

**ВЛИЯНИЕ МОЗЖЕЧКОВОЙ ДИСФУНКЦИИ, ПРИОБРЕТЕННОЙ  
В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ, НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ  
САККАДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ**

© 2020 г. М. А. Шурупова<sup>1,2,3,\*</sup>, В. Н. Касаткин<sup>1,2</sup>, В. Н. Анисимов<sup>3</sup>, А. В. Латанов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Лечебно-реабилитационный научный центр “Русское Поле” Национального медицинского  
исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии  
им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Чехов, Россия

<sup>2</sup>Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

\*E-mail: shurupova.marina.msu@gmail.com

Поступила в редакцию 30.01.2020 г.

После доработки 23.03.2020 г.

Принята к публикации 04.05.2020 г.

Мозжечок играет ключевую роль в управлении саккадическими движениями глаз и фиксациями взора. При поражении мозжечка возникают различные нарушения глазодвигательного поведения и связанных с ним психофизиологических процессов. Такие нарушения существенно влияют на эффективность реабилитационных мероприятий с пациентами, перенесшими лечение по поводу опухоли мозжечка. Цель проведенного исследования состояла в выявлении и объективной оценке влияния мозжечковой дисфункции, приобретенной в результате лечения опухоли, на характеристики глазодвигательной системы у пациентов детского возраста для последующей разработки диагностических критериев качественной и количественной оценки реабилитационного процесса. В исследовании приняли участие 66 детей (9–17 лет) с приобретенной вследствие лечения опухоли дисфункцией мозжечка, а также 54 здоровых ребенка того же возраста. При выполнении трех глазодвигательных тестов у испытуемых регистрировали движения глаз методом видеоокулографии. Мы выявили нарушения удержания взора на зрительном объекте, существенное увеличение доли гиперметричных саккад, а также затруднения зрительного сканирования у пациентов. Такие дисфункции глазодвигательной системы неизбежно приводят к нарушениям ряда когнитивных процессов – зрительного восприятия, внимания, памяти, чтения. Кроме того, феномен гиперметричных саккад следует рассматривать как частный случай проявления атактического синдрома при мозжечковых нарушениях у пациентов. Выявленные глазодвигательные нарушения необходимо учитывать для эффективности реабилитационных мероприятий с такими пациентами.

*Ключевые слова:* мозжечок, саккады, видеоокулография, реабилитация, опухоль мозжечка, когнитивные функции

**DOI:** 10.31857/S0869813920070079

Саккадическая система является неотъемлемой частью единой зрительно-глазодвигательной системы, обеспечивающей процессы внимания и восприятия [1]. Саккады перемещают фовеа на область интереса в зрительном поле, инициируя распознавание зрительной информации во время процесса фиксации. Характеристики саккад и фиксаций являются информативными показателями активности

структур мозга, вовлеченных как в работу афферентно-эфферентных звеньев зрительных процессов, так и в обработку зрительной информации, тесно связанной с когнитивной деятельностью [2, 3]. Саккадическая система имеет сложную иерархическую организацию и включает в себя целый комплекс структур в различных отделах мозга, в том числе и в мозжечке [4].

Области окулomotorного мозжечка (дорзальные дольки червя мозжечка и ядра шатра) вовлечены в управление саккадическими движениями глаз, а области вестибулярного (каудальные дольки червя мозжечка, флоккулюс и парафлоккулюс) участвуют в фиксации взора, прослеживающих движениях и вестибулоокулярном рефлексе [5, 6]. При поражениях этих центров и/или их проекций возникает мозжечковая дисфункция, выражающаяся в нарушениях, прежде всего, амплитудных характеристик саккад, а также нарушениях стабильности удержания взора [7, 8]. В немногих исследованиях, выполненных на приматах, а также пациентах с поражениями мозжечка различного генеза было показано, что саккады становятся преимущественно гиперметричными (удлиненными по амплитуде), в результате чего взор “перелетает” целевой объект [7, 9]. При этом, зачастую, гиперметричные саккады сопровождаются дополнительными саккадами малых амплитуд (корректировочными). Нестабильность удержания взора при мозжечковых повреждениях проявляется в интрузивных микро- и макросаккадах, а также в различных видах нистагма [10].

Вместе с тем, показано, что пациенты, имеющие мозжечковые дисфункции, страдают от нарушений процессов зрительно-пространственного восприятия и внимания [11, 12]. Роль мозжечка не только в двигательном поведении, но и в когнитивной деятельности была зафиксирована введением в медицину описания мозжечкового когнитивно-аффективного синдрома (синдрома Шмаманна) как комплекса нарушений когнитивных и эмоциональных процессов [13]. Данный синдром характерен прежде всего для детей, перенесших лечение опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ), включающих в себя мозжечок и его проекции [12, 14].

Опухоли ЗЧЯ (медуллобластома, астроцитомы, эпендимомы и некоторые другие) являются наиболее распространенными опухолями в детском возрасте (50–55% всех опухолей), которые благодаря современным высокотехнологичным методам оказания медицинской помощи оказываются излечимыми [15]. Новые подходы в методах реабилитации таких пациентов и повышение качества их жизни оказываются крайне актуальными в современной нейроонкологии [16]. Поскольку параметры саккад и фиксаций отражают состояние глазодвигательной системы и соответственно зрительно опосредованных когнитивных процессов [3, 17], они могут быть использованы в целях диагностики мозжечковых дисфункций у пациентов, а также для оценки эффективности реабилитационных мероприятий [18]. Такие исследования редко встречаются в научной периодике [9, 10] и все они проведены на взрослых пациентах. Подобные работы с участием пациентов детского и подросткового возрастов, имеющих повреждения единого генеза, практически отсутствуют и, несомненно, вызывают высокий интерес в фундаментальном и практическом аспектах в детской нейроонкологии. Современный цифровой метод видеоокулографии (англ., *eye tracking*), широко используемый для регистрации движений глаз, является удобным неинвазивным средством для изучения глазодвигательной активности, что обеспечивает комфортные условия для обследования пациентов.

