

И. В. Обьедков<sup>1</sup>, М. М. Скугаревская<sup>2</sup>

## ДИМЕНСИОНАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ШИЗОФРЕНИИ В КОНТЕКСТЕ НАРУШЕНИЯ ПЛАВНЫХ СЛЕДЯЩИХ ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
Республиканский научно-практический центр психического здоровья<sup>2</sup>

*В статье рассматривается вопрос о возможной связи плавного следящего движения глаз с симптомами шизофрении. Авторы обращают внимание на то, что глазодвигательная функция многими учеными рассматривается как возможный биомаркер шизофренического процесса, либо как часть фенотипа этого заболевания. Методом видеонистагмографии исследовались временные параметры плавного следящего движения глаз на выборке из 198 пациентов (93 мужчины и 105 женщин) с параноидной шизофренией и 46 пациентов с синдромом риска первого психоза мужского пола. У пациентов с ведущим синдромом дезорганизации наблюдалось значимое нарушение плавных следящих движений глаз уже на небольших скоростях сигнала, что говорит о возможной сопряженной связи механизмов следящего движения глаз и дезорганизации мышления при шизофрении. Авторы подходят к теоретическому обоснованию полученных результатов с точки зрения теории эфферентных копий.*

**Ключевые слова:** шизофрения, моторика глаз, плавные следящие движения глаз, видеонистагмография.

*I. V. Objedkov, M. M. Skugarevskaya*

## DIMENSIONAL MODEL OF SCHIZOPHRENIA IN THE CONTEXT OF DISTURBANCE OF SMOOTH FOLLOW-UP MOVEMENTS OF THE EYES

*The article deals with the possible connection between smooth eye tracking movement and symptoms of schizophrenia. The authors draw attention to the fact that the oculomotor function by many scientists is considered as a possible biomarker of the schizophrenic process, or as part of the phenotype of this disease. The temporal parameters of smooth follow-up movement of the eyes in a sample of 198 patients (93 men and 105 women) with paranoid schizophrenia and 46 patients with the risk of first psychosis of males were studied using video-histogram. In patients with the leading disorganization syndrome, a significant disturbance of smooth follow-up movements of the eye was observed at low signal velocities, which suggests a possible conjugated connection of eye tracking mechanisms and disorganization of thinking in schizophrenia. The authors approach the theoretical substantiation of the results obtained from the point of view of the theory of efferent copies.*

**Keywords:** schizophrenia, motor eye, smooth follow-up eye movements, videoistagmography.

Одним из перспективных направлений исследований шизофрении является изучение тонкой моторики глаз [1, 2]. Анализ литературы показал, что подавляющее количество предыдущих исследований основывались на дихотомической модели шизофрении, которая подразумевала оценку только негативной и продуктивной симптоматики [3]. Современная тенденция исследований, остающейся сложной научно-теоретической проблемой, шизофрении основывается на ее дименсиональной модели. При этом направленность таких исследований включает анализ статистических связей отдельных факторов (дименсий, синдромов) с эндофенотипическими признаками, в роли которых вы-

ступают нейрокогнитивные и психофизиологические характеристики болезни [4, 5].

Одним из параметров тонкой моторики глаз, претендующих на роль «биологического маркера» шизофрении, рассматривается нарушение плавного следящего движения глаз [6, 7]. Результаты исследований оказались довольно противоречивыми – в одной части исследований находили связь между нарушениями плавного слежения глаз и негативной [8], в других была найдена связь с продуктивной симптоматикой [9]. При использовании дихотомической модели, не удавалось выделить специфичные нарушения плавного слежения глаз в сопоставлении с симптоматикой заболевания. Следует отме-

титель, что исследования моторики глаз ранее проводились с единой гомогенной группой пациентов с шизофренией, без детализации симптомов и синдромов, что также не позволяло с высокой достоверностью связать отдельные клинические феномены шизофрении с нарушениями в плавном слежении глаз.

В 2005 году экспертами ВОЗ была регламентирована трехосевая дименсиональная модель шизофрении, которая была основана на концепциях Liddle (1987) и Bilder (1985) [10, 11, 12]. Она включает 3 «классических» автономных психопатологических дименсии: позитивные симптомы (бред, галлюцинации), негативные симптомы (аффективное уплощение, абулия – апатия, бедность речи, ангедония – асоциальность) и дезорганизация (странное/агрессивное поведение и позитивные формальные расстройства мышления).

