

Взаимосвязь саккадических движений глаз и когнитивных процессов пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона

© Авторы, 2017

© ООО «Издательство «Радиотехника», 2017

Н.А. Рябчикова – д.б.н., ст. науч. сотрудник, кафедра высшей нервной деятельности, биологический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова E-mail: nat@guestest.ru

Е.В. Дамянович – к.м.н., ст. науч. сотрудник, лаборатория нейрокибернетики, Научный центр неврологии (Москва)
E-mail: damjanov@iitp.ru

Л.А. Чигалейчик – к.м.н., ст. науч. сотрудник, лаборатория нейрокибернетики, Научный центр неврологии (Москва)
E-mail: shkolapd@rambler.ru

Б.Х. Базиян – д.б.н., зав. лабораторией нейрокибернетики, Научный центр неврологии (Москва)
E-mail: baz123@yandex.ru

Проведено сравнительное исследование саккадических движений глаз при прогностической деятельности пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона и здоровых испытуемых соответствующего возраста. Показано, что когнитивные процессы (внимание, память, мышление) сопровождаются саккадическими движениями глаз, а также часто осложняются без этих движений. Функциональное и анатомическое перекрытие структур головного мозга (области лобной и теменной коры, базальные ганглии) обеспечивает, с одной стороны, процесс планирования, программирования и принятия решений, с другой — контроль генерации саккад.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, когнитивные функции, саккадические движения глаз, прогноз.

Parkinson's disease (PD) is a slowly grow progressively neurodegenerative disease of the nervous system. It manifests tremor, hypokinesias, muscular rigidity, postural instability. In most cases, patients with PD have violations of cognitive functions. The process of prognosis the appearance of the events is one of the cognitive brain functions underlying of the human intellectual activity. Numerous studies have shown that cognitive processes (attention, memory, thinking) accompanied by saccadic eye movements. Moreover, the cognitive processes are often complicated without those movements. Functional and anatomical overlapping of brain structures (frontal and parietal cortex areas, basal ganglia) provides, on the one hand, the process of planning, programming and decision-making, on the other — the control of saccades generation. Keywords: Parkinson's disease, cognitive functions, saccadic eye movements, the prognosis.

Болезнь Паркинсона (БП) – медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание нервной системы, проявляющееся тремором, замедленностью и обеднением рисунка движений (гипокинезией), пластическим нарушением тонуса (ригидностью) мышц, постуральной неустойчивостью. В большинстве случаев пациенты с БП имеют нарушения когнитивных функций. По некоторым данным, изменения в когнитивной и эмоционально-поведенческой сфере при болезни Паркинсона обычно развиваются ранее двигательных симптомов данного заболевания. Наблюдения в динамике свидетельствуют, что через 10 лет от установления диагноза, когнитивные расстройства достигают стадии деменции у 80–90% пациентов, поэтому деменция – закономерный клинический этап болезни Паркинсона [4, 5].

В генезе когнитивных нарушений исключительную роль играет дисфункция лобных долей ввиду нарушения связи между базальными ганглиями и этими отделами головного мозга.

Когнитивные расстройства при БП характеризуются замедлением темпа когнитивных процессов (брадифрения), повышенной утомляемостью при умственных нагрузках, снижением концентрации внимания, снижением психической активности, мотивации и инициативы, нарушением лобных функций (планирование, контроль, произвольное внимание), нарушением памяти в виде недостаточности воспроизведения при относительно сохранном запоминании новой информации [6].

В многочисленных исследованиях показано, что когнитивные процессы (внимание, память, мышление) сопровождаются саккадическими движениями глаз (быстрыми, скачкообразными движениями глаз, с помощью которых происходит фиксация зрительного стимула на фовеа) и, наоборот, когнитивные процессы зачастую затруднены без осуществления саккадических движений глаз [1, 2]. Функциональное и анатомическое перекрытие мозговых путей и структур, таких, как лобные, теменные области коры, базальные ганглии, обеспечивает планирование, программирование и принятие решений, с одной стороны и управление генерацией саккад, с другой. Поскольку управление и контроль движениями глаз осуществляются многими уровнями мозга, саккадическая деятельность может использоваться как отражение динамических процессов в мозге при изучении различных форм когнитивной деятельности, в том числе прогнозирования человеком событий [7].

