

СООТНОШЕНИЕ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ВЫСОКОМ РИСКЕ ПСИХОЗА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
Республиканский научно-практический центр психического здоровья²

В статье представлены результаты собственных исследований связи нейропсихологических и глазодвигательных показателей при шизофрении и при высоком риске психоза. Показано, что при высоком риске психоза происходит разобщение зрительно-пространственного и слухо-речевого восприятия. Авторы приходят к мнению о том, что уменьшение ингибиторного влияния теменных отделов головного мозга на процесс возникновения саккад приводит к уменьшению продолжительности их латентного периода. С большой вероятностью, уменьшение латентности саккад следует считать психофизиологическим маркером высокого риска психоза.

Ключевые слова: шизофрения, высокий риск развития психоза, саккады, нейрокогнитивные нарушения.

T. O. Skugarevsky, I. V. Obyedkov, M. M. Skugarevskaya

CORRELATION OF NEUROPSYCHOLOGICAL AND VISUAL-MOTOR FUNCTIONS IN SCHIZOPHRENIA AND HIGH RISK OF PSYCHOSIS

The article presents the results of our studies of the connection between neuropsychological and oculomotor parameters in schizophrenia and at a high risk of psychosis. It is shown that, at a high risk of psychosis, there is a separation of visual-spatial and auditory-speech perception. The authors come to the conclusion that a decrease in the inhibitory influence of the parietal parts of the brain on the process of the appearance of saccades leads to a decrease in the duration of their latency. With a high probability, a decrease in the latency of saccades should be considered a psychophysiological marker of high risk of psychosis.

Key words: schizophrenia, high risk for developing psychosis, saccades, neurocognitive impairment.

Шизофрения остается одной из наиболее сложных научно-теоретических проблем психиатрии. Усилия по изучению этого заболевания пока не позволили добиться полного понимания сущности процессов, лежащих в его основе. Углублению знаний о патогенезе шизофрении способствует внедрение новых методов исследований. Их результаты позволили обнаружить мозговую дисфункцию в форме ряда нейрокогнитивных и психофизиологических проявлений шизофрении. Аномалии нейрокогнитивной сферы и психофизиологические механизмы присутствуют в популяции страдающих шизофренией, близких к ней расстройств и клинически здоровых родственников, а так же лиц с высоким риском психоза [1–4]. Однако на сегодняшний день истинное значение этих находок является неопределенным в том смысле, что объединить их в рамках одной концепции пока не представляется возможным.

К нейропсихологическим факторам шизофрении относят «дефицит» памяти, внимания, скорости обработки информации и исполнительных функций, заключающихся в планировании, решении новых проблем, требующих привлечения прежних знаний. Особенности нейрокогнитивного функционирования при шизофрении причинно связывают со структурно-функциональными нарушениями различных отделов головного мозга. Следует отметить, что результаты нейропсихологических тестов существенно не различаются в зависимости от возраста пациентов с шизофренией и длительности течения заболевания. Это свидетельствует о базисном характере нарушений когнитивных функций при шизофрении и о том, что когнитивное снижение предшествует развитию эндогенного процесса и по существу представляет собой генуинное повреждение течения информационных процессов [5–7].

К нейрофизиологическим маркерам шизофрении относят нарушения тонкой моторики глаз, в частности саккадических движений. Нарушения саккадической системы относят к наиболее постоянным и практически единственным неврологическим признакам шизофрении [8–10].

Между тем, остается не вполне ясным, какова связь между нейропсихологическими и психофизиологическими факторами при шизофрении. Пониманию сути процессов, приводящих к шизофрении, должны способствовать данные

о том, как соотносятся нейропсихологические и психофизиологические процессы друг с другом.

Цель: проверка гипотез о связи наличия шизофрении или нахождения в группе высокого риска развития психоза (BP) с выраженностью окулomotorных нарушений и качеством исполнительских функций.

Задачи: 1. Определение зависимости степени выраженности нейрокогнитивных нарушений от нахождения в группе шизофрении или высокого риска развития психоза.

2. Определение зависимости степени выраженности окулomotorных нарушений от нахождения в группе шизофрении или высокого риска развития психоза.

3. Оценка взаимосвязи величины нейрокогнитивных и окулomotorных нарушений.

