

УДК 612.822.3+612.825.54

МЕДЛЕННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЕРЕД САККАДАМИ НА ЗРИТЕЛЬНЫЕ СТИМУЛЫ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

© 2005 г. М. В. Славуцкая*, А. В. Киренская**, В. Ю. Новотоцкий-Власов**,
В. В. Шульговский*, И. Б. Козловская***

*Московской государственной университет им. М.В. Ломоносова

**Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского

***Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

Поступила в редакцию 01.02.2005 г.

Параметры саккад и медленных пресаккадических потенциалов исследовали у праворуких мужчин с ведущим правым глазом: 19 больных шизофренией и 12 здоровых испытуемых. Для зрительной стимуляции использовали 3 светодиода, расположенные в центре зрительного поля (центральный фиксационный стимул – ЦФС) и в 10° справа и слева от него (периферические стимулы – ПС). Применяли две схемы стимуляции – одновременное выключение ЦФС и включение ПС (тест 1) и с межстимульной паузой в 200 мс (тест 2). В зависимости от латентного периода саккады подразделяли на опережающие, экспресс и регулярные. Регистрировали 19 отведений ЭЭГ. Анализировали медленные потенциалы ЭЭГ, предшествовавшие регулярным саккадам. У больных шизофренией был существенно увеличен по сравнению с нормой процент опережающих саккад. Анализ пресаккадических потенциалов обнаружил у больных достоверное снижение амплитуды негативных потенциалов в области вертекса на ранних этапах пресаккадической подготовки и ее увеличение в затылочной области – на поздних этапах. В тесте 2 в группе больных показано усиление фокуса позитивности в лобной области правого полушария. Предполагается, что выявленные у больных шизофренией сдвиги являются следствием дефицита фронтальных кортикальных полей.

В настоящее время большое число психофизиологических и нейрофизиологических исследований посвящено изучению саккадических движений глаз у человека. Саккады рассматриваются не только как адекватная модель для изучения процессов зрительного восприятия и внимания, но и как модель, позволяющая исследовать центральные механизмы управления поведением. Кортикальные механизмы саккадической генерации находят отражение в электрических потенциалах головного мозга человека [1–6].

В литературе рассматривают два основных типа саккад: 1) совершаемые в ответ на зрительный стимул и 2) произвольные. Полагают, что для корректного выполнения саккад 1-го типа необходима интеграция зрительно-пространственного внимания и соответствующей моторной команды, а при реализации произвольных саккад, частным примером которых являются антисаккады, высокие требования предъявляются к высшим управляющим центрам глазодвигательной системы, прежде всего, к префронтальной коре [7, 8].

Многие неврологические и психиатрические заболевания сопровождаются нарушениями зрительной фиксации и движений глаз. Наличие определенных нарушений глазодвигательной функ-

ции содержит важную информацию для идентификации пораженных областей мозга [7, 8].

Специфические нарушения саккадических движений глаз постоянно отмечают у больных шизофренией и их родственников [7–9]. Однако их генез и точная локализация патологии остаются недостаточно изученными.

В исследованиях параметров произвольных саккад у больных шизофренией в антисаккадической задаче неоднократно было показано значительное увеличение процента ошибочных ответов и возрастание латентности правильных ответов [7–9]. Изучение медленных негативных пресаккадических потенциалов в тесте с антисаккадами обнаружило существенное снижение их амплитуды в лобно-центральной области, свидетельствующее о фронтальной дисфункции при шизофрении [2, 10].

Центральные механизмы подготовки саккад в ответ на зрительные стимулы изучены у больных шизофренией значительно меньше. Некоторые исследователи не обнаружили нарушений характеристик саккад этого типа у больных, тогда как другие наблюдали увеличение у них числа саккад с коротким латентным периодом – так называемых экспресс-саккад [7, 11]. Кортикальные потенциалы, предшествующие выполнению саккад

в ответ на зрительные стимулы, не изучали. Вместе с тем, их исследование представляется актуальным, так как по данным патоморфологических исследований и функциональной томографии нарушения мозга у больных шизофренией затрагивают не только префронтальную кору, но и многие другие структуры, играющие важную роль в контроле движений глаз (мозжечок, вентральный стриатум, средний мозг и др.) [12–14].

Цель настоящей работы – изучение параметров саккад, выполняемых в ответ на зрительные стимулы, и предшествующих им медленных потенциалов у больных шизофренией.

МЕТОДИКА

Исследование проводилось с участием 19 больных параноидной формой шизофрении (*F20.0* по МКБ-10). На момент обследования у всех пациентов отмечалось психотическое состояние аффективно-бредовой или галлюцинаторно-бредовой структуры. Негативные расстройства были выражены в различной степени в зависимости от длительности и прогрессивности болезненного процесса и представлены специфическими нарушениями мышления, измененной эмоциональностью, нарушением критико-прогностических способностей. За 7–10 дней до исследования прием психотропных препаратов отменяли. В контрольной серии экспериментов участвовали 12 психически здоровых испытуемых. Все испытуемые были мужчинами в возрасте от 23 до 40 лет с правым профилем асимметрии по руке и глазу.

Во время исследования испытуемые находились в затемненной камере в положении сидя. ЭЭГ регистрировали монополярно от 19 стандартных отведений по международной системе 10–20 с помощью электроэнцефалографа фирмы “МБН” (Россия) с постоянной времени 0,3 с и верхней границей частотного фильтра 70 Гц. Референтом служили ушные электроды. Регистрацию движений глаз осуществляли с помощью электроокулограммы (ЭОГ) биполярно. Частота квантования сигналов составляла 200 Гц. Управление экспериментом, сбор и хранение данных проводили с использованием компьютера IBM PC и специального программного обеспечения.