В настоящем исследовании были поставлены задачи: выяснить, имеются ли нарушения плавного движения глаз, регистрируемые видеонистагмографическим методом, при шизофрении с различной клинической структурой в рамках дименсиональной модели. В данном фрагменте представлены полученные данные о показателях параметров плавного движения глаз у пациентов параноидной шизофренией с разной клинической структурой и группой лиц с высоким риском психоза.

### Материалы и методы

Основная группа состояла из 198 пациентов (93 мужчины и 105 женщин) с параноидной шизофренией в соответствии с критериями и 46 пациентов с синдромом риска первого психоза мужского пола. Контрольная группа состояла из 61 психически здоровых лиц (30 мужчин и 31 женщина). Группы сравнения были сопоставимы по полу (доля мужчин в группах сравнения,  $\chi^2 = 2,43$ ,  $p > 0,05$ ) и возрасту (возраст пациентов  $33,1 \pm 11,8$ , возраст участников исследования в группе контроля  $36,4 \pm 11,4$  лет,  $p > 0,05$ ) (Таблица 1). Клиническая диагностика проводи-

лась с применением шкал SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) и SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) [13].

29,2% пациентов имели законченное среднее, 11,7% среднее специальное, 11,7% высшее образование, остальные 47,4% имели незаконченное образование. 32, % на момент исследований были полными инвалидами и не работали, 11,9% имели различные виды постоянной занятости в соответствии с профессией, у 55,3% имелась 3 группа инвалидности. Исследования проводились на базе Республиканского научно – практического центра психического здоровья (РНПЦ ПЗ). Все пациенты принимали лекарственную терапию антипсихотиками на протяжении не менее 6 недель в средних терапевтических дозах в соответствии с Протоколом диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. Со всеми участниками исследования подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Использовался видеонистагмограф с комплексом для регистрации и графопостроения, производитель Otometrics (Дания). Регистрирующая система VNG, Otometrics оборудована скоростными видеокамерами. Метод видеонистагмографии основан на принципе видеотелеметрии движений глазного яблока с последующим компьютерным анализом и получением результатов в графической форме. Исследование проводилось в соответствии с инструкциями к видеонистагмографу VNG, Otometrics [14]. Авторы исследования прошли образовательный курс обучения работы на видеонистагмографе в представительстве компании Otometrics (Дания) в Беларуси.

В данном исследовании использовали тест плавного слежения глаз со скоростью стимула от 0,2 Hz до 0,7 Hz. В тесте плавных следящих движений, глаза пациента должны следовать за визуальным стимулом, который движется за сигналом в генераторе стимулов. Врач следил за тем, чтобы пациент наблюдал за стимулом только глазами, в это время голова оставалась неподвижной во время тестирования.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики исследованных пациентов с шизофренией (M±SD)

Возраст, лет	34,3±8,1
Возраст начала болезни	24,5±8,7
Длительность болезни	9,8±8,6
SANS Сумма баллов отдельных признаков	14,07±5,0
SAPS Сумма баллов отдельных признаков	6,7±4,7

Анализировалось движение глаз пациента влево и вправо, что в дальнейшем будет обозначаться «левыми циклами» и «правыми циклами» (полупериод маятникообразного движения визуального стимула). Левые циклы включали движение визуального стимула от крайней правой точки влево, и заканчивались в момент изменения направления в крайней левой точке. Правые циклы – это движение визуального стимула от крайней левой точки вправо, и заканчиваются в момент изменения направления в крайней правой точке. Анализировался ряд параметров плавного слежения глаз. Коэффициент плавности движений (G) регистрировался на скоростях стимула 0,2 Hz; 0,3 Hz; 0,4 Hz; 0,5Hz; 0,6 Hz; 0,7 Hz. Расчет коэффициента G производили по формуле 1:

$$G = \frac{\text{Амплитуда гладких движений глаза}}{\text{Амплитуда гладких движений глаза} + \text{Амплитуда скачкообразных (саккадических) движений глаза}} \times 100\%$$

Следует отметить, что коэффициент плавности движений (G) выражался в процентах. При этом, если глаза пациента движутся за визуальным стимулом всё время только плавно, значение коэффициента плавности будет равно 100%. Если, помимо плавных движений глаз, регистрируются скачкообразные движения, значение

коэффициента упадет ниже 100%. В программном обеспечении видеонистагмографа VNG, Otometrics, коэффициент G выражается в абсолютных единицах от 0,25 (25%) до 1 (100%).

