Съдържание

Използвани съкращения

Кдк= коефициент на доминиране на десен крак

МКБ-10= Международна класификация на болестите, 10-то издание

МФА= минимални физически аномалии

ОКР= обсесивно- компулсивно разстройство

AHPQ= Annett Hand Preference Questionnaire

DSM-V= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

EHI= Edinburgh Handedness Inventory

HPDT= Hand Preference Demonstration Test

HSD= Tukey's honestly significant difference

LQ = коефициент на латералност

OR= odds ratio

I Въведение

Съвременното схващане е, че шизофренията представлява точка или краен пункт на континуум от дефицити, а не отделна болестна единица. Понятието спектър от шизофрении обхваща шизофрения и други свързани, но по правило по-леки състояния. Шизофренният процес е базисна мозъчна патология, а шизофренната психоза е етап или експресивна изява на този процес.

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 й 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 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 (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.

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. 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.

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. Настоящето 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 Цел, задачи, материал и методология

1. Цел и задачи на проучването

1.1 Цел 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 изявява 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 шизофренни 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 шизофренно болни.

2. Материал и методология

2.1 Материал на проучването

2.1.1 Таргетна популация

Обект на проучването е шизофренна 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 Кисьов" 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.

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 индивида (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	656	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
Интелигенция			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 ± СО	1.96±.62	1.76±.51	2.19±.85	2.15±.83
Мин-макс	1-3	1-3	1-5	1-5
Дете по ред в семейството				
Средна ± СО	1.37±.56	1.30±.46	1.54±.86	1.54±.80
Мин-макс	1-3	1-2	1-5	1-4
Брой живородени деца				
Средна ± СО	.55±.82	.52±.78	.43±.91	.89±1.14
Мин-макс	0-2	0-2	0-3	0-4
Възраст на начало на болестта по анамнеза				
Средна ± СО			24±7	26±8
Мин-макс			14-48	15-48
Височина в см				
Средна ± СО	179±7	166±6	176±7	164±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 шизофенно

Признак	Контроли [n=80]				Шизофрения [n=85]			
	Мъж		Жена		Мъж		Жена	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Възраст при раждане на детето [баща]								
Средна [± СО]	28.74±4.42		28.26±5.19		29.48±7.25		31.20±7.35	
Мин-макс	19-39		25-45		17-53		20-58	
Възраст при раждане на детето [майка]								
Средна [± СО]	26.0±5.08		24.58±3.98		26.78±6.74		25.93±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 характиристики;
- 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, биполярно 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 "шизофренния спектър" - шизофреноформно 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)

[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

- черепно-мозъчна травма

- други органични неврологични разстройства

- Наличие на тежко соматично заболяване с неврологични компоненти;
- 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 шизофренно болни според критериите на DSM-V и МКБ-10.
5. Сравнително проучване. (Използва се, за да се наподоби експерименталния метод).

Извадката е съставена от

- експериментална група (шизофренно болни) и

- контролна група (клинично здрави психически индивиди), служеща като “еталон-мярка”. Двете групи са максимално еднакви и стандартизирани по определени признаци (възраст, пол, местоживеене, 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

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- Chapman and Chapman (1987); HPDT (1999); AHPQ; 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 постиска. 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 избраха 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 (Porac 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 препокрива 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.

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, вртели 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 "c" 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.

III Резултати

1. Сравнение на ръчното доминиране между шизофренни пациенти и контроли

Ръчното доминиране при шизофренни пациенти е добре проучено, но продължава да бъде обсъждано, поради противоречивите резултати. Ролята на атипичната мануална доминантност (ръкостта) в патогенезата на шизофрения остава дискусионна. В нашата извадка няма също категорични данни нито в полза на по-честото ляво/смесено ръчно доминиране при шизофренни 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 шизофренни пациенти и контроли, статистическа значимост (с Fisher test/ Likelihood ratio) доближават или достигат 7 въпроса в полза на лявото доминиране на ръка при шизофренни пациенти. Някои въпроси показват по-често ляво доминиране общо между шизофренни 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 здравото население. При шизофренните пациенти мъже в сравнение с контролите от собствената извадка предпочитанието е за дясната ръка, като доближава статистическа значимост.

