

Съдържание

I Въведение.....	4
II Литературен обзор	7
1.Биомаркери, ендофенотипи	7
1.1 Определение, критерии, видове биомаркери	7
1.2 Определение, критерии, видове ендофенотипи.....	9
2.Минимални физически аномалии	11
2.1. Невроонтогенетичен модел	11
2.2 Минимални физически аномалии- същност	13
2.3 Скала на Waldrop	15
2.4 Отвъд скалата на Waldrop.....	16
2.5 МФА при шизофрения.....	17
3.Латерализация.....	21
3.1.Симетрия vs асиметрия и изясняване на терминологията.....	21
3.2. Същност на ляво-дясната асиметрия.....	23
3.3. Мозъчна латерализация	26
4.Различни направления на латерализацията.....	29
4.1.Ръчно доминиране	29
4.1.1 Що е то?.....	29
4.1.2 Разпределение и разпространение на левичарството.....	31
4.1.3 Хипотези за левичарството	36
4.1.4 Генетика на левичарството	43
4.2. Доминиране на крак, око	51
4.2.1. Доминиране на око.....	51
4.2.2. Доминиране на долните крайници	54
4.3. Скръстване на ръцете и сключване на пръстите.....	56
5.Психопатология	59
5.1Психопатология при левичарство	59
5.1.1 Шизофрения.....	59

5.1.2 Шизотипия	61
5.1.5 Аутизъм	64
5.1.6 Други болести	64
5.2 Психопатология при крачно и очно доминиране	65
III Цел, задачи, материал и методология	68
1. Цел и задачи на проучването	68
1.1 Работна хипотеза	68
1.2 Задачи на проучването	68
2. Материал и методология	69
2.1 Материал на проучването	69
2.1.1 Таргетна популация	69
2.1.2 Представителност на извадката	69
2.1.3 Брой на наблюдавани случаи	71
2.1.4 Критерии за включване и изключване	74
2.2 Методика на изследването	77
2.2.1 Тип на проучването	77
3 Инструментариум	78
3.1 За ръчно доминиране	78
3.2 За очно доминиране	80
3.3 За крачно доминиране	81
3.4 За минимални физически аномалии (МФА)	85
4. Статистически анализи	85
IV Резултати	88
1. Сравнение на ръчното доминиране между шизофренни пациенти и контроли	88
2. Сравнение на крачното доминиране между шизофренни пациенти и контроли	92
2.1. Сравняване на отделните айтъми между шизофренни пациенти и контроли	92
2.2. Количествено сравнение като общ сбор точки на айтъмите между шизофренни пациенти и контроли	96
2.3. Разпределение на резултатите по категории чрез изчисляване на коефициент	97
2.4. Полов диморфизъм при крачното доминиране между шизофренни пациенти и контроли	100
2.4.1 Полов диморфизъм при отделните айтъми	100
2.5. Корелационен матрикс	114

3.Сравнение на очното доминиране между шизофренни пациенти и контроли	115
3.1 Сравнение на отделните айтъми между шизофренни пациенти и контроли	115
3.2. Сравнение на общия сбор точки между шизофренни пациенти и контроли	116
3.3. Сравнение по пол.....	116
3.4 Корелационен матрикс	119
4. Сравнение на МФА между шизофренни пациенти и контроли	120
5.Мултифакторни анализи	122
6. Сравнение на когнитивни тестове с обективните характеристики на мозъчна латерализация..	123
6. Анализ на скалата от 49 въпроса за ръчно, крачно и очно доминиране	127
V. Дискусия	133
VI Изводи	143
VII Приноси	145
VII Библиография	146

I Въведение

Съвременното схващане е, че шизофренията представлява точка или краен пункт на континуум от дефицити, а не отделна болестна единица. Понятието спектър от шизофреници обхваща шизофрения и други свързани, но по правило по-леки състояния. Шизофреният процес е базисна мозъчна патология, а шизофреничната психоза е етап или експресивна изява на този процес. Шизофреният процес води до отпадане на нормални функции (негативни симптоми), а шизофреничната психоза до засилване на налични (позитивни симптоми). Третата психопатологична дименсия е тази на дезорганизираните симптоми- качествено нарушение, водещо до паралелно съществуване на засилени и отслабени компоненти в рамките на дадена функция или на противоположни тенденции в отделни функции.

Концепцията за етиопатогенезата на шизофренията има повече от 100 годишна история и продължава да е недокрай изяснена и дискутабилна. Едни от основните съществуващи теории за възникването ѝ са генетични, вирусни, имунологични, психосоциални, невробиохимични и други. Категорично е, че става въпрос за мултифакторна етиопатогенеза. Един от обяснителните модели е невроонтогенетичния. Невроонтогенетичната теория за развитието на шизофренията постулира, че заболяването е последица от аберантно мозъчно развитие през феталния или неонатален период. Причинителят на този дефект е относително статичен, т.е. действа активно за кратък период от време, а поведенческите промени (т.е. клиничната изява) остават относително латентни дълго след прекратяване действието на причинителя (Arnold and Trodjanovski, 1996; Jones and Murray, 1991; Roessmann and Gambetti, 1986; Weinberger, 1984).

Като проява на нарушена ранна онтогенеза са минималните физически аномалии (МФА). Те включват както минимални малформации, така и фенотипни варианти. Сами по себе си МФА нямат нито клинична, нито козметична стойност, но представляват научен интерес поради факта, че веднъж появили се, те персистират през постнаталния период на човека и свидетелстват за потенциални аберантни процеси през пренаталния период (Green et al, 1994; Jones, 1997). Повишена честота на МФА са идентифицирани като биологичен маркер при шизофрения и се считат за “trait” маркери (т.е. срещат се независимо от състоянието).

През последните десетилетия обект на интензивни проучвания стана и функционалната асиметрия при човека. Тя представлява разпределението на функциите между двете хемисфери. Счита се, че това е подкрепена от еволюцията проява на приспособяване, позволила по-ефикасно оползотворяване на кортикалното пространство и в степента, присъща само за човека е провокирана от появата на езика и речта. Възникването на езика води до развитие на по-сложни когнитивни способности, а латерализацията е позволила те да се развиват без да е необходимо да се увеличават размерите на церебралната кора. Интересна е взаимовръзката между тази асиметрия и определени сетивни, моторни, речеви и невропсихични разстройства, някои отклонения в психосексуалната ориентация и различни психиатрични нокси. Нарушения на латерализацията, изразяващи се в недясно ръчно, крачно и очно доминиране са намерени при различни психиатрични болести, включващи шизофрения (Sommer et al., 2001; Piran N et al, 1982). Латерализацията на мозъка възниква по време на вътреутробното развитие и е част от невроонтогенезата. Тези три измерения на мозъчната латерализация

също не зависят от моментното състояние и могат да се приемат за “trait” маркери.

Етиопатогенезата на шизофренията е свързана с невроонтогенетични нарушения, а МФА и латерализацията са част от процеса на невроонтогенеза. Недокрай потвърдените данни в тези насоки и взаимовръзките, които не са проучвани дават основание за разработките в настоящия дисертационен труд. Настоящото изследване се фокусира върху сравняване на обективните измерения на функционалната латерализация, МФА и някои когнитивни тестове при шизофренни пациенти и контроли. Проучване в тази посока би могло да допълни невроонтогенетичния модел и да постави МФА и маркерите за латерализация като потенциални ендофенотипи.

II Литературен обзор

1. Биомаркери, ендотипи

1.1 Определение, критерии, видове биомаркери

Биомаркерите са измерими индикатори на болестния процес, които могат да бъдат или да не бъдат каузални (Buchsbaum and Haier, 1983). „Био” в термина показва измеримите характеристики на живата тъкан, които могат да бъдат обективно измерени, нпр. проби от кръв, урина, материал от биопсия. В термина „маркер” се влага събитието или процесът, който се е случил (нпр. излагане на вредни влияния в миналото) или който се случва (нпр. излагане на вредни влияния сега) или ще се случи (нпр. последствията от вредни влияния-болест). Липсата или наличието на каузална връзка между маркера и болестния процес, който той маркира е в основата на разделението на биомаркерите.

Маркерите са два вида: такива, които зависят от състоянието („state markers”) и такива, които отразяват същностни характеристики (trait) на болестния процес („trait markers”). Trait marker е независим от вариациите на клиничното състояние. Маркери, които зависят от болестния епизод (появяват се преди, по време или след болестния епизод или са налице по време на екзацербация, но не и в ремисията) са state маркери. Garver предлага следните критерии за trait маркер за генетичен и биологичен риск за психичните разстройства (Garver, 1987):

- Разпределя се диференцирано при психотични индивиди в сравнение с контролни популации.
- Показва стабилност във времето.

- Има по-висока честота при членове на семейства на психотично болни, отколкото в общата популация и се асоциира с разстройства от психотичния спектър при членове на тези семейства.
- Корелира с последващо развитие на болест от психотичния спектър при деца с висок риск и е налице преди клиничната изява на болест от психотичния спектър.
- Относително е неинвазивен и надежден.

При шизофрения са идентифицирани и валидизирани в различна степен множество биологични маркери, които са представени на таблицата (Szymanski et al, 1991; Allen et al, 2009; Ivleva, 2010; Lawrie, 2011).

Генетични	Neuregulin – 1, DISC1, COMT, BDNF и др.
Невроанатомични	Намален обем на мозъчните вентрикули Намален обем на горната темпорална гънка и planum temporale Абнормна активация на дорзолатералната префронтална при тестове за екзекутивно функциониране
Неврокогнитивни	Невропсихични- дефицити в общата интелигентност и скоростта на обработка на информацията; нарушения на паметта, вербалната флуентност и социалната когниция, затруднено справяне с невропсихологични тестове (Wisconsin Card Sorting Task, Continuous Performance Task, Visuospatial Delayed Response) Електрофизиологични- Промени в евокираните потенциали (препулсова инхибиция, P50, P300, N400) Нарушения на очните движения (гладки проследяващи очни движения, сакадни очни движения)
Невродвигателни	Нарушена латерализация (леворъчие и амбидекстралност); Забавено невропсихично развитие в детството (Меки неврологични белези)
Физиологични	Кожно зачервяване при локална апликация на ниацин Слюнчен кортизол
Маркери за абнормно нервно развитие	Дерматоглифски маркери; Минимални физически аномалии (МФА)

Биомаркерите обещават да бъдат най-мощния психиатричен инструмент, след откриването на антипсихотиците. Те са биологични средства за предсказване не само развитието на заболяването, но също така и хода и изхода на болестта. Биомаркерите следователно биха могли да дадат информация за вида и причините за възникване и да позволят субтипизиране на разстройствата на базата на физиологични критерии, създавайки по този начин по-персонализиран подход на лечение.

1.2 Определение, критерии, видове ендофенотипи

В литературата често се използва и термина ендофенотип, който представлява междинен фенотип, който се намира по пътя от гените до болестта. Той представлява субтип на биомаркер и е дефиниран от Gottesman и др. като отделна, унаследима, генетично определена интервенираща променлива, която често е част от болестта, но която не може лесно да бъде разпозната при рутинно клинично изследване на пациента. В идеалния случай 'ендофенотипа' трябва да е state marker, т.е. да може да бъде открит независимо дали има активен или не болестен процес.

Ендофенотипът има две форми- биологична и симптоматична. Биологичните ендофенотипи са измерими биологични феномени, които представляват активността на мозъка в отговор на различни стимули и могат да бъдат измерени с помощта на невробиологичните изследвания. Те се простират от електрофизиологичния отговор при стряскане до изображения с MRI процес на възприемане на информация, протичащ в мозъка.

Симптомните ендофенотипи са единични симптоми, свързани с психичното заболяване и обикновено представляват един от критериите по съвременните

класификации за това заболяване. Така например безсънието, чувството на вина, халюцинациите са симптомни ендотипи, но шизофренията не е (Stahl, 2008)

Т.е ендотипът запълва празнината между наличните дескриптори и между гените и изплъзващият се болестен процес. Те са „вътрешни фенотипи”, които могат да се открият чрез биохимични тестове или микроскопско изследване (Gottesman and Shields, 1973).

За да бъде полезен за психиатричните разстройства, ендотипът трябва да покривва определени критерии, включващи асоциация с кандидат ген или генен регион, унаследимост, за която се прави заключение от относителния риск за разстройството при роднини и асоциирани с болестта параметри. Предложени са някои критерии, за приемането на даден маркер за ендотип (Gershon et al, 1986)

- Да се асоциира с болестта в популацията
- Да е наследствен
- Да е главно state-independent
- В семейството ендотипите и болестт корелират
- Ендотипът при засегнати членове на семейството се намира и при незасегнати членове на семейства с по-голяма честота, отколкото в общата популация

Терминът „биологичен маркер” се използва за обозначаване на разлики, които нямат генетична основа, а „ендотип”, когато са налице определени индикатори за наследственост. Може да се приеме също, че ендотип е специален субтип на биомаркера (Gottesman et al, 2003). Макар и леките нюансни различия в двата термина ендотип и

биомаркер, повечето автори поставят знак за равенство между тях т.е за да бъде приет един маркер за биомаркер или ендофенотип, трябва да удовлетворява посочените по-горе критерии. В настоящия обзор двата термина също се приемат за равнозначни.

2.Минимални физически аномалии

2.1. Невроонтогенетичен модел

ОНТОГЕНЕЗАТА (ontos-възраст и genesis-развитие) представлява индивидуалното развитие на организма от неговия зародишен период през раждането, растежа до неговата естествена смърт. НЕВРООНТОГЕНЕЗА от своя страна представлява това цялостно развитие, но отнесено към централната нервна сиситема (ЦНС). В съвременната психиатрия вече са разсеяни съмненията, че в етиопатогенезата на шизофрения стои невроонтогенетичния модел. Дали става въпрос за невродегенеративно или невроонтогенетично нарушение, се потвърждава в полза на второто след поредицата доказателства от невроизобразителни изследвания, направени в последните десетилетия:

- Значима редукция на мозъчния обем
- Редукцията е налице още при първия пристъп на болестта
- Редукцията на мозъчния обем не прогресира с развитието на болестта (Weinsten D et al,1999)

Невроонтогенетичната теория за развитието на шизофрения постулира, че заболяването е последица от аберантно мозъчно развитие през феталния или неонатален период. Причинителят на този дефект е относително статичен, т.е действа активно за кратък период от време, а поведенческите промени (т.е.

клиничната изява) остават относително латентни дълго след прекратяване действието на причинителя. Доказателствата в полза на хипотезата са значителни (Arnold and Trodjanovski, 1996; Jones and Murray, 1991; Roessmann and Gambetti, 1986; Weinberger, 1984) и се основават на връзката между патологоанатомичните данни за нарушена мозъчна цитоархитектоника и техния фетален произход. Открити са и екстрацеребеларни маркери, даващи косвени доказателства за аберантно фетално невrorазвитие като минимални физически аномалии, дерматоглифски аномалии (Waddington, 1993a; Weinberger, 1995). Въпреки, че всички тези данни говорят за пре- и перинатални нарушения, това не изключва последващо постнатално прогресиращо абнормално развитие на ЦНС (Woods and Teuber, 1973).

Учените сякаш стигнаха до относително примирие и съгласие за невроонтогенетичния произход, макар и да има немалко доказателства против тази хипотеза. Спорът понастоящем се води за това дали става въпрос за прогресиращо или непрогресиращо невродегенеративно заболяване. Прогресивността на заболяването намира своето най-сериозно потвърждение в находките от обрзните изследвания, основно за намалена мозъчна тъкан и увеличено околномозъчно ликворно пространство, което доказва, че мозъчните увреждания не са ограничени само в пре- и перинаталния период (Andersen et al, 1994; Gur et al, 1994; Woods, 1996; Csernansky et al, 1996; Jernigan et al, 1991; Gur et al, 1991). Други доказателства прозтичат от дългия латентен период, а именно, че няма убедителни доказателства за късна (т.е след дълъг латентен период) спонтанна функционална деградация в резултат на ранна (нпр. пре- и перинатална) статична лезия на ЦНС.(Woods and Teuber, 1973).

Според Woods (Woods and Teuber, 1973) една обединяваща патогенетична хипотеза за шизофренията, която да е в съгласие с всички невропатологични находки при това разстройство, би се основавала на патогенетичен процес, който:

- Започва пренатално
- Прогресира докато достигне критичен праг, обикновено във второто или третото десетилетие
- Причинява прогресираща загуба на мозъчен обем със забавяща се с възрастта скорост
- Не причинява трайна глиоза

Алтернативната хипотеза за шизофренията като прогресиращо невроонтогенетично разстройство постулира, че механизми на невронното развитие, като нпр. апоптоза и невронно окастриане, могат да продължат да протичат неправилно в продължение на много години, без да предизвикат ексцесивна глиоза. Ако този модел се приеме, това би обяснило както невропатологичните находки, доказващи наличието на пренатална патология, така и образните изследвания, доказващи ексцесивна околномозъчна гръбначно-мозъчна течност (ГМТ), която може да се обясни с намаление на мозъчния обем, получено след окончателното приключване на растежа на мозъчната кухина (Woods, 1991).

2.2 Минимални физически аномалии- същност

Като едно от доказателствата за нарушена ранна онтогенеза и може би най-силното такова засега, са увеличеният брой минимални физически аномалии (МФА). Те включват както минимални малформации, така и фенотипни

варианти. Първите са резултат от въздействие по време на органогенезата (до 14 гестационна седмица), като се срещат в по-малко от 4% от населението, а вторите възникват в периода след приключване на органогенезата и се наблюдават в над 4% от населението (Nyhan, 1990; Trixler et al, 1997). Сами по себе си МФА нямат нито клинична, нито козметична стойност, но представляват научен интерес поради факта, че веднъж появили се, те персистират през постнаталния период на човека и свидетелстват за потенциални аберантни процеси през пренаталния период (Green et al, 1994; Jones, 1997).

МФА могат да засягат както областта на главата-очи, уши, уста, език, така и областта на тялото и крайниците и се откриват с по-висока честота при пациенти с шизофрения, в сравнение със здрави контроли (Buckley et al, 2005; Compton et al, 2007; Dean et al, 2007; Elizarraras-Rivas et al, 2003; McGrath et al, 2002; McNeil et al, 2000; Pine et al, 1997; Schiffman et al, 2002; Weinberg et al, 2007). Формирането на МФА в точно определено време ограничава тяхното възможно въздействие до пренатални и/или генетични/епигенетични фактори, които могат да разстроят феталното развитие. Поради факта, че всички онтогенетични процеси се дължат на сложни взаимодействия между майчините гени, генотип на ембриона и средови въздействия (Lane et al, 1997), етиологията на МФА е също така комплексна. Относителното влияние на пренатални събития срещу генетични фактори е все още в процес на проучване. Тези физически белези могат да бъдат генетично обусловени (O'Callaghan et al, 1991; Warkany, 1971) или да са следствие на екзогенни фактори (Smith et al, 1988), както и комбинация между тях (Waddington, 1993a).

Мозъкът има ектодермален произход и следователно увреда в структури със същия произход, могат да говорят за нарушена невроонтогенеза и следователно биха били от особена диагностична стойност. През ранния пренатален период развитието на мозъка и лицето са така интимно свързани, че промени в мозъчната морфология биха могли да намерят реален израз в краниофациалната морфогенеза, която остава за цял живот (Diewert and Wang, 1992; Sponheim et al, 1991).

2.3 Скала на Waldrop

Минималните физически аномалии обикновено се оценяват със структурирани скали за оценка. Такава е скалата, разработена от Waldrop и Halverson, както и ревизираните и адаптирани версии на Waldrop (Gourion et al, 2004; Compton et al, 2007) или по-всеобхватната скала, използвана от Lane et al. (Gur et al, 2000). Друга скала, която се използва, е тази на Mehes, в която се диференцират минималните малформации и фенотипните варианти (Trixler et al, 2001). В момента Waldrop Physical Anomaly Scale е най-широко използваният инструмент за оценка на дисморфични черти като израз на нарушена невроонтогенеза (Waldrop et al., 1968). В скалата се измерват краниофациални маркери, както и такива на тялото-ръце и крака. Общият брой на МФА са 19, разпределени в 6 области. Оценяването става качествено като съществуват две или три степени. С 0 се отбелязва „липсващ“, а с 1 и 2 наличието на даден биомаркер според степента му на изразеност.

Въпреки, че не обхваща цялото разнообразие от биомаркери, описани в литературата, засега представлява единствения валидизиран метод за оценка на минимални телесни малформации (Lane et al, 1997; Trixler et al, 1997). В продължение на десетилетия скалата продължава да бъде най-често

използвания инструмент за измерване на МФА, което позволява и сравнение на получените резултати с тези на други автори.

Скала на Waldrop

Глава	Коса: 2-много нежна коса, която не се разресва; 1-нежна коса, която се разрошва след сресване; 0-норма Въртели:1-два или повече; 0-един Обиколка на главата (см)
Очи	Епикантус: 2- Напълно закрит медиален ъгъл; 1-Частично закрит медиален ъгъл; 0-норма Разстояние между медиалните ъгли на очите (см)
Уши	Залавяне на ухото спрямо латералния очен ъгъл (см) Прираснали ушни висулки:1-да;0-не Долния край на ухото ориентиран:2-нагоре и назад; 1-назад; 0-норма Малформени уши: 1-да; 0-не Асиметрични уши. Меки и гъвкави уши: 1-не; 0-да
Уста	Небце: 2-изразено купулообразно; 1-плоско и стеснено в най-високата част; 0-норма Набразден език: 2- напречна набразденост; 1- разнопосочна набразденост; 0- не Груби и гладки петна по езика: 1-да; 0-не
Ръце	Пети пръст: 2-силно извит радиално; 1- леко извит радиално; 0-норма Единствена трансверзална палмарна бразда [маймунска бразда]:1-да; 0-не
Крака	Трети пръст: 2-по-дълъг от втория; 1-равен на втория; 0-по-къс от втория Частична синдактилия между втори и трети пръст: 1-да; 0-не Разстояние между първи и втори пръст (см)

2.4 Отвъд скалата на Waldrop

Въпреки широкото си приложение, скалата има някои проблеми, които са обсъдени в няколко проучвания. Lane представят нова антропометрична скала, включваща измервания, които дават количествени оценки на аномалиите (Lane et al, 1997). Ismail посочват, че минималните физически аномалии, свързани с шизофрения не се ограничават до тези в скалата Waldrop (Ismail et al, 1998). Gourion представят френската версия на скалата, предназначена за оценка на минимални физически аномалии. Скалата позволява използването и при различни етноси (Gourion et al, 2001).

Други МФА, извън скалата на Waldrop и измервани при шизофрения, включват например мерки на главата и лицето- удължаване на долните части на лицето, по-малка обиколка на главата, както и белези по тялото като петна, невуси, наднормен брой гръдни зърна, както и сливащи се вежди, плосък тил, ушна протрузия и др. Някои МФА се измерват качествено, а други количествено. измерваните МФА включват черти като. Друг пример за абнормност в развитието, проучван като маркер за шизофрения, но останал извън традиционните МФА, е видимостта на поднокътния плексус. Curtis намира, че видимия плексус се наблюдава по-често при шизофренно болните в сравнение с контроли (Curtis et al, 1999). Скорошни две изследвания намират по-висока честота на “cuspidal” ухо сред шизофренни пациенти, в сравнение с контроли и изказват възможността то да се докажа като нова МФА (Yoshitsugu K et al, 2006; Lin Y et al, 2012).

2.5 МФА при шизофрения

Като част от едно голямо проучване на хипотезата за невроонтогенетичния произход на шизофрения, различни изследвания имат за цел да проучат потенциалната стойност на МФА при шизофренно болни и да определят

оптималната дискриминационна (разграничителна) стойност на общия брой МРА при модела шизофреничен пациент- контрола. Много са изследванията, сравняващи шизофренични пациенти с контроли, които показват повишен брой МФА при шизофреничните пациенти (Lohr and Flynn, 1993; Green et al, 1994; O'Callaghan et al, 1995; Ismail et al., 1998; Gourion et al., 2001). Акабалиев и Сивков също намират значително по-високи стойности на МФА при пациенти с шизофрения, в сравнение с контроли. Средният общ брой МФА на групата на пациентите е 4.95, който е почти същият, като намерената от Ismail от 1998 и е близък до тази, очакван въз основа на резултатите от предишни изследвания (Ismail et al, 1998).

Проучването върху честотата на МФА при роднини на пациенти с шизофрения дава противоречиви резултати. Няколко изследвания дават данни, че роднините нямат по-висока честота на МФА – с нива, подобни на тези при здравите контроли (Hans et al, 2005). Други пък намират завишена честота на МФА при роднините, близка до тези на пациентите (Gourion et al, 2004; Ismail et al, 2000). Също така проучване върху пациенти с шизофрения и техните сиблинги разкрива по-високо ниво на МФА и при двете групи в сравнение с контролите. При проучвания на монозиготни близнаци, обаче, се установява непълна фенотипна конкордантност (Jenkins, 2008). Вероятно това се обяснява с епигенетичната вариабилност в етиологията на шизофренията.

От особено значение са минималните физически аномалии (МФА), когато произлизат от ектодермални структури (кожата, косата, някои структури на ушите, очите) или от структури, с които може да бъде свързана нетипична мозъчната морфология. Поради ектодермалния произход на централната нервна система (ЦНС), присъствието на повишен брой на тези аномалии

може да бъде свързано с нарушение в развитието на ЦНС (Waldrop et al., 1968; Steg & Rapoport, 1975; Krouse & Kauffman, 1982). Тъй като аномалиите показват нежелани събития по време на критичните периоди на пренаталното развитие, обикновено първото и/или началото на второто тримесечие, те могат да служат като ключ към разбирането на природата и времето на възникване на тези нарушения.

Когато мозъка расте, той оказва натиск върху надлежащата кожа на скалпа и това до голяма степен определя посоката на растеж на косата. Поради това, нарушения в мозъчната морфогенеза биха могли да причинят абнормни сили на натиск и последващи аномалии в растежа на косата. Така например, в резултат на локална аберация в растежа на мозъка и липса на натиск върху кожата на скалпа могат да възникнат участъци на неправилен растеж на косата (“щръкнала коса, която трудно се сресва”). По същата логика атипично разположен въртел на косата или раздалечените билатерално разположени въртели могат да индицират дефект в мозъчното развитие (както при синдрома на ретиноева ембриопатия или холопрозенцефалия при тризомия 13).

Особено внимание заслужават МФА в областта на устата поради сложния и процес на морфогенеза, което обяснява и високата честота на МФА в тази област-напречно или разнопосочно набразден език. Предишни изследвания (Green et al., 1989; McGrath et al., 1995) са намерили повишена честота на аномалии на небцето при пациенти с шизофрения. Други резултати (Акабалиев и Сивков) показват, че при шизофрениците целия регион устата е засегнат.

Развитието на ушната мида започва през 8 гестационна седмица от шест хълмчета, разположени около първата (хио-мандибуларна) хрилна бразда. Поради сложните процеси на сливане и развитие на тези хълмчета аномалиите на ушната мида не са редки, като критичния период за възникване на МФ е между 9 и 20 гестационна седмица. Прирастналите ушни висулки може да е свързано с нарушение в нормалното развитие.

МФА могат да възникнат и в области, които са отдалечени от кранио-фациалната, нпр. ръце, крака. Пръстите се демаркират чрез интердигитални улеи след 6 гестационна седмица, като през 8 гестационна седмица палеца се отделя от останалите пръсти. Така след 8 седмица, в резултат на клетъчна смърт в съответните апикални ектодермални гребени, всеки гребен се разделя на пет части. Признак за нарушение на този процес е клинодактилията (радиално извит V пръст на ръката), която се наблюдава при ред малформационни синдроми и е типична за синдрома на Даун, където се съпътства и от други МФА. Друга МФА на ръцете с висока честота при шизофренно болни е маймунската бразда.

Поради ясно очертаната хронология в развитието на кранио-фациалните и периферните структури, вродените МФА позволяват да се предположи наличието на аберантни събития през критични периоди от развитието на съответната структура.

Много автори откриват, освен повишеният брой МФА при шизофренни пациенти и по-висока стойност на отделните МФА. Особено чести и достигащи статистически значима разлика са стойностите за айтъмите: нежна електрична коса, епикантус, високо сводесто небце, език с гладки петна, трети пръст на крака по-дълъг от втори, голямо разстояние между първи и

втори пръст на крака. Морфологичните аномали при шизофренни пациенти показват по-високо превалиране в краниофациалния комплекс, отколкото в периферния, но периферията също е значително стигматизирана (Trixler et al, 2001).

Няма убедителни доказателства, че МФА представляват маркери на отделни болестни черти на шизофрения или връзката им с определен ход на протичане на болестта. В едно проучване се посочва, че МФА са с по-голяма честота при шизофренни пациенти с начало на болестта преди 18 години, отколкото при тези с начало след 18 години (Hata et al, 2003). Освен това МФА не са специфични за шизофрения. МФА има и при синдроми, асоциирани с фактори на околната среда (фетален алкохолен синдром), такива, които са генетично детерминирани (VCFS) и други психиатрични заболявания-БАР.

3. Латерализация

3.1. Симетрия vs асиметрия и изясняване на терминологията

Симетрията (също така съразмеримост; от старогръцки: „измервам заедно“) е вътрешната самоподобност на даден обект, измерена чрез дадена формална система от правила. В преносен смисъл симетрия може да означава и просто хармонична или естетически приятна пропорционалност и уравнивост. **Асиметрията**, съответно представлява отсъствието на симетрия.

Макар симетрията да се свързва с красота, за добро или не, светът е асиметричен във всичките му измерения- от елементарните частици до сложните биологични видове като човека. Когато през 1848 г. Луи Пастьор

разглежда под микроскоп определена сол на винената киселина, забелязва, че тя формира два вида кристали, всеки един огледален образ на другия. "Животът се проявява като функция на асиметрията на Вселената и на последствията от този факт.", пише Pasteur. Сега съвременната наука разкрива, че огледалната симетрия често отсъства в природата: Вселената е асиметрична на всички нива, от субатомно до макроскопично.

Говорейки за тези понятия, трябва да се изясни, че думата симетрия при живите обекти се използва в доста по-различен смисъл. Докато в неорганизовия свят (този на математика и физика, например) „асиметрия” се използва в етимологичния смисъл, т.е като липса на симетрия, то при живите организми с това понятие се означават отклонения от двустранната (билатерална) морфологична симетрия. Гръбначните животни, към които спада и човека са двустранно- симетричните животни (Bilateria), т.е са приблизително огледално симетрични спрямо сагиталната равнина. Говорейки за асиметрия при тях се има в предвид различията във функциите на големите мозъчни хемисфери и произтичащите от тях разлики във функциите на чифтните крайници и чифтните сетивни органи, означавани като функционална асиметрия. Според класическата дефиниция, **флукутиращата асиметрия** се определя като съвкупност от разнопосочните отклонения от идеалната билатерална симетрия (Ludwig, 1932).

Изучаването на симетрията и асиметрията в биологичния свят е много по-сложно, защото в него се преплитат както законите на неживата, така и тези на живата материя. Не случайно около средата на XX в. започва да се формира ново научно направление – биосиметриката, чиято задача е да установи причините, механизмите и закономерностите на асиметризацията на биосферата в хода на нейната еволюция.

Чисто биологичен е терминът **ляво-дясна асиметрия**. Докато много животни са билатерално симетрични, човекът и други негръбначни видове имат консистентно ориентирана ляво-дясна асиметрия на вътрешните органи и мозъка.

В тесен смисъл думата **латерализация** означава предпочитаното локализиране на функция или дейност от едната страна на тялото за сметка на другата. През последното десетилетие навлезе в обръщение и изразът **“атипично мозъчно доминиране”** (Annett and Alexander, 1996). Доминирането на едната мозъчна половина (латерализацията) в придобиването и изпълнението на определени специфични функции е установено като биологична характеристика на човека вече повече от 100 години.