Зрительные стимулы предъявляли при помощи трех красных светодиодов, расположенных по горизонтальной линии на уровне глаз испытуемого на табло на расстоянии 120 см. Светодиод в центре зрительного поля служил в качестве центрального фиксационного стимула (ЦФС), а светодиоды, расположенные справа и слева от ЦФС на расстоянии в 10° – периферическими стимулами-мишенями (ПС), к которым испытуемые совершали саккады. Периферические стимулы предъявляли блоками по 48 реализаций, при этом ПС в

правом и левом зрительных полуполях чередовали в случайном порядке. В течение одного исследования предъявляли 6–8 блоков.

Инициация каждой реализации стимулов совершалась самим испытуемым нажатием клавиши, закрепленной на подлокотнике кресла. Испытуемому давалась инструкция фиксировать взор на центральном стимуле, длительность которого варьировала от 800 до 1000 мс, и при включении периферического стимула как можно быстрее перевести на него взор. При дискретном уменьшении яркости ПС вдвое (“пригасании”) необходимо было отпустить нажатую в начале реализации клавишу и перевести взор на ЦФС. Длительность ЦФС варьировала от 700 до 1000 мс, ПС – от 1000 до 1300 мс.

В одном опыте с равной вероятностью в случайной последовательности применялись два варианта зрительной стимуляции: одновременное выключение ЦФС и включение ПС (тест 1) и с межстимульной паузой (*GAP*) в 200 мс (тест 2) (рис. 1).

В зависимости от величины латентного периода (ЛП) саккады подразделяли на опережающие (ЛП < 80 мс), экспресс (ЛП 80–120 мс) и регулярные (ЛП > 120 мс) саккады и определяли их процентное соотношение для каждого испытуемого [5]. Помимо этого, определяли процент саккад ошибочного направления.

В ходе анализа ЭЭГ предварительно производили полуавтоматическое подавление окулографических артефактов с использованием специально разработанной программы, основанной на факторном анализе ЭЭГ (метод, близкий к описанному [10]), с последующей визуальной отбраковкой реализаций, в которых артефакты остались. Начало саккад определяли автоматически по сигналу ЭОГ.

Для выделения медленных пресаккадических потенциалов записи ЭЭГ трансформировались к постоянной времени 5 с [15]. Для каждого испытуемого проводили обратное усреднение ЭЭГ, триггером для которого служил момент включения периферического стимула. Интервал усреднения составлял 1500 мс до триггера. При этом объединяли реализации независимо от пространственного расположения ПС.

Исследовали ЭЭГ-потенциалы, предшествующие только правильным регулярным саккадам. В усреднение входило 25–70 реализаций. Усредненные индивидуальные потенциалы затем усредняли по группам здоровых испытуемых и больных (рис. 2).

Для исследования пространственно-временной динамики медленной негативности использовали метод динамического картирования амплитуды ЭЭГ. Количественную оценку амплитуды пресаккадических потенциалов в тесте 1 проводили на

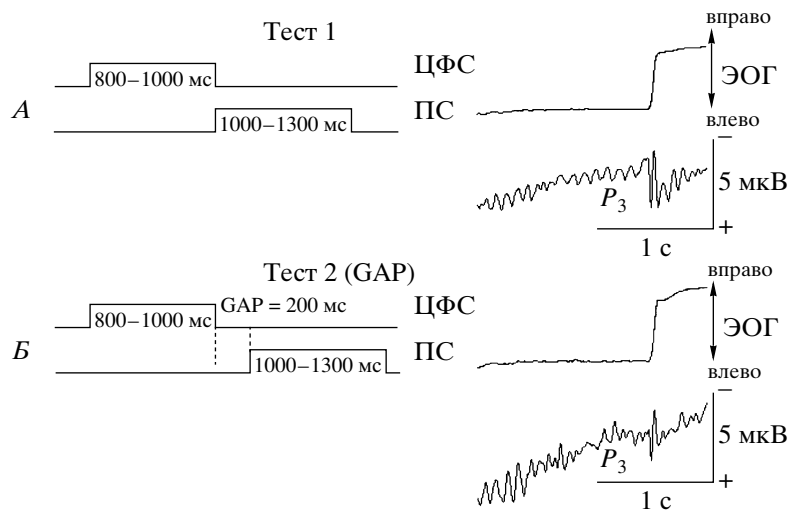


Рис. 1. Схема предъявления зрительных стимулов в тестах 1 (А) и 2 (Б) и примеры медленных негативных потенциалов. ЦФС – центральный фиксационный стимул, ПС – периферический стимул, ЭОГ – электроокулограмма.