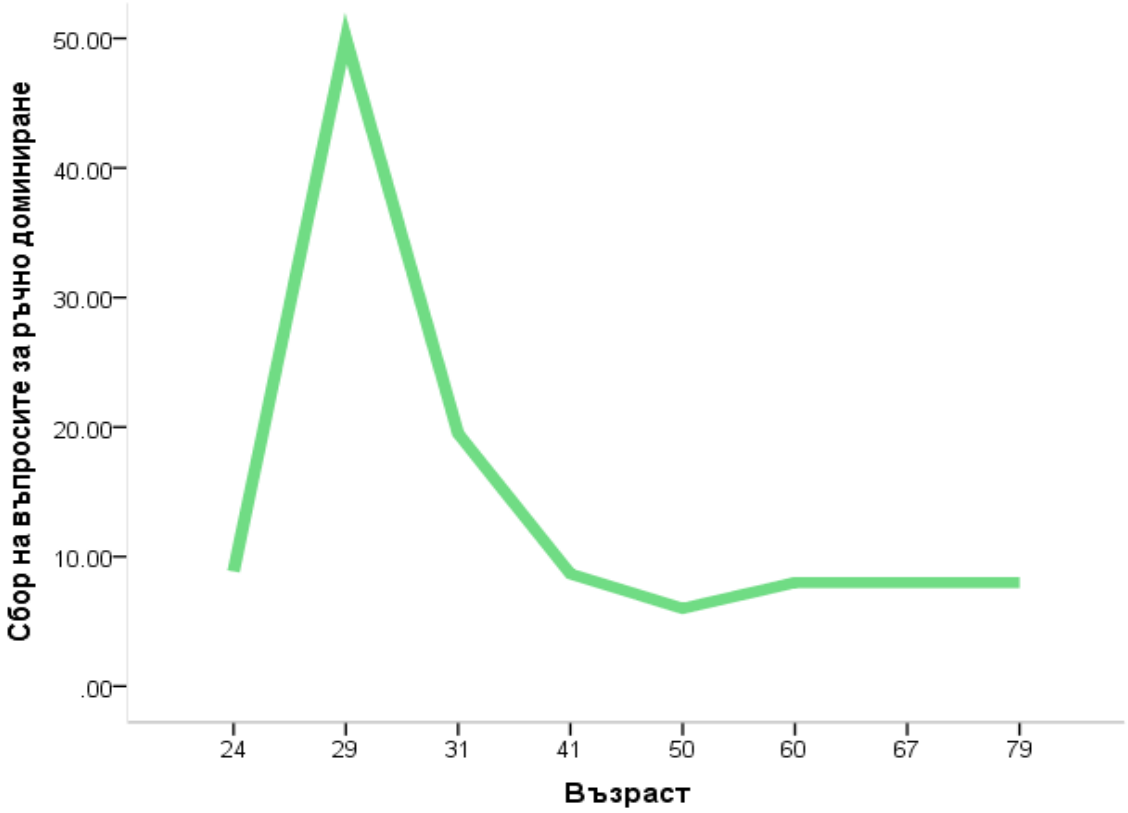
Носене на часовник (87,5%; p= 0.113)- при мъже

Интересно е предпочитанието на лява ръка, която да стои над дясната при държане на лопата и метла с дъга дръжка. Тези въпроси (макар само доближаващи 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 потърсиха демографски характеристики, които биха могли да повлияват ръчното доминиране. Въпросниците за ръце корелират отрицателно единствено с възрастта от демографските характеристики. Тъй като данните от извадката за ръчно 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 Разпределние на сбора на въпросите за ръчно доминиране по възраст на извадката



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 мозъчна латерализация.

С непараметричен анализ (Chi-Square) за сравняване на категорийни 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);

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 4 са показани разпределенията на показателите.

Таблица 4 Бикатегориално разпределение на въпросите за крачно доминиране между шизофренни пациенти и контроли

Въпроси за крачно доминиране	Шизофрения [n=85] n	%	Контроли [n=80] n	%	Статистическа значимост* P
Мах с крака					
0. Десен	62	47,7	68	52.3	
1. Недесен	23	65.7	12	34.3	**0.044**
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	
1. Недесен	26	76.5	8	23.5	**0.034**
Очертаване на окръжност					
0. Десен	69	48.6	73	51.4	
1. Недесен	15	68.2	7	31.8	0.068
Стъпкване на фас					
0. Десен	72	49.3	74	50.7	
1. Недесен	12	66.7	6	33.3	0.127
Задържане на тояжка					
0. Десен	61	47.3	68	52.7	
1. Недесен	23	65.7	12	34.3	**0.040**
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	
1. Недесен	20	66.7	10	42.9	0.130
Подскок на един крак					
0. Десен	50	45.0	61	55.0	
1. Недесен	34	64.2	19	35.8	**0.017**
Тактуване с крак					
0. Десен	64	47.8	70	52.2	
1. Недесен	20	66.7	10	33.3	**0.047**
Качване на стол					
0. Десен	45	41.7	63	58.3	
1. Недесен	39	69.6	17	30.4	**0.001**
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 контоли при добавяне на амбилатералното доминиране на крака към категорията „недясно”.

