

УДК 612.819.33, 616.895.87

ДИСМЕТРИЯ ПРОИЗВОЛЬНЫХ САККАД ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Швайко Д. А., Буденкова Е. А., Ваколюк И. А., Шалагинова И. Г.

*Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Россия
E-mail: dshvaiko@kantiana.ru*

Методом видеоокулографии изучали точность выполнения произвольных саккадических движений глаз у 16 пациентов с диагнозом шизофрения и 26 здоровых испытуемых. В группе больных шизофренией показано уменьшение количества фиксаций, выполненных за время предъявления стимула, а также увеличение доли дисметричных саккад по сравнению со здоровыми испытуемыми. В обеих группах обнаружено преобладание гипометричных саккад над гиперметричными, однако в группе больных шизофренией это преобладание существенно выше. Также обнаружено увеличение доли гиперсаккад с динамическим овершутом и мультисаккад в группе с диагнозом шизофрения. Полученные результаты свидетельствуют о нарушениях в программировании и выполнении произвольных саккад при шизофрении и позволяют предположить, что увеличение доли гиперсаккад является проявлением эндофенотипа этого заболевания.

Ключевые слова: внимание, произвольные саккады, дисметрия саккад, шизофрения, видеоокулография.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на многолетний поиск нейробиологических основ шизофрении, этиология этого заболевания до сих пор остаётся невыясненной. На данный момент наиболее проработана и эмпирически обоснована дофаминовая теория шизофрении [1]. Возникающие при данной патологии структурно-функциональные изменения таких отделов мозга, как лобные и височные области коры, таламус, миндалина и гиппокамп [2, 3], увеличение объёма желудочков, уменьшение размеров мозолистого тела [4] рассматривают как нейробиологическую основу когнитивного дефицита, наблюдающегося у пациентов [5].

Тот факт, что отмеченные структуры вовлечены в генерацию саккадических движений глаз [6], позволяет применять метод окулографии для поиска объективных критериев оценки функционального состояния мозга при данной патологии. Использование различных окуломоторных тестов значительно расширило представления о когнитивных нарушениях при шизофрении [7, 8]. Большинство данных свидетельствуют в пользу того, что основные нейрональные структуры, отвечающие за генерацию зрительно-вызванных просаккад (быстрое перемещение взора на стимул, появляющийся на периферии поля зрения) не затронуты при шизофрении, поскольку латентность и число ошибок в тестах на просаккады при данной патологии не отличается от нормы [7, 9]. Однако, при шизофрении наблюдается дефицит в выполнении антисаккад (произвольное перемещение взора в сторону, противоположную появлению периферического стимула). Значительное

увеличение латентного периода (времени от появления стимула до начала ответной реакции) и числа ошибок направления антисаккад при шизофрении является наиболее воспроизводимым результатом окуломоторного тестирования [7, 10, 11]. Имеются сведения, что в ряде случаев нарушения точности саккад у людей, страдающих шизофренией, сглаживаются при лечении антипсихотиками [12].

Несмотря на активный поиск специфических для шизофрении нарушений саккад, работ, посвященных оценке точности амплитуды произвольных движений глаз сравнительно мало [8]. В этих работах сообщается об увеличении доли гипометричных зрительно вызванных саккад (саккад с недостаточной амплитудой) у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой. Обнаруженную дисметрию саккад связывают с дефицитом пространственной памяти, нарушением контроля со стороны фронтальной коры. Однако данное предположение не является бесспорным [13]. Стоит отметить, что большинство известных исследований проведено с участием пациентов, проходящих разнородное медикаментозное лечение, а методологические подходы к изучению окуломоторной активности в этих исследованиях неоднородны, что не позволяет составить детальный профиль глазодвигательных реакций при шизофрении. В связи с этим, представляется целесообразным исследование абсолютных и относительных показателей произвольных саккад у пациентов с шизофренией, не получающих медикаментозную терапию, с целью выявления возможных окуломоторных маркеров, способных в дальнейшем помочь в диагностике данного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 42 человека (20–45 лет) – 16 пациентов областной психиатрической больницы №1 и областной психиатрической больницы № 2 г. Калининграда (13 женщин, 3 мужчин; средний возраст $37,6 \pm 4$ года) с поставленным диагнозом шизофрения, средний период с момента постановки диагноза 11,6 лет (экспериментальная группа) и 26 человек (23 женщины, 3 мужчин; средний возраст $22 \pm 1,5$) без зарегистрированных психопатологий (контрольная группа). Несмотря на разницу в возрасте, мы полагаем, что сравнение интересующих нас параметров у обследуемых двух групп допустимо, поскольку ранее показано отсутствие значимых различий в точности амплитуд саккад у здоровых лиц в возрасте 20–60 лет [14]. Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании, ознакомившись с целью и характером настоящего исследования.

Пациенты, вошедшие в экспериментальную группу, не принимали антипсихотические препараты до поступления в стационар и участие в исследовании не позднее, чем через сутки после начала медикаментозного лечения.

Регистрацию зрительно вызванных произвольных движений глаз проводили методом бесконтактной видеоокулографии. Участник исследования усаживался напротив монитора со стимульным материалом, на расстоянии 60–70 см. На переносице закреплялся чёрный бумажный кружок – референтная точка. Видеокамера, регистрирующая в инфракрасном диапазоне, располагалась рядом с монитором (30–40 угловых градусов относительно оси монитор-испытуемый) со

стороны ведущего глаза пациента. Регистрация проводилась в помещении с рассеянным светом, с использованием дополнительной инфракрасной подсветки. Частота регистрации 50 Гц.

Стимульный материал представлял собой три черные точки диаметром около 0,45 угловых градусов на сером фоне, расположенные в ряд вертикально или горизонтально (рис. 1). Время одного предъявления – 20 секунд. Стимульный материал предъявляли испытуемому 6 раз – по три на каждый тип расположения точек; интервал между предъявлениями – 2 секунды. Перед предъявлением стимула испытуемый получал инструкцию как можно быстрее переводить взгляд с точки на точку, не двигая головой.