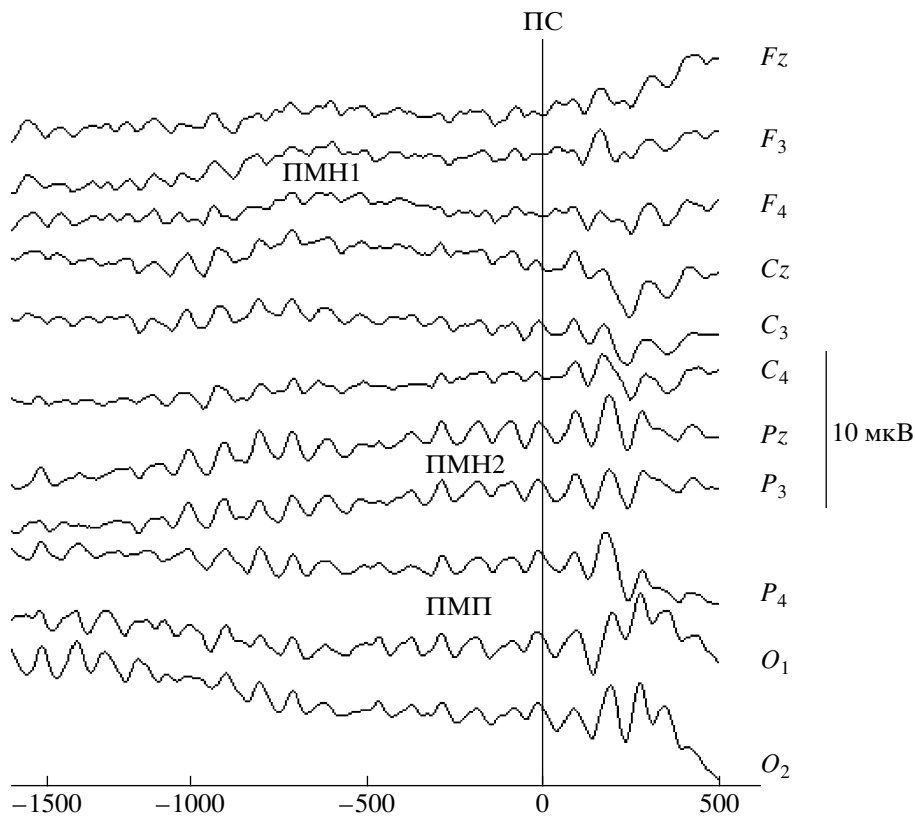


Рис. 2. Пример усредненных медленных потенциалов (группа нормы, тест 2). ПС – периферический стимул, ПМН – премоторная негативность, ПМП – премоторная позитивность. Негативные отклонения – вверх, позитивные – вниз.

интервале 600 мс, а в тесте 2 – на интервале 800 мс до ПС, что было обусловлено введением в схему стимуляции межстимульной паузы. В качестве базовой линии использовали среднее значение

потенциалов за 100 мс перед началом эпохи анализа. Для количественной обработки данных с учетом динамики изменений потенциалов интервал анализа был разделен на последовательные

Таблица 1. Межгрупповые различия по амплитуде пресаккадических потенциалов в тестах 1 и 2 по факторам “Группа” (Г), “Область” (О), “Латеральность” (Л) и их взаимным сочетаниям (ANOVA, схема 3 × 3)

Тест	Интервал, мс до ПС	Факторы	
		Г	Г × О × Л
1	600–400	$F = 3.66^+$ $p = 0.065$	
2	800–600	$F = 4.66^*$	$F = 2.70^*$
	600–400	$F = 3.17^+$ $p = 0.087$	$F = 2.41^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 уровень значимости: $^+ - p < 0.1$, $^* - p < 0.05$, $^{**} - p < 0.01$. ПС – периферический стимул.

интервалы по 200 мс – на 3 и 4 интервала в тестах 1 и 2 соответственно. При сравнении характеристик потенциалов, зарегистрированных в тестах 1 и 2, сравнивали первые три интервала, аналогичные по удаленности от включения ЦФС в обоих тестах.

Статистический анализ зависимых переменных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 8.0 по стандартной схеме, включающей многофакторный монопараметрический дисперсионный анализ (MANOVA) и анализ средних с помощью критериев Стьюдента и Манна–Уитни. MANOVA проводили в двух вариантах: 1) для 16 отведений (кроме Fz, Cz, Pz) по факторам “Группа” ($n = 2$), “Область” ($n = 8$) и “Полушарие” ($n = 2$), (схема 8 × 2); 2) для 9 отведений (F, C, P, включая отведения средней линии) по факторам “Группа” ($n = 2$), “Область” ($n = 3$) и “Латеральность” ($n = 3$), (схема 3 × 3). В ходе анализа оценивали влияние на амплитуду потенциалов всех перечисленных факторов и их взаимных сочетаний.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристики саккад

Установлено отсутствие различий средней величины латентного периода регулярных саккад у здоровых испытуемых и у больных шизофренией. В тесте 1 средняя длительность ЛП в группе нормы была 190.65 ± 8.79 мс, а в группе больных – 194.95 ± 7.72 мс.

Введение межстимульной паузы в тесте 2 приводило к достоверному снижению величины ЛП саккады в обеих группах (GAP-эффект) ($p < 0.001$), при средних значениях в группе нормы – 170.30 ± 7.94 мс, в группе больных – 174.35 ± 7.86 мс. Помимо этого, в тесте 2 наблюдалось достоверное увеличение числа опережающих саккад и экспресс-саккад.

Основное отличие между изучаемыми группами заключалось в том, что у больных был существенно увеличен по сравнению с нормой процент опережающих саккад, особенно в тесте 2 (30.2 ± 5.3 и $11.3 \pm 2.1\%$ соответственно, $p < 0.01$). Экспресс-саккады в тесте 1 возникали несколько чаще у больных шизофренией, чем у здоровых испытуемых (8.1 ± 2.2 и $3.4 \pm 1.2\%$ соответственно, $p = 0.065$), а в тесте 2 – с близкой вероятностью, при этом средний процент экспресс-саккад составлял $31.4 \pm 5.4\%$ в группе нормы и $30.2 \pm 4.4\%$ в группе больных.

Характеристики пресаккадических потенциалов

У больных и у здоровых испытуемых при усреднении ЭЭГ-потенциалов от целевого стимула были выделены медленные волны пресаккадической негативности (премоторная негативность – ПМН) и позитивности (премоторная позитивность – ПМП) (рис. 2). Волна медленной негативности в обеих группах начиналась спустя 200–300 мс после включения центрального стимула (рис. 2).