3.2. Същност на ляво-дясната асиметрия

Счита се, че човекът (като гръбначно животно) има билатерална симетрия, при която частите на тялото на двете страни-лява и дясна, разделение от срединна линия, която се простира от главата до върха на пръстите, представляват отражение една на друга. Тази външна симетрия, обаче, не се потвърждава от вътрешната диагонална ляво-дясна асиметрия при позицията както на нечифтните (сърце, черен дроб), така и на чифтните органи (ляв и десен бял дроб), а така също и при функцията им (унилатерална овулация, хемисферна мозъчна специализация). Всъщност тази асиметрия би могла да е резултат от увеличаване на сложността, което да се постигне чрез допълнително раздробяване, специализация и др. Но тогава защо поддържането на асиметрията в една определена посока, да дава предимство

пред другата? И защо вместо *situs solitus* и *situs transversus* да са разделени поравно, единият (*situs solitus*) е с толкова по-голяма честота?

Как всъщност възниква ляво-дясната асиметрия?

Пробив в разбирането на ляво-дясната асиметрия правят Brown & Wolpert, 1990, като предлагат модела за „chiral” F молекула (в три измерения), но която биологично се проявява само в един енантиомер. Така тази субклетъчна компонента диктува лява или дясна посока в клетката спрямо предно-задната и дорзо-вентралната оси. Установяването на ляво-дясна асиметрия може да се раздели на няколко етапа. При първия етап ембрионът ориентира ляво-дясната ос по отношение на предно-задната и дорзо-вентрална оси, следователно може да „каже” кое е ляво и кое е дясно. След това ембрионът трябва да установи стабилно биофизично или молекулярно разграничаване между лявата и дясната страна, което да бъде наложено чрез делене (така клетките заемат позиция спрямо срединната линия, а не просто в някаква посока). Третото нещо е клетките от лявата и дясната страна да провокират каскада на транскрипция, която да установи различна генна експресия падаща върху органа *primordia*. Последното, което трябва да се случи, е органите да използват тази асиметрична информация и да се подложат на асиметрична морфогенеза. В тези фази участие взема *nodal* (секреторен протеин), от семейството на трансформиращ растежен фактор бета (TGF- β) (Whitman & Mercola, 2001) както и *lefty* протеини (Meno et al, 1996). На база на тях се формира модела на бариерата на срединната линия, според който *lefty* се ъпрегулира от *nodal* и антагонизира *nodal* чрез негативна обратна връзка (Bisgrove et al, 1999), като по този начин предпазва сигналите от *nodal* да прекосяват срединната линия.

Развитието на човешката мозъчна асиметрия може да се отнесе до две съвсем различни открития: невроанатомичните разлики между лявата и дясната страна на мозъка и различията във функционалната латерализация. През първите три седмици от бременността, ектодермата на човешкия ембрион образува удебелена ивица наречена невронален диск. Невроналният диск след това се прегъва и затваря в невронална тръба. Тази тръба се огъва по време на растежа, като формира мозъчните полукълба, малкия мозък и моста. Ляво- дясната асиметрия е резултат от изпълнението на точно ръководени програми на развитие по време на ембрионалното развитие. Механизмите в основата на тези асиметрии включват диференцирана клетъчна смърт, миграция, диференциация, растеж и сили на удължаване и натиск (Miller & While, 1998; Voronov et al., 2004), въпреки че молекулярният им механизъм и тяхното опазване са все още недокрай изяснени. Ясно е, обаче, че един механизъм контролира латерализацията на сърцето и висцералните органи (чрез асиметрична генна експресия), а друг механизъм контролира асиметрията на мозъка и такива черти като космения въртел на главата. Стъпките, през които преминава латерализацията на мозъка, обаче, все още са неясни.

Също така е установено, че мозъчната асиметрия не корелира с висцералната асиметрия (Kennedy et al, 1999; Tanaka et al, 1999). Например *situs inversus totalis* индивиди имат същата езикова латерализация като десничари с нормален *situs solitus*. (Kennedy et al, 1999), а също така разпределението на десничарите при *situs inversus* е същото като при останалата част от населението (Cockayne, 1938; Torgersen, 1950). Това предполага, че механизмите за създаване на латерализацията на мозъка още в

много ранна фаза се различават от тези, които определят латерализацията на висцералните органи.

3.3. Мозъчна латерализация

С термина мозъчна латерализация или мозъчна асиметрия се обозначават анатомичните, неврохимичните, физиологичните и функционалните различия между двете хемисфери. Както във всички други аспекти и латерализацията има полови различия. Смята се, че мозъкът на мъжът е по-латерализиран от този при жената, въпреки че тези факти остават предизвикателство за следващи проучвания (Nielsen et al, 2013; Maccoby and Eleanor, 1974; Tomasi and Volkow, 2012).

В много отношения, лявата и дясната страна на мозъка са симетрични по отношение на функцията. В рамките на всеки лоб, кората на главния мозък може да бъде разделена на базата на клетъчната структура на множество кортикални области, всяка от които е свързана с конкретна функция и е свързана с други области чрез сложна мрежа от проекции. Лявата и дясната страна на кората на главния мозък като цяло са сходни по форма, и повечето корови области се повтарят и в двете страни. Някои области, обаче, показват силна асиметрия.

Всъщност демонстративната латерализация или функционална асиметрия е една обективна характеристика, която изглежда, че различава поне количествено, човека от останалите видове. Като проява на функционална асиметрия на мозъка се считат ръчното, очното и крачното доминиране, а също и езиковата латерализация (Herzog et al, 2003). Ръчното доминиране е силна атестация за функционалната асиметрия като биологична, а не

културна характеристика на човешкия вид. (Corballis, 1983; 1989). Друг пример е езиковата латерализация и в частност тази на речта. Никой друг вид, включително и между висшите примати, не би могъл да покаже толкова демонстративна функционална асиметрия, дори и по простата причина, че членоразделната реч е уникална за човешкия вид еволюционна придобивка.

По-слабо проучена е латерализацията на перцепцията- слушане, гледане, докосване, мирис, вкус. Други сфери на интерес са тези на латерализацията при когницията, вниманието, обучението, паметта и емоциите (Gerenda and Halász, 2001). Има изследвания, които проучват латерализацията на жестовете, дерматоглификата, латерализация при рисуване на огледален образ, а също и уникално проучване на Карев за седане в кинозалон. В края на 20-ти век към това многообразие се добавиха и проучванията в сферата на асиметрията в контрола и реализацията на автономни физиологични функции-сърдечно-съдови, ендокринни и имунитет (Kang, 1991; Meador et al, 1999).

Функционалната асиметрия на мозъчните хемисфери се означава още като латерализация на мозъчните функции. **Лявата хемисфера** е специализирана по отношение на речта, математическите операции и логическите задачи. Тук е съсредоточена обработката на информация, която засяга говора, появата на думи, изречения, писменната форма на речта (писане, четене, разбиране), трупането на научни познания, математически операции, разпознаването, абстрактното мислене, креативността. Освен това има специална роля и в обмислените, целенасочени движения и обхваща региони от фронталната и париеталната лява хемисфера. **Дясната хемисфера** е специализирана по отношение на пространственото възприятие и ориентация, разпознаването на лица и сложни зрителни образи, тактилното

разпознаване на обекти, разбирането и интерпретирането на музиката, рисуването, конструиране и подреждане на пъзели. В нея е съсредоточена емоционалността, чувствата, въображението, импулсивността, интуитивната преценка на обстоятелства и събития, музикална чувствителност. Изобщо тук са онези умения, които се характеризират с високо ниво на интелектуална обработка, задачи, в които думите имат малка или никаква полза.

Основната разлика между двете хемисфери е начинът, по който се преработва информацията. Лявата хемисфера е специализирана да преработва информацията по аналитичен начин, докато дясната - по синтетичен начин. Това означава, че лявата хемисфера разгражда анализирания обект или събитие на малки елементи, докато дясната хемисфера игнорира детайлите и обръща внимание на обекта или събитието като цяло. Образно казано лявата хемисфера вижда отделните дървета, а дясната-гората.

Смята се, че хората с доминиращо ляво полукълбо са хора на науката, познанието, логиката, правилата, практичността и реализма, докато хората с доминиращо дясно полукълбо са хора с по-богато развито въображение, хора на изкуството, риска и чувствата.

4.Различни направления на латерализацията

4.1.Ръчно доминиране

4.1.1 Що е то?

Левичарството всъщност е онази обективна функционална характеристика, която демонстрира латерализацията. Доминирането на едната мозъчна половина (латерализацията) в придобиването и изпълнението на определени специфични функции е установено като биологична характеристика на човека вече повече от 100 години. При повечето хора например, лявата хемисфера е доминираща за речта, а дясната- за пространствените функции. Десничарството всъщност е израз на лява хемисферна доминантност за моторните функции, което се среща при около 90% от хората. Останалите 10% са левичари. По-голяма част от хората изглежда са били десничари още от появата на рода Хомо преди 3-4 милиона години. Това означава, че около 8% до 10% от населението е било от левичари най-малко от последните 200 000 години. Има мнения, че левичарството е естествена вариация, а според други е израз на патологични мозъчни промени. Ако е естествена вариация, остава неясно, защо левичарите са по-рядко срещани, отколкото десничарите. От еволюционна гледна точка, ако нито един от двата варианта не донесе по-голяма полза, отколкото другия, ще се очаква 50:50 разпределение в населението (Morillon, B et al, 2010). От друга страна, ако някоя от тях е по-изгодна в сравнение с другата, тогава разпространението на по-малко благоприятният вариант ще се очаква да намалее и след това евентуално да изчезне (Phan ML et al, 2010; McKeever WF, 2000). Левичарството, обаче, се среща едва в около 10% от общата популация.

Някои от основните теории за левичарството са, че е генетично повлияно или че се дължи на нарушения в невrorазвитието по време на вътреутробния живот. Фактът, че ръчното доминиране е свързано с функционалната латерализация на мозъчното доминиране и че може би се дължи на неправилна невроонтогенеза, дава основание да бъде свързано с различни видове психопатология. Сериозен е броят на изследванията, които посочват доказателства за хипотезата, че процентът на недесничари е значително увеличен при шизофрения и свързани с шизофрения спектър черти и по този начин подкрепят хипотезата за намалената латерализация като модел на уязвимост при шизофрения. Така процентът на недесничари при шизофренни пациенти в сравнение с общата популация достига до 30%.

Още по-интересна става тематиката като се включат и доказателствата от изследвания, които показват връзката на левичарството с таланта. По-често е левичарството при спортисти, художници, музиканти, т.е. при хората с повишена артистичност и креативност. При психометрично измерване творчество се свързва с дифузно отколкото с фокусирано внимание (Rowe et al, 2007). Това може да бъде свързано с дифузните процеси по общо мнение свързани с десни хемисферни функция и психоза. И наистина, точно дясната хомоложна зона на езиковата област участва в творческото решаване на проблеми. Кое е тогава липсващото звено между творчеството и психозата?

Навлизайки в дълбините на темата за левичарството, няма как да не се изясни терминологията. Терминът смесено ръчно доминиране се отнася за хетерогенна група, които са по-малко латерализирани и които по дефиниция варират в ръчното си предпочитание за различните задачи (амбидекстри), т.е. една задача се извършва с лявата ръка, а друга задача с дясната ръка. Амбилатерален се използва като термин за еднакво предпочитание на

ръцете за дадена задача, т.е една задача се върши еднакво добре и с двете ръце. Често не се прави разлика между двете групи- амбидекстри и амбилатерален и те се приравняват. Много от изследователите групират тези категории (левичари, амбидекстри, амбилатерален) и говорят за недесничари. Подвидът неопределено ръчно доминиране (ambiguous handedness- АН) представлява патологичен фенотип, който възниква от увреждане на мозъка в начален етап на развитие и е толкова тежко, че нито една от страните на мозъка не е достатъчно интактна за експресията на церебрална доминантност (Soper и Satz 1984).

Разглеждането на левичарството от епидемиологична, невробиологична, и медицинска гледна точка дава представа за мозъчната латерализация и от там отговоря на някои от поставените въпроси. Човешкият мозък е латерализиран, т.е асиметричен по отношение на функциите си. Както стана ясно в предишните глави норма е мозъкът да е латерализиран, абнорма е неправилната му латерализация. Но докъде се простира нормата и къде започва патологията по отношение на ръчното доминиране и може ли то да се счита за биомаркер за нарушена латерализация, ще е обект на следващите глави

4.1.2 Разпределение и разпространение на левичарството

4.1.2.1 По пол

Според различните съвременни проучвания левичарите са от 5% до 25,9% от общата популация и се срещат по-често сред мъжете, отколкото сред жените (Phan ML et al, 2010; McKeever WF, 2000). Първата публикация, която сравнява латерализацията по пол е на Harris, 1980, където той заключава, че жените са по-малко латерализирани от мъжете (Harris, 1980). Следват

многобройни изследвания върху половите различия при ръчното доминиране, езиковата латерализация, анатомичната асиметрия. Според Olfield (1971) левичарството при мъжете спрямо жените е 10% срещу 6% или 13.5% срещу 9.9% според Rogac and Coren (1981); за българите 7.27 % срещу 5.08 % според Димитров (1999). Друго изследване посочва, че левичарите мъже са с около 2% по-чести от левичарите жени и с 4% по-чести при близнаци, отколкото при само дете (Annett, 1994). В същото изследване се посочва, че жените левичари са по-бавни в задачите за ръчни умения, в сравнение с мъжете левичари. Annett (1985) смята, че хетерозиготна разновидност обяснява факта, че по-голяма част от така наречените „левичари” всъщност са със смесено ръчно доминиране (амбидекстри), използвайки дясната ръка за някои задачи, а лявата за други. Оказва се, че на всеки трима човека, един е със смесено ръчно доминиране. У нас Димитров (1999), изследвайки общо 2644 лица, установява 7.27 % левичари и 5.59 % амбидекстри при мъжете и 5.08 % левичари и 3.46 % амбидекстри при жените. В един голям мета-анализ на 43 проучвания, включващ 241573 изследвани, се установява 25% по-голямо прообладаване на недесноръките мъже спрямо недесноръките жени. По-големият процент се запазва и при включване на културалните различия. Данните са консистентни и с мета-анализ на McManus от 1991 (McManus, 1991). Авторите правят заключение, че вероятно няколко фактора оказват влияние върху половото различие. Единият е свързаната с X-хромозомата генетична унаследяемост. Друга причина може да бъде пренаталния тестостерон, който предразполага към левичарство. Не трябва да се забравя и социалния натиск, който вероятно се отразява повече при жени, отколкото при мъже или може би жените са по-адаптивни към социалните норми за използване на дясната ръка. Всички тези хипотези ще бъдат разгледани в следващите глави.

4.1.2.2 По възраст и време

Въпреки, че левичарството съществува от повече от 200 000 години, детайлна информация става достъпна едва за родените през 19-ти век. От нея се вижда, че процентът им спада рязко по време на Викторианската епоха, достигайки най-ниска точка от около 3% през 1895 и покачвайки се бързо за родените между 1945 и 1950, 11-12% за мъжете и 9-10% за жените. Няколко източника посочват, че процентът на левичари се е покачил от 3% по време на Втората световна война, до около 10% в наши дни (Annett, 2002). Изследване на McManus от 1991 посочва, че 3-4% от родените преди 1920г са левичари, а процентът им е 11-12% за родените след 1950г. McManus прави обобщението, че процентът на левичари през края на осемнайсти век е 8-10%, рязко пада до 3% през деветнайсти век, за да се покачи отново в първата половина на двадесети век и да достигне около 11% в наши дни. Авторът се опитва да даде някои обяснения за тези данни. Както и при други природни варианти като сексуална ориентация или цвят на кожата, левичарството също е обект на заклеймяване. В Европа левичарството се счита за нежелано и дори за знак за малоценност до средата на 20 век. Левичарите са подложени на директен и индиректен социален натиск. Директния социален натиск включва те да бъдат карани да пишат с дясната ръка, както е било във Викторианските училища (Ireland, 1880). Директен начин като този променя, обаче, само фенотипната изява, без да променя генотипа и индивидите продължават да носят и предават гена, който ги прави левичари, в поколенията си. Индиректният социален натиск е много по-коварен и не променя директно фенотипа, а вместо това прави левичарите постигматизирани и „табу“, поради което те по-трудно имат възможност да създадат поколение. Поради това техният ген по-рядко се предава в

потомството и процентът на левичарите намалява в поколенията. Значение за намаления процент левичари има и Индустриалната революция през 19-ти век, тогава новите машини проектирани за десничари, правят левичарите по-неумели и също индиректно ги тласкат към предпочитане на дясната ръка.

По отношение промяната на ръчното доминиране с възрастта Annett установява, че асиметрията се установява стабилна след 7 годишна възраст и остава така през целия живот (Annett, 2002). Нещо повече, тя сравнява резултатите от дясно-лявата асиметрия в нейната извадка, с тези от изследване на други автори върху човешки скелети от Средновековието (Steele and Mayers, 1995) и установява, че дясно-лявото асиметрия е стабилна от векове.

4.1.2.3 По регион и култура

Разпространението на левичарството варира от култура до култура и от регион до регион (Carter-Saltzman L, 1980). Географските различия са очевидни както между континентите (Singh & Bryden's, 1994) и в самите континенти. Трудността в измерването на тези различия идва от факта, че е необходима огромна по брой извадка, а при опит да се обединят различни изследвания, проблемът идва от това, че са използвани различни методи и инструменти. В едно голямо интернет проучване на BBC през 2005 става възможно да се направи карта на ръчното доминиране в Европа. Най-високи са процентите на левичари във Великобритания (12.24%), Холандия (13.23%) и Белгия (13.10%) и намаляват на изток и на юг, като най-ниски са в България и Румъния (9.03%)(Peters et al, 2006). Причината за тези географски различия не е ясна, въпреки че Medland et al (2004) предполага, че държави с официална образователна система имат по-нисък процент на левичари от такива с неофициална. Друго изследване сравнява левичарството в Канада,

Индия и Япония и установява разлика-9.8% за Канада и 5.2% за Индия (Singh and Bryden, 1994), 4.7% за Япония (Ida and Bryden, 1996). Raymond & Pontier (2004) разглежда 81 проучвания върху ръчно доминиране, които изследват хвърляне и ползване на чук в 14 страни в Америка, Африка, Европа, Азия и Австралия и установява разлика от 5 до 25.9% в различните държави. Такива географски различия също се наблюдават в проучване на 12 000 човека от 17 страни, между 02.05-12.08% са резултатите за предпочитане на лявата ръка при писане (Perelle & Ehrman 1994).

Може би по-лесно е изследването в дадена държава, отколкото между държавите, тъй като се използват едни и същи методи и еднакъв език. Едно такова изследване е направено през 1909г на войници в Германската армия. Установява се, че процентът на левичари е най-малък за тези от Източна Пруссия и най-висок за тези от южна Германия, около Щутгарт (Stier, 1911). Подобни проучвания са правени и в други държави: Франция-най-много левичари има в северната част, а най-малко в централната (Olivier, 1978); Италия-повече левичари има на север в сравнение с юг (Viggiano et al, 2001); Великобритания- левичарите са по-чести в Шотландия и Уелс, отколкото в Англия (Leask and Beaton, 2007); САЩ- най-висок процент левичари има на североизток, а най-нисък в средния запад (Gilbert and Wysocki, 1992). Авторите на изследването в САЩ обясняват различията, с факта, че левичарите са по-чести в селскостопански райони.

Етническите различия в процента левичарство са свързани с географските, като левичарството е по-често при бялото, азиатското и латиноамериканското население- разлика, която се вижда както в Обединеното Кралство, така и в САЩ. Изследвания на преселници в Обединеното Кралство показват, че е по-нисък процента на левичари от Индийския субконтинент независимо дали

са родени в Обединетото Кралство или извън него, което означава, че различието се дължи на генетични, а не на причини, свързани с околната среда (McManus et al, 1995; McManus, Richards & Maitlis, 1989). В изследване сред седем етнически групи въз основа на 255 100 отговора на интернет проучване на ВВС левичарите са между 7-11.8% в зависимост от етническата принадлежност (Peters et al, 2006).

4.1.3 Хипотези за левичарството

4.1.3.1 Хипотези, свързани с лявата хемисфера

В началото на 90-те години хипотезата за изоставането в развитието на лявата хемисфера става много популярна. Според нея по време на развитието на мозъка на фетуса, лявата хемисфера закъснява в развитието в сравнение с дясната и остава по-малка от нея по време на началото и средата на пренаталния период (Brancha, 1991), докато още в края на втория триместър дясната хемисфера достига развитието си като на доносно новородено. Изоставането в развитието на лявата хемисфера я прави по-податлива на епигенетични фактори, т.е ако в този период действат инфекции, исхемични или токсични причинители, които по своята същност са системни и билатерални, те биха навредили повече лявата хемисфера (Chi et al, 1977). Още повече, че лявата темпорална област се счита за последната корова област, която завършва невроналната миграция. Освен това хипотезата за изоставане в развитието на лявата хемисфера обяснява един от основните постулати в теорията на Geschwind and Galaburda която се опитва да свърже нараняванията на лявата хемисфера, левичарството и имунните заболявания при дизлексия (Geschwind and Galaburda, 1985). За съжаление хипотезата не получава достатъчно емпирична подкрепа, а сериозно опровержение. Според

Bishop (1990) ако лявата хемисфера закъснява в развитието си и това води до промяна на езиковата латерализация (дясно) и ръчното доминиране (ляво) това ще доведе до това, че левичарството и езикова латерализация в дясно ще бъдат норма, което очевидно не е така. Crow доразвива хипотезата и смята, че задържането в развитието на мозъка на фетуса е под генетичен контрол (Crow et al, 1989). За съжаление и неговата теория има ограничения, едно, от които е, че той отрича въздействието на каквито и да било епигенетични фактори.

Според хипотезата за по-голямата уязвимост на лявата хемисфера, именно тя е по-чувствителна на пре- и перинатални наранявания поради разликата и с дясната хемисфера във васкуларните и метаболитни възможности. Хипотезата се базира на открития направени при изследване на недоносени новородени с много ниско тегло. Най-честата церебрална лезия при тях е вътречерепна хеморагия със субепендимален произход (Volpe, 1989). При по-голям процент от случаите кръвоизливите са унилатерални (3:1 в полза на лявата страна) (Raz et al, 1994).

Друга хипотеза твърди, че при по-голяма част от хората има биологичен субстрат за хемисферна специализация, според който лявата хемисфера играе доминираща роля в осъществяването на речта, езика и свързаните аналитични функции. Тази асиметрия е видима структурно още в ранния интраутеринен живот, както и електрофизиологично и поведенчески по време на постанаталния период (Molfese and Segalowitz, 1988). Основното анатомично доказателство е асиметрията на планум темпорале, част от езиковата зона на Вернике, която е по-дълга отляво при новородени, малки деца и фетуси (Witelson and Pallie, 1973; Wada et al, 1975).

Всички тези хипотези представят атипичното ръчно доминиране като потенциален биомаркер за нарушена невроонтогенеза.

4.1.3.2 Тестостерон и имунна система

Тази теория се базира на предположението, че пренаталните полови хормони (същите, които са отговорни за половата диференциацията на фетуса) оказват влияние и върху развитието на централната нервна система (Galaburda, 1987). По-специално, високи нива на тестостерон (или прогестерон) по време на феталното развитие водят до нарушение на нормалното невронно развитие, което води до физиологични промени и до повишена вероятност за ляво мозъчно доминиране. Тъй като лявата хемисфера съзрява по-бавно от дясната, тя е изложена по-дълго време и е по-вероятно да понесе вредни въздействия по време на вътреутробния период. Високите пренатални нива на тестостерон водят до забавяне на невронния растеж и миграция на лявата хемисфера като по този начин отслабва относителния и контрол. Резултатът е дясно мозъчно доминиране и левичарство. Има няколко източника на пренатален тестостерон: от майчините яйчници, надбъбречните жлези и други структури като мазнините, например, а за мъжкия фетус и от собствените му тестиси. По този начин мъжете са изложени на по-голям риск от високо ниво на пренатален тестостерон. Вероятно това е причината и за по-високия процент левичарство при мъжете, отколкото при жените (Pogac and Coren, 1981), а при жените за по-силното десничарство (Butler, 1984). Когато ефектите на тестостерона са още по-значителни и невронната миграция е засегната в по-голяма степен, това води до аномалии в лявата темпорална зона за речта и тежка дизлексия (Galaburda and Kemper, 1979).

По време на феталния живот имунната система също съзрява. Тестостеронът има важен супресивен ефект върху тимуса, който пък е важна част от имунната система както преди, така и след раждането. Той, заедно с прогестерона намаляват размера на тимуса по време на развитието му (Dougherty, 1952; Free-Wettstein and Craddock, 1970). Има проучвания, които подкрепят хипотезата, че феталния тимус контролира развитието на лимфоцитите (Littman, 1980; Rocklin et al, 1979). По този начин подтискането на тимуса по време на феталния живот може да доведе до развитие на повече имунни заболявания. Някои автори откриват по-голям процент имунни заболявания сред левичари, в сравнение с десничари (Geschwind and Behan, 1982, 1984). В проучване на Searleman and Fugagli от 1987 резултатите посочват 27% левичари сред болните от Болест на Крон и улцеративен колит, в сравнение с 12% при контроли (Searleman and Fugagli от 1987). Smith, 1987 също потвърждава хипотезата, като открива по-голям процент левичари сред болни с екзема, астма, ринит, уртикария (Smith, 1987). Косвени доказателства за хипотезата са имунни болести като миастения гравис и лупус еритематодес, които имат по-висока честота при млади жени и възрастни мъже, групи, при които имат ниски нива на тестостерон (Ounsted & Taylor, 1972).

Някои автори, обаче, не потвърждават тези данни. Според Pennington et al има повишение на автоимунните и алергични заболявания сред пациенти с дизлексия, но не и сред такива със смесено или ляво ръчно доминиране (Pennington et al, 1987). Друго изследване сред 17 000 британски деца също не потвърждава хипотезата за повишени имунни болести сред левичари (Bishop, 1986). Доста други автори също дават негативни резултати за хипотезата (McKeever and Rich, 1990; McManus, Naylor and Booker, 1990).

Самият Galaburda през 1991 заявява „Няма доказателства, които да потвърдят твърдението, че левичарите са по-уязвими от автоимунни заболявания въобще, макар че те може би са по-податливи към някои видове алергии” (Galaburda, 1991).

4.1.3.3 Родилен стрес, тегло при раждане, възраст на майката, поредност на раждане, позиция на фетуса

Ръчното доминиране вече не се разглежда като дихотомия ляво-дясно, а като континуум, който съдържа не само посока, но и сила и постоянност. Именно тази концепция използват Hicks и Coren, които предполагат, че родилния стрес може да доведе до промяна в определена посока на този континуум, а не в пълната му степен (Hicks et al, 1980; Coren et al, 1982). Връзката на родилен стрес с левичарството е направена за преждевременно раждане, ниско тегло при раждане, страдание на плода при раждането (нпр. хипоксия) и изглежда тази връзка не се ограничава само до ръчното доминиране, но и до очно, крачно и ушно (Coren and Porac, 1980a; Coren et al, 1982). През 1988 Searleman и сътр. правят мета-анализ на литературата по темата и откриват, че родилния стрес се свързва с повишен процент на левичарство (Searleman, Porac and Coren, 1988). Проучване при деца с ниско тегло при раждането показва, че 54% от тях са левичари, докато при тези с нормално тегло левичари са 8% (O’Callaghan et al, 1987). В друго проучване авторите откриват, че при 4-годишни деца, 80% от родените на термин са десничари, докато десничарите, родени преждевременно са 63% (Ross et al, 1987). И в деветте изследвания, обаче, децата показват ниско IQ, което говори по-скоро, че преждевременното раждане и ниското тегло при раждане са рискови фактори за невропатология, която може да включва и левичарството (Harris,

1993). И наистина ниското тегло при раждане значително повишава риска от ранна мозъчна увреда (Stewart et al., 1999).

Вакан предлага хипотезата, че левичарството е резултата от физиологична травма като следствие на стрес по време на раждане, още повече, че лявата мозъчна хемисфера е по-податлива на такива влияния от дясната (Вакан, 1973). Поради контралатералния моторен контрол на крайниците, нарушение в лявата хемисфера се отразява като хипофункция на дясната ръка, което пък от своя страна води до развитие на левичарство. През 1987 Вакан предлага хипоксията като причина за лявомозъчна увреда (1987 Вакан). Данните се потвърждават и от други автори (Schwartz 1988; Williams et al. 1992). Вакан също така открива, че децата на майки-пушачки са по-често левичари. Той предполага, че това е така, защото пушенето през бременността води до хипоксия на плода (Вакан, 1987; Socol, Manning et al, 1982). Други автори, обаче, не подкрепят хипотезата за родилен стрес като водещ до левичарство и не намират връзка между двете (Annett & Ockwell 1980; Dusek & Hicks 1980; McManus, 1981; Ashton 1982; Nachshon and Denno, 1987; Spiegler and Yeni-Komshian, 1982).

Вакан докладва през 1971 за по-голям процент на левичари момчета, които са родени при първо или четвърто и последващо раждане, отколкото при тези родени при второ и трето (Вакан, 1971). Въпреки, че такава разлика не е установена при момичета, Вакан предполага, че левичарството е вследствие на родилен стрес, който се предполага, че е по-голям при първо и четвърто и последващо раждане. Hubbard, 1971 описва в своята извадка леко доловима тенденция в противоположна посока-повече левичари при второ и трето раждане, в сравнение с първо и четвърто и последващо (Hubbard, 1971). В същата година други автори публикуват проучване, в което не откриват

връзка между поредността на раждането и левичарството (Grey, Hentschke, Isaac et al, 1971), връзка не намира и McManus (McManus, 1981), нито Dellatolas (Dellatolas et al, 1991). Изключително силно е проучването сред 2101 деца в Тайван, чиято поредност в раждането е класифицирана от едно до девет. И тук не е намерена никаква тенденция (Teng, Lee, Yang et al, 1976).

Coren & Porac (1980) установяват по-висока средна възраст за майките, чиито деца са левичари, а Smart et al. (1980), наблюдавани повече левичари, отколкото десничари, при деца на първескини на 39 или повече години. Въпреки това, има и противоположни данни, свързани с възрастта на майката (Ashton, 1982). McManus открива по-често левичари сред по-млади майки (McManus, 1981).

Няколко изследвания намират връзка между предлежанието при раждане и левичарството. В три статии се цитира, че децата родени в дясна окципитална anteriорна позиция е по-вероятно да станат левичари, отколкото тези в лява окципитална anteriорна позиция (Michel and Goodwin, 1979; Grapin and Perpere, 1968). И трите статии, обаче, не показват, че позицията при раждане е свързана на първо място с ръчното доминиране, а освен това в две от статиите ръчното доминиране е измерено при двегодишни деца, което не може да бъде напълно достоверно като се има предвид, че ръчното доминиране се оформя окончателно към 5-6 годишна възраст (Harris, 1993).

В друго изследване, при което децата са на 6 години, не е намерена връзка между позицията при раждане и ръчното доминиране (Vles, Grubben and Hoogland, 1989).

Morgan смята, че асиметриите, включително човешкото ръчно предпочитание за дясната ръка и лявата мозъчна доминантност зависят от

градиент на съзряване, който е характерен за царството на гръбначните животни. Този градиент предопределя асиметриите още от най-ранния растеж на оплодената яйцеклетка (Morgan, 1977). Според тази теория човешкото дясно ръчно предпочитание зависи от по-ранното и по-добро съзряване на лявата хемисфера на мозъка (която контролира дясната ръка) (Morgan and Corballis, 1978). Тогава стресови фактори по време на вътреутробния живот могат да изменят нормалния модел на съзряване и да доведат до тенденция към левичарство. Други изследователи смятат, че всяка част от мозъчната кора притежава свой собствен „график“ на растеж. Това всъщност определя разликата в скоростта и продължителността на растеж, които довеждат до структурни асиметрии в кората и съответно до дясното ръчно доминиране (Galaburda et al, 1987; Geschwind and Galaburda, 1987).

4.1.4 Генетика на левичарството

Асиметрията, която е най-свързана с ръчното предпочитание при човека е тази на приматите и предпочитание за лапа на останалите бозайници. Ръчното предпочитание на висшите маймуни (шимпанзе, горила, орангутан) предизвикват особен интерес, защото те са най-близките ни братовчеди в животинския свят. Експериментите с малките бозайници като мишки, плъхове и котки се използват, за да хвърлят светлина върху причините за ръчното доминиране.

