

Пронзительный звук наполняет ваш череп. Туманная завеса, изолирующая вас от внешнего мира, испаряется, по мере того как сигнал становится все более назойливым. Нащупав в темноте источник шума, вы наконец восстанавливаете тишину. Но дьявольское устройство уже сделало свое дело: вы проснулись. Тем не менее вы еще не погрузились в окружающую реальность. Глаза пока закрыты, вы чувствуете, как образы медленно всплывают в сознании...

Сон

Нейробиологам давно известно, что бессознательность сна имеет градации. Фактически за предыдущую ночь вы прошли приблизительно пять циклов сна, многократно приближаясь к поверхностным и наиболее глубоким уровням. В течение первых пяти или десяти минут, когда реальность только начинает «уплывать» от вас, вы все еще были относительно бдительны. Если бы кто-то попытался вас разбудить, вы могли бы даже сказать, что вы ни в коем случае не спите. Это первый этап, начало цикла и начало вашего погружения в бессознательное. Иногда в этот период вы испытываете странные и чрезвычайно яркие ощущения, как будто падаете или слышите, как кто-то произносит ваше имя. Иногда тело как будто пронзает сплошная судорога — это явление известно как «миоклонический рефлекс»: мышцы невольно сокращаются, казалось бы, совершенно без причины. На протяжении первого этапа, если бы у вас на голове были закреплены электроды, электроэнцефалограмма (ЭЭГ) регистрировала бы характерный рисунок небольших и быстрых мозговых волн (тета-волн).¹

¹ Тета-волны имеют характерную амплитуду 10 микровольт и частоту от 4 до 8 циклов в секунду. Lancel, M. 'Cortical and subcortical EEG in relation to sleep-wake behavior in mammalian species'. *Neuropsychobiology*, 28(3), 154–9 (1993). Başar E. & Güntekin B. 'Review of delta, theta, alpha, beta and gamma response oscillations in neuropsychiatric disorders'. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 62, 303–41 (2013).

Затем, по мере того как вы расслабляетесь, в течение следующих двадцати минут мозг начинает генерировать дополнительные сложные электрические сигнатуры волны (от восьми до пятнадцати циклов в секунду). Это второй этап. Затем температура тела снижается, пульс замедляется. Именно в этот момент вы переходите от поверхностного сна к глубокому — это третий этап. Профиль мозговых волн на ЭЭГ замедляется еще больше, периодичность составляет уже от двух до четырех циклов в секунду. Когда эти «дельта-волны» замедляются еще сильнее, формируя от половины до двух циклов в секунду, вы входите в наиболее глубокую, четвертую фазу сна.

Примерно через тридцать минут мозг возвращается к третьей фазе, а затем ко второй. Зачем? Несомненно, было бы проще, если бы бессознательность оставалась просто устойчивым состоянием. Одна из возможных причин заключается в том, что глубокое, почти коматозное состояние в течение длительного времени может быть чревато: мир полон опасностей, надо быть начеку. Кроме того, продолжительность фаз сна меняется в течение ночи: возможно, мозг подстраивает их под свои потребности. В середине ночи четвертая фаза завершается практически полностью, а следующая за ней пятая фаза становится доминантой и продолжается почти час.¹

Пятую фазу называют также фазой «быстрого сна» (REM), потому что ваши глаза активно двигаются под закрытыми веками. Тем временем глубина и частота дыхания увеличиваются, ЭЭГ выявляет профиль быстрых нерегулярных волн, свидетельствующих о повышенной умственной активности, сопоставимой с активностью во время бодрствования: сны (которые позже будут рассмотрены более подробно) мы видим именно в этой фазе, хотя и не на всем ее протяжении. Несмотря на напряженную умственную деятельность во время этой фазы, ваши мышцы, напротив, наиболее расслаблены, возникает сонный паралич: «быстрый сон» также известен как «парадоксальный сон», поскольку вы как будто находитесь в сознании,

¹ Продолжительность REM-сна увеличивается с 10 минут в первом цикле до 50 минут в последнем. Purves, D. et al. (eds.) *Neuroscience*. (Sinauer, 2012).