Цель проведенного исследования состояла в выявлении и объективной оценке влияния мозжечковой дисфункции, приобретенной в результате лечения опухоли, на характеристики глазодвигательной системы у пациентов детского возраста для последующей разработки диагностических критериев качественной и количественной оценки реабилитационного процесса.



Рис. 1. Установка для видеорегистрации движений глаз в ЛРНЦ “Русское Поле”.

Fig. 1. Eye tracking equipment for eye movement recording in Clinical Rehabilitation Research Center “Russkoe Pole”.

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 120 испытуемых в возрасте 9–17 лет, 66 из которых являлись пациентами с опухолями ЗЧЯ (средний возраст  $12.8 \pm 2.6$  лет, 41 мальчик, 25 девочек, разброс представлен среднеквадратическим отклонением), а 54 – условно здоровыми (нормотипичными) детьми (средний возраст  $13.0 \pm 2.4$  лет, 26 мальчиков, 28 девочек). Среди пациентов преобладали пациенты с медуллобластомой (40 детей), у 21 ребенка была диагностирована астроцитома и у 5 детей – эпендимомы. Пациенты находились в состоянии ремиссии после завершения лечения в период от 3 до 122 мес. (в среднем 47 мес.) и не получали никакой терапии, в том числе и химиотерапии. Исследование проводили на базе ЛРНЦ “Русское Поле” (г. Чехов, Московская обл.), где пациенты проходили реабилитацию после перенесенного лечения.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) № 8э/15-17 от 27.10.2017 г. Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Согласие на проведение комплексного исследования подписывали сами дети, если были старше 15 лет, если младше – их законные представители.

Движения глаз регистрировали монокулярно с использованием видеоокулографа Arrington 60 Hz (Arrington Research, Inc., США). Монитор для предъявления стимульного материала (Samsung с диагональю 23", разрешение  $1920 \times 1080$  пикселей) располагали в 60 см от глаз участников исследования, занимая при этом около  $45^\circ$  по горизонтали и  $26^\circ$  по вертикали их зрительного поля. Для управления ходом эксперимента и предъявления изображений на мониторе использовали программное обеспечение ViewPoint EyeTracker® 2.9.2.5, входящее в комплект поставки видеоокулографа. Калибровку проводили по стандартному 9-ти точечному алгоритму. Во время проведения исследования голову испытуемых нежестко фиксировали с помощью лобно-подбородной опоры для минимизации лишних движений (рис. 1). До проведения исследования испытуемых инструктировали устно, предъявляя стимулы и объясняя содержание глазодвигательного теста, а затем повторно непосред-

ственно в эксперименте перед началом предъявления стимулов в каждом тесте. Испытуемых инструктировали соблюдать покой и тишину, не двигаться и не разговаривать. Исследование проводили в кабинете нейрофизиологических исследований в тихой обстановке в течение 20 мин.

В экспериментах использовали три глазодвигательных теста, для проведения которых был разработан оригинальный стимульный материал, а также материал, заимствованный из литературы для данной нозологии и адаптированный для условий экспериментов [19, 20].

#### 1) Тест “Удержание взора”

Тест использовали для оценки стабильности процесса удержания взора на зрительном объекте. Участникам исследования на мониторе предъявляли зеленый круг (диаметр  $\sim 1^\circ$ ), который последовательно располагали на экране в четырех позициях – слева/справа на  $15^\circ$  от центра и сверху/внизу на  $8^\circ$  от центра в течение 20 с в каждой позиции, и инструктировали их удерживать на нем взор в течение всего периода его предъявления, а как только круг перемещался в другое положение, зрительно следовать за ним с последующим удержанием взора. Для обеспечения комфортных условий при выполнении теста участников не ограничивали в выполнении естественных морганий. Для оценки стабильности удержания взора на каждом круге полученные координаты положений взора аппроксимировали методом наименьших квадратов для определения наилучшего соответствия эллипсу с использованием функции `fit_ellipse` в программной среде Matlab 2013 [21].

Рассчитывали площади полученных эллипсов, отображающих разбросы координат положений взора для каждого из четырех положений круга у каждого испытуемого. Значения площадей рассчитывали в квадратных зрительных градусах (кв. град.). Исключали артефактные значения, полученные при некорректной детекции зрачка у некоторых испытуемых.

#### 2) Тест “Квадрат”

В данном тесте участники исследования совершали зрительно вызванные саккады по горизонтали и вертикали. На мониторе предъявляли изображение квадрата с длиной стороны  $10^\circ$ , в углах которого последовательно в направлении по часовой стрелке появлялся красный круг (диаметр  $\sim 1^\circ$ ). Участников инструктировали как можно быстрее перемещать взор с одной вершины квадрата на другую, как только там появлялся круг, для чего было необходимо совершать саккады. Круг позиционировали по углам квадрата в течение 500 мс в каждом углу. Всего испытуемым было необходимо совершить 24 саккады (по 6 в разных направлениях) амплитудой (А)  $10^\circ$ . По результатам выполнения теста определяли общее число совершенных саккад, долю относительно точных (А в диапазоне  $8.5^\circ$ – $11.5^\circ$ ), гипометричных (укороченных,  $A < 8.5^\circ$ ), гиперметричных (удлиненных,  $A > 11.5^\circ$ ) и корректирующих саккад (следующих только после дисметричных саккад,  $1.5^\circ < A < 5^\circ$ ).

#### 3) Тест “10 точек”

Тест предназначен для оценки функциональных глазодвигательных характеристик во время сканирования изображения участником при выполнении простого когнитивного задания по подсчету зрительных объектов. На мониторе предъявляли 10 черных кругов (диаметром  $\sim 1^\circ$ ), располагающихся по экрану псевдослучайным образом. Испытуемых инструктировали зрительно (про себя) подсчитать число точек и вслух назвать ответ. По результатам теста анализировали время выполнения задания, число фиксаций, их длительности, общую длину траектории сканирования и амплитуды саккад. За время выполнения задания принимали время ответа пациента о числе подсчитанных точек. Общую траекторию сканирования рассчитывали как суммарную амплитуду всех саккад. При анализе фиксаций исключали фиксации с длительностью менее 80 мс.

