

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПСИХИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА ПСИХОЛОГИЯ

Д-р Калоян Мартин Гевара Михалев

МИКРОНЕВРОЛОГИЧНА СИМПТОМАТИКА ПРИ
ШИЗОФРЕНИЯ

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

по докторска програма „Психиатрия“

област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“

професионално направление 7.1. „Медицина“

Научен ръководител:

Проф. д-р Георги Нейчев Ончев, дм

София

2024

Благодарности:

- **д-р Мария Стоянова**
- **д-р Станислав Стоилов**
- **д-р Владимир Симов**
- **д-р Цветеслава Гълъбова**
- **д-р Цветан Кацаров**
- **д-р Емил Грашнов**
- **д-р Катрин Арютова**
- **д-р Надя Желязкова**
- **д-р Богдан Адамски**
- **д-р Боряна Хаджииванова**
- **д-р Лилия Кавръкова**
- **д-р Ростислава Русева**
- **д-р Тодор Толев**
- **Венке Хегелстанд**
- **Планинска Спасителна Служба – отряд София**
- **моего семейство, майка, баща, роднини и приятели, които са винаги опора**

Използвани съкращения

| | |
|---------------|---|
| ДПБ | Държавна психиатрична болница |
| ДБ | Други белези |
| ДЛРЕ | Дефицити в лицевото разпознаване на емоции |
| МНС | Микроневрологични симптоми |
| МНБ | Меки неврологични белези |
| МК | Моторна координация |
| ПКД | Последователност на комплексни движения |
| СИ | Сензорна интеграция |
| NES | Neurological Evaluation Scale (Неврологична оценъчна скала) |
| ДЛРЕ | Дефицити в лицевото разпознаване на емоции |
| УМБАЛ | Университетска многопрофилна болница за активно лечение |
| ЦПЗ | Център за психично здраве |
| AKDEF | The Averaged Karolinska Directed Emotional Faces |
| BPRS-E | Brief Psychiatric Rating Scale- extended |
| DUI | Duration of untreated illness |
| DUP | Duration of untreated psychosis |
| FERD | Facial emotion recognition deficits |
| MNS | Micro neurological symptoms |
| NES | Neurological Evaluation Scale |
| SPECT | Single-photon emission computed tomography |

Дисертационният труд е с обем от 164 страници, 11 от които приложения. Включени са 21 таблици и 15 фигури. Библиографията обхваща 300 източника – 11 на български автори, 8 от които на български език, 292 на английски език.

Дисертационният труд е обсъден на заседание на Катедра по психиатрия и медицинска психология към Медицински факултет на МУ-София на 23.04.2024г. и е насочен за защита пред научно жури по професионално направление 7.1. Медицина, Докторска програма: Психиатрия.

Публична защита - открито заседание на 25.10.2024 г.

Научно жури в състав:

1. Доц. д-р Весела Стоянова Стоянова, дм - вътрешен член, МУ София, Катедра по психиатрия и медицинска психология на Медицински факултет при МУ-София
2. Доц. д-р Десислава Атанасова Игнатова, дм - вътрешен член, МУ София, Катедра по психиатрия и медицинска психология на Медицински факултет при МУ-София
3. Проф. д-р Вихра Крумова Миланова, дмн - външен член за МУ-София
4. Проф. д-р Христо Василев Кожухаров, дм - външен член, МУ Варна, Катедра по психиатрия и медицинска психология на Медицински факултет при МУ-Варна
5. Проф. д-р Георги Панов Панов, дмн - външен член, Катедра по нервни болести, психиатрия и психология при Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ - Бургас

Резервни членове:

1. Доц. д-р Хариета Емануилова Манолова, дм - вътрешен член, МУ София, Катедра по психиатрия и медицинска психология на Медицински факултет при МУ-София
2. Доц. д-р Светлин Върбанов Върбанов, дмн - външен член, МУ Варна, Катедра по психиатрия и медицинска психология на Медицински факултет при МУ-Варна

Съдържание:

| | |
|--|-----|
| I. Въведение | 7 |
| II. Литературен обзор..... | 10 |
| III. Цел и задачи..... | 38 |
| 1. Цел на дисертационния труд..... | 38 |
| 2. Задачи | 38 |
| IV. Материали и методи | 39 |
| 1. Обект на изследването | 39 |
| 2. Включващи и изключващи критерии | 39 |
| 3. Дизайн на проучването | 40 |
| 4. Инструменти | 40 |
| 5. Статистически анализ | 44 |
| 6. Етична оценка | 45 |
| V. Резултати..... | 46 |
| 1. Общи демографски данни | 46 |
| 2. Корелации по NES между пациентите с шизофрения и здравите контроли. | 52 |
| 3. Корелации между NES айтъмите и субскалите в групата с пациентите с шизофрения | 65 |
| 4. Променливи свързани с боледуването при пациентите с шизофрения, централна тенденция и връзките им с микроневрологичните симптоми в групата на пациентите. . | 70 |
| 5. Корелация между пола и NES в групата на пациентите с шизофрения..... | 73 |
| 6. Корелации между NES и измерими психопатологични симптоми (BPRS-E)..... | 73 |
| 7. Дефицити в лицевото разпознаване на емоции (AKDEF), общо представяне и асоциацията им с NES..... | 76 |
| 8. Предиктори за NES | 81 |
| 9. Корелации между приема на допаминови/серотонинови антагонисти и МНС | 84 |
| 10. Асоциации между Дефицитите в лицевото разпознаване на емоции (AKDEF) и измеримите психопатологични симптоми (BPRS-E) в групата на пациентите | 84 |
| VI. Обсъждане | 85 |
| 1. Методика | 85 |
| 2. Резултати | 86 |
| 3. Ограничения..... | 120 |
| VII. Изводи и препоръки | 121 |
| VIII. Приноси..... | 126 |

| | |
|--|-----|
| IX. Публикации и участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд..... | 128 |
| X. Приложение..... | 129 |
| XI. Библиография | 140 |
| XII. Summary | 161 |

I. Въведение

Шизофренията е тежко и инвалидизиращо невропсихиатрично заболяване, което обикновено се проявява в юношеството или ранните години на зрялата възраст. Симптомите се групират на позитивни, негативни, когнитивни, дезорганизирани, афективни и моторни. Някои от тези дименсии (позитивни, негативни, дезорганизация) имат различни нива на проявление във времето и сред индивидите, правейки последствията от заболяването хетерогенни и клинично разнородни.

Повече от сто години са минали от момента, в който Крепелин е описал „dementia praecox”(1), а основната патогенеза на шизофренията е все още неясна. Все повече проучвания сочат наличието на органична мозъчна патология при първия психотичен епизод на нелекувана шизофрения. Настоящите биологични теории се базират на идеята за „прогресивно разстройство в развитието на нервната система“ с предиспозиция за ранна дегенерация (2). Този поглед предполага нарушение във функционални кръгове включващи в себе си хетеромодални асоциативни зони, а не патология в конкретен мозъчен регион (3). При пациенти с шизофрения активно са изследвани участъци на фронталните дялове, корпус калозум, базалните ядра и малкия мозък. Изследванията сочат за възможна дисфункция в кортико-таламо-церебело-кортикалния път, причиняващ т.н. „когнитивна дисметрия“, която може да обясни разнообразието от нарушения при заболяването. (4)

По отношение на етиологията на заболяването убедителни доказателства сочат, че шизофрения е последната поведенческа проява от нарушения в невrorазвитието, която започва много преди началото на клиничните симптоми. Тези нарушения вероятно са резултат от определени комбинации между генетични рискови фактори и такива на околната среда, като тази идея заляга още в концепциите на Мийл за „шизотаксия“ и т.н. пенетрантен „шизоген“(5). По отношение на генетичните рискови фактори някои полигеномни асоциативни проучвания (GWAS) започват да хвърлят светлина върху полигенетичната архитектура на това и други невропсихиатрични разстройства (6,7). Сред факторите на средата, потенциално свързани с изменения в невrorазвитието и с увеличаване на риска за заболяване, са перинаталните усложнения и пренаталните инфекции (8,9). Значително количество невромоторни нарушения се наблюдават у голяма част от шизофрени пациенти години преди появата на клиничната симптоматология (10).

Изоставане в моторното и езиковото развитие се откриват по-често при пациенти с шизофрения отколкото в общата популация (11,12). В подобна насока е установено и снижение в общите когнитивни умения и нарушено социално развитие при деца, които по-късно ще развият заболяването в сравнение с тези, които остават здрави (10,12,13). Наследствените аномалии вероятно са едни от белезите, които най-добре илюстрират ефекта на ранните нарушения в невrorазвитието върху цялостния фенотип на заболяването. Така леки физични отклонения (14) и дерматоглифни изменения (15) се откриват по-често при пациенти отколкото в общата популация.

От клинична гледа точка маркерите, предсказващи хода на заболяването още при появата на първите симптоми (и дори преди това), имат съществено значение, включително и за лечението. Такива неспецифични предиктори като женски пол, сключен брак, къс период на нелекувана психоза, остро начало с наличие на добре дефиниран преципитиращ фактор, добри преморбидни личностови характеристики и живеене в развиваща се държава, се свързват обикновено с благоприятен изход (16–18).

В биологичната психиатрия особена роля се приписва на невробиологичните маркери. Едни от тях са меките неврологични белези (МНБ), отнасящи се до едва доловими неврологични аномалии. Терминът води началото си от 50 те години на миналия век, като често е съпоставян с т.нар. „минимална мозъчна дисфункция“ при деца. Впоследствие терминът започва да се използва в общата психиатрия. Описанието „меки“ в началото е предполагало неврологично заболяване, но постепенно смисълът му приема различни конотации, без ясна диагностична валидност и специфичност. Психиатрията и неврологията вървят ръка за ръка, но в първата специалност се отдава съществено значение на симптомите и тяхната анатомична локализация, което във втората е по-скоро изключение и нерядко подлага под съмнение диагностичната валидност на психиатричните диагнози. Въпреки това, множеството неинвазивни инструментални методи изследващи тези „меки“ неврологични белези до момента дават надеждни резултати, които се повтарят многократно в различни популации и потвърждават тяхната характерност, особено при шизофрения. Смеем да твърдим обаче, че не малка част от т.нар. меки неврологични белези имат значителна проява, която въобще не е „мека“. Когато тези неврологични смущения се разглеждат като цялостен синдром, а не като единични белези, те представят количествената промяна в сензо-моторното функциониране на индивида, точно както в неврологичната

практика има количествено измерване на дефицитите в неврологичната функция. В цялостната си съвкупност те са същински симптоми (характерна особеност, проява, чрез която се изявява някаква болест, болестно състояние; признак (19)) Поради това цялостно количествено изменение във невро-функционалния интегритет на индивида, ние считаме че терминът „Микроневрологична симптоматика“ е по-подходящ и представя едно цялостно количествено изменение в клиничното проявление. Въпреки това, терминът меки неврологични белези е общо признат и ще бъде използван за представянето на отделните микроневрологични симптоми измерени в настоящия труд.

Изследванията и наблюденията върху неврологичните прояви на шизофренията бележат началото си още от времето на Крепелин, който в началото на миналия век обръща внимание на ригидността в движенията, нестабилната походка и тремора (20). В България са провеждани няколко значителни изследвания върху неврологичните нарушения при шизофрения с фокус върху малкомозъчната дисфункция, съответните координационни и равновесни дефицити (21,22), абнормна латерализация и последваща доминантност на левия крак (23). У нас също има задълбочено изследване на меките неврологични признаци при биполярно разстройство и тяхната значима изява спрямо здрави индивиди (24).

II. Литературен обзор

1. Естество на МНС

Микроневрологичните симптоми представляват дефицити в моторната координация, моторната последователност на комплексните движения и сензорната интеграция (25), като допълнително могат да се включат и нарушения в движенията на очите и примитивните рефлексии (26). МНС не са специфични за нито едно невропсихиатрично заболяване, а по-скоро отговарят на психопатологичната симптоматика, когнитивния и сензо-моторния дефицит със съответстващите им подлежащи структурни и функционални мозъчни промени. Установяват се при пациенти с афективни разстройства (27,28), обесивно-компулсивно разстройство (29) и някои личностови разстройства (30). Въпреки това вероятността за МНС е по-висока при шизофрения в сравнение с други психични разстройства (31). Проявата им при пациенти с шизофрения е по-изразена в количествена и качествена степен в сравнение със здрави контроли (32). Допълнителни проучвания показват, че МНС и абнормните движения като късните дискинезии не са последствие от невролептичната терапия (33–35), а са единна част на заболяването, описано от Крепелин. При пациенти с първи психотичен епизод (ППЕ) МНС се проявяват през дефицити в моторната координация, моторната последователност на комплексните движения и сензорната интеграция, както и по-честата и изразена проява на примитивните рефлексии (31).

Значима е връзката между психопатологичните прояви при шизофрения и МНС. Още през 1980 г. Торгеу открива, че МНС са свързани с по-хронична и тежка форма на болестта (36). Години по-късно е установено, че МНС се асоциират най-вече с негативната симптоматика и структурните мисловни нарушения (31,33–37,37,38).

Наблюдавана е и успоредна редукция на МНС и на психопатологичните симптоми по време на антипсихотично лечение при пациенти с първи психотичен епизод, неприемали дотогава невролептици (39).

МНС вероятно могат да бъдат отнесени към невроинтегративните дефицити в общ план към допамин-зависимите пътища или към мозъчни региони или невроналните кръгове между тях (40). Сред невроналните кръгове най-обсъждан е кортико-таламо-церебело-кортикалният (4). Промяната в МНС след антипсихотична (АП) терапия има вероятна

връзка с промени в обема на някои мозъчни структури след лечение. Установени са изменения в базалните ядра чрез SPECT, както и възходяща регулация на D2 допаминовите рецептори при невролептична терапия (41). При лечение с конвенционални АП се намира увеличаване на базалните ядра и редукция в обема на сивото мозъчно вещество в различни кортикални региони, дори при лечение в продължение само на 12 седмици. Обратно, лечението с атипични АП не води до промяна в базалните ядра, а превключването от конвенционален към атипичен АП връща началните размери на базалните ядра. Обемът на таламуса се увеличава при лечение и с двата вида АП (42). Тези данни дават основание да се допусне, че невролептиците оказват протективен и/или регенеративен ефект и водят до стабилизация на МНС, най-вече на тези моторни белези, които вероятно са свързани с кортико-таламо-церебело-кортикалния кръг и с регулацията на базалните ядра.

Съществена роля за МНС имат промените в имунния статус на пациентите, които могат да водят началото си още от пренатални инфекции на майката (43), родовите усложнения, неонаталната хипоксия и мозъчните увреди. Показателен е начинът, по който цитокините активират индоламин 2,3- диоксигенезата, която от своя страна повлиява триптофана, кинуренина и серотонина в ЦНС. Вследствие на това серотонинът, норадреналинът и допаминергичните системи могат да бъдат изменени (44). Промените пък в други инфламаторни биомаркери (като съотношение макрофаги/моноцити, редукция в Т-клетките и пролиферация, промяна в Т-h клетки) могат да активират микроглията (43). Остри или латентни инфекции, причинени от вируси и паразити (Human Herpes virus 2, Varicella virus, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci и Toxoplasma gondii), също могат да доведат до промяна във възпалителния отговор (45). Реактивацията на някои от тези латентни инфекции вероятно има отношение към острата фаза при шизофрения. Активирането на човешкия ендеген ретровирус (HERV) в генома на някои пациенти от някои от изброените агенти може също да бъде свързан с шизофрения (46). Тези нокси водят до акумулиране на цитокини, които медиират възпалителните процеси или са предпоставка за проинфламаторен процес, който да доведе до промени в имунния отговор и създаване на едно трайно състояние на нискостепенно невровъзпаление. Всички посочени фактори могат да доведат до дисрегулация и патофизиологични изменения, които вторично променят невротрансмисията в кортико-субкортикалните мрежи, феноменологично проявени чрез МНС.

МНС се асоциират с „богатство“ от когнитивни дефицити - от нарушения в скоростта на вниманието, психомоториката и езекутивна дисфункция до увреда в комплексни невропсихологични способности като логична памет, автобиографична памет и нарушения при изпълнение на теста за теорията на психологичната нагласа (theory of mind) (47).

Потенциалната практическа полезност на МНС е свързана с: 1) по-добро разбиране на нарушенията в невроразвитието при шизофрения, 2) прогнозиране на хода на заболяването, 3) ролята им на кандидат за биологичен маркер по време на определени периоди на заболяването, както и 4) за евентуален фенотип при генетични анализи. В представената Таблица 1 обобщено са представени неврологичните проби при оценяване на МНС и свързаните с тях неврофизиологични домейни и предполагаема локализация.

Таблица 1. Неврологични симптоми, предполагаема локализация и оценка.

| Домейн неврологични белези | Предполагаема локализация | Оценявани белези |
|--------------------------------------|----------------------------------|---|
| <i>Интегративна сензорна функция</i> | Париетален дял | <ul style="list-style-type: none"> •билатерална екстинкция •аудио-визуална интеграция •графестезия •стереогнозия •дясно-лява дезориентация •екстинкция |
| <i>Моторна координация</i> | Фронтален дял Малък мозък | <ul style="list-style-type: none"> •интенционен тремор •баланс •походка •прескачане •опониране на палеца към другите пръсти •дисдиадохокинезия •носо-показалечна проба |

| | | |
|---|---|---|
| <p><i>Моторната последователност на комплексни движения</i></p> | <p>Префронтален дял</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▸ проба юмрук-страна-длан ▸ проба юмрук-пръстен ▸ тест на Озерецки ▸ тест Go-no go (инхибиция) ▸ ритмични почуквания |
| <p><i>Примитивни рефлекс</i></p> | <p>Фронтален регион</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▸ глабеларен рефлекс ▸ мандибуларен рефлекс ▸ палмо-ментален рефлекс ▸ корнеомандибуларен рефлекс ▸ хоботков рефлекс ▸ смукателен рефлекс ▸ хватателен рефлекс ▸ експлораторен/опипващ рефлекс |
| <p><i>„Твърди“ неврологични белези</i></p> | <p>ЦНС, включително и краниалните нерви</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▸ огледални движения ▸ синкинезии ▸ конвергенция ▸ Неустойчивост на погледа ▸ екстрапирамидни белези ▸ пирамидни белези ▸ дискинезии ▸ реч ▸ говор |

Източник: (Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia:two decades later., 2005)

2. Ендофенотип, МНС и шизофрения

Опити за ендофенотипизиране на клинични маркери за шизофрения у нас са правени от Жабленски през 80-те години на ХХ в. Въпреки водещата роля на психичния автоматизъм

и слуховите халюцинации за диагностицирането на шизофрения в проучванията на СЗО, в които участва, той подчертава, че те не могат да служат за нозологичен разграничител. От тези проучвания той извлича прогностични предиктори за динамичното развитие на шизофрениния процес, разделени в три групи: социодемографски, фактори на анамнезата и преморбидната личност и симптоми-предиктори при началния пристъп на заболяването. Никои от тях сами по себе си нямат достатъчна предиктивна сила, но комбинирането им дава възможност за прогнозиране на протичането (48). През последните десетилетия се създават и валидират скали за оценка на МНС, които доказват принадлежността на МНС към феноменологията на шизофрениния спектър (34). Те се осмислят като част от ендофенотипа на спектъра (49) и се предлагат за „кандидати“ за биологичен маркер. Невробиологичните маркери и ендофенотипите са измерими биологични фактори, които са по-близко свързани с подлежащите генетични фактори отколкото с клинични симптоми. Те предлагат солидна основа за изследване на генетичната основа и на терапевтичните възможности. Общи дефиниращи критерии за ендофенотип са: 1) да е свързан с болестта в популацията, 2) да е наследствен, 3) да е независим от стадия на болестта, 4) да ко-сегрегира със заболяването в рамките на родословията, 5) да се открива и в незасегнати от болестта членове на семейството по-често, отколкото в общата популация (50). МНС се срещат при около 80% от болните, неприемали до момента невролептици, и при родственици на болни от първа степен (51). При пациенти с първи психотичен епизод честотата им е от 20% до 95%, което подкрепя хипотезата за това, че са характерен белег (trait)(31). Други аргументи за тяхната характерност са повишените им стойности при близнаци в близначни проучвания (52) и у потомството на пациентите (53) – данни, които са в съзвучие с невроразвитийната парадигма за шизофрения (54).

Друга поредица изследвания установяват, че МНС могат да бъдат и променлив, според състоянието, белег (state). Проследяващи проучвания илюстрират флукуация при проявата на МНС в хода на заболяването (38,55). Тези промени са свързани повече с качествени, отколкото с количествени отклонения при МНС. Един от последните мета-анализи показва, че в 13 от 17 лонгитудинални проучвания има редукция в МНС успоредно с подобряване на симптоматиката (56). Подобряването в стойностите им е по-високо при пациенти, достигащи ремисия (56), и по-ниско при тези, които не я достигат (39). Въпреки това МНС продължават да персистират и у някои пациенти, достигнали до ремисия. Така че, отделни

МНС могат да се проявят по-изразено по време на острата фаза на заболяването и впоследствие да се върнат към началното ниво. Началното ниво обаче не бива да се определя чрез сравнение със здрави индивиди, а по-скоро със здрави родственици от първа степен на пациентите (57). Тези данни сочат, че МНС са както характерен, така и променлив, според състоянието, белег на болестта (state and trait related feature), и са основополагащи за концепцията за ролята на мозъчни региони, отговорни за моторните и сензорните функции, в шизофренната патология.

3. МНС в постгеномната ера

Въпреки експанзията на генетични проучвания при психични разстройства през последните години, напредналите технологии за геномен анализ и идентифицирането на множество локуси, асоциирани с повишен риск от шизофрения, при полигеномните асоциативни проучвания (GWAS) (6), засега липсват еднозначни находки в тази област. Едно проучване установява, че специфичната генетична вариация (rs1344706) в гена ZNF804a (chr2q32.1) е асоциирана с МНС, но от друга страна, рисковият за шизофрения алел е свързан с наличието на по-малко МНС, така че резултатите трябва да се интерпретират твърде предпазливо.

4. МНС и социално-демографски променливи

Полът няма отношение към изявите на МНС. Повечето проучвания не доказват връзка и между МНС и възрастта (58,59). При извадки с по-възрастни индивиди се намира позитивна корелация между напредналата възраст и напредналото неврологично увреждане (60), докато в по-младите години на живота възрастта няма такова влияние върху неврологичната дисфункция. Съществуват данни, че афроамериканските контроли имат по-високи стойности на МНС отколкото представителите на кавказката раса (37,58). Други изследвания не разкриват такава закономерност и отчитат сходство в различните страни и етноси (61).

5. МНС при здрави контроли

При изследване на МНС при здрави контроли възможните влияния на антипсихотиците и психопатологията отпадат. Повече от половината от изследваните здрави проявяват поне 1 МНС и близо 5% - повече от 4 МНС. Няма съществена връзка между МНС и социодемографски или здравни променливи. Изследването разкрива възможни „тихи”

събития в невrorазвитието в общата популация под формата на вариации в невrorазвитието, които са вероятен „слаб“ родов, а не специфичен рисков фактор. Проявите са най-вече в моторните функции и лявата страна на тялото (62).

В изследване със здрави контроли се установява, че субскалите за сензорна интеграция са значително свързани с малкомозъчната функция (с немоторни функции като сензорна дискриминация, когнитивно планиране и емоционална модуляция), гирус лингвалис (отговорен за интеграцията на първичните визуални стимули и сензорната информация), както и с долния темпорален гирус (отговорен за възприятието и обработването на слухова и езикова информация, припознаването на визуална информация и интеграцията на аудио-визуална информация). Същата субскала се асоциира и с кортико (прекунеус, гирус цингуларис, фронтален дял) - стриато (неуклеус каудатус и лентиформис) - таламичната компонента. Въз основа на това може да се допусне, че аберантна свързаност в тези структури може да доведе до нарушения в сензорните функции и да се прояви като МНС. Субскалите за моторна интеграция и общите стойности за МНС са значимо свързани с функциите на сензомоторния компонент – горния, средния и долния фронтален гирус, средния и долния темпорален гирус, малкия мозък, прекунеуса и кунеуса, прецентралния гирус, лингвалния и фузиформения гирус. Установява се въвличане и на задния цингуларен гирус (отговорен за мониторирането на действията, когнитивния контрол, координацията между крайниците и инхибицията) в проявата на МНС при здрави възрастни индивиди (63)(Wang et al., 2019).

6. МНС и шизотипия

Шизотипията е един от белезите на уязвимост за разгръщане на психотично разстройство. Необходими са обаче допълнителни симптоми и психологичен дистрес за преминаване от рискова група в такава с клинична диагноза. Пациентите с шизотипия попадат в 4 групи (според въпросника SPQ): високостепенна шизотипия (High overall schizotypy), дезорганизирана шизотипия (Disorganised schizotypy dominant), смесена интерперсонална и когнитивно-възприятна (Mixed interpersonal and cognitive-perceptual schizotypy) и нискостепенна (Low overall schizotypy). Както вече беше изтъкнато, шизотипията сама по себе си не е достатъчна за преминаване в психоза. Рискът се увеличава при взаимодействие на биологичните и рисковите фактори по време на невrorазвитието с

фактори на средата. Пациенти с високостепенна шизотипия и налична висока предиспозиция към вербални халюцинации показват значително по-високи стойности на моторната координация от МНС от тези от същия шизотипен клъстер, но с ниска предиспозиция към вербални халюцинации. Обратно на очакванията, в клъстера със смесена интерперсонална и когнитивно-възприятна шизотипия пациентите с ниска предиспозиция към вербални халюцинации показват по-високи стойности на моторната координация в сравнение с тези с висока халюцинаторна предиспозиция (64). Получените резултати могат да бъдат полезни за анализ на високорискови шизотипни пациенти, при които оценката за МНС може да разкрие възможна предразположеност към психоза и евентуално необходимост от ранна интервенция.

7. Фамилна анамнеза и МНС

МНС преобладават при наличие на психози във фамилната анамнеза. Пациентите с фамилна анамнеза за психоза при родственици от първа степен имат сходна проява с тези с анамнеза за психоза у родственици от втора степен. Пациенти с фамилна анамнеза за непсихотично психично разстройство проявяват по-малко МНС в сравнение с описаните по-горе, а спорадичните случаи на шизофрения имат по-слаба проява на МНС в сравнение с тези при които има фамилна обремененост (65).

8. Специфичност

Сред проучванията, в които са включени здрави контроли, всички с изключение на едно, проведено в Африка, доказват повишаване на нивата на МНС при пациенти с шизофрения (38,58,60,66–69). Пациенти с шизофрения разкриват по-високи стойности на МНС отколкото пациенти с обесивно-компулсивно разстройство (70), алкохолна зависимост (59), злоупотреба с психоактивни вещества и биполярно разстройство (71), нешизофренна психоза (67), афективни разстройства (35,72) и смесени психиатрични диагнози при срезови проучвания (69). Установява се, че подгрупите на МНС моторна последователност на комплексни движения и сензорна интеграция се проявяват по-често при пациенти с шизофрения отколкото при тези с други психиатрични диагнози. Тези белези предполагаемо се асоциират с фронталния/префронталния и париеталния мозъчен дял.

Данните сочат също, че хронично шизофренно болните показват значително по-високи стойности в подгрупата „моторна координация” (59). Факторите на „моторната интеграция”

допринасят най-много за разграничаването между шизофрения и афективни разстройства, като са значимо повишени при първите (68). Пациентите с шизофрения разкриват и високи стойности на нарушенията в сензорната интеграция и когнитивните задачи отколкото пациенти с нешизофренна психоза, като при другите две моторни субскали не се установява съществена разлика (67).

9. МНС, патоморфология и патофизиология

Съвременните технологии дават сериозен тласък в невронаучните изследвания, ориентирани към изясняването на патоморфологичния и патофизиологичния субстрат на шизофрения, с цел обективизиране на симптоматиката и диагностиката (48). Микроневрологичните симптоми (МНС) са невропсихиатричен феномен, свързан както с психопатологията, така и с моториката, сензориката и когнитивните функции. Това позволява тяхното изследване както със скали и наблюдение, така и с невроизобразителни методи. Едни от първите проучвания в тази област демонстрират наличието на дисфункция в кортико-таламо-церебело-кортикалния кръг и последваща „когнитивна дисметрия“. Тя се изразява в затруднения при приоритизирането, обработването, координацията и отговора на външна информация, т.е. в нарушение на синхронизирането и интегрирането на тази информация, водещо до комплексни смущения и съответни поведенчески прояви. Тази концепция донякъде може да обясни част от разнообразния комплекс от симптоми на заболяването (4). Съвременните проучвания търсят частично обяснение за МНС и изследват активно горепосочения път и на структурно ниво. На микроскопско ниво се намира абнормна невронна свързаност при пациенти с шизофрения, техни здрави родственици и при високо-рискови индивиди (73).

Един от първите изследвани параметри е съотношението мозък-вентрикули (VBR). Доказано е увеличаване на третия вентрикул, което се свързва с неврологични и, в частност, с моторно-координационни белези (74). В по-късно изследване се установява, че обемът на третия и латералните вентрикули, както и коровата и хипокампадна атрофия имат връзка с някои отделни айтъми (стереогнозия, опозиция на палеца към другите пръсти, екстинкция, дясно-лява дезориентация, носо-показалечна проба), но най-силна е връзката с общата оценка на МНС (75). При ЯМР проучвания се установява връзка между намаляването на сивото мозъчно вещество и на обема на субкортикалните структури (путамен, глобус

палидус и таламус) и изявата на моторни и сензорни МНС (40,76). С функционален ЯМР (фЯМР) по време на носо-показалечна проба се открива редуцирана активация на сензомоторната кора и допълнителното моторно поле, както и ефект на обърната мозъчна латерализация.

Прогресиращите нарушения в невrorазвитието при разстройствата от шизофрeния спектър не засягат целия мозък, а специфични кортикални и субкортикални региони (77). Те засягат и пътищата от кортико-церебело-таламо-кортикалния кръг (ССТСС), включително горните малкомозъчни крачета, които са едни от най-малките структури в кръга и вероятно са особено податливи на леки структурни промени. Различни проучвания показват, че обемът на горното малкомозъчно краче при пациенти с голям брой психотични епизоди е по-малък отколкото при пациенти с първи психотичен епизод (ППЕ). В последващ анализ се установява, че обемът на продълговатия мозък и на моста при пациенти с ППЕ е предиктивно свързан с общите стойности на МНС и по-специфично - с тези за моторна координация. От друга страна, обемът на ствола при пациенти с голям брой психотични епизоди няма особена предиктивна връзка с МНС (78). Това вероятно се дължи на обстоятелството, че продълговатият мозък, средният мозък и мостът (като част от ССТСС) са „по-стабилни” структури в сравнение с горното малкомозъчно краче и при тях морфологичните изменения се забелязват доста по-късно.

По правило, в състояние на мозъчен покой, се установяват т.нар. спонтанни нискочестотни сигнални флукуации, създаващи връзки между функционално свързани региони. Тези връзки могат да бъдат изследвани чрез Resting state функционално ЯМР. При пациенти с шизофрeния се установява позитивна корелация между МНС и този тип връзки в покой на малкия мозък с долния фронтален гирус и прекунеуса, както и негативна корелация между МНС и функционалната свързаност в покой на церебелума с долния темпорален гирус. Вероятният извод е, че нарушението във физиологичната свързаност между малкия мозък и мозъчната кора обяснява поне частично проявата на МНС (79). При по-специфично изследване само на сензорната интеграция се установява намалена активация в малкия мозък, като патологията е най-изразена при шизофрeнно болни, следвани от здрави родственици на болни, и на последно място са здравите контроли (80). Бялото мозъчно вещество в корпус медуларе и седмия лобул в малкия мозък, както и левия

дял на средния мозък също така показват редукция, която е значимо свързана с проявата на МНС (81).

Установено е, че стойностите на МНС нарастват с възрастта и с периода на нелекувана болест (82), но не са зависими от абнормностите в ствола при пациенти с множество психотични епизоди. Това може да се дължи на доминантност на кортикалните и базалните региони в модуляцията на моторните пътища при пациенти с множество психотични епизоди. Оттук следва, че структурите на ствола може би имат малък ефект върху кортико-кортикалните и кортико-стриаталните пътища и не допринасят за развитието на МНС в по-късните стадии на болестта. Друго възможно обяснение може да е невропротективният ефект на антипсихотиците при продължителната им употреба. В тази насока има доказателства за повишена фракционна анизотропия в кортикоспиналния тракт (минаващ през ствола) след 6-седмично лечение с амисулприд (83), както и за протекция на бялото мозъчно вещество след терапия с различни антипсихотици (84). При лечение с клозапин е установена повишена фракционна анизотропия в малкомозъчни региони след 12-седмичен прием (85).

При пациенти с висок риск от развитие на шизофрения и с повишени стойности на МНС се наблюдавани интрузивни сакади, които липсват при здравите контроли. Пациенти с шизофрения и високи стойности на МНС също проявяват интрузивни сакади в сравнение с тези, при които стойностите на МНС са по-ниски. Тези находки сочат към едно нарушение в инхибицията, което се среща и при високорискови индивиди, и при пациенти с шизофрения. Структурите, които имат участие в тези нарушения, са вероятно малкият мозък и префронталната кора (22,86).

Значителен интерес представляват изследванията върху „мрежата по подразбиране” (МПП)(Default mode network). Тя съдържа в себе си свързани мозъчни участъци, чиято активност е значително повишена в състояние на покой и се деактивира по време на целенасочена дейност. Активацията ѝ се наблюдава в състояния като „реене на ума”, себеотносни мисли, фантазиране и автобиографични припомняния. Изследвания с фЯМР установяват, че нарушенията във функционалните невронни връзки на МПП са свързани с МНС. Анализът за свързаност разкрива значителна свръхсвързаност в рамките на МПП при пациенти с шизофрения: в кората на фузиформения гирус, инсуларната и дорзолатералната

префронтална кора, долния и средния фронтален гирус, средния и горния темпорален гирус и задния цингуларен гирус. Също така, незасегнати родственици показват свърхсвързаност в МПП в супрамаргиналната асоциативна, задната долна цингуларна и предната префронтална кора, в сравнение със здрави контроли. Обратна корелация се открива между свързаността в лявото каудатно ядро и МНС (87). Ролята на каудатното ядро в моторния контрол се изразява в избора на правилни планове при целенасочени действия (88). Редукцията в свързаността между каудатното ядро и основните мозъчни мрежи, които са активни в състояние на покой и неактивни по време на целево насочено поведение, може да допринесе за появата на МНС. Нарушената свързаност (често срещана като дисконективност) се изтъква също и в друго проучване, в което се установява патоморфологично изменение в предната част на корпус калозум (*genu*) свързано генерално с МНС при хрониси (89).

Локалният гирификационен индекс (ЛГИ) е маркер, който е свързан с патофизиологията на МНС. Той представлява съотношението между количеството кортекс, вгънато в мозъчната кора, и видимото количество кортекс, като този коефициент е отклонен при пациенти с шизофрения. Развитието на кортикалното нагъване започва в пренаталния стадий на живот, завършва в края на първата година след раждането и преминава през минимални промени в юношеството. Затова ЛГИ може да се разглежда като полезен параметър на цитоархитектониката и да служи за оценка на ранни дефекти в невроразвитето (90). Освен това кортикалната гирификация е слабо чувствителна на влияния на околната среда и е слаб индикатор за неблагоприятни събития в зряла възраст (91). Проучване с ЯМР открива: 1) негативна връзка между ЛГИ в левия прецентрален гирус (отговарящ за началото и гладкото изпълнение на моторните процеси) и МНС, 2) негативна връзка между субскалата за дясно/ляво и пространствена ориентация (графестезия, теста ръка-лице, стереогнозия) и ЛГИ в левия прекунеус, и 3) позитивна връзка между моторните субскали (моторна координация и моторната последователност при комплексни действия) за МНС и ЛГИ най-вече билатерално в супрамаргиналните гируси (отговорни за: социална когниция, работна памет, задържане на вниманието, контрол над задачи (92), дясната горна париетална зона (отговорна за: умело изпълнение на движенията на ниво сензомоторен и пространствено-визуален контрол – тест на Озерецки, диодохокинезия, пронация/супинация, опониране на палеца към другите пръсти), левия горен темпорален

гирус и левия латерален окципитален гирус. Посочените региони може да са отговорни за нарушенията в слухово-езиковото възприятие и обработване, визуалното припознаване и идентификация на тялото в пространството, както и в процесите на аудио-визуалната интеграция сред шизофренни пациенти. Тези резултати показват, че няма реципрочност в стойностите на МНС и промените в невронните структури, като хипер или хипогирията не означават задължително повишени или понижени стойности на МНС или обратното, но девиациите в ЛГИ биха могли да служат за обективен показател при изследването и диагностицирането на някои психични заболявания (93).

В тази светлина друго изследване корелира общия и регионалния сулкален индекс, като установява, че при пациенти с първи психотичен епизод МНС имат връзка с редуцията в общия сулкален индекс, и с редуцията в дорзолатералния префронтален и латерален окципитален регионален сулкален индекс(94). Дебелината на кортекса показва негативна корелация с общия сбор МНС, най-вече в префронталната, долната темпорална, горната париеална, постцентралната и супрамаргиналната кора при хронично болни пациенти с шизофрения (95).

Скорошно проучване търси невроразвитийни и невродегенеративни промени в очите, като установява, че при пациенти има значимо изтъняване на ретината, което пък от своя страна е в позитивна връзка с МНС (96).

10. Периоди на нелекувана психоза и нелекувана болест (DUP/DUI) и МНС

Сред прогностичните фактори за шизофрения съществено значение имат периодът на нелекувана болест (DUI) – времето от началото на продромите до първото лечение, както и периодът на нелекувана психоза (DUP) – времето от началото на психотичните симптоми до първото лечение. DUP и DUI са свързани с МНС и негативната симптоматика (97,98). Проучвания при първи епизод при шизофрения доказват, че по-дългият DUI е свързан с лоша прогноза и че дългосрочният ход при някои пациенти с шизофрения може да бъде избегнат, ако са лекувани от по-рано с невролептици (99).

11. Злоупотреба с алкохол и психоактивни вещества (ПАВ)

Злоупотребата с алкохол и/или други ПАВ е един от изключващите критерии в повечето изследвания при подбор на пациентите. Въпреки това се установява, че алкохолът не повлиява МНС, но заедно с негативната симптоматика е предиктор за по-високи стойности

на МНС. Резултатите са в унисон с известното, че злоупотребата с алкохол и ПАВ са свързани с повече неврологични нарушения при шизофрения (97,100).

12. МНС и психопатология

Едни от основните симптомокомплекси, изследвани успоредно с МНС, са психопатологичните. Най-използваният инструмент е PANSS, като са прилагани също и SANS, SAPS и BPRS-E. В множество изследвания се установява подобряване в стойностите на МНС успоредно с редукция в симптоматиката, като най-много данни има за негативните симптоми (38,97,98,101–104).

Позитивните симптоми са по-рядко изследвани и резултатите са разнородни. В няколко проучвания се установява редукция в позитивната симптоматика и в МНС, както и успоредно подобряване в равновесието (69,105,106). Друго изследване обаче, при което пациентите се разделят на две групи според тежестта на позитивните си симптоми, не намира връзка с МНС (107), така че засега връзката между позитивната симптоматика и МНС изглежда несигурна.

Негативната симптоматика, която е по-детайлно изследвана, има значимо положителна връзка със стойностите на МНС (69,98,101–103,108) и заедно със симптомите на дезорганизация корелира значимо с моторните белези (104). Дефицитарните симптоми представят „по-органичния” облик на заболяването чрез прояви като апатия, анергия, социално отдръпване и нивелиране на афекта, които обаче могат да се срещнат и при други мозъчни нарушения. Пациентите с дефицити са значително по-увредени в субгрупата „сензорна интеграция” (109), а при други се намират високи стойности във всички субгрупи на МНС и предиктивна връзка между „моторната последователност на комплексните движения” и дефицитарния статус (110). Открити са асоциации между негативната симптоматика и някои фронтални/префронтални и париеални сензорни („интегративни фактори”) белези (69). Намерена е и частична корелация между негативните симптоми и примитивните рефлексии (111). Установено е, че негативните симптоми са предиктори за МНС (за разлика от позитивните) (101), а по-високите стойности на МНС имат връзка с тежестта на психопатологията и по-неблагоприятния изход.