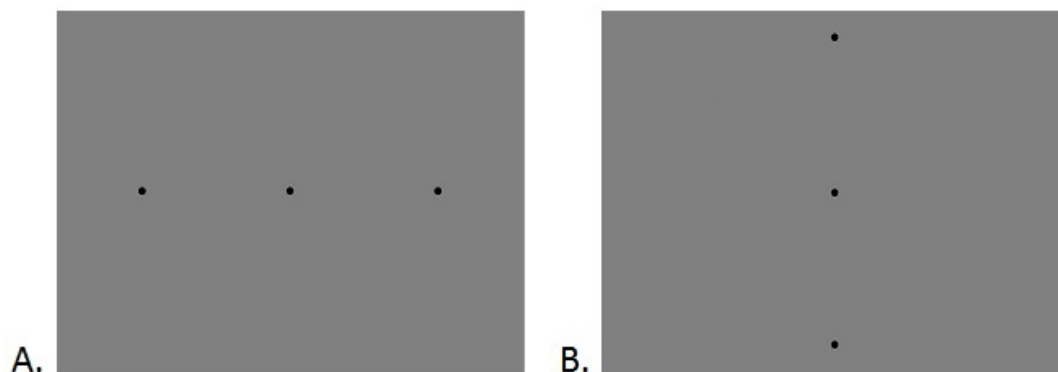


Рис.1. Стимульный материал: вертикальный (А) и горизонтальный (В) ряд точек.

На основании полученных видеозаписей построены окулограммы – графики перемещения центра зрачка испытуемых относительно референтной точки на переносице. По окулограммам определяли количество фиксаций и долю дисметричных саккад, при совершении которых взгляд останавливался, не долетев (гипосаккада) или перелетев (гиперсаккада) через стимульную точку. Долю дисметричных саккад рассчитывали, как отношение количества случаев дисметрии к общему количеству движений взгляда от точки к точке за время предъявления стимула, т.е. за 20 секунд по формуле:

$$D = (N_{ds}/N_s) * 100\%, \quad (1)$$

где D – доля дисметричных саккад, N_{ds} – количество случаев дисметрии, N_s – общее количество движений взгляда от точки к точке.

За одно движение принимали перемещение взгляда от одной стимульной точки к другой без учета количества саккад, за которые это перемещение было выполнено. Таким образом, дисметричную саккаду вместе с корректирующим движением принимали за одно движение взгляда. Движения, содержащие артефакты (моргания, движения головой, ошибки видеозаписи), были исключены из анализа.

На окулограмме определяли три типа гиперметричных саккад (гиперсаккад) и три типа гипометричных саккад (гипосаккад).

Типы гиперсаккад отличаются по виду овершута – участка окулограммы, на

котором взгляд перескакивает стимульную точку, а затем возвращается к ней [15]. Гиперсаккады первого типа имеют динамический овершут с большой скоростью возвратного движения [15, 16]. У гиперсаккад второго типа овершут имеет форму медленного дрейфа [6, 15]. Гиперсаккады третьего типа имеют статический овершут – ошибка исправляется второй саккадой, следующей после фиксации [6, 15] (рис. 2).

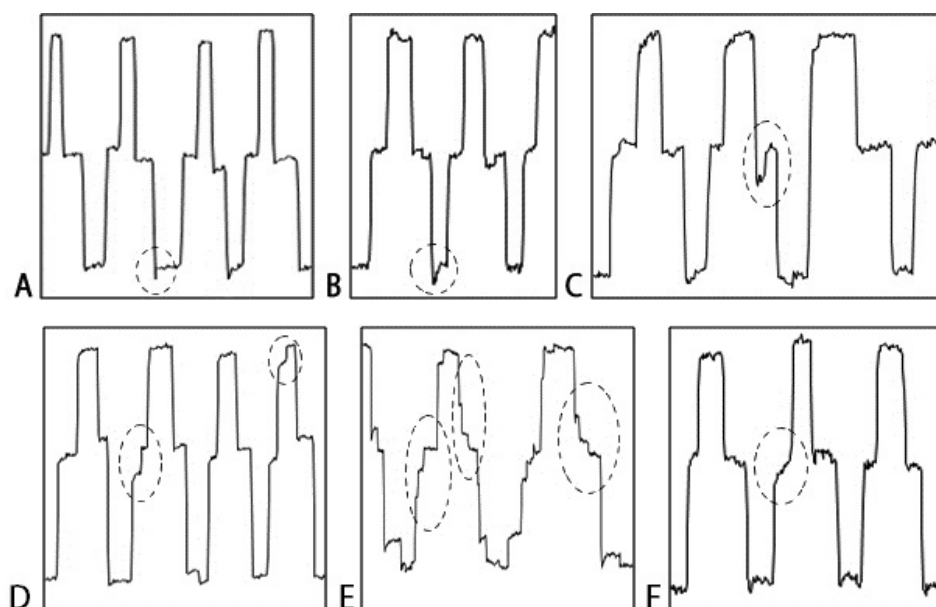


Рис.2. Типы дисметрии саккад: гиперсаккады первого (А), второго (В) и третьего (С) типов; гипосаккады: простая (А), мультисаккада (В) и с дрейфом (С).

Гипосаккады различаются по характеру корректирующего движения. При гипосаккадах первого типа (статические гипосаккады) ошибка исправляется корректирующей саккадой, следующей после фиксации [6]. Второй тип гипосаккад – мультисаккады, часто выделяемые в отдельный тип дисметрии, рассматривают как набор гипометричных саккад [14]. Третий тип гипосаккад исправляется коррекцией в форме дрейфа [6] (рис. 2).

В данной работе было принято решение не учитывать дисметричные саккады, корректирующиеся дрейфом, для исключения ошибок анализа, связанных с артефактами движениями головы.