**Таблица 1.** Медианы и межквартильный размах (25-й процентиль и 75-й процентиль) величин площадей эллипсов, аппроксимирующих положения взгляда в тесте удержания взгляда на стимулах для пациентов и нормотипичных детей. Приведены результаты непараметрического дисперсионного факторного анализа

**Table 1.** Median and interquartile range (25th and 75th percentiles) of ellipse areas approximating gaze positions in gaze fixation test for patients and healthy children. Results for nonparametric analysis of variance are presented

Медианы, кв град. Median, sq deg.		<i>H</i>	<i>N</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
пациенты (patients)	норм. (healthy)	91.1	378	1	<0.001
2.2 [1.4; 6.0]	1.1 [0.7; 1.8]				

Для определения координат положений взгляда использовали программное обеспечение ViewPoint EyeTracker® 2.9.2.5 (Arrington Research, Inc.), для выделения событий (фиксаций и саккад) программное обеспечение DataAnalysis, входящее в состав программного пакета Arrington Research. Статистическую обработку площадей эллипсов, амплитуд саккад, длительностей фиксаций и их количества проводили с использованием программы Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc.). Для статистической оценки различий всех параметров в группах пациентов и нормотипичных детей использовали метод непараметрического дисперсионного факторного анализа (критерий Краскелла–Уоллиса), статистически значимыми принимали различия в распределениях определенных величин в двух и/или более выборках при вероятности (*p*) принятия нулевой гипотезы об отсутствии различий в распределениях величин в выборках менее 0.05.

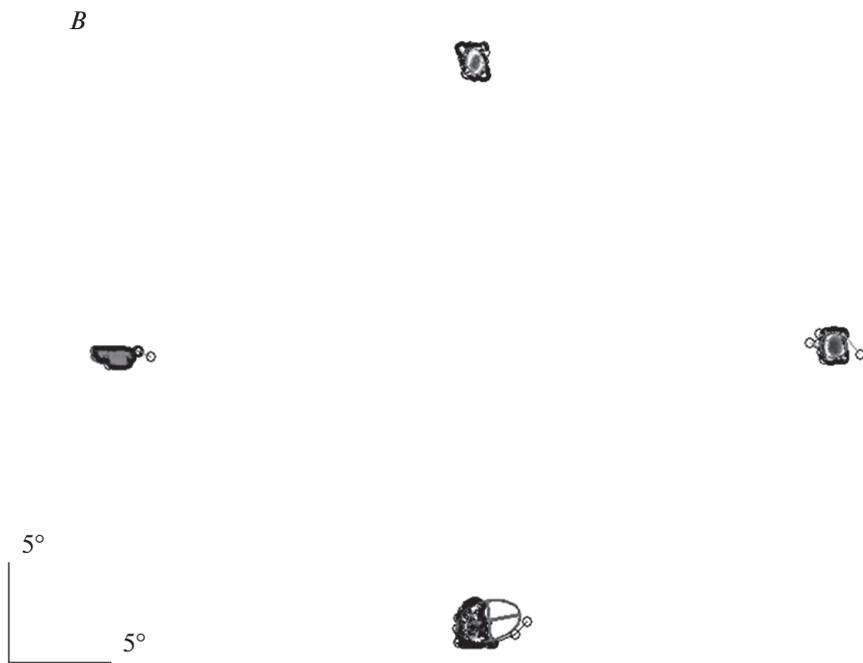
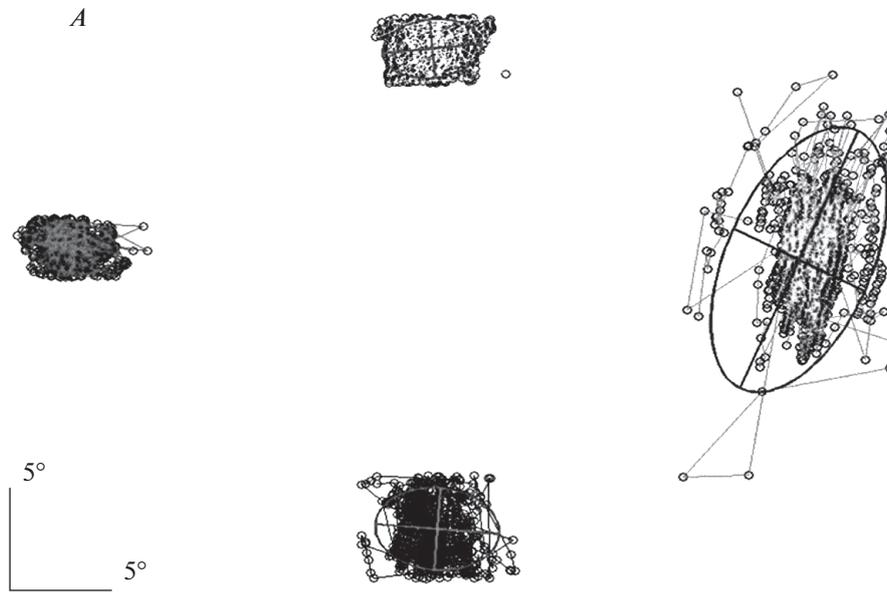
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