В няколко проучвания се разглежда връзката между когнитивната и поведенческата дезорганизация (несъответен афект, странно поведение, нарушения в структурата на

мисловния процес) и МНС (38,66). „Когнитивната дезорганизация“ корелира с общите стойности на МНС и субскалите им, най-вече с моторната последователност на комплексни движения и сензорната интеграция.

Ценно е да се отбележи, че МНС спомагат за диференцирането на пациенти с „чиста“ шизофрения от тези в „шизо-обсесивна“ група шизофрения. По-високите стойности, т.е. по-голямата неврологична увреда в общия сбор на МНС и субскалата за ПКД представя групата с типична шизофренна картина, докато тези с по-ниски стойности са тези в групата с „обсесивно“ наситена шизофрения (112).

Обобщено, връзката на МНС с позитивните симптоми е несигурна, с негативните включва белезите на някои фронтални (последователност на комплексни действия) и париетални (сензорната интеграция) функции, докато синдромът на дезорганизация е свързан с по-обща неврологична увреда.

13. Микроневрологични симптоми и когнитивни функции

По-обстойните търсения на връзка МНС с когнитивните функции от началото на новото хилядолетие първоначално намират, че те са относително независими феномени. Когнитивните функции се влияят от социално-демографските променливи (като пол, възраст, образование, социален статус) в много по-голяма степен, отколкото от МНС и варират в много по-широки граници и при болни, и при здрави, отколкото промените в неврологичния статус. Нерядко шизофренни пациенти се справят „нормално“ при невропсихологични тестове (113). Най-изследваните области на когнитивни нарушения са: внимание и обработване на информация, скорост на обработване, съобразяване, екзекутивни функции, социална когниция, работна памет и езиково и визуално заучаване (114). Проучванията показват противоречиви резултати. Най-често МНС се свързват с дефицит на вниманието (59). Фронталните неврологични белези (моторна координация) се свързват с визуално-пространствената памет, визуално-пространственото обработване и визуално-конструктивните задачи (115). Белезите на префронталния кортекс се асоциират със съобразяването и решаването на задачи, като моторната последователност на комплексни движения е с най-висока корелация с екзекутивните функции.

При пациенти с шизофрения при Winscosin Card Sorting Test (WCST) се срещат грешки по типа персеверация на предишната категория, както и значителни нарушения в

логическата памет, които са свързани с влошена моторна координация и общите стойности на МНС (108) . При проследяване сензорната интеграция и моторната координация са предиктор за подобрене в работната памет, докато последната е предиктор за подобрене в моторната последователност (98) . Влошаването във висшите когнитивни функции върви успоредно на „твърдите“ неврологични белези (101,106) .

МНС имат значителна корелация с пространствената работна памет и когнитивната пластичност като компонент на езекутивните функции. Установено е, че нарушенията в когнитивната пластичност и вербалната флуентност, вследствие на „преждевременно мозъчно стареене“, са предиктори за повишаващи се (влошаващи се) МНС при проследяване (116). Планирането и инхибицията имат значителна корелация с общите стойности на МНС и с комплексните моторни действия (при здрави контроли и болни). Пространственият капацитет (spatial span) и пространствената разпознавателна памет (spatial recognition memory) показват значителна връзка с общите стойности на МНС и с тези за комплексни моторни действия при контролите (117). Пространствената работна памет изисква нормално функциониране на дорзолатералната префронтална кора, париеталната и орбитофронталната кора. Нарушения в този паметов домейн се считат от някои за ключов белег за шизофрения.

При изследване на МНС и неврокогнитивните функции при психотични пациенти се намира общ дефицит – дисфункция в дорзолатералната префронтална кора. Структурните промени в този регион са предиктор за разгръщане на психоза. При провеждане на когнитивни тестове по време на фЯМР на шизофренни пациенти с ППЕ и на високорискови индивиди се установява нарушена адаптационна гъвкавост спрямо определени цели и задачи (context processing) и редуцирана активация на дорзолатералната префронтална кора при повишени изисквания на когнитивния контрол в сравнение със здрави контроли (118) . В едно ново изследване пациентите с шизофрения показват по-високи стойности на МНС, които значимо корелират с нарушения в невробиологичните домейни: работна и епизодична автобиографична памет, тест за т. нар. теория на психичната нагласа, психомоторна скорост и когнитивна пластичност. Само домейните за краткосрочна и семантична автобиографична памет не показват значима връзка с МНС. Разликите между пациентите и контролите се наблюдават във всички възрастови групи, което потвърждава, че МНС не са вследствие на възрастови промени (47) . В по-общ план дефицитите при

моторната последователност и сензорната интеграция са свързани с когнитивен спад и с емоционално-волевата промяна при болестта (119) .

Chan (120) изтъква, че „неврологичните белези обхващат в по-малка или по-голяма степен същите конструктори, които се оценяват с конвенционалните неврокогнитивни тестове при пациенти с шизофрения”. Тази значителна връзка между МНС и когнитивните способности предполага възможността МНС да бъдат използвани като скрининг за оценка на неврокогнитивните нарушения при пациенти с хронична шизофрения. Подобна оценка има практическа полза поради предиктивната стойност на когнитивния дефицит за ежедневно функциониране, както и поради липсата у повечето пациенти на мотивацията и капацитета, необходими за провеждането на невропсихологични тестове.

14. МНС и терапия с антипсихотици

Връзката между МНС и антипсихотиците (АП) е била обект на различни проучвания. Изучаван е ефекта на невролептиците при първа среща с тях, в хода на лечението, при пожизнена експозиция и в лонгитудинални проучвания (60,66,69,121). В много изследвания се установява редукция на МНС, като тя е най-изразена при пациенти с ППЕ (55,69,97,102,105), но също и при такива с по-продължителен ход на заболяването (100,106) . Приемът на медикаменти се свързва с по-малко моторни белези при сравнение с пациенти, които не са на фармакологично лечение (55,97) . По-добър ефект се отчита при пациенти с рекурентна форма на протичане в сравнение с тези с непрекъснат ход, а липсата на терапевтичен отговор се свързва с персистиране на МНС както при ППЕ, така и при хронично болни (38,104,108,109).

Възгледът, че МНС са независими от АП се подкрепя от проучвания при пациенти, които никога не са приемали невролептици. При тези пациенти с ППЕ 82,5% имат поне някои от МНС. Нарушенията са най-вече в моторната последователност, доминантно в теста на Озерецки (77,5%), теста юмрук-пръстен (67,5%) и теста юмрук-страна-длан (60%). В домейна на сензорната интеграция са наблюдавани затруднения в аудио-визуалната интеграция (55%), дясно-лява дезориентация (25%) и стереогнозията (12,5%). Най-слабо повлияни са примитивните рефлексии (глабеларен, хватателен и хоботков). При проследяване на пациентите на шестия месец и на първата година след започване на лечението се открива статистически значимо подобрене в МНС ($p > 0,001$) (105) . Подобни

са резултатите и при други проучвания (38). Подобриенето след медикация води до предположението, че МНС имат връзка с допаминергичната активност. При сравнителни проучвания се установява, че МНС и примитивните рефлекси са значително по-изразени при болни, неприемали никога невролептици, отколкото при здрави хора (122) . Такива болни с ППЕ на шизофрения показват по-високи стойности в субгрупата „сензорна интеграция” от нелекувани с невролептици болни с нешизофренна психоза (67)

Някои проучвания не установяват връзка между МНС и вида и дозата на АП (103,123,124) , докато изследвания с клозапин и амисулприд дават обратни резултати. При изследване на МНС и ензимната плазмена активност на супероксид дисмутаза (СОД), каталазата (КАТ) и глутатион пероксидазата (ГПОКС) при пациенти с шизофрения с ППЕ, пациенти с рецидив и контроли се установява, че активността на СОД и КАТ е намалена с 40% при пациенти с ППЕ, като тази редукция се възстановява след антипсихотично лечение. Активността на ГПОКС е намалена с 20% при всички пациенти, като при пациенти с ППЕ корелира негативно със стойностите на МНС (125)

Оказва се, че пациентите на невролептично лечение попадат най-общо в две категории: тези, които се подобряват както клинично, така и по отношение на МНС, и други, при които и психопатологията, и МНС са стабилни и влошаващи се. Въпреки разнородните резултати има достатъчно основания да се смята, че антипсихотиците имат протективен ефект за проявата на МНС. Вероятно клиничната ефективност на АП или липсата ѝ се дължат на влиянието им върху някои мозъчни структури (126) . Значение има и ДУ, като по-ранното начало на терапията подобрява симптомите, хода на заболяването и МНС.

АП често причиняват екстрапирамидна симптоматика (ЕПС) и късни дискинезии (КД), като тези прояви могат погрешно да се възприемат като микроневрологични симптоми. Изначалните неврологичните увреди по правило се свързват с по-лоша прогноза, негативна симптоматика и тежки дефицити. Такива пациенти често получават по-високи дози АП, което от своя страна може да доведе до асоцииране на неврологичните белези с антипсихотичната доза. Установено е, че по-тежките неврологични увреди са една от причините за по-слаб отговор към АП (100). От методична гледна точка може да се отчете припокриване на симптоми в скалите за оценка на ЕПС и КД с тези за МНС и до създаването на фалшиво-позитивна връзка между тях. Резултатите са все още разнопосочни. Някои

изследвания не установяват промени в МНС и ЕПС/КД след проведено лечение (69), докато в други се намират по-високи стойности на КД при пациенти с по-изразени МНС (127).

В едно от последните проучвания се установява, че АП доза няма значителен ефект върху общите стойности на МНС, абнормните неволеви движения, акатизията и паркинсонизма. От друга страна, МНС имат значим ефект върху акатизията и паркинсонизма и граничен ефект върху абнормните неволеви движения. Резултатите подкрепят тезата за изначалния, а не медикаментозно-зависим характер на моторните нарушения при разстройствата от шизофрениния спектър (128).

Пациенти с терапевтично-резистентна шизофрения имат по-високи общи стойности на МНС в сравнение с тези, които отговарят на терапията. Счита се, че стойностите на МНС, дозата на АП и тежестта на заболяването, взети заедно, имат значима предиктивна стойност за терапевтичната резистентност при шизофрения (129). В тази светлина, друго проучване смело твърди, че на фона на по-високи стойности на МНС, в комбинация с значима психопатология (PANSS), когнитивно представяне, качество на живот (QLS), функционален капацитет и социално функциониране (PSP and SLOF scales), може да предвиди отделна група шизофрени пациенти, които ще бъдат терапевтично резистентни (130).

15. МНС при проследяване

Пациентите с ППЕ или с рекурентна форма на заболяването в повечето случаи показват намаляване на стойностите на МНС, докато при пациенти с хронична шизофрения стойностите остават стабилни или се влошават. Установено е, че промените в МНС се наблюдават в домейните за моторика (моторна координация и моторна последователност) (38,55,69,97,107,123) и в по-слаба степен тази за сензорна интеграция, докато фронталните белези не показват промяна (102). Както бе посочено, лечението също има значение за редуцията в стойностите на МНС, като видът на АП изглежда не играе значителна роля.

При когнитивните функции подобрението в работната памет е предиктор за подобрене в сензорната интеграция и моторната последователност, като последната е в положителна корелация и с функционалността. Подобрението в симптомите на дезорганизация е предиктор за общо подобрене в МНС (98). Проследяването на МНС при шизофрения във времето ясно откроява проблема за тяхната характерност и/или променливост (55,101,105).

16. МНС – характерен белег или променлива?

Налице са по-сигурни данни за стабилността на стойностите на МНС в края на оценяваните периоди (endpoint score) в сравнение с изходните стойности за други променливи, свързани с МНС. По-ниските стойности при когнитивните функции се свързват с по-слаба сензорна интеграция; по-високите стойности за паркинсонизъм предвиждат влошена моторна координация; по-високите стойности за паркинсонизъм и по-ниският когнитивен резултат предвиждат влошена моторна последователност; а по-изразеният паркинсонизъм, ниските когнитивни резултати и симптомите на дезорганизация са предиктор за общо влошаване и по-високи стойности на МНС (98) .

Отчитането на флукуацията и спада на МНС при ППЕ и при пациенти в ремисия и обратно, тяхната стабилност или влошаване при непрекъснато протичане на болестта, дава основание проблемът да се разглежда като двувалентен. Пациентите могат основно да се разделят на такива със стабилни МНС и такива с подобряващи се МНС в ранните стадии на хода на заболяването – в духа на Блойлеровата концепция за „групата на шизофрениите”. Съществуването на подгрупи при шизофрения е факт (131), но МНС могат да разкрият перспектива към ново субтипичане на разноликата болест: с изразени или с бегло застъпени МНС.

Резултатите от многобройните изследвания са разнопосочни и хетерогенни. По-голямата изразеност на МНС при пациенти в сравнение с техните родственици, наличието им в началото на заболяването, тяхната продължителност и хронифициране, както и връзката им с негативните и когнитивните симптоми говорят за тяхната стабилност – характерен белег (trait). От друга страна, флукуацията им (особено на моторните белези) и редуцията им с клиничното подобрене при ППЕ и при пациентите с рекурентен ход на разстройството дават основание да се приемат като променлив белег (state). Стабилният облик на МНС може да се разглежда като ендотип или като предиктор за високо рискови групи.

17. Инструменти за оценка на МНС

Неврологичните отклонения се проявяват в „твърди” и „меки” белези. Твърдите включват в себе си нарушения в основната моторика, сензориката и рефлекторните

отговори, докато меките се отнасят към по-комплексни поведенчески отговори, в това число моторна координация, моторна последователност на комплексни действия, сензорна интеграция и примитивни рефлексии. Изследването на МНС помага за оценката на тежестта на невропсихологичната увреда, но към настоящия момент те не изследват в клиничната практика. Те са по-надежден показател от невропсихологичните тестове за разграничаване на шизофренно болни от здрави контроли (115) . Психометричните качества на разработените скали се отличават със стабилност във времето, надеждност и предиктивна валидност.

Скала на Уудс (Woods Scale)

Съдържа 79 точки за оценка както на меки, така и на твърди неврологични белези. Оценяват се „възможните етиологични“ фактори, като се класифицират в три категории: 1) вероятно вследствие на медикация; 2) резултат от познато или определимо неврологично или медицинско разстройство; 3) етиология неизвестна. Скалата се използва при фамилни проучвания, като установява повишена честота на неврологични прояви при родственици на пациенти в сравнение със здрави контроли (26) .

Скала на Роси (Rossi Scale)

Скалата съдържа 29 точки, като някои белези се оценяват като липсващи или проявени, а други се оценяват от 0 до 6. Използвана е в поне едно фамилно проучване, което доказва зависимост между МНС и усложнения при раждането и фамилна анамнеза за шизофрения (60) .

Хайделбергска скала (Heidelberg Scale)

Скалата съдържа 17 точки, с оценка от 0 (липсващи) до 3 (изразени). Резултатите от скалата имат връзка с дезорганизирано поведение, нарушения в работната памет, увеличен обем на третия мозъчен вентрикул и увеличено съотношение вентрикули/мозък. В България е прилагана при доказване на МНС при БАР (28,38) .

Модифицирана количествена неврологична скала (Modified Quantified Neurological Scale, MQN)

Създадена е с цел да диференцира агресивни от неагресивни шизофренни пациенти. Съдържа 96 точки. Резултатите от нея установяват връзка между МНС и тежестта на симптомите, психосоциалното представяне и когнитивното нарушение (132)

Неврологичен опис на Кеймбридж (Cambridge Neurological Inventory, CNI)

Освен за МНС, съдържа и точки за екстрапирамидна симптоматика, късни дискинезии и кататония в общо 87 точки. Употребява се за оценка на МНС и разпространението им сред близки родственици на шизофренно болни, на времевата стабилност на МНС и на връзката им с психопатологията и когнитивното функциониране (121) .

Неврологична оценъчна скала (Neurological Evaluation Scale, NES)

Това е една от най-често използваните скали в повечето трудове, засягащи микроневрологичните симптоми (58). Тя е и тази, на която се основава настоящият дисертационен труд. Съдържа 26 точки, 14 от които оценяват лява и дясна ръка. Разделена е на четири субскали или т.нар. домейни, базирани на невроанатомични и физиологични особености: сензорна интеграция, моторна координация, моторна последователност на комплексни действия и други белези. Всеки айтъм се оценява от 0 (без нарушения), 1 (леки, но ясни нарушения), до 2 (изразени нарушения). Резултатът от скалата има предиктивна връзка с когнитивното функциониране, тежестта на психопатологията, дефицитите и симптомите на дезорганизация. Скалата има добри психометрични свойства, изпълнява се сравнително бързо и оценява характерни за шизофрения белези (133). Важно е да се отбележи, че през годините валидността на субскалите е подлагана на проверка, чрез факторен анализ. Установено е, че факторите са консистентни с оригиналната концепция, която е създадена преди повече от 30 години, но въпреки това, е по-удачно да се използва общия сбор, а не този на субскалите, при сравняване между различни проучвания (134).

Таблица 2. Резюме на МНС включени в скалите.

| Изследван белег | Woods | Rossi | Heidelberg | MQN | CNI | NES |
|--|-------|-------|------------|-----|-----|-----|
| Аудио-визуална интеграция | | | | | | • |
| Стереогнозия | | • | • | • | • | • |
| Графестезия | | • | • | • | • | • |
| Екстинкция | | • | | • | • | • |
| Дясно-лява дезориентация | | | • | • | • | • |
| Тандемна походка | | | • | • | • | • |
| Дисдиадохокинезия | | • | • | | • | • |
| Опониране на палеца към другите пръсти | | | • | • | • | • |
| Носо-показалечна проба | | | • | • | • | • |
| Проба юмрук-пръстен | | | | • | | • |
| Проба юмрук-страна-длан | | | • | • | • | • |
| Тест на Озерецки | | | • | | • | • |
| Ритмични почуквания (1) | | | | | | • |
| Случайно провокирани движения | | | | | | • |
| Проба на Ромберг | | | • | • | • | • |
| Тремор | • | | | | • | • |

| | | | | | | |
|--------------------------|---|---|---|---|---|---|
| Памет | | | | | | • |
| Ритмични почуквания (2) | | • | | | • | • |
| Огледални движения | • | | • | | • | • |
| Синкинезии | | | | | | • |
| Конвергенция | | • | | | | • |
| Неустойчивост на погледа | | • | | | • | • |
| Глабеларен рефлекс | | • | | | • | • |
| Хоботков рефлекс | | • | | | • | • |
| Хватателен рефлекс | • | • | | | • | • |
| Смукателен рефлекс | | • | | | | • |
| Реч | | | • | | | |
| Прескачане | | | | • | | |
| Походка | | | | | • | |
| Пронация/супинация | | | • | • | | |
| Палмоментален рефлекс | | • | | | • | |
| Почукване с ходилата | | | | • | | |
| Лице- длан | | | • | • | | |
| Рефлекс на Бабински | • | | | • | | |
| Нистагъм | • | • | | | | |

| | | | | | | |
|---|--|---|--|--|--|--|
| Орална апраксия | | • | | | | |
| Разграничаване на тъпи и остри предмети | | • | | | | |
| Комплексни моторни действия | | • | | | | |
| Въображаеми действия | | • | | | | |
| Тест с два обекта | | • | | | | |

Източник: (133)

18. Дефицити в лицевото разпознаване на емоции

Ориентацията в пространството и разпознаването на знаците в живата и неживата природа са ключови за нормалното интегрирано функциониране на индивида. Комуникацията е основен ориентировъчен механизъм, включващ в себе си предаване и приемане на информация, анализ и обработка, водещи до съответна реакция. Една от най-важните еволюционни стъпки, чрез която бозайниците предават тази информация невербално, е лицевата емоционална експресия, феномен описан преди повече от век от Дарвин (135). Лицевата експресия (мимиката) дава информация не само за афективно състояние на отсрещния, но също и за когнитивната дейност, темперамента и личността, истинността в диалога и психопатологията (136). Въпреки множеството колебания по въпроса, за златен стандарт се счита класификацията на Екман, който категоризира основните емоции като: тъга, гняв, отвращение, изненада, радост и страх (137).

Дефицитите в лицевото разпознаване на емоциите пряко представят нарушенията в социалната когниция. Социалната когниция е ключова неврокогнитивна функция, представена в DSM 5 (138). Терминът обозначава способността за възприемане, разбиране и прилагане на езикови, слухови, визуални и физически символи, предаващи емоционална и междуличностова информация (139). Лицевото разпознаване на емоции е съществен компонент на социалната когниция и немалко проучвания подробно изследват дефицитите в тази област като отличителни при шизофрения (140). Тези дефицити в разпознаването на ключовите емоции, са свързани с нарушения в социалното и емоционалното

функциониране, влошаване на вече съществуващи психични разстройства и имат негативно влияние върху терапевтичните резултати (141). Както скоро настъпилата, така и хроничната шизофрения показват сходни модели на дефицити в обработката на лицевата експресия (142). В хода на заболяването тези нарушения остават стабилни. Горепосочените данни подкрепят твърдението, че споменатите дефицити сочат уязвимост, а не хроничност. Също така се знае, че те са свързани с негативните симптоми и предвиждат по-неблагоприятен ход на заболяването (143). Повечето проучвания сочат нарушение, най-вече в разпознаването на негативните емоции - тъга, страх и гняв (144). От друга страна, разпознаването на позитивни емоции, най-вече радост, е добре съхранено и близо до това на здрави индивиди. Този феномен е наречен „ефектът на предимството“ при разпознаване на радостни лица (145).

Съществуват различни теории, обясняващи лицевото разпознаване. Една от тях е „Многоетапния когнитивен модел“. Първият етап от обработката на лицевото разпознаване е визуалната обработка, вторият етап е кодирането на чертите на лицето, а третият етап е декодирането на конотацията на изражението на лицето (146). Счита се, че в процеса на визуална обработка, дефицитите при шизофрения не са специфични за лица, а се отнасят и до други обекти (147). Във фазата на кодирането се счита, че има възприятни нарушения в обработката на лицевата информация, дисфункция в интегрирането на информацията от лицевите структури, а не специфични, свързани с определени емоции когнитивни увреди (148,149). Във фазата на декодирането, се предполага, че има увреда в разбирането на смисъла на емоцията, а не вторично визуално възприятно нарушение (150).

След щателно търсене установихме, че в литературата до момента няма изследване показващо корелацията между МНС и дефицитите в лицевото разпознаване на емоции. Това допълнително ни мотивира да изследваме точно този тип връзки, с цел да допълним и продължим проучванията насочени към дефицитите в разпознаването на мимики при шизофрения, феномен вече изследван щателно в нашата страна (151,152).

19. Заключение

Резултатите от проучванията, макар и разнопосочни, допълват с ценни знания настоящите концепции за заболяването шизофрения. Микроневрологичните симптоми на заболяването се проявяват през фини неврологични изменения, настъпили вследствие на

невроразвитийно разстройство и последваща дисконективност, а не патология в конкретен мозъчен регион. Те могат да се установят чрез специфични инструменти и се групират в следните субкатегории: моторна координация, последователност на комплексни движения, сензорна интеграция и други белези (примитивни рефлексии, памет, овърфлоу движения и др). Те се проявяват най-акцентирано и трайно при шизофрения, но не са уникални за заболяването. От една страна имат значима връзка с когнитивните функции, негативните симптоми и периода на нелекувана психоза, а от друга страна не се асоциират значимо с невролептичната терапия и позитивните симптоми. МНС са както стабилни във времето, така и променливи, и според своята изява и връзка с тежестта и изхода на боледуването могат да се разглеждат като ендотип. Субскалите, но най-вече общият сбор, който оценява МНС е полезен диференциращ инструмент, като неговата предиктивна стойност спрямо когнитивните нарушения, функционирането, негативните симптоми, терапевтичния отговор и възможния хроничен ход могат да са особено ценни в клиничната практика. Те могат да се използват и за откриване на индивиди, носители на висок риск от психоза. Налични са няколко скали с доказана надеждност и валидност, като най-употребяваната е Неврологичната оценъчна скала (Neurological Evaluation Scale). В немалко съвременни учебници (153,154), меките неврологични белези биват споменати като ценен симптомокомплекс, който придружава шизофренията и може да допълни клинично-описателния подход и да повлияе върху цялостния терапевтичен подход.

Въпреки множеството изследвания в областта, остават много неизвестни. Различните инструменти/скали, които служат за оценката на МНС имат значими разлики помежду си, както и липсата на „златен стандарт“ до голяма степен осуетява употребата им като диагностичен инструмент в ежедневната практика. Предимството на нашето изследване е, че се основава на скалата NES, която е най-често използваната в световен мащаб, лесно достъпна и обяснява добре методиката на тестовете. Повечето проучвания се основават на малки извадки, които не са представителни за изследваната популация. Изследваните хронично болни пациенти най-често са на антипсихотична терапия, която също вероятно има влияние върху експресията на МНС, а изследванията по въпроса дават разнопосочни отговори. Важно е да споменем, че са малко и изследванията, при които МНС се проучват при невролепт-наивни пациенти, което допълнително затруднява тяхната „чиста“ оценка.

Търсенето на „субстрата“ на шизофренията набира сериозен ход и част от това развитие са все по-детайлните образни и лабораторни изследвания, които откриват структури, физиологични връзки и молекули, свързани с проявата на МНС, дори при здрави контроли, където факторите на заболяването и терапията липсват. Бъдещи проучвания на функциите на тези структури и ролята им за МНС, комбиниращи генетични и образни методи, вероятно ще допринесат за изясняването на този невропсихиатричен феномен. Основната насока на всичко разгледано досега и на нашия труд е органичната и „по-валидна“, подлежаща на изследване страна на заболяването, която може да бъде измерена, структурирана и анализирана. На преден план се поставя нарушеният неврологичен механизъм. На по-заден план се поставя психиатричният преглед, включващ в себе си множеството надеждни, но не дотолкова валидни интерпретации на едни и същи симптоми, маскирани зад транскултурални различия, различни класификации и описателност базирана на наблюдение, а не на ясна мозъчна патология.

Настоящият дисертационен труд разглежда проявата на МНС както сред шизофренни пациенти, така и сред здрави контроли и ги сравнява. Допълнително се изследват демографски променливи, променливи свързани с боледуването, психопатология и дефицити в социалната когниция в групата с пациентите и те биват поотделно корелирани с МНС. Това, което отличава нашето проучване и има оригинален характер е разглеждането на връзките между МНС и дефицитите в разпознаването на лицев емоции, асоциация неразглеждана досега в световната литература, която дава ценна информация за връзките между неврологичния механизъм и дефицитите в социалната когниция при шизофренни пациенти.

III. Цел и задачи

1. Цел на дисертационния труд

Целта на дисертационния труд е да:

- измери микроневрологични симптоми при пациенти с шизофрения и здрави контроли, чрез Неврологичната оценъчна скала, след което да установи дали тези симптоми са по-изразени в групата на болните.
- установи дали в групата на пациентите с шизофрения микроневрологичните симптоми имат корелация с изследваните демографски показатели, променливите свързани с боледуването, измеримата психопатологична симптоматика, терапията и дефицитите в лицевото разпознаване на емоции, както и дали изследваните величини имат предиктивна стойност спрямо микроневрологичните симптоми.
- установи дали дефицитите в лицевото разпознаване на емоции имат корелация с измеримата психопатологична симптоматика в групата на пациентите с шизофрения.

2. Задачи

- Подбор на пациенти с шизофрения и здрави контроли спрямо изискванията за включващи и изключващи критерии
- Изследване в двете целеви групи и събиране на данни спрямо дизайна на проучването
- Съпоставяне на данните спрямо целите на изследването, чрез статистически методи и оформяне на резултатите
- Анализ на резултати и обобщаване на изводите

IV. Материали и методи

1. Обект на изследването

- Пациенти с шизофрения постъпили за стационарно лечение, покриващи критериите на МКБ 10 (F20), както и отговарящи на включващите и изключващите критерии в проучването. Пациентите бяха изследвани еднократно и самото проучване бе проведено в периода 2021-2023 г. в 4 психиатрични стационара:
 - Клиника по психиатрия, УМБАЛ „Александровска”
 - ЦПЗ София
 - ЦПЗ „Проф. Ив. Темков“ Бургас
 - ДПБ „Св. Ив. Рилски“
- Здрави контроли, отговарящи на включващите и изключващите критерии. Тази група бе изследвана след като извадката с пациентите бе завършена. Целенасочено бяха търсени здрави контроли, които да съответстват на пациентите по пол, възраст и продължителност на формалното образование, с оглед намаляване ефекта на променливите като замъгляващ фактор.

2. Включващи и изключващи критерии

a. Включващи критерии в групата на пациентите с шизофрения

- Възраст между 18 и 65 години
- Диагноза шизофрения
- Информирано съгласие
- Годност да разбира, обработи умствено, избере да изпълни и да изпълни последователно инструкциите на изследването

b. Изключващи критерии в групата на пациентите с шизофрения

- Наличие на неврологично или системно заболяване
- Анамнеза за черепно-мозъчна травма
- Анамнеза за вредна употреба или зависимост към ПАВ
- Друго невrorазвитийно разстройство
- ЕКТ през последните 12 месеца
- Липса на съдействие

c. Включващи критерии в групата на здравите контроли

- Възраст между 18 и 65 години
 - Информирано съгласие
 - Изпълнение на всички изследвания от проучването
- d. Изключващи критерии в групата на здравите контроли*
- Наличие на психиатрично заболяване
 - Наличие на неврологично или системно заболяване
 - Анамнеза за черепно мозъчна-травма
 - Анамнеза за вредна употреба или зависимост към ПАВ

3. Дизайн на проучването

Клиничното проучване е неинтервенционално срезово, включващо извадка по удобство от пациенти с шизофрения (n=60) и здрави контроли (n=60)(convenience sampling). В Таблица 3 са представени изследваните променливи:

Таблица 3. Изследвани величини

| Изследвани променливи | Пациенти с шизофрения | Здрави контроли |
|--|-----------------------|------------------|
| Микроневрологични симптоми | изследвани | изследвани |
| Дефицити в лицевото разпознаване на емоции | изследвани | изследвани |
| Психопатологична симптоматика | изследвани | не е изследвана |
| Променливи свързани с боледуването | изследвани | не са изследвани |
| Терапия с антипсихотици | изследвани | не е изследвана |
| Демографски показатели | изследвани | изследвани |

В последователни етапи, чрез корелационни методи да се асоциират следните променливи в следните групи:

- 1) Общите демографски данни между пациентите и здравите контроли;
- 2) МНС (NES) между пациентите и здравите контроли;

- 3) Отделните айтъми МНС (NES) помежду, както и отделните субскали МНС помежду в групата на пациентите (корелационна матрица);
- 4) МНС (NES) с променливи свързани с боледуването в групата на пациентите;
- 5) МНС (NES) и пола в групата на пациентите;
- 6) МНС (NES) и измерими психопатологични симптоми (BPRS-E) в групата на пациентите;
- 7) Дефицити в лицевото разпознаване на емоции (AKDEF) между пациентите и здравите контроли (субскали); Пола и възраст спрямо AKDEF; Променливи свързани с боледуването и AKDEF; МНС (NES) и дефицити в лицевото разпознаване на емоции (AKDEF) в групата на пациентите (субскали);
- 8) Чрез стъпков регресионен анализ бе търсена предиктивната стойност на:
 - Измеримите психопатологични симптоми (BPRS-E) и дефицитите в лицевото разпознаване на емоции (AKDEF), спрямо МНС (NES)
 - Разпознаването на отделните емоции (AKDEF субскали), спрямо МНС (NES)
 - Негативните симптоми (BPRS-E), полът и годините формално образование, спрямо МНС (NES);
- 9) МНС (NES) и терапия с допаминови/серотонинови антагонисти;
- 10) Дефицити в лицевото разпознаване на емоции (AKDEF) и измерими психопатологични симптоми (BPRS-E).

4. Инструменти

4.1 Социално-демографски въпросник създаден текущо за целите на проучването, изследващ целеви променливи при пациентите и здравите контроли, представени в Таблица 4.

Таблица 4. Социално-демографски променливи

| Променлива | Мерна единица |
|---|-----------------------------|
| Възраст | Години |
| Продължителност на формалното образование | Години |
| Брой заемани професионални длъжности | Бройни в цифри (0,1,2,3,..) |

| | |
|--|--------|
| Трудов стаж | Години |
| Обща продължителност на връзките с партньори | Години |
| Наличие на интимна връзка | Да/Не |
| Родителство | Да/Не |

4.2 Въпросник оценяващ променливи свързани с боледуването в групата с пациентите

- Възраст на проява на първите симптоми (години)
- Продължителност на нелекувана болест (месеци)
- Продължителност на нелекувана психоза (месеци)
- Възраст на поставяне на диагнозата шизофрения (години)
- Общ брой хоспитализации (брой)
- Възраст на пациентите по време на изследването
- Настояща терапия с допаминови/серотонинови антагонисти

4.3 Неврологична оценъчна скала - NES (Neurological Evaluation Scale) (58)

Микроневрологичната симптоматика бе изследвана чрез Неврологичната оценъчна скала. Тя включва 26 айтъма, в които белезите се оценяват като 0 (липса на патологичен белег), 1 (лека, но налична патология) или 2 (изразена патология). Изключение правят хоботковия и смукателния рефлекс, които се оценяват само като 0 (липсващ) или 2 (наличен, т.е. патологично проявен). Друго изключение е и оценяването на церебралната хемисферна доминантност със съответните три променливи: доминантна ръка (оценяваща се лява, смесена или дясна), доминантен крак (ляв или десен) и доминантно око (ляво или дясно), като тези променливи не се номерират и нямат отношение към крайния общ сбор. Четиринайсет айтъма се изследват билатерално, като по-високият резултат от лявата или дясната страна се използва за анализа, както бе правено и в други проучвания (67). Относно айтъма изследващ краткосрочната памет, резултатът от 5-тата минута бе включен в анализа. Освен общия сбор на NES (обхват от 0 до 52), в анализа бяха включени и концептуално основани субскали, а по точно:

- **Моторна координация (МК)**, включваща: тандемна походка, бързи редуващи се движения, опониране на палеца към другите пръсти, носо-показалечна проба

- **Сензорна интеграция (СИ)**, включваща: аудио-визуална интеграция, стереогнозия, графестезия, екстинкция (проба лице-длан), дясно-лява дезориентация
- **Последователност на комплексни движения (ПКД)**, включваща: проба юмрук-пръстен, проба юмрук-ръб-длан, проба на Озерецки, проба с ритмични почуквания - част Б
- **Други белези (ДБ)**, включващи: случайно провокирани движения, проба на Ромберг, тремор, памет, проба с ритмични почуквания - част А, огледални движения, синкинезии, конвергенция, неустойчивост на погледа (централно изместване), глабеларен рефлекс, хоботков рефлекс, хватателен рефлекс, смукателен рефлекс.

Високите стойности показват наличието на повече микроневрологични симптоми и съответно- по-голяма степен на неврологична увреда.

Инструментът е включен в приложението в превод на български език.

4.4 Усреднена Каролинска скала за лицеви емоции - “Averaged Karolinska Directed Emotional Faces” (AKDEF) (155).

Инструментът се състои от 42 лица изразяващи 7-те основни емоции (страх, гняв, отвращение, радост, неутрално, тъга и изненада), изобразени от 3 различни ракурса (анфас, полупрофил ляв, полупрофил десен) при мъж и при жена. Лицата се изобразяват на екран на преносим компютър. Лицевото разпознаване се оценява за всяко едно изображение поотделно, като 1 точка се дава за верен отговор и 0 - за грешен. Обхвата на общия сбор е от 0 до 42. Също така всяка една от 7-те емоции оформя собствена субскала. По-високият сбор показва по-добри умения за лицево разпознаване на емоции и съответно - по-добра социална когниция.

Достъпът до скалата е свободен на www.kdef.se

По-ниските стойности на AKDEF показват по-изразени дефицити в лицевото разпознаване на емоции, съответно - по-нарушена социална когниция.

4.5 Кратка скала за психиатрична оценка – разширена The Brief Psychiatric Rating Scale – Expanded (BPRS-E) (156)

Скалата представлява надстроена версия на Скалата за кратка психиатрична оценка (BPRS-E). Съдържа 24 айтъма, които са предназначени за измерване на психиатрични

симптоми. Всеки симптом може да бъде оценен от 1 (не наличен) до 7 (екстремно остра проява). Освен общият BPRS-E сбор, три субскали бяха включени в анализа (157):

- **Афективни симптоми**, включващ следните променливи: тревожност, чувство на вина, депресия, суицидност
- **Позитивни симптоми**, включващи променливите: халюцинации, необичайно мисловно съдържание, подозрителност, грандиозност
- **Негативни симптоми**, включващи променливите: притъпен афект, емоционално отдръпване, двигателна ретардация

По-високите BPRS-E стойности показват по-тежка психопатологична симптоматика.

5. Статистически анализ

В настоящото проучване са използвани следните статистически методи:

- Стандартни методи от дескриптивната статистика (средна стойност, медианна стойност, стандартно отклонение, обхват, минимална и максимална стойност, 25, 50 и 75 перцентил)
- параметрични и непараметрични методи за проверка на хипотези и изследване на зависимости: t-тест при две независими извадки и t-test при свързани извадки; Wilcoxon test, тест на Kolmogorov-Smirnov, Тест на Ман-Уитни, корелационен анализ (Pearson и Spearman), дисперсионен анализ (ANOVA), множествен стъпков регресионен анализ установяващ предиктори на зависима променлива, както и количествена оценка на влиянието на установените предиктори, χ^2 (хи-квадрат) тест за независимост и пермутационен тест на Фишер
- За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието $p < 0.05$.
- Интерпретацията на коефициента ρ , бе следната: много голяма корелация $0.70 < \rho \leq 1.00$; голяма корелация $0.50 < \rho \leq 0.70$; средна корелация $0.30 < \rho \leq 0.50$; слаба корелация $0.10 < \rho \leq 0.30$

Софтуерът, използван за нуждите на статистическия анализ, бе SPSS версия 29. За визуализацията чрез топлинна карта (heatmap) бе използван Jupyter Notebook (Python 3.11.8), а хистограмите бяха визуализирани чрез RStudio версия 1.4.1717 (използващ R-програмен език за статистическа обработка).

6. Етична оценка

Протоколът на проучването бе одобрен от Комисията по етика на научните изследвания при Медицински университет - София (№65/Ref. № 3787/14.06.2021). Защитата на участниците в изследването е в съответствие с принципите, изложени в Декларацията от Хелзинки и тяхната анонимност е гарантирана.

V. Резултати

За дадения период на проучването бяха изследвани 84 пациенти, като от тях отпаднаха по-време на самото изследване 24 (15 жени и 9 мъже), поради липса на съдействие, невъзможност за прилежно събиране на анамнестична информация свързана с боледуването, спонтанно прекратяване на изследването (често по психотични мотиви), дълбоко неразбиране на задачите в изследването и невъзможност за придържане към рамките на проучването. В края на изследването бяха включени 60-те пациенти, покрили всички изисквания за пълното събиране на данни, 30 мъже и 30 жени. Здравите контроли бяха изследвани след като бе събрана цялата извадка от пациенти, и те бяха съответно 30 мъже и 30 жени, общо 60 участници. Общият брой на всички изследвани индивиди бе 120. Нямаше липсващи данни.

Фокусът е върху микроневрологичната симптоматика и нейната изява в двете групи, но допълнително са изследвани и съпоставени демографски променливи, променливи свързани с боледуването, измерими психопатологични симптоми и дефицити в лицевото разпознаване на емоции.