Finch (1941) изследва 30 шимпанзета, а Annett (1991) изследва 30 горили, като и двамата автори откриват разпределение на ръчното доминиране, което е консистентно с чифт алели (Д и Л), които са комбинирани по случаен начин по двойки и различните двойки се свързват с дясно, ляво или смесено доминиране в биномиална пропорция. За човека алелите с честота $D=0.8$ и

$L=0.2$ биха дали генотипно разпределение ДД 64, РЛ 32, ЛЛ 4 на 100 човека. За животните двата алела с еднаква честота= 0.5 биха дали съответно разпределение 25,50,25 процента. Няколко изследвания на маймуни също потвърждават това разпределение (Warren, 1953; Milner, 1969).

По отношение на въпроса дали предпочитанието за лапа е наследствено Collins (1975) и Peterson (1934) изследват мишки и плъхове и откриват, че няма доловим ефект за предпочитанието за лапа в поколенията. Така тези изследвания категорично изключват хипотезата, че предпочитанието за лапа при мишките е генетично обусловено. Лявото и дясно предпочитание при тях не се дължи на гени. Работата на Collins показва, че посоката на предпочитание, лява или дясна е вродена, но не зависи от гени. Предпочитанието за лапа е представено още от рождението и е еднакво за лявата и дясната лапи. Вероятно предпочитанието зависи от случайни фактори на средата, които оказват влияние на отделните индивиди.

Изследванията на примати и други бозайници водят до няколко заключения. Лявото и дясно ръчно предпочитание са естествени варианти, които могат да се появят без генетична намеса и основната част от животните показват смесено доминиране. Разпределението на ръчното доминиране при животните отговаря на биномиалната теорема, точно както разпределението при хората, въпреки че конкретните числа не са същите. Освен това при животните няма склонност към предпочитание в определна посока. (Annett, 2002). Именно тези изводи са в основата на теорията за „дясното отместване” (RS theory), която Анет изгражда.

4.1.4.1 Теорията за „дясното отместване” (RS theory)

Теорията за „дясното отместване” (RS theory) Annett (1972) се развива през серия от етапи на емпирични изследвания и теоретичен анализ. Главният извод от този анализ е, че генетичният фактор е за мозъчна, а не за ръчна доминантност. Според авторката факторът за преместване вдясно има следните характеристики: представен е при човека, но не и при другите примати; повишава силата/уменията на дясната половина от тялото; по-ефективен е при жени, отколкото при мъже.

Накратко, теорията предполага, че RS факторът е асиметрия на човешкия мозък, който дава относително предимство на областите, свързани с лявата мозъчна хемисфера в сравнение с дясната. „Дясното отместване” за ръчното разпределение се появява поради случайно отслабване на лявата ръка. RS факторът предизвиква лявата хемисфера да отговаря за речта при нормалното развитие, а в отсъствието му лявата, дясната и билатералната езикова латерализация възникват случайно. RS факторът вероятно се дължи на самостоятелен ген (RS +) със сменящи се алели в същия локус (RS –) неутрален за латералността. Генът за предимство на лявата хемисфера (RS +) измества случайното разпределение на ръчното доминиране в дясна посока. Относителното предимство на лявата хемисфера вероятно зависи от недостатъка на дясната. Всички носители на гена се очаква да имат лява доминантност за речта, но механизмът, свързан с това вероятно има адитивни ефекти. RS – – генотипа се счита, че развива лявата или дясна доминантност за речта по случайност и независимо от доминантността на ръката. Разпределението на този генотип във връзка с ръчното доминиране $R-L=0$. Хора с дясно доминиране за речта представляват 50% от RS – – генотипа (18.54%) и корен квадратен на тази стойност дава честотата на RS – гена (0.43) и съответно на RS + гена (0.57). (Annett and Alexander, 1996).

Важна част от RS модела е прагът или точката на пресичане, в която континуума на асиметрията се разделя на десен и ляв. Ако 10% от населението е класифицирано като леворъко, прагът ще е до нулата в ляво и 35% от носителите на RS – – генотипа ще са левичари. Ако 16% от населението е леворъко, то тогава прагът ще е почти нула и 50% ще са левичари (Annett, 2002). Разбира се тази теория търпи и своите възражения (Corballis, 2004, Crow, 2004, Elias, 2004, McManus, 2004).

RS моделът също така предвижда разпределението на ръчното доминиране при близнаци, както моно- така и дизиготни. RS анализът показва, че експресията на RS + гена е намалена при близнаци в сравнения с единаците. Това говори за няколко неща. Първо, близнаците е по-вероятно да са левичари. Второ, експресията на RS + гена е по-вероятно да зависи от степента на феталния разтеж, тъй като този разтеж е забавен при близнаци в сравнение с единаци. И трето, езиковите и речеви постижения са забавени при близнаци, както е намерено при проучвания за развитието на близнаците. Освен това степента на конкордантност между ръчната и езиковата латерализация при монозиготни близнаци е доста ниска, едва надвишаваща тази при дизиготни. Това означава, че и двете латерализации се определят в значителна степен от фактори на средата. Латерализацията включва фактор на случайност, който довежда до ниска конкордантност дори при монозиготи. Близнаците имат повече перинатални усложнения, отколкото единаците, което може да доведе до повече случаи на „патологично левичарство”, като по този начин увеличава преобладаването на левичари и намалява нивата на конкордантност при двата вида близнаци. Дисконкордантността на ръчната и езикова латерализация при някои монозиготни близнаци може да е резултата от нарушение в самото

ембрионалното развитие за създаване на близнаци, феномен, който се нарича „огледално изобразяване” (Sommer et al, 2002).

Има известна тенденция за по-висока честота на левичари сред мъжете, в сравнение с жените и по-често деца левичари в семейства с майка левичар, отколкото с баща левичар. Според McManus и Bryden (1992) има X-свързан рецесивен ген, който потиска експресията на D алела и така увеличава пропорцията на левичарите. Jones and Martin (2000) смятат, че тези полови различия могат да се дължат на адитивни гени, които се намират в хомоложни региони или на рецесивен модел на X-свързано унаследяване. Друг автор предлага модел с три алели на половите хромозоми, който да удовлетвори данните от проучването му (McKeever, 2004). Според ефектът на Carter (1961) причината по-често децата да са левичари при майки левичари е, че тази отличителна черта се проявява по-рядко при мъже, отколкото при жени, но се среща по-често при роднини на жени, отколкото на мъже. Crow смята, че има ген за мозъчно доминиране, който се намира в половите хромозоми. Той не следва обичайния модел на полово унаследяване, тъй като се намира в хомоложни региони (имащи еднакви функции) на X и Y хромозомите, които не се прекръстосват по време на формирането на оплоденото яйце. Сходни гени на различни хромозоми, носени от мъжете и жените могат да дивергират с течение на времето и именно това е отговорно за половите различия в когнитивните способности. Според Anet причината за половите различия и различията в семейства на майки в сравнение с бащи левичари при ръчно доминиране е поради по-честата експресия на RS+ гена при жени. Тази експресия се дължи на фактори, които повлияват растежа и съзряването, които пък от своя страна са

по-силни при жени, отколкото при мъже и при одинаци, отколкото при близнаци (Annett, 2002).

4.1.4.2 Други теории

През по-голяма част от 20-ти век първата и най-разпространена теория за ръчното доминиране е тази за рецесивен ген (L) в комбинация с доминантен ген за дясно ръчно предпочитание (R) (Jordan, 1911). Въпреки, че данните не съвпадат точно с класическото Менделово правило за унаследяване на доминантно-рецесивни двойки алели, авторите се придържат към теорията и смятат, че различията идват от допълнителни фактори като непълна пенетрантност на левичарството (дори в LL генотип) и частична експресия при хетерозиготи (RL генотип) (Chamberlain, 1928; Ramaley, 1913, Rife, 1940). Проблемът с теорията за рецесивния ген идва от факта, че при LxL семейства, където класическият модел изисква всички деца да са левичари, във всички изследвания има и десничари (Annett, 1973a).

Layton (1976) предполага, че нормалният ген за правилното разположение на органите е загубил способността си за кодиране на дясно и ляво и мутантен ген (който той нарича iv ген) задава случайната посока на разположение към едната или другата страна. Тази теория се доближава в значителна степен до RS теорията на Анет за агностичен ген, който води до психоза.

McManus (1979, 1985a) предполага, че ръчното доминиране се определя от ген D за дясна посока или ген C за случайно разпределение. Според него има CC генотип, който дава 50/50 шанс за ляво спрямо дясно доминиране. Половината от DC хетерозиготите експресират C по случайност, като половината от тях стават левичари (т.е 25% от DC са левичари). Освен това, когато наблюдаваното разпределение се различава от „истинското”

разпределение на левичарството, генотипите за десничарство се прехвърлят към левичарите или обратното, пропорционално на тяхната честота. Левичарите са 7.75% от населението, от които 1.2% са за СС генотип и 6.55% са за DC генотип, а останалото разпределение е погрешно. Обаче, това специфично разпределение е трудно да бъде наблюдавано. Пасването на данните изисква генотипите да бъдат повторно определени, за да съвпадат с наблюдаваните фенотипи. Моделът пасва добре, когато разпределението е малко, но не и когато е голямо (Annett, 1996a). Corballis (1997a) прави паралел между теорията на Анет и тази на McManus, като отъждествява алелите D и C с RS+ и RS-. Това, обаче, не е точно, тъй като алелите D и C са за ръчно доминиране, а RS+ и RS- са за мозъчно доминиране. В RS теорията случайните асиметрии са универсални за всеки примат и вероятно за всички билатерално симетрични организми, докато C алела, който е за случайното разпределение, е представен само при малка част от хората. В RS теорията има континуум между силното дясно и силното ляво предпочитание, докато в теорията на McManus левият и десният тип предпочитание са отделни видове. Подходът с изчисляване на праговете, който позволява на фенотиповете да са свържат с генотиповете във всяко ниво на разпределение, е фундаментален за RS теорията и е отхвърлен от McManus (Annett, 2002).

Друг автор- Klar (1996) предлага генетичен модел на ръчно доминиране, съчетава RS теорията с теорията на Layton за ген, който определя посоката на доминиране или ген за случайно разпределение. За съжаление тази теория пасва единствено на данните на един автор-Rife (1940). Той намира 54.5% левичари в LxL семейства, както е предположението на Layton в неговата теория.

Група изследователи през 1995 изказват твърдението, че вариациите на ръчното доминиране при хората се определят от инциденти по време на ранното развитие, които по случаен път дават по-големи умения или сила на едната или другата страна, а това което правят гените е да облагодетелстват посоката вдясно (Laland, Kumm, Van Horn et al, 1995).

Според друга теория елементът на случайност зависи от генетичната хомозиготност на гените, които повлияват развитието. Докато хетерозиготите се предполага, че се развиват здрави, хомозиготите са чувствителни към деформации, което им дава направление в една или друга посока на силно дясно или ляво доминиране. Повишената случайност не се дължи на гени за ръчното доминиране или за мозъчното доминиране като такова, а на съчетание от гени, които контролират развитието като цяло. Този модел предсказва повишената честота на минимални физически аномалии (МРА) в двата края на континуума на латералност (Yeo and Gangestad, 1993).

Така постепенно в рамките на 20-ти век генетичните теории се развиват и на база натрупаните изследвания, които все повече започват да намират връзка между степеннта и посоката на мозъчно доминиране и в частност на ръчно такова, генетичните хипотези започват да инкорпорират и обясняват не само възникването на доминирането, но и съчетанието му с различни други белези, включително и психопатология.

4.1.4.3 Хромозомни региони свързани с левичарството

Чрез анализи на свързаността са идентифицирали редица региони, свързани с левичарството, включващи 2p12 q11, 17p11-q23 (Francks et al., 2003; Francks et al., 2002), 10q26 (Van Agtmael, Forrest, & Williamson, 2002) и 12q21-23

(Warren et al, 2006). Francks et al., (2003; 2007) впоследствие идентифицира ген (an imprinted gene), LRRTM1, в рамките на региона на 2p12-q11. Копие от този ген е свързан както с левичарството, така и с шизофрения. Асоциация също така е установено между ръчното доминиране и X-свързания андрогенен рецептор (Medland et al., 2005).

Други изследвания изказват възможността, че в детството, алел епсилон 2 (APOE) може да е свързан с намалено функциониране в определени когнитивни области и с атипично мозъчно доминиране. Резултатите вероятно са в съответствие с теорията на антагонистичната плейотропия , която предполага, че APOE може да оказва различни защитни ефекти при различни стадии на развитие (Bloss CS, Delis DC, Salmon DP, Bondi MW, 2010).

4.2. Доминиране на крак, око

Латерализация наричаме функционалното доминиране на един от двойните органи на нашето тяло: очи, ръце, крака и даже уши, по време на спонтанните им или целенасочени действия. Латерализацията е процес, който организира тази асиметрия, водеща до избор на едната страна пред другата. За разлика от много изследвания, където функционалната латерализация се свежда до определяне на доминираща ръка (Cannon et al, 1995; Collinson et al, 2004; Malesu et al, 1996; Orr et al, 1999), проучване от 2005 година включва и измерване на доминиращо око и крак. По този начин се получава комплексен латерализационен фенотип на пациенти с шизофрения, например (Dragovic et al, 2005). Именно тези чифтни органи (очи, крака, уши) и как се осъществява тяхната латерализация, са обект на настоящата част.

4.2.1. Доминиране на око

Феноменът на доминиране на едното око в зрението не е обект на многобройни изследвания. Изборът на водещо око при зрението, обаче, не е резултат на външни влияния, което го прави силен предиктор за мозъчна латерализация. Отдавна е установено, че при родители с ляво очно доминиране преобладават потомци с такова. (Литинский, 1929; Merrell, 1957; Brackenridge, 1982), което свидетелства за наследствени фактори в неговото детерминиране. Не се касае за класическо рецесивно или доминантно унаследяване от Менделов тип, а за по-сложен и засега неизяснен генетичен модел, а може би и за средови въздействия (Reiss and Reiss, 1997c). Доминирането на очите се фиксира към 2 и 1/2-годишна възраст.

Концепцията за очно доминиране се състои в тенденцията да се предпочита визуалната информация от едното око, при която субектите са по-точно и по-ясно изобразени, по-стабилни, а дори и по-големи (Porac and Coren, 1976; Shneor and Hochstein, 2005). Данните също така показват, че доминиращото око има приоритет и при възприятната преработка (Shneor and Hochstein, 2006).

Най-същественният аспект на очното доминиране е доминирането за насочване, при което е физически възможно да се използва само едното око, и изследваният използва именно доминиращото си око поради което именно то се отъждествява с предпочитаното – дясно или ляво.

Ние сме така устроени, че всяка ръка да отговаря директно за нещата, видяни от същата страна на тялото, без да има закъснение в преноса на информацията от другата страна на мозъка. Тъй като и двете очи са свързани и с двете хемисфери, няма ясно сензорно различие, което да обясни защо едното око е предпочитано. Обаче, контролът на очните движения зависи от

няколко двойки мускули, чиито движения трябва да бъдат координирани. Тогава е възможно доминирането в насочването на виждането да зависи от доминиране в моторните функции (Money, 1972; Walls, 1951). Окоето с по-ефикасна система за контрол вероятно е предпочитано. Тоест това очно предпочитание може би зависи от свързаното моторно умение като ръчното доминиране. Ръчното и очно доминиране са свързани, но по непрекъснат, а не по обособен начин. Тези, които са по-силно левичари са с по-често с ляво очно доминиране, отколкото са по-слабите левичари. Тази тенденция се запазва същата дори когато очното предпочитание е класифицирано като ляво плюс смесено доминиране (Annett, 2002). Това дава основание очното доминиране да се смята за една от първите характеристики предложени като „ключ“ към ръчно доминиране и други асиметрии (Harris, 1980). Някои изследвания не намират връзка между очното и ръчно доминиране, но тези резултати са в изследвания с малък брой левичари (Porac and Coren, 1981). Други автори откриват, че доминиращото око при насочване се променя спрямо ръката, която се използва за хващане на обекта (Khan and Crawford, 2001; Carey and Hutchinson, 2013).

Според някои автори насочването си остава най-важната и константна проява на очното доминиране (Coren and Kaplan, 1973). Други смятат, че очното доминиране не е монолитна асиметрия, а включва доминиране на насочването, чувствителността и остротата (Porac and Coren, 1976). Звучи логично, че доминиращото око ще е това с по-силна острота на зрението, но това не е така, освен ако разликата в остротата на двете очи не е твърде голяма (Woo and Pearson, 1972) Crovitz открива, че повечето хора предпочитат дясното око при насочване, дори такива, при които лявото око е с по-остро зрение (Crovitz, 1961).

Най-често използваните изследвания, отразяващи насочването са предпочитането на едното око при наблюдение с телескоп, монокулярен микроскоп, калейдоскоп и т.н., при поглеждане през отвора на бутилка или при прицелване с оръжие. Възможен недостатък на тези изследвания е, че ръката, която държи уреда може да повлияе на използваното око. Някои избягват този недостатък като казват на изследвания да хване инструмента с двете ръце. Един друг такъв тест е поглеждането през дупка на картон, при който изследвания държи с двете си опънати ръцекартона и трябва да фиксира далечна линия, нпр. ръба на прозорец или врата. Докато прави това изследвания приближава картоната до лицето си и така се вижда кое е предпочитаното око. Друг вариант на този тест е докато изследвания се опитва да фиксира обекта през дупката, изследователят да закрива очите по ред и да попита дали линията още се вижда. Друг лесен начин за изследване на очно доминиране е да се посочи даден обект с пръст и след последователно затваряне на очите да се види кое око остава на една линия с обекта. Това е доминиращото око, информацията от другото око се подтиска. За оценка „и едното и другото“ изследването трябва да се повтори и се поставя ако изследвания не може да реши кое око.

4.2.2. Доминиране на долните крайници

Доминирането на долните крайници се появява към 2-та година, когато детето започва да се качва по стълба и се опитва да ритне топка с единия крак.

Крачното доминиране, подобно на ръчното, е демонстративна изява на мозъчната латерализация, поради което изследването на водещия крак постепенно заема подобаващо място в проучванията на функционалната асиметрия при човека. Освен това крачното доминиране е много по-малко

подложено на деформиращото въздействие на социалния натиск и отразява по-добре езиковата (Day and MacNeilage, 1996) и емоционалната (Elias et al., 1998) латерализация.

Говорейки за крачно доминиране като изява на моторна латерализация, трябва да се има предвид, че то е по-слабо изразено от ръчното доминиране (Oldfield, 1997; Hebbal and Mysorekar, 2003). Десничарството по-често се асоциира с дясно крачно доминиране, а левичарството-със смесено или с дясно крачно доминиране (Oldfield, 1997; Hebbal and Mysorekar, 2003). Огромното мнозинство от десничарите (94%) показват доминиране на десния крак, но много по-малка част от левичарите (41 %) имат доминиране на левия крак (Charman et al., 1987). Изследването се потвърждава и от Dragovich and Hammond, които разграничават три групи шизофреници „лява”, „смесена” и „дясна”. При „лявата” група има предпочитание за лявата ръка при писане и ляво или смесено крачно доминиране. При това левичарите показват по-голяма разпръснатост на стойностите на крачното доминиране, което е в съгласие с установената закономерност, че като цяло левичарите са по-слабо латерализирани от десничарите (Corbalis, 1983). Според изследването на Анет също както и очното доминиране, така и крачното е свързано с ръчното доминиране в континуум (Annett, 2002). Въпреки това тя установява, че асоциацията между ръка и крак е много по-силна отколкото между ръка и око. Крачното доминиране е по-силно свързано с мозъчната езикова латерализация отколкото ръчното доминиране. (Elias and Bryden, 1998).

Установено е, че изследваните си представят с кой крак извършват дадено действие по-трудно и по-неточно, отколкото това е при ръчното доминиране, поради което при изследване на крачното доминиране е за предпочитане да

не се разчита на попълване на въпросник, а действията да се извършват реално, като изследващият наблюдава и регистрира това (Karev, 2009).

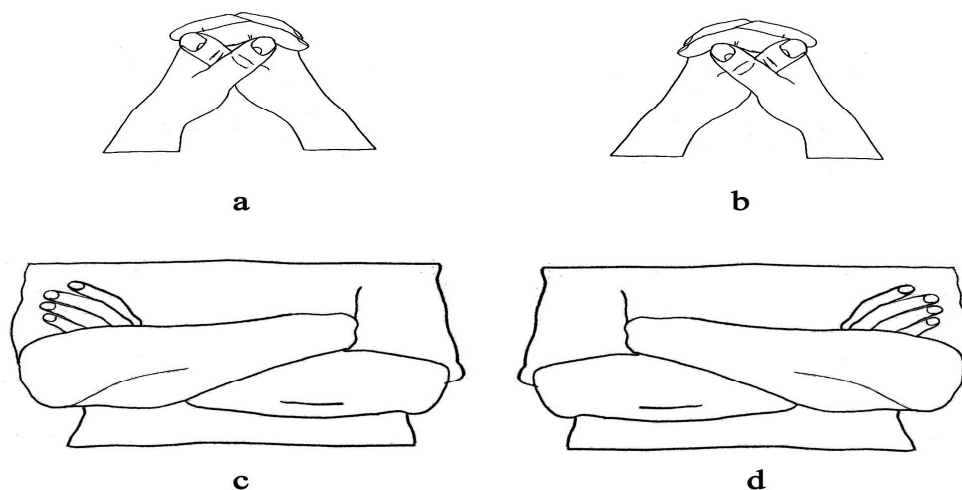
Най-лесният и най-често използван метод от изследователите за определяне на крачното доминиране е кракът, с който участника ще ритне поставена пред него топка. Този въпрос се съдържа и във валидизирания въпросник на Charman & Charman, който съдържа 11 въпроса.

4.3. Скръстване на ръцете и сключване на пръстите

Скръстването на ръцете (СР) и сключването на пръстите (СП) са две много особени изяви на функционалната асиметрия. СР и СП са билатерални пози на крайниците, изискващи бимануална координация, което зависи от интактния ствол на корпус калозум (Mayer, Rohricht and Woiciechowsky, 1998). Ролята на корпус калозум може да се различава за СП и СР, тъй като дисталната СП и проксималната СР ръчни движения може да бъдат инервирани и контролирани различно (Thut et al, 1997). Дисталните движения (предмишница, китка, ръка) се контролират основно контралатерално, докато проксималните на рамото се контролират с повече билатерално участие, т.е. от повече допълнителен ипсилатерален контрол. От това следва, че вероятно предпочитанието за СП е по-явно изразено и е по-свързано с ръчното доминиране. Дали тези действия са вродени или заучени все още не е ясно (Reiss, 1998) но индивидуалните предпочитания в извършването им изглежда остават стабилни през целия живот като е ръчното предпочитание за моторни действия (Pelecanos, 1969). Лурия смята, че лявата позиция при скръстване на ръце и при сключване на пръстите е белег за „латентно левичарство” (Lugia, 1970). След като се появява това твърдение различни проучвания доказват, че комбинираното изследване на СР и СП може да даде повече информация за

церебралната асиметрия от което и да е самостоятелно измерване (Mohr С, 2006).

Фиг.1



Сключване на пръстите : a - ляв тип, b - десен тип.

Скръстване на ръцете : c - десен тип, d - ляв тип.

Левият тип скръстване на ръцете е по-чест за общата популация, в сравнение с десния в повечето изследвания (Dittmat, 2002; Gorynia and Dudeck, 1996; Mohr С, 2003). Според Карев общият процент при двата пола за ляво скръстване на ръцете е 58.86%, което е близко и до полученото при изследвания при други нации- испанци и баски (Arrieta et al, 1985). Главната разлика е междуполовата, защото при посочените популации тя е обратна спрямо тази у българите (по-голям процент за мъжете, отколкото за жени), а в българската извадка на Карев левият тип на скръстване на ръцете е разпределен 55.81 % за мъжете и 61.90 % за жените.

Левият тип сключване на пръстите е достоверно по-чест от десния при мъжете, при жените и при двата пола, взети заедно (Карев, 2006; Мутафов 1981; Filcheva, 2006). Повечето изследвани популации по света (Rhoads and Damon, 1973), са показали превес на дясното сключване на пръстите.

Измежду проучванията, при които е търсено наличието на взаимовръзка между двата изследвани белега (сключване на пръстите и скръстване на ръцете), само две (Kobyliansky et al., 1977; Arrieta et al., 1985) са установили такава връзка, в останалите такава връзка не е установена (Beckman and Elston, 1962; Pelecanos, 1969; Rhoads and Damon, 1973; Ferronato et al., 1974; McManus and Mascie-Taylor, 1979; Карев, 2006).

Изследвания търсят връзката между тези две функционални асиметрии и ръчното доминиране. Резултатите са спорни, някои не намират никаква връзка (Ogah I, 2012; Combs, 1983; McManus and Mascie-Taylor, 1979), докато други намират положителна връзка между дясното ръчно доминиране и дясната позиция за сключване на пръстите, но не намират такава връзка за скръстване на ръцете (Pelecanos, 1969; Rhoads and Damon, 1973). Yan намира асоциация между ръчното доминиране и сключването на пръстите и скръстването на ръцете и не намира връзка между СП и СР (Yan GY, 2003).

В едно изследване авторите доказват, че комбинацията от ляв тип СП и СР показва лява хемисферна доминантност за моторни действия, докато смесена ляво-дясна комбинация между двете, говори за атенюирана хемисферна асиметрия. Резултатите от проучването подкрепят концепцията на Лурия, че лява позиция на скръстване на ръцете показва „латентно” левичарство, но само, ако е асоциирано с дясна позиция за сключване на пръстите.

Консистентно предпочитание на лява позиция за СП и СК говори за десничарство (Mohr C, 2006).

5. Психопатология

5.1 Психопатология при левичарство

5.1.1 Шизофрения

Дали ръчното доминиране и церебралната асиметрия са от значимост за психични разстройства, включително психози? Това е един от въпросите, които си задават новите изследователи. Ръчното доминиране е косвен показател за езикова латерализация и може да бъде повлиян от влияние на средата и образованието. При шизофренните пациенти намалената церебрална латерализация, водеща до билатерално езиково представяне, се счита за основа за повишена честота на не-десничарството (Crow, 1997; Shaw et al, 2001).

По-висок процент на не-десничари (т.е. левичари и смесено ръчно доминиране) са докладвани при шизофрения. Изследвания показват повишено леворъчие при пациенти с шизофрения (Clemmz et al, 1994; Manoach 1994; Cannon et al, 1995). Един скорошен мета-анализ на над 40 проучвания върху ръчното доминиране отчита по-голямо разпространение на не-десничарите при пациенти с шизофрения, в сравнение с контролите (Sommer et al., 2001) . Според други проучвания върху ръчното доминиране има увеличение на смесено ръчно доминиране при почти 20% от пациентите с шизофрения, в сравнение с 3,8% от нормалната популация (Satz & Green, 1999). Неопределеното ръчно доминиране (ambiguous handedness- АН) е било открито в една подгрупа на хоспитализирани пациенти с шизофрения в две

отделни изследвания, използващи Hand Preference Demonstration task (HPDT) (Green et al. 1989b; Nelson et al 1993). Въпреки, че има повишена честота на смесено ръчно доминиране (МН) при шизофренната групи (40% в сравнение с 15% в контролната група), приблизително половината от смесеното доминиране отговаря на критериите за АН. В изследването им се намира повишение на смесеното ръчно доминиране, но лявото ръчно доминиране е сравнимо с това при контроли.

Освен това смесеното ръчно доминиране е значително свързано с тежестта на формалните мисловни нарушения или слуховите халюцинации (Manoach, 1994; Taylor et al, 1995). David (1993) показва в неговото изследване, че шизофренните пациенти левичари имат повече слухови халюцинации, което е в съответствие с откритията чрез ЯМР на Barta за обратната връзка между левия супериорен темпорален гирус и слуховите халюцинации при шизофренно болни (Barta et al, 1990) и с откритията на Nasrallah et al (1982) за повишено левичарство при параноидна в сравнение с непараноидна шизофрения. В сравнение с десничарите, левичарите шизофренни пациенти показват по-ниски скорове на тестове за интелигентност и по-слаби екзекутивни функции (Katsanis and Iacono, 1989).

Dragovic and Hammond, 2005 идентифицират три типа на латерализация („десен”, „ляв”, „смесен”) при шизофренните пациенти и при техните сиблинги и контролите („десен” и „ляв”). Те правят извода, че латерализацията в ляво при шизофренните пациенти се свързва с по-тежка клинична картина, по-висок скор на скалата за шизотипия и по-слабо представяне на когнитивните тестове. Също така според тях атипичната латерализация и ръчно доминиране не могат да бъдат надежден маркер за уязвимост за шизофрения.

Друго изследване също не намира повишена честота на левичари сред шизофренни пациенти в сравнение с контроли (Lishman and McMeekan, 1976). В изследване от 2010г авторите не успяват да намерят категорични доказателства, че „атипичното” ръчно доминиране е свързана с риск от шизофрения фенотипна изява, нито че е свързано с неправилно мозъчно доминиране (Amy Deerp-Soboslay et al, 2010).

5.1.2 Шизотипия

Шизотипията се счита, че е част от шизофрениния спектър. Следователно може да се предположи, че такива хора, също както шизофренните пациенти ще имат намалена езикова латерализация. Въпреки, че все още няма функционални изследвания върху езиковата латерализация на хора с шизотипия, косвени доказателства за връзката има при изследване с дихотично слушане (Broks et al, 1984; Poreh et al, 1994). За разлика от езиковата латерализация, ръчното доминиране сред хора с шизотипия е изследвано обстойно. Няколко изследвания посочват вероятна връзка между смесеното, лявото и недясното ръчно доминиране и по-високи скорове на Schizotypal Personality Questionnaire (Raine, 1991; Kim et al, 1992; Preti et al, 2007), както и на скалите Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences и Rust Inventory of Schizotypy Cognition (Annett and Morgan, 2006). Роднини на шизофренни пациенти, които имат повишени скорове за шизотипия (Appels et al, 2004), имат и понижена езикова латерализация (Sommer et al, 2004; Li et al, 2007b). Мненията за връзка недесничарство-шизотипия, обаче, са противоречиви, което изключва каквито и да е крайни заключения (Dragovic et al, 2005).

Едно проучване на Sommers разглежда връзката между шизотипия и ръчно доминиране чрез мета-анализ на литературата по темата от 1970 до 2007 г. Те откриват, че индивиди със смесено ръчно доминиране показват леко повишена шизотипия в сравнение с индивиди с дясно ръчно доминиране, същата тенденция се наблюдава при висока шизотипия при смесено ръчно доминиране в сравнение с ляво ръчно доминиране. Няма разлика между скората за шизотипия на силно ляво и силно дясно ръчно доминиране. Това показва, че недясното ръчно доминиране и особено смесеното ръчно доминиране се свързва с шизотипията, въпреки, че връзката е минимална (Sommers et al., 2009). По-високата шизотипност при недясно ръчно доминиране произлиза от по-високото превалиране на билатералното езиково представяне. Билатералната организация на мозъка вероятно е подлежащата причина за загуба на асоциации, което вероятно води до по-висок скор на скалите за шизотипия. Счита се, че повишеното участие на дясната хемисфера допринася за необичайно, различно мислене, като шизотипията е крайният му вариант.

Предполага се, че психоза, както и шизотипия, е свързана с творчество чрез участие дясното полукълбо (Weinstein & Graves, 2002). Вероятно именно странното и нетипично мислене, характерно за дясна мозъчна организация (което пък е в основата на креативността), е причината за тази връзка. Психометричното измерване на креативността се счита за свързано повече с дифузно, отколкото с фокусирано внимание (Rowe et al., 2007). Това вероятно е свързано с дифузни процеси свързани с функцията на дясната хемисфера и психозите. И наистина хомоложната зона за езика на дясната хемисфера е свързана с решаването на проблеми по креативен начин (Beeman et al., 2004).

5.1.3 БАР и депресия

Асоциация между намалената мозъчна доминантност и психоза не се ограничава само до шизофрения спектър. Макар и все още малко, но вече има изследвания, които показват връзка и с униполярната и биполярната афективна психоза (Sommer et al, 2007; Savitz et al, 2007) и хора с повишен генетичен риск за психоза (Li et al, 2007b). Предполага се, че по-билатералната езикова организация улеснява илюзиите и халюцинациите чрез по-дифузната семантична активация на дясната хемисфера в сравнение с лявата. Обаче няма повишение на левичарство или смесено ръчно доминиране при пациенти с БАР в сравнение с контроли (Savitz et al, 2007). По-голяма честота на недесничари е открита при пациенти с циклотимен или хипертимен темперамент, в сравнение с пациенти с депресия (Fasmer et al, 2008).