Ц е л ь р а б о т ы – сравнительное исследование саккадических движений глаз при прогностической деятельности пациентов с ранними стадиями БП и здоровых испытуемых соответствующего возраста.

Методика исследования

В исследовании приняли участие 31 испытуемый: 14 здоровых испытуемых в возрасте от 43 до 67 лет (8 мужчин и 6 женщин) и 17 больных с БП I–II стадий в возрасте от 45 до 68 лет (9 мужчин и 8 женщин). Средний возраст больных составил 57 лет, в контрольной группе – 56 лет. Все пациенты с БП предварительно прошли комплексное клинико-диагностическое обследование на базе Научного центра неврологии. Диагноз верифицировался согласно общепринятым критериям. Пациенты с нетипичным течением заболевания или вызывающим сомнение диагнозом в протокол исследования не включались. В данном исследовании совместно использовались три методических приема: электрофизиологический (регистрация саккадических движений глаз), психофизический (угадывание последовательности карт) и анализ клинического материала.

Клинический метод включал в себя подробный анализ истории болезни пациентов, дополнительный сбор анамнеза заболевания, анализ жалоб на момент исследования, тестирование по шкалам MMSE (Mini-Mental State Examination), UPDRS (Fahn S., Elton R.L., 1987), Хен-Яра (Hoehn M.M., Yahr M.D., 1967).

В обеих группах проводилась непрерывная регистрация саккадических движений глаз методом электроокулографии в различных состояниях: от спокойного бодрствования с открытыми глазами до выполнения когнитивных заданий нарастающей сложности с использованием компьютерного варианта психологической методики «Прогнозис-2», позволяющей оценить эффективность прогнозирования, внимания, памяти у взрослых испытуемых [7] Программа предлагала три набора карт в трех тестах. Наборы содержали карты красной и черной масти, расположенные в

определенной (неизвестной испытуемому) постоянной последовательности. Первый тест («Установочный») содержал последовательность из двух карт (красная-черная или черная-красная), повторенную 10 раз, то есть включал 20 карт. Второй тест («Последовательность 1») содержал блок из трех карт (в программу заложено несколько вариантов чередования красных и черных карт, один из которых случайным образом компьютер предлагал конкретному испытуемому), повторенных также 10 раз, т.е. включал 30 карт. Третий тест, наиболее сложный, «Последовательность 2» содержал блок из пяти карт (в программу заложено несколько вариантов чередования красных и черных карт, один из которых случайным образом компьютер предлагал конкретному испытуемому), повторенный 12 раз, то есть включал 60 карт.

В процессе тестирования, согласно инструкции, испытуемому предлагалось выбрать карту путем нажатия на клавиши, соответствующие черной или красной карте. Звуковой сигнал свидетельствовал о правильности или неправильности выбора, а на экране появлялось слово «верно» или «неверно». В случае неправильного выбора помимо соответствующего звукового и зрительного сигналов на экране компьютера демонстрировалась правильная карта. Перед выполнением задания испытуемый получал подробную инструкцию. Задача заключалась в том, чтобы, предсказывая каждую последующую карту, испытуемый определил порядок, в котором эти карты связаны между собой. Порядок считался выявленным, если испытуемый безошибочно предсказывал каждую следующую карту в трех блоках подряд. После предъявления всех трех наборов карт испытуемого просили по памяти воспроизвести последовательность карт в каждом из них. После окончания исследования на мониторе компьютера визуально подсчитывалось общее число саккад, производимых испытуемым в каждом тесте. Поскольку продолжительность тестов была разной, в каждом тесте для стандартизации анализировалось число саккад в 1 с. Статистическую обработку данных по саккадам проводили по методам Манна–Уитни и Краскел–Уоллиса. **2 Нейрокомпьютеры: разработка, применение, № 4, 2017 г.**

Результаты исследования

Подсчитывали число саккад/с для каждого испытуемому в фоне и при выполнении когнитивных тестов (установка, воспроизведение), затем – среднее число саккад/с в группе здоровых испытуемых и пациентов с БП. Следует отметить, что в группе здоровых испытуемых два человека не смогли решить «Последовательность 2», а в группе пациентов три человека вообще не решили ни один из тестов, а еще три не решили последовательность 2.