но при этом бездвигаются. Просто вспомните ситуации, которые обычно возникают в кошмарах, когда вы пытаетесь убежать от опасности, но странным образом обнаруживаете себя неподвижным. Эта фаза повторяется четыре-пять раз в течение ночи.¹ Но как же осуществляется контроль циклов сна?

Давно известно, что в основе регуляции этих циклов лежит выделение конкретных химических передатчиков — нейротрансмиттеров. Выступая в роли посредников между двумя нейронами, эти вещества путем диффузии перемещаются от одной клеточной мембраны (пресинаптической) к другой (постсинаптической) через узкую щель — синапс: они запускают в постсинаптическом нейроне каскад реакций, вызывающих «возбуждение» либо «торможение». На языке нейробиологии торможение — это просто уменьшение вероятности того, что нейрон сможет генерировать потенциал действия (электрический импульс). Возбуждение же, напротив, увеличение вероятности. Этот жизненно важный электрический импульс длится около одной тысячной доли секунды (примерно 1 миллисекунду) и является универсальным признаком того, что клетка мозга активна и сигнализирует об этом следующей клетке. Возбужденный нейрон будет генерировать залпы потенциалов действия на высокой скорости, в то время как тот, что «заторможен», может вовсе молчать.

Передатчики, контролирующие сон, бодрствование и сновидения, — близкие по молекулярной структуре дофамин, норадреналин, гистамин и серотонин, вместе с четвертым — ацетилхолином, чуть более далеким «родственником», — наиболее известные и хорошо исследованные нейротрансмиттеры.² Но действительно большой

¹ Purves, D. et al. (eds.) *Neuroscience*. (Sinauer, 2012).

² Дофамин, норадреналин, гистамин, серотонин и ацетилхолин уже давно принято считать «классическими» передатчиками, выделяющимися в области пресинаптической аксональной терминали, чтобы пересечь узкую щель (синапс) и попасть на терминаль клетки-мишени. Там передатчик осуществляет молекулярное рукопожатие со своим специализированным рецепторным белком, после чего клетка генерирует новый потенциал действия. Kandel, E., Schwartz, James H. & Jessell, T., *Principles of Neural Science*, 5th edn (Elsevier, 2012).

интерес представляют особенности их распространения и локализации: они могут больше, чем просто осуществлять связь между двумя нейронами через синаптическую щель, но вместо этого они работают по принципу садовых распылителей. Разумеется, на то должны быть причины. Каждый член этого химического семейства играет свою ключевую роль в контроле сна и бодрствования. Уровни норадреналина и его химического предшественник дофамина, а также серотонина и гистамина наиболее высоки в процессе бодрствования, но значительно снижаются во время нормального сна и практически отсутствуют в пятой фазе.¹ Между тем ацетилхолин все равно «работает».² Так за что же отвечают эти передатчики?

Оказывается, эти молекулы ведут двойную жизнь и могут действовать в совершенно альтернативной роли — в качестве модуляторов.³ Модулятор не вызывает немедленного торможения или возбуждения: вместо этого он влияет на то, как клетка мозга будет реагировать на входной сигнал в течение некоторого временного интервала в будущем. Чтобы лучше понять, как это происходит, представим такую ситуацию: вы работаете в офисе, и сегодня прошел слух о повышении зарплаты. Сам по себе слух не заставит сотрудников, скажем, поднять трубку молчащего телефона. Однако

¹ Aston-Jones, G. & Bloom, F. E. 'Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle'. *Journal of Neuroscience*, 1, 876–86 (1981); Kocsis, B. et al. 'Serotonergic neuron diversity: identification of raphe neurons with discharges time-locked to the hippocampal theta rhythm'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 1059–64 (2006); and Steininger, T. L. et al. 'Sleep-waking discharge of neurons in the posterior lateral hypothalamus of the albino rat'. *Brain Research*, 840, 138–47 (1999); and Takahashi, K., Lin, J.-S. & Sakai, K. 'Neuronal activity of histaminergic tuberomammillary neurons during wake-sleep states in the mouse'. *Journal of Neuroscience*, 26, 10292–8 (2006); Takahashi, K. et al. 'Locus coeruleus neuronal activity during the sleep-waking cycle in mice'. *Neuroscience*, 169, 1115–26 (2010); Jacobs, B. L. & Fornal, C. A. 'Activity of brain serotonergic neurons in the behaving animal'. *Pharmacological Reviews*, 43, 563–78 (1991).