За определяне на корелацията между предикторите 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 Chapman & Chapman 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 Анализът на данните показва, че най-голяма статистическа значимост има въпросника на Chapman & Chapman след добавяне на допълнителните 4 въпроса, както при разглеждане на въпросника като общ сбор от въпросите и като изчисляване на коефициент.

Таблица 5 Количествено разпределение на сбора от въпросниците за крачно доминиране между шизофренни пациенти и контроли

	Шизофрения [n=85]		Контроли [n=103]		Статистическа значимост		
Въпросници за крачно доминиране	Средна	SD	Средена	SD	t	df	p
Chapman & Chapman	5.26	5.73	1.95	4.35	-3.80	100	**.009**
Chapman & Chapman (модифициран)	4.18	5.07	2.45	4.46	-2.32	162	.080
Chapman & Chapman +4	8.23	7.46	3.18	5.65	-3.62	100	**.004**
Chapman & Chapman (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 Chapman & Chapman 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 (Кдк) 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%. Отговорите „еднакво с двата” не се отчитат.

Кдк= (бр. Д- бр. Л)/(бр. Д+ бр. Л) х 100%

Резултатите бяха обработени с T-Student тест (виж таблица 6) 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

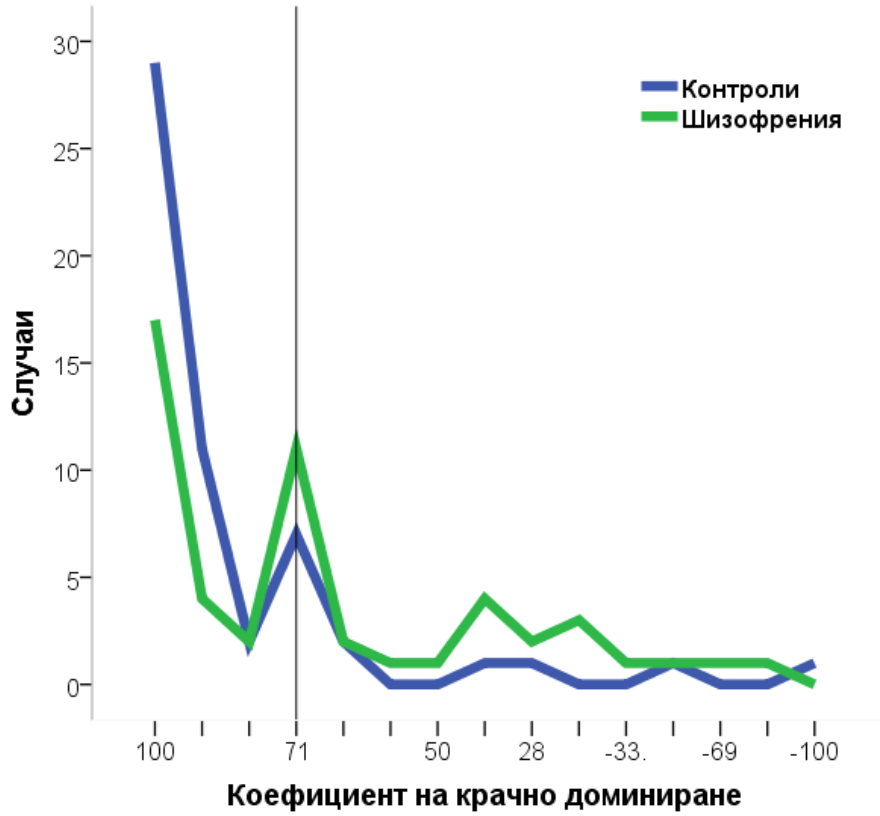
Дясно = + 72 до + 100

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 Кдк 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

Литературните данни още от 1980, когато излиза първата публикация на Harris, която сравнява латерализацията се заключва, 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 показа 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. При жени 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 мъже статистическа значимост има при 3 от седемте айтъма, а другите доближава статистическа значимост. На таблица 6 са показани половите различия при отделните въпроси.

Таблица 6 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]				Шизофрения [n=37]		Контроли [n=51]			
	N	%	N	%	χ^2	p	N	%	N	%	χ^2	p
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

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). На таблица 7 е показано разпределението по пол при бикатегориални отговори.

Таблица 7 Разпределение на отговорите по пол при две категории

Въпроси за крачно доминиране	Мъже [n=77]					Жени [n=88]				
	Шизофрения [n=48]		Контроли [n=29]			Шизофрения [n=37]		Контроли [n=51]		
	N	%	N	%	P*	N	%	N	%	P*
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					0.162					0.077

лопата в земята								
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

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)

2.4.2 Полов диморфизъм по общ сбор/коефициент

2.4.2.1 Вътреполови сравнения

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 8.