В тесте 1 у здоровых испытуемых на 1-м интервале анализа за 600–400 мс до целевого стимула зона негативности была распределена в лобно-центрально-теменной области и характеризовалась максимумом в вертексе (Cz) со средней амплитудой 1.44 ± 0.33 мкВ. В дальнейшем фокус негативности смещался в постцентральные отделы коры и в последние 200 мс перед целевым стимулом был максимальным в срединной теменной области (Pz: $A = 1.92 \pm 0.26$ мкВ) (рис. 3, A).

У больных шизофренией амплитуда ранней фазы медленной негативной волны в прецентральных областях коры была значительно снижена по сравнению с группой нормы, а максимум негативности на 1-м интервале анализа находился в теменном отведении Pz ($A = 1.01 \pm 0.17$ мкВ) (рис. 3, A). Далее амплитуда негативности возрастала в теменно-затылочной области, и на 3-м интервале (200 мс до ПС) была максимальной в отведениях Pz ($A = 2.04 \pm 0.25$ мкВ) и O_1 ($A = 1.79 \pm 0.38$ мкВ) (рис. 3, A). Межгрупповые различия проявились в тенденции к значимости фактора “Группа” на 1-м интервале (табл. 1) и достоверном снижении у больных шизофренией, по сравнению с нормой, амплитуды негативности в области вертекса (Cz) на всех интервалах анализа. На 3-м интервале достоверные отличия между группами по средней амплитуде наблюдались также в левом затылочном отведении O_1 (табл. 2, рис. 3, A).

В группе нормы при введении межстимульной паузы в 200 мс в тесте 2 (рис. 1, B) амплитуда, топография и динамика пресаккадических потенциалов на первых трех интервалах анализа, в целом,

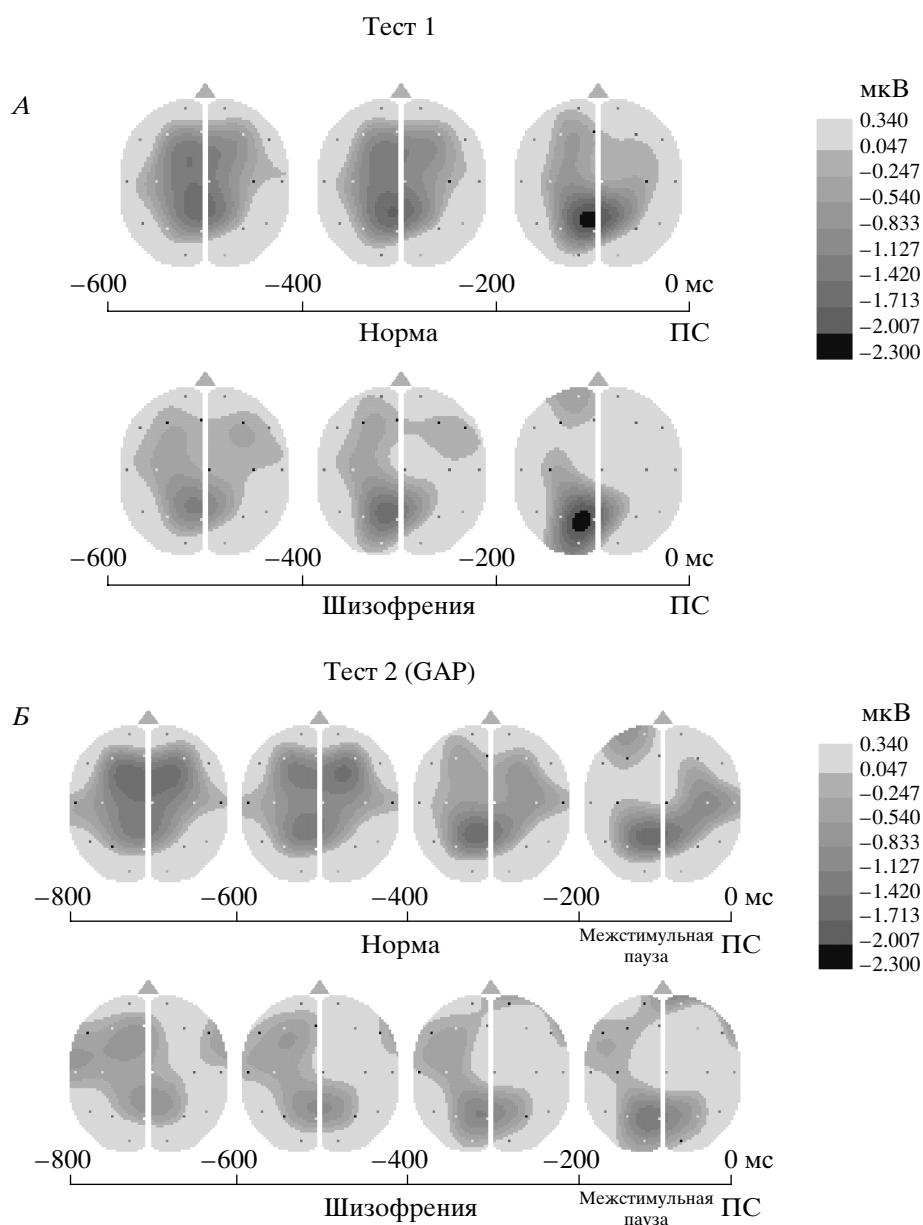


Рис. 3. Динамические карты распределения медленных негативных потенциалов по амплитуде в тестах 1 (А) и 2 (Б) у психически здоровых испытуемых и больных шизофренией.

совпадали с характеристиками потенциалов в тесте 1 (рис. 3, Б).