### Результаты и обсуждение

При скорости стимула 0,2 Hz было обнаружено снижение коэффициента плавности (G) в группах сравнения в сопоставлении с группой контроля. Однако, самое большое снижение показателя плавности (G) в сопоставлении с группой контроля, а также с остальными группами сравнения, показала группа с синдромом дезорганизации. При скорости стимула 0,3 Hz коэффициент плавности в группе здоровых лиц остался практически на том же уровне, когда как у группы с преимущественно негативной симптоматикой, продуктивной симптоматикой и группы риска психоза, продолжил снижаться. Наибольшее снижение коэффициента плавности было обнаружено у группы с синдромом дезорганизации до 85,2% в правых циклах и 85,3% в левых. Стоит отметить, что при скорости 0,3 Hz все группы сравнения находились в рамках нормальных физиологических значений параметра G (Рисунок 1) [15].

При скорости стимула 0,4 Hz снижение коэффициента плавности продолжилось у всех групп пациентов с шизофренией в соотношении

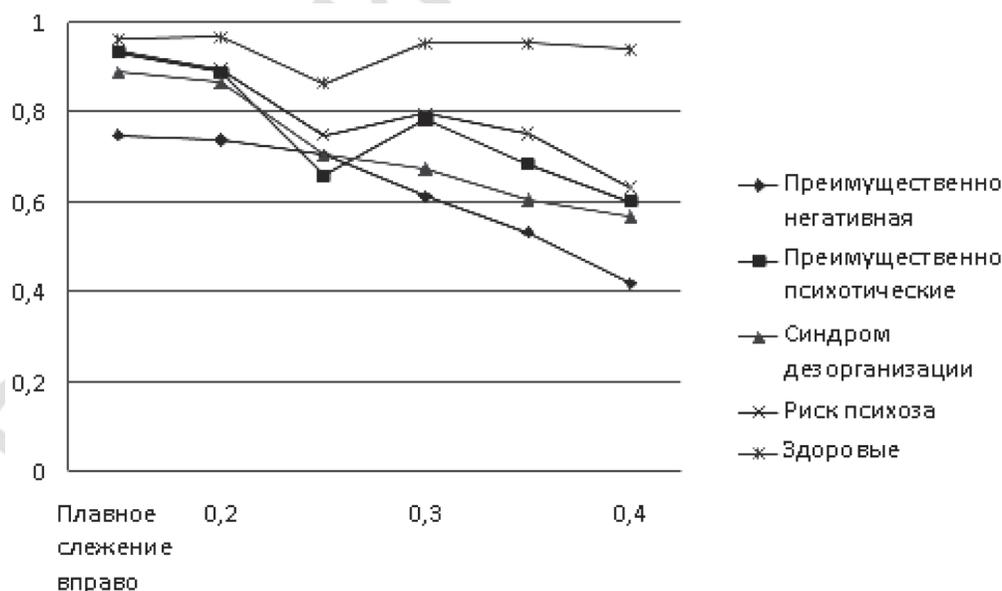


Рис. 1. Динамика показателя плавности слежения глаз у пациентов с шизофренией и испытуемых с высоким риском психоза

с контролем. Однако, при данной скорости стимула, резкое снижение плавности показала группа с синдромом дезорганизации, как по сравнению с контролем, так и по сравнению с остальными группами сравнения. Стоит отметить, что при увеличении скорости стимула с 0,3 Hz до 0,4 Hz, коэффициент плавности у пациентов с синдромом дезорганизации резко снизился с 85,2% до 70,3% в правых циклах и, соответственно, с 85,3% до 68,3% в левых. При этом, при выполнении плавного слежения, появилось большое количество коррекционных саккад небольшой амплитуды. Данное снижение плавности можно рассматривать как специфическое явление лишь для пациентов с синдромом дезорганизации, т.к. значения коэффициента плавности для остальных групп не снизилось ниже 80%.