Результаты статистической обработки показаны в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Среднее число саккад /с в группе из 14 здоровых испытуемых в фоне и при выполнении когнитивных тестов

Запись ЭЭГ	Среднее	Медиана	Минимальный	Максимальный	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Фон	1,1	1,0	0,5	1,7	0,9	1,5
Установка	2,3	2,1	1,4	2,7	1,6	2,5
Последовательность 1	2,8	2,7	1,3	3,8	2,0	3,1
Последовательность 2	3,1	2,9	1,6	3,8	2,4	3,5
Восприятие 1	2,6	2,4	1,1	3,3	2,2	3,2
Восприятие 2	2,8	2,6	1,5	4,2	2,2	3,3
Восприятие 3	2,9	2,7	1,6	3,8	2,3	3,4

Примечание: здесь и далее – запись ЭЭГ- отрезки электроэнцефалограммы.

Таблица 2. Среднее число саккад /с в группе из 13 пациентов с БП I–II стадии в фоне и при выполнении когнитивных тестов

Запись ЭЭГ	Среднее	Медиана	Минимальный	Максимальный	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Фон	0,8	0,8	0,41	1,23	0,53	1
Установка	1,3	1,4	0,7	1,7	0,9	1,6
Последовательность 1	1,1	1,0	0,5	2,2	0,6	1,3
Последовательность 2	0,9	0,8	0,5	1,3	0,8	1,1
Восприятие 1	1,0	1,1	0,6	1,4	0,9	1,2
Восприятие 2	0,9	1,0	0,3	1,4	0,8	1,1
Восприятие 3	0,9	0,8	0,5	1,5	0,7	1,1

Было проведено сравнение между группами по различным статистическим методам. У здоровых испытуемых среднее число саккад/с достоверно увеличивалось при прогнозировании и воспроизведении по сравнению со спокойным бодрствованием с открытыми глазами (табл. 3). Увеличивалось также число выполняемых здоровыми испытуемыми саккад/с при усложнении задания (табл. 1), однако эти различия, вычисленные по критерию Краскела–Уоллиса, не были статистически достоверными как при выполнении заданий ($p = 0,1078$, $p > 0,05$), так и при воспроизведении ($p = 0,768$, $p > 0,05$).

Число саккад в единицу времени в фоне в группе пациентов не отличалось от значений данного показателя у здоровых испытуемых (табл. 5). Число саккад/с при выполнении задач прогнозирования и воспроизведения пациентами по сравнению с фоном не изменялось статистически значимо (табл. 5). При выполнении когнитивных заданий среднее число саккад/с у пациентов увеличивалось, но в меньшей степени, чем в предыдущей группе и по мере усложнения заданий по прогнозированию слегка уменьшалось (табл. 2). Число саккад/с при усложнении задания у пациентов также недостоверно отличались от задания к заданию. Различия по критерию Краскела–Уоллиса были недостоверными как при выполнении прогнозирования – $p = 0,2019$, $p > 0,05$, так и при выполнении воспроизведения – $p = 0,63$, $p > 0,05$.