Особый интерес представлял анализ потенциалов в период межстимульной паузы (4-й интервал анализа). Сравнение амплитудных топографических карт, построенных для 3-го и 4-го интервалов, показало, что в период межстимульной паузы в срединной лобно-центральной области происходило снижение амплитуды негативной волны до нулевых значений, а в центрально-височной области правого полушария, напротив, наблюдалось ее увеличение (рис. 3Б, рис. 4). Выявленные сдвиги нашли отражение в значимости

факторов “Интервал × Область” (схема 8×2 : $F = 2.43$, $p < 0.05$; схема 3×3 : $F = 5.89$, $p < 0.01$), “Интервал × Область × Полушарие” (схема 8×2 : $F = 4.83$, $p < 0.001$), “Интервал × Область × Латеральность” (схема 3×3 : $F = 3.24$, $p < 0.05$). Достоверное увеличение средней амплитуды негативных потенциалов в период межстимульной паузы отмечено в зонах Fp_1 ($p < 0.001$), T_4 ($p < 0.05$), C_4 ($p = 0.073$), снижение – в зонах Fz ($p = 0.075$), F_4 ($p < 0.05$), Cz ($p < 0.05$), C_3 ($p < 0.05$) (рис. 4).

У больных шизофренией характеристики потенциалов в тесте 2 были существенно изменены как по сравнению с тестом 1, так и по сравнению

Таблица 2. Локализация достоверных различий между группами по амплитуде потенциалов (*t*-критерий)

Интервал, мс до ПС	Тест 1			Тест 2			
	600-400	400-200	200-0	800-600	600-400	400-200	200-0
Отведения ЭЭГ	C_z^*	C_z^*	C_z^*	F_4^*	F_4^{**}	F_4^{**}	F_4^*
			O_1^*	C_z^*	C_z^*	C_z^*	C_z^*
						C_4^*	C_4^*
				F_7^*		T_4^+	T_4^*

с группой нормы. Прежде всего, уже на 2-м интервале (за 600 мс до ПС) наблюдалось появление зоны позитивности в лобно-центральной области с фокусом в правом лобном отведении. В дальнейшем происходило расширение зоны позитивности и увеличение ее амплитуды, которая достигала максимума в период межстимульной паузы в отведении F_4 ($A = 1.8 \pm 0.5$ мкВ) (рис. 3,Б, рис. 4).

Помимо этого, при сравнении с тестом 1, в котором зона негативности была локализована преимущественно в левой и сагиттальной теменно-

затылочной области, в тесте 2 обращает на себя внимание распространение негативности в правую теменно-затылочную область, проявившееся наиболее отчетливо на 3-м и 4-м интервалах. Дисперсионный анализ потенциалов в тестах 1 и 2 в группе больных показал высокий уровень значимости ($p < 0.01$) факторов “Тест \times Область \times Полушарие” и “Тест \times Область \times Латеральность” для всех интервалов сравнения. Сопоставление средней амплитуды потенциалов обнаружило в тесте 2 значимое увеличение амплитуды позитивности в правом лобном отведении F_4 (табл. 3).

В то же время, сравнение потенциалов на 3-м и 4-м интервалах анализа в тесте 2 в группе больных не выявило столь существенных изменений, как в группе нормы. Фактор “Интервал” не был значимым. При сравнении средних в левой центральной области отмечено статистически достоверное снижение амплитуды негативной волны, в теменно-затылочной области (P_3 и O_2) – тенденция к ее увеличению, в зоне вертекса (C_z) и в правой лобной зоне (F_4) – увеличение амплитуды позитивной волны (табл. 3, рис. 3,Б, рис. 4).

Статистический анализ различий между группами нормы и больных шизофренией в тесте 2 показал значимость факторов “Группа” на 1-м интервале анализа и “Группа \times Область \times Латеральность” на 1-м и 2-м интервалах. Достоверные различия по средней амплитуде обнаружены в отведениях F_4 и C_z на всех интервалах анализа, а в

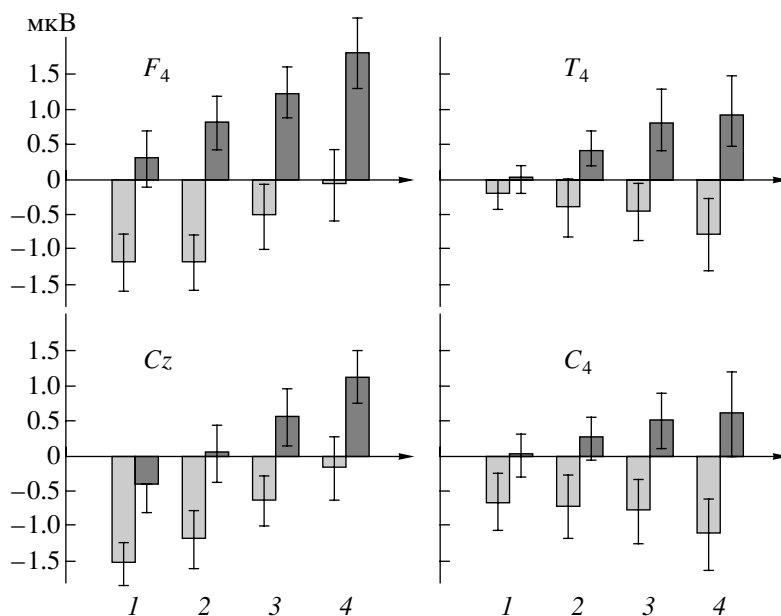


Рис. 4. Динамика изменений амплитуды медленных потенциалов в тесте 2 в зонах достоверных межгрупповых различий.

По оси ординат – амплитуда потенциалов, по оси абсцисс – интервал анализа (1 – 800–600 мс, 2 – 600–400 мс, 3 – 400–200 мс, 4 – 200 – 0 мс – соответствует межстимульной паузе). Светлые столбики – группа нормы, темные столбики – группа больных.

