические исследования в группе ДВД пациентов с ВИ позволили определить оптимальные параметры ПФ ВИ для восстановления четырех основных вестибулярных функций и рефлексов: степень восстановления ВОР, ВСР, ДОЗ и восприятия движения.

Основными результатами, полученными в ходе исследований, являются:

- проверенная модель электрической проводимости вестибулярного лабиринта, основанная на анатомической структуре вестибулярного лабиринта, полученная из МРТ- и КТ- снимков высокого разрешения и физической модели распространения электрического тока в гетерогенных биологических тканях;
- комплексная математическая модель, описывающая передаточную функцию (между детекторами движения и откликом (вестибуло-окулярный рефлекс, динамическая острота зрения, восприятие движения));
- проверенный метод оптимизации передаточной функции вестибулярного импланта, основанный на функциональном анализе рефлексов вестибулярного аппарата человека с применением комплексной математической модели ПФ.

Достигнутые научные результаты являются основой для дальнейшей работы по получению новых знаний о механизмах стимуляции вестибулярных нервов, о взаимодействии сенсорных сигналов и их интерференции, что будет способствовать совершенствованию вестибулярного импланта и соответственно повышению качества жизни пациентов с вестибулярной дисфункцией.