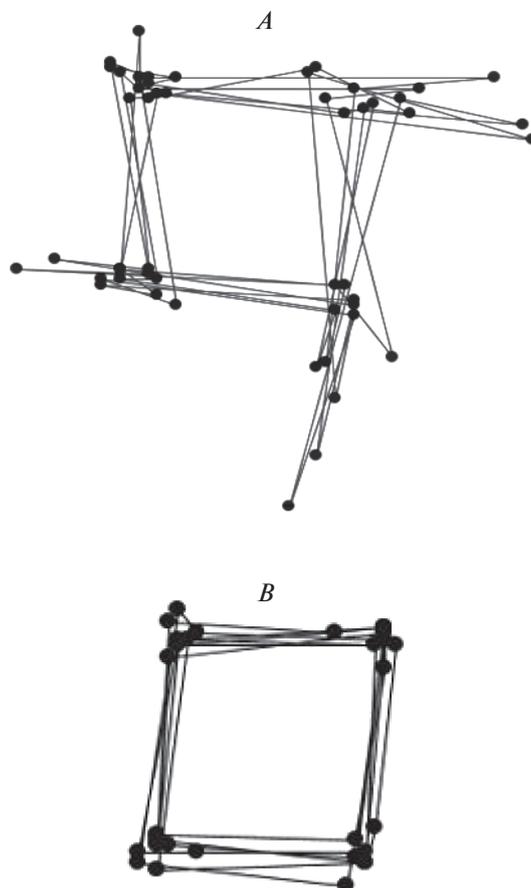
### *Характеристики выполнения теста на удержание взгляда*

На рис. 2 представлены примеры результатов выполнения теста на удержание взгляда у пациента с медуллобластомой червя мозжечка и IV желудочка (*A*) и нормотипичного ребенка того же возраста (*B*) при поочередной фиксации взгляда на каждом наименьшем квадрате [21]. Калибровка по осям – угловые градусы. У пациента наблюдаются нарушения фиксации взгляда: горизонтальный и вертикальный нистагм, произвольные контекстно-неуместные саккады, отражающие отвлечение зрительного внимания испытуемого от стимула, на нижнем – вертикальный нистагм и низкоамплитудные интрузивные саккады, произвольно нарушающие фиксацию взгляда.

**Рис. 2.** Примеры разброса положений взгляда при выполнении теста на удержание взгляда на стимулах у пациента с медуллобластомой червя мозжечка и IV желудочка (*A*) и нормотипичного ребенка (*B*) того же возраста. Разброс положений взгляда на стимулах аппроксимирован эллипсами, полученными методом наименьших квадратов [21]. Калибровка по осям – угловые градусы. У пациента наблюдаются нарушения фиксации взгляда: горизонтальный и вертикальный нистагм, произвольные высокоамплитудные саккады, произвольные интрузивные саккады.

**Fig. 2.** The patterns of dispersion area of gaze positions in gaze fixation test for patient with medulloblastoma of cerebellar vermis and IV ventriculi (*A*) and healthy child of the same age (*B*). The dispersion of gaze positions is outlined by the ellipses obtained by least square method [21]. Angular degrees are laid down along the X- and Y-axes. The patient has violations of the gaze fixation: horizontal and vertical nystagmus, voluntary saccades of large amplitude, involuntary intrusive saccades.





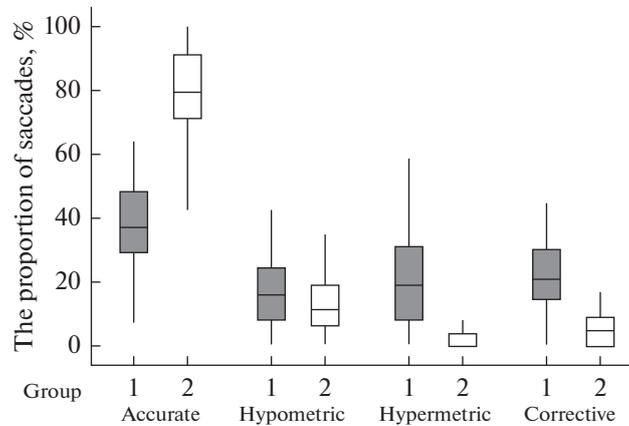
**Рис. 3.** Примеры траекторий саккад при выполнении задания на зрительно-вызванные саккады у пациента с медуллобластомой червя мозжечка и правой гемисферы (*A*) и нормотипичного ребенка (*B*) того же возраста. У пациента наблюдаются гиперметричные саккады.

**Fig. 3.** The patterns of visually guided saccades in patient with medulloblastoma of cerebellar vermis and right hemisphere (*A*) and healthy child of the same age (*B*). Hypermetric saccades are observed in patient.

При сравнении стабильности удержания взора у двух групп детей (пациентов с опухолями ЗЧЯ и нормотипичных детей) было показано, что величины площадей эллипсов при фиксации взора на стимуле статистически значимо выше у пациентов (табл. 1), что свидетельствует о нарушении процессов удержания взора у таких детей.

#### *Характеристики выполнения теста на зрительно-вызванные саккады*

На рис. 3 представлен пример выполнения задания на зрительно-вызванные саккады, совершаемые по контуру квадрата, у пациента с медуллобластомой червя мозжечка и правой гемисферы (*A*) и нормотипичного ребенка того же возраста (*B*). У пациента наблюдаются различные гиперметричные саккады в горизонтальном и вертикальном направлениях (преимущественно, вправо и вниз).



**Рис. 4.** Доли точных, гипометричных, гиперметричных и корректировочных саккад у пациентов с опухолью ЗЧЯ (1) и нормотипичных детей (2). Представлены медианы, минимаксные значения и межквартильный размах.

**Fig. 4.** The proportion of accurate, hypometric, hypermetric, and corrective saccades in patients with posterior fossa tumors (1) and healthy children (2). The medians, minmax values, and interquartile range are pointed.