Достоверность различий указана в табл. 2, 3 и в тексте.

отведениях C_4 и T_4 – на 3-м и 4-м интервалах (табл. 1, 2, рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование показало различия между группами психически здоровых испытуемых и больных шизофренией как по характеристикам саккадических движений глаз, так и по амплитуде и топографии предшествующих им медленных потенциалов головного мозга.

Мы не обнаружили различий в величине латентного периода саккад на зрительные стимулы у здоровых испытуемых и у больных шизофренией. Аналогичные данные были получены ранее другими исследователями [7, 9, 11]. Однако у больных шизофренией установлено достоверное увеличение числа опережающих саккад с латентным периодом до 80 мс. Возможно, что повышение частоты опережающих саккад отражает нарушения зрительной фиксации [16]. Как полагают, дефицит фронтальной коры, характерный для шизофрении, обуславливает нарушения нисходящих влияний, контролирующих механизм фиксации, и снижение эффективности обеспечивающих ее тормозных процессов на всех уровнях глазодвигательной системы [8].

В обеих исследуемых группах был выделен комплекс медленных негативных и позитивных пресаккадических потенциалов, описанный ранее в аналогичных условиях предъявления зрительных стимулов здоровым испытуемым [2–6, 17].

Динамическое картирование амплитуды пресаккадических потенциалов показало наличие двух фаз, которые отличались по топографии и амплитуде негативных и позитивных потенциалов. Ранняя негативная волна в обеих группах была локализована в лобно-центрально-теменной области, а поздняя – в теменно-затылочной. что по литературным данным соответствует ранней и поздней фазам премоторной негативности [1, 6, 17]. Пространственно-временная динамика ранней фазы пресаккадической негативности (1 и 2 интервалы анализа) дает основание рассматривать ее как аналог ориентировочного компонента условно-негативной волны (УНВ или *CNV*). Несмотря на отличия нашей экспериментальной схемы от УНВ-парадигмы, моменты включения центрального и периферического зрительных стимулов могут быть условно приняты как сигнальный и императивный стимулы [3, 10].

Вместе с тем, обнаружены существенные различия между психически здоровыми испытуемыми и больными шизофренией по амплитуде и топографии медленных пресаккадических потенциалов. У здоровых испытуемых ранний компонент медленной пресаккадической негативности при выполнении саккад в ответ на зрительные стиму-

Таблица 3. Локализация достоверных различий по амплитуде потенциалов при сравнении тестов 1 и 2 в группе больных шизофренией (*t*-критерий)

Интервал, мс до ПС	Сравнение тестов 1 и 2		
	тест 1: 600–400 тест 2: 800–600	тест 1: 400–200 тест 2: 600–400	тест 1: 200–0 тест 2: 400–200
Отведения	F_4^+	F_4^*	F_4^*
ЭЭГ	P_z^+		P_z^+
	P_3^{**}	P_3^*	P_3^+
	O_2^{**}	O_2^*	O_2^+
	T_3^*		T_4^+

лы доминировал в лобно-центральных областях коры с максимумом в вертексе. У больных шизофренией амплитуда ранней фазы медленной негативной волны в прецентральных областях коры была значительно снижена.

Известно, что медленные негативные потенциалы являются результатом суммации возбуждающих постсинаптических потенциалов на апикальных дендритах больших клеточных групп неокортекса, что обеспечивает фасилитацию процессов обработки стимулов и подготовки моторного выхода [8]. Полагают, что ранняя волна пресаккадической негативности отражает начальный этап двигательной подготовки, который включает в себя процессы внимания, активации и выбора предварительной программы движения из памяти в соответствии с требованиями задачи и текущей мотивацией [1, 17]. Эта точка зрения подкрепляется обширными анатомическими и функциональными связями фронто-медиальной коры с префронтальными, теменными и моторными зонами коры, со структурами лимбической и стриарной систем, а также их включением в таламо-фронто-медико-кортикальную систему избирательного внимания [18].

Существенное ослабление этой волны у больных можно рассматривать как проявление фронтального гипометаболизма при шизофрении [7, 8]. Полученные нами результаты согласуются с данными о сниженном по сравнению с нормой уровне регионарного церебрального кровотока (*rCBF*) во фронтальных кортикальных полях при выполнении больными тестов, чувствительных к фронтальной дисфункции, в том числе теста с антисаккадами [12, 19]. Снижение амплитуды пресаккадической негативности в лобно-центральных

ной области у больных шизофренией ранее было показано в тесте с антисаккадами [2, 10].

На следующем этапе, который отражается в поздней волне пресаккадической негативности, происходит предварительная активация премоторных цепей различного уровня, непосредственно участвующих в осуществлении двигательных актов в соответствии с выбранным планом [3, 17].

В настоящем исследовании волна поздней пресаккадической негативности у здоровых испытуемых была наиболее выражена за 200 мс до включения периферического стимула и преобладала в теменных зонах, которые являются главным выходом зрительной системы в подкорковые окуломоторные центры [18]. Полученные результаты согласуются с данными об опережающей пресаккадической активности различных нейронов теменной коры приматов. Как полагают, она может быть связана со зрительно-пространственным вниманием и трансформацией ретино-топических координат в моторные [20].

У больных шизофренией зона распространения поздней негативной волны включала не только теменную область, как в группе нормы, но и затылочную. Можно предположить, что сниженная активность фронтальной коры у больных приводит к повышению активации затылочных глазодвигательных зон, связанных с ней реципрокно и ответственных за произвольные саккады [18].