² Hobson, J. A. 'Sleep and dreaming: induction and mediation of REM sleep by cholinergic mechanisms'. *Opinion in Neurobiology*, 2, 6, 759–63 (Dec. 1992).

³ Lee, S. H. & Dan, Y. 'Neuromodulation of brain states'. *Neuron*, 76, 109–222 (2012).

когда поступает стандартный сигнал — телефонный звонок, сотрудник будет отвечать на него быстрее и охотнее. Модулятор работает так же, как этот слух: сам по себе он не вызывает эффекта, но усиливает последующее событие.¹

Теория и практика показывают, что классификация нейротрансмиттеров как однозначно тормозных или возбуждающих была бы ошибочна. Все зависит от времени и конкретного участка мозга, в котором они работают. Так, в течение определенного периода времени эффекты входящего раздражителя (другого передатчика) будут отличаться в присутствии модулятора вплоть до того, что эффект раздражителя может быть полностью нивелирован. Таким образом, огромное значение модуляции заключается в изменении временных рамок для процессов передачи сигнала в мозге. Такая тонкая регуляция никогда бы не была возможна при простой передаче сигнала.

Пока вы спали и теперь, когда вы лежите в полудреме, уровни этих вездесущих модуляторов поднимаются и падают в разные моменты времени, поддерживая различные стадии сна, располагая большие популяции клеток мозга быть более активными либо спокойными. Поэтому весьма вероятно, что при этом модуляторы вносят важный вклад в формирование сознания и бессознательности, а также в регуляцию перехода между ними. Но мы только что выяснили, что погружение в сон и выход из него — постепенный процесс: это говорит о том, что модуляторы действуют не как клавишный выключатель. Скорее, они работают как своего рода регулятор яркости...

¹ Greenfield, S. A. *The Private Life of the Brain* (Penguin, 2000). Cole, A. E. & Nicoll, R. A. 'Acetylcholine mediates a slow synaptic potential in hippocampal pyramidal cells'. *Science*, 221, 1299–301 (1983); McCormick, D. A. & Prince, D. A. 'Mechanisms of action of acetylcholine in the guinea-pig cerebral cortex in vitro'. *Journal of Physiology*, 375, 169–94 (1986).

АНЕСТЕЗИЯ

Поскольку сон — это ступенчатый процесс, не кажется удивительным, что другая известная форма бессознательного — анестезия — может также варьировать по глубине. Генри Хикман, «отец анестезии», впервые использовал углекислый газ для погружения пациента в бессознательное состояние в 1820-х годах. Однако только в 1937 году американский врач Артур Эрнест Гедель описал четыре стадии анестезии. В середине двадцатого века ингаляционные анестетики были гораздо менее эффективны, чем современные, поэтому их действие было относительно медленным: этот недостаток тем не менее помог Геделю обнаружить характерные этапы постепенного процесса потери сознания. В наши дни при внутривенном введении мощных анестетиков эти этапы не столь очевидны, но они есть, хотя и протекают в значительно ускоренном темпе. На первом этапе вы испытываете аналгезию (от греч. «отсутствие боли»): это состояние может быть подтверждено потерей чувствительности, скажем, при уколе руки иглой. Любая боль, которую вы испытывали, исчезает. Вы, вероятно, даже не заметите этого и даже сможете продолжать говорить. Затем вы теряете сознание, и наступает вторая стадия анестезии, в которой ваше тело будет, тем не менее, демонстрировать признаки волнения, бреда. Зрачки расширяются, дыхание и частота сердечных сокращений становятся нерегулярными. Вы можете также совершать неконтролируемые, произвольные движения, в редких случаях бывает рвота. Когда вы входите в третью стадию, так называемую хирургическую анестезию, ваши мышцы расслабляются, дыхание сильно замедляется. Глаза, которые только что закатывались вверх, становятся фиксированными, утрачивается рефлекс роговицы (мигательный рефлекс на прикосновение к глазу), а также пропадает реакция сужения зрачка на свет. Ды-