Таблица 8. Сравнение на количествените въпросници за крака между шизофренно болни и нормални контроли, разпределени по пол

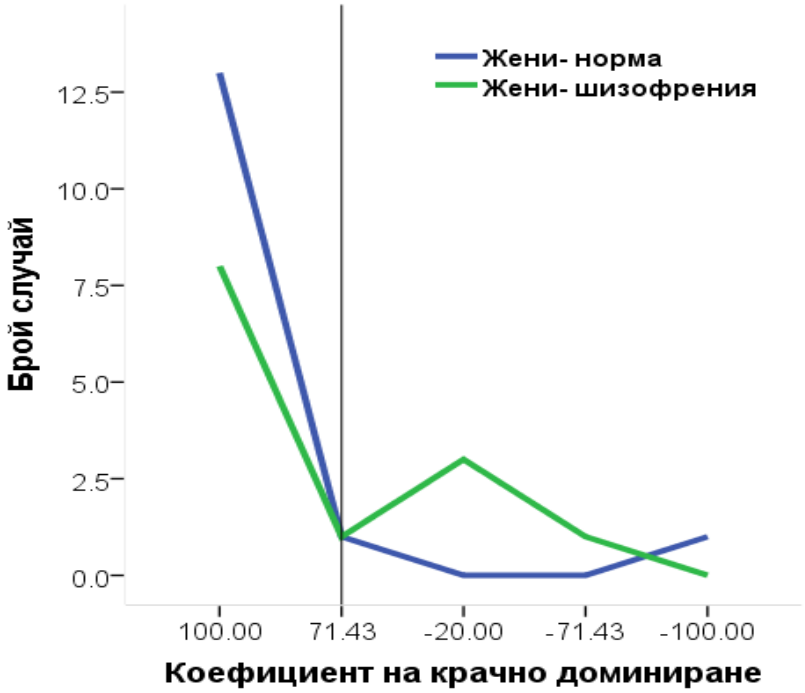
	Мъже [N=77]				Жени [N=88]							
	Шизофрения [n=48] [1]		Контроли [n=29] [2]		Шизофрения [n=37] [3]		Контроли [n=54] [4]		Статистическа значимост*			
Въпросници за крака	Средна	SD	Средна	SD	Средна	SD	Средна	SD	[1][2]	[3][4]	[1][3]	[2][4]
Chapman & Chapman	5.21	5.65	1.93	3.92	5.32	5.90	1.95	4.72	=.19	=.11		
Chapman & Chapman +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

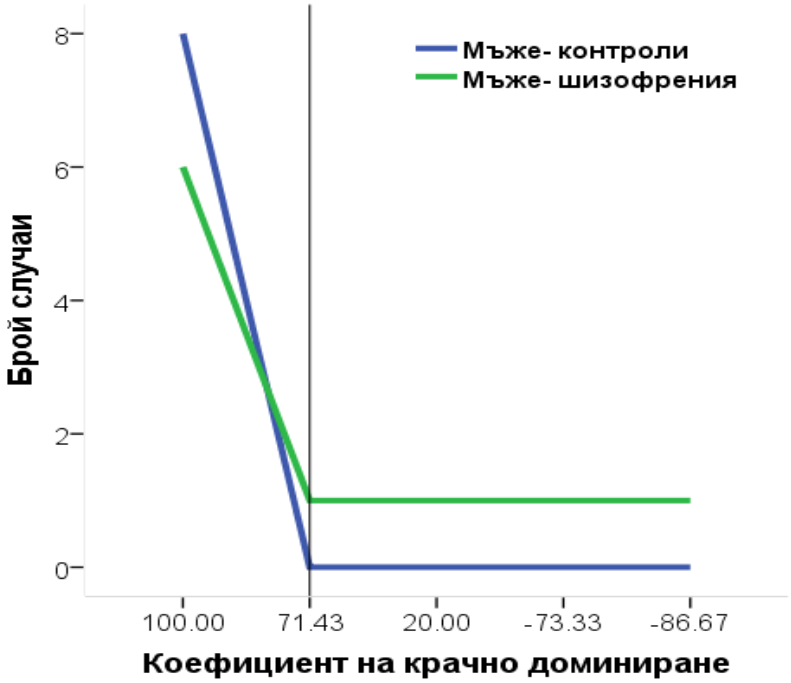
Шизофренно болни жени [3] versus контроли жени [4]. Шизофренно болните жени показват по-високи средни стойности отколкото контролите от същия пол за всички въпросници за крачно доминиране (Таблица 11, фигура 3). Разликите достигат статистическа значимост [p<.05] и при изчисление по общ сбор и при изчисляване на коефициент на допълнения въпросник на Chapman & Chapman.

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 11, 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.