5.1.4 Алкохолизъм

Има автори, които посочват връзка между алкохолизма и левичарството, а именно повишена честота на недесничари сред пациенти с алкохолизъм. Авторите обясняват тази връзка с това, че алкохолизмът, както левичарството може да се дължи на атипична церебрална латерализация. В едно изследване от 1973 авторите намират 26% от извадката им от алкохолно болни да е левичари и амбидекстри, в сравнение с общата популация, където процентът е 8.6% (Вакан, 1973). Друго изследване посочва, че левичарите са по-чести при мъже, чийто бащи са алкохолици (London et al, 1985). Намерено е, че левичарите употребяват по-често и в по-голямо количество алкохол, в сравнение с десничарите, но авторите на това проучване констатират, че тези данни не могат да говорят за повишена честота на алкохолизъм при левичари

(Denny, 2011). В изследване на Korybalski (1992) не е намерена дори близка до значимата разлика между ръчното предпочитание и алкохолно болни.

5.1.5 Аутизъм

Bryson (1990) смята, че ръчното доминиране е интересна област за научни изследвания при хора с аутизъм, поради неговата връзка с невропатологията и мозъчната организация. По-голямата част от изследователските екипи отчитат повишена честота на левичарството (приблизително 18%) при деца с аутизъм (Bryson, Porac & Smith, 1990), приблизително два пъти повече от нормалната популация. Също така има проучвания, които откриват, че пациенти с аутизъм имат много по-голяма честота на смесено и амбилатерално ръчно доминиране (Fein et al., 1984; Satz et al., 1985; Soper et al., 1986).

5.1.6 Други болести

Ако дясното ръчно доминиране се появява като функция на нормалното съзряване на нервната система, тогава може да се предположи, че всякакви нарушения в съзряването могат да доведат до левичарство. Повишена честота на левичарите е установена при различни невропатологичните синдроми като церебрална парализа, епилепсия, умствена изостаналост. В изследване на Coren (1980b) той открива повишена честота на левичари сред умствено изостанали, в сравнение със здрави контроли, което потвърждава данните от други автори (Gordon, 1921; Mintz, 1947). Други проучвания посочват, че момчета със синдром на Klinefelter (47,XXY), които имат по-бавна от нормалната степен на съзряване имат по-висока честота на недесничари, в сравнение с контроли (Stewart et al, 1979,1982; Netley and Rovet, 1984).

Левичарите, в сравнение с десничарите показват статистически значима асоциация с различни показатели на забавено развитие в детството: по-късно полово съзряване; по-късна поява на вторичните полови белези; по-нисък ръст; по-малък размер на тялото (Coren et al, 1986; Fudin et al, 1994; Coren and Porac, 1980; Coren, 1989b).

Много автори намират повишена двойно честота на левичари сред хора със забавено развитие (18%) в сравнение с контроли (9%) (Grouios et al, 1999; Lewin et al., 1993; Ross et al., 1987). Други автори пък не намират такава зависимост (Arnold & Askew, 1993; Hauck, 1997).

Geschwind and Behan (1982) докладват за по-висока честота на разстройства на речта (дизлексия и заекване) при левичари в сравнение с десничари. При такива левичари, роднините по-често имат разстройства на речта. Повишената честота на разстройства на речта сред левичари не е изненадваща, защото нарушенията в лявата хемисфера, които смущават функциите на речта могат също така да причинят промяна на ръчното доминиране към дясната хемисфера. Други автори също потвърждават тази хипотеза (Annett, 1979; Porac and Coren, 1981).

5.2 Психопатология при крачно и очно доминиране

Съвсем оскъдни са изследванията в литературата на връзката на ръчно и очно доминиране с психопатология. Повечето проучвания са сравнително стари и с противоречиви резултати.

В едно мащабно изследване на 200 шизофрени пациенти и 200 контроли по ръчно, крачно и очно доминиране, авторите докладват изместване вляво по коефициент на доминиране при шизофрениите пациенти, в сравнение с

контроли. Но не е намерена връзка между ръчното и очното доминиране, нито при шизофренни пациенти, нито при контроли (Gur RE, 1977). В по-късно проучване от 1982 резултатите са потвърдени и авторите намират ляво изместване на резултатите и за трите доминирания- очно, крачно и ръчно при шизофренни пациенти в сравнение с контроли (Piran N et al, 1982)

Друго проучване, обаче, не потвърждава такава връзка- нито по отношение на очното, нито на крачното доминиране. Авторите на статията намират значимо различие между групата на шизофренните пациенти и тази на контролите при кръстосано доминиране (ляво очно с дясно ръчно доминиране) и правят извода, че кръстосаното доминиране показва по-надежно измерване на сензорномоторната латерализация при шизофрения (Gureje O, 1988).

Положителни резултати при кръстосано доминиране посочват и други автори. В статия от 2002г авторът потвърждава както повишеното ляво очно доминиране при шизофренни пациенти, в сравнение с контроли, така и повичена честота на кръстосаното очно-ръчно доминиране (Giotakos O, 2002). В друго изследване се намира връзката между началото на заболяването и кръстосаното доминиране. Пациентите с шизофрения с дясно ръчно и недясно очно доминиране имат по-ранно начало на болестта, в сравнение с групата дясно ръчно и дясно-очно доминиране (Seisdedos RT et al, 1999).

В проспективно изследване се използва по-честото ляво или смесено доминиране за крак и око, но не и за ръчно доминиране като разграничител при деца, които развиват шизофренни разстройства, от тези, които не развиват (Schiffman J, 2005).

В две проучвания много ясно е намерена връзката на по-честото лявото или смесеното крачно доминиране с по-висок сбор в скалата на шизотипия при контроли (Asai T et al, 2011; Tran US et al, 2014). Авторите на едната стстия правят извода, че това може да се дължи на епигенетични механизми, свързани с половите хромозоми, които вероятно водят както до смесено крачно доминиране, така и до психотични черти. Те заключват също, че крачното доминиране е по-добър предиктор за шизотипия от ръчното (Tran US et al, 2014).

III Цел, задачи, материал и методология

1.Цел и задачи на проучването

1.1Цел на проучването

Целта на проучването е да се изследват ръчното, очно и крачно доминиране, както и утвърдени биологични маркери (ендофенотипи) и нови такива при шизофренни пациенти и евентуалната връзка между тях. Тези обективни характеристики на невроонтогенезата биха показали нарушения в този процес, като могат да се свържат с етиологията и диагностиката на заболяването.

1.2 Работна хипотеза

- Шизофренно болните имат нарушена невроонтогенеза, част от която е процеса на латерализация на мозъка. Изследването на обективни характеристики на мозъчната латерализация- ръчно, очно, крачно доминиране би показало по-високи стойности на недясно (смесено или ляво) доминиране в сравнение със здрави хора.
- Нарушената невроонтогенеза при шизофренни пациенти се извява в значително повече минимални физически аномалии (МФА) в сравнение с контроли. От друга страна МФА могат да се считат за резултат на пренатално увреждане, което е свързано с повишена предиспозиция към развитие на шизофрения.
- Някои социодемографски характеристики- пол, сезон на раждане, възраст на майка по време на раждане, възраст на баща по време на раждане, поредност на раждане в семейството, височина, роднина левичар, както и артистични прояви показват различна връзка при шизофренни пациенти в сравнение с контроли.

1.3 Задачи на проучването

За постигането на целта са поставени следните основни задачи:

1. Да се установи степента и вида на ръчно, крачно и очно доминиране при шизофрени пациенти и здрави индивиди.
2. Да се установи и сравни характера, честотата и разпределението на биологичните маркери при болни от шизофрения и здрави индивиди.
3. Да се сравнят помежду си степените на ръчно, крачно и очно доминиране.
4. Да се сравнят характера, честотата и разпределението на биологичните маркери със степента и вида на ръчно, крачно и очно доминиране.
5. Да се определят и сравнят връзките между определени социодемографски фактори - пол, сезон на раждане, възраст на майка по време на раждане, възраст на баща по време на раждане, поредност на раждане в семейството, височина, роднина левичар, както и артистични прояви и проявеността на минимални физически аномалии и ръчна, крачна и очна доминантност при шизофрени болни.

2. Материал и методология

2.1 Материал на проучването

2.1.1 Таргетна популация

Обект на проучването е шизофрени популация, представена от хоспитализирани и амбулаторни пациенти, покриващи диагностичните критерии за шизофрения на DSM-V и МКБ-10.

2.1.2 Представителност на извадката

С цел:

- извадката да бъде представителна на генералната съвкупност;
- реализиране на рандомизиран подбор;

- контролиране на селективност,

се прие методологията на стратифицираната случайна извадка.

Всички лица в проучването са от български етнически произход. Извадката от шизофренно болни е от пълнолетни пациенти, постъпили на болнично или амбулаторно лечение в Клиниката по психиатрия към УМБАЛ „Александровска” и ДПБ „Д-р Георги Кисъов” гр. Раднево. Изследваната група шизофренно болни се състои от случайна извадка от пациенти, приети с диагноза шизофрения. Диагнозата шизофрения е базирана на покриване на диагностичните критерии за шизофрения на DSM - V и МКБ-10 и е поставена от психиатър въз основа на:

-приемната и работна диагноза и история на заболяването (болнична и амбулаторна документация)

-интервю с лекуващия лекар на пациента.

- допълнително семиструктурирано клинично интервю на DSM-V, проведено от психиатъра.

Измерванията се извършват от психиатър, запознат със скалата за измерване на ръчно, крачно и очно доминиране, както и обучен за измерване на МФА и когнитивни тестове. Част от пациентите попълват самооценъчни въпросници за измерване на ръчно, крачно и очно доминиране.

Проучването е одобрено от Комисията по научна етика при МУ-София.

В съгласие с Хелзинкската конвенция за правата на човека всички изследвани пациенти и контроли дават информирано [писмено] съгласие за участие в проучването, след като целите, задачите и процедурата на проучването им бъдат разяснени.

Контролна група от здрави лица е съставена от доброволци и са спазени следните условия:

- извадката да бъде сравнително представителна на популацията, от която са шизофренно болните;
- социално-икономическият статус да бъде сравнително подобен на този на шизофренно болните - извадките да са съпоставими по възраст, пол, образователно ниво и др.
- родителите на проучените лица да бъдат със социално-икономически статус подобен на този на родителите на шизофренно болните.

2.1.3 Брой на наблюдавани случаи

В изследването са включени общо 165 случаи:

- 85 шизофренно болни [48 мъже, 37 жени]
- 80 контролна група клинично [психично] здрави индивиди [29 мъже и 51 жени]

Групите на шизофренно болните и контролите са приблизително еднакви по броя на случаите. Вътре в групите мъжете и жените са приблизително поравно. На

Таблица 1 са представени някои социодемографски показатели на двете групи.

По отношение на други нестратифицирани фактори [професия, образование и др.] са налице различия между шизофренната и контролната групи, но тези фактори нямат влияние върху проучваните характеристики. На Таблица 2 са представени някои характеристики, имащи евентуална връзка с болестния процес.

Таблица 1 Социодемографска характеристика на нормални контроли и шизофренно болни

Признак	Контроли [n=80]				Шизофрения [n=85]			
	Мъж		Жена		Мъж		Жена	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Възраст								
Средна	29.40		32.26		45.67		43.75	
Мин-макс	18-61		23-79		25-67		24-63	
Образование								
Няма							1	2.7
Първоначално					1	2.1	1	2.7
Основно	1	3.4		3.4	7	14.6	3	8.1
Средно	19	65.6	35	65.5	37	77.1	22	59.5
Полувисше	9	31.0	1				1	2.7
Висше			15	31.0	2	4.2	9	24.3
Професионален статус								
Собствен бизнес	1	3.4	1	2.0	1	2.1		
Неквалифициран работник	7	24.1	2	3.9	21	43.8	14	37.8
Квалифициран работник	2	6.9	7	13.7	22	45.8	11	29.7
Интелигентия			9	17.6			1	2.7
Учащ	18	62.1	31	60.8			1	2.7
Домакиня	1	3.4	1	2.0	1	2.1		
Без професия					2	4.2	10	27.0
Семейно положение								
Женен/омъжена	9	31.0	12	23.5	2	4.2	3	8.1
Кохабитира			1	2.0	1	2.1	1	2.7
Разделен[а]	1	3.4	1	2.0			1	2.7
Разведен[а]			4	7.8	9	18.8	8	21.6
Вдовец[а]			2	3.9	1	2.1	2	5.4
Неженен[а]/не кохабитира	1	3.4			29	60.4	16	43.2
Предбрачна възраст < 35г	29	62.1	31	60.8	5	10.4	6	16.2

Таблица 2 Някои характеристики, имащи връзка с болестта
- контроли и шизофренно болни

Признак	Контроли [n=80]		Шизофрения [n=85]	
	Мъж	Жена	Мъж	Жена
Брой деца [вкл. респондент] в семейството				
Средна \pm СО	1.96 \pm .62	1.76 \pm .51	2.19 \pm .85	2.15 \pm .83
Мин-макс	1-3	1-3	1-5	1-5
Дете по ред в семейството				
Средна \pm СО	1.37 \pm .56	1.30 \pm .46	1.54 \pm .86	1.54 \pm .80
Мин-макс	1-3	1-2	1-5	1-4
Брой живородени деца				
Средна \pm СО	.55 \pm .82	.52 \pm .78	.43 \pm .91	.89 \pm 1.14
Мин-макс	0-2	0-2	0-3	0-4
Възраст на начало на болестта по анамнеза				
Средна \pm СО			24 \pm 7	26 \pm 8
Мин-макс			14-48	15-48
Височина в см				
Средна \pm СО	179 \pm 7	166 \pm 6	176 \pm 7	164 \pm 7
Мин-макс	162-192	152-178	160-198	151-176

На Таблица 3 са представени възрастовата характеристика и образователно ниво на родителите на двете субизвадки. Липсват значими различия във възрастовите характеристики на родителите на шизофренно болните и контролите.

Таблица 3 Социодемографски характеристики на родителите на шизофренно

Признак	Контроли [n=80]				Шизофрения [n=85]			
	Мъж		Жена		Мъж		Жена	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Възраст при раждане на детето [баща]								
Средна [\pm CO]	28.74 \pm 4.42		28.26 \pm 5.19		29.48 \pm 7.25		31.20 \pm 7.35	
Мин-макс	19-39		25-45		17-53		20-58	
Възраст при раждане на детето [майка]								
Средна [\pm CO]	26.0 \pm 5.08		24.58 \pm 3.98		26.78 \pm 4.12		25.93 \pm 5.28	
Мин-макс	18-37		18-34		15-49		17-37	
Образование [баща]								
Без образование					2	4.2	1	3.4
Начално					1	2.1	2	6.9
Основно	4	13.8	4	11.8	12	25.0	6	20.7
Средно	5	17.2	16	31.4	16	33.3	16	55.2
Полувисше					4	8.3		
Висше	20	69.0	29	56.9	8	16.7	4	13.8
Образование [майка]								
Без образование					2	4.7	1	3.4
Начално					1	2.3	2	6.9
Основно	4	7.8	4	8.5	11	25.6	6	20.7
Средно	14	27.5	11	23.4	18	41.9	17	58.6
Полувисше	4	7.8	4	8.5	6	14.0	1	3.4
Висше	29	56.9	28	59.6	5	11.6	2	6.9

2.1.4 Критерии за включване и изключване

2.1.4.1 Контроли

Нормалност се дефинира като липса на голямо ос I или ос II психично разстройство по DSM-V и МКБ-10 базирано на интервю от психиатър и колатерална информация.

Критерии за включване:

- Лица с български етнически произход;
- Психично здрави индивиди със сравнително подобни на изследваната група болни социодемографски характеристики;
- Възраст най-вече около и над 35 години с цел да се намали кумулативния риск от развитие на тежко психично разстройство в бъдеще време и по такъв начин да въведе confound в групата на нормални контроли. Освен това, така се обхваща сравнително хомогенно поколение, което е било приучавано в училище на писане с дясна ръка

Критерии за изключване:

- Небългарска етническата принадлежност на някой от родителите или прародителите;
 - Анамнеза за тежко неврологично заболяване;
- мултиплена склероза
- интелектуално-мнестична недостатъчност
- припадъчно разстройство
- черепно-мозъчна травма
- други органични неврологични разстройства
- Наличие на тежко соматично заболяване с неврологични компоненти;
 - Наличие в детството на психиатрични заболявания, свързани с четене/писане
 - Анамнеза за психотично разстройство, биполарно разстройство, тежко депресивно разстройство (дори един депресивен епизод), тежки невротични състояния (напр. ОКР), опит за суицид.
 - Данни за злоупотреба/зависимост с алкохол и психоактивни вещества според критериите на DSM-V;

В допълнение, за да се разграничат още по-добре контролите от шизофренната група, потенциалните нормални контроли са изключвани, ако имат фамилна анамнеза за тежко психично заболяване - първородственици с

анамнеза за шизофрения, психотично разстройство, афективно разстройство или суицид.

- Данни за личностово разстройство
- Физически недъг, който би оказал влияние върху доминирането на ръка, крак или око.

4.1.4.2 Шизофренно болни

Критерии за включване:

- Лица с български етнически произход¹;
- Покриване на диагностичните критерии за шизофрения по DSM-V и МКБ-10 (параноидна форма).

Критерии за изключване:

- Небългарска етническата принадлежност на някой от родителите или прародителите;
- Диагнози от “шизофрениния спектър” - шизофрениформно и шизоафективно разстройство, шизотипно, шизоидно и параноидно личностно разстройство;
- Възраст над 55 години при първия пристъп на болестта;
- Наличие на анамнеза за органично неврологично заболяване:
 - мултиплена склероза
 - интелектуално-мнестична недостатъчност [данни за олигофрения]
 - припадъчно разстройство [епилепсия]
 - черепно-мозъчна травма
 - други органични неврологични разстройства
- Наличие на тежко соматично заболяване с неврологични компоненти;

¹ Да се избегне евентуален confound поради липса на установени расови и етнически норми, за по-голяма хомогенност на групите бяха използвани само лица – и пациенти и норми с български етнически произход

- Данни за злоупотреба/зависимост с алкохол и психоактивни вещества според критериите на DSM-V;
- Наличие в детството на психиатрични заболявания, свързани с четене/писане
- Физически недъг, който би оказал влияние върху доминирането на ръка, крак или око.

2.2 Методика на изследването

2.2.1 Тип на проучването

1. Наблюдателно проучване. Наблюдението е основно средство и съществен метод при характеризиране на биологичните маркери на изследваните индивиди.
2. Описателно и аналитично проучване. Изяснява взаимоотношенията и причинните връзки между изучаваните явления (болест и пренатално увреждане), представени чрез съответни признаци.
3. Трансверзално (срезово) проучване. Всеки индивид се изследва еднократно в строго определен момент от време.
4. Репрезентативно проучване. Проучването е представително по отношение на генералната съвкупност от шизофрено болни според критериите на DSM-V и МКБ-10.
5. Сравнително проучване. (Използва се, за да се наподобява експерименталния метод).

Извадката е съставена от

- експериментална група (шизофрено болни) и
- контролна група (клинично здрави психически индивиди), служеща като “еталон-мярка”. Двете групи са максимално еднакви и стандартизирани по определени признаци (възраст, пол, местоживееене, условия на живот и др.) като се различават единствено по сравняваните показатели.

- проучване тип случай-контрол (ретроспективен метод). В повечето от анализите от факторни признаци (характер и изразеност на определени морфогенетични варианти) се търси обяснение на резултативни признаци (характер, начало, протичане на болестта и др.).

3 Инструментариум

3.1 За ръчно доминиране

Edinburgh Handedness Inventory (ЕНІ) е валиден и надежден количествен инструмент, с който се измерва доминираща ръка, крак и око чрез 12 задачи (Ransil and Schacher, 1994). Инструментът е модифициран от Oldfield (1971) чрез определяне на 10 айтъма от 20 в оригиналния инструмент. Инструментът може да се използва както за самооценка, така и за наблюдение на изследователя върху действията на участника. В този случай изследователя моли участниците да покажат с коя ръка: пишат, рисуват, хвърлят топка, използват ножица, мият зъбите си, режат с нож, ядат с лъжица, палят кибритена клечка, хващат метла с дълга дръжка, отварят кутия, както и с кой крак ритат топка и с кое око поглеждат през фотоапарат или телескоп. Оценката е петстепенна, като оценяването става чрез поставяне на + в колоните, означени ляво/дясно. С два плюса в едната колона се означава силно предпочитание, един плюс в едната колона е слабо предпочитание и по един плюс във всяка колона означава и ляво и дясно предпочитание. В своето проучване от 2010г Luders et al използва също 5 степенна скала за оценка на ЕНІ, която изглежда така -2 за силно ляво предпочитание, -1 за предимно ляво предпочитание, 0 за еднакво ляво и дясно, +1 за предимно дясно и +2 за силно дясно предпочитание.

Annett използва **The Annett Hand Preference Questionnaire (АНРQ)** за изследване на ръчно доминиране от 60те години на миналия век. Въпросникът се състои от 12 айтъма, които могат да се попълнят самооценъчно или чрез наблюдение на действията. За всеки айтъм може да се постави отговор лява/дясна/и едната и другата ръка. Annett подрежда по честота отговорите „лява ръка” от изследванията си за периода 1970 - 1990. Получените редове са достатъчно консистентни както между двете групи от данни в различните години, така и между различните методи на събиране на информацията (самооценъчен и наблюдение). Тази близост на резултатите между самооценка и наблюдение показва, че данните за ръчно доминиране са валидни и достоверни. Отговорът „и едната и другата ръка” е по-чест при самооценка, отколкото при наблюдение за всички действия с изключение на хвърляне на топка. По време на наблюдение този отговор може да бъде маркиран когато пациентът се помоли да повтори действието. Отговорът се маркира само ако уменията и на двете ръце са еднакви. Проучване върху достоверността на въпросника чрез ретест открива, че отговорът „и едната и другата ръка” е по-малко достоверен от отговорите „лява ръка” и „дясна ръка” (Annett, 2002).

В своя труд Карев използва въпросника на **Chapman and Chapman (1987)**, включващ 13 “едноръчни” дейности. Те са подбрани от 22 айтъми, използвани от Raczkowski, Kalat and Nebes (1974) на база надежност и валидност, изчислени двукратно от Chapman and Chapman (1987) и Raczkowski (1974) (Karev, 2009).

В проучване от 1999г изследователите създават **Hand Preference Demonstration Test (HPDT)**, в който участниците показват ръчното си

предпочитание в осем задачи, изискващи използване на движение главно на дисталната мускулатура (нпр. повдигане на лъжица, използване на чук).

Като се има в предвид анализа на литературните данни, се избра използване на въпросник от 23 въпроса върху ръчното доминиране. Този въпросник е сборен между най-често използваните в литературата въпросници- Charman and Charman (1987); HPDT (1999); ANPQ; Oldfield (1971). Това позволява от една страна по-пълното изследване на ръчното доминиране, а от друга сравняването на резултатите, с тези от други проучвания. Част от въпросите в четирите въпросника се припокриват и това прави общият им сбор 23. За по-голяма пълнота на оценката се добавиха още 6 въпроса. Те са подбрани така, че да могат да помогнат в оценката на спонтанност и достоверност. Тъй като в 23-те въпроса има айтъми, които оценят проксималната (ръка и рамена) и дисталната (китка и пръсти) мускулатура по отношение на качество на изпълнението и прецизност, но не и по отношение на автоматичност, в допълнителните 6 въпроса се добавиха и такива айтъми. Освен това във въпросите са включени и такива, които оценят действия с повдигане и хващане. За определяне на достоверността се използват още три въпроса, повтарящи се с такива от основните, но зададени по различен начин. За по-голяма пълнота и преценка на спонтанността се оценява скръстване на ръцете и сключване на пръстите. Така общият брой въпроси за ръчно доминиране е 34. При наблюдаване на извършване на действията оценката е в три степени 0-дясна 1- еднакво с двете, 2- лява.

3.2 За очно доминиране

Най-често използваните изследвания, отразяващи насочването са предпочитането на едното око при наблюдение с телескоп, монокулярен

микроскоп, калейдоскоп и т.н., при поглеждане през отвора на бутилка или при прицелване с оръжие. Възможен недостатък на тези изследвания е, че ръката, която държи уреда може да повлияе на използваното око. За да се избегне този недостатък на изследвания се дава инструкция да хване инструмента с двете ръце. Един друг такъв тест е поглеждането през дупка на картон, при който изследвания държи с двете си опънати ръце картона и трябва да фиксира далечна линия, нпр. ръба на прозорец или врата. Докато прави това изследвания приближава картона до лицето си и така се вижда кое е предпочитаното око. Друг лесен начин за изследване на очно доминиране е да се посочи даден обект с пръст и след последователно затваряне на очите да се види кое око остава на една линия с обекта. Това е доминиращото око, информацията от другото око се подтиска. За оценка „и едното и другото” изследването трябва да се повтори и се поставя ако изследвания не може да реши кое око.

На база на използваните в литературата до сега изследвания се избрах три айтъма- поглеждане през монокулярен бинокъл, поглеждане през дупка на картон и посочване обект с пръст и последователно затваряне на очите. Не бяха включвани лица, които имат голяма (>1) разлика в диоптрите между двете очи. Това се наложи, тъй като някои автори твърдят, че очното доминиране не е монолитна асиметрия, а включва доминиране на насочването, чувствителността и остротата (Pogac and Coren, 1976), т.е доминиращото око ще е това с по-силна острота на зрението.

3.3 За крачно доминиране

Измежду предложените досега в литературата набори от тестове, най-голяма популярност има този на **Chapman & Chapman** (Chapman et al., 1987),

включващ 11 дейности. Той е базиран на задълбочено проучване на множество действия, осъществявани само с единия крак. Освен това един от въпросите в теста се прекрива при всички проучвания, изследващи крачно доминиране-вкарване на „гол” с топка. Модификация беше направена на задачата “Тактувайте с крак ритъма на Yankee Doodle”, поради факта, че тази мелодия е непозната на българите и беше преформулирана на тактуване на ритъма на любима песен. Въпросът „заобикаляне на кубчета с топка” беше изключен, поради недостатъчната информативност, която носи. Изследваните лица (предимно шизофренните пациенти) трудно успяваха да изпълнят задачата, като посочат само единия крак, с който да водят топката и използваха и двата крака. Това доведе до даване предимно на отговор „еднакво с двата”, което, обаче, не отразяваше в действителност водещия крак при тази задача. Към въпросника бяха добавени още 4 въпроса: Качете се на този стол (с кой крак стъпва първо) и На кой крак е тежестта на тялото Ви? (за оценка спонтанност), вземане на топче с крак (за оценка на прецизност), забиване на лопата в земята (за оценка на сила). Така въпросника за крачно доминиране включваше общо 14 въпроса с възможност за отбелязване на три отговора при наблюдаване на изследователя на изпълнението: десен=0, еднакво с двата=1, ляв=2. В самооценъчния въпросник са използвани същите въпроси без въпроса за посочване на обект с пръст от оценката за очно доминиране, поради сложността изследвания да си представи действието и отговора му. Друга разлика е, че в самооценъчния въпросник се използва 7-степенна скала за оценка на ръчно доминиране-винаги с лява, обикновено с лява, по-често с лява, еднакво с двете, по-често с дясна, обикновено с дясна, винаги с дясна. На таблица 4 е показан въпросника за оценка от изследователя. Оценката се дава както следва Д=дясна; Л=лява; Дв=двете (ако и с двете може еднакво добре).

Таблица 4 Въпросник за оценка от изследовател

С коя ръка...	
На коя ръка си държите часовника (да си сложи часовник, ако няма)	
Вземете този пистолет и стреляте (ръката, с която го взема)	
С коя ръка държи пистолета	
Помахайте	
Бройте с пръсти до 5	
Откопчейте си ципа	
С коя ръка държи кибрита	
С коя ръка държи тестето	
С коя ръка държи буркана/кутията	

С коя ръка...	Annett	Chapman	Oldfield	HPDT
1....напишете ми нещо с химикалката				////////////////////
2....хвърлете тази топка				
3....измийте си зъбите с четката за зъби				
4....запалете кибритената клечка (клечката)				//////////////////// ////////////////////
5.... изрежете нещо с ножицата				////////////////////
6.... забийте този пирон с чука (чука)			////////////////////	
7.... хванете тази тенис ракета			////////////////////	////////////////////
8....развийте капака на буркана		////////////////////		////////////////////
9.... раздайте тези карти		////////////////////	////////////////////	////////////////////
10.... опитайте се да вденете тази игла (конеча)		//////////////////// ////////////////////	//////////////////// ////////////////////	//////////////////// ////////////////////
11 нарисувайте ми нещо с четката	////////////////////			
12....отсечете нещо с брадвата	////////////////////		////////////////////	////////////////////
13.... изстрийте нещо с гумичката	////////////////////		////////////////////	////////////////////
14....развийте нещо с отверката	////////////////////		////////////////////	////////////////////
15.... отворете бутилката с тирбушона (тирбушона)	//////////////////// ////////////////////		//////////////////// ////////////////////	//////////////////// ////////////////////
16....разбъркайте с тази лъжица	////////////////////		////////////////////	////////////////////
17.... нарежете месото с ножа	////////////////////	////////////////////		////////////////////
18.... вземете лъжицата все едно се храните	//////////////////// ////////////////////	//////////////////// ////////////////////		
19....пийнете от тази чаша	////////////////////	////////////////////	////////////////////	
20....вдигнете този бонбон	////////////////////	////////////////////	////////////////////	
21... вдигнете тази монета	////////////////////	////////////////////	////////////////////	
22. Изгребане пясък с тази лопата (горната ръка)		//////////////////// ////////////////////	//////////////////// ////////////////////	//////////////////// ////////////////////
23. Изметете нещо с тази метла (горната ръка)		//////////////////// ////////////////////		//////////////////// ////////////////////

С кой крак	
Направете мах с единия крак, така че да достигнете максимална височина	
Ритнете тази топка така, че да вкарате “гол” във вратичката, обозначена срещу Вас.	
Пред Вас разпръсвам пет дървени кубчета. Подредете ги с крак така, че да бъдат в една редица на разстояние около една педя едно от друго.	
Давам Ви малка топка. Преведете я с крак между кубчетата, които подредихте, както скиорът заобикаля забитите по трасето “вратички”.	
Сега, побутвайки леко с крак топката, я накарайте да опише колкото е възможно по-правилна окръжност.	
Стъпчете с крак фас!	
Това е една тояжка, еднакво дебела и добре изгладена по цялата си дължина. Сложете я върху ходилото на крака си, повдигнете я и я задръжте колкото можете по-дълго в това равновесие.	
Вие сте на плажа. Напишете с крак инициалите си върху пясъка.	
Сега изгладете с крак пясъка, за да може следващият след Вас да напише инициалите си на същото място.	
Подскачете три пъти на едно място на един крак.	
Тактувайте с крак ритъма на любимото си хоро или ръченица	
Качете се на този стол (с кой крак стъпва първо)	
Вземете това топче с крак	
Опитайте се да забиете тази лопата в земята	
Изправете се! На кой крак е тежестта на тялото Ви?	
С кое око ...	
Погледнете през този бинокъл	
Погледнете през тази дупка в картоната като го хванете с двете ръце опънати	
Посочете обект с пръста си и последователно затворете и двете си очи. С кое око виждате пръста да сочи обекта	
Скръстете си ръцете (горната ръка)	
Сключете си пръстите (горният палец)	

3.4 За минимални физически аномалии (МФА)

В продължение на десетилетия най-използваният инструмент за оценка на дисморфни маркери е скалата на Waldrop с 18 показателя (Waldrop and Goering, 1971). Качествените показатели обикновено се оценяват като 0 (липсващи) или 1 (налични). Количествено оценените МФА могат да се точкуват от 0 до 3 показвайки стойности попадащи в средния популационен обхват или с 1, 2 или 3 стандартни отклонения над или под този среден обхват.