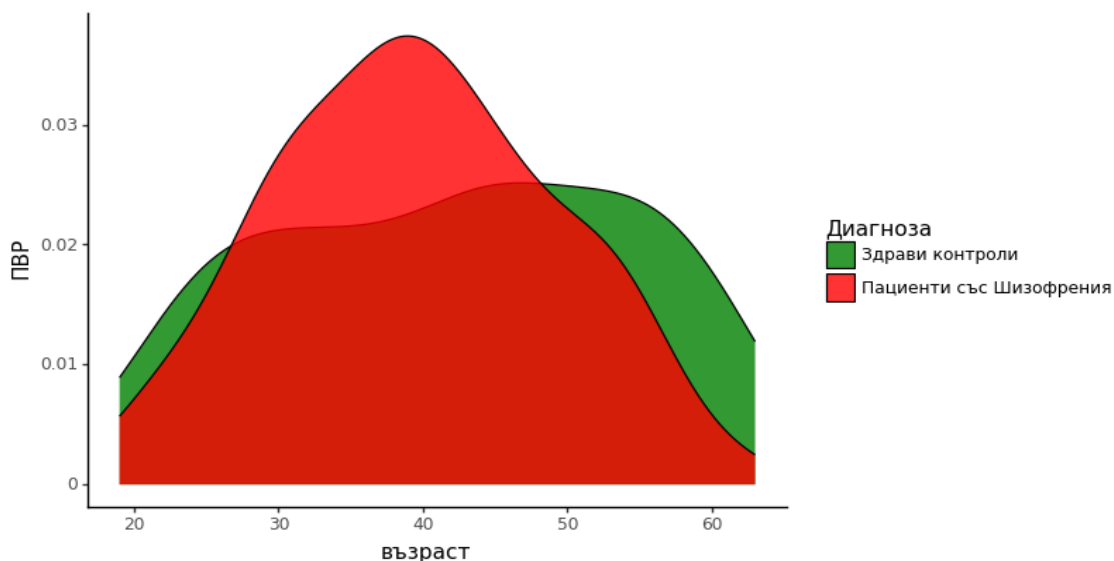
1. Общи демографски данни

В *Таблица 5* са представени мерките за централната тенденция на възрастта, продължителността на формалното образование, броя заемани професионални длъжности, трудовия стаж и общата продължителност на връзките с партньори в групите на пациентите с шизофрения и здравите контроли, както и тяхната съпоставка с непараметричния тест на Mann-Whitney.

Таблица 5. Мерки за централна тенденция в групата на пациентите и здравите контроли

| | Пациенти с шизофрения (mean/SD) | Здрави контроли (mean/SD) | P value | Mann-Whitney U |
|---|---------------------------------|---------------------------|---------|----------------|
| Възраст (години) | 40 (10) | 42 (12) | 0.10 | 1556.50 |
| Продължителност на формалното образование (години) | 12 (3) | 14.32 (3) | <0.01 | 1212.50 |
| Брой заемани професионални длъжности | 1.55 (1.52) | 2.1 (1.37) | <0.01 | 1266.50 |
| Трудов стаж (години) | 6 (7) | 19 (11) | <0.01 | 525.00 |
| Обща продължителност на връзките с партньори (години) | 3 (6) | 13 (11) | <0.01 | 699.50 |

1.1 Сравнение по възраст между пациентите с шизофрения и здравите контроли



Фигура 1. Хистограма съпоставяща разпределението на стойностите на възрастта при пациентите с шизофрения и контролите

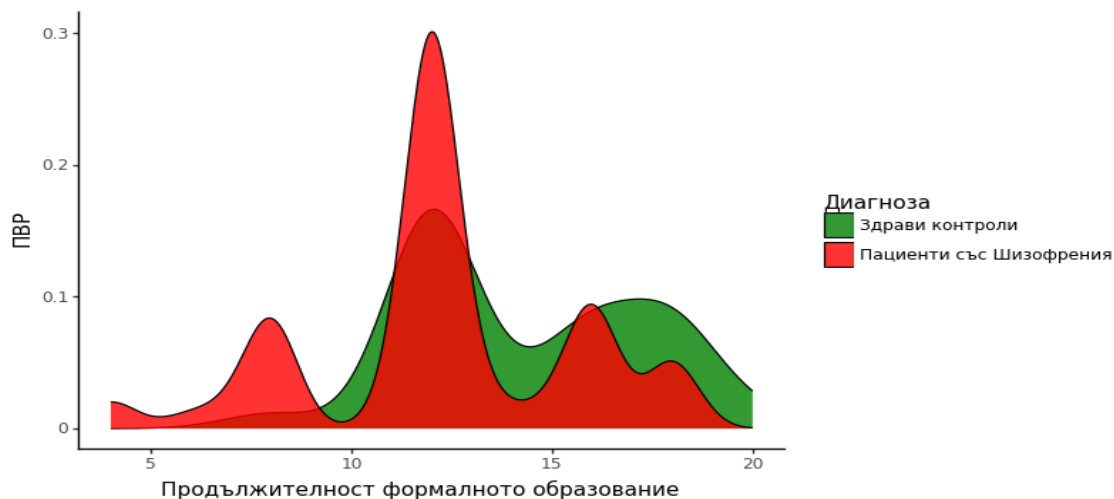
Средната възраст на пациентите при извършване на изследването беше 40 ± 10 години, а тази на здравите контроли бе 42 ± 12 години (средна стойност \pm стандартно отклонение). Не бе установена статистически значима разлика между групата на пациентите и тази на

здравите контроли по този показател, $p= 0.10$ (Mann-Whitney). Мерките за централната тенденция в двете групи са представени в Таблица 5, а графично изображение на разпределенията на данните са представени на Фиг. 1.

1.2 Сравнение по продължителност на формалното образование между пациентите с шизофрения и здравите контроли:

По отношение на променливата „продължителност на формалното образование“ нашите резултатите показаха малка, но статистически значима разлика, $p<0.001$. По-точно, че пациентите с шизофрения имат по-малко години формално образование от здравите контроли, 12 години, 4-18 години (медиана, минимална стойност- максимална стойност) спрямо 12.5 години, 8-20 години при здравите контроли. (Mann-Whitney). Мерките за централната тенденция в двете групи са представени в Таблица 5, а графично изображение на разпределенията на данните са представени на Фиг. 2.

Фигура 2. Хистограма съпоставяща разпределението на стойностите на продължителността на формалното образование при пациентите с шизофрения и контролите

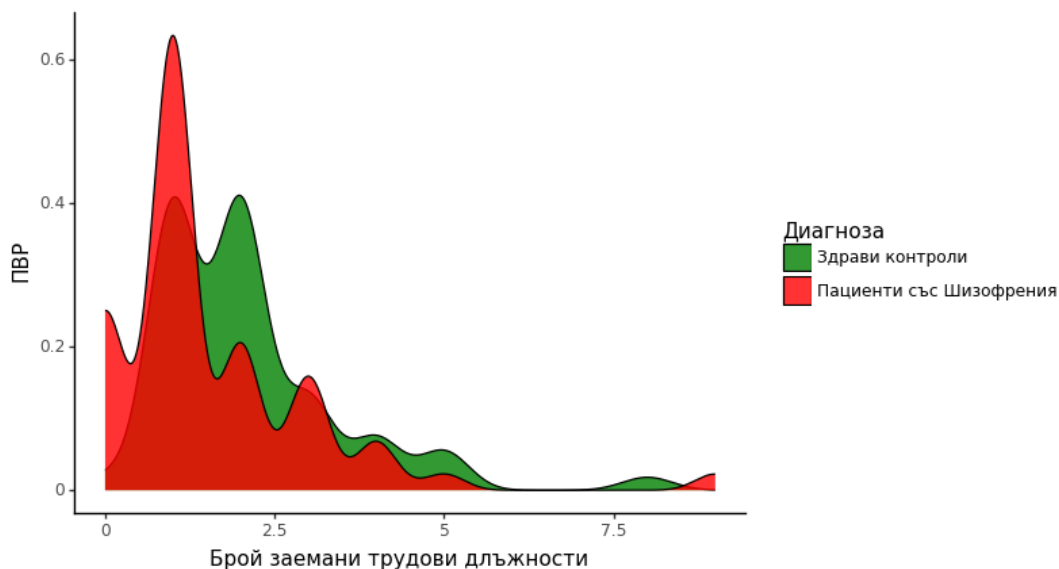


1.3 Сравнение по брой заемани професионални длъжности между пациентите с шизофрения и здравите контроли:

Пациентите с шизофрения заемат статистически значимо по-малко професионални длъжности от здравите контроли, $p=0.002$. Съответно 1 брой, 0- 9 броя (медиана, минимална стойност- максимална стойност) при болните спрямо 2 броя, 0- 8 броя при контролите (Mann-Whitney).

Мерките за централната тенденция в двете групи са представени в Таблица 5, а графично изображение на разпределенията на данните е представено на Фиг. 3.

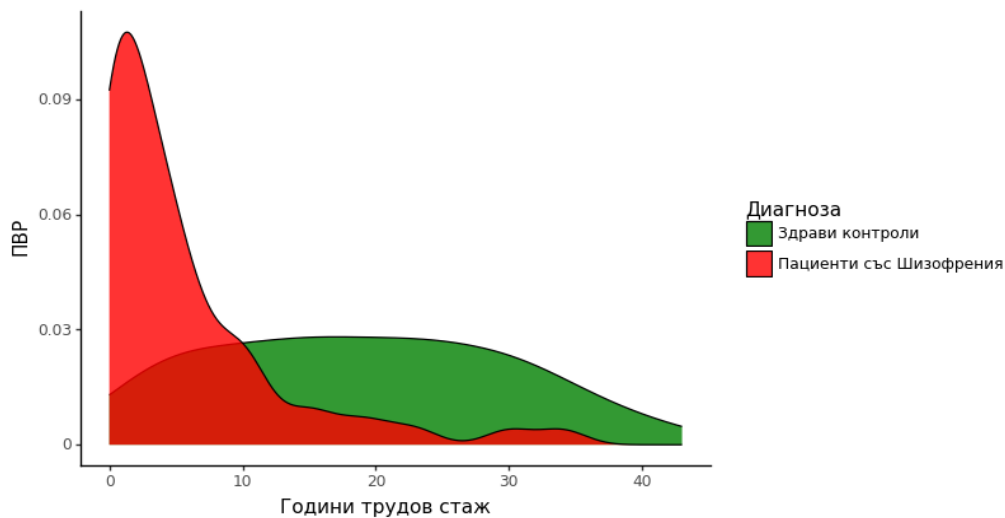
Фигура 3. Хистограма съпоставяща разпределението на стойностите на броя заемани трудови длъжности при пациентите с шизофрения и контролите.



1.4 Сравнение по години трудов стаж между пациентите с шизофрения и здравите контроли:

В резултатите категорично се разкрива статистически значима разлика в годините трудов стаж, като той е по-малък при пациентите с шизофрения спрямо здравите контроли $p < 0.001$. Съответните стойности са 3 години, 0 - 34 години (медиана, минимална стойност-максимална стойност) при пациентите спрямо 18 години, 0 - 43 години при здравите. (Mann-Whitney). Мерките за централната тенденция в двете групи са представени в Таблица 5, а графично изображение на разпределенията на данните е представено на Фиг. 4.

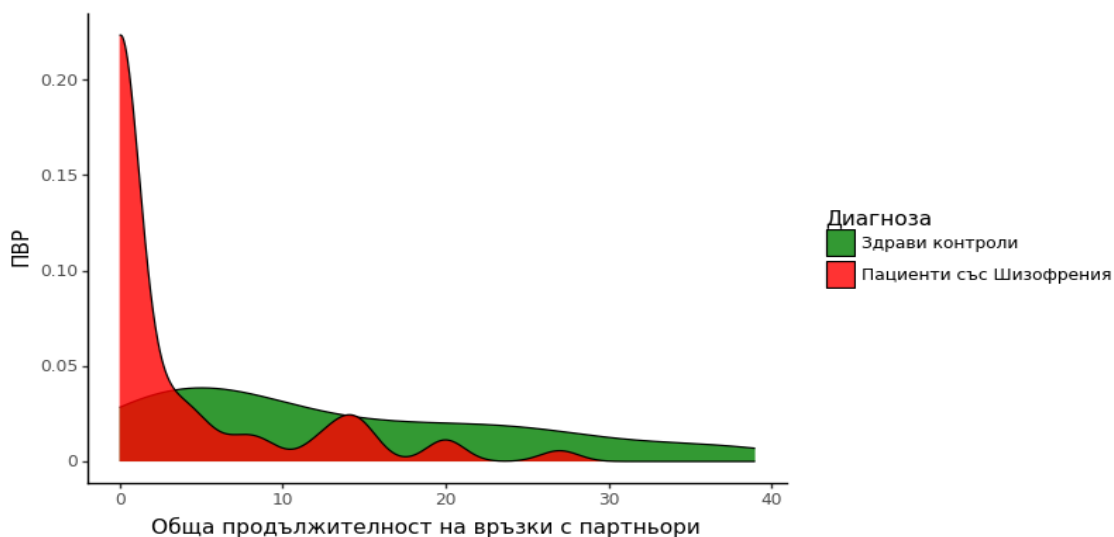
Фигура 4. Хистограма съпоставяща разпределението на стойностите на годините трудов стаж при пациентите с шизофрения и контролите.



1.5 Сравнение по обща продължителност във връзка с партньори:

Пациентите с шизофрения прекарват статистически значимо по-малко време във връзка с партньори в сравнение със здравите контроли, $p < 0.001$. Съответно 0 години, 0 - 27 години (медиана, минимална стойност- максимална стойност) при болните спрямо 9.5 години, 0 - 35 години при контролите (Mann-Whitney). Мерките за централната тенденция в двете групи са представени в Таблица 5, а графично изображение на разпределенията на данните е представено на Фиг. 5.

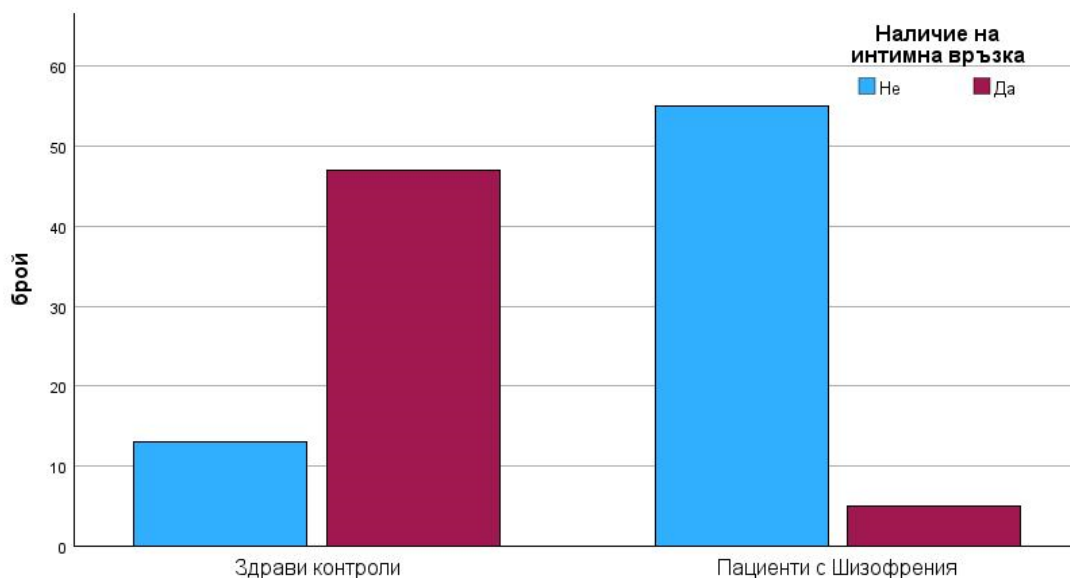
Фигура 5. Хистограма съпоставяща разпределението на стойностите на общата продължителност на връзки с партньори при пациентите с шизофрения и контролите.



1.6. Сравнение на наличието на интимна връзка между пациентите с шизофрения и здравите контроли:

Открихме статистически значима връзка между липсата на интимна връзка и наличието на шизофрения, $p=0.001$. Резултатите показват, че 8.3% (N=5) от болните и 78.3% (N=43) от здравите контроли са в такава интимна връзка по време на провеждане на изследването (Chi-squared / Fisher's exact test). Разпределението на данните е показано на фиг. 6.

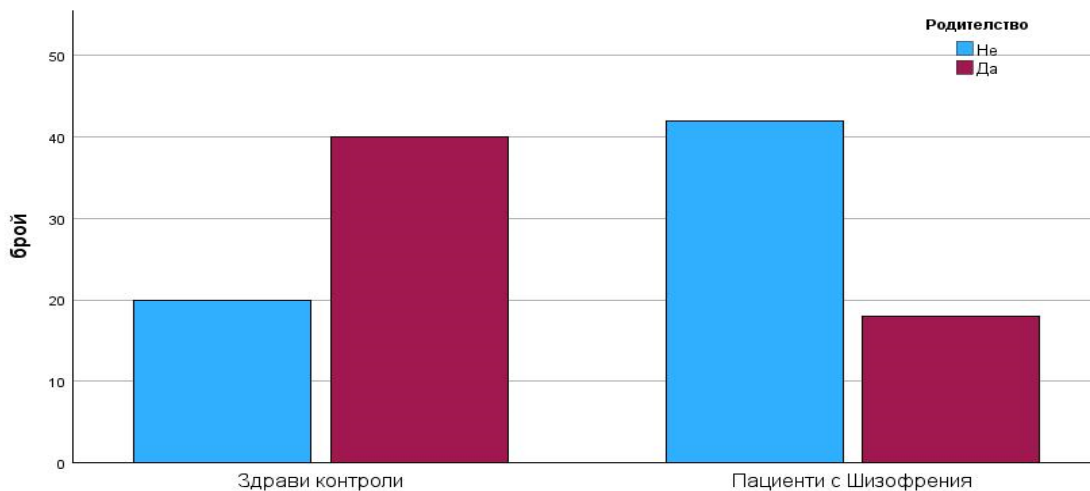
Фигура 6. Разпределението на болните и здравите по наличието и липсата на интимна връзка.



1.7 Сравнение по родителство между пациентите с шизофрения и здравите контроли

Открихме статистически значима връзка между липсата на родителство и наличието на шизофрения, $p=0.001$. Резултатите сочат, че 30% (N=18) от болните и 66.7% (N=40) от здравите контроли са родители по време на провеждане на изследването (Chi-squared / Fisher's exact test). Разпределението на данните е показано на фиг. 7.

Фигура 7. Разпределението на болните и здравите по родителство



2. Корелации по NES между пациентите с шизофрения и здравите контроли.

Сравнение между стойностите на отделните субскалите на NES между пациенти със шизофрения и здрави контроли. Стойностите са представени в Таблица 6.

Таблица 6. Мерки за централна тенденция на отделните субскали в групата на пациентите и здравите контроли

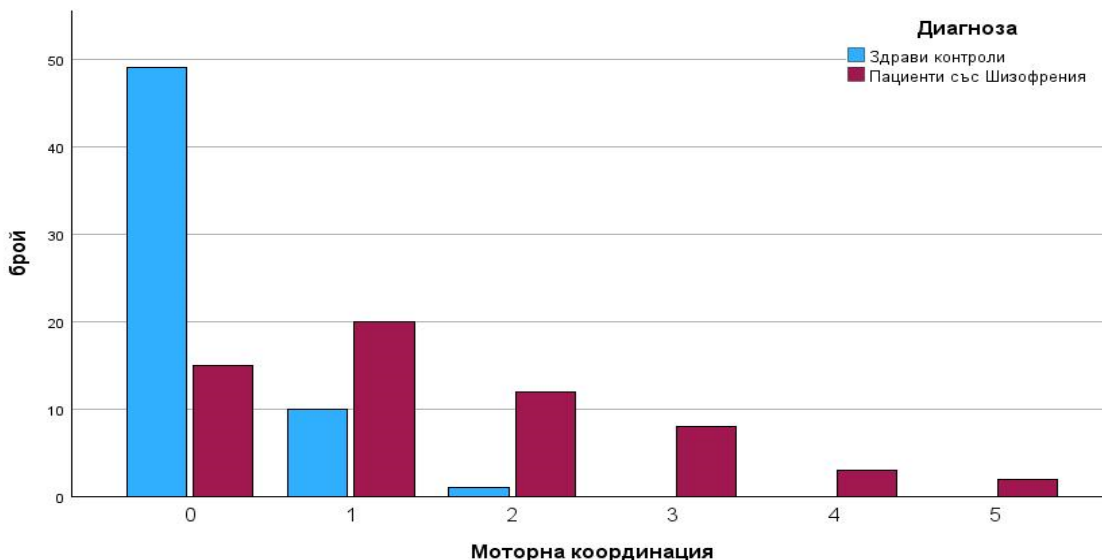
| NES | Пациенти с шизофрения mean/median(SD) | Здрави контроли mean/median(SD) | P value | Mann-Whitney U |
|----------------------------|--|------------------------------------|---------|----------------|
| Моторна координация | 1.50/1.00 (1.32) | 0.20/0.00 (0.44) | <0.001 | 658.50 |
| Сензорна интеграция | 2.98/2.50 (2.34) | 0.93/1.00 (0.95) | <0.001 | 811.00 |

| | | | | |
|--|--------------------|------------------|--------|--------|
| Последователност на комплексни движения | 4.53/4.50 (2.43) | 1.05/1.00 (0.98) | <0.001 | 362.50 |
| Други белези | 7.98/8.00 (2.84) | 2.30/2.00 (1.73) | <0.001 | 134.00 |
| Общ сбор | 17.00/15.00 (6.83) | 4.48/4.00 (2.59) | <0.001 | 59.00 |

2.1 Моторна координация

Моторната координация беше изчислена като сбор от точките на следните айтъми, принадлежащи на скалата NES: NES1 (тандемна походка), NES14 (бързи редуващи се движения), NES15 (опониране на палеца към другите пръсти), NES22 (носо-показалечна проба). Минималният брой точки е 0, а максималният е 8. По тази субскала пациентите имаха статистически значимо по-висок брой точки- 1 точка 0 - 5 точки (Медиана Минимална стойност-Максимална стойност) в сравнение със здравите контроли- 0 точки 0 - 2 точки , $p=0,001$ (Mann-Whitney). Мерките за централната тенденция в двете групи са представени в Таблица 6, а графично изображение на разпределенията на данните са представени на Фиг. 8.

Фигура 8. Разпределение на сборовете точки в субскала моторна координация, между пациентите с шизофрения и здравите контроли.



В допълнение, по основната тема на дисертационния труд централно място заема и изследването и сравняването на отделните айтъми в NES, които формират крайния сбор на субскалите и общия сбор на цялата скала. Така може да се добие яснота как се формира

оценяването на микроневрологичните симптоми в NES и на кои айтъми и субскали в най-голяма степен се дължи наблюдаваният значим резултат.

С цел изложението да бъде по-нагледно, ще бъдат представени отделните айтъми, които принадлежат на съответно разглежданата субскала. В *таблица 7* е представено разпределение на здравите контроли и пациентите с шизофрения по това как са оценени в субскалата „Моторна координация“.

Таблица 7. Разпределение на здравите контроли и пациентите с шизофрения по това как са оценени в субскалата „Моторна координация“

| | Брой изследвани оценени с | Пациенти с шизофрения | Здрави контроли |
|--------|------------------------------|--------------------------|-----------------|
| NES 1 | 0 точки | 42 | 57 |
| | 1 точка | 14 | 3 |
| | 2 точки | 4 | 0 |
| NES 14 | 0 точки | 36 | 59 |
| | 1 точка | 22 | 1 |
| | 2 точки | 2 | 0 |
| NES 15 | 0 точки | 44 | 56 |
| | 1 точка | 15 | 4 |
| | 2 точки | 1 | 0 |
| NES 22 | 0 точки | 35 | 56 |
| | 1 точка | 25 | 4 |
| | 2 точки | 0 | 0 |

2.1.1 Тандемна походка

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES1 оценяващ тандемната походка, $p=0.001$ (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 7*.

2.1.2 Бързи, редуващи се движения

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES14, оценяващ бързите, редуващи се движения, $p < 0.001$ (Mann-Whitney) Разпределението може да се види на *Таблица 7*.

2.1.3 Опониране на палеца към другите пръсти

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES15 оценяващ опонирането на палеца към другите пръсти, $p = 0.002$ (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 7*.

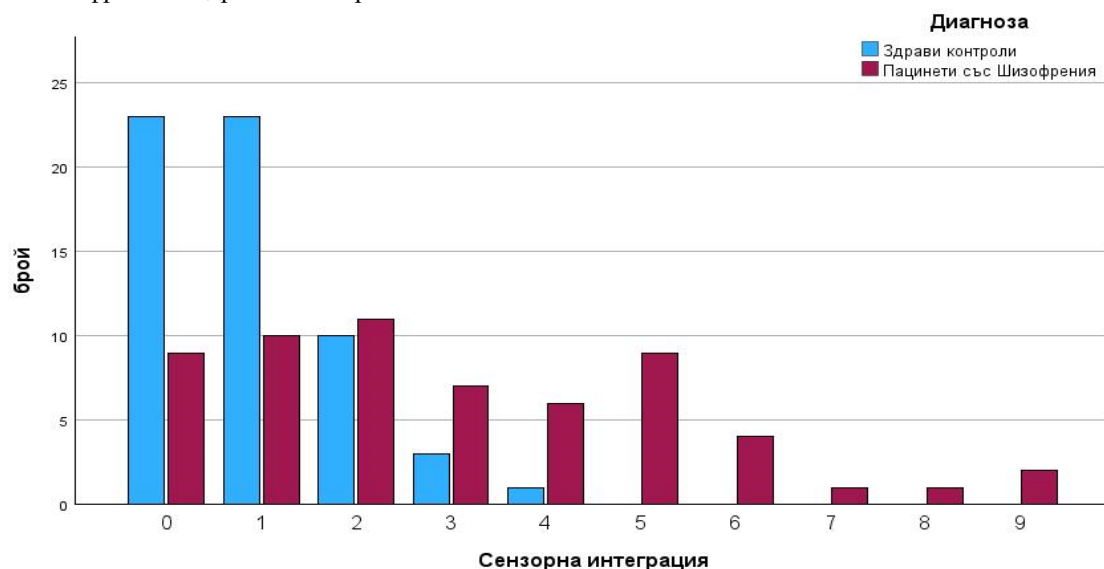
2.1.4 Носо-показалечна проба

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES22 оценяващ носо-показалечната проба, $p < 0.001$ (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 7*.

2.2 Сензорна интеграция

Сензорната интеграция беше изчислена като сбор от точките на следните айтъми, принадлежащи на скалата NES: NES6 (аудио-визуална интеграция), NES7 (стереогнозия), NES8 (графестезия), NES17 (екстинкция) и NES18 (дясно-лява дезориентация). Минималният брой точки е 0, а максималният е 10. По тази субскала пациентите имаха статистически значимо по-висок брой точки- 2.5 точки, 0 - 9 точки (Медиана Минимална стойност-Максимална стойност) в сравнение със здравите контроли- 1 точка, 0 - 4 точки, $p = 0.001$ (Mann-Whitney). Мерките за централната тенденция в двете групи са представени в *Таблица 6*, а графично изображение на разпределенията на данните е представено на *Фиг. 9*.

Фигура 9. Разпределение на сборовете точки в субскалата сензорна интеграция, между пациентите с шизофрения и здравите контроли.



В Таблица 8 е представено разпределение на здравите контроли и пациентите с шизофрения по това как са оценени в субскалата Сензорна интеграция.

Таблица 8. Разпределение на здравите контроли и пациентите с шизофрения по това как са оценени в субскалата Сензорна интеграция

| | Брой изследвани оценени с | Пациенти с шизофрения | Здрави контроли |
|--------|---------------------------|-----------------------|-----------------|
| NES 6 | 0 точки | 32 | 51 |
| | 1 точка | 11 | 9 |
| | 2 точки | 17 | 0 |
| NES 7 | 0 точки | 45 | 50 |
| | 1 точка | 13 | 10 |
| | 2 точки | 12 | 0 |
| NES 8 | 0 точки | 16 | 33 |
| | 1 точка | 26 | 25 |
| | 2 точки | 18 | 2 |
| NES 17 | 0 точки | 41 | 56 |

| | | | |
|--------|---------|----|----|
| | 1 точка | 12 | 4 |
| | 2 точки | 7 | 0 |
| NES 18 | 0 точки | 37 | 56 |
| | 1 точка | 17 | 4 |
| | 2 точки | 6 | 0 |

2.2.1 Аудио-визуална интеграция

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 6 оценяващ аудио-визуалната интеграция, $p < 0.001$ (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на Таблица 8.

2.2.2 Стереогнозия

Пациентите с шизофрения нямаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 7 оценяващ стереогнозията, $p = 0.122$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на Таблица 8.

2.2.3 Графестезия

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 8 оценяващ графестезията, $p < 0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на Таблица 8.

2.2.4 Екстинкция

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 17 оценяващ екстинкцията, $p < 0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на Таблица 8.

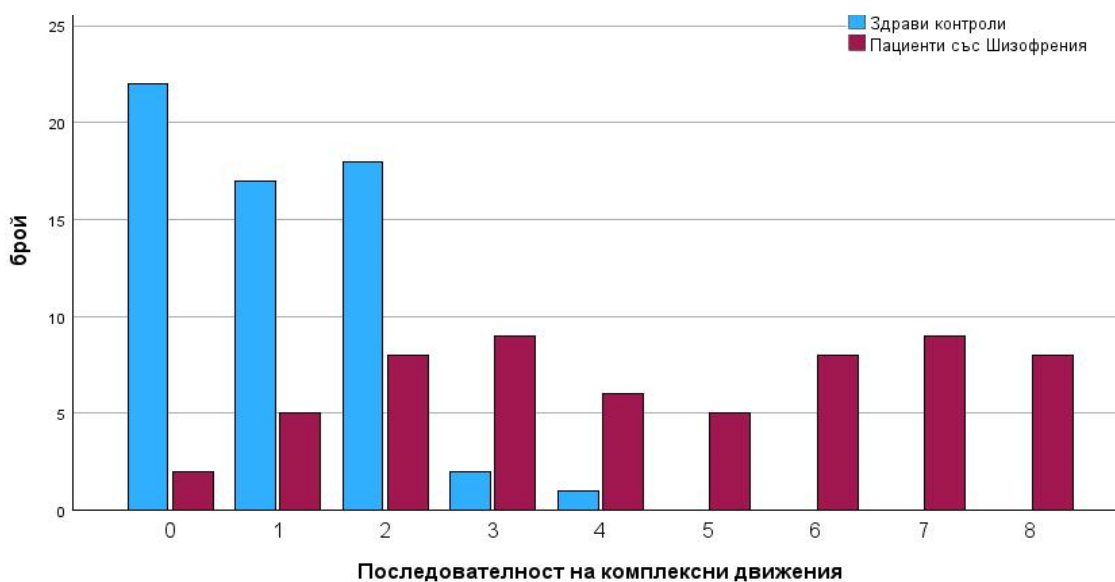
2.2.5 Дясно-лява дезориентация

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 18 оценяващ дясно-лява дезориентация, $p < 0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на Таблица 8.

2.3 Последователност на комплексни движения

Последователността на комплексните движения беше изчислена като сбор от точките на следните айтъми, принадлежащи на скалата NES: NES 9 (проба юмрук-пръстен), NES 10 (проба юмрук-ръб-длан), NES11 (проба на Озерецки), и NES 13_2 (проба с ритмични почуквания - част Б). Минималният брой точки е 0, а максималният е 8. По тази субскала пациентите имаха статистически значимо по-висок брой точки- 4.5 точки, 0 - 8 точки (Медиана, Минимална стойност-Максимална стойност) в сравнение със здравите контроли- 1 точка, 0 - 4 точки , $p=0,001$. (Mann-Whitney). Мерките за централната тенденция в двете групи са представени в Таблица 6, а графично изображение на разпределенията на данните е представено на Фиг. 10.

Фигура 10. Разпределение на сборовете точки в субскалата последователност на комплексни движения между пациентите с шизофрения и здравите контроли.



В Таблица 9 е представено разпределение на здравите контроли и пациентите с шизофрения по това как са оценени в субскалата „Последователност на комплексни движения“.

Таблица 9. Разпределение на здравите контроли и пациентите с шизофрения по това как са оценени в субскалата Последователност на комплексни движения

| | Брой изследвани оценени с | Пациенти с шизофрения | Здрави контроли |
|-----------------|------------------------------|--------------------------|-----------------|
| <i>NES 9</i> | 0 точки | 13 | 41 |
| | 1 точка | 24 | 17 |
| | 2 точки | 23 | 2 |
| <i>NES 10</i> | 0 точки | 5 | 37 |
| | 1 точка | 24 | 22 |
| | 2 точки | 31 | 1 |
| <i>NES 11</i> | 0 точки | 22 | 49 |
| | 1 точка | 19 | 11 |
| | 2 точки | 19 | 0 |
| <i>NES 13_2</i> | 0 точки | 20 | 53 |
| | 1 точка | 21 | 7 |
| | 2 точки | 19 | 0 |

2.3.1 Проба юмрук-пръстен

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 9 оценяващ пробата юмрук-пръстен, $p < 0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 9*.

2.3.2 Проба юмрук-ръб-длан

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 10 оценяващ пробата юмрук-ръб-длан, $p < 0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 9*.

2.3.3 Проба на Озерецки

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 11 оценяващ пробата на Озерецки, $p=0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 9*.

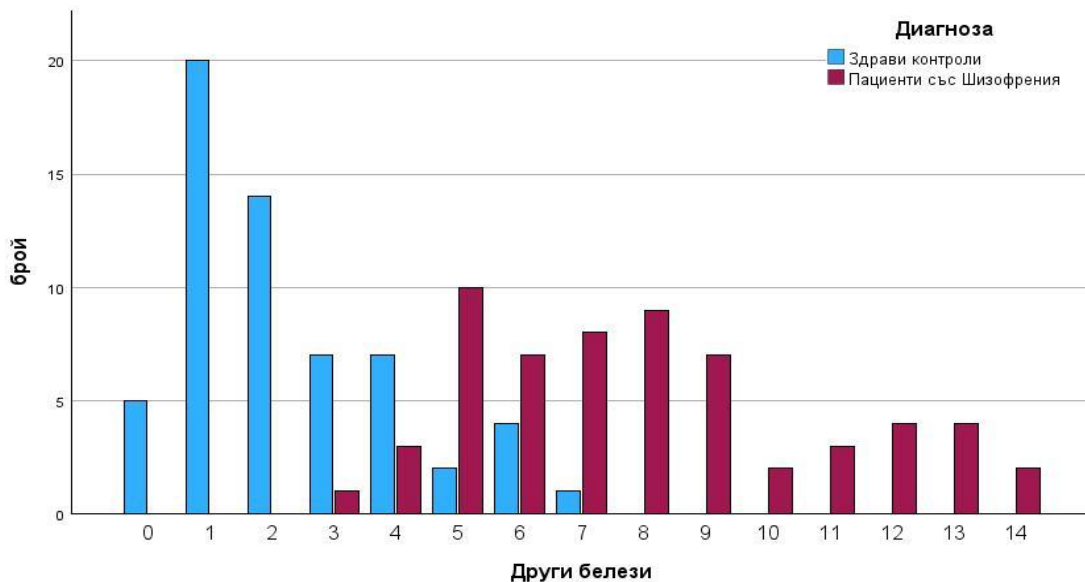
2.3.4 Проба с ритмични почуквания - Част Б

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 13_2 оценяващ пробата с ритмични почуквания - част Б, $p=0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 9*.

2.4 Други белези

Субскалата Други белези беше изчислена като сбор от точките на следните айтъми, принадлежащи на скалата NES: NES 2 (проба на Ромберг), NES 3 (случайно провокирани движения), NES 4 (тремор), NES 12 (памет), NES 13_1 (проба с ритмични почуквания - част А), NES 16 (огледални движения), NES 19 (синкинезии), NES 20 (конвергенция), NES 21 (Неустойчивост на погледа), NES 23 (глабеларен рефлекс), NES 24 (Хоботков рефлекс), NES 25 (Хватателен рефлекс) и NES 26 (смукателен рефлекс). Минималният брой точки е 0, а максималният е 26. По тази субскала пациентите имаха статистически значимо по-висок брой точки- 8 точки, 3- 14 точки (Медиана, Минимална стойност-Максимална стойност) в сравнение със здравите контроли- 2 точки, 0 - 7 точки , $p=0,001$. (Mann-Whitney). Мерките за централната тенденция в двете групи са представени в *Таблица 6*, а графично изображение на разпределенията на данните са представени на Фиг. 11.

Фигура 11. Разпределение на сборовете точки в субскалата други белези, между пациентите с шизофрения и здравите контроли.



В Таблица 10 е представено разпределение на здравите контроли и пациентите с шизофрения по това как са оценени в субскалата Други белези.

Таблица 10. Разпределение на здравите контроли и пациентите с шизофрения по това как са оценени в субскалата Други белези

| | Брой изследвани оценени с | Пациенти с шизофрения | Здрави контроли |
|---------------|---------------------------|-----------------------|-----------------|
| <i>NES 2</i> | 0 точки | 56 | 52 |
| | 1 точка | 4 | 7 |
| | 2 точки | 0 | 1 |
| <i>NES 3</i> | 0 точки | 29 | 40 |
| | 1 точка | 31 | 19 |
| | 2 точки | 0 | 1 |
| <i>NES 4</i> | 0 точки | 20 | 47 |
| | 1 точка | 38 | 12 |
| | 2 точки | 2 | 1 |
| <i>NES 12</i> | 0 точки | 7 | 41 |

| | | | |
|-----------------|---------|----|----|
| | 1 точка | 25 | 16 |
| | 2 точки | 28 | 3 |
| <i>NES 13_1</i> | 0 точки | 18 | 57 |
| | 1 точка | 26 | 3 |
| | 2 точки | 16 | 0 |
| <i>NES 16</i> | 0 точки | 26 | 32 |
| | 1 точка | 34 | 28 |
| | 2 точки | 0 | 0 |
| <i>NES 19</i> | 0 точки | 33 | 54 |
| | 1 точка | 15 | 6 |
| | 2 точки | 12 | 0 |
| <i>NES 20</i> | 0 точки | 15 | 52 |
| | 1 точка | 27 | 7 |
| | 2 точки | 18 | 1 |
| <i>NES 21</i> | 0 точки | 36 | 54 |
| | 1 точка | 18 | 6 |
| | 2 точки | 6 | 0 |
| <i>NES 23</i> | 0 точки | 38 | 59 |
| | 1 точка | 16 | 1 |
| | 2 точки | 6 | 0 |
| <i>NES 24</i> | 0 точки | 45 | 55 |
| | | 0 | 0 |
| | 2 точки | 15 | 5 |
| <i>NES 25</i> | 0 точки | 47 | 59 |

| | | | |
|--------|---------|----|----|
| | 1 точка | 11 | 1 |
| | 2 точки | 12 | 0 |
| NES 26 | 0 точки | 48 | 56 |
| | | 0 | 0 |
| | 2 точки | 12 | 4 |

2.4.1 Проба на Ромберг

Пациентите с шизофрения нямаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 2 оценяващ пробата на Ромберг, $p=0.142$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 10*.

2.4.2 Случайно провокирани движения

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 3 оценяващ случайно провокираните движения, $p=0.032$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 10*.

2.4.3 Трemor

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 4 оценяващ тремора, $p=0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 10*.

2.4.4 Памет

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 12 оценяващ паметта, $p=0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 10*.

2.4.5 Проба с ритмични почуквания - част А

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 13_1 оценяващ пробата с ритмични почуквания - част А, $p=0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 10*.

2.4.6 Огледални движения

Пациентите с шизофрения нямаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 16 оценяващ огледалните движения, $p=0.181$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 10*.

2.4.7 Синкинезии

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 19 оценяващ синкинезиите, $p=0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 10*.

2.4.8 Конвергенция

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 20 оценяващ конвергенцията, $p=0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 10*.

2.4.9 Неустойчивост на погледа

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 21 оценяващ неустойчивостта на погледа, $p=0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 10*.

2.4.10 Глабеларен рефлекс

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 23 оценяващ глабеларният рефлекс, $p=0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 10*.

2.4.11 Хоботков рефлекс

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 24 оценяващ хоботковия рефлекс, $p=0.013$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 10*.

2.4.12 Хватателен рефлекс

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 25 оценяващ хватателният рефлекс, $p=0.001$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 10*.