Как у здоровых испытуемых, так и у больных поздняя негативная волна преимущественно локализовалась по средней линии и в левом полушарии. Преимущество левого полушария в контроле над двигательной сферой, процессами прогнозирования и моторного внимания хорошо известно [21, 22]. Важной особенностью настоящего исследования явился отбор испытуемых с доминированием левого полушария не только по руке, но и по глазу. Возможно, именно этот фактор позволил обнаружить более высокую степень активации левого полушария на поздних этапах пресаккадической подготовки. Полученные результаты, по-видимому, свидетельствуют о ведущей роли доминантного глаза в организации сочетанных движений глаз, независимо от локализации целевого стимула.

В тесте 2 между выключением центрального и включением периферического стимула была введена пауза длительностью 200 мс. Экспериментальная схема предъявления зрительных стимулов с межстимульным интервалом широко используется в психофизиологии. Предполагается, что при введении межстимульной паузы происходит “сброс” внимания с фиксационной точки и освобождение саккадической системы от фиксации еще до включения зрительной цели, что приводит к уменьшению величины латентного периода

саккады (*GAP*-эффект) [23, 24]. Кроме того, *GAP*-эффект может быть обусловлен восприятием выключения ЦФС как предупреждающего сигнала [25]. Высказывается также мнение, что в период межстимульной паузы протекают процессы предварительной моторной подготовки – выбор двигательной программы из памяти [24]. Это предположение подтверждается данными об усилении нейрональной активности в различных глазодвигательных структурах мозга во второй половине межстимульной паузы [26].

В группе нормы характеристики пресаккадических потенциалов в тестах 1 и 2 не отличались. Однако в период межстимульной паузы наблюдались существенные изменения, которые заключались в снижении амплитуды негативных потенциалов в лобно-центральной области и распространении зоны негативности на центрально-височную область правого полушария (рис. 3, Б, рис. 4).

При обсуждении особенностей потенциалов в тесте 2 необходимо учитывать, что в блоках зрительной стимуляции схемы предъявления стимулов, соответствующие тестам 1 и 2, чередовались в квази-случайном порядке. При этом информация о введении в 50% проб межстимульной паузы между выключением ЦФС и включением ПС в инструкцию не включалась.

Исходя из этого, правомерно предположить, что распространение зоны негативности в центрально-височную область правого полушария в группе нормы в период *GAP*, свидетельствовавшее об активации правого полушария, могло быть связано с ситуацией неопределенности в период полного отсутствия зрительных стимулов на табло, не предусмотренного инструкцией. Тесная связь правого полушария с реакцией *arousal* хорошо известна [22].

В группе больных значимые отличия характеристик потенциалов в тестах 1 и 2 обнаружены на всех интервалах анализа, хотя схемы предъявления зрительных стимулов до начала межстимульной паузы были полностью идентичны в тестах 1 и 2. Анализ динамики изменений потенциалов в тесте 2 показал, что хотя в группе больных выявленные сдвиги по направленности были сходными с наблюдавшимися в группе нормы в период межстимульной паузы, они проявились намного раньше – еще за 400 мс до выключения ЦФС, что и определило значимые различия характеристик потенциалов в тестах 1 и 2.

Таким образом, полученные в работе результаты позволяют предположить у больных феномен неосознанного прогнозирования схемы стимуляции, возможно, основанного на восприятии слабых сигналов, подпороговых для здоровых испытуемых. Это предположение согласуется с представлением о специфических нарушениях

внимания при шизофрении, при которых не происходит селекций контекстуально-значимой информации, и все внешние раздражители воспринимаются как одинаково значимые [27]. В частности, больные могли неосознанно прогнозировать порядок чередования тестов 1 и 2 вследствие нарушений в случайной последовательности смены двух схем зрительной стимуляции, которые были сделаны для выравнивания числа их предъявлений в каждом блоке.

При рассмотрении характеристик потенциалов в группе больных в тесте 2 следует отметить формирование зоны позитивности в лобно-центральной области и распространение зоны негативности на теменно-затылочную область правого полушария.

Распространение негативности на правое полушарие в группе больных, по-видимому, было связано с реакцией на ситуацию неопределенности, как и у здоровых испытуемых. Однако в группе нормы усиление негативности наблюдалось в центральной области правого полушария, а в группе больных – в теменно-затылочной. Такая локализация, возможно, определяется снижением роли прецентральных областей коры при шизофрении.

Отдельный интерес представляют медленные позитивные потенциалы с максимумом в правом лобном отведении, наблюдавшиеся у больных шизофренией в тесте 2 еще за 400–600 мс до целевого стимула. Нейрофизиологическая природа медленных позитивных потенциалов до настоящего времени не ясна. Клинические исследования с использованием функциональной томографии показали ведущую роль правой фронтальной области в процессах активного торможения [28]. Ведущая роль правого полушария в процессах пространственного внимания, а также в установке взора в процессе фиксации у правой руки показана в клинических исследованиях [29, 30]. Эти данные позволяют предположить, что пресаккадический позитивный потенциал у больных шизофренией может отражать компенсаторные тормозные механизмы, необходимые для поддержания процесса фиксации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что характеристики зрительно-управляемых саккад у больных шизофренией, в целом, соответствовали нормативным данным. Основное отличие от группы нормы заключалось в достоверном увеличении числа опережающих саккад у больных, по-видимому, обусловленном ослаблением процессов зрительной фиксации. Анализ амплитуды и топографии пресаккадических потенциалов показал, что характерной особенностью ранней фазы негативности

у больных шизофренией было существенное снижение ее амплитуды в области вертекса, а особенности поздней фазы – выраженный негативный потенциал в затылочной области. В тесте 2 в группе больных наблюдался фокус позитивности в лобной области правого полушария. Предполагается, что особенности мозговой организации саккадической подготовки у больных шизофренией являются следствием дефицита фронтальных кортикальных полей.