Бяха избрани 5 айтъма- аномална IV бразда на дланта (маймунска бразда), пети пръст силно извит радиално (клинодактилия), прираснали ушни висулки, набразден език, въртели на косата. Първите три айтъма се измерват и за двете страни на тялото.

Бяха направени две модификации:

- Категориите прираснали ушни висулки и долни ръбове на уши насочени назад/нагоре (две степени на един айтъм в оригиналната скала) бяха дефинирани като отделни айтъми поради високата честота на първия и рядкото намиране на втория. Вторият айтъм не е търсен.

- Пети пръст силно извит радиално (клинодактилия) в оригиналната скала се измерва с три степени: силно извит радиално - 2; Леко извит радиално - 1; Норма – 0. Модификация беше направена в посока качествена оценка: 0-няма; 1-има, поради неясната дефиниция на „леко” и „силно” извит пръст.

4. Статистически анализи

Материалът е обработен статистически с компютърна програма SPSS 22.0. [Statistical Package for the Social Sciences 22.0], като са използвани (или предстои да бъдат използвани) следните анализи.

Дескриптивна статистика: Средна стойност, стандартно отклонение, минимум-максимум, медиана, персентили, интервал на доверителност, относителен дял.

Графичен анализ.

Непараметрични анализи: χ^2 - тест или Fisher's exact probability test: двустранен за сравняване на категорийни променливи, odds ratio [OR];

Параметрични анализи: независим t -test на Стюдънт [двустранен] за сравняване на количествени променливи, ANOVA. корелационен коефициент на Pearson

Мултифакторни анализи: ANCOVA, Мулти-факторна ANOVA за проучване на интеракциите между променливите, Мултивариатен анализ на вариацията [MANOVA]

Специални статистики за анализ на скала Чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна стойност на показателите за статуса шизофрения vs. контроли. Като показател за надеждност на скала ще бъде изчислен коефициента Cronbach's alpha.

Предпазване от грешка от I род [α грешка] при многократни сравнения. За контролиране на общия риск от α грешка при многократните сравнения в допустимо ниво [приетото от нас критично ниво 0.05 за грешка от I род] са използвани:

- **при категорийни променливи** - корекцията на Bonferroni за многократни сравнения с по-високи критерии за статистическа значимост. За всяко индивидуално сравнение се прие .05/c като базово ниво за

статистическа значимост .05 [където “с” е броя на сравненията], макар това да прави теста по-консервативен, с по-малка мощност и в резултат да увеличава риска от грешка от II род [β -грешка].

- **при количествени променливи** [при ANOVA] - post hoc тест за многократни сравнения - Tukey Honestly Significant Difference Test [HSD-test].

Ниво на значимост. Като ниво на статистическа значимост е прието $p < 0.05$, двустранно.

IV Резултати

1. Сравнение на ръчното доминиране между шизофрени пациенти и контроли

Ръчното доминиране при шизофрени пациенти е добре проучено, но продължава да бъде обсъждано, поради противоречивите резултати. Ролята на атипичната мануална доминантност (ръкостта) в патогенезата на шизофрения остава дискуссионна. В нашата извадка няма също категорични данни нито в полза на по-честото ляво/смесено ръчно доминиране при шизофрени пациенти, нито за обратното.

Бяха използвани общо 31 въпроса за ръчно доминиране (23 от тях са от валидизирани въпросници и 8 са допълнителни) При сравнение на отделните айтъми между шизофрени пациенти и контроли, статистическа значимост (с Fisher test/ Likelihood ratio) доближават или достигат 7 въпроса в полза на лявото доминиране на ръка при шизофрени пациенти. Някои въпроси показват по-често ляво доминиране общо между шизофрени пациенти, в сравнение с контроли, докато други показват само полово различие или и полово различие. Само два от въпросите достига статистическа значимост при общото сравнение между шизофреници и здрави- „миене на зъби” и при жени- „вземане на малък предмет”.

Миене на зъби (66,7%, $p=0.134$)- при мъже; (54,5%, $p=0.052$)- общо

Вземане на малък предмет (75,0%, $p=0.055$)- при жени

Стреляне с пистолет (71,4%, $p=0.108$)- при жени; (69,2%, $p=0.149$)- общо

Лопата с дълга дръжка (77,3%, $p=0.071$)- за мъже; (57,9%, $p=0.151$)- общо

Метла с дълга дръжка (68,8%; $p=0.199$)- за мъже; (54,9%; $p=0.175$)- общо

Помахване (60,0%, $p= 0.104$)- за жени

При въпросът „носене на часовник” типично от литературата е изследваното предпочитание за лявата ръка в здравето население. При шизофренните пациенти мъже в сравнение с контролите от собствената извадка предпочитанието е за дясната ръка, като доближава статистическа значимост.

Носене на часовник (87,5%; $p= 0.113$)- при мъже

Интересно е предпочитанието на лява ръка, която да стои над дясната при държане на лопата и метла с дъга дръжка. Тези въпроси (макар само доблоижаваци статистическа значимост), за разлика от останалите са за бимануално действие, което освен това включва и участие на цялото тяло при изпълнението. Вероятно тук се включва и крачната двигателна способност, което прави въпросът по-комплексно свързан с моторната латерализация.

С корелационен матрикс се потърсика демографски характеристики, които биха могли да повлияват ръчното доминиране. Данните са показани на таблица 5.

Таблица 5 Корелационен матрикс на въпросници за ръце и някои демографски характеристики

Въпросници/ Демографски данни	Ръце (23 въпроса)	Ръце (8 въпроса)	Ръце (31 въпроса)	Възраст	Дете поред	Възраст на бащата	Възраст на майк ата
Ръце (23 въпроса)							
Ръце (8 въпроса)	.000**						
Ръце (31 въпроса)	.000**	.000**					
Възраст	-.170*	-.074*	-.141*				
Дете поред	-.747	-.403	-.726	.212			
Възраст на бащата	.552	.965	.592	.795	.000**		
Възраст на майката	.840	.740	.803	-.271	.000**	.000**	

* Статистическа значимост доближаваща $p < 0,05$

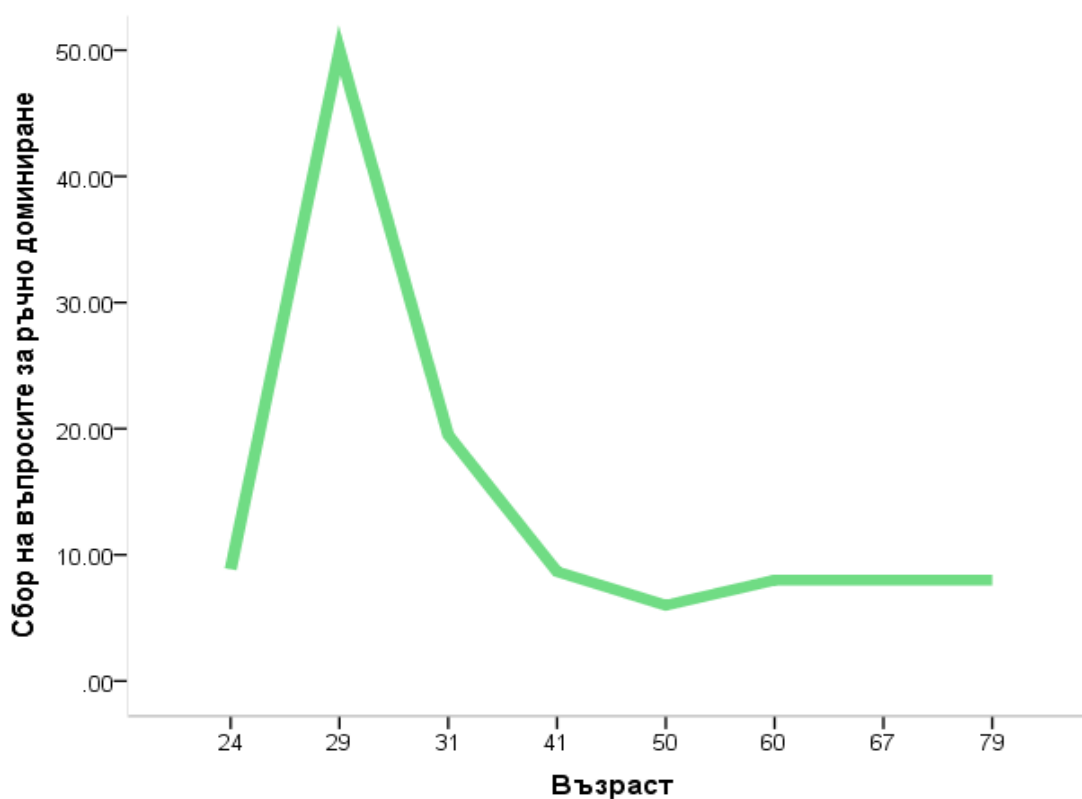
**Статистическа значимост $p < 0,05$

От корелационния матрикс се вижда, че въпросниците за ръце корелират отрицателно единствено с възрастта от демографските характеристики. Тъй като данните от извадката за ръно доминиране не показват ясно ляво предпочитание на ръката при шизофренните пациенти, едно от предположенията е, че това се дължи на връзката с възрастта. Освен отрицателна корелация има и голямо възрастово различие между шизофренните пациенти и контролите (8 г). Обхванати са различни поколения, които в Българската образователна система са стимулирани по различен начин. Преди 90-та година децата в училищата са приучавани да

пишат и боравят с дясната ръка, докато след 90-та година тази идея отпада. Тенденцията за по-често ляво доминиране при по-младите по възраст случаи е представена на

Фигура 1

Фигура 1 Разпределение на сбора на въпросите за ръчно доминиране по възраст на извадката



Влиянието на възрастта върху фактора ръчно доминиране даде основание да се използва ANCOVA анализ. Този анализ позволява измерването на различията между групите, дължащи се на дадени фактори, при контролиране на вариацията в групите, дължаща се на други факториковариати. Контролирането на тази външна вариация осигурява по-

чувствителен и съответно по-мощен анализ. Премахвайки свързаната с ковариатите вариация е равносилно на превръщането на всеки индивид от сравняваните групи в индивид с еднакви стойности за ковариатите и по този начин осигурява точна оценка на действителните различия между групите, дължащи се на проучваните основни фактори.

Данните за разлика на ръчното доминиране и за трите въпросника при шизофренни пациенти, в сравнение с контроли не показват статистическа значимост след анализ с ANCOVA. Ако, обаче, възрастта не бъде контролирана, статистическата значимост намалява и за трите въпросника с 1/3 до 1/2 от тази при контролирана възраст.

2. Сравнение на крачното доминиране между шизофренни пациенти и контроли

2.1. Сравняване на отделните айтъми между шизофренни пациенти и контроли

Крачното доминиране, подобно на ръчното, е демонстративна изява на моторна мозъчната латерализация. Освен това крачното доминиране е много по-малко подложено на деформиращото въздействие на социалния натиск и поради това би бил по-добър предиктор за мозъна латерализация.

С непараметричен анализ (Chi-Square) за сравняване на категориални данни бяха намерени единадесет айтъма, от скалата за оценка на крачно доминиране, които показват превалиране на ляво доминиране на крака при шизофренни пациенти (>60%), в сравнение с контроли.

Мах с крака (64,5%; $p= 0.148$)

Вкарване на гол (63,2%; $p=0.067$);

Заобикаляне на кубчета (93,8%; $p=0.007$);

Очертаване на окръжност (66,7%; $p=0.151$);

Стъпкване на фас (66,7%, $p=0.127$);

Задържане на тояжка (69,7%; $p=0.016$);

Изтриване на инициали (68,0%; $p=0.048$);

Подскок на един крак (71,7%; $p=0.001$);

Тактуване с крак (70,4%; $p=0.077$);

Качване на стол (70,9%; $p=0.001$);

Вземане на топче с крак (68,0%, $p=0.138$);

Първите 9 въпроса са от валидизирания въпросник на Charman & Charman (Charman et al., 1987), а въпросите „качване на стол” и „вземане на топче с крак” са допълнително добавени за оценка на спонтанност и прецизност. Пет от айтъмите достигат статистическа значимост : заобикаляне на кубчета; задържане на тояжка; изтриване на инициали; подскок на един крак; качване на стол

Беше направена бикатегориална трансформация на отговорите. Отговорите „еднакво с двата”, които показват амбилатерално доминиране (една и съща задача се върши еднакво добре и с двата крака) като част от недясната доминантност, се прибавиха към отговорите „ляв”. Така се получиха две категории- десен/недесен и резултатите показаха (или доближиха) статистическа значимост за десет айтъма. Отпадна айтъма „вкарване на гол”, поради недоближаване на статистическа значимост. За 6 айтъма се достигна статистическа значимост $p<0.05$ (мах с крака, очертаване на окръжност, задържане на тояжка, подскок на един крак, тактуване с крак, качване на стол). На таблица 6 са показани разпределенията на показателите.

Таблица 6 Бикатегориално разпределение на въпросите за крачно доминиране между шизофренни пациенти и контроли

Въпроси за крачно доминиране	Шизофрения [n=85]		Контроли [n=80]		Статистическа значимост* P
	n	%	n	%	
Мах с крака					
0. Десен	62	47,7	68	52.3	0.044
1. Недесен	23	65.7	12	34.3	
Вкарване на гол					
0. Десен	73	51.0	70	49.0	
1. Недесен	12	54.5	10	45.5	
Подреждане на кубчета					
0. Десен	67	51.5	63	48.5	
1. Недесен	17	50.0	17	50.0	
Заобикаляне на кубчета					
0. Десен	38	55.9	30	44.1	0.034
1. Недесен	26	76.5	8	23.5	
Очертаване на окръжност					
0. Десен	69	48.6	73	51.4	0.068
1. Недесен	15	68.2	7	31.8	
Стъпкване на фас					
0. Десен	72	49.3	74	50.7	0.127
1. Недесен	12	66.7	6	33.3	
Задържане на тояжка					
0. Десен	61	47.3	68	52.7	0.040
1. Недесен	23	65.7	12	34.3	
Писане на инициали					
0. Десен	75	50.0	75	50.0	
1. Недесен	9	64.3	5	35.7	
Изтриване на инициали					
0. Десен	64	47.8	70	52.2	0.130
1. Недесен	20	66.7	10	42.9	
Подскок на един крак					
0. Десен	50	45.0	61	55.0	0.017
1. Недесен	34	64.2	19	35.8	
Тактуване с крак					
0. Десен	64	47.8	70	52.2	0.047
1. Недесен	20	66.7	10	33.3	
Качване на стол					
0. Десен	45	41.7	63	58.3	0.001
1. Недесен	39	69.6	17	30.4	
Вземане на топче с крак					
0. Десен	65	48.9	68	51.1	

1. Недесен	19	61.3	12	38.7	0.148
Забиване на лопата в земята					
0. Десен	53	49.5	54	50.5	
1. Недесен	32	55.2	26	44.8	
Тежест на тялото					
0. Десен	47	48.5	50	51.5	
1. Недесен	37	55.2	30	44.8	

*Fisher's Exact Test - двустранен

Бикатегориалното разделение на отговорите за крачно доминиране показва недясно доминиране при **2/3 от отговорите** (10 от 15) при шизофренни пациенти, в сравнение с контроли. Шизофренните пациенти имат недясно доминиране за почти същия брой отговори (10), както ляво доминиране за крака (11). Това показва, че в континуума на крачно доминиране (дясно, амбилатерално, ляво), освен с хомогенното ляво доминиране, шизофренните пациенти показват статистическа значимост за повечето отговори, в сравнение с контроли при добавяне на амбилатералното доминиране на крака към категорията „недясно”.

За определяне на корелацията между предикторните за шизофрения айтъми и шизофренното заболяване се използва коефициента на вероятностите в статистическия анализ odds ratio [OR]. Анализът позволява да се изчисли относителният риск, отразяващ връзката между честотата на поява на определено аномално крачно доминиране. Практически това се постига като се изчисли вероятността болният да притежава съответното доминиране и се раздели на вероятността контролата да го притежава. В случая анализът показва колко пъти по-често дадено крачно доминиране се среща при шизофренно болните в сравнение с контроли.

Два въпроса имат статистически значими стойности на OR при 95% доверителни интервали, които не включват 1.0. OR показва, че шизофренно болните притежават:

1.7 пъти по-често недясно крачно доминиране при „подскок на един крак”

2.1 пъти по-често недясно крачно доминиране при „качване на стол”

2.2. Количествено сравнение като общ сбор точки на айтъмите между шизофренни пациенти и контроли

При представяне на скалата за крачно доминиране като сбор от точките на отделните айтъми, където „десен”=0; „еднакво и двата”=1; „ляв”=2, резултатите показват статистическа значимост. Сбора от точките на 11-те въпроса на оригиналния въпросник на Charman & Charman показва недясно крачно доминиране на шизофренните пациенти, в сравнение с контроли ($p=0.003$). Когато към сбора се добавят останалите 4 въпроса, статистическата значимост се запазва и дори се увеличава ($p=0.000$). Обработката на резултатите е направена с параметричен анализ (T-Student test) за сравняване на количествени данни. Резултатите не достигат статистическа значимост, но доближават такава, ако се изчислят за модифицирания въпросник на Charman & Charman (след премахване на въпрос „заобикаляне на кубчета” и при добавяне на 4-те допълнителни въпроса- $p= 0.080$ и $p= 0.092$, съответно. Резултатите са представени на таблица 7. Анализът на данните показва, че най-голяма статистическа значимост има въпросника на Charman & Charman след добавяне на допълнителните 4 въпроса, както при разглеждане на въпросника като общ сбор от въпросите и като изчисляване на коефициент.

Таблица 7 Количествено разпределение на сбора от въпросниците за крачно доминиране между шизофренни пациенти и контроли

Въпросници за крачно доминиране	Шизофрения [n=85]		Контроли [n=103]		Статистическа значимост		
	Средна	SD	Средн %	SD	t	df	p
Charman & Charman	5.26	5.73	1.95	4.35	-3.80	100	.009
Charman & Charman (модифициран)	4.18	5.07	2.45	4.46	-2.32	162	.080
Charman & Charman +4	8.23	7.46	3.18	5.65	-3.62	100	.004
Charman & Charman (модифициран) +4	6.99	6.76	4.35	6.06	-2.62	162	.092
Коефициент за 14 въпроса	51.30	49.08	71.44	44.39	2.75	162	.105
Коефициент 15 въпроса	46.39	50.93	81.63	38.84	3.68	100	.005

2.3. Разпределение на резултатите по категории чрез изчисляване на коефициент

Въпросника на Charman & Charman и допълнителните 4 въпроса беше разгледана като continuous data. По модел на ръчното доминиране, където се изчислява коефициент на доминиране на дясна ръка, беше използван коефициент на доминиране на десен крак (Кдж) или коефициент на латералност (LQ). Използвана беше формулата, известна в литературата на Федорум и Доброхотова, 1980. Коефициентът на доминиране на десен крак е равен на броя отговори, дадени за десен крак минус броя отговори, дадени за ляв крак. Разликата се разделя на сбора на отговорите, дадени за десен крак плюс отговорите за ляв крак. Полученият резултат се умножава по 100%.

$$\text{Кдж} = (\text{бр. Д} - \text{бр. Л}) / (\text{бр. Д} + \text{бр. Л}) \times 100\%$$

Отговорите „еднакво с двата” не се отчитат. На таблица 8 е представено разпределението на Кдж.

Таблица 8 Разпределение на Кдж при шизофренни пациенти и контроли

Коефициент на крачно	Шизофрения [n=85]		Контроли [n=80]	
	N	%	N	%
-100.0	0		1	1.3
-85.71	2	2.4	1	1.3
-71.43	2	2.4	0	
-69.23	1	1.2	0	
-57.14	1	1.2	1	1.3
-53.85	0		1	1.3
-33.33	1	1.2	0	
-23.08	1	1.2	0	
-27.27	0		1	1.3
-14.29	5	5.9	3	3.8
7.69	1	1.2	0	
14.29	2	2.4	0	
23.08	3	3.5	0	
28.57	2	2.4	1	1.3
38.46	1	1.2	3	3.8
42.86	5	5.9	1	1.3
50.00	1	1.2	0	
53.85	1	1.2	2	2.5
57.14	9	10.6	3	3.8
60.00	1	1.2	0	
69.23	3	3.5	2	2.5
71.43	13	15.3	9	11.3
83.33	2	2.4	2	2.5
84.62	4	4.7	3	3.8
85.71	4	4.7	13	16.3
100.0	18	21.2	33	41.3

Резултатите бяха обработени с T-Student тест (виж таблица б) и показаха по-често изместване на крачното доминиране в ляво при шизофренните пациенти, в сравнение с контроли, което е **статистически значимо** $p= 0.005$ за 15-те въпроса.

Допълнителни анализи бяха направени след разпределение на крачното доминиране по следния начин:

Силно ляво = - 100 до - 71.43

Смесено = - 70 до + 71.43

Силно дясно = +72 до + 100

Групата „силно ляво” и „смесено” беше обединена в „недясно”. Така се оформиха две групи:

Недясно = - 100 до + 71.43

Дясно = + 72 до + 100

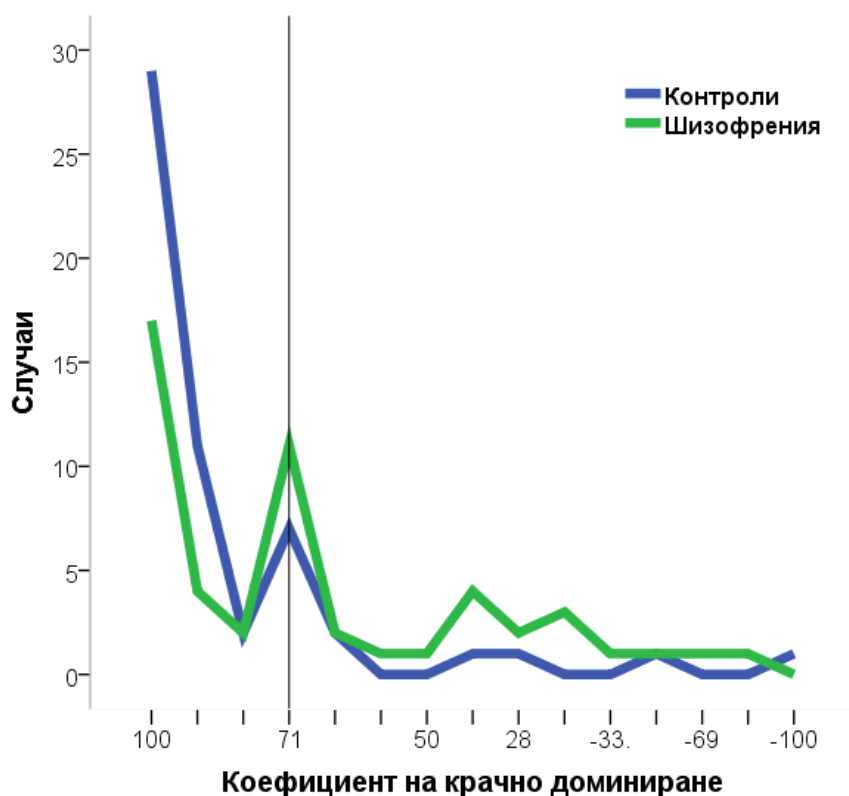
Групите са хомогенно разпределени 51.8%- недясно (85 човека) и 49,2 % - дясно (79 човека) доминиране.

При сравнение по две категории дясно/недясно с непараметричен анализ (Chi-Square), **статистическа значимост** ($p= 0.000$) има по отношение на недясно крачно доминиране при шизофренни пациенти спрямо контроли.

Левият край на графиката е зает в по-голямата си част от контроли, които са дали изцяло (или почти изцяло) консистентни отговори (+100 до +72) (Фигура 2). Това са хората с дясно крачно доминиране. В средната част на графиката преобладават шизофренно болните. Те показват $< +72$ коефициент на

въпросите за крачно доминиране (т.е. изместване към отговори „недесен“). Най-десният край на графиката (- 90 до – 100) се кръстосва, като контролната група има повече „ляво” крачно доминиране, в сравнение с шизофренната група.

Фигура 2 Кдж при шизофренно болни и контроли



2.4. Полов диморфизъм при крачното доминиране между шизофренни пациенти и контроли

2.4.1 Полов диморфизъм при отделните айтъми

Епидемиологичните проучвания очертават една по-голяма обхватност и фундаменталност на половите различия при шизофренията. Добре известните факти за по-ранно начало на заболяването, по-изразен преморбиден психосоциален дефицит и по-лоша прогноза на болестта при мъжете отколкото при жените, както и по-новите данни за наличие на по-голям брой МФА и по-чести УБР при мъжете свидетелстват за една по-голяма податливост на мозъка на мъжете към ембрионални увреди, водещи до развитието на шизофрения.

При жените шизофренията показва по-големи пространствени и времеви флуктуации в честотата си на възникване. Жените показват също и по-изразено предразположение към засягане от грипни инфекции, прекарани от майката през второто тримесечие на бременността, както и от непълноценно хранене през първото тримесечие на бременността.

Горните факти сочат за вероятно наличие на определени полово зависими различия в податливостта на плода към ендогенни и екзогенни нокси. От друга страна фактите биха могли да се интерпретират и като последица от нарушен полов диморфизъм в периода на невроембрионалното развитие.

Литературните данни още от 1980, когато излиза първата публикация на Harris, която сравнява латерализацията се заключава, че жените са по-малко латерализирани от мъжете (Harris, 1980). Тези данни се потвърждават и от други автори.

По отношение на краката, обаче половият диморфизъм не е така добре проучен.

Шизофренно болните имат по-често ляво крачно доминиране, отколкото контролите и при мъжете, и при жените.

Анализът на резултатите показва превес на лявото доминиране на крака при повече от половината -9 от 15-те айтъма при жени с шизофрения, в сравнение с жените от контролната група. Разпределението е както следва:

За жени:

Мах с крака (64,7%; $p=0.070$);

Заобикаляне на кубчета (90,9%; $p= 0.030$);

Очертаване на окръжност с топка (66,7%; $p= 0.062$);

Задържане на тояжка (68,4%; $p= 0.024$);

Подскок на един крак (64,0%; $p= 0.021$);

Тактуване с крак (56,3%; $p= 0.160$);

Качване на стол (64.0%; $p= 0.021$);

Вземане на топче с крак (64,3%; $p= 0.071$);

Забиване на лопата в земята (56.0%; $p= 0.077$)

Статистическа значимост достигат 4 айтъма (заобикаляне на кубчета; задържане на тояжка; качване на стол и подскок на един крак), останалите 5 айтъма доближават статистическа значимост.

При мъжете преобладаването на лявото крачно доминиране при шизофренни пациенти, в сравнение с контроли е за 7 от 15-те отделни въпроса и е разпределено по следния начин:

За мъже:

Вкарване на гол (75,0%; $p= 0.106$);

Заобикаляне на кубчета (100%; $p= 0.117$);

Писане на инициали с крак (87,5%; $p= 0.113$);

Изтриване на инициали с крак (84,6%; $p= 0.062$);

Подскок на един крак (81,0%; $p= \mathbf{0.011}$);

Тактуване с крак (90,9%; $p= \mathbf{0.045}$);

Качване на стол (76.7%; $p= \mathbf{0.027}$)

Статистическа значимост има при 3 от седемте айтъма (подскок на един крак, тактуване с крак и качване на стол), а другите доближава статистическа значимост. На таблица 9 са показани половите различия при отделните въпрос

Таблица 9 Разпределение на въпросите за крачно доминиране по пол при три категории

Въпроси за крачно доминиране	Мъже [n=77]				Статистическа значимост		Жени [n=88]				Статистическа значимост	
	Шизофрения [n=48]		Контроли [n=29]		χ^2	p	Шизофрения [n=37]		Контроли [n=51]		χ^2	p
	N	%	N	%			N	%	N	%		
Мах с крака												0.070*
0. Десен	36	60.0	24	40.0			26	37.1	44	62.9		
1. Двата	3	100	0	0.0			0	0.0	1	100		
2. Ляв	9	64.3	5	35.7			11	64.7	6	35.3		
Вкарване на гол						0.106*						
0. Десен	42	62.7	25	37.3			31	40.8	45	59.2		
1. Двата	0	0.0	2	100			0	0.0	1	100		
2. Ляв	6	75.0	2	25.0			6	54.5	5	50		
Подреждане на кубчета												
0. Десен	37	61.7	23	38.3			30	42.9	40	57.1		
1. Двата	5	71.4	2	28.6			2	50.0	2	50.0		
2. Ляв	5	55.6	4	44.4			5	35.7	9	64.3		
Заобикаляне на кубчета												
0. Десен	20	62.5	12	37.5		0.117*	18	50.0	18	50.0		0.030*
1. Двата	8	66.7	4	33.3			3	50.0	3	50.0		
2. Ляво	5	100	0	0			10	90.9	1	9.1		
Очертаване на окръжност												0.062*
0. Десен	40	60.6	26	39.4			29	38.2	47	61.8		
1. Двата	1	100	0	0								
2. Ляв	6	66.7	3	33.3			8	66.7	4	33.3		
Стъпкване на фас												
0. Десен	38	59.4	26	40.6			34	58.5	48	58.5		
1. Двата												
3. Ляв	9	75.0	3	25.0			3	50.0	3	50.0		
Задържане на тояжка											7.422	0.024

0.	Десен	37	60.7	24	39.3			24	35.3	44	64.7		
1.	Двата	0	0.0	1	100			0	0	1	100		
2.	Ляв	10	71.4	4	28.6			13	68.4	6	31.6		
Писане на инициали							0.133**						
0.	Десен	40	58.8	28	41.2			35	42.7	47	57.3		
1.	Двата												
2.	Ляв	7	87.5	1	12.5			2	33.3	4	66.7		
Изтриване на инициали							0.062*						
0.	Десен	36	58.1	26	41.9			31	41.3	44	58.7		
1.	Двата	0	0	1	100			0	0.0	1	100		
2.	Ляв	11	84.6	2	15.4			6	50.0	6	50.0		
Подскок на един крак						8.586	0.014					7.371	0.025
0.	Десен	29	59.2	20	40.8			21	33.9	41	66.1		
1.	Двата	1	16.7	5	83.3			0	0	1	100		
2.	Ляв	17	81.0	4	19.0			16	64.0	9	36.0		
Тактуване с крак													
0.	Десен	36	58.1	26	41.9		0.045*	28	38.9	44	61.1		0.160**
1.	Двата	1	33.3	2	66.7								
2.	Ляв	10	90.9	1	9.1			9	56.3	7	43.8		
Качване на стол							0.027**					7.371	0.025
0.	Десен	24	52.2	22	47.8			21	33.9	41	66.1		
1.	Двата							0	0	1	100		
2.	Ляв	23	76.7	7	23.3			16	64.0	9	36.0		
Вземане на топче с крак													0.071*
0.	Десен	37	60.7	24	39.3			28	38.9	44	61.1		
1.	Двата	2	50.0	2	50.0			0	0	2	100		
2.	Ляв	8	72.7	3	27.3			9	64.3	5	35.7		
Забиване на лопата в земята													0.077*
0.	Десен	30	68.2	14	31.8			23	36.5	40	63.6		
1.	Двата	0	0.0	1	100								
2.	Ляв	18	56.3	14	43.8			14	56.0	11	44.0		
Тежест на тялото													
0.	Десен	29	59.2	20	40.8			18	37.5	30	62.5		
1.	Двата	10	62.5	6	37.5			4	40.0	6	60.0		
2.	Ляв	8	72.7	3	27.3			15	50.0	15	50.0		

*Likelihood Ratio

**Fisher 's Exact Test

Специфичните въпроси, при които различията достигат статистическа значимост при мъжете са тактуване с крак, докато при жените това са заобикаляне на кубчета; задържане на тояжка.

Само биомаркерите качване на стол, подскок на един карак показват статистически значима разлика между шизофренно болни и нормални контроли и при двата пола (таблица 5).

При бикатегориалното разпределение половият диморфизъм се подчертава (9 отговора при жени и 5 отговора при мъже) и продължава да преобладава при жени с почти 2 пъти повече „недесни” отговори, в сравнение с тези при мъже (9 към 5). При жени отговорите достигат статистическа значимост за 3 отвъпросите: „мах с крака”, „задържане на тояжка”, „качване на стол”. При мъжете само един отговор достига статистическа значимост „качване на стол”. На таблица 10 е показано разпределението по пол при бикатегориални отговори.