От фигура 5 се вижда че по отношение на недясното крачно доминиране подредбата по честота в йерархически ред е както следва:

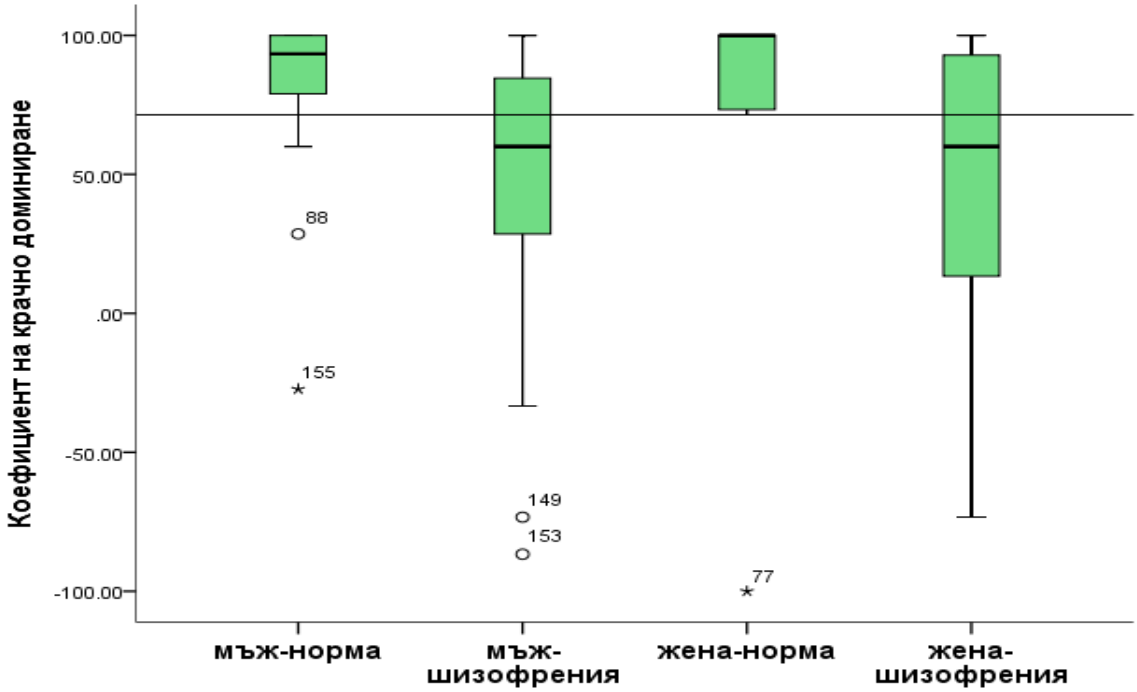
Шизофренно болните жени

Шизофренно болните мъже

Контроли мъже

Контроли жени

Фигура 5 Разпределение на средния коефициент на крачно доминиране по групи



2.5 Корелационен матрикс

Корелационен анализ беше направен между въпросника за крачно доминиране (Chapman & Chapman и обединения въпросник- Chapman & Chapman+4) и отделните въпросници за ръчно доминиране (AHPQ; EHI; Chapman and Chapman; 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 показа положителна, статистически значима **(p= 0.000)** корелация между въпросника за крачно доминиране и останалите 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 9 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 анализа на 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”