Работа выполнена при поддержке гранта BIAL (проект № 82/02) и Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 02-04-49851 и № 03-04-48395).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Иванова М.П.* Корковые механизмы произвольных движений у человека. М.: Наука, 1991. 189 с.
2. *Киренская А.В., Мямлин В.В., Новотоцкий-Власов В.Ю. и др.* Исследование характеристик саккадических движений глаз и предшествующих им медленных негативных потенциалов у больных шизофренией // Росс. психиатрический журнал. 2003. № 6. С. 23.
3. *Славуцкая М. В., Шульговский В.В.* Медленные негативные потенциалы головного мозга человека в период фиксации и подготовки саккад на зрительные стимулы // Журн. высш. нерв. деятельности. 2002. Т. 52. № 5. С. 551.
4. *Славуцкая М.В., Шульговский В.В.* Позитивные потенциалы головного мозга человека на различных этапах подготовки зрительно-вызванной саккады // Журн. высш. нерв. деятельности 2003. Т. 53. № 3. С. 341.
5. *Evdokimidis I., Mergner T., Lucking E.N.* Dependence of presaccadic cortical potentials on the type of saccadic eye movement // EEG and Clin. Neurophysiol. 1992. V. 83. P.179.
6. *Shibasaki H., Barrett G., Halliday E., Halliday A.* Components of the movement-related cortical potential and their scalp topography // EEG and Clin. Neurophysiol. 1980. V. 49. № 3. P. 213.
7. *Broerse A., Crawford T.J., den Boer J.A.* Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview // Neuropsychologia, 2001. V. 39. P. 742.
8. *Everling S., Fischer B.* The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. // Neuropsychologia. 1998. V. 36. N 9. P. 885.
9. *Holzman P.S.* On the trail of the genetics and pathophysiology of schizophrenia. // Psychiatry. 1996. V. 59. № 2. P. 117.
10. *Klein C., Heinks T., Andersen B., Berg P.* Impaired modulation of the saccadic contingent negative variation preceding antisaccades in schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2000. V. 47. № 11. P. 978.
11. *Clementz B.A., McDowell J.E., Zisook S.* Saccadic system functioning among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. // J. Abnormal Psychology. 1994. V. 103. P. 277.

12. *Andreasen N.C., O'Leary D., Cizadlo T. et al.* Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996. V. 93. № 9. P. 985.
13. *Kasai K., Iwanami A., Yamasue H. et al.* Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia // *Neuroscience Research.* 2002. V. 43. P. 93.
14. *Kovelman J.A., Scheibel A.B.* Biological substrates of schizophrenia // *Acta Neurol. Scand.* 1986. V. 71. № 1. P.1
15. *Ruchkin D.S., Sutton S., Mahaffey D., Glaser J.* Terminal CNV in the absence of motor response // *EEG and Clin. Neurophysiol.* 1986. V. 63. P. 445.
16. *Malaspina D., Storer D., Furman V. et al.* SPECT study of visual fixation in schizophrenia and comparison subjects // *Biol.Psychiatry.* 1999. V. 46. P.89.
17. *Barrett G., Shibasaki H., Neshige R.* Cortical potentials preceding voluntary movement: evidence for three periods of preparations in man // *EEG and Clin. Neurophysiol.* 1986. V. 63. № 4. P. 327.
18. *Goldberg M.E., Segraves M.A.* The visual and frontal cortex // *Neurobiology of saccadic eye movements. Reviews of oculomotor research.* 1989. V. 2. P. 283.
19. *McDowell J., Clementz B.* Behavioral and brain imaging studies of saccadic performance in schizophrenia // *Biol. Psychol.,* 2001. V. 57. P. 5.
20. *Colby C.L., Duchamel J.R., Goldberg M.E.* Multiple parietal representation of space // *Brain Theory – Biological Basis and Computational Principles / Eds. Aerlen A. & Bradenberg M.* Amsterdam: Elsevier Sci. B.V. 1996. P. 37.
21. *Rushworth M., Nixon P.D., Renowden S. et al.* The left parietal cortex and motor attention // *Neuropsychologia.* 1997. V 35. № 9. P. 1261.
22. *Tucker D.M.* Hemisphere specialization: A mechanism for unifying anterior and posterior brain regions // *Duality and Unity of the Brain / Ed. Otton D.* London: Mc-Millan, 1987. P.180.
23. *Fischer B., Breitmeyer B.* Mechanism of visual attention revealed by saccadic eye movement // *Neuropsychology.* 1987. V. 25. P. 73.
24. *Rohrer W.H., Sparks D.L.* Express saccades: the effects of spatial and temporal uncertainty // *Vision Res.* 1993. V. 33. № 17. P. 2447.
25. *Spantekow A., Krappmann P., Everling S., Flohr H.* Event-related potentials and saccadic reaction times: effects of fixation point offset or change // *Exp Brain Res.* 1999. V. 127. № 3. P. 291.
26. *Munoz D.P., Dorris M.C., Pare M., Everling S.* On your mark, get set: brainstem circuitry underlying saccadic initiation. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2000. V. 78. P. 934.
27. *Gray J., Hemsley D., Feldon J. et al.* Neuropsychology of schizophrenia. // *Behav. and Brain Sci.* 1991. V. 14. № 1. P. 2.
28. *Konishi S., Nakajima K., Uchida I. et al.* No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging // *Eur.J.Neurosci.* 1998. V.10, P. 1209.
29. *Meador K.J., Loring D.W., Lee G.P. et al.* Hemisphere asymmetry for eye gaze mechanisms // *Brain.* 1989. V. 112. № 1. P. 103.
30. *Posner M.* Orienting of attention // *J. Exp. Psychol.* 1980. V. 32. P.3.