Таблица 10 Разпределение на отговорите по пол при две категории

Въпроси за крачно доминиране	Мъже [n=77]				P*	Жени [n=88]				P*
	Шизофрения [n=48]		Контроли [n=29]			Шизофрения [n=37]		Контроли [n=51]		
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Мах с крака										0.059
1.Десен	36	60.0	24	40.0		26	37.1	44	62.9	
2.Недесен	12	70.6	5	29.4		11	61.1	7	38.9	
Вкарване на гол										
1.Десен	42	62.7	25	37.3		31	40.8	45	59.2	
2.Недесен	6	60.0	4	40.0		6	50.0	6	50.0	
Подреждане на кубчета										
1.Десен	37	61.7	23	38.3		30	42.9	40	57.1	
2.Недесен	10	62.5	6	37.5		7	38.9	11	61.1	
Заобикаляне на кубчета										0.062

1.Десен	20	62.5	12	37.5	18	50.0	18	50.0	
2.Недесен	13	76.5	4	23.5	4	76.5	4	23.5	
Очертаване на окръжност									0.062
1.Десен	40	60.6	26	39.4	29	38.2	47	61.8	
2.Недесен	7	70.0	3	30.0	8	66.7	4	33.3	
Стъпкване на фас									
1.Десен	38	59.4	26	40.6	34	41.5	48	58.5	
2.Недесен	9	75.0	3	25.0	3	50.0	3	50.0	
Задържане на тояжка									0.018
1.Десен	37	60.7	24	39.3	24	35.3	44	64.7	
2.Недесен	10	66.7	5	33.3	13	65.0	7	35.0	
Писане на инициали					0.113				
1.Десен	40	58.8	28	41.2	35	42.7	47	57.3	
2.Недесен	7	87.5	1	12.5	2	33.3	4	66.7	
Изтриване на инициали					0.130				
1.Десен	36	58.1	26	41.9	31	41.3	44	58.7	
2.Недесен	11	78.6	3	21.4	6	46.2	7	53.8	
Подскок на един крак									0.160
1.Десен	29	59.2	20	40.8	21	33.9	41	66.1	
2.Недесен	18	66.7	9	33.3	16	61.5	10	38.5	
Тактуване с крак					0.130				0.160
1.Десен	36	58.1	26	41.9	28	38.9	44	61.1	
2.Недесен	11	78.6	3	21.4	9	56.3	7	43.8	
Качване на стол					0.027				0.016
1.Десен	24	52.2	22	47.8	21	33.9	41	66.1	
2.Недесен	23	76.7	7	23.3	16	61.5	10	38.5	
Вземане на топче с крак									0.160
1.Десен	37	60.7	24	39.3	28	38.9	44	61.1	
2.Недесен	10	66.7	5	33.3	9	56.3	7	43.8	
Забиване на лопата в земята					0.162				0.077
1.Десен	30	68.2	14	31.8	23	36.5	40	63.5	
2.Недесен	18	54.5	15	45.5	14	56.0	11	44.0	
Тежест на тялото									
1.Десен	29	59.2	20	40.8	18	37.5	30	62.5	
2.Недесен	18	66.7	9	33.3	19	47.5	21	52.5	

*Fisher 's Exact Test

Специфичните въпроси, при които различията достигат статистическа значимост при жените това са мах с крака и задържане на тояжка, а за мъже няма такива.

Само биомаркерите качване на стол, подскок на един карак показват статистически значима разлика между шизофренно болни и нормални контроли и при двата пола (таблица 6).

На фона на по-високата лява крачна доминантност на шизофренно болните и в двата пола, различията показват известна, **свързана с пола предилекция**. Половият диморфизъм е значително по-изразен при шизофренните жени, отколкото при шизофренните мъже:

- Жените показват по-голям брой отговори «ляв» крак, доближаващи статистическа значимост в сравнение с мъжете (9 към 7)
- Жените показват двойно по-голям брой отговори «недесен» крак, доближаващи статистическа значимост в сравнение с мъжете (9 към 5)
- Жените показват повече отговори «ляв» крак, достигащи статистическа значимост в сравнение с мъже (4 към 3)
- Жените показват повече отговори «недесен» крак, достигащи статистическа значимост в сравнение с мъже (3 към 1)

Това дава основание да се спекулира с теорията на Geschwind & Galaburda, според която повишеният тестостерон вътреутробно води до „леворъкост” или „аномална ръчна доминантност”. Вероятно същото може да се отнесе и за крачното доминиране като другата проява на моторна латерализация. Ефектът на тестостерона по време на критични периоди от феталното развитие на мозъка упражнява значително по-голямо влияние върху женския пол, в сравнение с мъжкия. Или може би зъществува известна „адаптивност” или „поносимост”, която мъжкия пол има към ефектите на тестостерона. Такава, обаче, при жените няма или тя е в много по-малка степен.

2.4.2 Полов диморфизъм по общ сбор/коэффициент

2.4.2.1 Вътреполови сравнения

При мъжете общият сбор на въпросника на Charman & Charman показва статистическа значимост (с T-student test) между шизофрения и контроли $p=0.043$, същата се запазва и дори се увеличава още при прибавяне на другите 4 въпроса $p=0.019$. При жени статистическата значимост е подобна при сравнение на шизофрени жени

и с контроли жени във въпросника на Charman & Charman $p=0.031$ и се увеличава при прибавяне на другите 4 въпроса $p=0.011$. Когато се премахне въпроса „заобикаляне на кубета”, се достига статистическа значимост само за жени $p=0.029$ при 14те въпроса.

При сравняване на коефициента на крачно доминиране с T-Student тест, резултатите достигат статистическа значимост при жени $p=0.007$ и при мъже $p=0.025$.

Поради наличието на 4 групи (мъже/жени; шизофрения/норма) беше направена статистическа обработка на данните с ANOVA с Tukey's honestly significant difference [HSD] за многократни сравнения. Сравнението се направи по 6 групи (мъже норма-мъже шизофрения; мъже норма- жени шизофрения; мъже норма- жени норма; жена норма- мъж шизофрения и жена норма- жена шизофрения) и резултатите са показани на Таблица 11.

Таблица 11. Сравнение на количествените въпросници за крака между шизофренно болни и нормални контроли, разпределени по пол

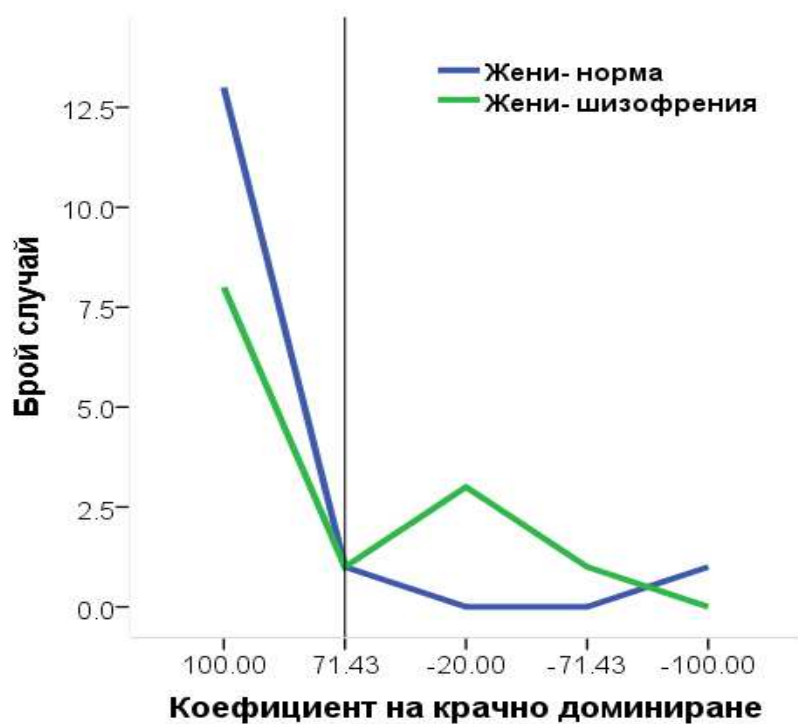
	Мъже [N=77]				Жени [N=88]				Статистическа значимост*			
	Шизофрения		Контроли		Шизофрения		Контроли					
	[n=48]		[n=29]		[n=37]		[n=54]					
	[1]		[2]		[3]		[4]					
Въпросници за крака	Сред на	SD	Сред на	SD	Сред на	SD	Сред на	SD	[1][2]	[3][4]	[1][3]	[2][4]
Charman & Charman	5.21	5.65	1.93	3.92	5.32	5.90	1.95	4.72	=.19	=.11		
Charman & Charman +4	8.12	7.03	3.37	4.88	8.42	8.00	3.04	6.26	=.12	<.05		
Кдк	48.41	48.42	79.89	34.58	44.23	54.19	82.90	42.41	=.13	<.05		

*ANOVA с Tukey's honestly significant difference [HSD] за многократни сравнения

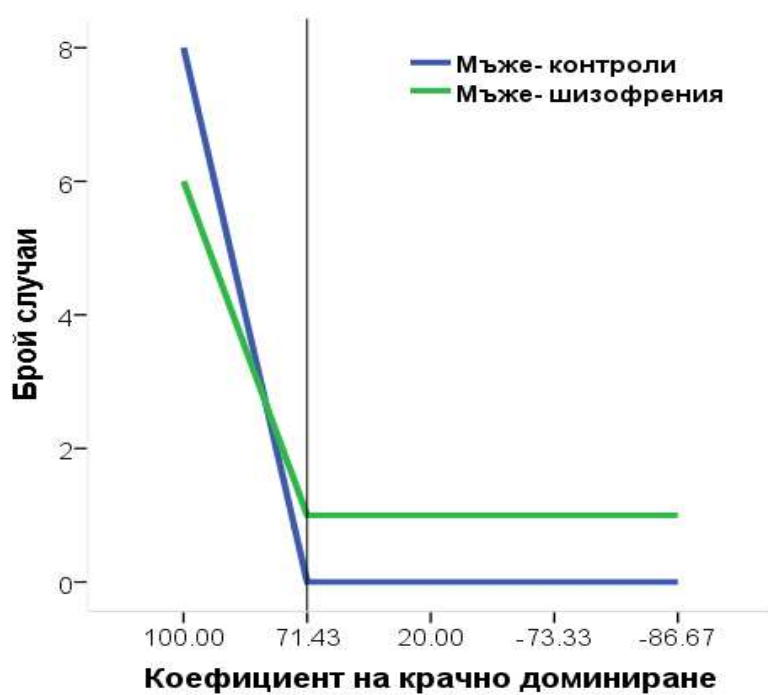
Шизофренно болни жени [3] versus контроли жени [4]. Шизофренно болните жени показват по-високи средни стойности отколкото контролите от същия пол за всички въпросници за крачно доминиране (Таблица 7, фигура 3). Разликите достигат статистическа значимост [$p < .05$] и при изчисление по общ сбор и при изчисляване на коефициент на допълнения въпросник на Charman & Charman.

Шизофренно болни мъже [1] vs. контроли мъже [2]. Шизофренно болните мъже показват по-високи средни стойности отколкото контролите от същия пол за двата въпросника за крачно доминиране (таблица 7, фигура 4). Различията доближават статистически значимост.

Фигура 3 Разпределение на коефициент на крачно доминиране при жени норма и жени с шизофрения



Фигура 4 Разпределение на коефициент на крачно доминиране при мъже контроли и мъже с шизофрения



Вътреполовите сравнения показват, че шизофренно болните са с „недясно” крачно доминиране значително повече в сравнение с психично здравите контроли и при двата пола, като разликата показва тенденция към по-добра изразеност при жените.

При сравнение по две категории дясно/недясно с непараметричен анализ (Chi-Square), статистическа значимост се запазва и при вътреполово сравнение (8).

Таблица 12 Категориално разпределение по пол

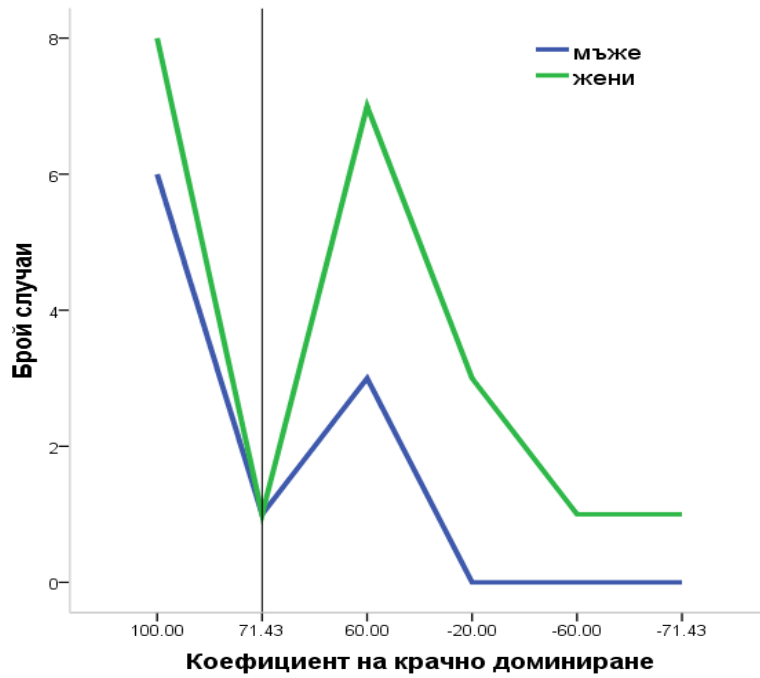
Въпроси за крачно доминиране	Мъже [n=69]				Статистическа значимост*	Жени [n=79]				Статистическа значимост
	Шизофрения [n=44]		Контроли [n=25]			Шизофрения [n=32]		Контроли [n=47]		
	N	%	N	%	N	%	N	%		
					p					p
1. Десен	16	39.0	16	50	0.029	10	25.6	29	74.4	0.006
2. Недесен	25	75.5	8	24.2		21	56.8	16	35.6	

*Fisher 's Exact Test

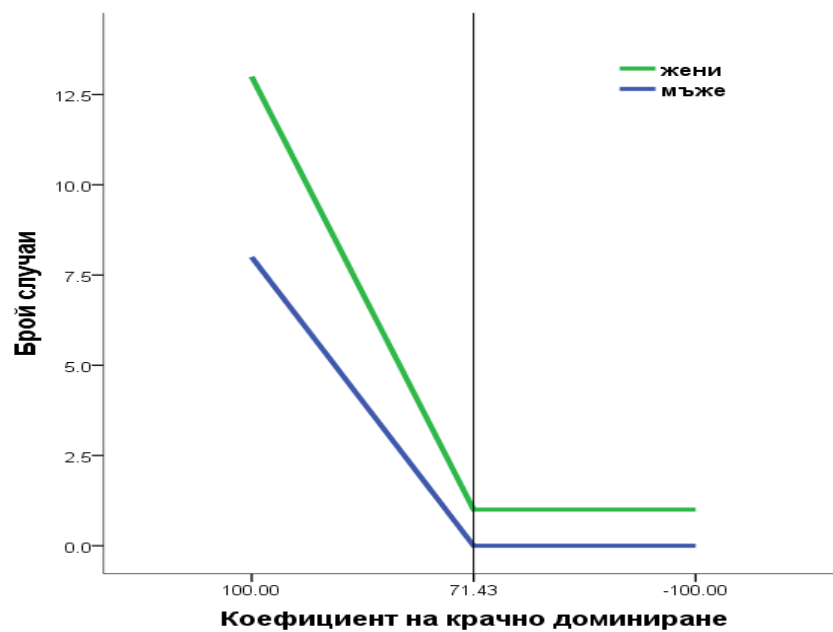
2.4.2.2 Вътрегрупови сравнения

На фигура 4 е показано разпределението между шизофренно болните мъже и жени. Графиката е изместена в дясно, където е „недясното” крачно доминиране. Шизофренните жени показват значително преобладаване на „недясно” крачно доминиране ($K_{kd} < 71.43$), в сравнение с шизофренните мъже (фигура 5). В десния край на графиката ($K_{kd} > 71.43$), където е „лявото” доминиране на крака преобладават шизофренните мъже. Различията не достигат статистическа значимост. За сравнение е показано разпределението на Коефициента на крачно доминиране между контроли мъже и жени (фиг. 6).

Фиг. 5 Сравнение по коефициент на крачно доминиране при шизофренни мъже и жени



Фигура б Сравнение по коефициент на крачно доминиране при контроли мъже и жени



От фигура 7 се вижда че по отношение на недясното крачно доминиране подредбата по честота в йерархически ред е както следва:

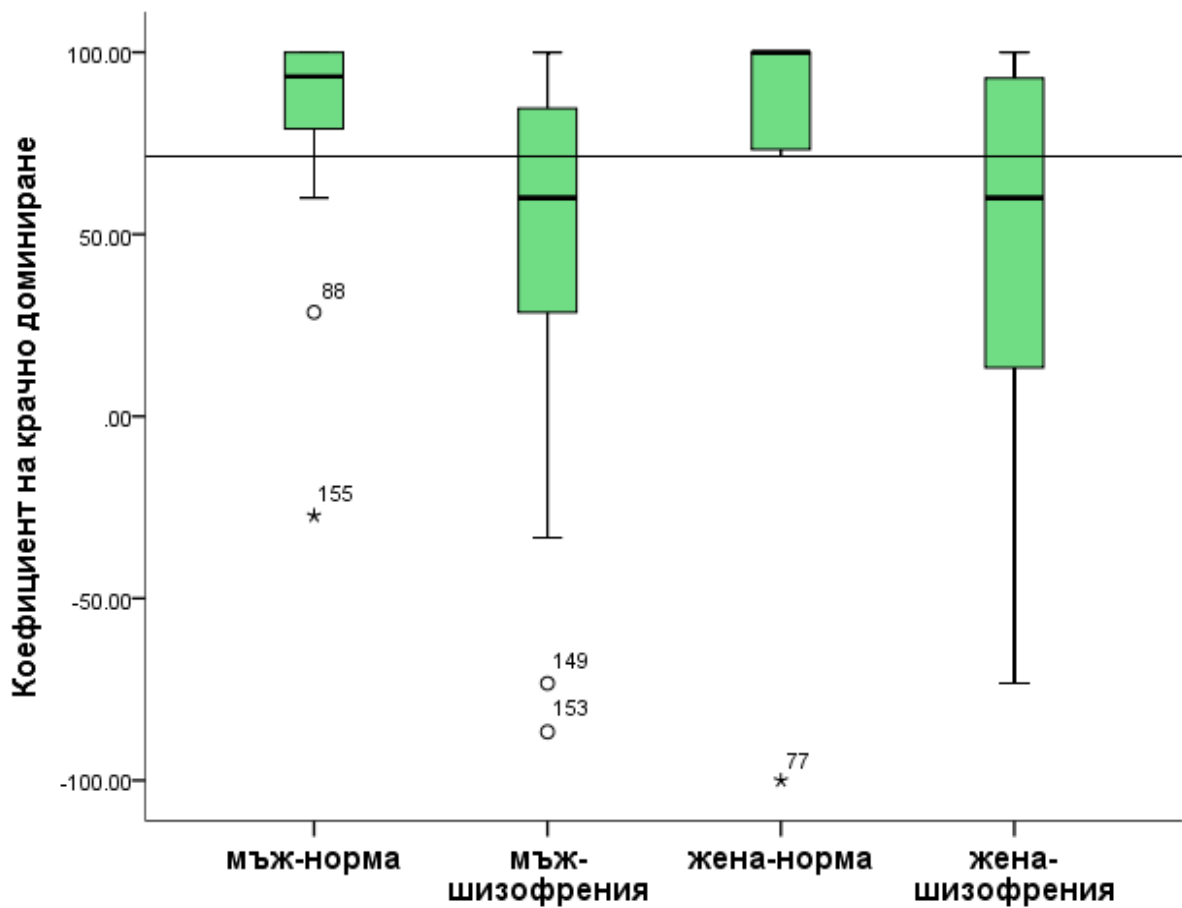
Шизофренно болните жени

Шизофренно болните мъже

Контроли жени

Контроли мъже

Фигура 7 Разпределение на средния коефициент на крачно доминиране по групи



2.5. Корелационен матрикс

Корелационен анализ беше направен между въпросника за крачно доминиране (Charman & Charman и обединения въпросник- Charman & Charman+4) и отделните въпросници за ръчно доминиране (АНРQ; ЕНІ; Charman and Charman; HPDT; сбора от допълнителните 8 въпроса), както и сбора от всички въпроси за ръчно доминиране (Таблица 13). Към корелационния матрикс бяха включени и сбора от въпроси за очно доминиране. Анализът показва положителна, статистически значима ($p=0.000$) корелация между въпросника за крачно доминиране и останите по-горе изброени въпросници за ръчно и очно доминиране. Това показва връзка между лявото/недясно доминиране на трите изследвани параметри. Т.е по-високите общи сборове на въпросника за крачно доминиране са свързани и с по-високи общи сборове на въпросниците за ръчно и очно доминиране. Налице е една тенденция за ляво/недясно доминиране при отделните индивиди и по трите показателя- ръце, крака, очи.

Таблица 13 Корелационен матрикс между въпросниците за ръчно, крачно и очно доминиране

Въпросници	Ръце (23 въпроса)	Ръце (8 въпроса)	Ръце (31 въпроса)	Крака (15 въпроса)	Очи (3 въпроса)
Ръце (23 въпроса)					
Ръце (8 въпроса)	.000*				
Ръце (31 въпроса)	.000*	.000*			
Крака (15 въпроса)	.000*	.000*	.000*		
Очи (3 въпроса)	.000*	.000*	.000*	.000*	

3. Сравнение на очното доминиране между шизофренни пациенти и контроли

3.1 Сравнение на отделните айтъми между шизофренни пациенти и контроли

Резултатите от анализана данните показват, че при шизофренните пациенти по-често превалира лявото очно доминиране, в сравнение с контроли. Разликите са статистически значими и за трите използвани оценъчни въпроса и са разпределени както следва:

Гледане през бинокъл (66,7%; $p= 0.006$);

Гледане през дупка на хартия (68,6%; $p= 0.004$);

Посочване на обект (65,2%; $p= 0.004$);

При бикатегориална трансформация на отговорите се получиха две категории- десен/недесен и като резултатите показаха (и даже засилиха) статистическа значимост и за трите айтъма:

Гледане през бинокъл (68,0%; $p= 0.003$);

Гледане през дупка на хартия (69,2%; $p= 0.001$);

Посочване на обект (65,2%; $p= 0.004$);

И трите въпроса имат статистически значими стойности на OR при 95% доверителни интервали, които не включват 1.0. OR показва, че шизофренно болните притежават:

2.0 пъти по-често недясно доминиране при „гледане през бинокъл”

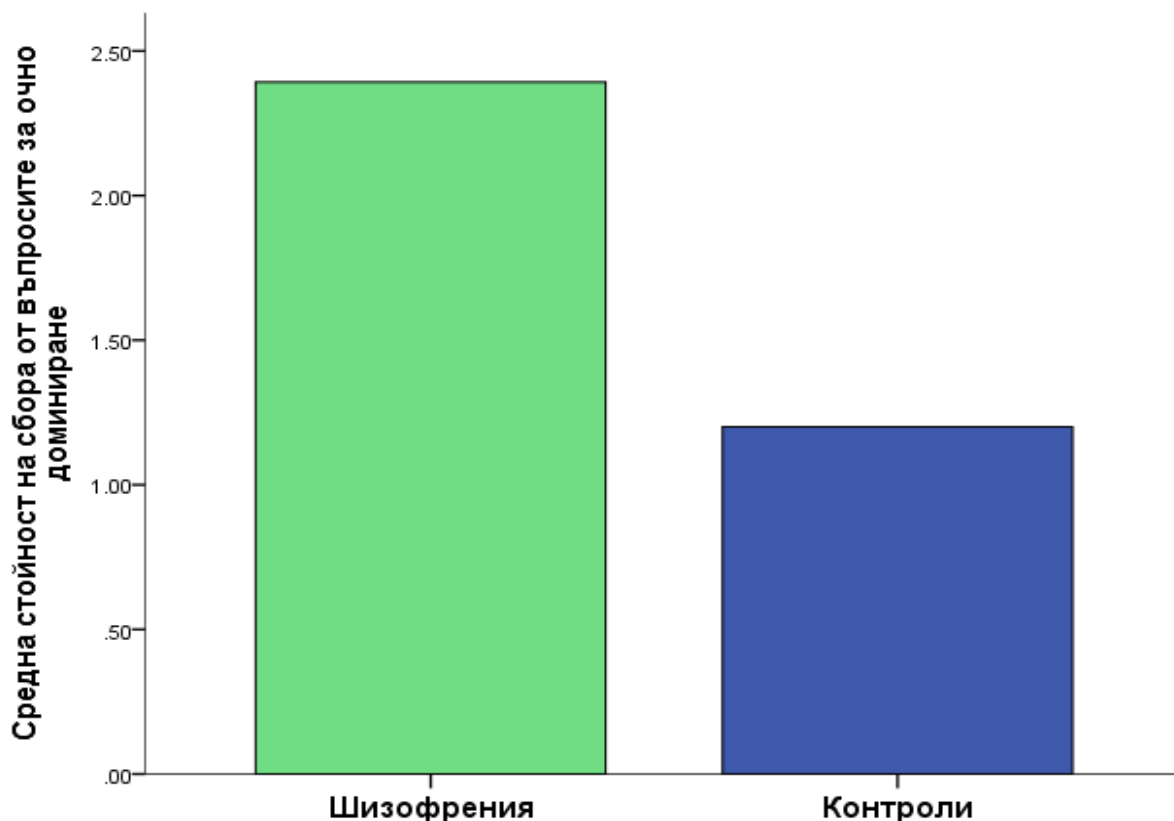
2.2 пъти по-често недясно доминиране при „гледане през дупка на хартия”

2.0 пъти по-често недясно доминиране при „посочване на обект”

3.2. Сравнение на общия сбор точки между шизофренни пациенти и контроли

Направи се изчисление на отговорите от трите въпроса като сбор, където „дясно“=0; „еднакво с двете“=1; „ляво“= 2. При сравнение на двете групи шизофренни пациенти и контроли с T-Student test, разликата в общия сбор показва статистическа значимост ($p=0.001$). Шизофренните пациенти статистически значимо по-често имат ляво/недясно очно доминиране, в сравнение със здравите лица (фигура 8).

Фигура 8 Сравнение на средната стойност от въпросите за очно доминиране при шизофренни пациенти и контроли



3.3. Сравнение по пол

При разделяне на двете групи (шизофренна и контроли) по пол, разликите се запазват в полза на лявото доминиране при жените от шизофренната група и за трите айтъма, когато се разглеждат поотделно. При мъжете статистическа значимост има за 2 от айтъмите. Разпределението е показано на таблица 14.

Таблица 14 Разпределение на въпросите за очно доминиране по пол

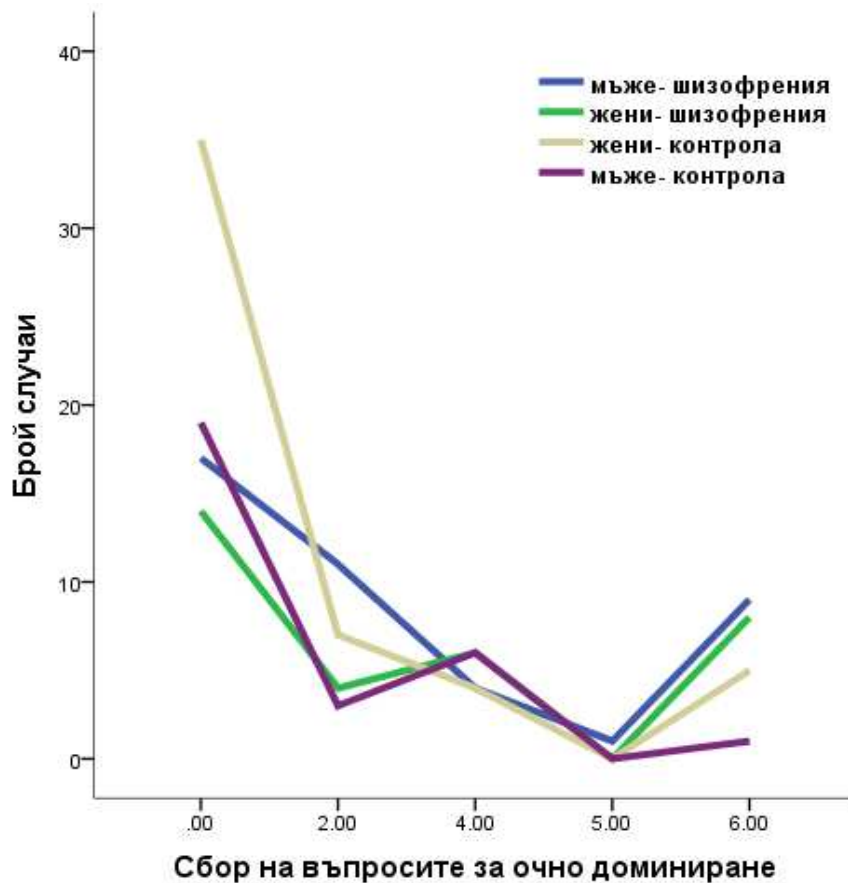
Въпроси за очно доминиране	Мъже [n=77]				Статистическа значимост		Жени [n=88]				Статистическа значимост	
	Шизофрения [n=48]		Контроли [n=29]		χ^2	p	Шизофрения [n=37]		Контроли [n=51]		χ^2	p
	N	%	N	%			N	%	N	%		
Гледане през бинокъл												
1.Дясно	29	54.7	24	45.3	0.101	20	33.3	40	66.7	0.014		
2.Двете	2	100	0	0.0		0	0.0	0	0.0			
3.Ляво	15	75.0	5	25.0		17	60.7	11	39.3			
Дупка на хартия												
1.Дясно	29	56.9	22	43.1	0.001	18	30.0	42	70.0	0.001		
2.Двете	1	100	0	100		0	0.0	0	0.0			
3.Ляво	16	69.6	7	30.4		19	67.9	9	32.1			
Посочване на обект												
1.Дясно	24	51.1	23	48.9	0.044	20	32.8	41	67.2	0.062		
2.Двете	0	0.0	0	0.0		0	0.0	0	0.0			
3.Ляво	18	75.0	6	25.0		12	54.5	10	45.5			

При жени два от въпросите достигат статистическа значимост (гледане през бинокъл и гледане през дупка на хартия), а третия въпрос доближава статистическа значимост (посочване на обект). При мъже само единият въпрос достига статистическа значимост (посочване на обект), другият доближава (гледане през бинокъл), а третият не достига въобще (гледане през дупка на хартия).

На фигура 9 е представено разпределението на очното доминиране по пол между групата шизофренни пациенти и контроли. При шизофренните жени и

мъже, в сравнение с контроли- жени и мъже има повече общ сбор на айтъмите (>5) на очно доминиране, т.е тенденция за ляво изместване.

Фигура 9 Разпределение на очното доминиране по пол



Вижда се, че по отношение на недясното очно доминиране подредбата по честота в йерархически ред е както следва:

Шизофренно болните мъже

Шизофренно болните жени

Контроли жени

Контроли мъже

Беше направена обработка на резултатите с ANOVA с Tukey's honestly significant difference [HSD] за многократни сравнения. Въпреки силната консервативност на този статистически анализ, сравнението по 6 групи (мъже норма-мъже шизофрения; мъже норма- жени шизофрения; мъже норма- жени норма; жена норма- мъж шизофрения и жена норма- жена шизофрения) достигна **статистическа значимост ($p= 0.043$) в групата жена шизофрения- жена норма** (средна 1.32353, CO .49876). В групата мъж шизофрения, мъж норма се доближава статистическа значимост ($p= 0.192$; средна 1.06814, CO .53397) Очите са латерализационен маркер, който различава статистически значимо статуса шизофренно болен – контрола, особено при жени.

3.4 Корелационен матрикс

Корелационният анализ показва връзка на сбора от въпросите за очно доминиране със сбора от въпросите за ръчно и крачно доминиране (виж таб.б). Всички общи сборове корелират положително помежду си със статистическа значимост $p=0.000$.