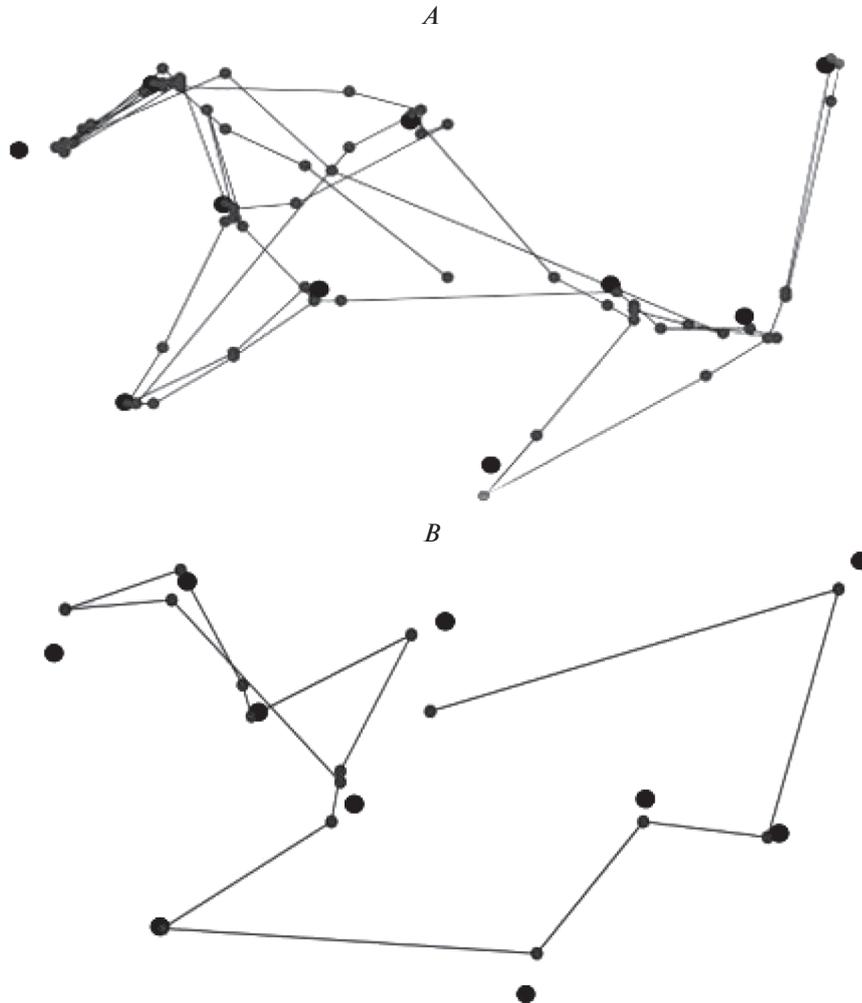
При сравнении долей каждого типа саккад двух групп детей (пациентов с опухолями ЗЧЯ и нормотипичных детей) было показано, что они достоверно отличаются друг от друга, кроме гипометричных саккад (рис. 4). Доля точных саккад выше у здоровых детей ( $H = 41.2$ ,  $df = 1$ ,  $N = 84$ ,  $p < 0.001$ ), а у пациентов выше доля гиперметричных ( $H = 45.2$ ,  $df = 1$ ,  $N = 84$ ,  $p < 0.001$ ) и корректировочных саккад ( $H = 41.2$ ,  $df = 1$ ,  $N = 84$ ,  $p < 0.001$ ). При этом доли гипометричных саккад не различаются ( $H = 1.73$ ,  $df = 1$ ,  $N = 84$ ,  $p = 0.19$ ). Следовательно, гипометричные саккады характерны как в норме, так и в патологии.

#### *Характеристики выполнения теста по подсчету зрительных объектов*

На рис. 5 представлены примеры треков взора при выполнении теста по подсчету зрительных объектов у пациента с медуллобластомой червя мозжечка и правой гемисферы (A) и нормотипичного ребенка того же возраста (B). У пациента наблюдается большое число фиксаций и длинная траектория сканирования, отражающие возврат взора к уже посчитанным объектам. При сравнении характеристик выполнения задания у двух групп детей (пациентов с опухолями ЗЧЯ и нормотипичных детей) методом непараметрического дисперсионного анализа Краскелла-Уоллиса было показано, что достоверно различаются друг от друга время выполнения задания, число фиксаций и длина траектории сканирования, при этом средние длительности фиксаций и средние амплитуды саккад не различаются (табл. 2).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании мы продемонстрировали нарушения базовых характеристик функционирования глазодвигательной системы, возникающих при дисфункции мозжечка, приобретенной вследствие развития опухолевого процесса и его лечения. У пациентов с опухолями мозжечка наблюдается нестабильная фиксация взора, с одной стороны, из-за присутствия физиологических нарушений — нистагма, интрузивных саккад, которые являются произвольными глазодвигатель-



**Рис. 5.** Примеры треков взора при выполнении теста по подсчету зрительных объектов у пациента с медуллобластомой червя мозжечка и четвёртого желудочка (*A*) и нормотипичного ребенка (*B*) того же возраста. У пациента наблюдаются возвратные саккады и повторные фиксации на объектах.

**Fig. 5.** The patterns of scan path in counting visual objects task in patient with medulloblastoma of cerebellar vermis and IV ventriculi (*A*) and healthy child of the same age (*B*). Regressive saccades and repetitive fixations are observed in patient.

ными актами и описаны при других мозжечковых патологиях [10, 22]. Их происхождение связывают с повреждением работы вестибулярного мозжечка (флоккулюс и парафлоккулюс), который имеет проекции к стволловому генератору саккад [5, 8]. С другой стороны, у ряда пациентов присутствуют нарушения концентрации зрительного внимания в течение заданных 20 с, которые выражаются в произвольных высокоамплитудных саккадах, направленных от объекта (рис. 2А, правый объект). Нарушения концентрации зрительного внимания также характерны при мозжечковом когнитивно-аффективном синдроме [13].

**Таблица 2.** Медианы и межквартильный размах (25-й процентиль и 75-й процентиль) характеристик выполнения задания на подсчет объектов у пациентов и нормотипичных детей. Приведены результаты для непараметрического факторного анализа

**Table 2.** Median and interquartile range (25th and 75th percentiles) of performance characteristics of the visual search task for patients and healthy children. Results for nonparametric analysis of variance are presented.