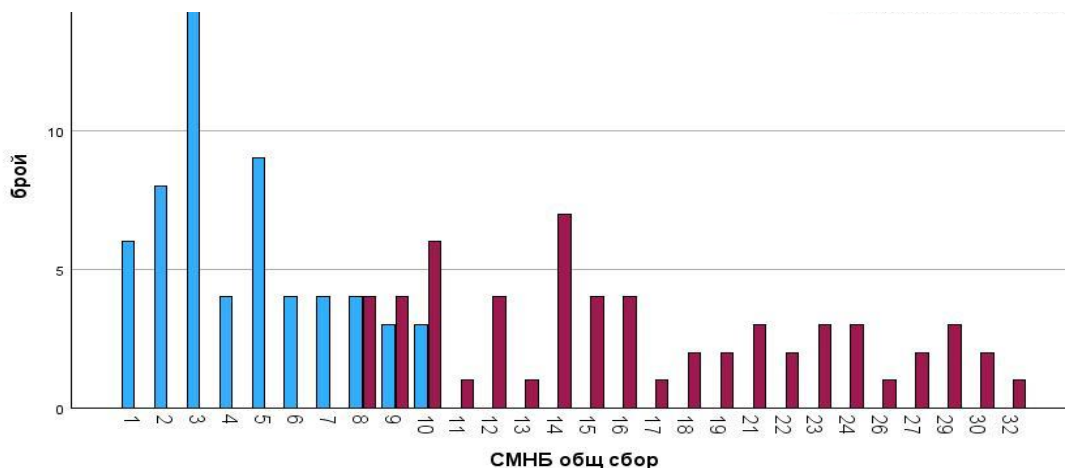
2.4.13 Срукателен рефлекс

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 26 оценяващ срукателният рефлекс, $p=0.029$. (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на Таблица 10.

2.5 Общ сбор (total score)

Общият сбор беше изчислен като сбор от всички айтъми на скалта NES, без айтъмите NES 5_1, NES 5_2 и NES 5_3. Минималният брой точки е 0, а максималният е 52. По тази скала пациентите имаха статистически значимо по-висок брой точки- 15 точки, 8- 32 точки (медиана, минимална стойност-максимална стойност) в сравнение със здравите контроли- 4 точки, 1- 10 точки , $p=0,001$. (Mann-Whitney). Мерките за централната тенденция в двете групи са представени в Таблица 6, а графично изображение на разпределенията на данните е представено на Фиг. 12.

Фигура 12. Разпределение на сборовете точки в общия сбор между пациентите с шизофрения и здравите контроли.



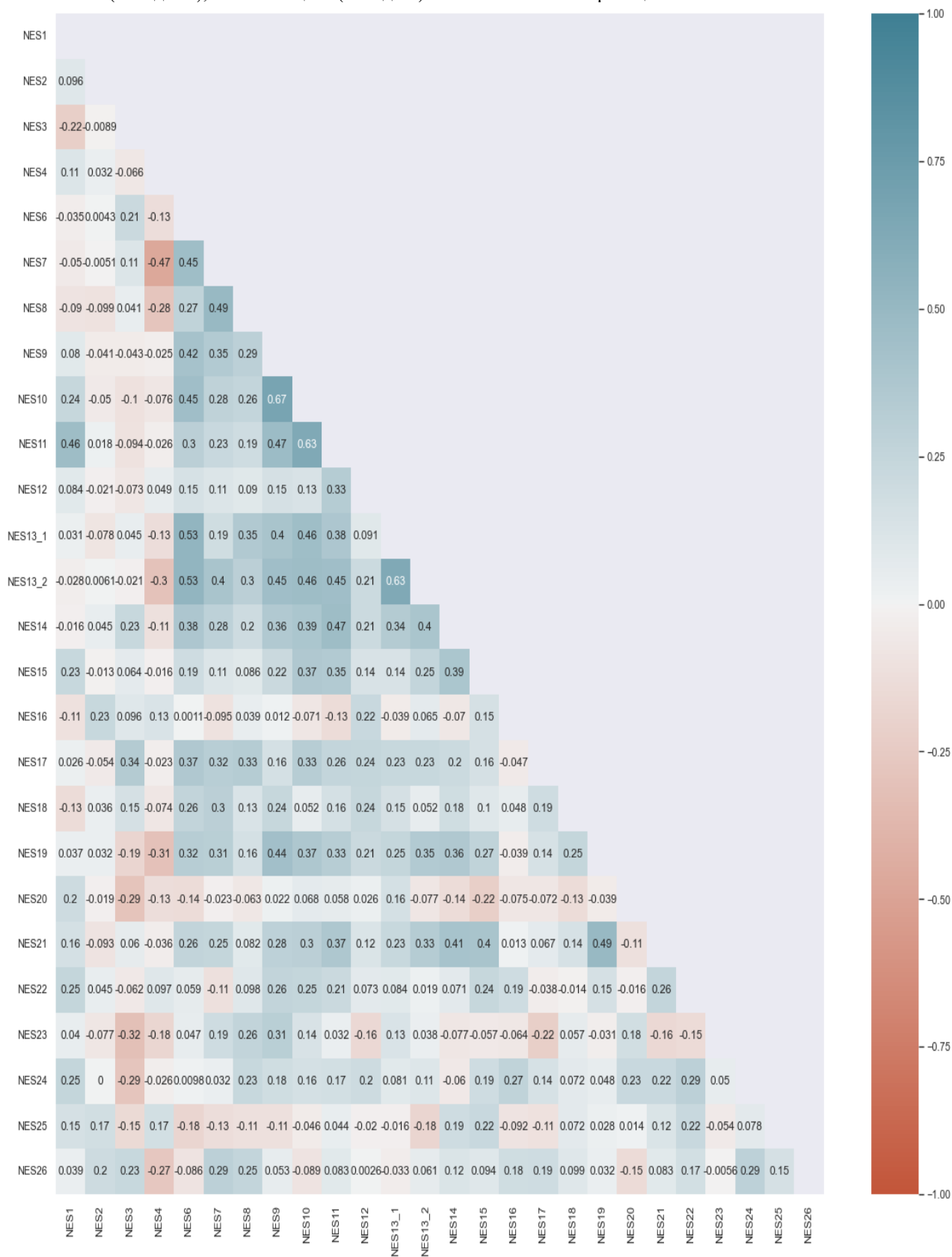
3. Корелации между NES айтъмите и субскалите в групата с пациентите с шизофрения

3.1 Корелации между отделните NES айтъми

От съществено значение е изследването на вътрегруповата корелация между отделните айтъми изследващи микроневрологичните симптоми.

Корелационната матрица на променливите, измерващи микроневрологичните симптоми (NES1:NES26) е представена на фигура 13. под формата на топлинна карта.

Фигура 13. Топлинна карта (heatmap) представяща корелационната матрица между айтъмите от NES1 до NES26. Посредством цетова схема са представени коефициентите според тяхната големина. Корелационните коефициенти са представени цетово, като със засилващ с се интензитет на червеното са отрицателните зависимости (от 0 до -1), а със син цвят (от 0 до 1) - положителните корелационни зависимости.



По-долу са изложени резултатите на тези статистически значими корелации със средна (над 0,45; под -0,45), голяма и много голяма сила на зависимост.

- NES 9: NES 10

Голяма позитивна корелация ($\rho=0.67$, $p=0.001$) между пробата юмрук-пръстен (NES 9) и пробата юмрук-ръб-длан (NES 10).

- NES 10: NES 11

Голяма позитивна корелация ($\rho= 0.63$, $p=0.001$) между пробата юмрук-ръб-длан (NES 10) и пробата на Озерецки (NES 11).

- NES 13_1: NES 13_2

Голяма позитивна корелация ($\rho= 0.63$, $p=0.001$) между пробата с ритмични почуквания - част А (NES 13_1) и пробата с ритмични почуквания - част Б (NES 13_2).

- NES 6: NES 13_1

Голяма позитивна корелация ($\rho= 0.53$, $p=0.001$) между пробата аудио-визуална интеграция (NES 6) и пробата с ритмични почуквания - част А (NES 13_1).

- NES 6: NES 13_2

Голяма позитивна корелация ($\rho= 0.53$, $p=0.001$) между пробата аудио-визуална интеграция (NES 6) и пробата с ритмични почуквания - част Б (NES 13_2).

- NES 4: NES 7

Средна негативна корелация ($\rho= -0.47$, $p=0.001$) между тремора (NES 4) и стереогнозията (NES 7).

- NES 6: NES 7

Средна позитивна корелация ($\rho= 0.45$, $p=0.001$) между аудио-визуалната интеграция (NES 6) и стереогнозията (NES 7).

- NES 7: NES 8

Средна позитивна корелация ($\rho= 0.49$, $p=0.001$) между стереогнозията (NES 7) и графестезията (NES 8).

- NES 6: NES 10

Средна позитивна корелация ($\rho = 0.45$, $p = 0.001$) между аудио-визуалната интеграция (NES 6) и пробата юмрук-ръб-длан (NES 10).

- NES 1: NES 11

Средна позитивна корелация ($\rho = 0.46$, $p = 0.001$) между тандемната походка (NES 1) и пробата на Озерецки (NES 11).

- NES 9: NES 11

Средна позитивна корелация ($\rho = 0.47$, $p = 0.001$) между пробата юмрук-пръстен (NES 9) и пробата на Озерецки (NES 11).

- NES 10: NES 13_1

Средна позитивна корелация ($\rho = 0.46$, $p = 0.001$) между пробата юмрук-ръб-длан (NES 10) и пробата с ритмични почуквания - част А (NES 13_1).

- NES 9: NES 13_2

Средна позитивна корелация ($\rho = 0.45$, $p = 0.001$) между пробата юмрук-пръстен (NES 9) и пробата с ритмични почуквания - част Б (NES 13_2).

- NES 10: NES 13_2

Средна позитивна корелация ($\rho = 0.46$, $p = 0.001$) между пробата юмрук-ръб-длан (NES 10) и пробата с ритмични почуквания - част Б (NES 13_2).

- NES 11: NES 13_2

Средна позитивна корелация ($\rho = 0.45$, $p = 0.001$) между пробата на Озерецки (NES 11) и пробата с ритмични почуквания - част Б (NES 13_2).

- NES 11: NES 14

Средна позитивна корелация ($\rho = 0.47$, $p = 0.001$) между пробата на Озерецки (NES 11) и бързите редуващи се движения (NES 14)

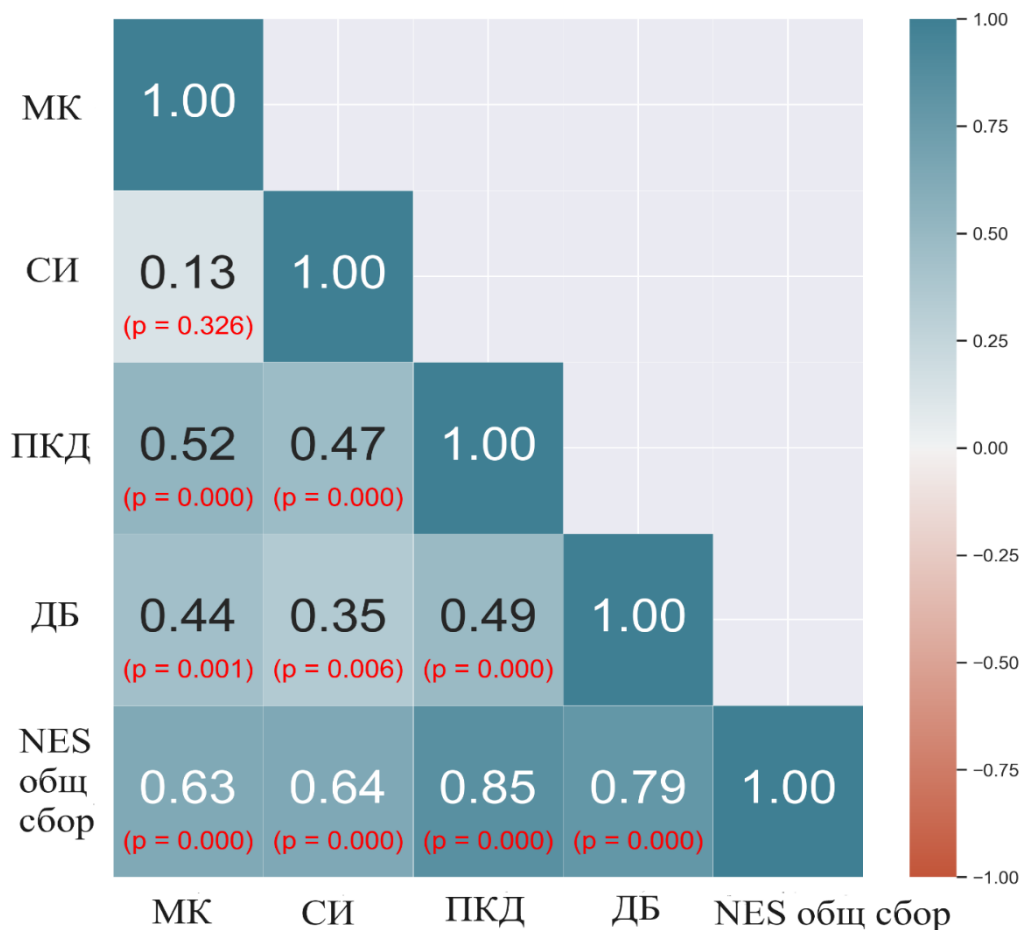
- NES 19: NES 21

Средна позитивна корелация ($\rho = 0.49$, $p = 0.001$) между синкинезиите (NES 19) и неустойчивостта на погледа (NES 21)

3.2 Корелации между субскалите и общия сбор в групата на пациентите

По-важна за разбирането на структурата на данните е изследването на корелационните зависимости между субскалите. Поради липса на нормално разпределение при отделните айтъми (Shapiro-Wilks, $p > 0.05$), използвахме ранговия метод на Спийрман за целите на корелационния анализ. Корелационната матрица на субскалите, измерващи отделните микроневрологични симптоми (NES1:NES26) са представени на фигура 14.

Фигура 14. Топлинна карта (хитмап) представяща корелационните коефициенти на субскалите NES. Посредством цетова схема са представени коефициентите според тяхната големина. Със засилващ се интензитет на червеното са отрицателните зависимости (от 0 до -1)



- *Асоциация* между Последователността на комплексни движения и Общия сбор: *много голяма позитивна корелация* ($\rho = 0.85, p < 0.01$).
- *Асоциация* между Другите белези и Общия сбор: *много голяма позитивна корелация* ($\rho = 0.79, p < 0.01$).
- *Асоциация* между Сензорната интеграция и Общия сбор: *голяма позитивна корелация* ($\rho = 0.64, p < 0.01$).
- *Асоциация* между Моторната координация и Общия сбор: *голяма позитивна корелация* ($\rho = 0.63, p < 0.01$).
- *Асоциация* между Моторната координация и Последователността на комплексни движения: *Голяма позитивна корелация* ($\rho = 0.52, p < 0.01$).
- *Асоциация* между Другите белези и Последователността на комплексни движения: *Средна позитивна корелация* ($\rho = 0.49, p < 0.01$).
- *Асоциация* между Сензорната интеграция и Последователността на комплексни движения: *Средна позитивна корелация* ($\rho = 0.47, p < 0.01$).
- *Асоциация* между Моторната координация и Другите белези: *средна позитивна корелация* ($\rho = 0.44, p < 0.01$).
- *Асоциация* между Сензорната интеграция и Другите белези: *средна позитивна корелация* ($\rho = 0.35, p < 0.01$).
- *Асоциация* между Сензорната интеграция и Моторната координация: *слаба позитивна корелация* ($\rho = 0.13, p = 0.326$).

4. Променливи свързани с боледуването при пациентите с шизофрения, централна тенденция и връзките им с микроневрологичните симптоми в групата на пациентите.

С оглед по-дълбокото разбиране на патологията, събрахме допълнителни данни свързани с боледуването при шизофрения. В извадката от 60 пациенти се установи: Възраст на проява на първите симптоми: 23 г. (8) ((средна стойност/стандартно отклонение)), Продължителност на нелекувана болест: 31.6 месеца (38.5), Продължителност на

нелекувана психоза: 4.5 месеца (4.8), възраст на поставяне на диагнозата Шизофрения: 26 години (8), общ брой хоспитализации: 7.7 (6.3). Данните са представени в Таблица 11.

Таблица 11. Мерки за централната тенденция на променливи свързани с боледуването при пациентите с шизофрения

| Променливи свързани с боледуването | Пациенти с шизофрения (средна стойност/стандартно отклонение) |
|--|--|
| Възраст на проява на първите симптоми /години/ | 23 (8) |
| Продължителност на нелекувана болест /месеци/ | 31.6 (38.5) |
| Продължителност на нелекувана психоза /месеци/ | 4.5 (4.8) |
| Възраст на поставяне на диагнозата Шизофрения /години/ | 26 (8) |
| Общ брой хоспитализации /брой/ | 7.7 (6.3) |

С цел анализ на връзките между променливите свързани с боледуването при шизофрения (*възраст на проява на първите симптоми, продължителност на нелекувана болест, продължителност на нелекувана психоза, възраст на поставяне на диагнозата и общ брой хоспитализации*) и микроневрологичните симптоми (NES), поради липса на нормално разпределение при отделните айтъми (*Shapero-Wilks, $p > 0.05$*), използвахме ранговия метод на Спийрман. Данните са представени в Таблица 12.

Таблица 12. Вътрегрупови корелации между NES общия сбор и променливи свързани с боледуването при пациенти с шизофрения

| Променливи свързани с боледуването | | NES общ сбор |
|--|---------|--------------|
| Възраст, при която се появяват първите симптоми (години) | ρ | -0.06 |
| | P value | 0.64 |
| Продължителност на нелекувана болест (месеци) | ρ | 0,30* |
| | P value | 0.02 |
| Продължителност на нелекувана психоза (месеци) | ρ | 0.18 |
| | P value | 0.17 |
| Възраст на поставяне на диагнозата Шизофрения (години) | ρ | 0.05 |
| | P value | 0.74 |
| Общ брой хоспитализации | ρ | 0.20 |
| | P value | 0.12 |
| Възраст на пациентите | ρ | 0.25 |
| | P value | 0.06 |

Ще представим връзките между NES общ сбор и отделните променливи свързани с боледуването.

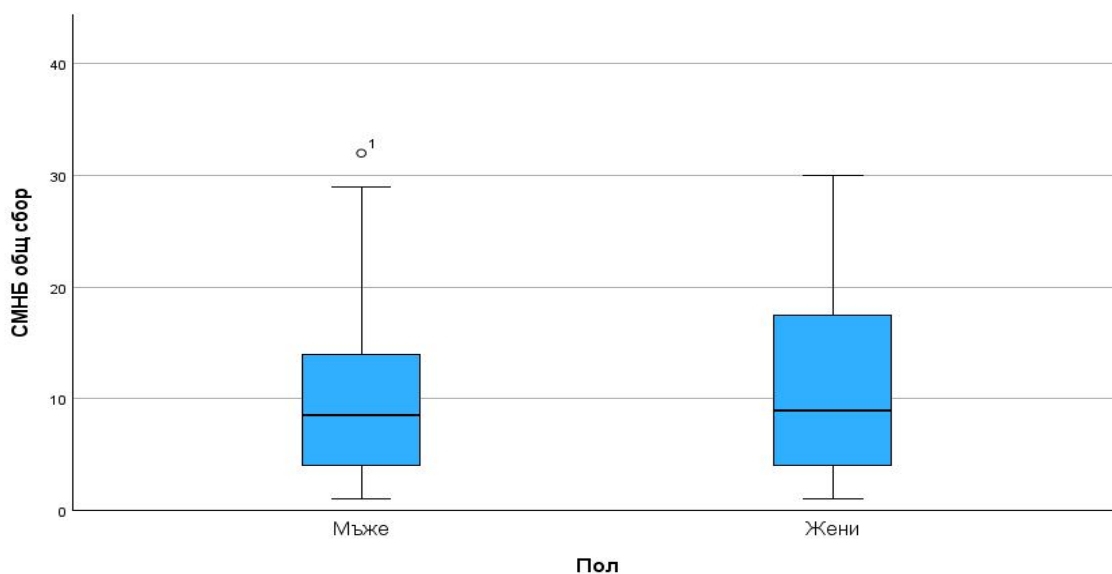
- Общият NES сбор и възрастта, при която се появяват първите симптоми показва негативна, статистически незначима корелация ($\rho=-0.06$, $p>0.05$).
- Общият NES сбор и продължителността на нелекувана болест показва позитивна, статистически значима средна по сила корелация ($\rho=0.30$, $p=0.02$).
- Общият NES сбор и продължителността на нелекувана психоза показва позитивна, статистически незначима корелация ($\rho=0.18$, $p=0.17$).
- Общият NES сбор и възрастта на поставяне на диагнозата шизофрения показва позитивна, статистически незначима корелация ($\rho=0.05$, $p=0.74$).

- Общият NES сбор и общия брой хоспитализации показва позитивна, статистически незначима корелация ($\rho=0.20$, $p=0.12$)
- Общият NES сбор и възрастта на пациентите показва позитивна, статистически незначима корелация ($\rho=0.25$, $p=0.06$)

5. Корелация между пола и NES в групата на пациентите с шизофрения

Поради неправилното разпределение на стойностите на възрастта и на микроневрологичните симптоми, хипотезата беше проверена с непараметричния тест на Mann-Whitney. Не бе установена значима разлика между проявата на МНС при мъжкия или женския пол ($p = 0.112$).

Фигура 15. Разлика в общия сбор на МНС в групата на пациентите с шизофрения между мъжете и жените, представена със стойности на медианата.



6. Корелации между NES и измерими психопатологични симптоми (BPRS-E).

Чрез скалата BPRS-E бяха изследвани и систематизирани психопатологичните симптоми в групата на пациентите. Мерките на централната тенденция на трите субскали от интерес и общия BPRS-E сбор бяха съответно: Позитивни симптоми 14.2 (3.9), Негативни симптоми 8.4 (2.8), Афективни симптоми 8.2 (3.5) и BPRS-E общ сбор 54.6 (9.4). Данните са представени в Таблица 13.

Таблица 13. Мерки за централна тенденция на субскалите оценяващи негативните симптоми, позитивните симптоми, афективните симптоми и общия BPRS-E сбор в групата на пациентите с шизофрения

| BPRS-E | Пациенти с шизофрения (средна стойност/стандартно отклонение) |
|---------------------------|--|
| Позитивни симптоми | 14.2 (3.9) |
| Негативни симптоми | 8.4 (2.8) |
| Афективни симптоми | 8.2 (3.5) |
| BPRS-E общ сбор | 54.6 (9.4) |

От съществено значение е изследването на връзките между класическите психопатологични симптоми при шизофрения, изследвани чрез BPRS-E и микроневрологичните (NES). Поради липса на нормално разпределение при отделните айтъми (Shapiro-Wilks, $p > 0.05$), използвахме ранговия метод на Спийърман за целите на корелационния анализ. Данните са представени в *Таблица 14*.

Таблица 14. Корелационна матрица между субскалите оценяващи негативните симптоми, позитивните симптоми, афективните симптоми и общия BPRS-E сбор и отделните NES субскали.

| | | | Позитивни симптоми | Негативни симптоми | Афективни симптоми | BPRS-E общ сбор |
|----------|---|---------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| ρ | Моторна координация | ρ | 0.07 | 0.08 | -0.03 | 0,30* |
| | | P value | 0.62 | 0.53 | 0.83 | 0.02 |
| | Сензорна интеграция | ρ | -0.17 | 0,35** | -0.11 | 0.20 |
| | | P value | 0.20 | 0.01 | 0.43 | 0.12 |
| | Последователност на комплексни движения | ρ | -0.11 | 0,37** | -0.08 | 0,35** |
| | | P value | 0.41 | 0.01 | 0.56 | 0.01 |
| | Други белези | ρ | -0.02 | 0,28* | -0.01 | 0,31* |
| | | P value | 0.86 | 0.03 | 0.96 | 0.02 |
| | NES Общ сбор | ρ | -0.09 | 0,40** | -0.05 | 0,41** |
| | | P value | 0.50 | 0.01 | 0.70 | 0.01 |

Ще представим както значими корелации, така и незначими, тъй като липсата на връзка също носи ценна информация.

6.1 Корелация между **негативните симптоми** и отделни NES субскали и NES общ сбор.

Негативните симптоми имат следните значими корелации: средна позитивна корелация със сензорната интеграция ($\rho = 0.35$, $p = 0.01$), средна позитивна корелация с последователността на комплексни движения ($\rho = 0.37$, $p = 0.01$), слаба позитивна

корелация с другите белези ($\rho = 0.28$, $p = 0.03$) и средна позитивна корелация с NES общия сбор ($\rho = 0.40$, $p = 0.02$).

6.2 Корелация между **позитивните симптоми** и отделни NES субскали и NES общ сбор.

Позитивните симптоми нямат значима корелация с нито една от субскалите на NES, както и с NES общия сбор.

6.3 Корелация между **афективните симптоми** и отделни NES субскали и NES общ сбор.

Афективните симптоми нямат значима корелация с нито една от субскалите на NES, както и с NES общия сбор.

6.4 Корелация между **BPRS-E** общ сбор и отделни NES субскали и NES общ сбор.

BPRS-E общия сбор има средна значима позитивна корелация с последователността на комплексни движения ($\rho = 0.35$, $p = 0.01$), средна значима позитивна корелация с другите белези ($\rho = 0.31$, $p = 0.02$) и средна значима позитивна корелация с NES общия сбор ($\rho = 0.41$, $p = 0.01$)

7. Дефицити в лицевото разпознаване на емоции (AKDEF), общо представяне и асоциацията им с NES

7.1 Сравнение в дефицитите в лицевото разпознаване между пациентите и здравите контроли

Установи се статистически значима разлика по всички AKDEF субскали (Неутралност, Тъга, Отвращение, Страх, Гняв и Изненада, ($p < 0.05$) и общ AKDEF с по-добро представяне в групата на здравите контроли, освен в субскалата за разпознаване на Радост, $p = 0.14$ (Man Whitney). Резултатите са представени в таб 15.

Таблица 15. Мерки за централна тенденция на субскалите, оценяващи дефицитите в лицевото разпознаване на емоции и общия АКDEF сбор в групата на пациентите с шизофрения и здравите контроли

| АКDEF субскали | Пациенти с шизофрения (средна стойност/стандартно отклонение) | Здрави контроли (средна стойност/стандартно отклонение) | P value | Mann-Whitney U |
|-----------------------|--|---|----------------|-----------------------|
| Неутралност | 4.28 (1.77) | 5.83 (0.49) | <0.01 | 728.50 |
| Тъга | 3.9 (1.63) | 5.52 (0.97) | <0.01 | 664.00 |
| Отвращение | 3.5 (1.97) | 5.02 (1.10) | <0.01 | 959.00 |
| Страх | 2.1 (1.63) | 4.6 (1.12) | <0.01 | 433.00 |
| Радост | 5.85 (0.44) | 6 (0.00) | 0.14 | 1590.00 |
| Гняв | 3.53 (1.71) | 4.83 (1.34) | <0.01 | 976.50 |
| Изненада | 4.93 (1.58) | 5.83 (0.49) | <0.01 | 1125.50 |
| Общ сбор | 28.1 (6.56) | 37.63 (2.63) | <0.01 | 264.50 |

7.2 Асоциации между пола и възрастта на пациентите с дефицитите в лицевото разпознаване на емоции в групата на пациентите

Корелацията, изследваща асоциацията между възрастта на пациентите и дефицитите в лицевото разпознаване, бе статистически незначима ($p=0.48$, Man Whitney $U= 446.50$). Сходен статистически незначим резултат бе установен между възрастта и дефицитите в лицевото разпознаване ($p=0.17$, $\rho= -0.13$).

7.3 Корелации между променливите, свързани с боледуването и дефицитите в лицевото разпознаване на емоции (AKDEF) в групата на пациентите

Поради големият обем на табличните данни и дифузното разпределение на значимите резултати, ще ги представим описателно, а не в табличен вид.

- Разпознаването на неутрален лицеизраз има значима позитивна корелация с Възрастта, при която се появяват първите симптоми ($\rho = 0.30$, $p=0.02$), значима позитивна корелация с Възрастта на поставяне на диагнозата Шизофрения ($\rho = 0.29$, $p=0.03$), значима негативна корелация с Общия брой хоспитализации ($\rho = -0.26$, $p=0.04$),

- Разпознаването на радостен лицеизраз има значима негативна корелация с Периода на нелекувана психоза ($\rho = -0.30$, $p=0.02$),

7.4 Корелации между NES и дефицитите в лицевото разпознаване на емоциите (AKDEF) в групата на пациентите с шизофрения.

Данните от корелациите между NES и AKDEF се представени в матричен вид в *Таблица 16*.

Таблица 16. Корелационна матрица между субскалите оценяващи дефицитите в лицевото разпознаване на емоции и общия AKDEF сбор и NES.

| | | Неутралност | Тъга | Отвращение | Страх | Радост | Гняв | Изненада | AKDEF общ сбор | |
|----------|-------------|-------------|--------|------------|--------|--------|--------|----------|----------------------|--------|
| ρ | МК | ρ | -,35** | -,37** | 0.01 | -0.04 | -,31* | -0.25 | -,32* | -,36** |
| | | P value | 0.01 | 0.01 | 0.95 | 0.75 | 0.02 | 0.06 | 0.01 | 0.004 |
| | СИ | ρ | -,45** | -0.24 | -,54** | -0.19 | -,27* | -,41** | -,39** | -,63** |
| | | P value | <0.01 | 0.07 | <0.01 | 0.14 | 0.03 | <0.01 | <0.01 | 0.000 |
| | ПКД | ρ | -,54** | -,41** | -,29* | -0.17 | -,37** | -,35** | -,46** | -,61** |
| | | P value | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.19 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.000 |
| | ДБ | ρ | -,42** | -,31* | -0.08 | -0.23 | -,37** | -,32* | -0.18 | -,42** |
| | | P value | <0.01 | 0.02 | 0.53 | 0.08 | <0.01 | <0.01 | 0.16 | 0.001 |
| | NES | ρ | -,59** | -,42** | -,27* | -0.23 | -,44** | -,47** | -,43** | -,67** |
| | Общ сбор | P value | <0.01 | <0.01 | 0.04 | 0.07 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.000 |

- Корелации между моторната координация и AKDED субскали и общ сбор.

Моторната координация има средна негативна корелация с разпознаването на тъжен лицеизраз ($\rho = -0.37$, $p < 0.01$) и средна негативна корелация с AKDEF общия сбор ($\rho = -0.36$, $p < 0.01$).

- Корелации между сензорната интеграция и AKDED субскали и общ сбор.

Сензорната интеграция има средна негативна корелация с разпознаването на неутрален лицеизраз ($\rho = -0.45$, $p < 0.01$), голяма негативна корелация с

разпознаването на погнусен лицеизраз ($\rho = -0.54$, $p < 0.01$), средна негативна корелация с разпознаването на гневен лицеизраз ($\rho = -0.41$, $p < 0.01$), средна негативна корелация с разпознаването на изненадан лицеизраз ($\rho = -0.39$, $p < 0.01$) и голяма негативна корелация с АКDEF общия сбор ($\rho = -0.63$, $p < 0.01$).

- Корелации между последователността на комплексни движения и АКDED субскали и общ сбор.

Последователността на комплексни движения има голяма негативна корелация с разпознаването на неутрален лицеизраз ($\rho = -0.54$, $p < 0.01$), средна негативна корелация с разпознаването на тъжен лицеизраз ($\rho = -0.41$, $p < 0.01$), средна негативна корелация с разпознаването на гневен лицеизраз ($\rho = -0.35$, $p < 0.01$), средна негативна корелация с разпознаването на изненадан лицеизраз ($\rho = -0.46$, $p < 0.01$) и голяма негативна корелация с АКDEF общия сбор ($\rho = -0.61$, $p < 0.01$).

- Корелации между другите белези и АКDED субскали и общ сбор.

Другите белези имат средна негативна корелация с разпознаването на неутрален лицеизраз ($\rho = -0.42$, $p < 0.01$), средна негативна корелация с разпознаването на радостен лицеизраз ($\rho = -0.37$, $p < 0.01$), средна негативна корелация с разпознаването на гневен лицеизраз ($\rho = -0.32$, $p < 0.01$) и средна негативна корелация с АКDEF общия сбор ($\rho = -0.42$, $p < 0.01$).

- Корелации между общия сбор на NES и АКDED субскали и общ сбор.

Общият сбор на NES има голяма негативна корелация с разпознаването на неутрален лицеизраз ($\rho = -0.59$, $p < 0.01$), средна негативна корелация с разпознаването на тъжен лицеизраз ($\rho = -0.42$, $p < 0.01$), средна негативна корелация с разпознаването на радостен лицеизраз ($\rho = -0.44$, $p < 0.01$), средна негативна корелация с разпознаването на гневен лицеизраз ($\rho = -0.47$, $p < 0.01$), средна негативна корелация с разпознаването на изненадан лицеизраз ($\rho = -0.43$, $p < 0.01$) и голяма негативна корелация с АКDEF общия сбор ($\rho = -0.67$, $p < 0.01$).

8. Предиктори за NES

8.1 BPRS-E и АКDEF, като предиктори за NES

Изпълнена бе множествена линейна стъпкова регресия за установяване предиктивната стойност на общия сбор на BPRS-E и АКDEF над NES общия сбор, при контролирани променливи възраст, пол и години образование. При последвали две стъпки, бяха изключени контролираните променливи. Крайният модел, включващ общите сборове на АКDEF и BPRS-E, демонстрира силно напасване, обясняващо значителна пропорция от дисперсията ($R^2= 0.55$) в NES общия сбор ($F= 34.65$, $p<0.01$). В крайната стъпка, общият сбор в уравнението бе $NES \text{ общ сбор} = 25.84 - 0.66 (\text{АКDEF общ сбор}) + 0.18(\text{BPRS-E общ сбор})$. В крайното уравнение, предикторът АКDEF общ сбор показва негативен стандартизиран коефициент ($t= -6.93$, $p<0.01$, $\beta= -0.64$), докато BPRS-E общ сбор показва позитивен стандартизиран коефициент ($t= 2.69$, $p<0.01$, $\beta= 0.25$). Данните са представени в Таблица 17.

Таблица 17. Предиктори за NES общ сбор: BPRS-E, АКDEF

| Коефициенти | | | | | | |
|--|-----------------|-------|-------------------|------|-------|------|
| Модел | | B | Стандартна грешка | Beta | t | Sig. |
| 1 | (константа) | 37,50 | 2,81 | | 13,34 | <,01 |
| | АКDEF общ сбор | -,73 | ,10 | -,70 | -7,49 | <,01 |
| 2 | (константа) | 25,84 | 5,09 | | 5,08 | <,01 |
| | АКDEF общ сбор | -,66 | ,10 | -,64 | -6,93 | <,01 |
| | BPRS-E общ сбор | ,18 | ,07 | ,25 | 2,69 | <,01 |
| а. Зависима променлива: NES общ сбор при пациенти с шизофрения | | | | | | |

8.2 Разпознаване на неутрален, тъжен и гневен лицеизраз, като предиктори за NES.

Изпълнена бе множествена линейна стъпкова регресия за установяване предиктивната стойност на отделните субскали в AKDEF над NES общия сбор, при контролирани променливи възраст, пол и години образование. При последвали три стъпки бяха изключени контролираните променливи, както и следните субскали: отвращение, страх, радост и изненада, тъй като не допринасяха за модела. В крайната стъпка сборът на уравнението бе NES общ сбор= 32.16 - 1.88(Неутрално) – 1.05(Тъга) – 0.86 (Гняв). В крайното уравнение, предикторите показаха следните коефициенти: неутрално ($t = -4.79$, $p < 0.001$, $\beta = -0.49$), тъга ($t = -2.53$, $p = 0.01$, $\beta = -0.25$), гняв ($t = -2.13$, $p < 0.04$, $\beta = -0.22$). В последната стъпка бяха включени субскалите за неутрално, тъга и гняв, което оформи крайния модел ($F = 19.15$, $p < 0.001$) и демонстрира силно напасване с $R^2 = 0.51$, обясняващо значителна пропорция от дисперсията в NES общия сбор. Данните са представени в Таблица 18.

Таблица 18. Предиктори за NES общ сбор: субскалите за Неутрално, Тъга и Гняв от AKDEF

| Коефициенти | | | | | | |
|--|-------------|-------|-------------------|------|-------|------|
| Модел | | B | Стандартна грешка | Beta | t | Sig. |
| 1 | (константа) | 27,35 | 1,83 | | 14,93 | <,01 |
| | Неутралност | -2,42 | ,40 | -,63 | -6,11 | <,01 |
| 2 | (константа) | 30,70 | 2,10 | | 14,65 | <,01 |
| | Неутралност | -2,11 | ,39 | -,55 | -5,44 | <,01 |
| | Тъга | -1,19 | ,42 | -,29 | -2,83 | ,06 |
| 3 | (константа) | 32,16 | 2,15 | | 14,99 | <,01 |
| | Неутралност | -1,88 | ,39 | -,49 | -4,79 | <,01 |
| | Тъга | -1,05 | ,41 | -,25 | -2,53 | ,01 |
| | Гняв | -,86 | ,40 | -,22 | -2,13 | ,04 |
| а. Зависима променлива: NES общ сбор при пациенти с шизофрения | | | | | | |

8.3 Негативни симптоми, пол и години формално образование, като предиктори за NES общ сбор.

Изпълнена бе множествена линейна стъпкова регресия за установяване предиктивната стойност на отделните субскали в BPRS-E над NES общия сбор, при контролирани променливи пол, години формално образование и възраст. При последвали три стъпки бяха изключени възрастта, афективните и позитивните симптоми, тъй като не допринасяха за модела. В крайната стъпка сборът на уравнението бе $NES \text{ общ сбор} = 14.89 + 1.04(\text{Негативни симптоми}) - 0.73(\text{години формално образование}) + 4.39 (\text{женски пол})$. В крайното уравнение, предикторите показаха следните коефициенти: Негативни симптоми ($t = 3.81, p < 0.001, \beta = 0.43$), години формално образование ($t = -3.19, p = 0.002, \beta = -0.35$), женски пол ($t = 2.85, p = 0.006, \beta = 0.32$). Крайния модел ($F = 9.38, p < 0.001$) демонстрира напасване с $R^2 = 0.34$, обясняващо значителна пропорция от дисперсията в NES общия сбор. Данните са представени в Таблица 19.

Таблица 19. Предиктори за NES общ сбор: Негативни симптоми, пол и години формално образование

| Коефициенти | | | | | | |
|-------------|-----------------------------|-------|-------------------|------|-------|------|
| Модел | | B | Стандартна грешка | Beta | t | Sig. |
| 1 | (константа) | 9,24 | 2,61 | | 3,54 | <,01 |
| | Негативни симптоми | ,924 | ,30 | ,38 | 3,14 | <,01 |
| 2 | (константа) | 17,48 | 3,99 | | 4,38 | <,01 |
| | Негативни симптоми | ,86 | ,28 | ,35 | 3,04 | <,01 |
| | Години формално образование | -,63 | ,24 | -,31 | -2,64 | ,01 |
| 3 | (константа) | 14,89 | 3,87 | | 3,85 | <,01 |
| | Негативни с-ми | 1,04 | ,27 | ,43 | 3,81 | <,01 |
| | Години формално образование | -,73 | ,23 | -,35 | -3,19 | <,01 |

| | | | | | | |
|--|------------|------|------|-----|------|------|
| | Женски пол | 4,39 | 1,54 | ,32 | 2,85 | <,01 |
| а. Зависима променлива: NES общ сбор при пациенти с шизофрения | | | | | | |

9. Корелации между приема на допаминови/серотонинови антагонисти и МНС

По време на изследването бе събрана информация за настоящата терапия с допамин/серотонин антагонисти при пациентите. От извършената корелационна матрица, само терапията с Оланзапин показва статистически значима негативна корелация с NES общия сбор ($\rho = -2.28$, $p=0.04$).

10. Асоциации между Дефицитите в лицевото разпознаване на емоции (AKDEF) и измеримите психопатологични симптоми (BPRS-E) в групата на пациентите

Не установихме статистически значими корелации между **позитивните симптоми** и нито един от дефицитите в лицевото разпознаване на отделните емоции, както и общия AKDEF сбор. Ценно е обаче да се отбележи, че всички коефициенти ρ в матричната таблица, без този за разпознаване на неутрални лица, бяха с позитивен знак, като този между AKDEF общ сбор и позитивните симптоми бе най-близко до значим резултат ($\rho=0.17$, $p=0.20$).

Не установихме статистически значими корелации между **афективните симптоми** и нито един от дефицитите в лицевото разпознаване на отделни емоции, както и общия AKDEF сбор. Корелационния коефициент между афективните симптоми и AKDEF общ сбор бе позитивна ($\rho=0.11$, $p=0.41$).