При скорости стимула 0,5 Hz, все группы пациентов с шизофренией показали небольшое снижение коэффициента плавности по сравнению с предыдущей скоростью стимула. При скоростях стимула 0,6 Hz и 0,7 Hz, коэффициент плавности у групп пациентов с преимущественно негативной симптоматикой, группы с преимущественно продуктивной симптоматикой и группы риска психоза снизился наиболее существенно до значений около 74% (0,6 Hz) и 62% (0,7 Hz) в правых и левых циклах. Отдельно стоит отметить, что коэффициент плавности у группы с синдромом дезорганизации снизился до 65,5% (0,6 Hz) и 52,5% (0,7 Hz) в правых циклах и 60,3% (0,6 Hz) и 50,3% (0,7 Hz) в левых, что статистически значимо не только при сопоставлении с группой контроля, но и с остальными группами пациентов с шизофренией ( $p < 0,05$ ).

Подводя итог, можно сказать, что у всех групп пациентов с шизофренией значительно снизился коэффициент плавности в сопоставлении с группой контроля с увеличением скорости визуального стимула. Не было получено данных, о каких-либо статистически значимых различиях в группах пациентов с шизофренией с преимущественно негативной симптоматикой, преимущественно продуктивной симптоматикой и группы риска психоза в сопоставлении друг с другом. Резкое снижение коэффициента плавности в этих трех группах произошло при скорости визуального стимула 0,6 Hz и 0,7 Hz, что может быть интерпретировано, как их отличительный триггер. Таким образом, полученные результаты говорят, что пациенты с синдромом дезорганизации по показателям плавности сле-

дящих движений глаз образуют особую группу. Были обнаружены статистически значимые различия этих пациентов не только с группой контроля, но и с другими группами больных шизофренией. Особенно резкое снижение коэффициента плавности с появлением множества коррекционных саккад малой амплитуды было обнаружено при скорости стимула 0,4 Hz с последующим снижением плавности с увеличением скорости стимула.

Проиллюстрируем обозначенное выше на частном примере здорового человека (X) (Рисунок 2) и пациента с синдромом дезорганизации (Y) (Рисунок 3).

На рисунке 2 видно, что коэффициент плавности G здорового испытуемого X соответствует значениям близким к единице, а также не показывает тенденции к значительному снижению при увеличении скорости стимула.

Обратимся к результатам видеонистагмографии пациента Y с синдромом дезорганизации.

При скоростях стимула 0,2 Hz и 0,3 Hz также происходит некоторое снижение Gain в сопоставлении со здоровым человеком, однако значения находятся в рамках физиологической нормы. На графике видно, при скорости стимула 0,4 Hz происходит резкое снижение коэффициента плавности (G). С увеличением скорости стимула, показатель плавности снижается и находится в серой зоне патологических значений.

Данное исследование показало, что синдром дезорганизации объективно связан с плавностью следящих движений глаз. Выделение по результатам исследования синдрома дезорганизации в отдельную, отличную от других, группу, подтверждает концепцию трехосевой дименсиональной модели шизофрении, основанной на концепциях Bilder и Liddle.

Анализ и интерпретация нарушений плавного слежения глаз с клинической картиной шизофрении, в частности, синдромом дезорганизации, привела нас к теории «эфферентных копий» применительно к шизофрении на том основании, что обсуждаемые в данной теории механизмы причастны к обеспечению плавности движений глаз [16]. Ее основной смысл заключается в том, что способность отличать внешние стимулы и стимулы, возникающие в результате собственных действий, является важнейшим условием функционирования человеческого организма. Предполагается, что формальные расстройства мышления, так и слуховые галлюцинации вызва-