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ SPSS. Для оценки характера распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова, значимость различий (независимые выборки) определяли по t-критерию Стьюдента. Для оценки влияния заболевания на долю дисметричных саккад использовали однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для больных шизофренией характерны навязчивые движения, которые проявлялись и в процессе регистрации окулограммы, в частности, покачивание корпуса, покачивания головой вслед за точкой, частые моргания, зажмуривание глаз на несколько секунд. Нами было отмечено нарушение функции слежения у пациентов – траектория движения взгляда смещалась относительно расположения стимульных точек. Также присутствовали фиксации, не предусмотренные заданием и стимульным материалом. Указанные факторы хотя и затрудняют детекцию отдельных элементов окулограммы, но соответствуют характерной для шизофрении общей картине дефицита устойчивого внимания [17].

Подобный дефицит проявляется, в частности при оценке оперативности выполнения задания на совершение произвольных саккад. В этом упражнении определяли количество фиксаций, выполненных участниками обеих групп за фиксированное время (20 секунд) (рис. 3). Люди с диагнозом шизофрения совершили меньшее количества фиксаций по сравнению с контрольной группой. Этот дефицит, видимо, носит общий характер, т.к. не зависит от ориентации стимула: как при горизонтальном, так и при вертикальном расположении стимульных точек, пациенты с шизофренией производили меньшее количество фиксаций за 20 секунд, чем испытуемые контрольной группы ($p \leq 0,01$, Т-критерий Стьюдента). При этом внутри каждой группы количество фиксаций, выполненных по вертикали и горизонтали, значимо не различалось.

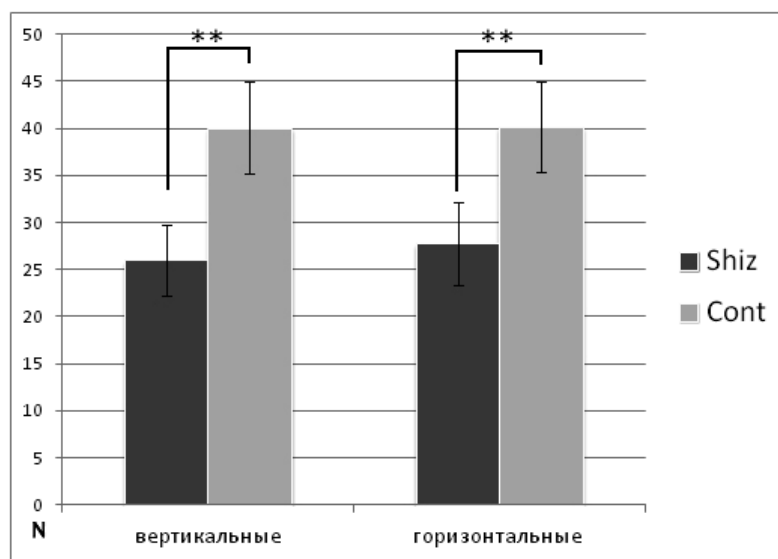


Рис. 3. Среднее количество фиксаций за 20 секунд при предъявлении вертикального и горизонтального ряда точек (** – $p \leq 0,01$, Т-критерий Стьюдента).

Такое снижение производительности при шизофрении может быть связано с большими временными затратами пациента на подготовку и реализацию

произвольного движения глаз. Данный факт хорошо согласуется с имеющимися в литературе сведениями о значимом увеличении латентного периода корректных антисаккад у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми испытуемыми [7]. При этом латентность рефлекторных саккад при шизофрении не отличается от контроля [9, 18]. В случае рефлекторных саккад генерация движения глаз происходит путем прямой трансформации сигнала о неожиданно появившемся стимуле в окуломоторную команду в соответствующих пространственных координатах [19]. Для генерации же произвольной саккады необходима когнитивная репрезентация задачи для перевода символической информации в стартовый сигнал для саккады, и именно этот процесс, по-видимому, нарушен у пациентов с шизофренией.

Для оценки эффективности выполнения задачи определяли долю дисметричных саккад относительно общего числа совершенных движений глаз. Саккады с ошибкой в амплитуде присутствуют на окулограммах в обеих группах (рис. 4).

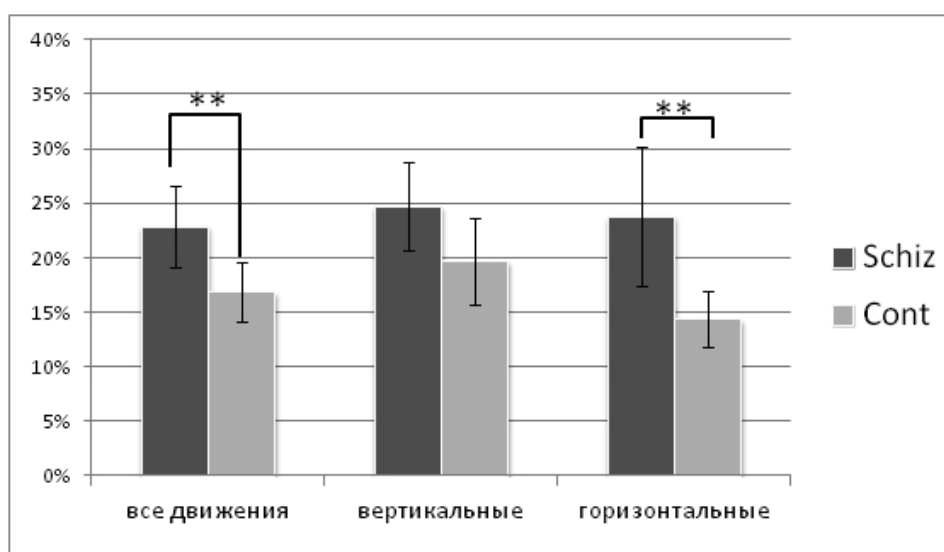


Рис. 4. Доля дисметричных саккад в норме и при шизофрении (* – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$, Т-критерий Стьюдента).

Анализ полученных данных показал разнообразие типов некорректных по амплитуде саккад. Вклад различных типов дисметрии в общую картину нарушений амплитуды при выполнении произвольных саккад представлен в таблице ниже.