Установихме статистически значима негативна корелация между **негативните симптоми** и дефицитите в разпознаването на **изненадан** лицеизраз ($\rho= -0.30$, $p=0.02$). Всички корелационни коефициенти между негативните симптоми и разпознаването на отделни емоции бяха с отрицателен знак.

Установихме статистически значима негативна корелация между **BPRS-E общ сбор** и дефицитите в разпознаването на неутрален лицеизраз ($\rho= -0.26$, $p=0.047$), радостен лицеизраз ($\rho= -0.29$, $p=0.03$) и **AKDEF общ сбор** ($\rho= -0.28$, $p=0.03$).

VI. Обсъждане

Настоящото изследване е първото в страната, при което се изследва и сравнява микроневрологична симптоматика, като съвкупност от меки неврологични белези, между пациенти с шизофрения и здрави контроли. За първи път в страната, тези белези биват корелирани с променливи, свързани с боледуването и психопатология. От съществено значение е да се отбележи, че това проучване за първи път в познатата световна научна литература корелира микроневрологичните симптоми с нарушенията в социалната когниция, при пациенти с шизофрения.

1. Методика

В рамките на проучването се целеше да се установи дали пациентите с шизофрения имат по-изразена проява на МНС в сравнение със здрави контроли, както и да се изследва връзката и предиктивната стойност на изследваните социодемографски показатели, променливите свързани с боледуването, измеримата психопатологична симптоматика, терапия и дефицитите в социалната когниция спрямо МНС. *Dementia praecox*, позната към момента като шизофрения, е хронично невропсихиатрично заболяване, криещо много неизвестни. Типичната клинична картина е най-често вследствие на позитивна симптоматика, придружена от шок на близките и роднините, които често бъркат продромалните симптоми с депресия и не обръщат внимание на подмолния преморбид, негативните симптоми и социалните дефицити. В този краен момент заболяването вече е пуснало здрави корени, значително е нарушило биохимичната и физиологична мозъчна хомеостаза, лечението често е неизбежно, а трайните негативни последици са по-скоро правило. Поради това, от една страна във фокуса на изследването са пациенти с шизофрения, а от друга – микроневрологичните симптоми, за които знаем, че са налични в преморбидната и продромалната фаза и са белези на невроразвитийния характер на изследваната патология. Изследвани са също така социодемографски променливи, променливи свързани с боледуването, социалната когниция и психопатологията, като всички те поотделно бяха корелирани с МНС, с оглед да се намерят връзки спомагащи за интеграцията на комплексните резултати. По този начин се установява една функционална свързаност между на пръв поглед далечни, неспецифични и непатономонични поотделно променливи. Извадката на изследването не е представителна за българската популация, но

резултатите дават ценен поглед и различен ъгъл, под който заболяването може да бъде разглеждано. Микроневрологичните симптоми през годините са показали, че са превалентни при шизофрения, „спят преди дебюта“ и имат вероятна предиктивна стойност за хода на заболяването. Включването на други фактори като дефицитите в лицевото разпознаване на емоциите, негативната симптоматика и променливи свързани с боледуването, като периода на нелекуваната болест например, разкрива една комплексна, но в същото време интегрирана картина.

2. Резултати

2.1 Социално-демографски показатели

2.1.1 Възраст

Установихме, че разликата в средната възраст на пациенти и тази на здравите контроли бе статистически незначима. Този резултат бе до голяма степен търсен, с оглед изключване на невродегенеративните процеси при физиологичното стареене като замъгляващ фактор. Доказано е, че нормалното стареене само по себе си води до неврологична симптоматика, вследствие на изменения на структурно, биохимично и молекулярно ниво (158). Изследване с по-голяма извадка, сходно на нашето, не установява асоциации между възрастта и проявата на МНС (159). Разпределението на здравите контроли в изследвания възрастов диапазон е по-равномерно от това на пациентите. Групата на пациентите преобладава във възрастния диапазон 26 – 48 години. Това до голяма намалява ефекта на изследваните променливи в диапазона преди 26 години, когато най-често болестта дебютира. Същото важи и за възрастта след 48 години, когато пациентите навлизат в хронична фаза с трайни дефицити и по-редки екзацербации, водещи до хоспитализация. Малкият брой на изследваните пациенти в ранна възраст, преди 25 е вероятно вследствие на това, че в дебюта на болестта се търсят по-меки методи на лечение, диагнозата шизофрения не е поставена и хоспитализацията е крайна мярка. Също така в дебюта на болестта, острите епизоди са тези, които налагат хоспитализация. В тези остри състояния, много често пациентите не успяват да съдействат за извършване на изследването.

2.1.2 Формално образование

Установихме малка, но статистически значима разлика между пациентите шизофрения и здравите контроли, в полза на вторите с 2 години. Този резултат е многократно потвърждаван през годините и причината е многофакторна- симптоми, когнитивен дефицит, време отделено за лечение, медикация, стигма и т.н. През последния век, тази разлика се е стопила значително в положителна посока (160). Въпреки че разликата в нашето проучване е статистически значима, в субективен клиничен аспект тя не е толкова значима. Едно от вероятните обяснения на резултатите е през дефицитите в езекутивните функции при болни индивиди, които дефицити са свързани с когницията и вторично с образованието (когнитивна пластичност и вербална флуентност) (116).

2.1.3 Брой заемани трудови длъжности до момента на изследването и години трудов стаж.

Установихме, че пациентите с шизофрения заемат значимо по-малко трудови длъжности и имат по-малко години трудов стаж от здравите контроли. Резултатите се припокриват и с други, които сочат, че при пациентите с шизофрения се наблюдава по-висока честота на безработица спрямо здрави индивиди, както и от пациентите с биполярно афективно разстройство (161,162). Факторите са много и често припокриващи се и вследствие на посочените при годините формално образование. Съвременните социални модели и фокусът върху психиатрията в общността целят смаляване на тази разлика, но дискриминацията все още е съществена причина, която сама по себе си „инвалидизира“ пациенти. Годините трудов стаж са значимо по-малко вследствие ранното настъпване на болестта в млада възраст и последващата комплексна неработоспособност (163,164).

2.1.4 Обща продължителност на връзка с партньори и наличие на интимна връзка.

Установихме, че пациентите с шизофрения прекарват значително по-малко време във връзка с партньори в сравнение със здравите контроли. Резултатите са в синхрон с друго проучване, което разкрива как адаптацията към заболяването, хоспитализациите и създаването на вътрешни граници да обичат води до загуба на интимност (165). Стигмата, автостигматизирането, липсата на доверие към себе си и околните вследствие на самите симптоми на заболяването, социалното изключване, загуба на интерес към романтиката, затруднения в създаването на междуличностни отношения, дефицити в социалната

когниция и бедността са също сочени за фактори. Някои пациенти описват себе си като „празна черупка“. Други често се възприемат като „пантера в клетка“, описвайки чувството на скованост и имобилизация, което им пречи да изразят себе си (166).

2.1.5 Родителство

В изследването ни в групата на пациентите 18 имаха деца (30%), докато в групата на здравите контроли те бяха 40. Резултатите показаха значима разлика, която е в полза на здравите контроли. Въпреки множеството допълнителни фактори, в световен мащаб резултатите са сходни и е установено, че между 38% и 44% от пациентите с шизофрения имат деца, което е значително по-малко от общата популация. Водещите фактори се припокриват до голяма степен с посочените в предишните сравнения. Установено е, че жени с шизофрения с по-напреднала възраст и живот с партньор се асоциират положително с наличието на дете. От друга страна, шизофренни мъже с деца под 18г. най-често не живеят с рожбите си, вероятно вследствие виновностови преживявания и чувство на загуба (164,167,168).

2.2 Проява на микроневрологичните симптоми при пациенти с шизофрения и здрави контроли, асоциации.

В тази точка последователно ще обобщим нашите разсъждения над фокуса на дисертацията, а по точно, до каква степен проявените микроневрологични симптоми при шизофренни пациенти са по-акцентирани от тези при здравите контроли, каква патология и патофизиология вероятно се крие зад тях и по какъв начин тази информация е ценна за общото ни и интегрирано познание свързано с невроразвитийния характер на заболяването. Поотделно ще разгледаме отделните домейни МНС и впоследствие ще анализираме вътрегруповите връзки между самите тях.

2.2.1. Моторна координация

Установихме, че пациентите с шизофрения имат значимо по-изразени нарушения в моторната координация спрямо здравите контроли. Четирите отделни айтъма изграждащи субскалата МК (**тандемната походка, бързите редуващи се движения, опонирането на палеца към другите пръсти и носо-показалечната проба**), показаха поотделно значителни нарушения при пациентите с шизофрения. Резултатите ни се припокриват с други изследвания в областта (58,159,169). Съответните нарушения, дават основание да се

мисли, че увреди в регионите отговарящи за тяхното физиологично нормално състояние могат частично да бъдат набелязани, като възможни патофизиологични и патанатомични субстрати на разстройствата от шизофренията.

Моторната координация е ключова функция на живите организми. Тя представлява уменията за подбор на точно определен мускул или мускулна група, в точно определен момент и при точно зададен интензитет (плавност), с цел постигане на определено действие. Координираните движения се характеризират с подходяща скорост, дистанция, посока, тайминг и мускулен тонус. При този процес се активират определени и се инхибират противоположни мускулни групи. Ключови центрове, оказващи влияние върху координацията са (170–172):

- Първичната моторна кора: отговарящи за инициацията на движенията, свързана с малкия мозък през вентралното латерално ядро на таламуса, и с базалните ядра през вентралното предно ядро на таламуса.
- Премоторна кора: отговаряща за планирането на движенията, директен поведенчески контрол, пространствената и сензорна ориентация на движенията, разбиране действията на отсрещния и ангажирана в анализа на абстрактни правила с оглед извършване на специфични задачи. Има значими връзки с останалите моторни региони, горния и долния париетален кортекс. Има субкортикални директни проекции към таламуса, стриатума и гръбначния мозък (специално торса)
- Допълнителна моторна кора: отговаряща главно за контрола над движенията, и вероятно постурална стабилизация на тялото, билатерална координация, контрол на ендогенно иницирани движения и контрол на последователността на движенията.
- Малък мозък: отговарящ за контрола на движенията, прецизност, тайминг, равновесие, фини движения, двигателно заучаване (173).

Ролята на малкия мозък в моторната координация е фундаментална. От нашите резултати се предполага, че церебелума има дисфункционални белези при пациенти с шизофрения, изразено чрез нарушена моторна координация. Най-вероятно патологичният процес не засяга органът като цяло или само отделни части, а се касае за нарушена

невромедиация в комплексната мрежа, отговаряща за моторната координация. Такъв нарушен кръг, често е споменаван в други изследвания, в частност префронтоталамо-церебеларния кръг (174). От страна на невромедиацията, е установена, че ГАМА-ергичната сигнализация в малкия мозък е редуцирана при пациенти с шизофрения (175). Най-вероятно този трансмитерен дисбаланс е вследствие фина патология на ниво габа-ергичен синапс при клетките на Пуркиние (единствените еференции от малкия мозък към кората) и последващо разстройство в краткосрочната и дългосрочна синаптична пластичност, а по-точно - нарушена деполяризационно-индуцирана супресия на инхибицията, деполяризационно индуцирана потенциация на инхибицията и рибанд потенциация (176).

При изследването на **тандемната походка** установихме значими дефицити при пациентите спрямо здравите контроли. Наблюдавахме много по-често поклащания на тялото спрямо вертикалната му ос, залитания, неспособност да поддържат права линия на движение или правилно изпълнение на крачките, опити за подпиране и падания. Изследването на този белег започва в началото на 19 век и цели установяване на патология в малкия мозък, а по-точно вермиса и вестибулоцеребелума (флокулонодуларния лоб и парафлокулула) (177). Друг, по-съвременен поглед на теста потвърждава малкомозъчната дисфункция (178).

При изследването **бързите редуващи се движения (диадохокинезия)**, установихме значително проявени дефицити в групата на пациентите. Наблюдавахме колебания и бавни движения при поставянето на дланта, както и пълна липса на синхрон, повторемост на супинацията или на пронацията, „замръзване“ в едно движение, липса на ритъм, до абсолютна невъзможност за правилно започване на пробата. Резултатите ни са подкрепени и от друго изследване, сочешо, че дори алкохолната консумация при пациентите, не допринася за изначалната дисдиадохокинезия (179). И тук се счита, че ключова роля има малкият мозък. Той координира агонистичните и антагонистичните движения, както и включването и изключването на противоположни групи мускули, изразяващи се нормално в синхронност, бързина, правилна супинация и пронация. Предполага се, че патофизиологичният субстрат се крие в кортико-понтоталамо-церебеларния и церебело-таламо-корткалният кръг, които осъществяват връзката на церебелума с двигателните и лимбичните пътища в мозъка (180). Патология в горепосочените функционалности има психиатрична

проява през дисрегулация и колебания в настроението и когницията, често наблюдавани при шизофрения.

При изследването на **опонирането на палеца** към останалите пръсти на ръката установихме значимо повече нарушения в групата на пациентите. Резултатите ни са сходни с други (159), които свързват дефицитите в този тест с уголемяването на третия вентрикул, както и с хипокампадна и церебрална атрофия (75). Наблюдавахме: „замръзване“ на опонирането над един пръст без възможност за придвижване към другите (най-често палец - показалец и палец - кутре); ставите на пациентите често оставаха свити и без пълна екстензия на пръстите с цел улесняване на прехвърлянето към другия пръст; „ситни“ движения на пръстите без отчетливост и прескачане на пръсти. Въпреки, че изглежда елементарно, това движение маркира важен момент в човешката еволюция. То се извършва вследствие на координирано многопосочно движение в карпометакарпалните, метакарпофалангеалните и междуфалангеалните стави и изисква интактна координационна регулация (181). Интегрираното изпълнение на тази задача изисква незасегната „иницираща“ моторна кора, „напасващ спрямо сензорната информация и координиращ“ малък мозък, „планиращи и екзекутиращи“ базални ядра, „мониторираща и даваща обратна връзка“ сензорна кора и „провеждаща“ периферна нервна система.

При изследването на плавните, координирани движения на горните крайници чрез **носо-показалечната проба** установихме значителни нарушения при пациентите спрямо здравите контроли. Наблюдавахме дисметрия- затруднение в контрола над обхвата на движенията, а по точно хиперметрия или хипометрия, при които изследваният превишава или недостига целта при целенасочено движение. Резултатите се повтарят и в други проучвания (159,182). Счита се, че дисметрията е вследствие на дефицит в предиктивния контрол (predictive feedforward control). Предвиждането и последващите актуализации на двигателния контрол въз основа на настоящата сензорна информация са възможни благодарение на многобройните проекции, получени от малкия мозък, огромните изчислителни възможности на церебеларните вериги и подходящото взаимодействие на мъхести и катерещи влакна (183). Чрез церебело-таламо-кортикалния път, входящите пътища могат да модулират ефикасността на взаимовръзките между кортикалните неврони, коригирайки и напасващи моментната обработка в моторния кортекс в различни ситуации и прилагайки прогнози в сензомоторната система. Т.е. съществува саморегулиращ се

механизъм, чрез който моторната координация се адаптира към променящата се среда и най-вероятно цербелумът играе ключовата роля. Малкият мозък цели да конструира вътрешни модели с цел предсказване на сетивната информация от двигателните команди и коригиране на тези команди чрез вътрешна обратна връзка (184,185).

В светлината на горепосочените данни, няма как да не забележим, честото споменаване на церебелума и церебело-таламо-кортикалния път в патофизиологията на споменатите координационни нарушения. И да, в последните две десетилетия, ролята на този на пръв поглед изцяло двигателен център, се измества в посока на психиатричните разстройства, изразени през нарушения в когнитивни функции (внимание, работна памет, екзекутивни функции, речева обработка), емоционална регулация (колебания в настроението, импулсивност, тревожност) и психотични симптоми (най-вероятно вследствие изменени връзки с лимбични и кортикални структури, водещи до нарушения в оценката на реалността и до сензорни феномени.

2.2.2 Сензорна интеграция

Установихме значимо по-изразени дефицити в сензорната интеграция при пациентите спрямо здравите контроли. Сензорната интеграция бе оценена, чрез изследването на **аудио-визуалната интеграция, стереогнозията, графестезията, екстинкцията и дясно-лява дезориентация**. Установихме значителни нарушения при пациентите с шизофрения в четири от споменатите пет отделни айтъма (стереогнозията не показва значима разлика).

Установихме значими нарушения в **аудио-визуалната интеграция** при пациентите спрямо здравите контроли. Резултатът се потвърждава и от други изследвания, като се установяват дори още по-специфични дефицити в интегрирането на чутата реч и артикулационните движения на устата при сравнения между здрави и болни (186,187). В нашето изследване тестът изискваше свързване на визуален и звуков стимул. Т.е. трябва два различни по модалност стимула да се асоциират спрямо сходната информация която те носят. Наблюдавахме значително повече грешки в групата с пациентите: затруднения при разбирането на задачата, затруднения при запомнянето на звуковия стимул и последващо сравняване с визуалния такъв, по-рядко включване на вербалната памет с оглед запомняне на ритмичната последователност (здравите контроли често след като чуе звуковия стимул

го вербализираха като „две почуквания, следват три почуквания, следва едно почукване и така сравняваха с визуалния стимул; други „изпяваха“ ритмичната фигура, за да я запомнят). Аудио-визуалната интеграция включва в себе си обширен спектър от висши функции, изискващи интактна визуална и слухова сетивност и асоциативна интеграция. Скорошно изследване показва, че регионът, който вероятно има връзка с този процес е окципито-париетална връзка, която се активира когато възприятната обработка във вентралния поток (ventral stream) взаимодейства със сензомоторната обработка в дорзалния поток (dorsal stream)(188). От друга страна също е установено че при този тип задачи, има намалена церебеларна активация при пациенти с шизофрения спрямо здрави контроли. Тази намалена активация е също така унаследима и роднините първа линия се намират между болните и здравите необременени контроли, по степен на увреда (80). Шизофренните пациенти показват редуцирана активация в постериорната окципито-темпорална област и повишена активация във фронталната, инсуларната и стриталната зона в сравнения със здравите контроли при разчитане на реч само по движенията на устни (тази разлика е по-значителна при психотични шизофренни пациенти)(189). Твърди се, че пациентите с шизофрения умеят компенсаторно да улесняват и подпомагат аудио-визуалната си интеграция, въпреки дефицитите в отделните сензорни сфери (190).

При **стереогнозията** не бе установена значителна разлика между пациентите и здравите. Нашите резултати са в съзвучие с други, които разкриват, че при шизофрения няма специфични нарушения в проприоцепцията (191). Тя бе оценена чрез разпознаването на предмети в дланта със затворени очи и се дефинира като способността за узнаване триизмерната форма на обект, чрез тактилна манипулация. Оценяват се формата, размера, текстурата и тежестта на обекта, за което е необходима интактна система дорзални стълбци-медиален лемнискус, която да дискриминира докосването и проприоцептивната информация, след което париеталния кортекс обработва тази информация (192).

При сравняването на **графестезията** пациентите с шизофрения показаха значителен дефицит при изпълнението на задачата в сравнение със здравите контроли, което е в синхрон с други проучвания (58,159). Бе оценено разпознаването на цифри „надраскани“ върху повърхността на показалеца с молив. Този тест до голяма степен касае способността ни да преобразуваме тактилна информация във визуално-пространствен конструкт. Наблюдавахме по-чести грешки при пациентите, повтаряне на една и съща цифра въпреки

различния стимул, невъзможност за разпознаване и бързо изчерпване. Както Крепелин, така и Блойлер в своите трудове, са забелязали, че пациентите с шизофрения имат изявени нарушения в телесното възприятие. Блойлер споменава, че дори при пациенти с добра ориентация, може да се наблюдава пълна аналгезия в дълбоки части на тялото или кожата (1,193,194). В унисон с нашите резултати е също важно да се спомене, че по-големият праг на двуточкова дискриминация (по-голямо разстояние между двата стимула върху кожата) също е свързана с по-високи нива на шизотипия (195). Също така е установено, че здравите биологични родственици на пациенти с шизофрения се справят по-слабо на пробата за графестезия от здрави необременени контроли (194). Вероятно патофизиологичният субстрат на този дефицит се крие в първичната соматосензорна кора (антериорна париетална кора), която обработва на хаптичната (тактилност, фина сетивност) информация (196). От психиатрична перспектива знаем, че същия регион има роля в емоционална регулация при множество психиатрични разстройства, включително и шизофрения (197). Можем също така, теоретично да предположим, че този тип изменен сензорен синтез, може да доведе до психиатрични прояви, като например „изкривена“ чувствителност към докосване и болка и последващи сензорно възприятни психопатологични феномени.

При сравнение на **екстинкцията** пациентите допускаха значително повече грешки, те трудно разпознаваха едновременните стимули, и е интересно да се отбележи, че най-често negliжираха докосванията по лицето. Този тест изследва способността на изследвания да разграничава едновременна сензорна стимулация в две контралатерални области на тялото. При нарушението на тази функция, изследваният успява да възприеме единичен стимул, но не разграничава два различни когато едновременно бъде стимулирана и контралатералната страна на тялото. Резултатите отново са в унисон с друго проучване посочващо подобен феномен (198) и има различни теории, които го обясняват. Счита се, че нарушената тактилна дискриминация е вследствие малфункция на контралатералния париетален лоб (199). Вероятната причина е забавяне в аферентната информация или повишен сензорен праг на тази информация към едната засегната хемисфера, което води до интерференция от страна на другата (200,201). Също така се предполага, че при пациенти с шизофрения има значима малфункция в недоминантната хемисфера, нарушена латерализация, хипогирия в ляво, както и дефицит в ляво хемисферната доминантност (198). Можем да обобщим, че вероятно се касае за дисбаланс в реципрочната информация между

двете хемисфери и нарушена интерхемисферна инхибиция (202,203), която сама по себе води до когнитивни и сензорно-възприятни нарушения (204). Въпреки това, все още не е изяснено дали тази нарушена комуникация между двете хемисфери е част от субстрата на заболяването, или е следствие на него.

В последния айтъм – **дясно-лявата дезориентация**, установихме значими нарушения в групата на пациентите. Те по-често допускаха грешки след конкретна инструкция, с коя ръка да изпълнят възложената задача и често не успяваха да се ориентират коя е лявата и коя е дясната ръка при определянето на ляво и дясно у срещуположния човек. Резултатите се припокриват с други проучвания в сферата (58,159). Тези резултати са най-вероятно вследствие дефицити в няколко взаимосвързани процеса. Един от тях са вече споменатите нарушената в латерализацията и реципрочните механизми между двете хемисфери (205,206). Друга важна функция е т.нар. ментална ротация - процесът, при който умствено се манипулира даден пространствен обект, така че да може да си го представим под друг ъгъл или перспектива. Подлежащите механизми отговарящи за менталната ротация са неизвестни, но е ясно, че тя започва формирането си след 3-месечна възраст и при пациенти с хронична шизофрения и здрави индивиди с висок риск за психоза, тя е тежко засегната (207,208). Пространствената памет и пространствената навигация, също играят важна роля в дясно-лявата ориентация, като при шизофреници пациенти знаем, че тя търпи дефицити най-вече при нарушена функция на хипокампа (209,210).

Сензорната интеграция е термин, който през годините е преминал през различни формулировки. Преди половин век, Ayres я описва като нарушена способност за „организиране и последващата употреба“ на сензорната информация (211). По съвременния поглед предлага сензорната интеграция да се разглежда като „затруднена детекция, модулация, интерпретация и/или отговор към сензорни стимули, което е толкова тежко, че нарушава ежедневните дейности, рутина и учене“ (212)

Нашето разбиране за света и общуването с него се крепи на информацията, която получаваме чрез сетивата си. Тя постъпва както от околната среда, така и от самото ни тяло. Петте сетива, които ни свързват със света са зрението, слухът, вкусът, обонянието и тактилноста. Тези, на които се основава себеусещането, са интероцептивните,

вестибуларните и проприоцептивните сензорни системи. В здравия организъм, тези системи работят в синхрон, интегрират информацията в една аз-ориентирана перспектива и допринасят за хомеостазата и единството на този Аз. По този начин успяваме да изградим представата си за външния свят като едно цяло, а не като разединени фрагменти и съумяваме да поставим ясни граници между тази външна среда и Его-то. На тази основа в последствие се гради по-комплексно заучаване, адаптация и поведение. Дефицитите в сензорната интеграция водят често до „сензорно търсещо“, „сензорно отбягващо“ поведение или диспраксия (213). Долу ще обобщим сетивните системи, за да бъде по-нагледна и осмислена търсената от нас корелация между здрави и болни.

Таблица 20. Сетивни системи в контекста на сензорната интеграция.

| Сетивна система | Състояния на повишена реактивност водят до: | Състояние на понижена реактивност водят до: |
|-----------------|---|--|
| Тактилна | Отбягват докосване Свръхреакция при леки докосвания | Търсят по силен допир, натиск от предметите, околните. Без да искат нараняват околните, тъй като не премерват силата си. |
| Слухова | Свръх реакция при широк спектър от звуци Лесно се разсейват вследствие на различни звуци. Чуват неща от средата, които другите не забелязват. | Не успяват да засекат различни звуци. Търсят интензивни звукови преживявания. |
| Зрителна | Представя се по-слабо по време на задачи, изискващи визуална обработка. Отбягва интензивни цветове и ярки светлини. | Затруднения в разпознаването на цветове, форми. Губи обекта в по-разнообразен фон. Търси по-ярки и силни цветове и светлина. |
| Вкусова | По-чувствителни към вкусове. | Търсят по-интензивни вкусови усещания. |

| | | |
|-----------------|--|--|
| | <p>Ограничена диета, чувстват тревога при вкус на нови храни.</p> <p>Отбягват социални събития, при които има богатство от миризми и вкусове.</p> | <p>Изяждат нехранителни обекти.</p> |
| Обонятелна | <p>Силни вегетативни реакции към миризми.</p> | <p>Не прихващат силни миризми, не установяват развалени храни.</p> |
| Вестибуларна | <p>Вегетативни реакции при различни вестибуларни стимули.</p> <p>Затруднения в телесния контрол, равновесието, координацията, планирането на движенията.</p> | <p>Търсят продължителна и интензивна вестибуларна стимулация – клатене, люлеене, скачане.</p> |
| Проприоцептивна | <p>Отбягват физически контакт.</p> <p>Тревожни в социални ситуации, при които са близо до други.</p> | <p>Затруднена преценка при прилагане на натиск.</p> <p>Склонни към по-грубо поведение.</p> |
| Интероцепция | <p>Повишен усет за болка и температура.</p> <p>Чувстват емоциите по-интензивно.</p> <p>Чувстват болка дълго след като физическа травма е излекувана.</p> | <p>Отслабен усет за болка и температура.</p> <p>Отслабен усет за жажда и глад.</p> <p>Аликситемия.</p> |

(214)

2.2.3 Последователност на комплексни движения

Установихме, че субскалата Последователност на комплексните движения, както и четирите айтъма, които я изграждат показват значителни дефицити (в екзекутивния контрол) при пациентите с шизофрения спрямо здравите контроли, което потвърждава други изследвания в областта (82,159,215,216).

При сравнението на **Пробите юмрук-ръб-длан и юмрук-пръстен** установихме категорични и значими различия между пациентите и здравите контроли, бележещи сериозни дефицити в първите. Резултатите са в унисон с други проучвания в областта (159,217), които целево посочват ролята на десния фронтален гирус като „патогенна“ и отличаваща шизофренните пациенти от здравите. Нарушената последователност при болните се проявяваше по стереотипни начини. Някои не успяваха да започнат изследването, след като няколко пъти бяха инструктирани как точно се изпълнява. Други започваха, но почти веднага се наблюдаваха персеверации на един от елементите на пробата, без да съумеят да изпълнят другата част. Други пък поставяха дланта си в позиция, която е междинна между зададените и не успяваха да се коригират. При трети се наблюдаваше липса на прецизност и бързо изчерпване, дори психомоторна ажитация. Четвърти, пък започваха да изпълняват първата проба (юмрук - пръстен) при вече започната нова задача (юмрук – ръб - длан) без да могат да превключат към новата задача. Всичко това, вероятно бележи нарушено заучаване и инхибиция, дефицити в когнитивната пластичност и обратната връзка.

Споменатите две проби се основават на наблюдението на Лурия над пациентката „Зав“, която страдала от фронтален менингиом вдясно. Пациентката разбираше отделните части на пробата и успявала да изпълни движенията изолирано едно от друго, но при последователното редуване не съумявала да се справи (218). Счита се, че префронталната кора отговаря за изпълнението на този тип задачи. Но това твърдение е вярно при първично изпълнение без предварително заучаване. Когато задачата се изпълнява след заучаване, има съществена активация на други региони, като премоторната, соматомоторната и допълнителната моторна кора, и съществено по-слабо включване на префронталната кора. В нашето изследване, пациентите и контролите бяха „наивни“ за тестовете и ги изпълняваха за първи път. Интересно е да се спомене, че някои от тях си помагаша с вербализация при изпълнение на движенията („сега е юмрук, след това трябва да направя пръстен, после пак юмрук..“), но това не помагаше за по-доброто изпълнение в групата на пациентите. Нарушената свързаност на префронталната кора с други части на мозъка е ключов белег при шизофрения и нашето изследване потвърждава това, въз основа на наблюдаваните нарушения в изпълнението на споменатите проби в сравнение със здравите контроли (79,219–221). Не трябва да се подценява и тук ролята на малкия мозък и връзката му с

контралатералната мозъчна кора, през таламуса (фронтоталамо-церебеларен кръг). Има убедителни данни, че церебелумът участва в предвиждането на последователностите, заучава схемите и спомага за инхибицията при контрола над последователни движения при изпълнение на подобен тип задачи, като нерядко се споменава терминът церебеларно заучаване (222,223).

Пациентите с шизофрения се справяха значително по-слабо от здравите контроли при изпълнението на **Пробата на Озерецки**, оценяваща реципрочната координация (224). Резултатите ни са в съзвучие с други в сферата (216). При болните наблюдавахме загуба на синхрон между отварянето и затварянето на дланите, което често водеше до едновременно затваряне или отваряне на двете длани, или т.нар. еквивалентна реципрочност. При други се наблюдаваха изолирани движения, а по точно отваряне и затваряне само на едната и статично положение на другата длан. При трети се наблюдаваше добро начало, но бързо изчерпване, водещо до загуба на едновременността на движенията и изоставане на едната длан. Този тип нарушения са типични при нарушения в премоторната система, най-вече предната дивизия на корпус калозум. В този регион се намират ключови инхибиторни връзки между двата префронтални дяла на двете хемисфери. При активация на едната хемисфера, се осъществява краткотрайна възбуда на контралатералната и последващо дълго инхибиране (225,226). Това разделяне на двете хемисфери се счита за ключов еволюционен белег (227). Както нашите, така и други резултати сочат ясно, че при пациенти с шизофрения има нарушения в интерхемисферния диалог вследствие на изменения в корпус калозум. Предполага се, че има редуциран обем на тази структура (228), твърдение подкрепящо хипоконективната хипотеза (229). Тези особености в този мозъчен регион имат връзка с негативните симптоми (230), като ние също установяваме значима връзка между негативните симптоми и последователността на комплексни движения, което ще се спомене по-нататък в изследването ни.

При последния айтъм - **пробата с ритмични почуквания - част Б**, изследваните трябваха да възпроизведат ритмична задача, само чрез вербални насоки. Установихме значителна разлика, а по-точно: пациентите с шизофрения правеха множество грешки в изпълнението, в сравнение със здравите контроли. Резултатите са сходни с други в областта (58,159). При болните рядко се наблюдаваше невъзможност за започване на задачата и неразбиране на условието. Тези, които започваха задачата, често не успяваха да различат

тъпите удари от акцентирания и създаваха аморфна ритмична фигура без динамика, втори губеха ритмиката, трети правеха повече или по-малко почуквания, четвърти повтаряха един и същ ритъм, който нямаше връзка със задачата. Този тест има и друга част – Част А, която принадлежи към домейна „Други белези“. В Част А изследваният трябва да възпроизведе вече чути ритмични схеми без вербална инструкция. С оглед по-добро разбиране на изследването и недопускане на неаргументирани твърдения, ще разгледаме задача в нейната цялост. Изначално, генерирането на ритъм, който се регулира изцяло от изпълняващия го (без наличието на ритъм или метроном, към който да се придържа), изисква поредица от последователни възприети или имагинерни събития, двигателна подготовка, изпълнение и тайминг на действието. Както вече споменахме, моторната, премоторната и допълнителната моторна кора са ключови при движенията на ръката. Малкият мозък отговаря за тайминга, а базалните ядра вероятно са отговорни за автоматизацията на по-краткотрайни и „прости“ движения, като ритмичните почуквания (231). Допаминаргична дисфункция в базалните ядра и фронто-стриатума се смята за ключова в психопатологичната картина при шизофрения, като се счита, че определени морфологични изменения са специфични само за шизофрения в целия спектър от психотични разстройства (232). В неврологичен аспект базалните ядра и фронто-стриатума отговарят за едновременната активация на антагонистите и агонистите при поддържането на равновесие, както и за последователната активация на антагонистите и агонистите с оглед изпълнение на бързи движения, и не на последно място инхибират селективно конкурентни движения, които могат да прекъснат волево планирано движение (233).

Темпоралният дял също играе важна роля при тази задача и лезии в него водят до нарушения в репродукцията на предварително чути акустични схеми. В тези случаи, най-значимо е нарушена динамичната репродукция, т.е. разграничаването между акцентирани и тъпи тонове. При вербалната насока се наблюдават значимо по-малко грешки, тъй като в този случай не се разчита толкова на интегративното разбиране на акустичната задача. Патологичните причини са вероятно няколко: нарушения във висшите автоматизми (нарушения в началния импулс при всяко изолирано почукване, водещо до нарушено автоматично предаване на ритмичната схема), нарушена инхибиция (водеща до артефактни почуквания, въпреки осъзнаването на грешките от изследвания) или нарушения в моторния анализатор (водещо до хомогенизиране на почукванията)(218).

Освен да бъдат координирани и сензорно адаптирани спрямо средата, движенията и като цяло поведението трябва да са и целево насочени. За да бъдат такива, те са зависими от топ-даун регулация, която е в основата на езекутивните функции. Езекутивните функции се обуславят от следните механизми: работна памет (временно съхранение и употреба на настоящата информация), инхибиторен контрол (регулация на вниманието, мотивацията, мисловния процес и поведението), когнитивна пластичност (капацитета за придобиване на когнитивни умения при специфични и променливи средови условия)(234,235), както и от висшите езекутивни функции (отговорно планиране и взимане на решения)(236). Неврофизиологичните основи на езекутивните функции са заложи в префронталната кора. Два критична етапа в невроразвитието могат да имат съществен негативен ефект върху този мозъчен регион. Първият е съкратената ранна гестационна клетъчна пролиферация (първи триместър), а вторият е нарушеното синаптично окастряне на възбудни синапси (юношество). Измененията в тези два процеса са ключови в патогонезата на шизофренията (237).

2.2.4 Други белези

Не установихме значима разлика при сравнението по **Пробата на Ромберг**. Здравите контроли и пациентите бяха оценени много сходно, и в двете групи се наблюдаваха рядко значими отклонения на тялото от вертикалната ос при изпълнението на теста. Нашите резултати не са в синхрон с друго изследване оценяващо церебеларната дисфункция при шизофрения (238), при което е установена значима разлика. Ключовата разлика е, че в цитираното изследване пациентите никога не са били на антипсихотична терапия, докато всички от нашите пациенти са изследвани в хода на активно антипсихотично лечение. Тази разлика, подкрепя теорията за позитивния ефект на антипсихотичната терапия върху проявата на МНС и тяхната последваща редукция.

Овърфлоу движенията се дефинират като едновременно протичащи движения, които не са нужни за ефективното изпълнение на двигателната задача (239). Към тях спадат **случайно провокираните движения, огледалните движения и синкинезиите**. Установихме, че и трите айтъма показваха дефицити при пациентите, но при огледалните движения разликата не бе значима. Резултатите ни имат съществено припокриване с други проучвания (38). При случайно провокираните движения наблюдавахме по-чести

потрепвания на изпънатите пръсти на ръката по време на изпълнението на пробата на Ромберг при пациенти с шизофрения. Счита се, че патология в бялото мозъчно вещество вследствие изменена миелинизация и олигодендроглия обяснява тези дефицити (240,241).

Огледалните движения на пръстите на ръцете представляват непреднамерени и нежелани движения на контралатералните хомоложни мускули, често наблюдавани в дисталните крайници при движения на другия крайник. Може да се обясни и като огледални нежелани движения на пръстите на неактивната ръка при движения на същите пръсти в другата ръка. Действително, при пациентите имаше по-голяма честота на този тип огледални потрепвания в неактивната ръка, докато другата ръка изпълняваше опониране на палеца към другите пръсти, но разликата със здравите контроли не бе значителна, вероятно заради малката извадка. Една от теориите, които обясняват огледалните движения, твърди, че те са вследствие на абномрни некръстосани ипсилатерални проекции в кортикоспиналния тракт на нивото на медула облуногата. Можем да изведем, че патология в този регион не е ключова при шизофрения. От една страна, няма изследвания, които да опровергават това твърдение, а от друга знаем, че структурите на ствола и в други проучвания са доказали, че нямат връзка с МНС при пациенти с множество психотични епизоди (78,242).

Синкинезиите на вратната мускулатура, водещи до неволева ротация на главата по време на хоризонтално проследяване на обект с поглед, бяха значително по-чести при пациентите. По време на теста, болните много по-често обръщаха главата към обекта, който трябваше да проследяват само с поглед, въпреки инструкциите да не го правят, като имаше пациенти, при които беше напълно невъзможно статичното положение на главата. Ключова функция, която овладява този тип случайно провокирани движения е транскалозалната инхибиция (тези между двете хемисфери, през корпус калозум). Тази супресия е физиологично недоразвита при деца под 6 годишна възраст, но след тази възраст преминава матурация и не е норма да се наблюдават този тип движения. Поради тази причина, когато интра и интер кортикатлните инхибиторни системи са незрели (239) или както ние смятаме, нарушени вследствие невроразвитийно разстройство, каквото е шизофренията, наблюдаваме овърфлюу движения. Най-вероятно гореспоменатото е вследствие на изначално патологично програмирана невронална пластичност водеща до дисфункционална интра и интеркортикална свързаност (243).

Установихме, че **треморът на пръстите** при пациентите при изпълнението на пробата на Ромберг, бе значително по-изразен от този при здравите контроли. Резултатите ни се потвърждават от други проучвания, които доказват, че треморът е симптом на общата неврологична увреда при шизофрения, много преди медикацията с антипсихотици (240), както и че вероятната причина е изначална несвързана с терапията хиподопаминаergia в левия стриатум (244). Треморът е често неспецифичен симптом, при множество неврологични разстройства, и при невролептична терапия. Съществуват различни видове тремор, но този който наблюдавахме значимо по-често при пациентите е постуралния тремор, който е подвид на акционния тремор. Той се изследва при поддържане на позиция на ръцете срещу гравитацията, например в изпънато напред положение. Въпреки споменатите данни, че антипсихотиците подобряват глобално микроневрологичните симптоми при пациенти с шизофрения, т.е. подобряват общия сбор, не трябва да изключваме значителните им странични ефекти като тремора. Патофизиологията на тремора е изключително комплексна и не добре изяснена, но въпреки това се счита, че има два отговорни кръга: базални ядра-цербелум-таламус и дентатни ядра-оливарни ядра (245). Неколкократно се спомена ролята на малкият мозък в патогенезата на шизофренията и ние потвърждаваме това. Знаем също така, че точно патология в дентатното ядро може да бъде предиктор за психоза (246).

Дефицитите в краткосрочната **памет** при пациентите с шизофрения бяха значително повече от тези при здравите контроли. Наблюдавахме забравяне на думите още след първото им повторение в началото на теста, а при запитване на 5-тата минута около една четвърт от болните запомняха под три от четирите думи. Специфично при шизофрения е установено, че тези паметови дефицити вероятно се коренят в дисфункционален фронто-таламо-церебаларен кръг, водещи до т.нар. „когнитивна дисметрия“. Коровите дефицити са най-вече в лявата дорзолатерална префронтална кора, лявата допълнителна моторна кора и дясната префронтална кора (247).