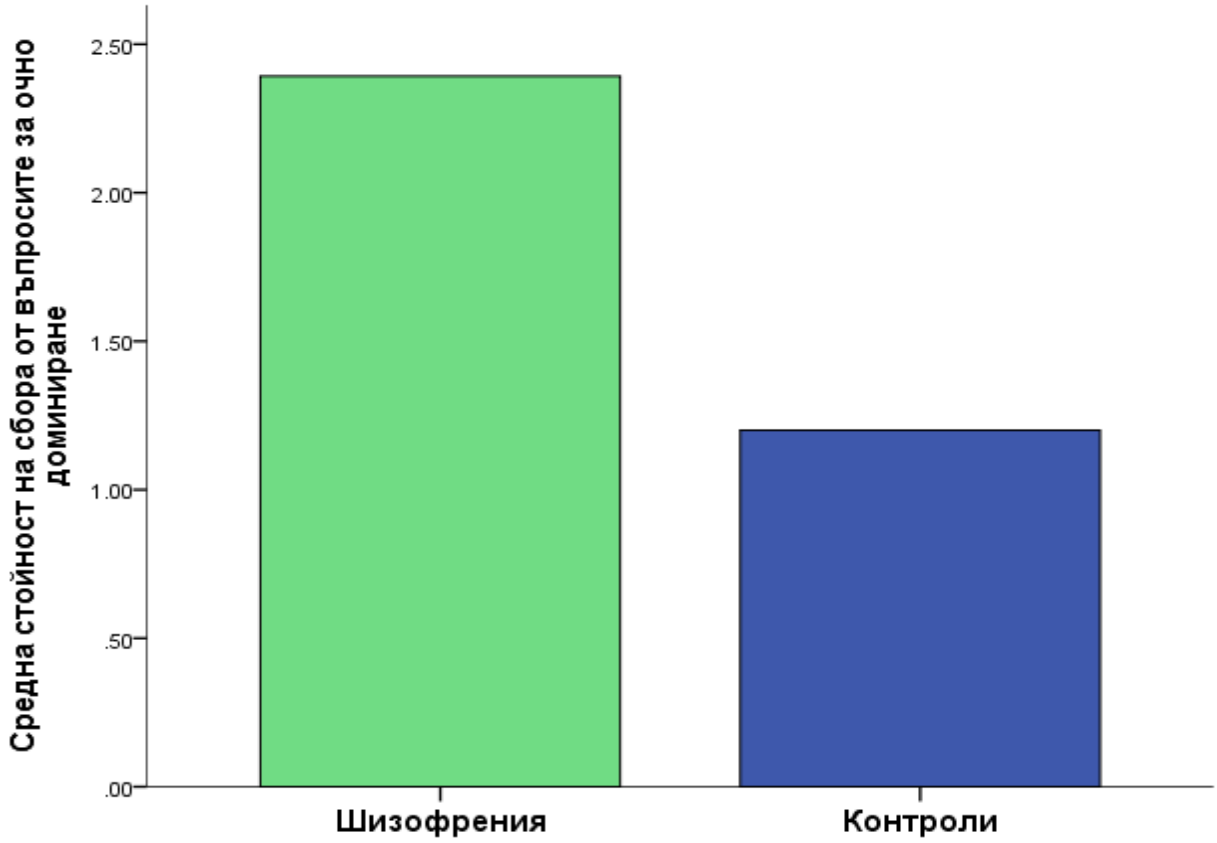
2.2 пъти по-често недясно доминиране при „гледане през дупка на хартия”

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 показа статистическа значимост (p=0.001). Шизофренните пациенти статистически значимо по-често имат ляво/недясно очно доминиране, в сравнение със здравите лица (фигура 6).

Фигура 6 Сравнение на средната стойност от въпросите за очно доминиране при шизофренни пациенти и контроли



3.3 Сравнение по пол

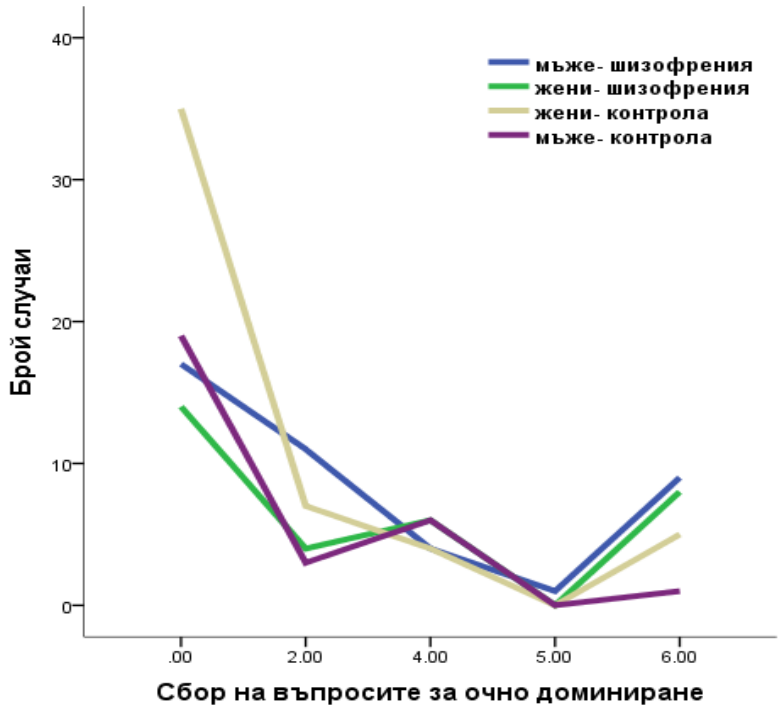
При разделяне на двете групи (шизофренна и контроли) по пол, разликите се запазват в полза на лявото доминиране при жените от шизофренната група и за трите айтъма, когато се разглеждат поотделно. При мъжете

статистическа значимост има за 2 от айтъмите. Разпределението е показано на таблица 10.

Таблица 10 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]				Шизофрения [n=37]		Контроли [n=51]			
	N	%	N	%	χ^2	p	N	%	N	%	χ^2	p
Гледане през бинокъл						0.101						**0.014**
1.Дясно	29	54.7	24	45.3			20	33.3	40	66.7		
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												**0.001**
1.Дясно	29	56.9	22	43.1			18	30.0	42	70.0		
2Двете	1	100	0	100			0	0.0	0	0.0		
3Ляво	16	69.6	7	30.4			19	67,9	9	32.1		
Посочване на обект						**0.044**						0.062
1.Дясно	24	51.1	23	48.9			20	32.8	41	67.2		
2.Двете	0	0.0	0	0.0			0	0.0	0	0.0		
3Ляво	18	75.0	6	25.0			12	54,5	10	45.5		

Фигура 7 Разпределение на очното доминиране по пол



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.