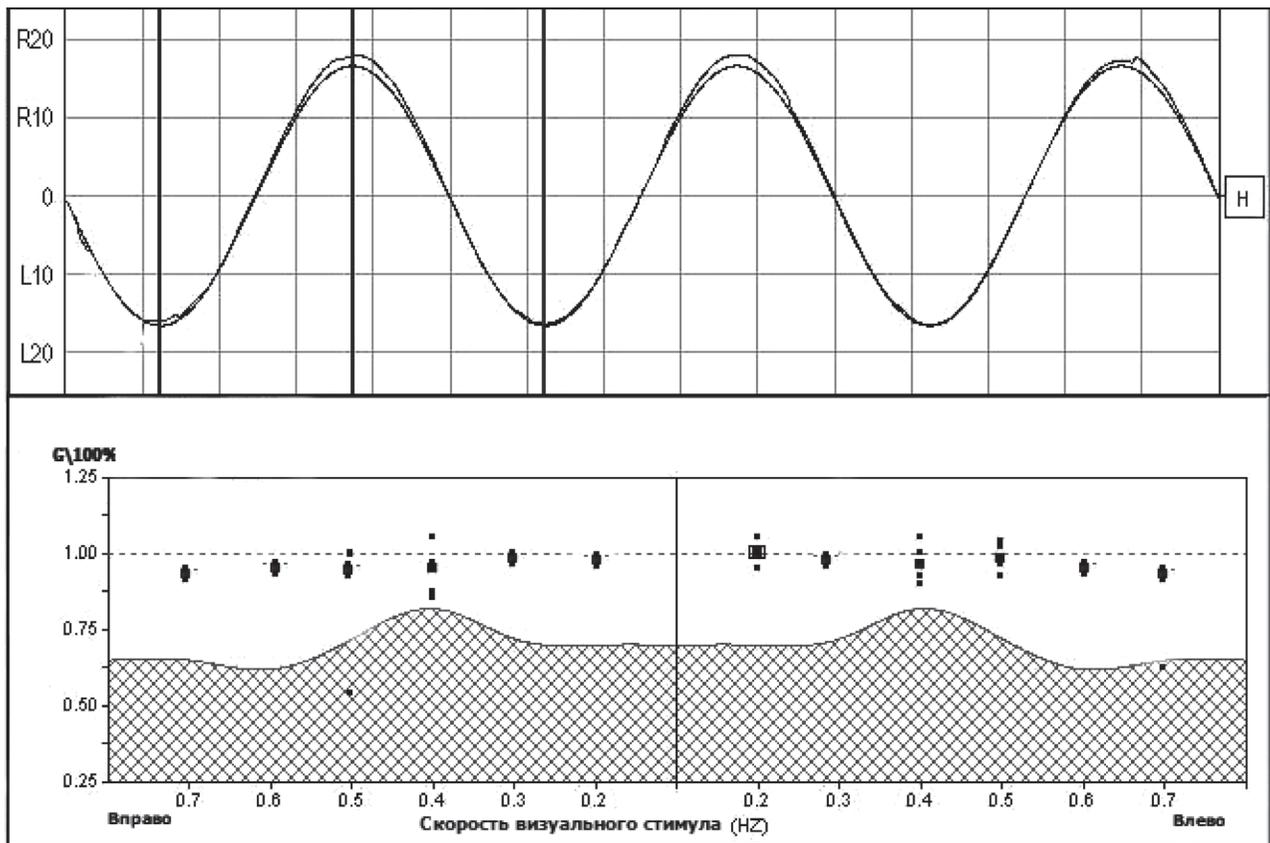


Рис. 2. График записи следящего движения глаз пациента X

Примечание: На вертикальной оси обозначены значения коэффициента плавности (Gain) от 0,25 (25%) до 1 (100%). На горизонтальной оси располагаются скорости движения визуального стимула от 0,2 Hz до 0,7 Hz. Места пересечения обозначены квадратным символом, соответствующим значению показателя G для каждой определенной скорости. Серым цветом закрашена область патологических значений для каждой скорости, для каждого единичного исследования, исходя из полученных при калибровке данных.