Установихме, че пациентите с шизофрения имат значителни нарушения в **конвергенцията**, в сравнение със здравите контроли. Нашето изследване е в унисон със скорошно, което установява значителни нарушения в конвергенцията при пациенти с шизофрения, в сравнение с биполярни и здрави контроли (248). Наблюдавахме най-често изоставане или непълна конвергенция на едното око. При други пациенти се наблюдаваше

конвергенция на едното и абдукция на другото око, като че ли гледа настрани и невъзможност за корекция при повторен опит. При трети едното конвергентно око се връщаше в начална позиция малко след като е конвергирало, докато другото запазваше конвергентна позиция. Вергенцията на очите са неединните движения, водещи до движения в противоположни посоки, с цел подравняване на зрителните линии към зрителната цел и поддържане на целево бинокулярно зрение. Вергенцията на очите е важна с оглед правилната фиксация на обекти, фиксация на погледа, възприемането на перспективата и дълбочината. Повечето познати изследвания се фокусират главно върху тестването на плавните проследяващи движения на обекти, движещи се фронто-паралелно, т.е. хоризонтално. Много малко изследват проследяването с очи на обекти движещи се в дълбочина, т.е. приближаващи и отдалечаващи се. Тези нарушения може да са вследствие на редукция в сивото малкомозъчно вещество, нарушения в кортико-пункто-церебеларната мрежа, задната париетална кора и вермиса (249,250). Последните два региона показват намалени обеми в различни стадии на заболяването (251).

В клиничен аспект, инсуфициенцията на конвергенцията води до замъглено и двойно виждане, сухота в очите и главоболие. Симптоми, които често се приписват на невролептичната терапия, а не на изначални очедвигателни нарушения

При сравнението на **неустойчивостта на погледа**, установихме значителни нарушения в групата на пациентите спрямо контролите. Първите значително по-често отклоняваха погледа от обекта, който трябваше да наблюдават в крайни точки на хоризонтална равнина. Резултатите се потвърждават от други проучвания и се счита, че тази патология е налична още преди проявата на психотичните симптоми при шизофрения, вследствие аберантни невроразвитийни процеси в юношеството (159,244). Изследването не е често споменавано в литературата, но въпреки това носи важна информация, свързана със способността за задържане на вниманието при изпълнение на двигателен акт. Двигателната неустойчивост първо е спомената от Fish при пациенти с десностранни инсулти (252). В неврологичната практика, се счита че дясната фронтална хемисфера е отговорна за споменатото разстройство. Феноменът вероятно е свързан с механизми на активното внимание, които са необходими за поддържане на двигателната активност (253), а дефицитите във вниманието при шизофрения неоспорим факт (254). Широко разпространено е твърдението, че шизофренията е заболяване на лявата хемисфера,

но тук загатваме, че дясната хемисфера играе също ключова роля, най-вече защото има дефицит в една от основните ѝ функции - да подготвя и активира двигателните системи на двете хемисфери (докато в този аспект лявата отговаря само за собствената си левостранна активация и контрола над десните крайници)(255). И тук вероятно нарушената интерхемисферна калозална инхибиция има влияние върху двигателното непостоянство наблюдавано при шизофрения (256).

Четири **примитивни рефлекса** показваха значима проява при пациентите спрямо контролите. Множество проучвания доказват нашето твърдение и е ценно да се спомене, че те имат степенувана проява, най-изразена при пациенти, междинно при неболни първородствени на пациенти и най-слаба при здрави психиатрично необременени контроли (257–259). Наричани още фронтални белези или развитийни рефлексии, те са физиологично налични в ранното детство и с течение на времето и нормалното невроразвитие, те изчезват. Наличието им при възрастни се счита, че е вследствие незрялост или дисфункция на фронталния дял. При незасегнати здрави индивиди остават в „спящо“ състояние, което може да бъде отключено отново вследствие кортикална, субкортикална или екстрапирамидална увреда, водещи до загуба на кортикална инхибиция. При индивиди с невроразвитийни нарушения, тези рефлексии не минават през процеса на редукция, а остават налични (258).

При **глабеларния рефлекс** (ноцицептивен рефлекс, известен още като белегът на Миерсон), наблюдавахме в групата на пациентите по-често частични или пълни премигвания с очите, по време на почуквания по глабелата. Нормално, при първите почуквания има премигвания, но бързо се достига до хабитуация, затихване и изчезване при продължителна стимулация.

При **хоботковия рефлекс** (ноцицептивен рефлекс спомагащ при кърменето), наблюдавахме по-често съкращаване на *m.orbicularis oris*, след почукване по горната или долната устна на пациента, водещо до издаване на двете устни напред.

При **хватателния рефлекс** (захващащ рефлекс), наблюдавахме по-чести хватателни движения след почукване с дръжката на неврологичното чукче по воларната повърхност на дланта. Счита се, че освен от фронтални нарушения, води началото си и от такива в предния цингуларен гирус и допълнителната моторна кора (260).

При **смукателния рефлекс** (захващащ рефлекс, спомагащ при кърменето), наблюдаван отново по-често при пациентите с шизофрения, наблюдавахме сходно придвижване на устните както при хоботковия рефлекс, след леко потъркване с предмет по устните.

Въпреки посочените резултати, никой от тези примитивни белези не е „патогномичен“ и при някои от здравите индивиди също се наблюдаваха налични.

2.2.5 NES Общ сбор

След гореизнесените резултати, логично общият сбор също показва значима разлика, като той е значително по-висок при пациентите с шизофрения в сравнение със здравите контроли. Резултатът е в голямо съответствие с множество значими изследвания в областта (31,34,38,56,65,72,95,97,127,159,182,261,262). В представената фигура в резултатите (фиг. 12) се забелязва, че здравите контроли не бележат резултати над 10 точки, докато пациентите започват от 8 точки и някои достигат до 32. Това недвусмислено доказва, че пациентите имат значимо по-изразена неврологична увреда, която вероятно се крие в дисконективност между споменатите в отделните айтъми региони, вследствие невроразвитийни нарушения. Въпреки това, не можем да посочим един мозъчен регион или конкретен мозъчен кръг или мрежа. Резултатите показват, че комплексното ни познание за заболяването, все още е оскъдно и че фундаменталните ни концепции за шизофрения все още не обясняват измеренията от симптоми. Медианата в стойностите на МНС при пациентите с шизофрения е 15, стойност, която теоретично можем да приемем като ключова и диагностично свързана със заболяването. Този резултат може да бъде въведен в практиката, като диагностична граница при подозрения за разстройство от шизофрениния спектър.

Получените резултати дават основание МНС да бъдат разглеждани като ендофенотипен белег и възможен биомаркер на заболяването. Вероятната подлежаща патология се обяснява чрез нарушени церебело-таламо-кортикални кръгове, когнитивна дисметрия, нарушена интерхемисферна инхибиция, редуцирана кортикална дебелина, патология на бялото мозъчно вещество, невротрансмитерна дисрегулация (гама аминокиселина к-на, допамин) вследствие невроразвитийни нарушения. Допълнителни

изследвания трябва да се фокусират върху потенциалната им роля в диагностицирането, прогнозирането и лечението на шизофрения.

2.3 Вътрегрупови корелации в групата на пациентите

Най-силна корелация показва белези, които принадлежат на един домейн. Силната корелация между пробата юмрук-пръстен и юмрук-ръб-длан, и пробата на Озерецки и юмрук-ръб-длан показва консистентност и до голяма степен валидира патологията, обясняваща „Последователността на комплексни движения“. Двете проби с ритмични почуквания - А и Б също показват значима връзка помежду си, като основната разлика между двете е, че при първата пациентът повтаря чута ритмична фраза, докато при втората възпроизвежда такава след вербална инструкция. Пробите с ритмични почуквания - А и Б поотделно, също корелираха значимо с аудио-визуалната интеграция, вероятно защото в тях има изначално възприемане и анализ на ритмична фраза, като при пробата с ритмични почуквания тя се повтаря, докато при аудио-визуалната интеграция се съпоставя с визуална схема.

От съществено значение са корелациите между отделните домейни. Забелязва се, че Общият сбор има значителни корелации поотделно с всеки един от четирите домейна, които реално го изграждат. Това отново показва консистентност и вероятно говори за единство в многообразието белези които сме изследвали. До момента се споменаха множество региони и функционални кръгове, даващи частично обяснение на проявените микроневрологични симптоми. В *Таблица 21* ги представяме в по-обобщен вид.

Таблица 21. Обобщение на вероятния патоморфологичен и патофизиологичен субстрат на МНС

| Домейн МНС | Предполагам неврологичен субстрат |
|----------------------------|--|
| Моторна координация | Първична моторна кора Премоторна кора Допълнителна моторна кора Малък мозък (вермис и вестибулоцеребелум+ флокулонодуларен лоб) Кортико-пonto-цербеларния кръг Церебело-таламо-корткалния кръг |

| | |
|---|--|
| <p>Последователност на комплексни движения</p> | <p>Профронтална кора Допълнителна моторна кора Премоторна кора Соматомоторна кора Корпус калозум Базални ядра Фронтостриатум Темпорален дял Церебелум Таламус</p> |
| <p>Сензорна интеграция</p> | <p>Париетален кортекс Окципито-париетална връзка Церебелум Фронтален регион Инсула Стриатум Първична соматосензорна кора</p> |
| <p>Други белези</p> | <p>Дорзолатерална префронтална кора-лява Допълнителна моторна кора Премоторна кора Корпус калозум Екстрапирамидна система Церебелум /дентатни и оливарни ядра/ Медула облунгата Таламус Кортико-понтно-церебеларна мрежа Вермис</p> |

Тези корелации дават представа за подлежащите морфологични и неврофизиологични механизми на заболяването. В бъдещи проучвания може да се изследва дали отделни домейни или белези са склонни да се проявяват заедно по-често при пациенти с шизофрения, което да има диференциално-диагностична стойност.

2.4 Корелации между микроневрологичните симптоми и променливи, свързани с боледуването в групата на пациентите с шизофрения.

2.4.1 Възраст на пациентите, възраст на проява на първите симптоми и възраст на поставяне на диагнозата

Възрастта на пациентите не показва връзка с общия сбор на МНС. Този резултат е изключително съществен, тъй като разкрива, че тези мними неврологични увреди нямат отношение към процесите на нормалното стареене и физиологична невродегенерация. Установяваме, че те са изначални, вероятно невроразвитиен феномен, имащ стабилна проява и представляващ специфичен белег на заболяването независимо от годините на пациента. Тези резултати са в синхрон с други предишни изследвания (58,263). Установихме липсата на връзка между МНС и **възрастта на поставяне на диагнозата, и възрастта на проява на първите симптоми**. Можем да предположим, че МНС не са в състояние на покой, а са проявени по всяко време, без да са значимо свързани с позитивната симптоматика (както доказваме в нашето изследване), т.е. преди явния дебют на болестта. Те са изначални, те могат да бъдат установени вероятно още в ранното юношество, в особената походка, движения на тялото, непохватността на движенията и др. често невидими двигателни и сензорни особености (263).

2.4.2 Продължителност на нелекувана болест - DUI

Установихме **значима корелация между** продължителността на нелекуваната болест и МНС, а по-точно, колкото по-дълъг е първия, толкова по-изразени са МНС. Резултатите ни имат съществени прилики с други проучвания (97,98). **DUI** е интервалът между началото на психичното разстройство и прилагането на първото фармакологично лечение. DUI се е доказал, като по-сигурен предиктор на негативната симптоматика, качество на живот и инсайта (264). Периодът на нелекувана болест идентифицира преморбидния период и продромалните симптоми, като нарушения сън, колебанията в настроението, социалната изолация, притъпяния афект, раздранимостта, намалената хигиена, анхедония, гневът, тревожността, депресивните симптоми, суицидната идеация и др, т.е. съществените начални промени в индивида, които често остават незабелязани. Но реално, това са ядрените прояви на заболяването, които могат да бъдат ранно идентифицирани чрез микроневрологичните симптоми в уязвими „зdrави“ индивиди. Двете

корелирани променливи са вследствие „органичния“ субстрат на заболяването, и вероятно не онагледяват толкова добре променливите биохимични нарушения, водещи до психотичните симптоми. Можем да твърдим, че МНС могат да бъдат считани за съществен синдром асоцииран с DUI.

Вероятно по-дългия период на нелекувана болест води до съществени невробиологични промени, които допълнително допринасят за проявата на МНС. Закъснялото включването на терапията, само по-себе си, също води до функционални нарушения, които вероятно влошават МНС. Бъдещи генетични и невроизобразителни изследвания, в съвкупност с по-достъпни инструменти като NES, биха били ценни в ранното установяване и лечение на заболяването.

2.4.3 Продължителност на нелекуваната психоза- DUP

Не установихме **значима корелация** между DUP и МНС, което изразява до голяма степен връзката между явната позитивна симптоматика и морфологичната неврологична основа на заболяването. **Продължителността на нелекуваната психоза** маркира интервала между първата проява на психотични симптоми и първото посещение в болницата и прием на антипсихотични лекарства. Резултатът ни не се подкрепя от друго проучване с шизофрено болни пациенти, които за разлика от нашите изследвани пациенти, са били невролептнаивни (99). Можем да теоретизираме, че терапията при нашите пациенти е съхранила значително неврологичния „механизъм“, който обуславя заболяването, за разлика от изследваните в другото проучване. Друго обяснение на резултатите ни може да е малката извадка. От друга страна, изводите ни имат логична връзка с друг наш резултат, който ще представим по-долу, а по-точно - липсата на връзка между МНС и позитивните симптоми. Точно тези явни позитивни симптоми, са едни от най-„непатогномоничните“ за заболяването и могат да бъдат наблюдавани при редица други психиатрични, неврологични, ендокринологични, неопластични, интоксикационни и травматични заболявания. Неслучайно тяхната неспецифичност трудно може да се разглежда през невrorазвитийната призма на шизофренията.

2.4.4 Брой хоспитализации

Броят на хоспитализациите също не показва значимо отношение към проявата на МНС. Вероятно това също се дължи на факта, че хоспитализациите са вследствие на

позитивните симптоми, а не толкова на негативните симптоми и свързаните с тях неврологични нарушения. Това, донякъде показва, че ресурсът който здравните служби използват, е насочен към „върхът на айсберга“, а не толкова към фундаменталните прояви на болестта и опитите за ранна интервенция и диагностика (265).

2.5 Пол и МНС

Полът не показва корелация с проявата на МНС. Това частично изключва биологичните различия, социо-културалните въздействия, травматичните преживявания и виктимизацията, както и социо-икономическите влияния, проявени различно при двата пола върху проявата на МНС. Този резултат е подкрепен и от други изследвания в сферата (159,263).

2.6 Психопатология и МНС

2.6.1. Негативни симптоми

Установихме, че **негативните симптоми** имат значима корелация с общия NES сбор, сензорната интеграция и последователността на комплексни движения, т.е. колко по-изразени са негативните симптоми, толкова по-проявени са МНС. Изследването ни се подкрепя от други проучвания, които намират съществена връзка между негативния субтип шизофрения и МНС (266). Друго установява че негативните симптоми и МНС, могат да разделят пациенти с първи психотичен епизод в контекста на шизофрения, в две групи с различна прогноза. Негативните симптоми са клиничното ядро на заболяването шизофрения. Крепелин ги концептуализира като „отслабване на онези емоционални дейности, които трайно формират волята, емоционално притъпяване, недостатъчност на умствените дейности, загуба на контрола над волята и способността за самостоятелно действие“ (20). Блойлер ги възприема като фундаментални и характеризиращи заболяването. Отделните домейни МНС, които разкриват връзка са вследствие патология най-вече в челните и париеталните дялове, базалните ядра и церебелума. Негативните симптоми до голяма степен зависят от дисфункция в същите префронтални (267), стриатални (268), темпорални (269), париетални (270) дялове и малкия мозък (271). Ключов извод е, че негативните симптоми имат сериозна органична основа, която показва стабилност във времето и вероятно се дължи на изначални дисфункционални кръгове и дефицити в споменатите региони. От друга страна може да се предположи, и че пациентите

с по-изразени негативни симптоми са и тези с по-тежък ход на заболяването и поради това те проявяват повече МНС. Тези пациенти могат да бъдат засечени много преди разгръщането на целия спектър от симптоми, чрез микроневрологични симптоми и чрез меки „поведенчески“ дефицити в продромалния и преморбидния период. Знаем, че негативните симптоми, са предиктор за по-злокачествен ход на заболяването. От друга страна и терапевтичните стратегии, при ясно изразени такива симптоми се различават концептуално от тези при които целим да потушим активната позитивна симптоматика. Някои антипсихотици, като най-вече новите парциални допаминови агонисти /карипразин/ дават надежда за по-добра прогноза (272). Горезложеното изразява възможността за ранна детекция на негативните симптоми, чрез микроневрологичните симптоми и евентуално ранното въвеждане на терапия, целяща въздействие над негативния синдром.

Можем да предположим, че негативния синдром и МНС имат общо невноразвитийно начало и сходни невробиологични механизми, като например аберантни кортико-субкортикални кръгове. Допълнителни лонгитудинални проучвания биха осветили тази връзка по-добре с цел ранно прогнозиране хода на заболяването.

2.6.2 Позитивни симптоми

Позитивните симптоми не показваха значима корелация със степента на проява на МНС. Резултатите ни са в съзвучие с друго проучване, което категоризира субгрупа от т.нар. позитивен тип шизофрения и не я свърза с МНС (266). В същата посока, Chen не установява връзка между позитивните симптоми и МНС при хронично болни (107). Позитивните симптоми бележат острите състояния на заболяването и Блойлер не ги възприема като фундаментални. Те не могат да бъдат обяснени с невноразвитийните парадигми и продромалните незабележими промени. Въпреки, че са свързани с първоранговите симптоми на Шнайдер, те са неспецифични и непатономонични. Целта на проучването ни не е да обсъжда първоранговите симптоми, но ще вметнем някои разсъждения тук. До голяма степен настоящата класификация МКБ10 се осланя на тях за поставянето на диагнозата шизофрения. Прецизна дефиниция на тези симптоми липсва, което може да доведе до различни извадки и погрешни интерпретации. Неслучайно те отпадат като ключови в новата МКБ 11. В подкрепа на нашите резултати е установено, че здрави първородственици на пациенти с шизофрения без първорангови симптоми, имат

повече МНС от здрави първородственици на пациенти с шизофрения с първорангови симптоми (273). Тези резултати са в съзвучие с други изследвания, показващи, че оргничният субстрат на заболяването представен през МНС е свързан най-вече с негативните, а не с позитивните симптоми (266)

2.6.3 Афективни симптоми

Афективните симптоми не показаха значима връзка с МНС. Знаем, че МНС са най-силно проявени при пациенти с шизофрения, следвани от пациенти с БАР и най-слабо проява наблюдаваме сред здрави индивиди. В нашето изследване, афективните симптоми включваха „тревожно-депресивния“ спектър на афективните заболявания: тревожност, чувство на вина, депресия, суицидност. Не установихме значима връзка и това се потвърждава и от друго проучване (274). Този резултат не е за подценяване, тъй като може да насочи клинициста в ранните продромални и преморбидни фази и да спомогне за разграничаването на предполагаеми „депресивни“ симптоми от негативни симптоми, при наличието на по-изразени МНС. Т.е. ако в продрома наблюдаваме депресивна симптоматика без МНС, най-вероятно се касае за депресивно или свързано с него разстройство, докато ако наблюдаваме депресивна симптоматика и налични МНС, то вероятно наблюдаваме „маскирана“ негативна симптоматика при шизофрения или друго психотично разстройство от спектъра.

Позитивните симптоми, са най-често вследствие допаминергична дисрегулация на ниво лимбична система. Афективните симптоми от своя страна се обясняват чрез серотонинергични дефицити, докато МНС са проява на много по-обширна мозъчна патология. Резултатът от последните две точки поставя граница между невроразвитийните основи на заболяването и непатогномоничните за шизофрения психотични и афективни симптоми.

2.6.4 Обща оценка на психопатологията (BPRS-E общ сбор)

Общата оценка на психопатологията показва значима връзка с NES общ сбор. Резултатите ни разкриват, че колкото по-изразена е общата патология, толкова по-проявени са МНС. Други проучвания подкрепят това твърдение, като едно допълнително установява, че т.нар. „твърди белези - огнищни неврологични смущения“ нямат връзка с общата психопатология (98,101).

2.7 Дефицити в лицевото разпознаване на емоции и връзките им с променливи свързани с боледуването, психопатология и МНС.

Установихме, че ДЛРЕ при пациенти с шизофрения са значимо по изразени отколкото при здрави контроли, с изключение на разпознаването на радостен лицеизраз. Резултатите ни се подкрепят значително от други проучвания (275), които сочат нарушение, най-вече в разпознаването на негативните емоции: тъга, страх и гняв (144) и съхранено разпознаване на позитивни емоции при пациентите.

Установихме, че ДЛРЕ нямат значима връзка с пола и възрастта на пациентите, което частично се потвърждава и от Quintero (276). Това дава основание се възприемат като характерен симптом на заболяването и изключва съществените полови различия и процесите на физиологично естествено стареене като замъгляващи фактори.

Установихме убедително, че колкото по-нарушено е разпознаването на неутрален лицеизраз, толкова по-ранна е възрастта на проява на първите симптоми, по-ранна е възрастта на поставяне на диагнозата и е по-голям броят на хоспитализациите. Резултатите ни се припокриват с друго проучване установяващо, че дефицитите в социалната когниция са свързани с ранното начало на симптомите, най-вече при шизофренни жени, злоупотребяващи с канабис (277). Също така, установихме, че дефицитите при разпознаването на радостен лицеизраз са в пряка значима връзка с DUP, т.е. колкото по-сериозно е нарушено разпознаването на радостни лица, толкова по-голям е периода на нелекувана психоза. В тази посока е установено, че DUP при първия психотичен епизод не е, но след 1 година е предиктор за влошена социална когниция (278).

Установихме най-изразените дефицити в разпознаването на неутрални, тъжни и гневни лицеизрази. Този резултат до голяма степен се припокрива с други проучвания, които утвърждават дефицитите в разпознаването на неутралност и негативни емоции като характеристика на шизофренията (279–281). От друга страна, разпознаването на радостен лицеизраз беше значимо съхранено в групата на пациентите, което се репликира и в друго проучване (282). Правилното разпознаване на позитивни емоции, като радост е вследствие на т.нар. феномен „ефектът на предимството“, т.е. радостните лица биват разпознавани холистично и по-бързо, докато тъжните лица например биват разпознати аналитично и по-бавно (145,283). Посочените дефицити и погрешната интерпретация на лицевите сигнали

обясняват частично и агресивното поведение при пациентите и са сочени за цели в нефармакологичния терапевтичен подход (284).

Установихме силна отрицателна корелация между субскалата за неутралните лица и общия резултат на NES. В допълнение, субскалата за неутралните лица има силна отрицателна корелация с две от субскалите на NES (сензорна интеграция и последователността на комплексни движения). Това може да е свързано с необичайното приписване на значимост (salience) на „неутрални“ външни и вътрешни стимули, наблюдавани при шизофрения (285), изменено възприятие на „незначими и неутрални“ аспекти на заобикалящата среда и приписване на значение на „типично“ малко значими/неутрални стимули. Установихме също така, че дефицитите в разпознаването на тъга, гняв и изненада се корелират негативно значително с NES общия сбор и ПКД. Т.е колкото по-изразени са дефицитите в социалната когниция оценена чрез лицевото разпознаване на емоции, толкова по-проявени са микроневрологичните симптоми оценени чрез NES.

Ще повторим отново някои от регионите и функционалните мрежи, които са вероятно отговорни за проявата на МНС: париеталната зона, фронталните лобове, малкия мозък, базални ядра, соматомоторна и соматосензорна кора, окципито-париетална връзка, корпус калозум и таламус. Пациенти със скоро настъпила шизофрения показват намалена гирификация в дясната темпорална, супрамаргинална и фузиформена кора (93,262). Също така, тестовете за последователността на комплексни движения се основават на повторения на вече наблюдавани движения, което изисква активация на огледалната невронна система.

При разпознаването на лица важна роля играят фузиформената кора (статични черти на лицата) и горният темпорален гирус (динамични характеристики на лицата - изражение). Амигдалата играе важна роля в разпознаването на страха, както и на другите негативни емоции. Освен това орбитофронталната кора допринася значително за разпознаването на неутрални изражения на лицето, а префронталната област участва в идентифицирането на емоциите като цяло. Соматосензорните зони, участващи в емоционалното разпознаване включват десния фронтпариетален кортекс, инсула и преден супрамаргинален гирус (286). Активирането на споменатата соматосензорна система може да бъде провокирано от имитация на наблюдаваната емоция от наблюдателя, вероятно включваща огледалната

невронна система, която както споменахме по-горе, има отношение към изпълнението на последователни комплексни движения.

Една от целите на проучването е да се постигне по-задълбочено разбиране на функционалната неврологична и когнитивна проява на разстройство, причинено от смущения в невроразвитието и дисконективност между гореспоменатите области на мозъка. Аберациите на бялото вещество засягат МНС и лицево разпознаване на емоции. Такива са таламичните радиации, които предават сензорни и моторни данни към прецентралния и постцентралния кортекс; горният лонгитудинален фасцикул, свързващ фронталния с париеталния лоб и допринасящ за визуално-пространствената ориентация; корпус калозум, отговорен за междухемисферната сензо-моторна и слухова свързаност; моторните низходящи влакна; долният фронт-окципитален фасцикулус, който интегрира слуховия и зрителния кортекс с префронталния кортекс и най-вероятно други комисурални и асоциативни влакна. Въз основа на горепосочените доказателства, както и открити корелации между променливи, които не са били сравнявани една с друга преди, идеята, че шизофренията се характеризира с дисфункция и нарушена свързаност на сложна и слабо позната церебрална мрежа, може да бъде подкрепена. Следователно привидно независими прояви на разстройството може да имат обща основа. Но най-важното е възможността за транслиране на представените данни в ежедневната клинична практика. Както физическото, така и социално-когнитивното представяне могат да бъдат подобрени с нефармакологични стратегии. Терапията с упражнения, фокусирана върху двигателните умения и сензориума, може да подобри както позитивните, така и негативните симптоми, качеството на живот, когницията и пластичността на хипокампа (287). Тук е важно да се спомене, че социалното когнитивно трениране подобрява разпознаването на лицевите емоции, негативните симптоми и общото функциониране. Въз основа на установените корелации е възможно да се заключи, че психосоциалните интервенции могат да подобрят сензо-моторното представяне и физическата активност може да подобри социалното познание при шизофрения (288).

2.8 Предиктори за МНС в групата на пациентите

Установихме няколко модела, които обясняваха значителна пропорция от дисперсията в МНС, чрез стъпков регресионен анализ в групата на болните.

2.8.1 В първия анализ се установи, че дефицитите в лицевото разпознаване на емоции (AKDEF) и измерената психопатология (BPRS-E) имат значителна асоциация с NES общия сбор. Полът, възрастта и годините формално образование бяха изключени от модела. Покачване в скалата AKDEF (т.е. по-добри умения за лицево разпознаване на емоции), допринася за снижаване в NES, което предполага, че по-съхранената социална когниция има протективно влияние. От друга страна покачването в BPRS-E, допринася за повишаване в NES, което предполага, че по-изразената психопатология има влошаващо влияние над сензо-моторните нарушения при шизофрения. Тези резултати, подкрепят и интегрират твърдението за негативния ефект на общата психопатология върху МНС (98)(289). При евентуално проследяване на нашите пациенти, би се търсил потвърждаващ резултат на друго изследване, което демонстрира, че МНС намаляват заедно с клиничното стабилизиране на пациентите след ремисия от острите симптоми (290). Ефектът на дефицитите в социалната когниция върху МНС не е изследван до момента. Въпреки това ще споменем, че дефицитите в „Теорията на ума“ (които доказано се асоциират с МНС (47)) имат пряка корелация с дефицитите селф-лицевото разпознаване, и вероятно тази връзка може теоретично да се асоциира с МНС (291).

2.8.2 Във втория анализ установихме, че дефицитите в лицевото разпознаване на неутрален, тъжен и гневен лицеизраз имат значителна асоциация с NES общия сбор. От трите променливи, разпознаването на неутрален лицеизраз оказва най-голям ефект, следван от тъга и на последно място гняв. Покачването на стойностите на включените предиктори допринася за снижаване в NES, т.е. по-доброто разпознаване на тези лицеви емоции има протективен ефект над микроневрологичните симптоми. Останалите емоции бяха изключени от модела, както и пола, възрастта и годините формално образование. Тъй като този тип асоциации не е правен до момента, можем теоретично да сравним резултатите ни с други, които покриват частично нашите. В електроенцефалографско изследване се установява, че при пациенти с шизофрения има редукция в P100 амплитудата по време разпознаване на тъжни и гневни лица, и редукция в N170 амплитудата при разпознаване на неутрални и гневни лица (280). В този смисъл, установено е, че като цяло разпознаването на негативните емоции- тъга, страх и гняв, е най-увредено при пациентите с шизофрения (281). Близко до нашите резултати са други - от Южна Африка, където се установява отново,

че най-значими дефицити има в разпознаването на негативните емоции и също така специфично в неутралния лицеизраз (292).

2.8.3 В третия анализ установихме, че негативните симптоми, заедно с годините формално образование и женския пол имат значителна асоциация с NES общия сбор. От модела бяха изключени възрастта, афективните и позитивните симптоми. В този предиктивен модел, негативните симптоми оказваха най-силно влияние. От друга страна, по-високите стойности години формално образование оказваха протективен ефект и намаляваха NES общия сбор. Нашите резултати до голяма степен се доближават до друго проучване, което обаче има проследяващ характер и установява, значима връзка между МНС и негативните симптоми 1 година след началото на заболяването. Същото проучване посочва, че по-ниското ниво на образование се корелира с по-високи стойности в МНС (293). В синхрон с нашите резултати други разкриват предиктивния ефект на по-ниското образование над проявата на разстройства от шизофрениния спектър (294), както и че отпадането от образователната система на 14 годишна възраст предвижда по-чести психиатрични хоспитализации. В друго проследяващо изследване също се установява значима връзка между негативните симптоми и влошаващите се МНС на петата година от началото на заболяването (103). Негативният ефект на женския пол в модела може да има няколко обяснения. На първо място, средната възраст на нашите изследвани пациенти от женски пол бе 40 години. Знаем, че разпространението на заболяването след 40 годишна възраст нараства значително при жените, което вероятно има връзка със снижените нива на естрогена след менопауза, по-честите състояния на самотата и липса на социална подкрепа (295,296).

Посочените предиктори и асоциациите между тях са вероятно вследствие взаимността между комплексни био-психо-социални фактори. Можем да изведем, че ранни интервенции укрепващи протективните фактори (образование и социални компетенции) и такива противопоставящи си на рисковите (навременна фармакотерапия, физиотерапия, ерготерапия, психообучение свързано с дискриминацията и стигмата) трябва да са фокус в съвременните превантивни стратегии насочени към психичното здраве.

2.9 Терапия с допаминови/серотонинови антагонисти (антипсихотици) и МНС

В групата от 60 пациенти се наблюдава полипрагмазия и предпочитания на терапията спрямо традициите на лечебното заведение. Споменатите фактори и малката извадка, ни демотивираха да изследваме в дълбочина тези връзки. Въпреки това, от извършената корелационна матрица, ще споменем, че терапията с Оланзапин показва статистически значима негативна корелация с NES общ сбор ($r = -2.28, p=0.04$), т.е. като че ли Оланзапинът е свързва с по-ниски стойности МНС и може би има протективен характер. Този резултат би следвало да се приеме предпазливо, тъй като друго изследване не показва подобряване в МНС при лечение с оланзапин (297).

2.10 Психопатология и Дефицити в лицевото разпознаване на емоции

Установихме, че негативните симптоми са значимо негативно корелирани с дефицитите в разпознаването на изненадан лицеизраз. Т.е. колкото по-изразени са негативните симптоми, толкова по-слабо се представят пациентите при разпознаването на този лицеизраз. Резултатът донякъде се припокрива с друго изследване, което установява връзка между негативните симптоми и дефицитите в цялостното разпознаване на лицеви емоции, вниманието, вербалната флуентност и пространствената памет (298).

Общият сбор на BPRS-E бе значимо негативно корелиран с дефицитите в разпознаването на радостен и неутрален лицеизраз. Т.е. колкото по-изразени са психопатологичните симптоми, толкова по-изразени са дефицитите в лицевото дешифриране.

В заключение установихме, че Общите сборове не двете скали (BPRS-E и АКDEF) имат значителна негативна корелация. Т.е. колкото по изразена е общата психопатология, толкова по-слабо е общото представяне на пациентите при разпознаване на лицеви емоции. Нашите резултати могат да бъдат асоциирани с други в областта. Скорошно проучване представя, че дори субклинични психопатологични прояви при юноши, имат връзка с по-малкото социални контакти в ежедневието (299). Предполага се, че специфичните дефицити в разпознаването на негативни емоции, водят до погрешна интерпретация на социо-емоционалните белези на обкръжението, което пък от своя може да обясни частично параноидните преживявания и социалното отдръпване (282,300), както и социална изолация.

Връзката между изследваните променливи, може би се крие в остротата на симптомите, продължителността на заболяването, цялостното неврокогнитивно функциониране и социо-културалния контекст. Необходими са допълнителни изследвания за установяване на тези асоциации и имплементирането им в една интегрирана клинична практика

3. Ограничения

- Малка извадка от пациенти и здрави контроли. Нулевата хипотеза може да бъде грешно приета и това да води до тип 2 грешка. Това затруднява преценката дали резултатите показват истинска разлика, или те са следствие на случайност.
- Всички пациенти са на антипсихотична терапия, която, въпреки резултатите, може да има някакъв замъгляващ ефект върху тях.
- Хоспитализираните пациенти не са представителна извадка за общата популация пациенти с шизофрения в страната и представя най-често само подострата и острата фаза на заболяването.
- В острата психотична фаза пациентите трудно се справят с тестовете и не съдействат адекватно, което ограничава изследването в тази група.
- Изследването се основава на наблюдения на един изследовател, при което може да се наблюдава личен уклон, повлияващ на дизайна, анализа и интерпретацията на резултатите.

VII. Изводи и препоръки

Настоящият дисертационен труд представлява оригинално изследване и доказва, че микроневрологичните симптоми са значително по-изразени при пациенти с шизофрения отколкото при здрави контроли. Резултатът подкрепя едно базово, но често negliжирано в клиничната практика твърдение. А именно, че шизофренията е мозъчно невробиологично заболяване, синдром и, бидейки такъв, освен познатите психопатологични симптоми съдържа в себе си и микроневрологични такива. Те бяха изследвани чрез Неврологичната оценъчна скала /„Neurological Evaluation Scale“/, като и общият сбор, и отделните субскали: моторна координация, сензорна интеграция, последователност на комплексни движения и други белези показаха значима разлика при пациентите спрямо здравите контроли. Отделни мозъчни области и функционални невронални мрежи бяха предложени за „огнища“ на изследваната патология.

Допълнително бяха изследвани общите демографски данни, терапията с допаминови/серотонинови антагонисти, променливи свързани с боледуването, психопатология (BPRS-E) и дефицити в лицевото разпознаване на емоции (AKDEF).

Допълнително значимите резултатите могат да се обобщят по следния начин:

- I. От гледна точка на общите демографски данни
 - Сходната възраст между пациентите и здравите контроли изключва процесите на естественото физиологично стареене, като замъгляващи фактори в последващите анализи.
 - Пациентите с шизофрения имаха значително по-кратко формално образование, по-малко заемани професионални длъжности, по-малко години трудов стаж, по-къса продължителност на връзките с партньори и по-рядко бяха родители. Това представя взаимовръзката между заболяването и факторите на средата, изразяващи се чрез социалното отдръпване, стигматизацията и социалното изключване.
- II. МНС измерени чрез NES бяха значимо по-изразени в групата на пациентите. Това дава основание МНС да бъдат разглеждани като ендотипен белег и възможен биомаркер на заболяването. Вероятната подлежаща патология се обяснява чрез нарушени церебело-таламо-кортикални кръгове, когнитивна дисметрия,

нарушена интерхемисферна инхибиция, редуцирана кортикална дебелина, патология в бялото мозъчно вещество, невротрансмитерна дисрегулация (гама аминокиселина к-на, допамин) вследствие на невроразвитийни нарушения. Допълнителни изследвания трябва да се фокусират върху потенциалната им роля в диагностицирането, прогнозирането и лечението на шизофрения.

- III. При вътрегруповото корелиране на отделните NES айтъми, субскали и общ сбор, установихме множество значими корелации даващи възможно обяснение за някои подлежащи неврофизиологични механизми на заболяването. В бъдещи проучвания може да се изследва дали отделни домейни или белези са склонни да възникват заедно и по-често при пациенти с шизофрения, което да има диференциално диагностична стойност.
- IV. МНС имат значима корелация с периода на нелекувана болест (DUI), но не и с възрастта, в която се проявяват първите симптоми, продължителността на нелекувана психоза (DUP), възрастта на поставяне на диагнозата и общия брой хоспитализации. Вероятно по-дългият период на нелекувана болест води до съществени невробиологични промени, които допринасят за проявата на МНС. Закъснялото включването на терапията, само по-себе си, също води до функционални нарушения, които вероятно влошават МНС. Бъдещи генетични и невроизобразителни изследвания, в съвкупност с по-достъпни инструменти като NES, биха били ценни за ранното установяване и лечение на заболяването.
- V. Липсата на корелация между NES общ сбор и пола и възрастта на пациентите частично изключва биологичните различия, социо-културалните въздействия, травматичните преживявания и виктимизацията, както и социо-икономическите влияния върху проявата на МНС.
- VI. При вътрегруповото корелиране между МНС (NES) и измеримите психопатологични симптоми (BPRS-E) установихме, че:
- Негативните симптоми имат значима корелация с МНС. Вероятно негативния синдром и МНС имат общо невроразвитийно начало и сходни невробиологични механизми, като например аберантни кортико-субкортикални кръгове. Допълнителни лонгитудинални проучвания биха осветили тази връзка по-добре, с цел да се постигне ранно прогнозиране на хода на заболяването.

- Общата психопатология има значима връзка с МНС. Заедно биха могли да служат като диагностични и диференциално диагностични инструменти при терапевтични колебания.
- Позитивните и афективните симптоми нямат значима асоциация с МНС. Позитивните симптоми, са най-често вследствие допаминергична дисрегулация на ниво лимбична система, а афективните симптоми, от своя страна, се обясняват чрез серотонинергични дефицити, докато МНС са проява на много по-обширна мозъчна патология. Този резултат поставя граница между невроразвитийните основи на заболяването и непатогномоничните за шизофрения позитивни и афективни симптоми.

VII. Дефицитите в лицевото разпознаване на емоции при пациентите с шизофрения бяха значимо по-изразени спрямо здравите контроли с изключение на разпознаването на радостен лицеизраз. Тези нарушения са ключова характеристика на шизофренията и допринасят за социалните и междуличностни затруднения. Вероятните мозъчни региони отговорни за тази патология са амигдалата, фузиформения гирус и префронталната кора. Допълнително установихме, че тези дефицити имат значима връзка с МНС в групата на пациентите. Резултатите вероятно могат да бъдат обяснени чрез припокриващи се отговорни мозъчни региони, общи невроразвитийни разстройства, сходни нарушения в интеграцията и обработката на сензорната информация в социален контекст.

VIII. Чрез линейна стъпкова регресия установихме три модела имащи предиктивна стойност спрямо МНС, съответно: BPRS-E общият сбор и AKDEF общият сбор; дефицитите в разпознаването на неутрален, тъжен и гневен лицеизраз; негативните симптоми, полът и годините формално образование. Посочените предиктори и асоциациите между тях са вероятно вследствие взаимосвързаността между комплексни био-психо-социални фактори. Можем да изведем, че ранни интервенции, укрепващи протективните фактори (образование и социални компетенции) и противопоставящи се на рисковите (физиотерапия, фармакотерапия, дискриминация), трябва да са във фокуса на съвременните превантивни стратегии, насочени към психичното здраве.