Материал и методы. Методологической основой данного исследования послужила модель LATER (Linear Approach to Threshold with Ergodic Rate) генерации саккадических движений глаз с точки зрения их обусловленности нейрокогнитивными процессами [8,11]. Данная модель основывается на следующих аргументах. Электрофизиологические исследования показали, что для передачи сигнала от сетчатки к двухолмию требуется около 40 мс и 20 мс для стимуляции двухолмия для генерации саккадического движения глаз, что позволяет выяснить пространственную схему наблюдаемого объекта в определенном месте. То есть 50 мс достаточно для оценки геометрических пропорций обозреваемого объекта и решения задачи зрительного восприятия [8, 11]. В действительности, однако, типичная латентность рефлексивных саккад составляет 200 и более мс. С точки зрения Carpenter (1981, 2001) саккадические движения глаз имеют такие продолжительные задержки, потому что используются для адекватного социального поведения, для чего недостаточно оценить геометрические пропорции наблюдаемого объекта. Параллельно простому зрительному восприятию благодаря саккадической системе решаются сложные когнитивные задачи: что это за объект, каковы его намерения, следует ли на него смотреть [11]? Другими словами, латентность саккад следует рассматривать как время принятия решения, и, как с любым процессом принятия решения, результат зависит от большого количества воздействий, многие из которых в принципиальном плане следует считать «когни-

тивными». В нейрофизиологическом плане речь идет об ингибиторном, в смысле длительности латентности саккад, влиянии на двуххолмие префронтальных и теменных зон коры головного мозга. При этом корковые анализаторы влияют на двуххолмие непосредственно и опосредовано через экстрапирамидную систему [11, 12].

В исследование были включены 187 пациентов, которым был установлен диагноз «Шизофрения» в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10 пересмотра. Средний возраст пациентов составил 36,8 (SD 11,6) лет, 74 мужчины и 113 женщин. В группу риска развития психоза ($n = 46$) вошли лица с наличием одной из групп критериев:

(1) ослабленных позитивных симптомов и коротких самопроходящих психотических симптомов, отражающих высокую вероятность развития психоза в ближайшем будущем (1–2 года) (согласно критериям «крайне высокого риска», UHR, для оценки использовалась шкала «Всесторонняя оценка состояний риска развития психических расстройств» (CAARMS)) [13];

(2) сочетанного состояния риска на основании генетических факторов (ГР) – наличие родственников первой линии родства, страдающих психотическими расстройствами или наличие шизотипии у пробанда с ухудшением социального функционирования за последний год;

(3) базисных симптомов (BS), характерных для более ранней продромальной фазы заболевания (согласно критериям когнитивно-перцептивных нарушений COPER или когнитивных нарушений COGDIS), оценка которых производилась с использованием Инструмента по оценке риска развития шизофрении (The Schizophrenia Proneness Instrument, SPI-A)) [14];

(4) негативных симптомов в сочетании с проявлениями шизофренического патопсихологического симптомокомплекса; оценка проводилась с помощью методов патопсихологической диагностики. [15]. Средний возраст пациентов составил 21,8, SD = 6,3, все обследуемые были мужчины.

Контрольная группа состояла из 60 психически здоровых людей (средний возраст 36,4 SD = 11,4; 28 мужчин и 32 женщины).

Критериями исключения из исследования были: отказ от участия в исследовании, выраженные неврологические нарушения, инфаркт мозга или тяжелая черепно-мозговая травма

в анамнезе, нарушения зрения (помимо нарушений рефракции).

Для исследований окуломоторных реакций проводили тест саккад. Использовался видеонистагмограф с комплексом для регистрации и графопостроения, производитель Otometrics (Дания). Регистрирующая система видеонистагмографа оборудована скоростными инфракрасными видеокамерами. Метод видеонистагмографии основан на принципе видеотелеметрии движений глазного яблока с последующим компьютерным анализом и получением результатов в графической форме. Генератор стимулов представлял собой светодиодную панель и устанавливался на расстоянии 80 см от лица пациента. Голова испытуемого опиралась на подголовник. Перед каждым исследованием проводилась калибровка системы.