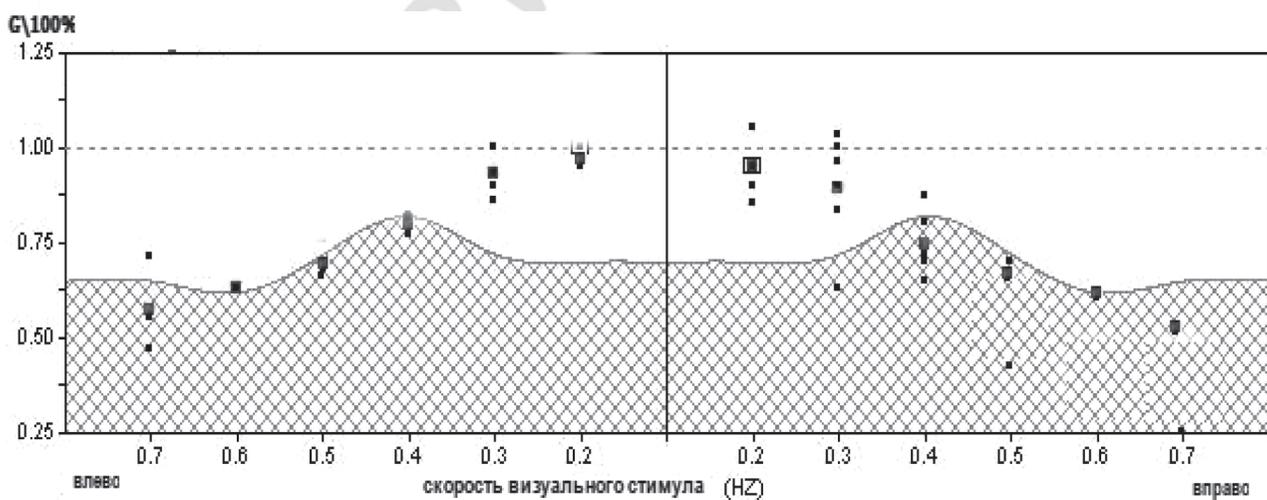


Рис. 3

ны дефектом в идеаторных системах эфферентных копий и сопутствующих разрядов. Для обеспечения внутреннего контроля за собой и внешними стимулами в сенсорные области головного мозга высылается, так называемая, «опережающая копия» ожидаемых ощущений, вызванных собственными действиями». Это копия стимула от «самого себя», посылаемая в сенсорную кору. Предупрежденная таким образом сенсорная кора ослабляет или подавляет ощущения и различает их как ощущения, исходящие от «самого себя» [17]. Предполагается, что патология этих систем может привести к неспособности отличать собственную нейрональную активность от той нейрональной активности, которая вызвана внешними стимулами. Возможно, реализация именно этих механизмов приводят пациентов с шизофренией к неспособности отличать собственные мысли от голосов других людей, а также других явлений внешней среды. Мышление рассматривается как наиболее сложное моторное действие, «способное сохранять и задействовать вычислительные и интегративные механизмы, участвующие в физическом движении». Предполагается, что мышление, таким образом, «записывает» успешные механизмы контроля, существующие на более низких уровнях интеграции [18, 19]. Поэтому, дефицит данных механизмов, может привести к возникновению клинической симптоматики, характерной для шизофрении.

В виду данного исследования, нам интересен тот факт, что система эфферентных копий интегрирована в нейронные механизмы регуляции плавного слежения глаз [20]. Сигналы скорости перемещения какого – либо изображения движущегося объекта на сетчатке используются головным мозгом для формирования коррелята внутренней мозговой скорости движения объекта. Этот коррелят, воспринимаемой мозгом скорости движения объекта, воспроизводится следящей системой. В случае, если изображение объекта перемещается по сетчатке неподвижного глаза, то воспринимается движение данного объекта. В то же время, если глаз следит за движущимся объектом, то его изображение остается в том же месте на сетчатке, но при этом движение объекта все же воспринимается. Однако, при произвольном изменении направления взора, неподвижные объекты не воспринимаются как движущиеся [21]. Дальнейшая интерпретация полученных результатов основывалась на

том, что обработка зрительной информации в головном мозге включает в себя операцию сравнения эфферентных команд на движение головы и глаз с афферентными зрительными сигналами, которые поступают от сетчатки. Команды из центральных отделов головного мозга, на изменение направления взора, передаются через области, которые управляют взором, на ядра, управляющие сокращением мышц. Таким образом происходит смещение на сетчатке изображений всех неподвижных предметов, но в этом случае смещения объектов не воспринимается, потому, что в центральной нервной системе сохраняется копия эфферентных сигналов, которые задают движение глаз. Происходит сравнение этой копии с сигналами, отражающими смещение изображения на сетчатке, поэтому, может быть установлена причина данного смещения. Если глаз следит за небольшим движущимся равномерно объектом, то смещение на сетчатке очень мало, а движение его воспринимается. В таком случае, восприятие данного движения осуществляется за счет сравнения сигналов от сетчатки с эфферентной копией движения [22]. Также, сигналы от эфферентных копий используются для снижения когнитивной нагрузки. Из подавляющего большинства сенсорных данных, которые непрерывным потоком достигают центральную нервную систему, лишь небольшая часть получает способность к восприятию и достижения сознательного осознания. Конечным результатом этого является опыт внешнего мира, который вычисляется по ряду различных сенсорных сигналов, чтобы учесть понимание экологических стимулов и формирование соответствующего поведенческого ответа. Таким образом, сенсорная информация не воспринимается пассивно, а трансформируется на многих стадиях активной обработки. Ошибки при обработке поступающей сенсорной информации могут играть роль причинно-следственных связей в симптомах шизофрении [16].