Освен това има положителна връзка недясното очно доминиране с броя на минималните физически аномалии (МФА), $p= 0.029$. Шизофренните пациенти и контролите бяха разделени на 2 групи- такава, при която сборът на очните въпроси е 0 (т.е дясно доминиране на окото) и такава, в която сборът на въпросите е >0 (т.е недясно очно доминиране). След това беше направен анализ с T-student test. Резултатите показаха статистически значима разлика

($p=0.052$). Колкото повече МФА има дадено лице (т.е колкото по-стигматизирано е), толкова по-голям сбор има на въпросите на очно доминиране или е по-ляво/недясно доминиращо за очи. Вероятно всички тези показатели говорят за континуума от невроонтогенетична нараненост и потвърждават модела за стрес-диатезата.

4. Сравнение на МФА между шизофренни пациенти и контроли

Бяха измерени 5 минимални физически аномалии (МФА): маймунска бразда, клинидактилия, прираснали ушни висулки, набразден език, брой на въртели на косата. За три от тях се измерва представянето им в ляво и в дясно (маймунска бразда, клинидактилия, прираснали ушни висулки). Три от маркерите се срещат по-често при шизофренната група, в сравнение с контроли:

Маймунска бразда в ляво (93,3%; $p= 0.000$);

Маймунска бразда в дясно (85,7%; $p=0.069$);

Прирастнали ушни висулки в ляво (62,5%; $p= 0.173$);

Напречнонабразден език (65,5%; $p= 0.006$)

Резултатите на два от маркерите достигат статистическа значимост ($p<0.05$): маймунска бразда в ляво и напречнонабразден език.

И двата въпроса имат статистически значими стойности на OR при 95% доверителни интервали, които не включват 1.0. OR показва, че шизофренно болните притежават:

13.2 пъти по-често маймунска бразда на лява ръка

1.8 пъти по-често напречнообразен език

При анализ на данните по пол, резултатите са следните:

При мъже:

Маймунска бразда в ляво (90,0%; $p= 0.049$);

Напречнообразен език (71,1%; $p= 0.139$)

При жени:

Маймунска бразда в ляво (100,0%; $p= 0.012$);

Маймунска бразда в дясно (100,0%; $p=0.073$);

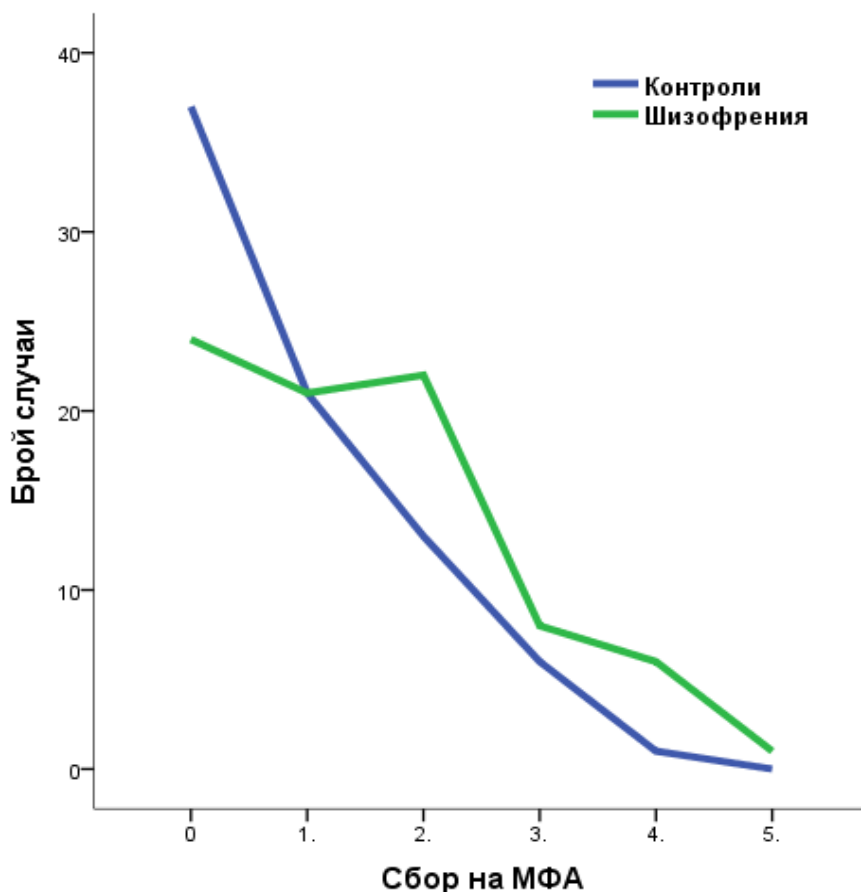
Напречнообразен език (59,3%; $p= 0.030$)

При сравнение на общия сбор по пол в диагнозата с T-Student test, статистическа значимост се достигна при мъже с шизофрения, в сравнение с контроли $p= 0,050$, а при жените доближава такава $p= 0.070$. Това би могло да показва по-голямата уязвимост на мъжкия фетус на невроонтогенетични наранявания в сравнение с женския. При анализ на данните с ANOVA статистическа значимост доближава групата мъже шизофрения- мъже контроли ($p= 0.171$; средна -0.57778 CO $.28037$).

При изчисляване на сбора от биомаркери се даваше 0 точки при липса на съответния биомаркер и 1 точка при наличието му. По този начин сборът има най-малка стойност „0” и най-голяма „7”. Нямаше индивид и от двете групи с общ сбор >5 (т.е. 6 или 7). Общият сбор МФА при шизофренни пациенти е по-висок в сравнение със здрави контроли и разликата достига статистическа значимост $p=0.003$. Налице е обща тенденция към **по-голям брой биомаркери МФА при шизофренно болните**. Шизофренно болните са

статистически значимо по-стигматизирани с МФА от контролните лица. Освен това шизофренно болните показват по-голям относителен дял на лица с високи стойности на общия **сбор биомаркери МФА от психично здравите (за стойности 1-5)**. На Фигура 10 са показани различията по общ сбор МФА в двете групи- шизофренни пациенти и контроли.

Фигура 10 Сбор МФА при шизофренни пациенти и контроли



5. Мултифакторни анализи

За да се проучи по-пълно ефекта на болестта върху характеристиките на нарушена невроонтогенеза е приложена мултивариатна ANOVA [MANOVA] (таблица 15). Pillais тестът, най-мощният и стабилен критерий за оценка на различия в няколко променливи едновременно, достига статистическа значимост ($F=5.023$, $p=.003$). Нивата на статистическа значимост на унивариатните статистики (който не е коригиран за факта, че се правят няколко сравнения едновременно и затова трябва да се интерпретира внимателно) показват кои **въпросници** допринасят най-много за статистически значимо повишената честота при шизофрения в сравнение с нормални контроли. Приносът е статистически значим за допълнения въпросник за крачно доминиране на Chapman & Chapman ($F=11.797$, $p=.001$) и сбора от трите въпроса за очно доминиране ($F=6.664$, $p=.011$), като почти достига статистическа значимост за сбора от МФА ($F=2.926$, $p=.091$).

Таблица 15. MANOVA на характеристиките на нарушена невроонтогенеза между шизофрения и контроли

Фактор	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig. of F
Chapman & Chapman +4	22430.551	1	22430.552	11.797	.001
Въпроси за очно доминиране	37.587	1	37.587	6.664	.011
Сбор МФА	4.493	1	4.493	2.926	.091

6. Сравнение на когнитивни тестове с обективните характеристики на мозъчна латерализация

Бяха използвани четири когнитивни теста (Trail making test A, Trail making test B, Digit symbol test, Verbal fluency test) за изследване на памет и внимание върху субизвадка от шизофренни пациенти (n= 57) и контроли (n= 50).

Резултатите показаха статистическа значима разлика между групата на шизофренно болните и контролната група с T-student test (p=0.000). Шизофренните пациенти показват по- лоши резултати спрямо контролната група.

Тъй като целта на изследването е да се намери връзка между резултатите на когнитивните тестове и доминирането на ръка, крак и око, беше приложен корелационен матрикс. В него се включиха четирите когнитивни теста, както и сбора от въпросите за ръчно, крачно и очно доминиране, заедно със сбора от МФА (таблица 16).

Таблица 16 Корелационен матрикс

Въпросници/МФА/Когнитивни тестове	Ръце (31 въпроса)	Chapman & Chapman	Сбор от въпросите ОЧИ	МФА	Trail A	Trail B	Digit symbol	Verbal fluency
Ръце (31 въпроса)								
Chapman & Chapman	.000**							
Сбор от въпросите за очи	.005**	.000**						
МФА	.572	.485	.037**					
Trail A	.812	.280	.010**	.088*				
Trail B	.400	.189*	.001**	.099*	.000**			
Digit symbol	.602	-.020**	-.002**	-.044**	-.000**	-.000**		
Verbal fluency	.140*	-.174*	-.015**	-.079*	-.000**	-.000**	.000**	

* Статистическа значимост доближаваща p<0,05

**Статистическа значимост $p < 0,05$

Намери се статистическа значима връзка между четирите когнитивни теста и общия сбор на очните въпроси. Връзката е положителна при Trail making A и B и отрицателна при Digit symbol test и Verbal fluency test. Резултатите са логични, имайки предвид, че увеличаване стойностите на първите два теста показват по-голямо когнитивно нарушение, а при вторите два теста е точно обратното.

Връзка се намира между 3-те когнитивни теста (Trail making B, Digit symbol test и Verbal fluency test) и въпросника за крачно доминиране на Chapman & Шарман, като отново е запазена логиката за положителната и отрицателната свързаност.

Въпросника за ръчно доминиране не показва връзка с когнитивните тестове.

Интересна е връзката между когнитивните въпросници и общия сбор на МФА. Статистическа значимост се доближава за трите теста и достига за Digit symbol test, като и тук е спазена логиката положителна- отрицателна връзка.

За да се потвърдят намерените връзки, се направи анализ на данните с T-student test за групите шизофренни пациенти- контроли. Изследваните лица се разделиха на две групи за очно доминиране. В първата група „дясно” доминиране попаднаха лицата дали общ сбор на отговорите =0, а във втората група „недясно” доминиране лицата дали общ сбор на отговорите $\neq 2$.

Резултатите са представени на таблица 17. Статистически значима разлика се открива при два от тестовете (Trail making A, Digit symbol) и доближава такава при другите два (Trail making B, Verbal fluency).

Резултатите показват, че доминирането на лявото око се свързва с по-лоши резултати при представяне на когнитивните тестове. Освен това резултатите достигат статистическа значимост между групите на „дясно” и „недясно” очно доминиране. Резултатите не показват статистическа значимост, когато се анализират по пол.

Таблица 17 Сравнение на когнитивните тестове при „дясно” и „недясно” очно доминиране

		Сбор на въпроси за очи			
		N	Средно	CO	P
Trail A					.039
	1.Дясно	48	73.94	70.52	
	2.Недясно	52	47.17	57.23	
Trail B					.073
	1.Дясно	47	190.77	206.03	
	2.Недясно	52	123.42	163.39	
Digit symbol					.018
	1.Дясно	46	35.30	19.99	
	2.Недясно	51	44.63	18.14	
Verbal Fluency					.167
	1.Дясно	48	18.65	8.47	
	2.Недясно	53	20.77	6.86	

На таблица 18 е показано разпределението на когнитивните тестове по групи спрямо липсата на МФА и наличието. Резултатите доближават статистическа значимост при два от тестовете (Trail making A, Digit symbol). Това показва, че по-лошото представяне на когнитивните тестове се свързва значимо с наличието на повече от една МФА. Т.е по-стигматизираните лица имат по-лоши отговори на когнитивните тестове.

Таблица 18 Сравнение на когнитивните тестове между групите без МФА и с поне една МФА

		Сбор на МФА			
		N	Средно	CO	P
Trail A	МФА<1	37	53.03	64.40	.125
	МФА= \geq 1	68	76.93	80.90	
Trail B	МФА<1	37	159.81	201.33	.542
	МФА= \geq 1	67	185.70	209.34	
Digit symbol	МФА<1	37	43.24	19.63	.106
	МФА= \geq 1	64	36.56	19.92	
Verbal Fluency	МФА<1	38	20.05	7.77	.444
	МФА= \geq 1	67	18.82	7.97	

6. Анализ на скалата от 49 въпроса за ръчно, крачно и очно доминиране

Използваните в проучването въпроси върху ръчно, крачно и очно доминиране са общо 49. Те са формирани от 23 неповтарящи се въпроси от четири валидизирани въпросника (ЕНІ, АНРQ, Charman & Charman, HPDT) и още 8 отделни въпроса за ръчно доминиране; Въпросника на Charman & Charman за крачно доминиране и 4 допълнителни въпроса; Три въпроса за очно доминиране.

При анализ на така получената скала за измерване на обективните характеристики на мозъчна латерализация се получи изключително висок

Cronbach's alpha коефициент (.948), който определя вътрешната консистентност на една скала и зависи от интеркорелацията и броя на биомаркерите аномалии на скалата.

Данните от таблица 19 показват:

- Премахването на който и да е айтъм променя незначително

Cronbach's alpha коефициент и той остава висок

- Голяма част от въпросите-25 (писане, хвърляне на топка, миене на зъби, палене на клечка кибрит, държане на ножица, ползване на чук, държане на тенис ракета, държане на четка, държане на брадва, държане на гумичка, държане на отверка, държане на тирбушон, бъркане с лъжица, рязане с нож, стреляне с пистолет, помахване, пиене от чаша, вземане на бонбон, вземане на монета, часовник на ръката, държи пистолет, вкарва гол, подрежда кубчета, стъпка фас, очертава окръжност с топка) имат малки средни стойности в интервала 0.0870- 0.1522).

- Изключването на който и да е от тези въпроси от скалата води до незначителна промяна в общия среден сбор на въпросите.

- Това показва, че вариации в отговорите на тези въпроси са сравнително редки, не осигуряват значително различие между шизофренната и здравата група.

- Същите айтъми показват и малка промяна на средните стойности, ако бъдат премахнати от скалата (в интервала 17.500-17.3043)

- Повечето от тези въпроси показват ниска корелация с общия сбор на другите въпроси, а някои показват отрицателна корелация (носене на часовник, скръстване на ръцете)

• Това показва липсата на тясна връзка между тях и останалите въпроси от скалата.

Таблица 19 Въпроси за обективните измерения на мозъчна асиметрия и техните отношения с цялата скала

Въпроси за ръчно, крачно и очно доминиране	Средна	Средна на скала ако признака се изключи	Коригирана признак-общ сбор корелация	Alpha ако признака се изключи
Писане	.0870	17.5000	.741	.946
Хвърляне на топка	.1848	17.4022	.665	.946
Миене на зъби	.1739	17.4130	.870	.945
Палене на клечка кибрит	.1522	17.4348	.664	.946
Изрязване с ножица	.0870	17.5000	.614	.946
Забиване на чук с пирон	.1522	17.4348	.904	.945
Хващане на тенис ракета	.1739	17.4130	.868	.945
Развиване на капак на буркан	.4457	17.1413	.499	.947
Раздаване на карти	.3478	17.2391	.491	.947
Вдяване на игла	.3913	17.1957	.539	.946
Лопата с дълга дръжка	.6522	16.9348	.279	.948
Метла с дълга дръжка	.7826	16.8043	.151	.949
Рисуване с четка	.0870	17.5000	.741	.946
Държане на брадва	.1630	17.4239	.815	.945
Изтриване с гумичка	.1739	17.4130	.774	.945
Развиване с отверка	.1522	17.4348	.904	.945
Отваряне на бутилка с тирбушон	.1522	17.4348	.904	.945
Бъркане с лъжица	.1522	17.4358	.904	.945

Рязане с нож	.1522	17.4348	.904	.945
Хранене с лъжица	.1522	17.4348	.904	.945
Пиене от чаша	.2826	17.3043	.588	.946
Вземане на бонбон	.2826	17.3043	.654	.946
Вземане на монета	.2826	17.3043	.654	.946
Скръстване на ръце	1.2609	16.3261	-.165	.952
Сключване на пръсти	1.1087	16.4783	0.22	.951
Ръката с часовник	.1957	17.3913	-.086	.949
Вземане на пистолет	.1304	17.4565	.719	.946
Стреляне с пистолет	.1957	17.3913	.825	.945
Ръката за помахване	.1630	17.4239	.858	.946
Броене на пръсти	.7826	16.8043	.132	.950
Откопчаване на цип	.3152	17.2717	.364	.947
Мах с крака	.4239	17.1630	.644	.946
Вкарване на гол	.2391	17.3478	.728	.945
Подреждане на кубчета	.2609	17.3261	.574	.946
Заобикаляне на кубчета	.4239	17.1630	.608	.946
Описване на окръжност	.2283	17.3587	.754	.945
Стъпкване на фас	.2391	17.3478	.702	.946
Задържане на тояжка	.4022	17.1848	.630	.946
Писане на инициали	.1739	17.4130	.607	.946
Изтрижане на инициали	.3478	17.2391	.552	.946
Скачане на един крак	.6304	16.9565	.282	.948
Тактуване с крак	.2935	17.2935	.409	.947
Качване на стол	.6739	16.9130	.422	.947
Вземане на топче с крак	.3152	17.2717	.725	.945
Забиване на лопата	.6304	16.9565	.203	.949

Тежест на тялото	.5435	17.0435	.228	.948
Гледане през бинокъл	.6087	16.9783	.491	.947
Гледане през дупка на хартия	.7065	16.8804	.443	.947

* Коефициент на корелация на Pearson между един айъм и общия сбор на останалите айъми на скалата

На база на направените анализи се получи редуцираната скала, която ние съставихме от двадесет и три въпроса с най-високи средни стойности, интеркорелации и корелации с общия сбор въпроси.

За ръчно доминиране:

Развиване капака на буркан,

Вдяване на игла,

Хранене с лъжица,

Лопата с дълга дръжка,

Метла с дълга дръжка,

Броене на пръсти, о

Откопчаване на цип,

Сключване на пръсти

За крачно доминиране:

Мах с крака,

Заобикаляне на кубчета;

Задържане на тояжка;

Писане на инициали;

Изтриване на инициали;

Подскок на един крак;

Тактуване с крак;

Качване на стол;

Вземане на топче с крак;

Забиване на лопата с крак;

Тежест на тялото

За очно доминиране;

Гледане през бинокъл;

Гледане през дупка на хартия;

Гледане на обект

- Изключването на тези въпроси от скалата би увеличило надеждността на скалата като инструмент за проучване на обективни измерения на мозъчна латерализация при шизофренно болни.

V. Дискусия

Резултатите от настоящото изследване са разделени на три смислови глави: Изследвания върху измеренията на мозъчната латерализация; Връзката на измеренията на мозъчната латерализация с някои установени нарушения при шизофрения (МФА, когниция) и анализ на скалите. Това предполага и общата дискусия да следва този модел.

Шизофренията понастоящем се приема за болест в резултат на нарушено мозъчно развитие, при което промените в мозъка се случват години преди болестта да се прояви с разгърнати симптоми (невроонтогенетичен модел). Вече изтъкнахме, че латерализацията на мозъчните функции (включително и мануалната доминантност) се залага във феталните стадии на индивидуалното развитие, макар и по механизми, които към момента не са докрай изяснени. Това предполага, че мозъчната асиметрия е ключово измерение на нервното развитие и затова не е изненадващо, че много изследвания се адресират към връзката между шизофрения и отклонения в оформянето на типичната латерализация на мозъка.

Въпреки, че се счита за изяснен, въпросът за ръчното доминниране при шизофренни пациенти остава дискутабилен. Повечето изследвания отчитат по-голямо разпространение на не-десничарите при пациенти с шизофрения, в сравнение с контролите (Sommer et al., 2001), но има и такива, които не намират повишена честота на левичари сред шизофренни пациенти в сравнение с контроли (Amy Deerp-Soboslay et al, 2010). Дали това се дължи на факта, че наистина по-малко автори не намират повишено леворъчие сред шизофреници или пък просто не публикуват „негативни” резултати остава неясно. В нашето проучване няма също категорични данни в полза на по-

честото ляво/смесено ръчно доминиране при шизофренни пациенти, нито за обратното. Тъй като резултатите са противоречиви се опитахме да намерим обяснение и го свързахме с разликата във възрастта на двете групи шизофренни пациенти и контроли. Тук възрастта е в смисъла на директния социален натиск при различните поколения (родени преди и след 90-та година) и включващ те да бъдат карани да пишат с дясната ръка. Такава връзка е намерена и от други автори в Европа, макар и отчетена в рамките не на десетилетие, а на различни епохи (Викториански училища; левичарството като признак на малоценност до средата на 20-ти век) (Ireland, 1880). В нашата извадка по-младото поколение (под 31г) показва доминиране предимно на дясната ръка в сравнение с по-възрастните изследвани (над 31г). Вероятно недостатъчната категоричност на резултатите при сравнение на двете групи шизофренни пациенти и контроли по отношение на ръчното доминиране се дължи на голямото възрастово различие между тях. Средната възраст на групата шизофренни пациенти е с 8г по-голяма от средната възраст на контролната група, което на практика включва две различни поколения. Потвърди се, че възрастта оказва влияние върху ръчното доминиране и трябва да бъде контролирана при статистическите анализи и взета под внимание при интерпретиране на резултатите.

Други характеристики на мозъчната латерализация са крачното и очното доминиране. Поради по-малкото им повлияване от социалния натиск, те се оказват по-добри показатели за мозъчна латерализация. Крачното и очното доминиране са много добре проучени сред здрави индивиди и изключително слабо при шизофренно болни. Данните са отдавнашни и противоречиви. Едни автори намират ляво изместване на двата вида доминиране при шизофренни пациенти, в сравнение с контроли (Piran N et al, 1982), докато

другите не намират такова (Gur RE, 1977). Ние категорично намираме връзка в полза на по-честото както на ляво, така и на недясно крачно доминиране при шизофренни пациенти, в сравнение с контроли. Крачното и очно доминиране бяха разгледани в две концептуални измерения – като континуум, вариращ между крайно ляво и крайно дясно, и като дихотомна категория. Първото схващане се застъпва от Annett (1985), според която съществуват различни степени на крачно и очно доминиране. С тази гледна точка ние се съобразихме правейки нашите корелации със стойностите на Коефициента на доминиране на десен крак. Второто схващане е разглеждането като дихотомна категория, където се разграничават два варианта – десен и недесен.

При анализите и по двата вида измерения на крачно доминиране има изместване в ляво при шизофренните пациенти, в сравнение с контроли. Това показва, че в континуума на крачно доминиране (дясно, амбилатерално, ляво), освен с хомогенното ляво доминиране, шизофренните пациенти показват статистическа значимост за повечето отговори, в сравнение с контроли и при амбилатералното доминиране на крака. Тоест шизофренно болните показват по-силна латерализация на функционалните измерения в сравнение с контролите.

Както във всички други аспекти и латерализацията има полови различия. Смята се, че мозъкът на мъжа е по-латерализиран от този на жената, въпреки че тези факти остават предизвикателство за следващи проучвания (Nielsen et al, 2013; Maccoby, and Eleanor, 1974; Tomasi and Volkow, 2012). Резултатите от нашата извадка показват, че жените с шизофрения са по-често с ляво крачно доминиране, в сравнение с мъжете с шизофрения (т.е жените са по-

латерализирани), което е противоположно на данните от литературата за здравето население. Този феномен би могъл да се обясни с ефекта на тестостерона вътреутробно. Счита се, че тъй като при здравето население мъжете са по-латерализирани, това се дължи на подлагането на мъжкия пол на действието на тестостерона, който „латерализира”. Ако отнесем тази теория към шизофренните пациенти, то тогава повишеното количество вътреутробен тестостерон в женския фетус би довел до появата на атипична мозъчна латерализация (вероятно не само ръчно, но и ляво крачно доминиране). Ефектът на тестостерона по време на критични периоди от феталното развитие на мозъка упражнява значително по-голямо влияние върху женския пол, в сравнение с мъжкия. Или може би зъществува известна „адаптивност” или „поносимост”, която мъжкят пол има към ефектите на тестостерона. Такава, обаче, при жените няма или тя е в много по-малка степен. Тези разсъждения са баирани на теорията на Geshwind и Galaburda, според която по-високи от нормалните интраутеринни нива на тестостерон, действайки през критични периоди от феталното развитие на мозъка, обуславят “аномална церебрална доминантност” . Разбира се това тълкование е спекулативно, не е описано до момента в литературата по отношение на половия диморфизъм при крачното доминиране на шизофренни пациенти и изисква допълнително потвърждение. При сравнение на четирите изследвани групи се оказва, че жените с шизофрения показват най-голямо изместване в ляво на крачното доминиране, следвани от мъжете с шизофрения, контролите жени и контролите мъже.

Данните също така потвърждават по-честото както ляво, така и „недясно” доминиране на очите при шизофренни пациенти в сравнение с контроли. Идентично с крачното доминиране и при очното такова се потвърждава

изместването в ляво за шизофренни пациенти в сравнение с контроли при разглеждане на признака като континуум и като дихотомия. Тук обаче не се откриват полови различия. Една от причините може да бъде използването само на три въпроса за измерване на очното доминиране. Това вероятно намалява чувствителността при разделяне на групите по пол както при разглеждане на показателя като сбор от въпросите, така и като сравнението по брой отговори.

Потвърдиха се резултатите от литературата за връзката между ръчното и крачното доминиране и между ръчното и очното доминиране. Тези, които са по-силно левичари са с по-често ляво очно доминиране, отколкото са по-слабите левичари (Annett, 2002). Десничарството по-често се асоциира с дясно крачно доминиране, а левичарството-със смесено или с дясно крачно доминиране (Oldfield, 1997; Hebbal and Mysorekar, 2003). И в нашата извадка по-силните левичари са с повече ляво крачно и очно доминиране. Освен това се намери връзка и между крачното и очното доминиране. Изследваните с по-силно ляво крачно доминиране имат и по-силно ляво очно доминиране.

Всеизвестно е и многократно доказано нарушението на когнитивните функции при шизофренни пациенти, в сравнение с контроли. Изследването на когнитивните функции в настоящето проучване няма за цел да сравнява двете посочени групи. Интерес тук представляше търсенето на връзка между някои когнитивни функции, за които се знае, че са латерализирани (памет, внимание) и ръчната, крачна и очна латерализация.

От литературните данни се знае, че лявата хемисфера е отговорна за вербалното кодиране и за вербалната памет, а дясната за невербалната

(Стоянов, 2011). Лявата хемисфера е по-специализирана за семантичната преработка (структуриран запис на факти, значения, понятия и знание за външния свят, които сме придобили), а дясната за епизодичната памет (фактическо знание за лични преживявания в специфично място и време) (Gazzaniga, 2000).

По отношение на латерализацията на вниманието данните са противоречиви. Знае се, че общото устойчиво внимание (вижиланс, будност) осигурява възможността да се поддържа дълго време адекватна поведенческа активност и да се направлява когнитивната дейност. Когато се говори за хемисферна асиметрията в обезпечаването му, учените са почти единодушни за водещата роля на дясното полукълбо (Lawrence et al., 2003). За разлика от него селективното внимание осигурява възможност да се поддържа комплекс от поведенчески актове или когнитивни процеси, въпреки наличието на разсейващи или конкурентни стимули. Някои автори (Chokron et al., 2003) са застъпници на тезата, че лявото полукълбо е по-специализирано в процесите на селективното внимание, отколкото дясното. Други, като Posner et al. (1984) намират, че селективното внимание се нарушава повече при пациенти с увреждания на дясната хемисфера, отколкото при пациенти с увреждания на лявата. Има и публикации, говорещи, че двете хемисфери допринасят еднакво за селективното внимание (Yamaguchi et al., 2000).

Нарушената латерализация на когнитивните функции при шизофренни пациенти спрямо контроли се потвърждава и в нашите данни. В литературата многократно е потвърждавано, че шизофренните пациенти се представят по-лошо на когнитивните задачи, в сравнение с контролите. Интересна е връзката, обаче, която се намира между тези когнитивни тестове (обезпечавачи се вероятно предимно от лявата хемисфера) и по-недясното крачно и очно доминиране или съответно по-малко дясно крачно и очно

доминиране (също обезпечено от лявата хемисфера). Т.е. нарушението в лявото хемисферно доминиране се изразява както чрез лошото представяне на когнитивните тестове, така и чрез недясното крачно и очно доминиране.

Изводите се правят с условието, че резултатите се интерпретират за цялата извадка (шизофренни пациенти и контроли), което само по себе си не е достатъчно коректно, но поради малката бройка на двете групи поотделно, резултатите не се потвърждават за отделните групи, но показват тенденцията за връзка между нарушената латерализация на когницията и функционалната такава.

Минималните физически аномалии са израз на нарушена невроонтогенеза. Мозъкът има ектодермален произход и следователно увреда в структури със същия произход, могат да говорят за нарушена невроонтогенеза и следователно биха били от особена диагностична стойност. МФА могат да засягат както областта на главата-очи, уши, уста, език, така и областта на тялото и крайниците и се откриват с по-висока честота при пациенти с шизофрения, в сравнение със здрави контроли (Buckley et al, 2005; Compton et al, 2007; Dean et al, 2007; Elizarraras-Rivas et al, 2003; McGrath et al, 2002; McNeil et al, 2000; Pine et al, 1997; Schiffman et al, 2002; Weinberg et al, 2007). Нашите данни препотвърдиха намерените от други автори по-голям брой биомаркери МФА при шизофренно болните в сравнение с контроли. Шизофренно болните са статистически значимо по-стигматизирани с МФА от контролните лица.

Бяха разгледани и някои минимални физически аномалии в контекста на функционалната латерализация. Такава корелация не е описана от други автори до сега. Намери се връзка между броя на МФА и очното доминиране.

Колкото повече МФА има изследвания индивид (по-стигматизиран е) толкова по-недясно е очното му доминиране. Или бихме могли да свържем нарушения невроонтогенетичен процес, част от който са МФА и нарушената мозъчна латерализация, измерена чрез очното доминиране. Всъщност ляво-дясната асиметрия е резултат от изпълнението на точно ръководени програми на развитие по време на ембрионалното развитие и по-специално през първите три седмици от бременността, когато ектодермата на човешкия ембрион образува удебелена ивица наречена невронален диск. Т.е. нарушената мозъчна латерализация могат да се приемат по своята същност за нарушения в невроонтогенезата, което пък е в основата на развитието на шизофренията.

Използваните в проучването въпроси върху ръчно, крачно и очно доминиране са общо 49. Те са формирани от 23 неповтарящи се въпроси от четири валидизирани въпросника (ЕНІ, АНРQ, Charman & Charman, HPDT) и още 8 отделни въпроса за ръчно доминиране; Въпросника на Charman & Charman за крачно доминиране и 4 допълнителни въпроса; Три въпроса за очно доминиране. Чрез анализ на използвана скала се премахнаха 26 въпроса, като останаха 23 въпроса. Изключването на тези въпроси от скалата увеличава надеждността на скалата като инструмент за проучване на обективни измерения на мозъчна латерализация при шизофренно болни. С редуциране въпросите наполовина използването на скалата става по-лесно и бързо, без това да се отразява на надеждността и.

Идеята, че шизофренията е невроонтогенетично разстройство се е наложила по няколко причини. Една от тях е, че много данни могат да бъдат обяснени и

разбрани в контекста на тази теоретична рамка. Така, МФА при шизофрения може да отразяват вредни интраутеринни събития, които повлияват и мозъчното развитие и са резултат от увреди през 2-ро тримесечие. Това уточнява времето на предполагаемата увреда в периода на невронната миграция и може да обясни наблюдаваните дефекти в нея. Към невропсихологичните и патофизиологичните модели на шизофрения все по-значима роля започна да играе концепцията за хемисферната латерализация (Oertel-Knöchel and Linden, 2011). Фактът, че латерализацията е фундаментална характеристика и принцип във функционирането на мозъка показва, че нарушената мозъчна асиметрия по някакъв начин е въввлечена в дефектната невроонтогенеза. Изследването на функционалната и когнитивната латерализация допълват невроонтогенетични модел за шизофрения, като добавят обяснения за ранните (ръчно, крачно и очно доминиране) и късните (латерализация на вниманието и паметта) нарушения в мозъчното съзряване. Освен това наличието на полов диморфизъм при крачното доминиране дава основание да се отчита фактора «пол» и ендокринните му характеристики в модела за шизофрения. Освен това е намерена връзка между пренаталния половохормонален статус и промени в имунните функции (Venkatasubramanian and Debnath, 2014). Много медиатори на имунитета, като цитокините например, критично модулират мозъчното развитие през пренаталния период и се повлияват от половите хормони. По този начин някои цитокини, като интерлевкин-6, се обсъждат като въввлечени в патогенезата на шизофрения. В нашата извадка шизофренните пациенти категорично показват нарушена невроонтогенеза, обективизирана чрез всички изследвани показатели (функционална асиметрия, МФА, когнитивна латерализация) в сравнение с контролната група. Тези данни подкрепят твърдението, че шизофренията е

невроонтогенетично заболяване, като нарушенията се случват както в ранните, така и в късните периоди на невrorазвитието.