Таблица 3. Сравнение среднего количества саккад/с в группе здоровых испытуемых в фоне и при выполнении когнитивных тестов (Манн-Уитни)

Сравниваемые пары записей ЭЭГ	Значение p	Уровень p	Достоверность различий (Да/Нет)
Фон – Установка	0,000	$<0,05$	Да
Фон – Последовательность 1	0,001	$<0,05$	Да
Фон – Последовательность 2	0,000	$<0,05$	Да
Фон – Восприятие 1	0,001	$<0,05$	Да
Фон – Восприятие 2	0,001	$<0,05$	Да
Фон – Восприятие 3	0,000	$<0,05$	Да

Таблица 5. Сравнение среднего числа саккад/с в группе пациентов с БП I–II стадий в фоне и при выполнении когнитивных тестов (критерий Манна–Уитни)

Сравниваемые пары записей ЭЭГ	Значение p	Уровень p	Достоверность различий (Да/Нет)
Фон – Установка	0,016	$>0,05$	Нет
Фон – Последовательность 1	0,176	$>0,05$	Нет
Фон – Последовательность 2	0,305	$>0,05$	Нет
Фон – Воспроизведение 1	0,086	$>0,05$	Нет
Фон – Воспроизведение 2	0,181	$>0,05$	Нет
Фон – Воспроизведение 3	0,279	$>0,05$	Нет

Таблица 4. Сравнение среднего числа саккад/с в группах здоровых испытуемых и пациентов с БП I–II стадий в фоне и при выполнении когнитивных тестов (критерий Манна–Уитни)

Запись ЭЭГ	Значение p	Уровень p	Достоверность различий (Да/Нет)
Фон	0,199	$>0,05$	Нет
Установка	0,001	$<0,05$	Да

Последовательность 1	0,000	<0,05	Да
Последовательность 2	0,000	<0,05	Да
Воспроизведение 1	0,000	<0,05	Да
Воспроизведение 2	0,000	<0,05	Да
Воспроизведение 3	0,000	<0,05	Да

Результаты при выполнении заданий здоровыми испытуемыми достоверно отличались (критерий Шапиро–Уилка) от таковых у пациентов (прогнозирование – $p = 0,01$, воспроизведение $p = 0,00$).

● Полученные результаты приводят нас к двум главным выводам:

- 1) связь между возникновением когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона и изменением числа саккад по сравнению с здоровыми испытуемыми указывает на важную роль саккад в когнитивных процессах, связанных с прогнозированием;
- 2) применяемая авторами методика прогнозирования является достаточно тонким инструментом для выявления в качестве дополнительного диагностического средства предклинической стадии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона.

Литература

1. Bazyian B.Kh., Chigaleichik L.A., Dmitriev I.E. Possible mechanisms of disorders of saccadic eye movements in patients with Parkinson's disease // Bull. Exp. Biol. Med. V. 125. № 3. P. 254–259.
2. Bazyian B.Kh., Chigaleichik L.A., Teslenko E.L., Damjanovich E.V., Shvetsov A.Yu., Ivanova E.A., Ivanova-Smolenskaya I.A., Illariushkin S.N. Disorders of arbitrary hand-eye movements of patients with early stages of Parkinson's disease // Neurology and Neurosurgery in Belarus. 2011. V. 10. № 2. P. 65–81.
3. Moskalenko Y.E., Ryabchikova N.A., Halvorson W., Vardy T.C. Changes of Circulatory – Metabolic Indices and Skull Biomechanics with Brain Activity During Aging // Journal of Integrative Neuroscience. Transdisciplinary Journal, Imperial College Press. 2011. V. 10. № 2. P. 131–160.
4. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study // Arch. Neurol. 2003. V. 60. P. 387–392.

4 Нейрокомпьютеры: разработка, применение, № 4, 2017 г.

5. Brown R.G., Marsden C.D. How common is dementia in Parkinson's disease? Lancet, 1984. V.2. P. 1262–1265.
6. Cummings J.L. Intellectual impairments in Parkinson's disease: clinical, pathological and biochemical correlates // J. Ger. Psych. Neurol. 1988. № 1. P. 24–36.
7. Ryabchikova N.A. Bazyian B.Kh., Polyansky V.B., Pletnev O.A. the Role of saccadic eye movements in cognitive processes // Bull. Exp. Biol. and Honey. M.: 2009. V. 147. № 1. P. 11–14. Поступила 3 мая 2017 г.