При выполнении теста саккад глаза пациента следят за целью, создаваемой генератором стимулов. Цель представляет собой красную точку, движущуюся горизонтально по диодной панели. При этом цель двигается скачкообразно от одной позиции к следующей. Латентность (латентный период) определялась по времени между моментом изменения позиции цели и началом саккады, измерялась в миллисекундах. Регистрация саккад проводилась сначала при появлении зрительного стимула поочередно с фиксированной амплитудой на уровне $+15^\circ$ и -15° от средней линии, затем зрительный стимул появлялся на диодной панели случайно в промежутке от 5 до 30 в обе стороны от средней линии (случайный сигнал). Полученные результаты представляли собой интегративный показатель горизонтальных просаккад (то есть вызванных специальным видеосигналом) обоих глаз.

Оценка нейропсихологических параметров производилась с помощью Висконсинского теста сортировки карточек (ВТСК) и Теста Струпа, проводилась по стандартной методике с использованием компьютерной программы «Нейроди-агностикум» (регистрационное свидетельство Национального центра интеллектуальной собственности № 855 от 08.02.2016). Данные тесты позволяют оценить исполнительские функции, когнитивный стиль, гибкость/ригидность когнитивного контроля. В Висконсинском тесте сортировки карточек испытуемому последовательно предъявляется 128 карточек, отличающихся друг от друга по ряду параметров (форма, коли-

чество, цвет элементов). Испытуемому предъявляют одновременно 4 карточки с изображением простых геометрических фигур различной цветовой гаммы и различного количественного состава фигур на одной карточке. Также предъявляется пятая – опорная карточка, отличающаяся от одной из предъявленных ранее по какому-либо критерию. Необходимо с обратной связи («верно»-«неверно») определить действующее условие. Условие периодически изменяется и необходимо за минимальное количество ходов определить новое условие. Существуют два варианта завершения теста: после предъявления 128 карточек или при прохождении 6 категорий. При оценке результатов теста наиболее значимыми являются: количество пройденных категорий (чем больше, тем лучше), количество предъявленных карточек (чем меньше, тем лучше), количество неперсеверативных, персеверативных и дистрактивных ошибок. Персеверативные ошибки представляют стереотипные повторения ответа, несмотря на изменившееся задание и фактически отражают обстоятельность мышления. Дистрактивные ошибки возникают при случайной сортировке карточек без правил. Ошибки этого рода регистрируются после любых пяти неправильных ответов и говорят о неспособности справиться с заданием и свидетельствуют или об очень «грубой» патологии или выполнении теста «в слепую», бездумно [16–18].

Тест Струпа состоял из двух частей: сначала предлагается как можно быстрее прочесть слова, написанные черным шрифтом (обозначающие названия четырех основных цветов); Затем дается инструкция: как можно быстрее назвать цвет, которым написано каждое слово (цвет, заложенный в смысле слова, не соответствует цвету чернил, которыми написано данное слово. Например, слово «красный» написано желтыми чернилами, слово «синий» – зелеными и т. д.). Оценивается количество ошибок, скорость прочтения первой и второй части теста и разница между ними. Чем больше эта разница, тем больше выражен эффект интерференции и более выражена ригидность (узость, жесткость) познавательного контроля.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования исполнительских функций с помощью Висконсинского теста сортировки карточек показали наличие в группе пациентов с шизофренией: персеверативных ошибок $Me (25;75) = 12(10;14)$,

неперсеверативных ошибок 30 (23;49), дистрактивных ошибок 10 (1;18). Задание выполнялось в пределах одной категории за счет максимального набора заданий (128). В группе высокого риска психоза результаты составили: персеверативных ошибок $Me (25;75) = 10(9;11)$, неперсеверативных ошибок 17 (16;18), дистрактивных ошибок 4(3;6). Задание выполнялось посредством прохождения двух категорий. В контрольной группе эти показатели составили: персеверативных ошибок $Me (25;75) = 5 (4;7)$, неперсеверативных ошибок 2 (1;3), дистрактивных ошибок 2 (1;2). Задание здоровыми лицами выполнялось оптимальным способом – прохождением всех шести категорий. Результаты выполнения ВТСК в исследуемых группах достоверно отличались друг от друга по всем видам ошибок. Результаты оценки достоверности различий в группах сравнения методом Крускал-Уоллиса представлены на рисунке 1.