VI Изводи

Има статистически значими различия между крачното доминиране при шизофренни пациенти, в сравнение с контроли, в полза както на ляво, така и на недясно доминиране при шизофренните пациенти

Има статистически значими различия между очното доминиране при шизофренни пациенти, в сравнение с контроли, в полза както на ляво, така и на недясно доминиране при шизофренните пациенти

Наблюдава се полов диморфизъм при крачното доминиране- жените с шизофрения имат по-често недясно крачно доминиране спрямо мъжете с шизофрения

Липсва статистически значими различия между мануалната доминантност при шизофренни пациенти и контроли, нито при разглеждане на двете групи общо, нито при отчитане на пола.

Възрастта корелира с ръчното доминиране поради различния социален натиск, който се е оказвал в различните поколения

Има положителна корелация между трите вида обективни характеристики на мозъчна латерализация- ръчно, крачно и очно доминиране, т.е по-голям сбор от въпроси от който и да е въпросник (т.е. ляво доминиране) води до по-голям сбор от въпросите на другите въпросници

Обективното измерване на мозъчната латерализация може да се подреди в континуума ръчно-крачно-очно доминиране според степента на изместване в ляво при шизофренни пациенти

Крачното и очното доминиране са подложени на по-малка социална модификация от ръчното доминиране

Най-добър показател, показващ нарушена мозъчна латерализация е крачното доминиране

Шизофренните пациенти имат повече МФА в сравнение с контролите

По-стигматизираните с МФА изследвани пациенти са по-често с недясно очно доминиране

VII Приноси

Научно- теоретични

Сравняване на МФА с обективните измерения на мозъчна латерализация- ръчно, очно и крачно доминиране

Сравняване на латерализацията на памет и внимание с функционалната латерализация

Комплексно разглеждане на невроонтогенетичните феномени- функционална асиметрия, МФА, когнитивна латерализация при шизофренни пациенти

Изследване на крачно и очно доминиране при шизофренни пациенти за първи път в България

Изследване на ръчно, крачно и очно доминиране при шизофренни пациенти, което създава комплексен фенотип на шизофренните пациенти за първи път в България

Методични

Изследване чрез обективно наблюдаване на извъшваните дейности от въпросниците за ръчно, крачно и очно доминиране

Прилагане на комплексен инструмент от 49 въпроса, изследващи обективните измерения на мозъчна латерализация

Научно-приложни

Оригинално обособяване на 23 въпроса за изследване на обективните измерения на мозъчна латерализация

VII Библиография

1. Димитров, Зл. Ст. Функционална мозъчна асиметрия : ръкост и пол. Дис. за прис. на обр. и научна ст. "Доктор", Варна, 1999
2. Карев, Г Антропологични, клинични и генетични аспекти на дерматоглифската и функционалната асиметрия.(2006)
3. Литинский, Г.А. Функциональная асимметрия глаз. Русскиофтальмологически журнал, 9:450-466, 1929.
4. Мутафов, Ст. Психо-физически особености на децата с аномалии. София, Мед. и физк., 1981.
5. Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearson GD. Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res.* 2009 Apr;109(1-3):24-37.
6. Amy Deep-Soboslay, Thomas M. Hyde, Joseph P. Callicott, Marc S. Lener, Beth A. Verchinski, Jose´ A. Apud, Daniel R. Weinberger and Brita Elvevag. Handedness, heritability, neurocognition and brain asymmetry in schizophrenia. *Brain* 2010; 133; 3113–3122
7. Andreasen NC, Flashman L, Raum M, Arndt S, Swayze V II, O’Leary DS, Ehrhardt JC, Yuh WTC: Regional Brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *JAMA* 1994; 272:1763-1769
8. Annett M. Handedness and brain asymmetry, 2002
9. Annett, M. & Alexander, M.P. (1996). Atypical cerebral dominance: predictions and tests of the right shift theory. *Neuropsychologia*, 34, 1215-27.
10. Annett, M. & Morgan, P. (2006). Schizotypy is increased in mixed-handers, especially right-handed writers who use the left hand for primary actions. *Schizophr Res*, 81, 239-46.
11. Annett, M. (1994) Handedness as a continuous variable with dextral shift: Sex, generation and family handedness in subgroups of left- and right-handers. *Behavior Genetics*, 24, 51-63.
12. Annett, M. and Alexander, M.P. Atypical cerebral dominance. Predictions and tests of the right shift theory. *Neuropsychologia*, 34:1215-1228, 1996.
13. Annett, M., 1985a Left, Right, Hand and Brain: The Right Shift Theory. Erlbaum, London.
14. Annett, M., 1985b Which theory fails?: a reply to McManus. *Br. J.Psych.* 76: 17–29 formation. *Journal of Theoretical Biology* 143, 1–14.
15. Arnold S, Trojanovski J. Recent advances in defining neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol* 1996; 92: 217-31.
16. Arrieta, I., Aragonés, A., González, E., Pastor, G. and Lostao, C.M. Hand clasping and arm folding in the Basque population. *Anthrop.Anz.*,3:227-230, 1985.
17. Artiges, E., Martinot, J.L., Verdys, M. et al. (2000). Altered hemispheric functional dominance during word generation in negative schizophrenia. *Schizophr Bull*, 26(3), 709-21

18. Asai T, Sugimori E, Tanno Y. A psychometric approach to the relationship between hand-foot preference and auditory hallucinations in the general population: atypical cerebral lateralization may cause an abnormal sense of agency. *Psychiatry Res.* 2011 Sep 30;189(2):220-7.
19. Bisgrove, B.W., Essner J. J. & Yost, H.J. (1999). Regulation of midline development by antagonism of lefty and nodal signaling . *Development*, 126, 3253-62
20. Brackenridge, C.J. The contribution of genetic factors to ocular dominance. *Behavior Genetics*, 12:319-325, 1982.
21. Buchsbaum MS, and Haier RJ, *Psychopathology: Biological approaches. Annual Review of Physiology* 34:401-430, 1983.
22. Buckley PF, Dean D, Bookstein FL, et al. A three-dimensional morphometric study of craniofacial shape in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005;162:606-608.
23. Cannon M, Byrna M, Cassidy B et al (1995). Prevalence and correlates of mixed-handedness in schizophrenics. *Psychiatry Research*, 59, 1119-125
24. Cannon M.; Byrne, M.; Cassidy, B.; Larkin, C.; Horgan, R.; Sheppard, N.P.; and O'Callaghan, E. Prevalence and correlates of mixed-handedness in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 59:119-125, 1995
25. Carey DP, Hutchinson CV.; Looking at eye dominance from a different angle: is sighting strength related to hand preference?; *Cortex.* 2013 Oct;49(9):2542-52. doi: 10.1016/j.cortex.2012.11.011. Epub 2012 Dec 13.
26. Chapman, L & Chapman, J (1987). The measurement of handedness. *Brain and Cognition*, 6, 175-183
27. Chokron S., Bartolomeo P., Colliot P., Brickman A. M., Tabert M., Wei T., Buchsbaum M. S. (2003) Selective attention, inhibition for repeated events and hemispheric specialization. *Brain and Cognition*, 53(2), 158-161.
28. Cockayne, E. (1938). The genetics of transposition of the viscera. *Quart J Med*, 31, 479-93
29. Collinson S, Phillins T, James A et al (2004) Is lateral bias anomalous in early onset schizophrenia? Selected comparisons with normal populations. *Psychiatry Research*, 125, 219-224
30. Combs, A.L. (1983). Patterns of lateral preferences: hand, eye, thumb and clapping. *Perceptual and Motor Skills*, 57, 847-850
31. Compton MT, Bollini AM, McKenzie Mack L, et al. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res.* 2007;94:64-73.
32. Corballis, M.C. *Human Laterality.* New York, Academic Press, 1983.
33. Corballis, M.C. Laterality and human evolution. *Psychological Review*, 96:492-505, 1989.
34. Coren, S. and Kaplan, C.P. Patterns of ocular dominance. *Am.J.of Optometry and Archives of Am. Acad. of Optometry*, 50:283-292, 1973.
35. Crovitz, H.F. (1961) Differential acuity of two eyes and the problem of ocular dominance. *Science*, 134, 614

36. Crow, T.J. (1997a). Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language? *Schizophr Res*, 28, 127-41.
37. Csernansky JG, Faustman WO, Marsh L, Sullivan EV, Pfefferbraum A: Gray matter deficits in young onset schizophrenia are independent of age of onset. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 4-13.
38. Curtis CE, Iacono WG, Beiser M. Relationship between nailfold plexus visibility and clinical, neuropsychological, and brain structural measures in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;46:102-109.
39. Day, L.B. and MacNeilage, P.F. Postural asymmetries and language lateralization in humans (*Homo sapiens*). *J. Comparat. Psychol.*, 110:88-96, 1996.
40. Dean K, Dazzan P, Lloyd T, Morgan C, Morgan K, Doody GA, Hutchinson G, Orr K, Jones PB, Murray RM, Fearon P. Minor physical anomalies across ethnic groups in a first episode psychosis sample. *Schizophr. Res.* 2007;89:86-90.
41. Diewert V, Wang K. Recent advances in primary palate and midface morphogenesis research. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992; 4: 11-30.
42. Dittmar, M. (2002). Functional and postural preferences in humans: Interrelations and lifespan age differences. *Human Biologia*, 74, 569-585
43. Dragovic M, Hammond G, Badcock JC, Jablensky A. Laterality phenotypes in patients with schizophrenia, their siblings and controls: association with clinical and cognitive variables. *Br J Psychiatry*. 2005; 187:221-8.
44. Elias, L.J., Bryden, M.P. and Bulman-Fleming, M.B. Footedness is a better predictor than is handedness of emotional lateralization. *Neuropsychologia*, 36:37-43, 1998.
45. Elizarraras-Rivas J, Fragoso-Herrera R, Cerdan-Sanchez LF, et al. Minor physical anomalies and anthropometric measures in schizophrenia: a pilot study from Mexico. *SchizophrRes*. 2003;62:285-287.
46. Ferronato, S., Thomas, D. and Sadana, D. Preferences for handedness, arm folding and hand clasping in families. *Hum.Hered.*, 24:345-351, 1974.
47. Filcheva, ZI. Hand clasping and arm folding in Bulgarians from South Bulgaria. *Acta Morphol. Anthropol.* 12, 2006, in press.
48. Finch, G. (1941) Chimpanzee handedness. *Science*, 94, 117-118.
49. Gerendai I. et B. Halász. Asymmetry of the Neuroendocrine System. – *News Physiol. Sci.*, 16, 2001, 92-95.
50. Garver DL. Methodological issues facing the interpretation of high-risk studies: Biological heterogeneity. *Schizophrenia Bulletin*, 1987;13:525-529.
51. Gershon ES, Goldin LR: Clinical methods in psychiatric genetics, I: robustness of genetic marker investigative strategies. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 74:113-118
52. Gilbert, A.N. & Wysocki, C.J. (1992). Hand preference and age in the United States. *Neuropsychologia*, 30, 601-8
53. Gorynia, I., & Dudeck, U. (1996). Patterns of lateral preferences in psychotic patients. *Neuropsychologia*, 34, 105-111

54. Gottesman Irving I., Gould Todd D. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160:636–645
55. Gottesman, I.I. & Shields, J. (1973) Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 122, 15–30.
56. Gourion D, Goldberger C, Bourdel M-C, Bayle FJ, Loo H, Krebs M-O. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia and their parents: prevalence and pattern of craniofacial abnormalities. *Psychiatry Res.* 2004;125;21-28.
57. Gourion D.; Viot G.; Goldberger C.; Cartier M.; Bourdel M.C.; Poirier M.F.; Olie J.P.; Loo H.; and Krebs MO. French validation of minor physical anomalies scale in schizophrenic patients and their parents. *Encephale* 27 (2), 143-147, 2001.
58. Green M, Bracha S, Satz P, Christenson C. Preliminary evidence for an association between minor physical anomalies and second trimester neurodevelopment in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994; 53: 119-127.
59. Green M.F.; Satz P.; and Christenson C. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients, and their siblings. *Schizophrenia Bulletin* 20: 433-440, 1994.
60. Green MF, Satz P, Gaier DJ, Ganzel S, and Kharabi F. Minor physical anomalies in schizophrenia *Schizophrenia Bulletin* (1989) 15: 91-9.
61. Gur RE, Cowell PE, Latshaw A, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:761.
62. Gur RE, Mozley D, Resnick SM, Shtasel D, Kohn M, Zimmer-R, Herman G, Atlas S, Grossman R, Erwin R, Gur RC: Magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 407-412.
63. Gur RE, Moztey PD, Shtasel DL, Cannon TD, Gallacher F, Turetsky B, Grossman R, Gur RC: Clinical subtypes of schizophrenia: differences in brain and CSF volume. *Am J Psychiatry* 1994; 151:343-350
64. Gur RE. Motoric laterality imbalance in schizophrenia. A possible concomitant of left hemisphere dysfunction. *Arch Gen Psychiatry.* 1977 Jan;34(1):33-7.
65. Gureje O. Sensorimotor laterality in schizophrenia: which features transcend cultural influences? *Acta Psychiatr Scand.* 1988 Feb;77(2):188-93.
66. Herzog, A. G. et al. Relationship of sexual dysfunction to epilepsy laterality and reproductive hormone levels in women. – *Epilepsy Behavior*, 4, 2003, № 4, 407-413.
67. Hans S, Marcus J, Auerbach JG. Relation of neurobehavioral signs, minor physical anomalies, and schizotypy in high-risk adolescents. *Schizophr Bull.* 2005;31:325 (abstract).
68. Harris, L.J. (1980). Lateralised sex differences: substrate and significance. *Behav Brain Sci*, 3, 236-7
69. Harris, L.J. (1980). Left handedness: Early theories, facts and fancies. In J. Herron (Ed.). *Neuropsychology of left handedness* (pp 3-78). New York: Academic Press
70. Harris, L.J. (1980b) Which hand is the “eye” of the blind? Anew look at an old question. In J. Herron (Ed.), *Neuropsychology of left handedness* (pp 303-329). New York: Academic Press.
71. Hata K, Iida J, Iwasaka H, Negoro HI, Ueda F, Kishimoto T. Minor physical anomalies in childhood and adolescent onset schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;57:17-21.

72. Hebbal GV, Mysorekar VR. Anatomical and behavioural asymmetries in right and left handers from India. *Ann Anat.* 2003; 185:267-275
73. Ida, Y. & Bryden, M.P. (1996). A comparison of hand preference in Japan and Canada. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 50, 234-9.
74. Ireland, W.W. (1880). Notes on left-handedness. *Brain*, 3,207-14.
75. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other clinical correlates. *J Psychiatr Res.* 2000;34:45-56.
76. Ismail B. Cantor-Graae E., McNeil T., 1998. Minor physical anomalies in schizophrenic patients and their siblings. *American Journal of Psychiatry* 155: 1695-1702.
77. Ivleva EI, Morris DW, Moates AF, Suppes T, Thaker GK, Tamminga CA. Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia--bipolar disorder boundary. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 May;34(6):897-921.
78. Jenkins EA. A study of minor physical anomalies in twin pairs ages 5-12 years: a predictor of behavioral variation? Unpublished Thesis, University of Pittsburgh, 2006. <http://etd.library.pitt.edu/ETD/available/etd-04102006-145843/unrestricted/ienkinse etd2006.pdf> (Accessed 26 March 2008.)
79. Jernigan TL, Zisook S, Heaton RK, Moranville JT, Hesselink JR, Braff DL: Magnetic Resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991 48:881-890.
80. Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Malformation*, 5th Edition. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1997.
81. Jones P, Murray R. The genetics of neurodevelopment. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 615-623.
82. Kang, D. H. Frontal brain asymmetry and immune function.– *Behav. Neurosci.*, 105, 1991, 860-869.
83. Karev, G. Comparative assessment of 13 of the widely used hand preference items in Bulgarian sample. *International Journal of Neuroscience*, 119:953-974, 2009
84. Kennedy, D., O'Craven, K., Tichko, B. et al. (1999) Structural and functional brain asymmetries in human situs inversus totalis. *Neurology*, 53, 1260-5
85. Klar, Amar J. S. Human Handedness and Scalp Hair-Whorl Direction Develop From a Common Genetic Mechanism. Copyright Δ 2003 by the Genetics Society of America
86. Kobylansky, E., Bejerano, M., Vainder, M. and Katznelson, M. B.-M. Relationship between genetic anomalies of different levels and deviations in dermatoglyphic traits. Part 2: Dermatoglyphic peculiarities of females with Turner's syndrome. *Anthr. Anz.*, 55:315-348, 1997.
87. Krouse JP and Kauffman JM. Minor physical anomalies in exceptional children: a review and critique of research. *Journal of Abnormal Child Psychology* (1982); 30: 247-264.
88. Lawrence N., Ross T., Hoffmann R., Garavan H., Stein E. (2003) Multiple neuronal networks mediate sustained attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(7), 1028-1038.

89. Lane A, Kinsella A, Murphy P, Byrne M, Keenan J, Colgan K, Cassidy B, Sheppard N, Horgan R, Waddington JL, Larkin C, O'Callaghan E. The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol. Med.* 1997;27:1155-64
90. Lawrie SM, Olabi B, Hall J, McIntosh AM. Do we have any solid evidence of clinical utility about the pathophysiology of schizophrenia? *World Psychiatry* 2011 Feb;10(1):19-31.
91. Leask, S.J. & Beaton, A.A. (2007). Handedness in Great Britain. *Laterality*, 12, 559-72.
92. Li, X., Branch, C.A., Ardekani, B.A. et al. (2007). fMRI study of language activation in schizophrenia, schizoaffective disorder and in individuals genetically at high risk. *Schizophr Res*, 96, 14-24.
93. Lin Y, Ma X, Deng W, Han Y, Li M, Liu X, Loh el-W, Li T. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia in a Chinese population. *Psychiatry Res.* 2012 Dec 30;200(2-3):223-7.
94. Lohr J.B.; and Flynn K. Minor physical anomalies in schizophrenia and mood disorders. *Schizophrenia Bulletin* 19: 551-556, 1993.
95. Ludwig,W.(1932) *Das Rechts-Links Problem im Tierreich und beim Menschen*,Springer,Berlin.
96. Luria, A.R. (1970). *Traumatic aphasia*. The Hague: Mouton. (Originally published 1974 in Russian)
97. Meador, K. J. et al. Differential immunologic effects of language-dominant and nondominant cerebral resections. - *Neurology*, 52, 1999, 1183-1187.
98. Maccoby, Eleanor (1974). *The Psychology of Sex Differences*. Stanford, California: Stanford University Press. ISBN 0804709742.
99. Malesu R, Cannon M, Jones B et al (1996). Mixed-handedness in patients with functional psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 168, 234-236
100. Marzi C.A., Berlucchi G. Right visual field superiority for accuracy of recognition of famous faces in normals. *Neuropsychologia*. 1977;15:751-756.
101. Mayer, B.H., Roricht, S., & Woictechowsky, C (1998) Topography of fibres in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Annals of Neurology* 43, 360-369
102. McGrath JJ, El-Saadi O, Grim V, Cardy S, Chapple B, Chant D, Lieberman D, Mowry B. Minor physical anomalies and quantitative measures of the head and face in patients with psychosis. *Arch.Gen.Psychiatry*. 2002;59:458-464.
103. McGrath JJ, van Os J, Hoyos C, Jones PB, Harvey I, and Murray RM. Minor physical anomalies in psychoses: associations with clinical and putative aetiological variables. *Schizophrenia Research* (1995) 18: 9-20
104. McKeever WF. A new family handedness sample with findings consistent with X-linked transmission. *Br J Psychol.* 2000;91(Pt 1):21-39. [PubMed]
105. McManus, I.C. (1991). The inheritance of left-handedness. In G.R. Book & J. Marsh, eds., *Biological Asymmetry and Handedness* (Ciba Foundation Symposium 162), Chichester: Wiley, pp. 251-81.
106. McManus, I.C. and Mascie-Taylor, C.C.N. Hand clasping and arm folding: A review and a genetic model. *Ann.Hum.Biol.*, 6:527-558, 1979.

107. McManus, I.C., Richards, P. & Maitlis, S.L. (1989). Prospective study of the disadvantage of people from ethnic minority groups applying to medical schools in the United Kingdom. *British Medical Journal*, 298, 723-6
108. McNeil TF, Cantor-Graae E. Minor physical anomalies and obstetric complications in schizophrenia. *Austr N Z J Psychiatry*. 2000;34(Suppl):S65-S73.
109. Medland SE, Duffy DL, Wright MJ, Geffen GM, Hay DA, Levy F, et al. Genetic influences on handedness: data from 25,732 Australian and Dutch twin families. *Neuropsychologia*. 2009;47:330-7. [PMC free article] [PubMed]
110. Meno, C., Sajjoh, Y., Fujii, H. et al. (1996) Left-right asymmetric expression of the TGF beta-family member *lefty* in mouse embryos. *Nature*, 381, 151-5
111. Merrell, D.J. Dominance of eye and hand. *Human Biology*, 29:314-328, 1957.
112. Miller, S. & White R. (1998). Right- left asymmetry of cell proliferation predominates in mouse embryos undergoing clockwise axial rotation. *Anat Rec*, 250, 103-8
113. Mohr C, Thut G, Landis T, Brugger P. Arm folding, hand clasping, and Luria's concept of "latent left-handedness". *Laterality*. 2006 Jan;11(1):15-32.
114. Money, J. (1972) Studies of the function of sighting dominance. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 24, 454-464
115. Nielsen, Jared A., Brandon A. Zielinski, Michael A. Ferguson, Janet E. Lainhart, and Jeffrey S. Anderson. "An Evaluation of the Left-Brain vs. Right-Brain Hypothesis with Resting State Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging." *PLOS ONE*, 14 Aug. 2013. Web. 30 Aug. 2013.
116. Nyhan W. Structural abnormalities. *Clinical Symposia* 1990; 42(2).
117. O'Callaghan E.; Buckley P.; Madigan C.; Redmond O.; Stack J.; Kinsella A.; Larkin C.; Ennis J.; and Waddington J. The relationship of minor physical anomalies and other putative indices of developmental disturbance in schizophrenia to abnormalities of cerebral structure on magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry* 38: 516-524, 1995.
118. O'Callaghan, M.J., Tudehope, D.I., Dugdale, A.E., Mohay, H., Burns, Y., & Cook, F. (1987). Handedness in children with birthweights below 1000g. *The Lancet*, 1155.
119. O'Callaghan E, Larkin C, Kinsella A, Waddington JL. Familial, obstetric and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 479-483.
120. Ogah I, Stewart E, Treleaven M, Wassersug RJ. Hand clasping, arm folding, and handedness: relationships and strengths of preference. *Laterality*. 2012;17(2):169-79. doi: 10.1080/1357650X.2010.551126. Epub 2011 Jul 14.
121. Oldfield, R.C. Assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 9:97-113, 1971
122. Oliver, G. (1978). Anthropometric data on left-handed. *Biometrie Humaine*, 13, 13-22.
123. Orr, K, Cannon M, Gilvarry M et al (1999). Schizophrenic patients and their first-degree relatives show an excess of mixed-handedness. *Schizophrenia Research*, 39, 167-176

124. Pelecanos, M. (1969). Some Greek data on handedness, hand clasping and arm folding. *Human Biology*, 41, 275-278
125. Perelle, I.B., Ehrman, L., and Chanza, M. 2009. Human handedness and scalp hair whorl direction: no evidence for a common cause. *Laterality* 14: 95-101.
126. Phan ML, Vicario DS. Hemispheric differences in processing of vocalizations depend on early experience. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:2301–2306. [PMC free article] [PubMed]
127. Pine DS, Shaffer D, Schonfeld IS, Davies M. Minor physical anomalies: modifiers of environmental risk for psychiatric impairment? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:395-403.
128. Piran N, Bigler ED, Cohen D. Motoric laterality and eye dominance suggest unique pattern of cerebral organization in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 Sep;39(9):1006-10.
129. Porac C, Coren S. The dominant eye. *Psychological Bulletin*. 1976;83(5):880–897. [PubMed]
130. Porac, C., & Coren, S. (1981) *Lateral Preference and Human Behavior*. New York: Springer Verlag.
131. Posner M. I., Walker J. A., Friedrich F. J., Rafal R. D. (1984) Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *The Journal of Neuroscience*, 4(7), 1863-1874.
132. Reiss, M. and Reiss, G. Ocular dominance: some family data. *Laterality*, 2:7-15, 1997c.
133. Rhoads, J.G., & Damon, A. (1973). Some genetic traits in Solomon Island population. II. Hand clasping, arm folding and handedness. *American Journal of Physical Anthropology*, 39, 179-184
134. Rhodes G. Lateralized processes in face recognition. *Br. J. Psychol.* 1985;76:249–271.
135. Roessmann U, Gambretti P: Pathological reaction of astrocytes in perinatal brain injury: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 1986; 70:302-307
136. Rowe JB, Sakai K, Lund TE, Ramsøy T, SchrammChristensen M, Baare WFC, Paulson OB, Passingham RE (2007) Is the prefrontal cortex necessary for establishing cognitive sets? *J Neurosci* 27:13303–13310.
137. Savic I, Gulyas B. PET show that odors are processed both ipsilaterally and contralaterally to the stimulated nostril. *Neuroreport*. 2000;11:2861–2866.
138. Schiffman J, Ekstrom M, LaBrie J, Schulsinger F, Sorenson H, Mednick S. Minor physical anomalies and schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. *Am J Psychiatry*. 2002;159:238-243.
139. Schiffman J, Pestle S, Mednick S, Ekstrom M, Sorensen H, Mednick S. Childhood laterality and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. *Schizophr Res*. 2005 Jan 1;72(2-3):151-60.
140. Seisdedos RT1, Arias JS, Gómez-Beneyto M, Cercós CL. Early age of onset, brain morphological changes and non-consistent motor asymmetry in schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 1999 Jun 22;37(3):225-31.
141. Shneur E, Hochstein S. Effects of eye dominance in visual perception. *International Congress Series*. 2005;1282:719–723.
142. Shneur E, Hochstein S. Eye dominance effects in feature search. *Vision Research*. 2006;46(25):4258–4269.

- 143.Sivkov, Stefan T., Akabaliev, Valentin H., Kaleva, Nartsis N. Comparative dermatoglyphic study of schizophrenic patients: evidence of the neurodevelopmental model of schizophrenia; *Folia Medica LI* (3) July - Sept 2009
- 144.Smith DW. Recognisable patterns of human malformation. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
- 145.Sommer, I.E., Vd Veer, A.J., Wijkstra, J., Boks, M.P. & Kahn, R.S. (2007). Comparing language lateralization in psychotic mania and psychotic depression to schizophrenia: a functional MFI study. *Schizophr Res*, 89, 364-5.
- 146.Sommer, I.E.C., Ramsey, N.F. & Kahn, R.S. (2001). Lateralization in schizophrenia: an fMRI study. *Schizophr Res*, 52, 57-67.
- 147.Soper, H.V., and Satz, P. Pathological left-handedness and ambiguous handedness: A new explanatory model. *Neuropsychologia*, 22:511-515, 1984.
- 148.Sponheim SR, Iocono WG, Beiser M: Stability of ventricular size after the onset of psychosis in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1991; 40: 21-29.
- 149.Stahl, SM, Stahl's Essential Psychopharmacology, 2008
- 150.Stefan T. Sivkov , Valentin H. Akabaliev Discriminating value of total minor physical anomaly score on Waldrop scale between schizophrenic patients and normal control subjects
- 151.Stefan T. Sivkov, Valentin H. Akabaliev minor physical anomalies in schizophrenic patients and normal controls
- 152.Steg, J.P., and Papoport, J.L. Minor physical anomalies in normal, neurotic, learning disabled, and severely disturbed children. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* (1975); 5: 299-307.
- 153.Szymanski S, Kane JM, Lieberman JA. A Selective Review of Biological Markers in Schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 1991;17(1):99.
- 154.Thut G1, Halsband U, Regard M, Mayer E, Leenders KL, Landis T.What is the role of the corpus callosum in intermanual transfer of motor skills? A study of three cases with callosal pathology. *Exp Brain Res.* 1997 Feb;113(2):365-70.
- 155.Tomasi, D., Volkow N.D (June 2012). "Laterality Patterns of Brain Functional Connectivity: Gender Effects". *Cerebral Cortex* 22 (6): 1455–1462.doi:10.1093/cercor/bhr230. PMC 3450858
- 156.Torgersen J. (1950) Situs inversus, asymmetry and twinning. *Am J Hum Genet*, 2, 361-370
- 157.Trixler M, Tenyi T, Csabi G, Szabo G, Mehes K. Informative morphogenetic variants in patients with schizophrenia and alcohol-dependent patients: beyond the Waldrop scale. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 691-693.
- 158.Trixler M., Tenyi, T., Csabi G., Szabo R (2001) Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Schizophr Res*, 52:195-201
- 159.Voronov, D.A., Alford, P.W., Xu, G. & Taber, L.A. (2004). The role of mechanical forces in dextral rotation during cardiac looping in the chick embryo. *Dev Biol* , 272, 339-50

160. Waddington JL. Schizophrenia: developmental neuroscience and pathobiology. *Lancet* 1993a; 341: 531-536
161. Waldrop M.F., Pedersen F.A., Bell R.Q., 1968. Minor physical anomalies and behavior in preschool children. *Child Development* 39: 391-400.
162. Walls, G.L (1951). A theory of ocular dominance. *A.M.A. Archives of Ophthalmology*, 45, 387-412
163. Warkany J. Congenital malformations. Chicago, Yearbook Medical Publishers, 1971.
164. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2007;89:72-85.
165. Weinberger OR: Computed tomography(CT) findings in schizophrenia: speculation on the meaning of it all. *J Psychiatr Res* 1984; 18: 477-490
166. Weinstein D, Diforio D, Schiffman E, Bonsall R. Minor Physical anomalies, dermatoglyphic asymmetries, and cortisol levels in adolescents with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156(4): 617-23
167. Whitman, M. & Mercola, M. (2001). TGF- beta superfamily signaling and left-right asymmetry. *Sci STKE*, 2001(64),RE1.
168. Woo, T.L., & Pearson, K. (1927) Dextrality and sinistrality of hand and eye. *Biometrika*, 19, 165-199.
169. Woods B. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Towards a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry* December 1991; 155(12) : 1661-70
170. Woods BT. Teuber H-L: Early onset of complementary specialization of cerebral hemispheres in man. *Trans Am Neurol Assoc* 1973; 98:59-63
171. Yamaguchi S., Yamagata S., Kobayashi S. (2000) Cerebral asymmetry of “top-down” allocation of attention to global and local features. *The Journal of Neuroscience*, 20, RC72, 1-5.
172. Yan GY, Gui YX. Analysis of investigative data for hand-clasping, arm-folding and handedness in Han, Hui and Mongolian ethnic groups. *Yi Chuan*. 2003 Jan;25(1):14-6.
173. Yoshitsugu K, Yamada K, Toyota T, Aoki-Suzuki M, Minabe Y, Nakamura K, Sekine Y, Suzuki K, Takei N, Itokawa M, Mori N, Yoshikawa T. A novel scale including strabismus and 'cuspidal ear' for distinguishing schizophrenia patients from controls using minor physical anomalies. *Psychiatry Res.* 2006 Dec 7;145(2-3):249-58. Epub 2006 Oct 30