В целом, пациенты с шизофренией совершают значительно больше дисметричных саккад по сравнению с контрольной группой. Анализ ошибок в зависимости от горизонтальной или вертикальной ориентации стимульных точек показал, что доля дисметричных саккад в экспериментальной группе выше, чем в контрольной, независимо от ориентации стимула, при этом различия статистически значимы только при горизонтальной ориентации стимула.

Таблица 1

Доля различных типов некорректных саккад в норме и при шизофрении

	тип ошибки	гиперсаккады		гипосаккады	
	направление	тип 1	тип 3	тип 1	Мульти (2 тип)
Шизофрения	Верт.	13,10% F= 0,00 p= 0,99	5,40% F= 0,40 p= 0,53	23,70% F= 1,81 p= 0,19	3,5%* F= 5,29 p= 0,027
	Гор.	9,1%** F= 8,78 p= 0,005	5,20% F= 1,39 p= 0,25	30,00% F= 2,02 p=0,16	5,1%** F= 7,32 p= 0,01
Контроль	Верт.	13,10% F= 0,00 p= 0,99	6,10% F= 0,40 p= 0,53	19,40% F= 1,81 p= 0,19	0,9%* F= 5,30 p= 0,027
	Гор.	4,3%** F= 8,78 p= 0,005	2,50% F= 1,39 p= 0,25	21,80% F= 2,02 p=0,16	0,2%** F= 7,32 p= 0,01

Примечание: * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$, анализ one-way ANOVA по фактору «заболевание», F – значение критерия, Верт. – вертикальные движения, Гор. – горизонтальные движения.

Как в экспериментальной группе, так и в контрольной, наблюдается преобладание гипометричных ошибок над гиперметричными (рис. 5) – соответственно $31,3 \pm 6,1$ и $16,6 \pm 2,8$ в экспериментальной группе и $21,2 \pm 3,9$ и $12,6 \pm 2,5$ в контрольной (t-критерий Стьюдента для независимых выборок, $p \leq 0,01$), при этом у пациентов с шизофренией эта разница существенно выше. Кроме того, пациенты совершают значимо больше гипометричных саккад, чем здоровые испытуемые. В отношении доли гиперметричных саккад значимых различий между группами не обнаружено.

Наличие заболевания «шизофрения» (однофакторный дисперсионный анализ) значимо влияет на долю мультисаккад как по горизонтали, так и по вертикали, а также на долю динамических гиперсаккад в горизонтальном направлении, что проявляется в увеличении количества данных типов дисметричных саккад у пациентов с шизофренией по сравнению с группой контроля.

Отметим, что снижение оперативности в окулomotorных тестах при разных экспериментальных парадигмах отмечаются и в случае других психо- и нейропатологий, например, при тревожных расстройствах, аффективных расстройствах, болезни Паркинсона [8, 15, 20]. Наряду с этим, есть данные, что

подобные нарушения при произвольном переводе взгляда по простым фигурам проявляются и в норме, с возрастом [20].

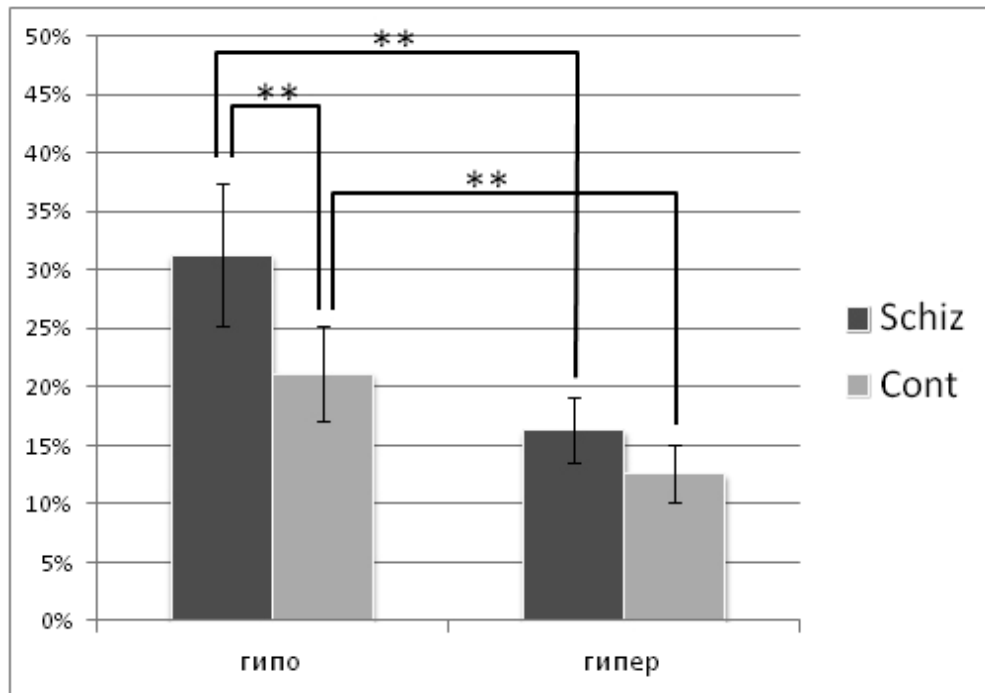


Рис.5. Доли гипо- и гиперметричных саккад в норме и при шизофрении переделаны (** – $p \leq 0,01$, Т-критерий Стьюдента).

Хотя низкая производительность при выполнении произвольных саккад у людей с шизофренией, видимо, не является специфичным признаком, она представляет часть общего профиля глазодвигательных реакций при данном заболевании.

Точность программирования и выполнения саккады отражается в степени выраженности дисметрии. Наряду со сниженной оперативностью, у пациентов с шизофренией нами выявлен дефицит точности произвольных саккад по сравнению с нормой (значимо более высокая доля дисметричных саккад в целом и гипосаккад в частности). Ранее, Chobak и соавторы также выявили значимо большее количество дисметричных саккад у пациентов с шизофренией и с биполярным расстройством по сравнению со здоровыми испытуемыми [21]. Другие немногочисленные работы, объединяющие данные о снижении точности выполнения произвольных движений глаз при разных психопатологиях (шизофрения, болезнь Паркинсона, обсессивно-компульсивное расстройство, биполярное расстройство), отмечают увеличение доли ошибок при произвольном контроле саккадических движений глаз как тенденцию [8, 22, 23]. Однако в этих работах тестовые задания связаны либо с когнитивным анализом стимула, либо с подавлением рефлексорной саккады.