Фактически дистрактивные ошибки совершались только пациентами с шизофренией, исследованные лица из группы риска совершали дистрактивные ошибки не чаще здоровых лиц из группы контроля (рисунок 1). Результаты тестирования показали наличие у пациентов с шизофренией достаточно выраженного дефицита исполнительской функции. Пациенты из группы высокого риска психоза также демонстрировали дефицит исполнительской функции, выраженный в меньшей степени, чем у пациентов с шизофренией. Результаты сравнения указывают на то, что по неперсеверативным ошибкам все исследовательские группы существенно отличались друг от друга ($p < 0,05$), а по дистрактивным – группы контроля и высокого риска существенно не отличались ($p > 0,05$), но принципиально отличались от пациентов с шизофренией ($p < 0,05$).

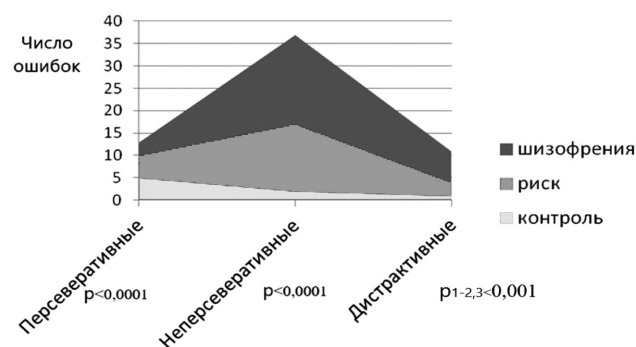


Рис. 1. Сравнительная частота ошибок Висконсинского теста сортировки карточек в исследуемых группах

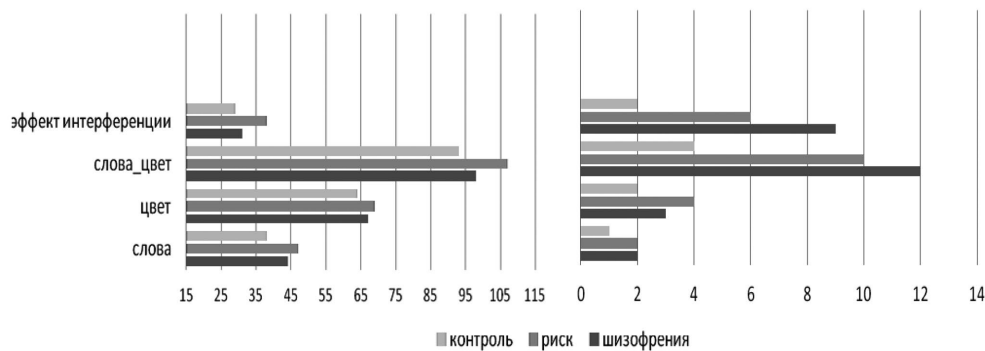


Рис. 2. Результаты теста Струпа по времени (слева) и ошибкам (справа) в группах сравнения

Результаты исследования исполнительских функций с помощью теста Струпа по времени показали существенные различия результатов тестирования в группах сравнения (результат теста Крускал-Уоллиса: тест названия слов $p < 0,001$; тест названия цвета $p < 0,05$; тест «слово-цвет», $p < 0,0001$). Результаты исследования исполнительских функций с помощью теста Струпа по ошибкам также показали существенные различия результатов тестирования в группах сравнения (результат теста Крускал-Уоллиса: тест названия слов, $p < 0,001$; тест названия цвета $p < 0,05$; тест слово-цвет $p < 0,0001$).

Сопоставление результатов теста Струпа по времени (рисунок 2) показало, что эффект интерференции наиболее выражен в группе пациентов с высоким риском психоза, а по ошибкам – в группе шизофрении.

Проведенные ранее исследования по нейрочувствительному функционированию при клинически высоком риске развития психоза показали присутствие на продромальном этапе когнитивных нарушений, характерных для больных шизофренией, но меньшей степени выраженности [3, 4].

Показатели латентности и точности саккад представлены в таблице 1. По большинству показателей в группах сравнения были выявлены достоверные различия в основном за счет их значений в группе высокого риска психоза.

Далее был проведен корреляционный анализ связи между нейропсихологическими и психофизиологическими параметрами в исследуемых группах. В группе пациентов с шизофренией длительность латентного периода саккад коррелировала с количеством ошибок ВТСК ($R = +0,2$, $p < 0,001$). Значения по шкалам «слово-цвет» и «интерференция» в тесте Струпа коррелировали с латентным периодом саккад ($R = +0,21$ и $+0,34$, $p < 0,004$). В группе высокого риска психоза имела место корреляция «интерференции» по времени, а также время определения цвета в тесте Струпа с латентным периодом саккад ($R = +0,75$ и $R = +0,41$, $p < 0,02$). Подобных корреляционных связей в контрольной группе не выявлено (рисунок 3).