- IX. Терапията с Оланзапин показва значима негативна корелация с NES общ сбор. Необходими са повече проследяващи проучвания, при пациенти с начална форма на заболяването, с оглед доказване на протективния ефект на медикаментозната терапия над невробиологичните основи на заболяването.
- X. Дефицитите в лицевото разпознаване на емоции (AKDEF) се корелират значимо с общата психопатология (BPRS- E). Връзката между изследваните променливи може би се крие в остротата на симптомите, продължителността на заболяването, цялостното неврокогнитивно функциониране и социо-културалния контекст. Необходими са допълнителни изследвания за установяване на тези асоциации и внедряването им в една интегрирана клинична практика.

Заклучение: микроневрологичната симптоматика е значително по-изявена при шизофренни пациенти спрямо здрави контроли и се проявява през съвкупност от меки неврологични белези. Проявата им вероятно се обяснява чрез нарушени церебело-таламо-кортикални кръгове, когнитивна дисметрия, нарушена интерхемисферна инхибиция, редуцирана кортикална дебелина, патология в бялото мозъчно вещество и невротрансмитерна дисрегулация вследствие невроразвитийни нарушения. Те не зависят от пола и възрастта и имат силна връзка с негативните симптоми и с периода на нелекувана болест. Нашето изследване за първи път установява връзката между МНС и дефицитите в лицевото разпознаване на емоции при шизофренни пациенти. МНС могат да се разглеждат като ендотип и имат потенциала на биомаркер. Идентифицирането и оценката им може да спомогне за ранното установяване, прогностичната оценка и ранната интервенция при шизофренни пациенти. Бъдещите проследяващи проучвания трябва да се фокусират върху средовите влияния, генната експресия и подлежащата мозъчна патология с оглед по-дълбокото разбиране на изследваните от нас сензомоторни нарушения.

VIII. Приноси

1. Научно-теоретични

- За първи път в България се изследват МНС с най-често използваната в световен мащаб скала – Neurological Evaluation Scale.
- За първи път в България се изследват МНС при пациенти с шизофрения и здрави контроли, като се установява значимата им проява при пациентите.
- За първи път в България се съпоставят МНС и променливи свързани с боледуването, при което се доказва значима връзка между МНС и периода на нелекувана болест при пациенти с шизофрения.
- За първи път в България се прави сравнение между МНС и психопатология (BPRS-E), като се установява значимата им връзка с негативните симптоми и липсата на връзка с позитивните и афективните симптоми.
- За първи път в България и познатата световна литература се прави сравнение между МНС (NES) и дефицитите в лицевото разпознаване на емоции при пациенти с шизофрения (AKDEF), като се установява значима асоциация и отделно се посочват предиктори между AKDEF и други изследвани променливи спрямо NES.

2. Научно-практични

- МНС допълват общата клинична оценка и спомагат за позициониране на пациента в „невроразвитийната“ траектория на заболяването.
- МНС биха спомогнали за ранната детекция и диагноза на шизофрения, тъй като са белег на невроразвитийна патология.
- МНС биха имали прогностична стойност, тъй като индивиди с по-високи стойности са в по-голям риск от преживяване на негативна симптоматика, когнитивни нарушения и функционален спад.
- МНС биха спомогнали за терапевтичното планиране и създаване на терапевтични стратегии, насочени към специфичните неврокогнитивни дефицити и сензомоторни нарушения. Такива могат да бъдат когнитивно-поведенческа терапия, физиотерапия, ерготерапия, трениране на социални умения, психообучение в обществото, както и ранното включване на

клозапин при индивиди с установен висок риск и злокачествен ход на заболяването.

- Изследването на МНС не изисква специална подготовка на пациента и не изисква голям финансов ресурс или специално оборудване. Също така, изследването отнема между 20 и 30 минути и за разлика от много други тестове не изчерпва бързо пациентите, което води до добра кооперация.

3. Приноси с потвърдителен характер

- Потвърди се социално-демографски разлики: пациентите с шизофрения имат по-малко години трудов стаж, продължителност на формалното образование, брой заемани професионални длъжности, продължителност на връзка с партньори и брой деца в сравнение със здравите контроли.
- Потвърди се наличието на МНС както сред здрави контроли, така и сред пациенти с шизофрения. При вторите те превалят значително.
- Потвърди се връзката между МНС и периода на нелекувана болест, и негативните симптоми.
- Потвърди се липсата на връзка между МНС и периода на нелекувана психоза, позитивните и афективните симптоми, полът и възрастта.

IX. Публикации и участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд:

1. Гевара К, Ончев Г. Меки неврологични белези при шизофрения. Първа част. Българско списание за психиатрия, 2020, 5(1):34-41.
2. Гевара К, Ончев Г. Меки неврологични белези при шизофрения. Втора част. Българско списание за психиатрия, 2020,5(3):25-34.
3. K. Guevara and K. Kostadinov, “Neurological Soft Signs and Social Cognition in Patients with Schizophrenia: the Missing Link”, *C. R. Acad. Bulg. Sci.*, vol. 76, no. 9, pp. 1440–1448, Oct. 2023.

Х. Приложение

НЕВРОЛОГИЧНА ОЦЕНЪЧНА СКАЛА

Neurological Evaluation Scale (NES)

R. Buchanan, D. Heinrichs

1. Тандемна походка

Указания: Изследваният трябва да върви в права линия 12 крачки, поставяйки петите на единия крак пред пръстите на другия при всяка крачка.

Оценка:

- 0-** няма пропуснати крачки, след като е изпълнил първата цяла крачка;
- 1-** 1 или 2 погрешни крачки след изпълнение на първата цяла крачка;
- 2-** 3 или повече погрешни крачки, правейки опити да се хване или падайки.

2. Проба на Ромберг

Указания: Изследваният трябва да се изправи със събрани ходила, затворени очи, с ръце изпънати напред, успоредно на пода и с разперени пръсти. Трябва да запази тази позиция в продължение на 1 минута.

Оценка:

- 0-** относително стабилно положение, минимално поклащане
- 1-** забележимо поклащане
- 2-** пристъпва, за да запази баланс или пада

3. Случайно провокирани движения

Указания: като при Пробата на Ромберг

Оценка:

- 0-** липса на потрепвания на пръстите, дланите или ръцете;
- 1-** непостоянни потрепвания само на пръстите;

- 2- непостоянни потрепвания продължаващи до дланите и/или ръцете.

4. Тремор

Указания: като при Пробата на Ромберг

- Оценка:
- 0- без тремор;
 - 1- лек, фин тремор;
 - 2- забележим фин или едър тремор.

5. Церебрална хемисферна доминантност

А) Доминатна ръка

Указания: От изследвания субект се изисква да покаже как би писал, хвърлил топка, използвал ракета за тенис, запалил клечка кибрит, използвал ножица, вдянал игла, използвал метла, използвал лопата, раздавал карти, използвал чук, измил зъбите си, развил капачка на буркан.

- Оценка:
- Д- изследваният пише с дясната ръка и изпълнява най-малко 7 от дейностите с дясната си ръка;
 - М- изследваният пише с дясната/лявата ръка, но изпълнява по-малко от 7 от дейностите с дясната/лявата си ръка;
 - Л- изследваният пише с лявата си ръка и изпълнява най-малко 7 от дейностите с лявата си ръка.

Б) Доминантен крак

Указания: Поискайте от изследвания субект да покаже как би ритнал топка.

- Оценка:
- Д- изследваният рита топката с десния си крак;
 - Л- изследваният рита топката с левия си крак.

В) Доминантно око

Указания: Накарайте изследвания субект, докато е с отворени очи, да погледне към отдалечен обект през дупка в центъра на карта с размери 7,62 x

12,7 см (3 x 5 инча), която той държи пред себе си с двете си ръце. Разстоянието между изследвания и картата трябва да бъде 45,7 см (18 инча). Поискайте от изследвания субект да затвори очите си едно след друго (последователно) и да каже на изследващия при затваряне на кое око е загубил обекта от погледа си.

- Оценка:
- Д- изследваният губи обекта от поглед със затворено дясно око;
 - Л- изследваният губи обекта от поглед със затворено ляво око.

6. Аудио-визуална интеграция

- Указания:
- От изследвания субект се изисква да съпостави набор от звуци, произведени чрез почукване, с един от три набора от точки, изобразени върху карта с размери 12,7 x 17,78 см (5 x 7 инча). Изследваното лице трябва да затвори очи по време на почукването. Първо се провеждат три предварителни тренировъчни опита, за да се гарантира, че изследваният е разбрал инструкциите.

- Оценка:
- 0- без грешка;
 - 1- една грешка;
 - 2- две или повече грешки.

7. Стереогнозия (пространствена ориентация)

- Указания:
- От изследвания субект се изисква да идентифицира обект, поставен в дланите му, докато е със затворени очи. Изследваният е инструктиран да усети/опипа обекта с длан, като му се даде толкова време, колкото му е нужно. Ако изследваният не може да назове обекта, изследващият го пита дали може да опише за какво служи той. Изследваният започва с доминантната си ръка (според предходната оценка за доминантност) или с ръката, с която пише, ако има смесена доминантност. Инструкциите му се повтарят и преди втория опит. (*изпълнява се с двете ръце*)

- Оценка:
- 0- без грешки;
 - 1- една грешка;
 - 2- повече от една грешка.

8. Графестезия

Указания: Накарайте изследваното лице да разпознае цифра, която изследващият написва на върха на показалеца му, докато изследваният е със затворени очи. Последователността на ръцете се определя както при стереогнозия. *(изпълнява се с двете ръце)*

Оценка:

- 0- без грешки;
- 1- една грешка;
- 2- повече от една грешка.

9. Проба юмрук-пръстен

Указания: Накарайте изследвания субект да поставя дланта си последователно на масата в позицията на юмрук с палеца поставен над първите или вторите фаланги и в позицията на пръстен с докосващи се върховете на палеца и на показалеца, докато останалите пръсти са изпънати. Изследваният трябва да поставя ръката си в изправено положение между смените на позициите на дланта. Ако изследваният не може да изпълни движението правилно или по начин, който да позволява адекватно оценяване, трябва да бъде спрян, инструктиран отново и да започне теста отново. Изследваният трябва да повтори всяка двойка позиции на ръката 15 пъти.

Оценка:

- 0- без тежки нарушения в движенията след първото повторение; грешките се ограничават до непълна екстензия на пръстите в позиция „пръстен” и не повече от две колебания при преминаването от позиция „юмрук” в позиция „пръстен” или обратно, както и не повече от едно объркване на последователността на позициите „юмрук“/„пръстен“;
- 1- без тежки нарушения в движенията след първото повторение или пълен срив в движението; повече от две колебания при преминаването от позиция „юмрук” в позиция „пръстен”, затруднения в изпълнението и поддържането на плавно, стабилно движение, три или четири обърквания в последователността на позициите „юмрук“/„пръстен“, или общо три, но не повече от четири грешки;

- тежки нарушения или пълен срыв в движенията, или повече от
- 2- четири колебания или обърквания в последователността на позициите „юмрук“/, „пръстен“.

10. Проба юмрук-ръб-длан

Поискайте от изследвания, изпълнявайки серията по равномерен и стабилен начин, да докосне масата с едната страна на юмрука си, ръба на отворената си длан и воларната част на дланта си. Изследваният трябва да прекъсва контакта с повърхността на масата между смените на позицията на дланта, без да връща ръката до пълна флексия. Изследваният трябва да повтори последователността от промени на позицията 15 пъти.

Указания:

Оценка:

- 0- без тежки нарушения в движението след първото повторение; грешките се ограничават до не повече от 2 колебания при преминаването от една позиция в следващата и не повече от 1 грешка в позицията на дланта;
- 1- без тежки нарушения в движението след първото повторение или пълен срыв в движението; повече от 2 колебания при преминаване от една позиция в друга, затруднения в изпълнението и поддържането на гладко и стабилно движение, от 3 до 4 обърквания на позициите или общо 3, но не повече от 4 грешки;
- 2- тежки нарушения или пълен срыв в движенията, или повече от 4 колебания при преминаването от една позиция в друга или объркване на позициите.

11. Проба на Озерецки

Накарайте изследвания субект да постави двете си длани на масата. Едната длан с воларната част надолу, а другата в юмрук. Изследваният е помолен едновременно да смени позициите на двете длани, чрез плавно стабилно движение. Изследваният е помолен да повтори движението 15 пъти.

Указания:

Оценка:

- 0- без тежки нарушения в движението след първото повторение; грешките се ограничават до не повече от две колебания при преминаването от една позиция в следващата и не повече от една грешка в позицията на ръката;

1- без тежки нарушения в движението след първото повторение или пълен срив в движението; повече от 2 колебания при преминаването от една позиция в друга, затруднение при изпълнението и поддържането на плавно и стабилно движение, от 3 до 4 обърквания в позициите, или общо 3, но не повече от 4 грешки;

2- тежки нарушения или пълен срив в движенията, или повече от 4 колебания при преминаването от една позиция в друга или объркване на позициите.

12. Памет

Указания:

На изследвания субект се казват 4 думи, които трябва да повтори веднага след като са му били казани. Ако изследваният не може да повтори четирите думи правилно, те му се казват отново. Ако, след общо три повторения на думите, изследваният отново не успее да повтори четирите думи, тестът се прекратява и се оценява с 2 точки за двете части на изследването. Ако изследваният успее да повтори четирите думи след едно или две последователни представяния, от него се иска да ги запомни максимално добре и впоследствие на два пъти по време на интервюто – след 5 и след 10 минути, изследваният го подканва да си припомни думите.

Оценка:

- 0- изследваният запомня всички думи;
- 1- изследваният запомня три думи;
- 2- изследваният запомня по-малко от три думи.

13. Проба с ритмични почуквания

ЧАСТ А

Указания:

Поискайте от изследвания да възпроизведе точно серия от ритмични почуквания, които е чул, докато е бил със затворени очи. Изследваният може да бъде с отворени очи при възпроизвеждане на серията.

Оценка:

- 0- без грешки;
- 1- една грешка или неразличаване между леките и силните почуквания, ритъма или грешка в броя на почукванията;
- 2- повече от една грешка.

ЧАСТ Б

Указания: Поискайте от изследвания да произведе серия от почуквания така, както е инструктиран да го направи.

Оценка: **0-** без грешки;
 1- една грешка;
 2- повече от една грешка.

14. Бързи, редуващи се движения

Указания: Накарайте изследвания субект да постави дланите си върху коленете си, с воларната част надолу. С доминантната ръка изследваният трябва да започне да пляска по крака си отчетливо с воларната и дорзалната част на дланта си с редуващи се движения. Доминантната ръка се определя от 8-та задача на теста. Изследваният трябва да изпълни задачата 20 пъти поотделно с двете ръце.

Оценка: **0-** без тежки нарушения в движението, колебания или грешка при поставяне на ръката;
 1- без тежки нарушения в движението или 1 до 2 колебания или грешки при поставяне на ръката;
 2- тежки нарушения в движението или 3 или повече колебания / грешки при поставяне на ръката.

15. Опониране на палеца към другите пръсти

Указания: Накарайте изследвания субект да постави двете си длани върху коленете си, воларно нагоре, с изпънати пръсти. Изследваният трябва да започне с доминантната си ръка да докосва последователно с върха на палеца си върха на останалите си пръсти от показалеца към кутрето и после обратно до показалеца, общо 10 повторения.

Оценка: **0-** без тежки нарушения в движението и не повече от една грешка;
 1- без тежки нарушения в движението или 2 до 3 грешки;
 2- тежки нарушения в движението или 4 или повече грешки.

16. Огледални движения

Указания: Дланта на изследвания, която не изпълнява пробата за опониране на палеца към другите пръсти, се наблюдава за успоредни движения на пръстите и палеца.

Оценка:

- 0-** няма видими движения на пръстите;
- 1-** минимални, непоследователни или повторяеми движения на пръстите;
- 2-** последователни, отличими движения на пръстите.

17. Екстинкция (проба лице-длан)

Указания: Изследваният трябва да е в седнало положение, със затворени очи и с длани поставени върху коленете, воларно надолу. На изследвания се обяснява, че ще бъде докоснат по бузата или дланта, или едновременно по бузата и дланта, като той трябва да каже къде е усетил докосване. Ако назове само едно докосване, изследваният го пита кога за пръв път е усетил докосване и дали е почувствал такова и на друго място. Едновременното докосване се прави в следния ред: дясна буза-лява длан, лява буза-дясна длан, дясна буза-дясна длан, лява буза-лява длан, двете длани и двете бузи.

Оценка:

- 0-** без грешки;
- 1-** една грешка;
- 2-** повече от една грешка.

18. Дясно-лява дезориентация.

Указания: Поискайте от изследваното лице да посочи своето дясно ходило и лява длан; да постави дясната си длан на лявото рамо, лявата си длан до дясното ухо; да посочи лявото коляно и десния лакът на изследвания; докато изследваният е с кръстосани ръце, изследваният трябва да посочи с дясната си ръка лявата ръка на изследвания; след прекръстосване на ръцете, да посочи с лявата си ръка дясната ръка на изследвания.

Оценка:

- 0-** без грешки;

- 1- една грешка;
- 2- две или повече грешки.

19. Синкинезии

Указания: Инструктира се изследвания да следи само с очи върха на химикалка, докато същият се движи в крайни точки на хоризонтала. Ако изследваният движи и главата си, му се напомня да не я движи и да следи върха на химикалката само с очите си.

Оценка:

- 0- без движения на главата;
- 1- движения на главата при първия опит, но коригирани при изрично напомняне да не я движи;
- 2- движения на главата, дори след като му е било напомнено да я държи неподвижно.

20. Конвергенция

Указания: Инструктира се изследвания да следи с очи върха на химикалка, докато същият се приближава към носа му.

Оценка:

- 0- и двете очи се конвергират към обекта;
- 1- едното или двете очи не успяват да се конвергират напълно, но могат да се конвергират повече от половината;
- 2- едното или двете очи не се конвергират повече от половината.

21. Неустойчивост на погледа

Указания: Поискайте от изследвания да фиксира погледа си върху върха на химикалка на 45 градуса в хоризонталната равнина на дясното и лявото визуално поле за 30 секунди.

Оценка:

- 0- без девиация от фиксирания обект;
- 1- девиация от фиксирания обект след 20 секунди;
- 2- девиация от фиксирания обект преди 20-та секунда.

22. Носо-показалечна проба

Указания: Поискайте от изследвания да затвори очите си и с върха на показалеца си да докосне върха на носа си.

Оценка:

- 0- без интенционен тремор или разминаване;
- 1- лек интенционен тремор или дисметрия (разминаване);
- 2- значителен/подчертан интенционен тремор или дисметрия (разминаване).

23. Глабеларен рефлекс (фронтно-орбикуларен рефлекс)

Указания: Изследваният е инструктиран да фиксира погледа си в точка в другия край на стаята. Изследващият почуква глабелата 10 пъти с показалеца си, като преди това е подходил към изследвания над челото му, извън визуалното му поле.

Оценка:

- 0- три или по-малко премигвания;
- 1- 4 или 5 пълни премигвания, или повече от 6 частични премигвания;
- 2- шест или повече пълни премигвания.

24. Хоботков рефлекс

Указания: Изследваният е инструктиран да се отпусне, докато изследващият натиска филтрума му с пръст.

Оценка:

- 0- без контракции на м. орбикуларис орис (или свиване на устните)
- 2- наличие на каквато и да е контракция на м. орбикуларис орис (или свиване на устните).

25. Хватателен рефлекс (Янишевски)

Указания: Изследваният субект е инструктиран да НЕ хваща, докато изследващият почуква воларната част на дланта му между показалеца и палеца. Същата задача се повтаря още веднъж, докато изследваният повтаря думата „плъх” наобратно.

- Оценка:
- 0-** без флексия на пръстите;
 - 1-** лека флексия на пръстите при първия опит или каквато и да е флексия при втория опит;
 - 2-** значителна флексия на пръстите при първия опит;

26. Смукателен рефлекс

Указания: Изследващият поставя дорзалната част на пръста си или шпатулка между устните на изследвания.

- Оценка:
- 0-** липса на движение;
 - 2-** каквото и да е присвиване или смучещо движение на устните на изследвания.

XI. Библиография

1. Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. 1919 Translated by R.M. Barclay. Huntington: NY: Robert E. Krieger; 1971.
2. Woods BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry*. 1998 Dec;155(12):1661–70.
3. Lewis DA. Schizophrenia and disordered neural circuitry. *Schizophr Bull*. 1997;23(3):529–31.
4. Andreasen NC, Nopoulos P, O’Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry*. 1999 Oct 1;46(7):908–20.
5. Meehl PE. Toward an Integrated Theory of Schizotaxia, Schizotypy, and Schizophrenia. *J Pers Disord*. 1990 Mar;4(1):1–99.
6. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014 Jul 24;511(7510):421–7.
7. Gratten J, Wray NR, Keller MC, Visscher PM. Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2014 Jun;17(6):782–90.
8. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1080–92.
9. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*. 2010 Mar;167(3):261–80.
10. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 May;59(5):449–56.
11. Walker EF, Savoie T, Davis D. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1994;20(3):441–51.
12. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1398–402.
13. Meier MH, Caspi A, Reichenberg A, Keefe RSE, Fisher HL, Harrington H, et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *Am J Psychiatry*. 2014 Jan;171(1):91–101.
14. Compton MT, Chan RCK, Walker EF, Buckley PF. Minor physical anomalies: potentially informative vestiges of fetal developmental disruptions in schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. 2011 May;29(3):245–50.
15. Golembo-Smith S, Walder DJ, Daly MP, Mittal VA, Kline E, Reeves G, et al. The presentation of dermatoglyphic abnormalities in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Res*. 2012 Dec;142(1–3):1–11.

16. Shrivastava A, Shah N, Johnston M, Stitt L, Thakar M. Predictors of long-term outcome of first-episode schizophrenia: A ten-year follow-up study. *Indian J Psychiatry*. 2010;52(4):320.
17. Ventura J, Subotnik KL, Han S, Helleman GS, Green MF, Nuechterlein KH. The relationship between sex and functional outcome in first-episode schizophrenia: the role of premorbid adjustment and insight. *Psychol Med*. 2023 Oct 14;53(14):6878–87.
18. Kulhara P, Shah R, Grover S. Is the course and outcome of schizophrenia better in the 'developing' world? *Asian J Psychiatr*. 2009 Jun;2(2):55–62.
19. Институт за български език. Речник на българския език (онлайн).
20. Kraepelin E. Dementia Praecox and Paraphrenia. 1919, 77-83. 1919;77–83.
21. Шкодрова Д, Хараланова Е, Хараланов С. Обективни прояви на малкомозъчна дисфункция при шизофрения: координационни и равновесни дефицити. *Бълг. неврол. психиатр. практика*, 2007, 4:18-24. *Бълг неврол психиатр практика*. 2007;4:18–24.
22. Хараланова Е, Хараланов С, Шкодрова Д. Ролята на малкия мозък в теорията на шизофренията. *Неврол психиатрия*. 2006;2:20–3.
23. Akabalieva K. Significant gender-specific difference in brain lateralization of schizophrenia patients assessed by new combined foot dominance scale. *Front Psychiatry*. 2023 Nov 30;14.
24. Hranov L. An investigation of some clinical and psychological aspects of bipolar affective disorder. [Varna]: Medical University - Varna; 2015.
25. Boks MP, Russo S, Knegtering R, van den Bosch RJ. The specificity of neurological signs in schizophrenia: a review. *Schizophr Res*. 2000 Jun 16;43(2–3):109–16.
26. Woods BT, Kinney DK, Yurgelun-Todd D. Neurologic abnormalities in schizophrenic patients and their families. I. Comparison of schizophrenic, bipolar, and substance abuse patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry*. 1986 Jul;43(7):657–63.
27. Boks MPM, Liddle PF, Burgerhof JGM, Knegtering R, van den Bosch RJ. Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2004 Jul;110(1):29–35.
28. Стоянова М. Импулсивност и меки неврологични белези при БАП. . 2017.
29. Mergl R, Hegerl U. [Neurological soft signs in patients with obsessive-compulsive disorder]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2005 Sep;73(9):504–16.
30. De la Fuente JM, Bobes J, Vizuete C, Bascaran MT, Morlán I, Mendlewicz J. Neurologic soft signs in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006 Apr;67(4):541–6.
31. Dazzan P, Murray RM. Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *Br J Psychiatry Suppl*. 2002 Sep;43:s50-7.
32. Heinrichs DW, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1988 Jan;145(1):11–8.

33. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull.* 2005 Oct;31(4):962–77.
34. Chan RCK, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Wang Y. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2010 Nov;36(6):1089–104.
35. Krebs MO, Gut-Fayand A, Bourdel M, Dischamp J, Olié J. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2000 Oct 27;45(3):245–60.
36. Torrey EF. Neurological abnormalities in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1980 Jun;15(3):381–8.
37. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000 Apr;157(4):560–5.
38. Schröder J, Niethammer R, Geider FJ, Reitz C, Binkert M, Jauss M, et al. Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1991 Dec;6(1):25–30.
39. Prikryl R, Ceskova E, Tronerova S, Kasperek T, Kucerova HP, Ustohal L, et al. Dynamics of neurological soft signs and its relationship to clinical course in patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2012 Dec 30;200(2–3):67–72.
40. Dazzan P, Morgan KD, Orr KG, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, et al. The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study. *Brain.* 2004 Jan;127(Pt 1):143–53.
41. Schröder J, Silvestri S, Bubeck B, Karr M, Demisch S, Scherrer S, et al. D2 dopamine receptor up-regulation, treatment response, neurological soft signs, and extrapyramidal side effects in schizophrenia: a follow-up study with 123I-iodobenzamide single photon emission computed tomography in the drug-naive state and after neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry.* 1998 May 1;43(9):660–5.
42. Scherk H, Falkai P. Effects of antipsychotics on brain structure. *Curr Opin Psychiatry.* 2006 Mar;19(2):145–50.
43. Brown AS. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev Neurobiol.* 2012 Oct;72(10):1272–6.
44. Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017 Mar;19(1):55–63.
45. Arias I, Sorlozano A, Villegas E, de Dios Luna J, McKenney K, Cervilla J, et al. Infectious agents associated with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2012 Apr;136(1–3):128–36.
46. Li F, Karlsson H. Expression and regulation of human endogenous retrovirus W elements. *APMIS.* 2016;124(1–2):52–66.
47. Herold CJ, Duval CZ, Lässer MM, Schröder J. Neurological soft signs (NSS) and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Schizophr Res Cogn.* 2019 Jun;16:17–24.

48. Жабленски А. Шизофрения – нозологично единство и културово многообразие. . In 1986.
49. Chan RCK, Gottesman II. Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 Jul;32(5):957–71.
50. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003 Apr;160(4):636–45.
51. Wolff AL, O’Driscoll GA. Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naïve patients and populations at risk. *J Psychiatry Neurosci.* 1999 Sep;24(4):304–14.
52. Kelly BD, Cotter D, Denihan C, Larkin D, Murphy P, Kinsella A, et al. Neurological soft signs and dermatoglyphic anomalies in twins with schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2004 May;19(3):159–63.
53. Lawrie SM, Byrne M, Miller P, Hodges A, Clafferty RA, Cunningham Owens DG, et al. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2001 Jun;178:524–30.
54. Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet.* 1995 Aug 26;346(8974):552–7.
55. Bachmann S, Bottmer C, Schröder J. Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: a follow-up study. *Am J Psychiatry.* 2005 Dec;162(12):2337–43.
56. Bachmann S, Degen C, Geider FJ, Schröder J. Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: results of a meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2014;5:185.
57. Niethammer R, Weisbrod M, Schiesser S, Grothe J, Maier S, Peter U, et al. Genetic influence on laterality in schizophrenia? A twin study of neurological soft signs. *Am J Psychiatry.* 2000 Feb;157(2):272–4.
58. Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1989 Mar;27(3):335–50.
59. Mohr F, Hubmann W, Cohen R, Bender W, Haslacher C, Hönicke S, et al. Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1996;246(5):240–8.
60. Rossi A, De Cataldo S, Di Michele V, Manna V, Ceccoli S, Stratta P, et al. Neurological soft signs in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1990 Nov;157:735–9.
61. Emsley RA, Niehaus DJ, Mbangi NI, Oosthuizen PP, Stein DJ, Maritz JS, et al. The factor structure for positive and negative symptoms in South African Xhosa patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001 Mar 1;47(2–3):149–57.
62. Fountoulakis KN, Panagiotidis P, Kimiskidis V, Nimatoudis I, Gonda X. Prevalence and correlates of neurological soft signs in healthy controls without family history of any mental

- disorder: A neurodevelopmental variation rather than a specific risk factor? *Int J Dev Neurosci*. 2018 Aug;68:59–65.
63. Wang X, Herold CJ, Kong L, Schroeder J. Associations between brain structural networks and neurological soft signs in healthy adults. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2019 Nov 30;293:110989.
 64. de Leede-Smith S, Roodenrys S, Horsley L, Matrini S, Mison E, Barkus E. Neurological soft signs: Effects of trait schizotypy, psychological distress and auditory hallucination predisposition. *Schizophr Res Cogn*. 2017 Mar;7:1–7.
 65. Fountoulakis KN, Panagiotidis P, Kimiskidis V, Nimatoudis I, Gonda X. Neurological soft signs in familial and sporadic schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2019 Feb;272:222–9.
 66. Mohr F, Hubmann W, Cohen R, Bender W, Haslacher C, Hönicke S, et al. Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1996;246(5):240–8.
 67. Keshavan MS, Sanders RD, Sweeney JA, Diwadkar VA, Goldstein G, Pettegrew JW, et al. Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul;160(7):1298–304.
 68. Krebs MO, Gut-Fayand A, Bourdel M, Dischamp J, Olié J. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000 Oct 27;45(3):245–60.
 69. Scheffer RE. Abnormal neurological signs at the onset of psychosis. *Schizophr Res*. 2004 Sep 1;70(1):19–26.
 70. Bolton D, Gibb W, Lees A, Raven P, Gray JA, Chen E, et al. Neurological soft signs in obsessive compulsive disorder: standardised assessment and comparison with schizophrenia. *Behavioural neurology*. 1998;11(4):197–204.
 71. Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Woods BT. Neurologic signs of cerebellar and cortical sensory dysfunction in schizophrenics and their relatives. *Schizophr Res*. 1999 Jan 11;35(2):99–104.
 72. Boks MPM, Liddle PF, Burgerhof JGM, Knegtering R, van den Bosch RJ. Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2004 Jul;110(1):29–35.
 73. Peeters S, Simas T, Suckling J, Gronenschild E, Patel A, Habets P, et al. Semi-metric analysis of the functional brain network: Relationship with familial risk for psychotic disorder. *Neuroimage Clin*. 2015;9:607–16.
 74. Schröder J, Buchsbaum MS, Siegel B V, Geider FJ, Niethammer R. Structural and functional correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Psychopathology*. 1995;28(1):38–45.
 75. Bersani G, Paolemili M, Quartini A, Clemente R, Gherardelli S, Iannitelli A, et al. Neurological soft signs and cerebral measurements investigated by means of MRI in schizophrenic patients. *Neurosci Lett*. 2007 Feb;413(1):82–7.

76. Каканакова А. Каканакова, А. Биомаркери и шизофрения. Компютърнотомографски промени в мозъка като биомаркери. <https://www.medinfo.bg/spisanie/2015/7/statii/biomarkeri-i-shizofrenija-komputyrtomografski-promeni-v-mozyka-kato-biomarkeri-2165>. Медицинфо. 2017;7.
77. De Peri L, Crescini A, Deste G, Fusar-Poli P, Sacchetti E, Vita A. Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies. *Curr Pharm Des.* 2012;18(4):486–94.
78. Fritze S, Bertolino AL, Kubera KM, Topor CE, Schmitgen MM, Wolf RC, et al. Differential contributions of brainstem structures to neurological soft signs in first- and multiple-episode schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res.* 2019 Aug;210:101–6.
79. Cai XL, Wang YM, Wang Y, Zhou HY, Huang J, Wang Y, et al. Neurological Soft Signs Are Associated With Altered Cerebellar-Cerebral Functional Connectivity in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2021 Aug 21;47(5):1452–62.
80. Li Z, Huang J, Hung KSY, Deng Y, Wang Y, Wang Y, et al. Cerebellar hypoactivation is associated with impaired sensory integration in schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 2021 Jan;130(1):102–11.
81. Hirjak D, Wolf RC, Kubera KM, Stieltjes B, Maier-Hein KH, Thomann PA. Neurological soft signs in recent-onset schizophrenia: Focus on the cerebellum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015 Jul;60:18–25.
82. Herold CJ, Lässer MM, Seidl UW, Hirjak D, Thomann PA, Schröder J. Neurological Soft Signs and Psychopathology in Chronic Schizophrenia: A Cross-Sectional Study in Three Age Groups. *Front Psychiatry.* 2018;9:98.
83. Ebdrup BH, Raghava JM, Nielsen MØ, Rostrup E, Glenthøj B. Frontal fasciculi and psychotic symptoms in antipsychotic-naive patients with schizophrenia before and after 6 weeks of selective dopamine D2/3 receptor blockade. *J Psychiatry Neurosci.* 2016 Mar;41(2):133–41.
84. Reis Marques T, Taylor H, Chaddock C, Dell’acqua F, Handley R, Reinders AATS, et al. White matter integrity as a predictor of response to treatment in first episode psychosis. *Brain.* 2014 Jan;137(Pt 1):172–82.
85. Ozcelik-Eroglu E, Ertugrul A, Oguz KK, Has AC, Karahan S, Yazici MK. Effect of clozapine on white matter integrity in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res.* 2014 Sep 30;223(3):226–35.
86. Caldani S, Amado I, Bendjema N, Vialatte F, Mam-Lam-Fook C, Gaillard R, et al. Oculomotricity and Neurological Soft Signs: Can we refine the endophenotype? A study in subjects belonging to the spectrum of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2017 Oct;256:490–7.
87. Galindo L, Bergé D, Murray GK, Mané A, Bulbena A, Pérez V, et al. Default Mode Network Aberrant Connectivity Associated with Neurological Soft Signs in Schizophrenia Patients and Unaffected Relatives. *Front Psychiatry.* 2018 Jan 8;8.

88. Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol.* 2008 Nov;86(3):141–55.
89. Bersani G, Quartini A, Paolemili M, Clemente R, Iannitelli A, Di Biasi C, et al. Neurological Soft Signs and Corpus Callosum morphology in schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2011 Jul;499(3):170–4.
90. Palaniyappan L, Park B, Balain V, Dangi R, Liddle P. Abnormalities in structural covariance of cortical gyrification in schizophrenia. *Brain Struct Funct.* 2015 Jul;220(4):2059–71.
91. Smith GN, Thornton AE, Lang DJ, MacEwan GW, Kopala LC, Su W, et al. Cortical morphology and early adverse birth events in men with first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2015 Jul;45(9):1825–37.
92. Palaniyappan L, Liddle PF. Dissociable morphometric differences of the inferior parietal lobule in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012 Oct;262(7):579–87.
93. Hirjak D, Kubera KM, Wolf RC, Thomann AK, Hell SK, Seidl U, et al. Local brain gyrification as a marker of neurological soft signs in schizophrenia. *Behavioural brain research.* 2015 Oct 1;292:19–25.
94. Gay O, Plaze M, Oppenheim C, Mouchet-Mages S, Gaillard R, Olie JP, et al. Cortex Morphology in First-Episode Psychosis Patients With Neurological Soft Signs. *Schizophr Bull.* 2013 Jul 1;39(4):820–9.
95. Kong L, Herold CJ, Lässer MM, Schmid LA, Hirjak D, Thomann PA, et al. Association of Cortical Thickness and Neurological Soft Signs in Patients with Chronic Schizophrenia and Healthy Controls. *Neuropsychobiology.* 2015;71(4):225–33.
96. Krukow P, Domagała A, Silverstein SM. Specific association between retinal neural layer thinning and neurological soft signs in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2024 Jan 20;
97. Whitty P, Clarke M, McTigue O, Browne S, Gervin M, Kamali M, et al. Diagnostic specificity and predictors of neurological soft signs in schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses over the first 4 years of illness. *Schizophr Res.* 2006 Sep;86(1–3):110–7.
98. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Kilian S, Riaan Olivier M, Phahladira L, et al. Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: State- and trait-related relationships to psychopathology, cognition and antipsychotic medication effects. *Schizophr Res.* 2017 Oct;188:144–50.
99. Thirthalli J, Channaveerachari NK, Subbakrishna DK, Cottler LB, Varghese M, Gangadhar BN. Prospective study of duration of untreated psychosis and outcome of never-treated patients with schizophrenia in India. *Indian J Psychiatry.* 2011 Oct;53(4):319–23.
100. Smith RC, Kadewari RP, Rosenberger JR, Bhattacharyya A. Nonresponding schizophrenia: differentiation by neurological soft signs and neuropsychological tests. *Schizophr Bull.* 1999;25(4):813–25.

101. Whitty P, Clarke M, Browne S, McTigue O, Kamali M, Feeney L, et al. Prospective evaluation of neurological soft signs in first-episode schizophrenia in relation to psychopathology: state versus trait phenomena. *Psychol Med*. 2003 Nov;33(8):1479–84.
102. Cuesta MJ, Jalón EG, Campos MS, Peralta V. Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009 May;194(5):439–45.
103. Madsen AL, Vorstrup S, Rubin P, Larsen JK, Hemmingsen R. Neurological abnormalities in schizophrenic patients: a prospective follow-up study 5 years after first admission. *Acta Psychiatr Scand*. 1999 Aug;100(2):119–25.
104. Ojagbemi A, Esan O, Emsley R, Gureje O. Motor sequencing abnormalities are the trait marking neurological soft signs of schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2015 Jul 23;600:226–31.
105. Mangot AG; Sawant NS. First episode schizophrenia: neurological abnormalities and prognosis. *German J Psychiatry*. 2013;16:75–80.
106. Mittal VA, Hasenkamp W, Sanfilipo M, Wieland S, Angrist B, Rotrosen J, et al. Relation of neurological soft signs to psychiatric symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007 Aug;94(1–3):37–44.
107. Chen EY, Kwok CL, Au JW, Chen RY, Lau BS. Progressive deterioration of soft neurological signs in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2000 Nov;102(5):342–9.
108. Chan RCK, Geng FL, Lui SSY, Wang Y, Ho KKY, Hung KSY, et al. Course of neurological soft signs in first-episode schizophrenia: Relationship with negative symptoms and cognitive performances. *Sci Rep*. 2015 Jun 8;5:11053.
109. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Heinrichs DW, Carpenter WT. Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1990 Mar;147(3):290–4.
110. Tiryaki A, Yazici MK, Anil AE, Kabakçi E, Karağaoğlu E, Göğüş A. Reexamination of the characteristics of the deficit schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003 Oct;253(5):221–7.
111. Behere R V. Dorsolateral prefrontal lobe volume and neurological soft signs as predictors of clinical social and functional outcome in schizophrenia: A longitudinal study. *Indian J Psychiatry*. 2013 Apr;55(2):111–6.
112. Focseneanu BE, Dobrescu I, Marian G, Rusanu V. Neurological soft signs in early stage of schizophrenia associated with obsessive-compulsive disorder. *J Med Life*. 2015;8 Spec Issue(Spec Issue):74–81.
113. Kremen WS, Seidman LJ, Faraone S V, Tsuang MT. Intelligence quotient and neuropsychological profiles in patients with schizophrenia and in normal volunteers. *Biol Psychiatry*. 2001 Sep 15;50(6):453–62.
114. Marder SR, Fenton W, Youens K. Schizophrenia, IX: Cognition in schizophrenia--the MATRICS initiative. *Am J Psychiatry*. 2004 Jan;161(1):25.