Выявленное нами значимое преобладание дисметрии у пациентов с шизофренией по сравнению с контролем только в отношении горизонтальных, но не вертикальных саккад, может быть связано с различиями нейронального контроля. Горизонтальные произвольные саккады инициируются фронтальными глазодвигательными полями (frontal eye fields, FEF), их проекции прямо и опосредованно (через верхние бугры четверохолмия) идут контрлатерально к парамедиальной ретикулярной формации моста (ПРФМ), в то время как для вертикальных произвольных движений единого кортикального центра на данный момент не обнаружено, но известно, что многие области коры, имеющие проекции на ростральную часть среднего мозга, вовлечены в программирование таких движений [6]. Возможно, участие различных кортикальных областей в контроле вертикальных движений глаз позволяет скомпенсировать имеющиеся при шизофрении дисфункции фронтальной коры, что и приводит к отсутствию статистически значимых различий в показателях точности саккад при вертикальном предъявлении стимула и наличии таковых при горизонтальных движениях (рис. 4).

В научной периодике практически отсутствуют работы, в которых бы рассматривались разные виды дисметричных саккад. В то же время, некоторые авторы указывают наличие у пациентов с шизофренией гипометрии без указания конкретного типа. Возможно, такое невнимание исследователей к дифференцированной оценке типов дисметрии связано со сложностью механизмов контроля и программирования амплитуды произвольных саккад и, как следствие, неоднозначностью в интерпретации полученных данных. Тем не менее, нам представляется важным оценить вклад различных типов ошибок амплитуды саккад в общую картину дисметрии, наблюдающейся при шизофрении, для того, чтобы описать профиль окуломоторных нарушений при данной патологии.

Значимо большая доля гипометричных саккад у пациентов с шизофренией по сравнению с контролем согласуется с данными ряда других исследований. Например, известно, что в тестах на предиктивные (предупреждающие) саккады пациенты с шизофренией, вне зависимости от того принимают они антипсихотики или нет, также совершают больше гипометричных саккад, чем испытуемые группы контроля [19]. Таким образом, можно предполагать, что причина гипометрии не в воздействии антипсихотиков на экстрапирамидальную систему, а недостаточные по амплитуде произвольные саккады являются частью эндофенотипа шизофрении.

Увеличение доли гипосаккад обычно связывают с дефицитом контроля со стороны префронтальной коры [19], что может объясняться феноменом гипофронтальности, наблюдающимся при шизофрении [25]. Другой причиной гипометрии может быть нарушение функций дорсальной части червя мозжечка, который участвует в программировании амплитуды саккады [26]. Интересно, что в литературе есть многочисленные доказательства нарушений в морфологии, коннектомике и функционировании мозжечка у пациентов с шизофренией [18, 27]. Гипометрия может быть связана и с нарушениями в структурах среднего мозга, которые получают сигналы от мозжечка (в частности, от червя, шатра и клочка), задействованных в программировании амплитуды саккады. Известно также, что пачечные нейроны ростральной части ПРФМ во время фиксации ингибируются

омнипаузными нейронами ядра шва, и преждевременное включение этого ингибирования во время саккады может привести к гипометрии [26]. Кроме того, дисбаланс дофаминергической системы, имеющийся при шизофрении, приводит к нарушению регуляции в базальных ганглиях [1], которые наряду с глазодвигательными полями префронтальной коры входят в окулomotorные нервный контур [6]. Это также оказывает влияние на процесс генерации произвольных саккадических движений глаз, в том числе программирование амплитуды саккады. Таким образом, обнаруженное в данной работе преобладание гипометрии может говорить о нарушениях координации между процессами, протекающими при программировании амплитуды саккады в конечном, среднем и заднем мозге.

Увеличение доли гипометричных саккад у пациентов с шизофренией происходит в основном за счет большего по сравнению с контролем количества мультисаккад (табл. 1). Их появление может быть отражением поражений третьего уровня саккадной системы, включающего в себя базальные ганглии. Так, при болезни Паркинсона увеличение доли мультисаккад наблюдается при снижении уровня дофамина в компактной части черной субстанции и ослаблении его воздействия на хвостатое ядро через нигростриальный тракт [14, 20]. Известно также, что характерное для шизофрении нарушение равновесия дофаминергической системы [1], сказывается на функционировании базальных ганглиев [28]. Можно предположить, что наблюдаемое нами увеличение доли мультисаккад связано не с характером активности нигростриального пути и его воздействия на базальные ганглии, а с самим фактом нарушения регулирующего воздействия со стороны базальных ганглиев на верхнее двухолмие.

Интересно, что наши результаты не показали статистически значимого увеличения в экспериментальной группе по сравнению с контролем доли гиперсаккад со статическим овершутом (3 тип), коррекция которых идет с участием коры [6, 15], но имеется значимое увеличение доли гиперсаккад с динамическим овершутом (1 тип), коррекция которых происходит без высшего контроля [10, 16]. Возможные причины возникновения динамических гиперсаккад – несвоевременное прерывание саккады ипсилатеральными сигналами от мозжечка [16] или изменение тонических свойств глазодвигательных мышц [26], что не противоречит особенностям общего состояния моторной системы у людей, страдающих шизофренией [15, 17].

В целом, полученные данные свидетельствуют о нарушениях в программировании и выполнении произвольных саккад при шизофрении. Сниженная оперативность выполнения задания сочетается с дефицитом точности амплитуды быстрых движений глаз. Насколько такие отклонения специфичны для данной психопатологии и можно ли их использовать в качестве маркеров шизофрении требуется проверить в рамках дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование подтвердило наличие дефицита окулomotorной оперативности (количество фиксаций за установленное время) в

группе людей с диагнозом шизофрения. Нами было подтверждено увеличение доли дисметричных саккад и показано преобладание горизонтальных саккад в этой доле. Касаемо форм дисметрии, стоит подчеркнуть, что в обеих группах были обнаружены все описанные типы дисметричных саккад, однако в группе шизофрении преобладают мультисаккады, что, как мы предполагаем может выступать в качестве характерного признака данного расстройства.