Параметр (Parameter)	Медианы (Median)		<i>H</i>	<i>df</i>	<i>N</i>	<i>p</i>
	пациенты (patients)	нормотипичные дети (healthy children)				
Время выполнения задания (с) (time of performance)	6.7 [4.9; 8.9]	4.9 [4.3; 5.5]	25.1	1	110	<0.001
Число фиксаций (number of fixations)	18 [14, 25]	15 [13, 16]	15.0	1	108	<0.001
Общая траектория сканирования (°) (scanpath)	155.6 [115.6; 236.3]	119.6 [96.8; 135.2]	19.4	1	103	<0.001
Средняя длительность фиксаций (мс) (mean fixation duration)	272 [229.6; 307.9]	272 [234.4; 317.8]	0.01	1	103	0.93
Средняя амплитуда саккад (°) (mean saccadic amplitude)	7.9 [6.7; 8.9]	7.7 [7.2; 9.2]	0.47	1	103	0.49

Продемонстрированные нарушения амплитудных характеристик саккад, прежде всего наличие гиперметричных саккад (рис. 3А), вызывающих “перелет” взора относительно стимула, являются характерными при различных мозжечковых дисфункциях [5, 7, 8]. Возникновение “неточной” моторной команды, реализуемой глазодвигательными мышцами и приводящей к появлению удлиненной саккады, происходит при рассинхронизации работы ядер шатра, передающих “заглушающий” сигнал на тормозные пачечные нейроны в парамедианной ретикулярной формации моста [23]. Такая рассинхронизация появляется в результате повреждения самих ядер шатра или областей дорзального червя, которые имеют к ним проекции. В нашем исследовании у пациентов гиперметричные саккады часто (но не всегда) корректируются, в результате чего корректирующих саккад у них в несколько раз больше, чем в норме (рис. 4). При этом число других дисметричных саккад – гипометричных – не различается в норме и патологии (рис. 4). Наличие гипометричных саккад в норме можно связать с детским возрастом испытуемых, поскольку в младшем школьном возрасте в норме они присутствуют в значительном количестве, а затем к концу подросткового возраста их количество существенно снижается [24]. Значимое различие в количестве корректировочных саккад у пациентов и нормотипичных детей также указывает на то, что гипометричные саккады реже корректируются по сравнению с гиперметричными. Это позволяет рассматривать гипометричные саккады вариантом нормы, так как моторная ошибка оказывается не такой критичной, чтобы ее корректировать. Стоит отметить, что гипометричные саккады также могут быть маркером патологии (например, при паркинсонизме), если речь идет о дефиците функционирования базальных ганглиев, однако в таком случае их доля будет превалировать [25].

В результате анализа характеристик выполнения теста по подсчету объектов, в котором совершались не зрительно-вызванные, а произвольные саккады, показано ухудшение так называемых “когнитивных” параметров – времени выполнения задания, числа фиксаций и длины траектории сканирования, в то время как “физиологические” параметры – средние амплитуды саккад и средние длительности

фиксаций значимо не различаются друг от друга (табл. 2). “Когнитивные” параметры характеризуют зрительно-пространственную организацию зрительного сканирования испытуемых при выполнении теста на подсчет объектов. Выявленные у пациентов повышенные значения глазодвигательных характеристик отражают наличие возвратных глазодвигательных паттернов, когда взор испытуемого возвращается к уже посчитанным объектам, что свидетельствует о затруднениях в процессах восприятия, интеграции и зрительно-пространственной памяти [20]. Подобные глазодвигательные паттерны могут указывать на недостаточность пространственного “амбьентного” зрения, при котором затруднено быстрое сканирование зрительной сцены с целью выделения объектов [3]. Данные нарушения, связанные с ориентацией в пространстве, вниманием и рабочей памятью, характерны для мозжечкового когнитивно-аффективного синдрома, анатомическим субстратом которого является поражение мозжечково-корковых проекций, приводящих к ухудшению когнитивных процессов [13]. При этом отсутствие значимых различий в “физиологических” параметрах (в т.ч. гиперметричности саккад) позволяет предположить, что, поскольку в тесте по подсчету объектов совершаются саккады произвольного характера, а не рефлекторного (зрительно-вызванные саккады), в их реализации в большей степени вовлекаются корковые лобные глазодвигательные поля, компенсируя таким образом моторную ошибку, производимую мозжечком. Данное предположение нуждается в дальнейших исследованиях.

Приведенные различия в параметрах фиксации и саккадических движений глаз как рефлекторных, так и произвольных в норме и патологии объясняются, прежде всего, наличием поврежденного анатомического субстрата (мозжечка и его проекций), полученного вследствие опухолевого процесса и хирургического вмешательства. Кроме того, во многих аналогичных исследованиях подавляющее число пациентов получало химиотерапию и лучевую терапию в ходе лечения, из-за чего они демонстрировали серьезные кратко- и долговременные токсические эффекты на все системы организма, в том числе и когнитивные функции [26, 27]. В нашем исследовании, по-видимому, мы наблюдаем проявление долговременных эффектов, поскольку пациенты не получали никакой формы терапии и на момент исследования находились в ремиссии. Необходимо отметить, что важными симптомами когнитивно-аффективного синдрома, развивающегося и продолжающегося в форме последствия перенесенного лечения, являются хроническая усталость, снижение мотивации к деятельности и другие аффективные проблемы эндогенного характера, которые, безусловно, влияют на восприятие инструкции и побуждение к выполнению задания, что, в свою очередь, может оказывать влияние на параметры саккадических движений глаз [28, 29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе исследованы нарушения основных характеристик саккадической системы, вызываемые дисфункцией мозжечка у детей, перенесших лечение по поводу опухолей ЗЧЯ. Выявленные глазодвигательные эффекты, состоящие в нестабильной фиксации взора, совершении неточных гиперметричных саккад и дезорганизации сканирования зрительной сцены, являются следствием дисфункций мозжечка и его проекций к другим структурам головного мозга при функционировании зрительно-глазодвигательной системы. Данные нарушения охарактеризованы количественными переменными и имеют нормативные значения, которые могут являться диагностическими критериями качественной и количественной оценки реабилитационного процесса.