115. Arango C, Bartko JJ, Gold JM, Buchanan RW. Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999 Sep;156(9):1349–57.
116. Herold CJ, Duval CZ, Schröder J. Neurological soft signs and cognition in the late course of chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Dec 16;271(8):1465–73.
117. Arabzadeh S, Amini H, Tehrani-Doost M, Sharifi V, Noroozian M, Rahiminejad F. Correlation of neurological soft signs and neurocognitive performance in first episode psychosis. *Psychiatry Res*. 2014 Dec 15;220(1–2):81–8.
118. Niendam TA, Lesh TA, Yoon J, Westphal AJ, Hutchison N, Daniel Ragland J, et al. Impaired context processing as a potential marker of psychosis risk state. *Psychiatry Res*. 2014 Jan 30;221(1):13–20.
119. Sewell RA, Perry EB, Karper LP, Bell MD, Lysaker P, Goulet JL, et al. Clinical significance of neurological soft signs in schizophrenia: factor analysis of the Neurological Evaluation Scale. *Schizophr Res*. 2010 Dec;124(1–3):1–12.
120. Chan RCK, Dai S, Lui SSY, Ho KKY, Hung KSY, Wang Y, et al. Re-visiting the nature and relationships between neurological signs and neurocognitive functions in first-episode schizophrenia: An invariance model across time. *Sci Rep*. 2015 Jul 2;5:11850.
121. Chen EY, Shapleske J, Luque R, McKenna PJ, Hodges JR, Calloway SP, et al. The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Res*. 1995 Mar 27;56(2):183–204.
122. Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, Flaum M, Schultz SK, Hubbard WC, et al. Neurological soft signs in neuroleptic-naive and neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects. *Am J Psychiatry*. 1995 Feb;152(2):191–6.
123. Prikryl R, Ceskova E, Kasperek T, Kucerova H. Neurological soft signs and their relationship to 1-year outcome in first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2007 Nov;22(8):499–504.
124. Smith RC, Hussain MI, Chowdhury SA, Stearns A. Stability of neurological soft signs in chronically hospitalized schizophrenic patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(1):91–6.
125. Miljević ČD, Nikolić-Kokić A, Blagojević D, Milovanović M, Munjiza A, Jukić MM, et al. Association between neurological soft signs and antioxidant enzyme activity in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 2018 Nov;269:746–52.
126. Scherk H, Falkai P. Effects of antipsychotics on brain structure. *Curr Opin Psychiatry*. 2006 Mar;19(2):145–50.
127. Flashman LA, Flaum M, Gupta S, Andreasen NC. Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996 Apr;153(4):526–32.
128. Fritze S, Sambataro F, Kubera KM, Bertolino AL, Topor CE, Wolf RC, et al. Neurological soft signs in schizophrenia spectrum disorders are not confounded by current antipsychotic dosage. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020 Feb;31:47–57.

129. de Bartolomeis A, Prinzivalli E, Callovini G, D'Ambrosio L, Altavilla B, Avagliano C, et al. Treatment resistant schizophrenia and neurological soft signs may converge on the same pathology: Evidence from explanatory analysis on clinical, psychopathological, and cognitive variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Feb 2;81:356–66.
130. Iasevoli F, Avagliano C, Altavilla B, Barone A, Ciccarelli M, D'Ambrosio L, et al. Evaluation of a few discrete clinical markers may predict categorization of actively symptomatic non-acute schizophrenia patients as treatment resistant or responders: A study by ROC curve analysis and multivariate analyses. *Psychiatry Res*. 2018 Nov;269:481–93.
131. Malla AK, Norman RM, Aguilar O, Cortese L. Relationship between neurological “soft signs” and syndromes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 Oct;96(4):274–80.
132. Convit A, Jaeger J, Lin SP, et al. Prediction of assaultiveness in psychiatric inpatients: is it possible?. In: Brizer DA, Crowner ML, eds. 1989, *Current Approaches in the Prediction of Violence*. . Washington, DC: American Psychaitric Press; 1989. 37–62 p.
133. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Assessment Tools for Soft Signs. *Psychiatr Ann*. 2003 Mar;33(3):170–6.
134. Compton MT, Bercu Z, Bollini A, Walker EF. Factor structure of the Neurological Evaluation Scale in a predominantly African American sample of patients with schizophrenia, unaffected relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res*. 2006 Jun;84(2–3):365–77.
135. Darwin C. *The expression of the emotions in man and animals*. London: John Murray; 1872.
136. Donato G, Bartlett MS, Hager JC, Ekman P, Sejnowski TJ. Classifying facial actions. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 1999;21(10):974–89.
137. Ekman P. Facial Expressions of Emotion: New Findings, New Questions. *Psychol Sci*. 1992 Jan 25;3(1):34–8.
138. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2013.
139. Holdnack JA, Drozdick LW, Weiss LG, Iverson GL. *WAIS-IV, WMS-IV, and ACS: Advanced clinical interpretation*. Elsevier Academic Press; 2013.
140. Толев Т. ДЕФИЦИТ В ИДЕНТИФИЦИРАНЕ НА ЕМОЦИИ В ЛИЦЕВА ЕКСПРЕСИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИЯ – ВРЪЗКА С ДЕМОГРАФСКИ ХАРАКТЕРИСТИКИ, КЛИНИЧНИ ПАРАМЕТРИ, СИМПТОМИ И СОЦИАЛНИ ДИСФУНКЦИИ. [Пловдив]: Медицински университет ; 2016.
141. Gao Z, Zhao W, Liu S, Liu Z, Yang C, Xu Y. Facial Emotion Recognition in Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2021;12:633717.
142. Comparelli A, Corigliano V, De Carolis A, Mancinelli I, Trovini G, Ottavi G, et al. Emotion recognition impairment is present early and is stable throughout the course of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013 Jan;143(1):65–9.

143. Chan RCK, Li H, Cheung EFC, Gong QY. Impaired facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2010 Jul 30;178(2):381–90.
144. Barkhof E, de Sonnevile LMJ, Meijer CJ, de Haan L. Specificity of facial emotion recognition impairments in patients with multi-episode schizophrenia. *Schizophr Res Cogn.* 2015 Mar;2(1):12–9.
145. Calvo MG, Beltrán D. Recognition advantage of happy faces: Tracing the neurocognitive processes. *Neuropsychologia.* 2013 Sep;51(11):2051–61.
146. Bruce V, Young A. Understanding face recognition. *British Journal of Psychology.* 1986 Aug 13;77(3):305–27.
147. Bortolon C, Capdevielle D, Raffard S. Face recognition in schizophrenia disorder: A comprehensive review of behavioral, neuroimaging and neurophysiological studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Jun;53:79–107.
148. Soria Bauser D, Thoma P, Aizenberg V, Brüne M, Juckel G, Daum I. Face and body perception in schizophrenia: A configural processing deficit? *Psychiatry Res.* 2012 Jan;195(1–2):9–17.
149. Martin F, Baudouin JY, Tiberghien G, Franck N. Processing emotional expression and facial identity in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2005 Mar;134(1):43–53.
150. Kosmidis MH, Bozikas VP, Giannakou M, Anezoulaki D, Fantie BD, Karavatos A. Impaired emotion perception in schizophrenia: A differential deficit. *Psychiatry Res.* 2007 Jan;149(1–3):279–84.
151. Tolev T. Deficits in facial emotion expression decoding and season of birth in schizophrenia. *Bulgarian Journal Of Psychiatry.* 2016;3:232–42.
152. Tolev T, Tranov V, Nikolova M, Grozeva P. Severe psychotic symptoms and misidentification cation as-fear of facial expression in schizophrenia. *Bulgarian Journal of Psychiatry.* 2017;2:335–47.
153. John R. Geddes, Nancy C. Andreasen (ed.), Guy M. Goodwin. *New Oxford Textbook of Psychiatry* . 3rd ed. Oxford University Press; 2020.
154. Marwick KF. *Crash Course Psychiatry*. 5th ed. Elsevier; 2018.
155. Lundqvist D, Litton JE. *The Averaged Karolinska Directed Emotional Faces - AKDEF CD ROM*. Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet, ISBN 91-630-7164-9.; 1998.
156. Ventura J, Lukoff D, Nuechterlein K, Liberman R, Green M, Shaner A. *Brief Psychiatric Rating Scale (Expanded, Version 4.0)*. InUCLA Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Clinical; 1993.
157. Dazzi F, Shafer A, Lauriola M. Meta-analysis of the Brief Psychiatric Rating Scale - Expanded (BPRS-E) structure and arguments for a new version. *J Psychiatr Res.* 2016 Oct;81:140–51.

158. Lee J, Kim HJ. Normal Aging Induces Changes in the Brain and Neurodegeneration Progress: Review of the Structural, Biochemical, Metabolic, Cellular, and Molecular Changes. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:931536.
159. Fountoulakis KN, Panagiotidis P, Gonda X, Kimiskidis V, Nimatoudis I. Neurological soft signs significantly differentiate schizophrenia patients from healthy controls. *Acta Neuropsychiatr.* 2018 Apr 29;30(2):97–105.
160. Crossley NA, Allende LM, Czepielewski LS, Aceituno D, Castañeda CP, Diaz C, et al. The enduring gap in educational attainment in schizophrenia according to the past 50 years of published research: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2022 Jul;9(7):565–73.
161. Holm M, Taipale H, Tanskanen A, Tiuhonen J, Mitterdorfer-Rutz E. Employment among people with schizophrenia or bipolar disorder: A population-based study using nationwide registers. *Acta Psychiatr Scand.* 2021 Jan 24;143(1):61–71.
162. Lin D, Kim H, Wada K, Aboumrad M, Powell E, Zwain G, et al. Unemployment, homelessness, and other societal outcomes in patients with schizophrenia: a real-world retrospective cohort study of the United States Veterans Health Administration database. *BMC Psychiatry.* 2022 Dec 8;22(1):458.
163. Seeman M V. Employment Discrimination Against Schizophrenia. *Psychiatric Quarterly.* 2009 Mar 12;80(1):9–16.
164. Campbell L, Hanlon MC, Poon AWC, Paolini S, Stone M, Galletly C, et al. The experiences of Australian parents with psychosis: the second Australian National Survey of Psychosis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012 Sep;46(9):890–900.
165. Budziszewska MD, Babiuch-Hall M, Wielebska K. Love and Romantic Relationships in the Voices of Patients Who Experience Psychosis: An Interpretive Phenomenological Analysis. *Front Psychol.* 2020;11:570928.
166. Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull.* 2008 May;34(3):408–11.
167. Radley J, Grant C, Barlow J, Johns L. Parenting interventions for people with schizophrenia or related serious mental illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Oct 19;10(10):CD013536.
168. Schrank B, Rumpold T, Gmeiner A, Priebe S, Aigner M. Parenthood among patients with psychotic disorders: gender differences in a non-selective clinical sample. *Psychiatry Res.* 2016 Dec 30;246:474–9.
169. Chan RCK, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Wang Y. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2010 Nov;36(6):1089–104.
170. Wikipedia contributors. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Primary motor cortex. Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Primary_motor_cortex&oldid=1189251056

171. Coordination Exercises [Internet]. [cited 2023 Dec 12]. Available from: https://www.physio-pedia.com/Coordination_Exercises#cite_note-:0-1
172. Fitchett A. Motor Coordination & The Brain [Internet]. [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://conductscience.com/maze/motor-coordination-the-brain/>
173. Wikipedia contributors. Wikipedia contributors. Cerebellum. Available from: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cerebellum&oldid=1185181540>
174. Jiang Y, Duan M, Chen X, Zhang X, Gong J, Dong D, et al. Aberrant Prefrontal-Thalamic-Cerebellar Circuit in Schizophrenia and Depression: Evidence From a Possible Causal Connectivity. *Int J Neural Syst.* 2019 Jun;29(5):1850032.
175. Yeganeh-Doost P, Gruber O, Falkai P, Schmitt A. The role of the cerebellum in schizophrenia: from cognition to molecular pathways. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66 Suppl 1(Suppl 1):71–7.
176. Hirano T. GABA and Synaptic Transmission in the Cerebellum. In: *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2013. p. 881–93.
177. Margolesky J, Singer C. How tandem gait stumbled into the neurological exam: a review. *Neurol Sci.* 2018 Jan;39(1):23–9.
178. Rocha Cabrero F, De Jesus O. *Dysdiadochokinesia.* StatPearls Publishing; 2023.
179. Deshmukh A, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, Sullivan E V. Clinical signs of cerebellar dysfunction in schizophrenia, alcoholism, and their comorbidity. *Schizophr Res.* 2002 Oct;57(2–3):281–91.
180. Rocha Cabrero F, De Jesus O. *Dysdiadochokinesia.* 2024.
181. Li ZM, Tang J. Coordination of thumb joints during opposition. *J Biomech.* 2007 Jan;40(3):502–10.
182. Bansal P, Gupta N. Neurological soft signs in schizophrenia: A cross-sectional study. *Int J Appl Basic Med Res.* 2021;11(1):36.
183. Nowak DA, Topka H, Timmann D, Boecker H, Hermsdörfer J. The role of the cerebellum for predictive control of grasping. *Cerebellum.* 2007;6(1):7–17.
184. Shadmehr R, Krakauer JW. A computational neuroanatomy for motor control. *Exp Brain Res.* 2008 Mar;185(3):359–81.
185. Manto M. Mechanisms of human cerebellar dysmetria: experimental evidence and current conceptual bases. *J Neuroeng Rehabil.* 2009 Apr 13;6:10.
186. de Gelder B, Vroomen J, Annen L, Masthof E, Hodiament P. Audio-visual integration in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003 Feb;59(2–3):211–8.
187. Szyck GR, Münte TF, Dillo W, Mohammadi B, Samii A, Emrich HM, et al. Audiovisual integration of speech is disturbed in schizophrenia: An fMRI study. *Schizophr Res.* 2009 May;110(1–3):111–8.

188. Huang J, Reinders AATS, Wang Y, Xu T, Zeng YW, Li K, et al. Neural correlates of audiovisual sensory integration. *Neuropsychology*. 2018 Mar;32(3):329–36.
189. Surguladze SA, Calvert GA, Brammer MJ, Campbell R, Bullmore ET, Giampietro V, et al. Audio–visual speech perception in schizophrenia: an fMRI study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2001 Feb;106(1):1–14.
190. Stone DB, Urrea LJ, Aine CJ, Bustillo JR, Clark VP, Stephen JM. Unisensory processing and multisensory integration in schizophrenia: a high-density electrical mapping study. *Neuropsychologia*. 2011 Oct;49(12):3178–87.
191. Leventhal DB, Schuck JR, Clemons JT, Cox M. Proprioception in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 1982 Jan;170(1):21–6.
192. Unnithan A, Emmady P. *Astereognosis*. StatPearls Publishing; 2023.
193. Bleuler E. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. Translated by J. Zinkin. New York: NY: International Universities Press; 1950.
194. Chang BP, Lenzenweger MF. Investigating graphesthesia task performance in the biological relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):327–34.
195. Lenzenweger MF. Two-point discrimination thresholds and schizotypy: illuminating a somatosensory dysfunction. *Schizophr Res*. 2000 Apr 7;42(2):111–24.
196. Pruett JR, Sinclair RJ, Burton H. Response patterns in second somatosensory cortex (SII) of awake monkeys to passively applied tactile gratings. *J Neurophysiol*. 2000 Aug;84(2):780–97.
197. Kropf E, Syan SK, Minuzzi L, Frey BN. From anatomy to function: the role of the somatosensory cortex in emotional regulation. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2019 May;41(3):261–9.
198. Ribolsi M, Daskalakis ZJ, Siracusano A, Koch G. Abnormal asymmetry of brain connectivity in schizophrenia. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:1010.
199. Schwartz AS, Marchok PL, Flynn RE. A sensitive test for tactile extinction: results in patients with parietal and frontal lobe disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977 Mar;40(3):228–33.
200. Meador KJ, Ray PG, Day LJ, Loring DW. Relationship of extinction to perceptual thresholds for single stimuli. *Neurology*. 2001 Apr 24;56(8):1044–7.
201. BIRCH HG, BELMONT I, KARP E. DELAYED INFORMATION PROCESSING AND EXTINCTION FOLLOWING CEREBRAL DAMAGE. *Brain*. 1967;90(1):113–30.
202. NATHAN PW. On simultaneous bilateral stimulation of the body in a lesion of the parietal lobe. *Brain*. 1946 Dec;69(4):325–34.
203. Kluger BM, Meador KJ, Garvan CW, Loring DW, Townsend DT, Heilman KM. A TEST OF THE MECHANISMS OF SENSORY EXTINCTION TO SIMULTANEOUS STIMULATION. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1644–5.

204. Wang Y, Chen Z, Ma G, Wang L, Liu Y, Qin M, et al. A frontal transcallosal inhibition loop mediates interhemispheric balance in visuospatial processing. *Nat Commun.* 2023 Aug 25;14(1):5213.
205. Ribolsi M, Koch G, Magni V, Di Lorenzo G, Rubino IA, Siracusano A, et al. Abnormal brain lateralization and connectivity in Schizophrenia. *Rev Neurosci.* 2009 Jan;20(1).
206. Schijven D, Postema MC, Fukunaga M, Matsumoto J, Miura K, de Zwarte SMC, et al. Large-scale analysis of structural brain asymmetries in schizophrenia via the ENIGMA consortium. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2023 Apr 4;120(14).
207. Bâ MB, Curtis L, Pellizzer G. Viewer and object mental rotation in young adults with psychotic disorders. *Schizophr Res.* 2022 Feb;240:92–102.
208. Johnson SP, Moore DS. Spatial thinking in infancy: Origins and development of mental rotation between 3 and 10 months of age. *Cogn Res Princ Implic.* 2020 Dec 2;5(1):10.
209. Ragland JD, Layher E, Hannula DE, Niendam TA, Lesh TA, Solomon M, et al. Impact of schizophrenia on anterior and posterior hippocampus during memory for complex scenes. *Neuroimage Clin.* 2017;13:82–8.
210. Convertino L, Bush D, Zheng F, Adams RA, Burgess N. Reduced grid-like theta modulation in schizophrenia. *Brain.* 2023 May 2;146(5):2191–8.
211. Ayres AJ. *Sensory integration and learning disorders.* 1972.
212. Miller LJ, Anzalone ME, Lane SJ, Cermak SA, Osten ET. Concept evolution in sensory integration: a proposed nosology for diagnosis. *Am J Occup Ther.* 2007;61(2):135–40.
213. The NeuroAssessment and Development Center (NADC). What is Sensory Integration? [Internet]. Available from: https://www.neurodevelop.com/sensory_integration
214. Megan N. 8 Senses of the Body: the Hidden Sensory Systems [Internet]. Available from: <https://neurodivergentinsights.com/blog/8-senses>
215. Sullivan E V., Fama R, Shear PK, Cahn-Weiner DA, Stein M, Zipursky RB, et al. Motor sequencing deficits in schizophrenia: A comparison with Parkinson's disease. *Neuropsychology.* 2001;15(3):342–50.
216. Kasperek T, Rehulova J, Kerkovsky M, Sprlakova A, Mechl M, Mikl M. Cortico-cerebellar functional connectivity and sequencing of movements in schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2012 Dec 12;12(1):17.
217. Chan RCK, Huang J, Zhao Q, Wang Y, Lai Y yao, Hong N, et al. Prefrontal cortex connectivity dysfunction in performing the Fist–Edge–Palm task in patients with first-episode schizophrenia and non-psychotic first-degree relatives. *Neuroimage Clin.* 2015;9:411–7.
218. Luria AR. *Higher Cortical Functions in Man.* Boston, MA: Springer US; 1980.
219. Brady RO, Gonsalvez I, Lee I, Öngür D, Seidman LJ, Schmahmann JD, et al. Cerebellar-Prefrontal Network Connectivity and Negative Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2019 Jul 1;176(7):512–20.

220. Zhou Y, Fan L, Qiu C, Jiang T. Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Bull.* 2015 Apr;31(2):207–19.
221. Chan RCK, Huang J, Zhao Q, Wang Y, Lai Y yao, Hong N, et al. Prefrontal cortex connectivity dysfunction in performing the Fist-Edge-Palm task in patients with first-episode schizophrenia and non-psychotic first-degree relatives. *Neuroimage Clin.* 2015;9:411–7.
222. Molinari M, Chiricozzi FR, Clausi S, Tedesco AM, De Lisa M, Leggio MG. Cerebellum and detection of sequences, from perception to cognition. *Cerebellum.* 2008;7(4):611–5.
223. Bastian AJ. Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. *Curr Opin Neurobiol.* 2006 Dec;16(6):645–9.
224. Ozeretskii NI. Techniques of investigating motor function. *Psychomotor functions Moscow: Medgiz.* 1930;
225. Cook ND. Homotopic callosal inhibition. *Brain Lang.* 1984 Sep;23(1):116–25.
226. Chiarello C, Maxfield L. Varieties of interhemispheric inhibition, or how to keep a good hemisphere down. *Brain Cogn.* 1996 Feb;30(1):81–108.
227. McGilchrist I. Reciprocal organization of the cerebral hemispheres. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010 Dec 31;12(4):503–15.
228. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001 Apr 15;49(1–2):1–52.
229. Endrass T, Mohr B, Rockstroh B. Reduced interhemispheric transmission in schizophrenia patients: evidence from event-related potentials. *Neurosci Lett.* 2002 Mar;320(1–2):57–60.
230. Tibbo P, Nopoulos P, Arndt S, Andreasen NC. Corpus callosum shape and size in male patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1998 Sep 15;44(6):405–12.
231. Dhamala M, Pagnoni G, Wiesenfeld K, Zink CF, Martin M, Berns GS. Neural correlates of the complexity of rhythmic finger tapping. *Neuroimage.* 2003 Oct;20(2):918–26.
232. Cobia D, Rich C, Smith MJ, Mamah D, Csernansky JG, Wang L. Basal ganglia shape features differentiate schizoaffective disorder from schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2021 Nov 30;317:111352.
233. Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol.* 2014 Jan;13(1):100–12.
234. Jones S, Nyberg L, Sandblom J, Stigsdotter Neely A, Ingvar M, Magnus Petersson K, et al. Cognitive and neural plasticity in aging: general and task-specific limitations. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(6):864–71.
235. Baddeley AD, Hitch GJ. Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology.* 1994 Oct;8(4):485–93.
236. Stuhr C, Hughes CML, Stöckel T. The Role of Executive Functions for Motor Performance in Preschool Children as Compared to Young Adults. *Front Psychol.* 2020 Jul 7;11.

237. Selemon LD, Zecevic N. Schizophrenia: a tale of two critical periods for prefrontal cortical development. *Transl Psychiatry*. 2015 Aug 18;5(8):e623–e623.
238. Ho BC, Mola C, Andreasen NC. Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. *Biol Psychiatry*. 2004 Jun 15;55(12):1146–53.
239. Larson JCG, Mostofsky SH, Goldberg MC, Cutting LE, Denckla MB, Mahone EM. Effects of gender and age on motor exam in typically developing children. *Dev Neuropsychol*. 2007;32(1):543–62.
240. D’Agati E, Casarelli L, Pitzianti M, Pasini A. Neuroleptic treatments and overflow movements in schizophrenia: Are they independent? *Psychiatry Res*. 2012 Dec;200(2–3):970–6.
241. MCCULLUMSMITH R, GUPTA D, BENEYTO M, KREGER E, HAROUTUNIAN V, DAVIS K, et al. Expression of transcripts for myelination-related genes in the anterior cingulate cortex in schizophrenia☆. *Schizophr Res*. 2007 Feb;90(1–3):15–27.
242. Herold CJ, Lässer MM, Seidl UW, Hirjak D, Thomann PA, Schröder J. Neurological Soft Signs and Psychopathology in Chronic Schizophrenia: A Cross-Sectional Study in Three Age Groups. *Front Psychiatry*. 2018;9:98.
243. Bhandari A, Voineskos D, Daskalakis ZJ, Rajji TK, Blumberger DM. A Review of Impaired Neuroplasticity in Schizophrenia Investigated with Non-invasive Brain Stimulation. *Front Psychiatry*. 2016 Mar 29;7.
244. Parkinsonism in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*. 1993 Sep;150(9):1343–8.
245. Kamble N, Pal PK. Tremor syndromes: A review. *Neurol India*. 2018;66(Supplement):S36–47.
246. Anteraper SA, Guell X, Collin G, Qi Z, Ren J, Nair A, et al. Abnormal Function in Dentate Nuclei Precedes the Onset of Psychosis: A Resting-State fMRI Study in High-Risk Individuals. *Schizophr Bull*. 2021 Aug 21;47(5):1421–30.
247. Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O’Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, et al. Recalling Word Lists Reveals “Cognitive Dysmetria” in Schizophrenia: A Positron Emission Tomography Study. *American Journal of Psychiatry*. 1999 Mar 1;156(3):386–92.
248. Chrobak AA, Rybakowski JK, Abramowicz M, Perdziak M, Gryniewicz W, Dziuda S, et al. Vergence eye movements impairments in schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2022 Dec;156:379–89.
249. Alvarez TL, Jaswal R, Gohel S, Biswal BB. Functional activity within the frontal eye fields, posterior parietal cortex, and cerebellar vermis significantly correlates to symmetrical vergence peak velocity: an ROI-based, fMRI study of vergence training. *Front Integr Neurosci*. 2014 Jun 17;8.

250. Yüksel C, McCarthy J, Shinn A, Pfaff DL, Baker JT, Heckers S, et al. Gray matter volume in schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. *Schizophr Res.* 2012 Jul 1;138(2–3):177–82.
251. Wang J, Xu H, Guinot B, Li L, Ho SSH, Liu S, et al. Concentrations, sources and health effects of parent, oxygenated- and nitrated- polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in middle-school air in Xi'an, China. *Atmos Res.* 2017 Aug 1;192:1–10.
252. FISHER M. Left hemiplegia and motor impersistence. *J Nerv Ment Dis.* 1956 Mar;123(3):201–18.
253. Kertesz A, Nicholson I, Cancelliere A, Kassa K, Black SE. Motor impersistence. *Neurology.* 1985 May;35(5):662–662.
254. Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychol Rev.* 2005 Jun;15(2):73–95.
255. Boyle Gregory J., Stern Yaakov, Stein Dan J. *The SAGE Handbook of Clinical Neuropsychology: Clinical Neuropsychological Disorders.* SAGE; 2023.
256. Heilman KM, Adams DJ. Callosal neglect. *Arch Neurol.* 2003 Feb;60(2):276–9.
257. Compton MT, Bollini AM, McKenzie Mack LT, Kryda AD, Rutland J, Weiss PS, 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 Aug 1;94(1–3):64–73.
258. Walterfang M, Velakoulis D. Cortical release signs in psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry.* 2005 May;39(5):317–27.
259. GABALDA M, WEISS P, COMPTON M. Frontal release signs among patients with schizophrenia, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res.* 2008 Dec;106(2–3):275–80.
260. Hashimoto R, Tanaka Y. Contribution of the supplementary motor area and anterior cingulate gyrus to pathological grasping phenomena. *Eur Neurol.* 1998 Oct;40(3):151–8.
261. Herold CJ, Essig M, Schröder J. Neurological soft signs (NSS) and brain morphology in patients with chronic schizophrenia and healthy controls. *PLoS One.* 2020 Apr 22;15(4):e0231669.
262. Samson GD, Lahti AC, Kraguljac N V. The neural substrates of neurological soft signs in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia (Heidelberg, Germany).* 2022 Apr 26;8(1):42.
263. R. Valigi Björck MSCN. Neurological soft signs in schizophrenic patients: Influence of age, age at onset, sex, and family history of schizophrenia. *Nord J Psychiatry.* 2000 Jan 12;54(6):437–40.
264. Nkire N, Scully PJ, Browne DJ, Baldwin PA, Kingston T, Owoeye O, et al. Systematic comparison of duration of untreated illness versus duration of untreated psychosis in relation

- to psychopathology and dysfunction in the Cavan-Monaghan first episode psychosis study (CAMFEPS). *European Neuropsychopharmacology*. 2021 Jun;47:20–30.
265. Carbon M, Correll CU. Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS Spectr*. 2014 Dec 18;19(S1):35–53.
266. Cvetić T, Vuković O, Britvić D, Ivković M, Dukić-Dejanović S, Lecić-Tosevski D. Comparative analysis of soft neurological signs in positive and negative subtype of schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2009 Jun;21(2):174–8.
267. Fuentes-Claramonte P, Ramiro N, Torres L, Argila-Plaza I, Salgado-Pineda P, Soler-Vidal J, et al. Negative schizophrenic symptoms as prefrontal cortex dysfunction: Examination using a task measuring goal neglect. *Neuroimage Clin*. 2022;35:103119.
268. Goghari VM, Sponheim SR, MacDonald AW. The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: a qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Mar;34(3):468–86.
269. Stahl SM, Buckley PF. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Jan;115(1):4–11.
270. Shaffer JJ, Peterson MJ, McMahon MA, Bizzell J, Calhoun V, van Erp TGM, et al. Neural Correlates of Schizophrenia Negative Symptoms: Distinct Subtypes Impact Dissociable Brain Circuits. *Complex Psychiatry*. 2015;1(4):191–200.
271. Choi SY, Ha M, Choi S, Moon SY, Park S, Kim M, et al. Altered intrinsic cerebellar-cerebral functional connectivity is related to negative symptoms in patients with first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2023 Feb;252:56–63.
272. Cerveri G, Gesi C, Mencacci C. <p>Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm</p>. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Jun;Volume 15:1525–35.
273. Hembram M, Simlai J, Chaudhury S, Biswas P. First rank symptoms and neurological soft signs in schizophrenia. *Psychiatry J*. 2014;2014:931014.
274. Sagheer T Al, Assaad S, Haddad G, Hachem D, Haddad C, Hallit S. Neurological soft signs in bipolar and unipolar disorder: A case-control study. *Psychiatry Res*. 2018 Mar;261:253–8.
275. Mandal MK, Pandey R, Prasad AB. Facial Expressions of Emotions and Schizophrenia: A Review. *Schizophr Bull*. 1998 Jan 1;24(3):399–412.
276. Ferrer-Quintero M, Green MF, Horan WP, Penn DL, Kern RS, Lee J. The effect of sex on social cognition and functioning in schizophrenia. *NPJ Schizophr*. 2021 Dec 1;7(1):57.
277. Caldiroli A, Serati M, Orsenigo G, Caletti E, Buoli M. Age at Onset and Social Cognitive Impairment in Clinically Stabilized Patients with Schizophrenia: An Ecological Cross-Sectional Study. *Iran J Psychiatry*. 2018 Apr;13(2):84–93.

278. Barnes TRE, Leeson VC, Mutsatsa SH, Watt HC, Hutton SB, Joyce EM. Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 2008 Sep 2;193(3):203–9.
279. Kohler CG, Turner TH, Bilker WB, Brensinger CM, Siegel SJ, Kanes SJ, et al. Facial Emotion Recognition in Schizophrenia: Intensity Effects and Error Pattern. *American Journal of Psychiatry*. 2003 Oct;160(10):1768–74.
280. Shah D, Knott V, Baddeley A, Bowers H, Wright N, Labelle A, et al. Impairments of emotional face processing in schizophrenia patients: Evidence from P100, N170 and P300 ERP components in a sample of auditory hallucinators. *International Journal of Psychophysiology*. 2018 Dec;134:120–34.
281. Barkhof E, de Sonnevile LMJ, Meijer CJ, de Haan L. Specificity of facial emotion recognition impairments in patients with multi-episode schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. 2015 Mar;2(1):12–9.
282. Hofer A, Benecke C, Edlinger M, Huber R, Kemmler G, Rettenbacher MA, et al. Facial emotion recognition and its relationship to symptomatic, subjective, and functional outcomes in outpatients with chronic schizophrenia. *European Psychiatry*. 2009 Apr 16;24(1):27–32.
283. Kirita T, Endo M. Happy face advantage in recognizing facial expressions. *Acta Psychol (Amst)*. 1995 Jul;89(2):149–63.
284. Bulgari V, Bava M, Gamba G, Bartoli F, Ornaghi A, Candini V, et al. Facial emotion recognition in people with schizophrenia and a history of violence: a mediation analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Sep 20;270(6):761–9.
285. Palaniyappan L, Mallikarjun P, Joseph V, White TP, Liddle PF. Reality distortion is related to the structure of the salience network in schizophrenia. *Psychol Med*. 2011 Aug;41(8):1701–8.
286. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol*. 2002 Apr;12(2):169–77.
287. Girdler SJ, Confino JE, Woesner ME. Exercise as a Treatment for Schizophrenia: A Review. *Psychopharmacol Bull*. 2019 Feb 15;49(1):56–69.
288. Palumbo D, Mucci A, Piegari G, D'Alise V, Mazza A, Galderisi S. SoCIAL - training cognition in schizophrenia: a pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1947–56.
289. WHITTY P, CLARKE M, BROWNE S, McTIGUE O, KAMALI M, FEENEY L, et al. Prospective evaluation of neurological soft signs in first-episode schizophrenia in relation to psychopathology: state *versus* trait phenomena. *Psychol Med*. 2003 Nov 30;33(8):1479–84.
290. Jahn T, Hubmann W, Karr M, Mohr F, Schlenker R, Heidenreich T, et al. Motoric neurological soft signs and psychopathological symptoms in schizophrenic psychoses. *Psychiatry Res*. 2006 Jun 15;142(2–3):191–9.
291. Irani F, Platek SM, Panyavin IS, Calkins ME, Kohler C, Siegel SJ, et al. Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr Res*. 2006 Dec;88(1–3):151–60.

292. Leppänen JM, Niehaus DJH, Koen L, Du Toit E, Schoeman R, Emsley R. Emotional face processing deficit in schizophrenia: A replication study in a South African Xhosa population. *Schizophr Res.* 2006 Jun;84(2–3):323–30.
293. Chen EYH, Hui CLM, Chan RCK, Dunn ELW, Miao MYK, Yeung WS, et al. A 3-year prospective study of neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005 Jun;75(1):45–54.
294. Chong SA, Subramaniam M, Lee IM, Pek E, Cheok C, Verma S, et al. Academic attainment: a predictor of psychiatric disorders? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2009 Nov 18;44(11):999–1004.
295. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018 Oct 17;44(6):1195–203.
296. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med.* 2004 Dec 28;2(1):13.
297. Sevincok L, Topaloglu B. Neurological soft signs and positive treatment response to olanzapine in chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006 Jan;30(1):141–3.
298. Kohler CG, Bilker W, Hagendoorn M, Gur RE, Gur RC. Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biol Psychiatry.* 2000 Jul;48(2):127–36.
299. Achterhof R, Kirtley OJ, Schneider M, Hagemann N, Hermans KSFM, Hiekkaranta AP, et al. General psychopathology and its social correlates in the daily lives of youth. *J Affect Disord.* 2022 Jul;309:428–36.
300. Larøi F, Fonteneau B, Mourad H, Raballo A. Basic Emotion Recognition and Psychopathology in Schizophrenia. *Journal of Nervous & Mental Disease.* 2010 Jan;198(1):79–81.

XII. Summary

The microneurological symptoms (MNS) of schizophrenia are expressed through the neurological soft signs. These subtle neurological abnormalities are often found in psychiatric disorders and are indicative of their neurodevelopmental nature. They include deficits in sensory integration, motor coordination, sequencing of complex motor acts and other signs such as Romberg's test, overflow movements, tremor, memory deficits, eye movements disorders and primitive reflexes. The main objective of the study is to investigate, evaluate, and compare the MNS (assessed with the Neurological Evaluation Scale) in patients with schizophrenia and healthy controls, followed by an analysis of the results. Furthermore, we aimed to examine the association between the MNS and the following variables in the patient sample group:

- sociodemographic variables (age, gender, years of education, parenting, intimate relationships, number of professional positions held, duration of employment);
- variables related to illness in schizophrenia (DUI, DUP, age at onset of first symptoms, age at diagnosis of schizophrenia, total number of hospitalizations, current therapy with dopamine/serotonin antagonists);
- psychopathological symptoms (assessed with the BPRS-E);
- facial emotion recognition deficits (assessed with the AKDEF);

The study involved 60 patients diagnosed with schizophrenia according to the ICD-10, as well as 60 healthy controls. The eligibility criteria specified that only individuals with ages falling between 18 and 65 years were included. The exclusion criteria included individuals with a history of neurological or systemic illness, traumatic head injury, substance abuse and dependence, mental retardation, electroconvulsive therapy within the last 12 months, and acute manifestations of suicidal or violent behavior.

The main findings and conclusions presented in the dissertation were:

- MNS in patients with schizophrenia are significantly more pronounced than in healthy controls. Further research should focus on their role in diagnosis, prognosis, and treatment.
- Schizophrenia patients had less years of education, fewer professional positions, shorter duration of employment, shorter relationships with partners, and were less likely to be

parents than healthy controls. This highlights the interconnection between illness and environmental factors, such as social withdrawal and stigmatization.

- Within the group of patients, certain NES subscales and items were found to be correlated with each other. Further research could explore if certain symptoms co-occur together in schizophrenia patients, aiding in differential diagnosis.
- We discovered that there is a significant correlation between the duration of untreated illness (DUI) and the NES total score, while there is no significant correlation between the NES total score and the age at onset of first symptoms, the duration of untreated psychosis (DUP), age at diagnosis of schizophrenia, and the total number of hospitalizations. It is possible that the longer the period of untreated illness, the more substantial neurobiological changes occur, which may contribute to the manifestation of MNS. Delayed initiation of therapy can also result in functional impairments that may worsen MNS. Therefore, future studies that involve genetics and neuroimaging, in conjunction with accessible tools such as NES, would be valuable for early detection and treatment of the disorder.
- No significant correlation was observed between the NES total score and patients' gender or age. This finding partially discounts the influence of biological differences, socio-cultural factors, traumatic experiences and victimization, as well as socio-economic factors, on the manifestation of the MNS.
- Regarding the correlation between the MNS and psychopathological symptoms, we found the following: 1) a significant positive correlation between the negative symptoms and the total NES score. It is probable that the negative syndrome and the MNS have a shared neurodevelopmental origin and comparable neurobiological mechanisms, including abnormal cortico-subcortical circuits. Further longitudinal studies would provide more insight into this association, with the goal of predicting the progression of the illness early on; 2) BPRS-E total score has a significant positive correlation with NES total score, indicating the close link between general psychopathology and MNS. These two measures can be used as diagnostic and differential diagnostic tools when therapeutic hesitation is present; 3) positive and affective symptoms did not show significant correlations with the NES total score. Positive symptoms are most often the result of dopaminergic dysregulation at the level of the limbic system, affective symptoms, in turn, are explained by serotonergic deficits, while the MNS are a manifestation of a much more complex brain

pathology. This result draws a line between the neurodevelopmental underpinnings of the disorder and the non-pathognomonic positive and affective symptoms.

- Facial emotion recognition deficits (FERD) were more pronounced in patients compared to healthy individuals, except for the recognition of happy faces. Within the schizophrenia patients group, FERD were significantly correlated with the NES total score, which is a unique finding not previously reported in scientific literature. These results can be explained by overlapping brain regions, common neurodevelopmental disorders, and similar impairments in the integration and processing of sensory information in a social setting.
- The results of stepwise regression analysis indicated that three models have a predictive value over the MNS. These models are: general psychopathology (BPRSE-E total) and FERD (AKDEF total); deficits in recognition of neutral, sad, and angry faces; negative symptoms, gender, and years of education. The predictors and their associations are likely due to the interplay between complex bio-psycho-social factors. Based on these findings, it can be deduced that early interventions aimed at strengthening protective factors such as education and social competences, and countering risk factors such as physiotherapy, pharmacotherapy, and discrimination, should be the focus of modern preventive strategies aimed at mental health.
- Olanzapine therapy demonstrated a significant negative correlation with NES total, revealing the possible protective effect of this dopamine/serotonin antagonist. Further studies are required in patients with first-episode psychosis to establish the protective effect of drug therapy on the neurobiological basis of schizophrenia.
- There was a significant correlation between FERD (AKDEF) and general psychopathology (BPRS-E). This association may be related to the severity of symptoms, duration of the illness, overall neurocognitive functioning, and socio-cultural context.

Microneurological symptomatology is significantly more pronounced in patients with schizophrenia compared to healthy individuals. This manifests through a constellation of neurological soft signs and is probably explained by disturbed cerebellar-thalamic-cortical circuits, cognitive dysmetria, disturbed interhemispheric inhibition, reduced cortical thickness, white matter brain pathology, and neurotransmitter dysregulation due to neurodevelopmental disorders.

These subtle neurological symptoms are not dependent on gender or age and are strongly associated with negative symptoms and DUI. Our study is the first to establish a relationship between the MNS and the deficits in facial emotion recognition among schizophrenic patients. The MNS can be considered an endophenotype and have the potential to serve as a biomarker. Identifying and assessing these symptoms may aid in the early detection, prognostic assessment, and early intervention in schizophrenic patients. Future follow-up studies should focus on environmental influences, gene expression, and underlying brain pathology to achieve a deeper understanding of the sensorimotor disorders we investigated.