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

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.6). 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, клинодактилия, прираснали ушни висулки, набразден език, брой на вртели на косата.

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

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

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

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

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

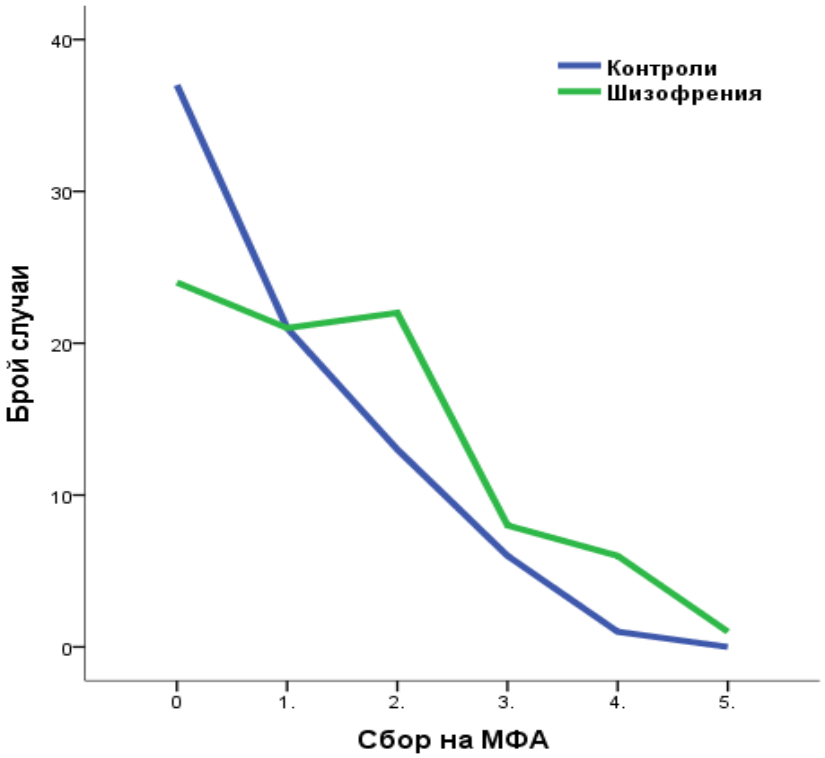
1.8 пъти по-често напречнонабразден език

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 -.57778 СО .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 8 са показани различията по общ сбор МФА в двете групи- шизофренни пациенти и контроли.

Фигура 8 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 11). 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 универиантните 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 11. 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 maiking 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 (таблица 12).

Таблица 12 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 & Chapman, 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 =/>2.

Резултатите са представени на таблица 13. 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 13 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 14 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 14 Сравнение на когнитивните тестове между групите без МФА и с поне една МФА

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

7.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 (EHI, AHPQ, Chapman & Chapman, HPDT) и още 8 отделни въпроса за ръчно доминиране; Въпросника на Chapman & Chapman 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, стъпква 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.

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, 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.

IV Дискусия

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 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 доминиране при шизофренни пациенти остава дискутабилен. Повечето изследвания отчитат по-голямо разпространение на недесничарите 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 Deep-Soboslay et al, 2010). В нашето проучване също няма категорични данни в полза на по-честото ляво/смесено ръчно доминиране при шизофренни пациенти, както и 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. 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 контоли 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 здравото население. Този феномен би могъл да се обясни с ефекта на тестостерона вътреутробно. Счита се, че тъй като при здравото 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 съществува известна „адаптативност" или „поносимост", която мъжкият пол има към ефектите на тестостерона. Такава, обаче, при жените няма или тя е в много по-малка степен. Тези разсъждения са базирани 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.

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 представляваше търсенето на връзка между някои когнитивни функции, за които се знае, че са латерализирани (памет, внимание) и ръчната, крачна и очна латерализация. 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 (обезпечаващи 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. Въпреки това показват тенденцията за връзка между нарушената латерализация на когницията и функционалната такава.

Минималните физически аномалии са израз на нарушена невроонтогенеза. Нашите данни препотвърдиха намерените от други автори по-голям брой 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 досега. 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.

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 (EHI, AHPQ, Chapman & Chapman, HPDT) и още 8 отделни въпроса за ръчно доминиране; Въпросника на Chapman & Chapman 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.