Анализ полученных данных позволяет сделать несколько выводов о динамике мозговых процессов при заболевании шизофренией. При шизофрении был выявлен выраженный нейрочувствительный дефицит, проявляющийся множественными ошибками Висконсинского теста сортировки карточек. Пациенты из группы высокого риска психоза совершали гораздо меньше ошибок, но, что свидетельствует в пользу нарастающего дефицита, приходили к решению теста крайне нерациональным образом путем максимального набора предложенных карточек. Кроме того, у них наблюдался более выра-

Таблица 1. Показатели латентности саккад в исследуемых группах Me (25;75)

	лат. период рандом влево	лат. период рандом вправо	лат. период 15° влево	лат. период 15° вправо
шизофрения	256 (218;314)	251 (216;318)	260 (220;299)	266 (218;302)
риск	229 (198;291)**	228 (184;292)**	258 (216;277)	235 (212;281)*
контроль	247 (221;268)	241 (222;265)	249 (226;284)	251 (218;282)
p	0,018	0,018	0,178	0,04

Примечание – * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

достоверность различий определялась методом Краскел-Уоллиса

женный эффект интерференции в тесте Струпа по времени, в отличие от шизофрении с меньшим количеством ошибок. Если результаты ВТСК говорят о лобно-височной дисфункции, то результаты теста Струпа – о наступающей у пациентов с высоким риском диспропорции между зрительно-пространственным и слухо-речевыми модулями обработки информации. Судя по задержке в решении задания в тесте Струпа по цвету, первичным дефицитом у лиц с высоким риском можно считать дисфункцию пространственно-восприятия. Это подтверждается значимым уменьшением латентности саккад, что в соответствии с теорией Р. Карпентера, выбранной нами в качестве методологической основы, означает снижение ингибиторного влияния когнитивных центров на базовый механизм генерации саккад. Если условно считать пациентов с высоким риском психоза находящимися в преморбидном шизофрении состоянии, а происходящие с ними изменения предшествующими шизофрении, можно предположить, что первично страдает блок зрительно-пространственного восприятия и перцептивно-сенсорной обработки информации. Как следствие происходит компенсаторное усиление в работе слухо-речевого модуля, вынужденного работать с повышенной нагрузкой в связи с правополушарными проблемами, которые отчетливо проявляются выраженным эффектом интерференции Струпа. В силу пластичности головного мозга, большинству пациентов с высоким риском удастся «решить» эту проблему и не заболеть. Болезнь разовьется тогда, когда слухо-речевой модуль не справится, что проявится клинической феноменологией шизофрении, являющейся, по сути, результатом поражения слухо-речевых функций. Значения корреляционной связи между нейропсихологическими и зрительно-моторными показателями еще больше убеждают в возможной истинности этого сценария. Величина коэффициента корреляции выступает мерой эффекта болезненных компенсаторных изменений головного мозга, что подтверждается отсутствием корреляционной связи между латентностью саккад и ошибками нейропсихологических тестов в контрольной группе. Высокая корреляция латентности саккад со временем интерференции в тесте Струпа отражает драматично важный момент наступившей дисфункции перцептивно-сенсорного восприятия. Уменьшение значений

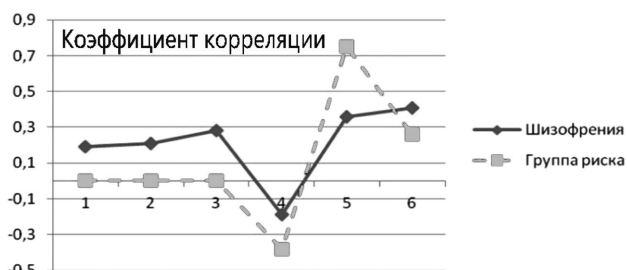


Рис. 3. Коррелятивная связь между латентностью саккад и результатами ВТСК и теста Струпа

Примечание – 1 персеверативные ошибки, 2 неперсеверативные ошибки, 3 дистрактивные ошибки, 4 – всего категорий, 5 струп интерференция время, 6 струп интерференция ошибки.