Saccadic eyes movements in patients with Parkinson's disease untreated

© Authors, 2017

© Radiotekhnika, 2017

N.A. Ryabchikova – Dr.Sc. (Biol.), Senior Research Scientist, Department of the Higher Nervous Activity, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University

E-mail: nat@guesstest.ru

E.V. Damjanovich – Ph.D. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Neurocybernetic, Scientific center of neurology (Moscow)

E-mail: damjanov@iitp.ru

L.A. Chigaleychik – Ph.D. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Neurocybernetic, Scientific center of neurology (Moscow)

E-mail: shkolapd@rambler.ru

B.Kh. Bazyian – Sc.D. (Biol.), Head of the Laboratory Neurocybernetic, Scientific center of neurology (Moscow)

Parkinson's disease (PD) is a slowly growing progressively neurodegenerative disease of the nervous system. It manifests tremor, slowing, hyperkinesia, muscular stiffness, postural instability. In most cases, patients with PD have violations of cognitive functions, which are closely linked with saccadic eye movements. Numerous studies have shown that cognitive processes (attention, memory, thinking) accompanied by saccadic eye movements (rapid, abrupt eye movements, by means of which the fixation of the visual stimulus on the fovea). Moreover, the cognitive processes are often complicated without those movements. Functional and anatomical overlapping of brain structures (frontal and parietal cortex areas, basal ganglia) provides, on the one hand, the process of planning, programming and decision-making, on the other – the control of saccades generation [5]. The process of predicting the appearance of the events is one of the cognitive brain functions underlying of the human intellectual activity. Early, we assumed the saccades are needed to "glue" the "cognitive fragments" into a single idea, leading to a decision-making, to receive, process and store information in the memory during the interval between saccades [4]. Parallel impairment of motor and cognitive functions in Parkinson's disease is found to be changed. The oculomotor system is highly sensitive to functional brain changes and therefore the saccadic movement's violation can be observed in the early Parkinson's disease stages. In view of above, the aim of the present study is to investigate the possible parallel changes in the cognitive and oculomotor systems in the early stages of Parkinson's disease [1,2].

REFERENCES

1. Bazyian B.Kh., Chigaleichik L.A., Dmitriev I.E. Possible mechanisms of disorders of saccadic eye movements in patients with Parkinson's disease // Bull. Exp. Biol. Med. V. 125. № 3. P. 254–259.
 2. Bazyian B.Kh., Chigaleichik L.A., Teslenko E.L., Damjanovich E.V., Shvetsov A.Yu., Ivanova E.A., Ivanova-Smolenskaya I.A., Illariushkin S.N. Disorders of arbitrary hand-eye movements of patients with early stages of Parkinson's disease // Neurology and Neurosurgery in Belarus. 2011. V. 10. № 2. P. 65–81.
 3. Moskalenko Y.E., Ryabchikova N.A., Halvorson W., Vardy T.C. Changes of Circulatory – Metabolic Indices and Skull Biomechanics with Brain Activity During Aging // Journal of Integrative Neuroscience. Transdisciplinary Journal, Imperial College Press. 2011. V. 10. № 2. P. 131–160.
 4. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study // Arch. Neurol. 2003. V. 60. P. 387–392.
 5. Brown R.G., Marsden C.D. How common is dementia in Parkinson's disease? Lancet, 1984. V.2. P. 1262–1265.
 6. Cummings J.L. Intellectual impairments in Parkinson's disease: clinical, pathological and biochemical correlates // J. Ger. Psych. Neurol. 1988. № 1. P. 24–36.
 7. Ryabchikova N.A. Bazyian B.Kh., Polyansky V.B., Pletnev O.A. the Role of saccadic eye movements in cognitive processes // Bull. Exp. Biol. and Honey. M.: 2009. V. 147. № 1. P. 11–14.
-