Фактът, че латерализацията е фундаментална характеристика и принцип във функционирането на мозъка показва, че нарушената мозъчна асиметрия по някакъв начин е въвлечена 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. 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 невроразвитието.

V 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

VI 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 извършваните 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

Summary

Background: Recently, in the etiological investigation of schizophrenia an emphasis has been placed on the neurodevelopment hypothesis. According to this hypothesis, schizophrenia results from an early prenatal abnormality in neurodevelopment, a part of which is the process of functional lateralization and its objective characteristics- hand, foot and eye dominance. Higher rates of non-right-handedness (i.e. left- and mixed-handedness) have been reported in schizophrenia and have been a centerpiece for theories of anomalous lateralization in this disorder. The population with schizophrenia is characterized also by a leftward shift in footedness and eye preference. Another approach to test the neurodevelopment model is to look for markers of underdevelopment like minor physical anomalies (MPAs). Hand, foot and eye preference was measured by validated preference questionnaires- EHI, AHPQ, Chapman & Chapman, HPDT and other questions found in relevant literature on the issue. MPAs were measured by 5 questions from the Waldrop scale. The purpose and all the procedures were explained to every patient, and an informed consent was obtained according to the declaration of Helsinki. The data were analyzed with SPSS 22.0.

The aim of the present study is to investigate and compare hand, foot and eye dominance as well as MPA between schizophrenic patients and controls.

Results: The two characteristics of hemispheric lateralization are significantly greater in schizophrenic patients than in control subjects, showing that there is a leftward shift in foot and eye dominance in schizophrenic patients, compared to controls. Schizophrenic women are more lateralized compared to schizophrenic men, which shows sexual dimorphism. The hand preference doesn't show any significant difference between the two groups, but this factor depends on the age of the examined population. Younger people are more left-handed than older ones, because of the social influence during the years. There are significantly

greater MPAs in schizophrenic patients compared to controls and there is positive correlation between greater MPAs and the degree of leftward shift of foot and eye dominance. The more lateralized people are, the greater score of MPAs they have.

Conclusions: The leftward shift of foot and eye preference and greater MPAs in schizophrenic patients compared to controls shows impaired hemispheric lateralization and neuroontogenesis, respectively. Foot and eye dominance together with MPA could be biomarkers for schizophrenia.

Списък с публикации по темата

1. Sivkov ST, Akabaliev VH, Akabalieva KV. Fluctuating asymmetry in dermatoglyphic traits in schizophrenic patients.Folia Med (Plovdiv). 2007;49(1-2):5-10
2. Катерина Акабалиева. Левичарство- биологична вариация или патогенетичен маркер; Folia Psychiatrica, 2012;3(1):26-31;
3. Akabalieva K, Milanova V. Influence of age on hand dominance. Bulgarian Medicine, 2015 (in press)
4. Akabalieva K. Left-right asymmetry- evolution of species? International Annual for History and Philosophy of Medicine Asklepios, 2015 (in press)
5. Sivkov S, Akabaliev V, Mantarkov M, Ahmed-Popova F, Akabalieva K. Discriminating value of total minor physical anomaly score on the Waldrop scale between patients with bipolar I disorder and normal controls. Psychiatry Research, 2013 Dec 15;210(2):451-6. doi: 10.1016/j.psychres.2013.06.026. Epub 2013 Jul 24.
6. Valentin Akabaliev, Zlatoslav Arabadziev, Katherina Akabalieva and Sevdalina Kandilarova. Potential Risk Biomarkers in Psychopathology: An Update and Critical Reappraisal; Psychopathology: Theory, Perspectives and Future Approaches, Chapter 12, pp 253-282, 2013;
7. К. Акабалиева. Мозъчна латерализация и психопатология, 2014, VII-ти Национален конгрес по фармакология (постер)
8. К. Акабалиева. 2D:4D като маркер за нарушена мозъчна латерализация, 2014, I-ва Конференция на дружеството по Невропсихофармакология и Невронауки (постер)

Списък с други публикации

1. Младен Мантарков, Катерина Акабалиева, Тодор Атанасов. Генетика на психотичния спектър:генетична епидемиология и молекулярна генетика при шизофрения и биполярно разстройство; Folia Psychiatrica, 2011;2(3):8-17;
2. Радка Масалджиева, Катерина Акабалиева, Вихра Миланова, Тодор Толев, Пенка Грозева, Мая Пашова. Негативна симптоматика и социално функциониране при параноидна шизофрения; Folia Psychiatrica, 2011;2(3):28-32;
3. Масалджиева, Р., К.Акабалиева, В. Миланова, В.Акабалиев, Т. Толев. Надеждност на Скалата за личностово и социално функциониране (СЛСФ) при параноидна шизофрения в ремисия. Сборник по клинична и консултативна психология; Ред. В.Матанова. София, Стено, 2012, 450-455;