корреляционной связи между этими показателями при шизофрении следует из наступающей после начала болезни рефлексии, сознательно обусловленного процесса восстановления утраченного контроля за когнитивной сферой. Полученные результаты позволяют прийти к следующим выводам.

Таким образом, при высоком риске развития психоза присутствуют нейропсихологические и зрительно-моторные нарушения, которые могут превышать таковые у пациентов с шизофренией. Уменьшение латентности саккад у лиц с высоким риском психоза вызвано снижением когнитивного (ингибиторного) влияния когнитивных мозговых центров на моторику глаз и является психофизиологическим фактором риска шизофрении.

Литература

1. Магомедова, М. В. О нейрокогнитивном дефиците и его связи с уровнем социальной компетентности у больных шизофренией / М. В. Магомедова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2000. – Т. 10, № 4. – С. 92–98.
2. Braff D. L., Freedman R. Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. In: Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress. Eds. Davis K. L., Charney D. S. Coyle J. T., Nemeroff C. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. – S. 703–716.
3. Скугаревская, М. М. Исполнительские функции при синдроме риска первого психоза / М. М. Скугаревская // Мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 100–103.
4. Скугаревская, М. М. Нейрокогнитивное функционирование при синдроме риска первого психоза / М. М. Скугаревская, Л. З. Ситько, Е. А. Наконечная // Психиатрия, психотерапия и клинич. психология. – 2014. – № 3. – С. 33–43.
5. Гольдберг, Д. Распространенные психические расстройства: биосоциальная модель / Д. Гольдберг, П. Хаксли / пер. с англ. Киев: Сфера, 1999. – 256 с.

6. *Addington, J.* Neurocognitive and social functioning in schizophrenia / *J. Addington, D. Addington* // *Schizophr. Bull.* – 1999. – Vol. 25. – № 1. – P. 173–182.

7. *Gold, J. M.* Cognitive deficits in schizophrenia / *J. M. Gold, P. D. Harvey* // *Schizophrenia.* – 1993. – Vol. 16. – P. 295–312.

8. *Carpenter, R. H. S.* Neural computation of log likelihood in the control of saccadic eye movements / *R. H. S. Carpenter, M. L. Williams* // *Nature.* – 1995. – Vol. 377. – P. 59–62.

9. *Hutton, S. B.* Saccadic distractibility in first-episode schizophrenia / *Hutton, S. B., Joyce, E. M., Barnes, T. R., & Kenner, C.* // *Neuropsychologia.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1729–1736.

10. *Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж.* Клиническая психиатрия. В 2 т. – М.: Медицина, 1998. – Т. 1. – 672 с.

11. *Carpenter, R. H. S.* (2001). Express saccades: Is bimodality a result of the order of stimulus presentation? / *R. H. S. Carpenter* // *Vision Research.* – 2001. – Vol. 41. – P. 1145–1151.

12. *Ross, J.* Suppression of the magnocellular pathway during saccades. / *J. Ross, D. Burr, C. Morrone* // *Behavioural Brain Research.* – 1996. – Vol. 80. – P. 1–8.

13. *Phillips, L. J.* Identification of young people at risk of psychosis: validation of Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic intake criteria / *L. J. Phillips, A. R. Yung,*

P. D. McGorry. // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2000. – V. 34 (suppl). – S. 164–S169.

14. *Schultze-Lutter, F.* Schizophrenia Prediction Instrument, Adult version (SPI-A) / *F. Schultze-Lutter, J. Addington, S. Ruhrmann, J. Klosterkotter.* // *Giovanni Fioriti s.r.l., Rome.* – 2007. – 86 p.

15. *Блейхер, В. М.* Патопсихологическая диагностика / *В. М. Блейхер.* – Киев: Здоров'я, 1986. – 279 с.

16. *Strauss, E.* Wisconsin Card Sorting Test / *E. Strauss, E. M. S. Sherman, O. Spreen* // *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary.* – Oxford: Oxford University Press, 2006. – P. 526–545.

17. *Wisconsin Card Sorting Revisited: Distinct Neural Circuits Participating in Different Stages of the Task Identified by Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging / O. Monchi [et al.]* // *J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 21, № 19. – P. 7733–7741.

18. *Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии: учеб. пособие / В. Д. Балин [и др.] ; под ред. А. А. Крылова, С. А. Маничева.* – 2-е изд., доп. и перераб. – СПб. : Изд-во С.-Петербург. ун-та ; Питер, 2000. – 559 с.