Вместе с тем, по-видимому, описанные нарушения глазодвигательного поведения могут приводить к нарушениям психофизиологических и когнитивных

процессов у таких пациентов (восприятия, внимания, чтения и т.д.). Кроме того, описанное явление гиперметрии саккад можно рассматривать как глазодвигательное проявление атактического синдрома, характеризующегося нарушением удержания равновесия, походки, дисметрии крупной моторики и т.д. Представленную феноменологию зрительно-глазодвигательного поведения у пациентов, перенесших опухоль ЗЧЯ, необходимо учитывать в проводимых реабилитационных мероприятиях.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность директору ЛРНЦ “Русское Поле” А.Ф. Карелину за помощь в организации и поддержке проводимого исследования.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена за счет средств госбюджета.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rizzolatti G., Craighero L. Spatial attention: Mechanisms and theories. *Adv. Psychol. Sci.* 2: 171–198. 1998.
2. Rose S.A., Djukic A., Jankowski J.J., Feldman J.F., Fishman I., Valicenti-Mcdermott M. Rett syndrome: an eye-tracking study of attention and recognition memory. *Development. Med. Child Neurol.* 55(4): 364–371. 2013
3. Шурупова М.А., Анисимов В.Н., Терещенко Л.В., Латанов А.В. Влияние когнитивной задачи на параметры движений глаз при просмотре статических и динамических сцен. Сенсорные системы. 30(1): 53–62. 2016. [Shurupova M. A., Anisimov V.N., Tereshchenko L. V., Latanov A. V. Eye movement parameters are influenced by cognitive task in viewing of static and dynamic scenes. *Sensory Systems.* 30(1): 53–62. 2016. (In Russ)].
4. White B.J., Munoz D.P. The superior colliculus. *Oxford handbook of eye movements.* 1: 195–213. 2011.
5. Leigh R.J., Zee D.S. *The Neurology of Eye Movements.* 5th edition. New York. Oxford Univer. Press. 2015.
6. Шурупова М.А., Анисимов В.Н., Латанов А.В., Касаткин В.Н. Особенности нарушений движений глаз при поражениях мозжечка различной локализации. *Рос. медико-биол. вестник им. академика И.П. Павлова.* 24(3): 154–163. 2016. [Shurupova M.A., Anisimov V.N., Latanov A.V., Kasatkin V.N. Features of eye movement disorders in patients with cerebellar lesions of different localization. *I.P. Pavlov Russ. Med. Biol. Herald.* 24(3): 154–163. 2016. (In Russ)].
7. Quinet J., Goffart L. Cerebellar control of saccade dynamics: contribution of the fastigial oculomotor region. *J. Neurophysiol.* 113(9): 3323–3336. 2015.
8. Beh S.C., Frohman T.C., Frohman E.M., Bioussé V., Galetta S. Cerebellar control of eye movements. *J. Neuro-Ophthalmol.* 37(1): 87–98. 2017.
9. Golla H., Tziridis K., Haarmeier T., Catz N., Barash S., Thier P. Reduced saccadic resilience and impaired saccadic adaptation due to cerebellar disease. *Eur. J. Neurosci.* 27(1): 132–144. 2008.
10. Shaikh A.G., Marti S., Tarnutzer A.A., Palla A., Crawford T.O., Straumann D., Zee D.S. Gaze fixation deficits and their implication in ataxia–telangiectasia. *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiatry.* 80(8): 858–864. 2009.
11. Буклина С.Б., Яковлев С.Б., Бухарин Е.Ю., Хейреддин А.С., Боcharов А.В., Сазонов И.А., Окишев Д.Н. Клинико-нейропсихологический анализ вторичного лобного синдрома у больных с артериовенозными мальформациями, каверномами и гематомами мозжечка. *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* (4): 18–23. 2009. [Buklina S.B., Yakovlev S.B., Bukharin E. Yu., Heyreddin A.S., Bocharov A.V., Sazonov I.A., Okishev D.N. Clinical and neuropsychological analysis of secondary frontal syndrome in patients with arteriovenous malformations, cavernomas, and cerebellar hematomas. *Zhurnal Vopr. Neurokhirurgii im. N.N. Burdenko.* (4): 18–23. 2009. (In Russ)].
12. Starowicz-Filip A., Chrobak A.A., Milczarek O., Kwiatkowski S. The visuospatial functions in children after cerebellar low-grade astrocytoma surgery: A contribution to the pediatric neuropsychology of the cerebellum. *J. Neuropsychol.* 11(2): 201–221. 2017.
13. Schmahmann J.D., Sherman J.C. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain: J. Neurol.* 121(4): 561–579. 1998.