Список литературы

1. McCutcheon R. A. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms / McCutcheon R. A., Abi-Dargham A., Howes O. D. // *Trends in neurosciences* – 2019 – Vol. 42(3) – P. 205–220.
2. Fan F. Subcortical structures and cognitive dysfunction in first episode schizophrenia / Fan F., Xiang H., Tan S., Yang F., Fan H., Guo H., Tan Y. // *Psychiatry Research: Neuroimaging*, – 2019 – Vol. 286 – P. 69–75.
3. Honea R. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies / Honea R., Crow T. J., Passingham D., Mackay C. E. // *Am J Psychiatry* – 2005 – Vol. 162(12) – P. 2233–2245.
4. Del Re E. C. Enlarged lateral ventricles inversely correlate with reduced corpus callosum central volume in first episode schizophrenia: association with functional measures / Del Re E. C., Konishi J., Bouix S., Blokland G. A., Mesholam-Gately R. I., Goldstein J., Petryshen T. // *Brain imaging and behavior* – 2016 – Vol. 10(4) – P. 1264–1273.
5. Kahn R. S. Schizophrenia / Kahn R. S., Sommer I. E., Murray R. M., Meyer-Lindenberg A., Weinberger D. R., Cannon T. D., Insel T. R. // *Nature Reviews Disease Primers* – 2015 – Vol. 15 – 15067
6. Вит В. В. Строение зрительной системы человека / Вит В. В. – Одесса: Астропринт, 2003 – 664 с.
7. Kleineidam L. Antisaccade and prosaccade eye movements in individuals clinically at risk for psychosis: comparison with first-episode schizophrenia and prediction of conversion / Kleineidam L., Frommann I., Ruhrmann S., Klosterkötter J., Brockhaus-Dumke A., Wölwer W., Ettinger U. // *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* – 2019 – Vol. 269(8) – P. 921–930.
8. Morita K. Eye movement characteristics in schizophrenia: A recent update with clinical implications / Morita K., Miura K., Kasai K., Hashimoto R. // *Neuropsychopharmacology reports* – 2019 – Vol. 00 – P. 1–8.
9. Klein C. Eye Movement Research: An Introduction to Its Scientific Foundations and Applications / Klein C., Ettinger U. – Springer Nature, 2019 – 1015 p.
10. Myles J. B. Insights to the schizophrenia continuum: A systematic review of saccadic eye movements in schizotypy and biological relatives of schizophrenia patients / Myles J. B., Rossell S. L., Phillipou A., Thomas E., Gurvich C. // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* – 2017 – Vol. 72 – P. 278–300.
11. Obyedkov I. Saccadic eye movements in different dimensions of schizophrenia and in clinical high-risk state for psychosis / Obyedkov I., Skuhareuskaya M., Skugarevsky O., Obyedkov V., Buslauski P., Skuhareuskaya T., Waszkiewicz N. // *BMC psychiatry* – 2019 – Vol. 19(1) – 110 p.
12. Haddad P. M. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. / Haddad P. M., Correll C. U. // *Therapeutic advances in psychopharmacology* – 2018 – Vol. 8(11) – P. 303–318.
13. Hutton S. B. Saccadic hypometria in drug-naive and drug-treated schizophrenic patients: a working memory deficit? / Hutton S. B., Cuthbert I., Crawford T. J., Kennard C., Barnes T. R., Joyce E. M. // *Psychophysiology* – 2001 – Vol. 38(1) – P 125–132.
14. Литвинова А. С. Возрастные изменения параметров саккадических движений глаз в норме и при болезни Паркинсона / Литвинова А. С., Ратманова П. О., Евина Е. И., Богданов Р. Р., Куницына А. Н., Напалков Д. А. // *Физиология человека* – 2011 – Том 37(2) – С. 40–47.
15. Bahill T. Dynamic overshoot in saccadic eye movements is caused by neurological control signal reversals / Bahill T., Clark M. R., Stark L. // *Experimental Neurology* – 1975 – Vol. 48 – P. 107–122.

16. Daye P. M. Neuromimetic model of saccades for localizing deficits in an atypical eye-movement pathology / Daye P. M., Optican L. M., Roze E., Gaymard B., Pouget P. // *Journal of Translational Medicine* – 2013 – Vol. 11(1) – P. 125–138.
17. Александров Ю. И. Психофизиология. / Александров Ю. И. – СПб.: Питер, 2014 – 464 с.
18. Picard H. Impaired saccadic adaptation in schizophrenic patients with high neurological soft sign scores / Picard H., Le Seac'h A., Amado I., Gaillard R., Krebs M.-O., Beauvillain C. // *Psychiatry Research* – 2012 – Vol. 199 – P. 12–18.
19. Munoz D. P. Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement / Munoz D. P., Everling S. // *Nature Rev. Neurosci* – 2004 – Vol. 5 – P. 218–228.
20. Литвинова А. С. Возрастные особенности глазодвигательных реакций в норме и при болезни Паркинсона / Литвинова А. С., Ратманова П. О., Богданов Р. Р., Напалков Д. А. // *Вестник здоровья и образование в XXI веке* – 2014. – Том 16(8) – С. 1–2.
21. Chrobak A. A. Neurological and cerebellar soft signs do not discriminate schizophrenia from bipolar disorder patients / Chrobak A. A., Siwek G. P., Siuda-Krzywicka K., Arciszewska A., Starowicz-Filip A., Siwek M., Dudek D. // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* – 2016. – Vol. 64 – P. 96–101.
22. Damilou A. Shared and distinct oculomotor function deficits in schizophrenia and obsessive compulsive disorder / Damilou A., Apostolakis S., Thrapsanioti E., Theleritis C., Smyrnis N. // *Psychophysiology* – 2016 – Vol. 53(6) – P. 796–805.
23. Thakkar K. N. Cognitive control of gaze in bipolar disorder and schizophrenia / Thakkar K. N., Schall J. D., Logan G. D., Park S. // *Psychiatry Res.* – 2015 – Vol. 225(3) – P. 254–262.
24. Luck S. J. The hyperfocusing hypothesis: A new account of cognitive dysfunction in Schizophrenia / Luck S. J., Hahn B., Leonard C. J., Gold J. M. // *Schizophrenia bulletin* – 2019 – Vol. 45(5) – P. 991–1000.
25. Киренская А. В. Нейрофизиологические эндотипы шизофрении как инструмент для изучения внимания и контроля поведения. Перспективы исследований и диагностики / Киренская А. В., Сторожева З. И., Ткаченко А. А. – СПб. Нестор-История, 2015 – 336 с.
26. Leigh R. J. *The Neurology of Eye Movements* / Leigh R. J., Zee D. S. – New York: Oxford University Press, 2015 – 1109 p.
27. He H. Reduction in gray matter of cerebellum in schizophrenia and its influence on static and dynamic connectivity / He H., Luo C., Luo Y., Duan M., Yi Q., Biswal B. B., Yao D. // *Human brain mapping* – 2019 – Vol. 40(2) – P. 517–528.
28. Bernard J. A. Patients with schizophrenia show aberrant patterns of basal ganglia activation: Evidence from ALE meta-analysis / Bernard J. A., Russell C. E., Newberry R. E., Goen J. R., Mittal V. A. // *NeuroImage: Clinical* – 2017. – Vol. 14 – P. 450–463.