1. Нарушение плавных следящих движений глаз является валидным биологическим маркером шизофрении.

2. Нарушение плавных следящих движений глаз следует рассматривать как ранний фактор высокого риска психоза.

3. Синдром дезорганизации при шизофрении обнаруживает наибольшую статистическую связь с нарушением плавности следящих движений глаз, что следует рассматривать как аргу-

мент в пользу дименсиональной модели шизофрении, где синдром дезорганизации выступает в качестве отдельного независимого клинического синдрома болезни.

### Литература

1. *Kirenskaja, A. V., Mjamlin V. V., Novotockij-Vlasov V. Ju., et al.* Investigation of the characteristics of saccadic eye movements and the slow negative potentials preceding them in patients with schizophrenia. *Rossijskij psihiatricheskij zhurnal.* – 2003. – (6): 23–30 (in Russian)
2. *Levy, L.,* Eye Tracking Dysfunction in Schizophrenia: Characterization and Pathophysiology *Curr Top Behav Neurosci.* – 2010; 4: 311–347.
3. *Franco, J. G., J. de Pablo, A. M. Gaviria, E. Sepúlveda, E. Vilella* *Sociedad Española de Oftalmología*, Volume 89, Issue 9, Pages 361–367.
4. *Grube, B. S., Bilder, R. M., Goldman, R. S., 1998.* Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 31,113–120.
5. *Gureje, O., Aderibigbe, Y. A., Obikoya, O.,* Three syndromes in schizophrenia: validity in young patients with recent onset of illness. *Psychol. Med.* 25, 1995; S. 715–725.
6. *Tsuang, MT, Lyons MJ, Faraone SV:* Clinical phenotypes: problems in diagnosis, in *Genetic Research in Psychiatry*. Edited by Mendlewicz J, Hippus H. Berlin, Springer, 1992, p 173–187
7. *Leboyer, M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J:* Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci* 1998; 21:102–105.
8. *Katsanis, J., Iacono, W., 1991.* Clinical, neuropsychological, and brain structural correlates of smooth-pursuit eye tracking performance in chronic schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology.* – S. 526–534.
9. *Solomon, C. M., Holzman, P. S., Levin, S., Gale, H. J., 1987.* The association between eye-tracking dysfunctions and thought disorder in psychosis. *Archives of General Psychiatry* 44, 31–35.
10. *Liddle, P. F.* The symptoms of chronic schizophrenia. Are-examination of the positive-negative dichotomy. *British-Journal of Psychiatry* 151, 1987; 145–151.
11. *Liddle, P. F.,* Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychological Medicine* 17, 1987; 49–57.
12. *Bilder, R. M., Mukherjee, S., Rider, R. O., Pandurangi, A. K.,* Symptomatic and neuropsychological correlates of defect states. *Schizophrenia Bulletin* 11. – 1985. – S. 409–419.
13. *Andreasen N. C., Olsen S.* Negative and positive schizophrenia: definition validation // *Arch. Gen. Psychiat.* 1982. Vol. 39. P. 789–794.
14. *Manual of ICS CHARTRVNG/ENG for Windows XPI* Installation and Startup Guide Version 5.0.
15. *F. Wuyts and R. Boniver* Normative data in ENG and VNGB-ENT, 2008, 4, Suppl. 8, S. 45–47.
16. *The function of efference copy signals: Implications for symptoms of schizophrenia* L. K. Pynn, J. F. X. De Souza *Vision research* Volume 76, 14 January 2013, P. 124–133.
17. *Feinberg I.* Efference copy and corollary discharge: implications for thinking and its disorders. *Schizophr Bull* 1978.-4:S. 636-640.
18. *Ford JM, Roach BJ, Mathalon DH.* How to assess the corollary discharge in humans using non-invasive neurophysiological methods. *Nature Protocols.* – 2010. – S. 5:1160-8.
19. *Ford JM, Mathalon DH, Heinks T et al.* Neurophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158. S. 2069–71.
20. *Spering M, Montagnini A.* Do we track what we see? Common versus independent processing for motion perception and smooth pursuit eye movements: a review. *Vision Res.* 2011;51:836–852.
21. *Kubarko A. I.* *Vision* Volume.2. – Minsk 2009. – P. 147–148.
22. *Vit V. V.* The structure of the visual system. – Odesa. – 2003. – P. 524.