14. Beebe D.W., Ris F.D., Armstrong D., Fontanesi J., Mulhern R., Holmes E. Cognitive and adaptive outcome in low-grade pediatric cerebellar astrocytomas: evidence of diminished cognitive and adaptive functioning in National Collaborative Research Studies (CCG 9891/POG 9130). *J. Clin. Oncol.* 23(22): 5198–5204. 2005.
15. Kornienko V.N., Pronin I.N. *Neuroimaging: selected articles (2000–2007)*. Moscow. Andreeva T.M. 2008.
16. Chechel'nitskaia S., Kasatkin V.N., Shurupova M.A., Borodina I.D., Sarajkin Y.V., Karelin A.F., Skvorcov D.V., Baerbakh A.V., Zhuk D.V., Nikulin V.A. Sensory conflict as a possible reason for disturbed postural stability in the children treated for cancer. *Cell. Therapy Transplant.* 8(4): 68–76. 2019.
17. Mosconi M.W., Kay M., D'cruz A.M., Seidenfeld A., Guter S., Stanford L.D., Sweeney J.A. Impaired inhibitory control is associated with higher-order repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *Psychol. Med.* 39(9): 1559–1566. 2009.
18. Шурупова М.А., Анисимов В.Н., Касаткин В.Н. Глазодвигательные корреляты динамики психофизиологических и когнитивных нарушений у пациентов с медуллобластомой. *Детская и подростковая реабилитация.* 27(2): 50–56. 2016. [Shurupova M.A., Anisimov V.N., Kasatkin V.N. Oculomotor correlates of dynamics of psychophysiological and cognitive impairments in patients with medulloblastoma. *Child and Adolescent Rehabilitation.* 27(2): 50–56. 2016. (In Russ)].
19. Danilov Y., Kaczmarek K., Skinner K., Tyler M. Cranial Nerve Noninvasive Neuromodulation. In: *Brain neurotrauma: molecular, neuropsychological, and rehabilitation aspects*. Taylor & Francis, Boca Raton (FL) Eds: CRC Press. Chapter 44. 2015.
20. Zihl J. Visual scanning behavior in patients with homonymous hemianopia. *Neuropsychologia.* 33(3): 287–303. 1995.
21. Ohad Gal. fit\_ellipse ([https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/3215-fit\\_ellipse](https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/3215-fit_ellipse)). MATLAB Central File Exchange. 2020.
22. Serra A., Liao K., Martinez-Conde S., Optican L.M., Leigh R.J. Suppression of saccadic intrusions in hereditary ataxia by memantine. Suppression of saccadic intrusions in hereditary ataxia by memantine. *Neurology.* 70(10): 810–812. 2008.
23. Kheradmand A., Zee D. S. Cerebellum and ocular motor control. *Front. Neurol.* 2: 53–68. 2011.
24. Aring E., Grönlund M. A., Hellström A., Ygge J. Visual fixation development in children. *Graefe's Archiv. Clin. Exp. Ophthalmol.* 245(11): 1659–1665. 2007.
25. Ратманова П.О., Напалков Д.А., Богданов Р.Р., Латанов А.В., Турбина Л.Г., Шульговский В.В. Влияние дефицита дофамина на процесс подготовки зрительно-вызванных саккадических движений глаз. *Журн. высш. нерв. деят.* 56(5): 590–596. 2006. [Ratmanova P.O., Napalkov D.A., Bogdanov R.R., Latanov A.V., Turbina L.G., Shulgovsky V.V. The effect of dopamine deficiency on the preparation of visually guided saccadic eye movements. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. I.P. Pavlova.* 56(5): 590–596. 2006. (In Russ)].
26. Moore H. An overview of chemotherapy-related cognitive dysfunction, or 'chemobrain'. *Oncology.* 28(9): 1–3. 2014.
27. Soussain C., Ricard D., Fike J.R., Mazeron J.J., Psimaras D., Delattre J.Y. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *The Lancet.* 374(9701): 1639–1651. 2009.
28. Cazzoli D., Antoniadou C.A., Kennard C., Nyffeler T., Bassetti C.L., Müri R. M. Eye movements discriminate fatigue due to chronotypical factors and time spent on task—a double dissociation. *PLoS One.* 9(1): e87146. 2014.
29. Borji A., Itti L. Defending Yarbus: Eye movements reveal observers' task. *J. Vision.* 14(3): 29. 1–22. 2014.

### Influence of Surgery-Related Cerebellar Dysfunction on the Saccadic System Performance in Children

M. A. Shurupova<sup>a, b, c, \*</sup>, V. N. Kasatkin<sup>a, b</sup>, V. N. Anisimov<sup>c</sup>, and A. V. Latanov<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Medical Rehabilitation Research Center "Russkoe Pole", Dmitry Rogachev Research Medical Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Chechov, Russia

<sup>b</sup>Federal center of brain and neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>c</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

\*e-mail: shurupova.marina.msu@gmail.com

Cerebellum plays a crucial role in control of saccadic eye movements and gaze fixation. The cerebellar impairment leads to various disorders of oculomotor behavior and related psychophysiological processes, which, in turn, may affect the efficiency of rehabilitation

process of patients who underwent tumor resection surgery on cerebellum. The purpose of this work was to determine the ways and the extent of influence of surgery-related cerebellar dysfunction on visuomotor system of children. We also intended to develop criteria based on these findings to assess the patient's rehabilitation progress quantitatively as well as qualitatively. 66 children between 9 and 17 years old with surgery-related cerebellar dysfunction were enrolled in this study. The control group consisted of 54 healthy children of the same age. The subjects were to perform 3 oculomotor tasks while their eye movements were recorded using eye tracking technique. We found that children with cerebellar dysfunction had impaired gaze fixation ability, executed more hypermetric saccades and experienced difficulties with visual scanning. These oculomotor system deficiencies inevitably lead to disturbances of various cognitive processes such as visual perception, attention focusing, memory and reading. Also, hypermetric saccades can be treated as a special case of ataxia usually found in patients with cerebellar dysfunction. We conclude that assessment of oculomotor deficiencies should be used to increase the effectiveness of rehabilitation procedures for patients with cerebellar dysfunction.

*Keywords:* cerebellum, saccades, eye tracking, rehabilitation, cerebellar tumor, cognitive functions

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Шурупова М.А., Касаткин В.Н., Анисимов В.Н., Латанов А.В. Влияние мозжечковой дисфункции, приобретенной в результате лечения опухоли, на функционирование саккадической системы у детей. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 106(7): 866–879.

DOI: 10.31857/S0869813920070079

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Shurupova M.A., Kasatkin V.N., Anisimov V.N., Latanov A.V. Influence of Surgery-Related Cerebellar Dysfunction on the Saccadic System Performance in Children. Russian Journal of Physiology. 106(7): 866–879.

DOI: 10.31857/S0869813920070079