хание становится едва заметным. Наконец, наступает глубокое бессознательное состояние — вы готовы к операции.¹

Таким образом, анестезия, как и сон, является постепенным процессом. Медленно развивающиеся эффекты потери сознания перед операцией могут быть выявлены с помощью анализа ЭЭГ пациента с использованием метода, введенного около двадцати лет назад. Процедура выявляет биспектральный индекс (BIS) — меру уровня сознания (или, скорее, бессознательности) во время анестезии. Идея использования BIS заключается в том, чтобы избежать кошмарных сценариев: либо слишком мощной анестезии, способной привести к смертельному исходу, либо слишком слабой, при которой пациент все равно остается в полубессознательном состоянии, ощущая тревогу, но не имея возможности сообщить об этом из-за воздействия мышечных релаксантов, вызывающих паралич и препятствующих речи.²

Однако проблема индекса BIS заключается в том, что он не дает одинаково точных значений для различных анестетиков. Поэтому для того, чтобы определить, какие механизмы мозга задействованы в процессе, нам необходимо решить очевидный парадокс: с одной стороны, разные анестетики должны влиять на разные нейронные процессы, а значит, и на разные участки мозга. С другой стороны, все они, тем не менее, приводят к одной и той же конечной цели — к равномерной потере сознания. Среди анестезиологов популярны

¹ Между тем возможен четвертый этап. Если анестезирующего препарата введено слишком много, клетки мозга в его древней примитивной части, расположенной чуть выше спинного мозга, оставаясь живыми, тем не менее прекратят генерацию потенциалов действия. Поскольку эти клетки контролируют дыхание и сердечный ритм, вы, таким образом, перестанете дышать, а ваше кровяное давление упадет до опасно низких значений, что будет препятствовать кровоснабжению жизненно важных органов. Иными словами, вы можете умереть. Однако современные препараты и методы анестезиологии сводят вероятность такого развития событий к нулю.

² Pandit, J. J. & Cook, T. M. 'National Institute for Clinical Excellence guidance on measuring depth of anaesthesia: limitations of EEG-based technology'. *British Journal of Anaesthesia*, 112, 385–6 (2014).

две конкурирующие теории, которые пытаются разрешить эту загадку. Одна заключается в том, что существует единственный общий путь, лежащий в основе потери сознания. Другая — что есть множество различных состояний мозга с неотличимыми внешними проявлениями.

Основная проблема, препятствующая реальному пониманию того, какой из этих двух сценариев более вероятен, заключается в том, что методики сравнения анестезирующих средств различаются, поэтому трудно сопоставлять результаты объективно.³ И все же, хотя открытие общего механизма бессознательности является неотложным приоритетом, неоспоримый факт заключается в том, что бессознательность сама по себе является переменной по глубине.

¹ Barrett, A. B. et al. 'Granger causality analysis of steady-state electroencephalographic signals during propofol-induced anaesthesia'. *PLoS One*, 7 (2012). Cruse, D. et al. 'Detecting awareness in the vegetative state: electroencephalographic evidence for attempted movements to command'. *PLoS One*, 7, e49933 (2012). Goldfine, A. M. et al. 'Reanalysis of "Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study"'. *Lancet*, 381, 289–91 (2013). Lee, U. et al. 'Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol and sevoflurane'. *Anesthesiology*, 118, 1264–75 (2013). Mashour, G. A. & Avidan, M. S. 'Capturing covert consciousness'. *Lancet*, 381, 271–2 (2013). Menon, R. & Kim, S. 'Spatial and temporal limits in cognitive neuroimaging with fMRI'. *Trends in Cognitive Science*, 3, 207–16 (1999). Nicolaou, N., Hourris, S., Alexandrou, P. & Georgiou, J. 'EEG-based automatic classification of "awake" versus "anesthetized" state in general anesthesia using Granger causality'. *PLoS One*, 7, e33869 (2012).