DYSMETRIA OF VOLUNTARY SACCADES IN SCHIZOPHRENIA

Shvaiko D. A., Budenkova E. A., Vakolyuk I. A., Shalaginova I. G.

*Immanuel Kant Baltic Federal university – Institute of Chemistry and Biology, Kaliningrad, Russia
E-mail: dshvaiko@kantiana.ru*

In schizophrenia occur structural and functional changes in frontal and temporal cortex, thalamus, amygdala and hippocampus, an increase in ventricular volume, a decrease in the size of the corpus callosum. These changes are considered as the neurobiological basis of cognitive deficit observed in patients. These structures are involved in the generation of saccadic eye movements. This fact allows us to use the oculography method to search for objective criteria for assessing the functional state of the brain in schizophrenia.

In works devoted to assessing the accuracy of the amplitude of voluntary eye movements is reported about an increase in the proportion of hypometrical visually induced saccades in patients with schizophrenia compared with the control group. The detected saccade dysmetry is associated with a spatial memory deficit and lacking of control from the frontal cortex. It should be noted that most of the known studies have been conducted with the participation of patients undergoing heterogeneous drug treatment. And the methodological approaches to the study of oculomotor activity in these studies are different. This does not allow to make a detailed profile of oculomotor reactions in schizophrenia. In this regard, it seems appropriate to study the absolute and relative indices of voluntary saccades in patients with schizophrenia who are not receiving drug therapy, in order to identify possible oculomotor markers that can further help in the diagnosis of this disease.

In the study participated 42 people: 16 schizophrenia patients (3 males and 13 females, average age 37.6 ± 4 years) and 26 healthy subjects (3 males and 23 females, average age 22 ± 1.5 years). Schizophrenia patients did not take any antipsychotic drugs before admission to the hospital and participated in the study no later than twenty-four hours after the start of drug treatment.

The procedure research: participants made vertical and horizontal voluntary saccades in response to a tree-dot stimulus. Time of one presentation of a stimulus – 20 seconds. Before presenting the stimulus, the participant received instructions to move their eyes from dot to dot as quickly as possible without moving their head. The video camera recorded in the infrared range with frequency 50 Hz was located next to the monitor (30–40 angular degrees relative to the monitor-participant axis) from the side of the patient's leading eye. Registration was carried out in a room with ambient light, using infrared illumination.

The proportion of dysmetric saccades was calculated as the ratio of the number of cases of dysmetria to the total number of gaze movements from point to point during the presentation of the stimulus. Statistical analysis was done using the SPSS statistical software package. To determinant the nature of the distribution, the Kolmogorov-Smirnov criterion was used, the significance of differences (independent samples) was determined by the Student t-test. One-way ANOVA was used to evaluate the effect of the disease on the proportion of dysmetric saccades.

Both with horizontal and vertical arrangement of stimulus, patients with schizophrenia made fewer fixations in 20 seconds than healthy subjects. Also, patients with schizophrenia commit significantly more dysmetric saccades compared to the healthy subjects. Both in the experimental and in the control groups, a predominance of hypometrical errors over hypermetric ones is observed. Moreover, in patients with schizophrenia, this difference is significantly higher. The presence of the disease "schizophrenia" (one-way ANOVA) significantly affects the proportion of multisaccades, as well as the proportion of dynamic hypersaccades in the horizontal direction. An increase in the proportion of hyposaccades is usually associated with an interruption of control from the prefrontal cortex, which can be explained by the phenomenon of hypofrontality observed in schizophrenia. It can be assumed that the increase in the proportion of saccadic hypometria is a manifestation of the endophenotype of

schizophrenia.

Although low productivity in performing voluntary saccades in people with schizophrenia is probably not a specific symptom, it represents part of the overall profile of oculomotor reactions in this disease. The detected predominance of dysmetria in patients with schizophrenia compared with the control in respect to horizontal, but not vertical saccades, may be due to differences in neuronal control. Perhaps the involvement of different cortical areas in the control of vertical eye movements compensates dysfunction of the frontal cortex, which leads to a lack of statistically significant differences in the vertical saccades accuracy and the presence of such differences in the horizontal saccades accuracy.

Keywords: attention, saccade programming, saccades dysmetria, schizophrenia, videooculography.

References

1. McCutcheon R. A., Abi-Dargham A., Howes O. D., Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms, *Trends in neurosciences*, **42**(3), 205 (2019).
2. Fan F., Xiang H., Tan S., Yang F., Fan H., Guo H., Tan Y., Subcortical structures and cognitive dysfunction in first episode schizophrenia, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, **286**, 69-75 (2019).
3. Honea R., Crow T. J., Passingham D., Mackay C. E., Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies, *Am J Psychiatry*, **162**(12), 2233 (2005).
4. Del Re E. C., Konishi J., Bouix S., Blokland G. A., Mesholam-Gately R. I., Goldstein J., Petryshen T., Enlarged lateral ventricles inversely correlate with reduced corpus callosum central volume in first episode schizophrenia: association with functional measures, *Brain imaging and behavior*, **10**(4), 1264 (2016).
5. Kahn R. S., Sommer I. E., Murray R. M., Meyer-Lindenberg A., Weinberger D. R., Cannon T. D., Insel T. R. Schizophrenia, *Nature Reviews Disease Primers*, **15067**, 15 p. (2015).
6. Vit V. V. *The structure of the human visual system*, 664 p. (Astroprint, Odessa, 2003).
7. Kleineidam L., Frommann I., Ruhrmann S., Klosterkötter J., Brockhaus-Dumke A., Wölwer W., Ettinger U., Antisaccade and prosaccade eye movements in individuals clinically at risk for psychosis: comparison with first-episode schizophrenia and prediction of conversion, *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, **269**(8), 921 (2019).
8. Morita K., Miura K., Kasai K., Hashimoto R., Eye movement characteristics in schizophrenia: A recent update with clinical implications, *Neuropsychopharmacology reports*, **00**, 1 (2019).
9. Klein C., Ettinger U. *Eye Movement Research: An Introduction to Its Scientific Foundations and Applications*, 1015 p. (Springer Nature, Heidelberg, 2019).
10. Myles J. B., Rossell S. L., Phillipou A., Thomas E., Gurvich C., Insights to the schizophrenia continuum: A systematic review of saccadic eye movements in schizotypy and biological relatives of schizophrenia patients, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **72**, 278 (2017).
11. Obyedkov I., Skuhareuskaya M., Skugarevsky O., Obyedkov V., Buslauskis P., Skuhareuskaya T., Waszkiewicz N., Saccadic eye movements in different dimensions of schizophrenia and in clinical high-risk state for psychosis, *BMC psychiatry*, **19**(1), 110 p. (2019).
12. Haddad P. M., Correll C. U., The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses, *Therapeutic advances in psychopharmacology*, **8**(11), 303 (2018).
13. Hutton S. B., Cuthbert I., Crawford T. J., Kennard C., Barnes T. R., Joyce E. M., Saccadic hypometria in drug-naïve and drug-treated schizophrenic patients: a working memory deficit? *Psychophysiology*, **38**(1), 125 (2001).
14. Litvinova A. S., Ratmanova P. O., Evina E. I., Bogdanov R. R., Kunitsyna A. N., Napalkov D. A., Age-related changes in saccadic eye movements in healthy subjects and patients with Parkinson's disease, *Human Physiology*, **37**(2), 40 (2011).

15. Bahill T., Clark M. R., Stark L., Dynamic overshoot in saccadic eye movements is caused by neurological control signal reversals, *Experimental Neurology*, **48**, 107 (1975).
16. Daye P. M., Optican L. M., Roze E., Gaymard B., Pouget P., Neuromimetic model of saccades for localizing deficits in an atypical eye-movement pathology, *Journal of Translational Medicine*, **11**(1), 125 (2013).
17. Alexandrov U. I., *Psychophysiology*, 464 p. (Piter, St. Petersburg, 2014).
18. Picard H., Le Seac'h A., Amado I., Gaillard R., Krebs M.-O., Beauvillain C., Impaired saccadic adaptation in schizophrenic patients with high neurological soft sign scores, *Psychiatry Research*, **199**, 12 (2012).
19. Munoz D. P., Everling S., Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement, *Nature Rev. Neurosci*, **5**, 218 (2004).
20. Litvinova A. S., Ratmanova P. O., Bogdanov R. R., Napalkov D. A., Age-related features of oculomotor reactions in norm and in Parkinson's disease, *Bulletin of Health and Education in the 21st Century*, **16**(8), 1 (2014).
21. Chrobak A. A., Siwek G. P., Siuda-Krzywicka K., Arciszewska A., Starowicz-Filip A., Siwek M., Dudek D., Neurological and cerebellar soft signs do not discriminate schizophrenia from bipolar disorder patients, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **64**, 96 (2016).
22. Damilou A., Apostolakis S., Thrapsanioti E., Theleritis C., Smyrnis N., Shared and distinct oculomotor function deficits in schizophrenia and obsessive compulsive disorder, *Psychophysiology*, **53**(6), 796 (2016).
23. Thakkar K. N., Schall J. D., Logan G. D., Park S., Cognitive control of gaze in bipolar disorder and schizophrenia, *Psychiatry Res*, **225**(3), 254 (2015).
24. Luck S. J., Hahn B., Leonard C. J., Gold J. M., The hyperfocusing hypothesis: A new account of cognitive dysfunction in Schizophrenia, *Schizophrenia bulletin*, **45**(5), 991 (2019).
25. Kirenskaya A. V., Storozheva Z. I., Tkachenko A. A., *Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia as a tool for studying attention and controlling behavior, Research and Diagnostic Prospects*, 336 p. (Nestor-Story, St. Petersburg, 2015).
26. Leigh R. J., Zee D. S., *The Neurology of Eye Movements*, 1109 p. (Oxford University Press, New York, 2015).
27. He H., Luo C., Luo Y., Duan M., Yi Q., Biswal B. B., Yao D., Reduction in gray matter of cerebellum in schizophrenia and its influence on static and dynamic connectivity, *Human brain mapping*, **40**(2), 517 (2019).
28. Bernard J. A., Russell C. E., Newberry R. E., Goen J. R., Mittal V. A., Patients with schizophrenia show aberrant patterns of basal ganglia activation: Evidence from ALE meta-analysis, *NeuroImage: Clinical*, **14**, 450 (2017).