

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

АВТОРЕФЕРАТ

**МИКРОНЕВРОЛОГИЧНА СИМПТОМАТИКА
ПРИ ШИЗОФРЕНИЯ**

Д-Р КАЛОЯН МАРТИН ГЕВАРА МИХАЛЕВ



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

Д-р Калоян Мартин Гевара Михалев

МИКРОНЕВРОЛОГИЧНА СИМПТОМАТИКА
ПРИ ШИЗОФРЕНИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
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

Корица: **Етюд-и-те на София / Sketches of Sofia**

Благодарности на:

- ***д-р Мария Стоянова***
- ***д-р Станислав Стоилов***
- ***д-р Владимир Симов***
- ***д-р Цветеслава Гълъбова***
- ***д-р Цветан Кацаров***
- ***д-р Емил Граишов***
- ***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***

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., 11 ч., в Клиниката по психиатрия, УМБАЛ „Александровска“.

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

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

Съдържание:

I. Въведение	0
II. Цел и задачи.....	15
1. Цел на дисертационния труд	15
2. Задачи	15
III. Материали и методи.....	16
1. Обект на изследването	16
2. Включващи и изключващи критерии.....	16
3. Дизайн на проучването	17
4. Инструменти	20
5. Статистически анализ	23
6. Етична оценка	24
IV. Резултати.....	25
1. Общи демографски данни	25
2. Корелации по NES между пациентите с шизофрения и здравите контроли.....	33
3. Корелации между NES айтъмите и субскалите в групата с пациентите с шизофрения.....	50
4. Променливи свързани с боледуването при пациентите с шизофрения, централна тенденция и връзките им с микроневрологичните симптоми в групата на пациентите. ..	56
5. Корелация между пола и NES в групата на пациентите с шизофрения.....	59
6. Корелации между NES и измерими психопатологични симптоми (BPRS-E).....	60

7. Дефицити в лицевото разпознаване на емоции (AKDEF), общо представяне и асоциацията им с NES	63
8. Предиктори за NES.....	67
9. Корелации между приема на допаминови/серотонинови антагонисти и МНС.....	70
10. Асоциации между Дефицитите в лицевото разпознаване на емоции (AKDEF) и измеримите психопатологични симптоми (BPRS-E) в групата на пациентите	71
V. Обсъждане	72
1. Методика	72
2. Резултати	73
3. Ограничения	121
VI. Изводи и препоръки	122
VII. Приноси	128
VIII. Публикации и участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд:	131
IX. Summary	133

I. Въведение

Шизофренията е тежко и инвалидиращо невропсихиатрично заболяване, което обикновено се проявява в юношеството или ранните години на зрялата възраст. Симптомите се групират на позитивни, негативни, когнитивни, дезорганизиращи, 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*” (Kraepelin, 1971), 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 (Woods, 1998). Този поглед предполага нарушение във функционални кръгове включващи в себе си хетеромодални асоциативни зони, а не патология в конкретен мозъчен регион (Lewis, 1997). 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-кортикалният път, причиняващ т.н. „когнитивна дисметрия“, която може да обясни разнообразието от нарушения при заболяването. (Andreasen et al., 1999)

По отношение на етиологията на заболяването убедителни доказателства сочат, че шизофренията 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“ (Meehl, 1990). По отношение на генетичните рискови фактори някои полигеномни асоциативни проучвания (GWAS) започват да хвърлят светлина върху полигенетичната архитектура на това и други невропсихиатрични разстройства (Gratten et al., 2014; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Сред факторите на средата, потенциално свързани с изменения в невrorазвитието и с увеличаване на риска за заболяване, са перинаталните усложнения и пренаталните инфекции (Brown & Derkits, 2010; Cannon, Jones, et al., 2002). Значително количество невромоторни нарушения се наблюдават у голяма част от шизофрени пациенти години преди появата на клиничната симптомология (Cannon, Caspi, et al., 2002). Изоставане в моторното и езиковото развитие се откриват често при пациенти с шизофрения отколкото в общата популация (P. Jones et al., 1994; Walker et al., 1994). 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 (Cannon, Caspi, et al., 2002; P. Jones et al., 1994; Meier et al., 2014). 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 (Compton et al., 2011) и дерматоглифни изменения (Golembo-Smith et al., 2012) 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 (Kulhara et al., 2009; Shrivastava et al., 2010; Ventura et al., 2023).

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 разгледат 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 изяснява някаква болест, болестно състояние; признак (Институт за български език, n.d.)) Поради това цялостно количествено изменение в 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 (Kraepelin E, 1919). В България са провеждани няколко значителни изследвания върху неврологичните нарушения при шизофрения с фокус върху малкомозъчната дисфункция, съответните координационни и равновесни дефицити (Хараланова E et al., 2006; Шкодрова Д et al., 2007), абнормна латерализация и последваща доминантност на левия крак (Akabalieva, 2023). У нас също има задълбочено изследване на меките неврологични признаци при биполярно разстройство и тяхната значима изява спрямо здрави индивиди (Hranov, 2015).

II. 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

III. 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 невроразвитийно 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 1 са представени изследваните променливи:

Таблица 1. Изследвани величини

Изследвани променливи	Пациенти с шизофрения	Здрави контроли
Микроневрологични симптоми	изследвани	изследвани
Дефицити в лицевото разпознаване на емоции	изследвани	изследвани
Психопатологична симптоматика	изследвана	не е изследвана
Променливи, свързани с боледуването	изследвани	не са изследвани
Терапия с антипсихотици	изследвана	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); Пол 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 2.

Таблица 2. 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) (Buchanan & Heinrichs, 1989)

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 (Keshavan et al., 2003). 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) (Lundqvist & Litton, 1998).

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) (Ventura J et al., 1993)

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 (Dazzi et al., 2016):

- **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.

IV. 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.

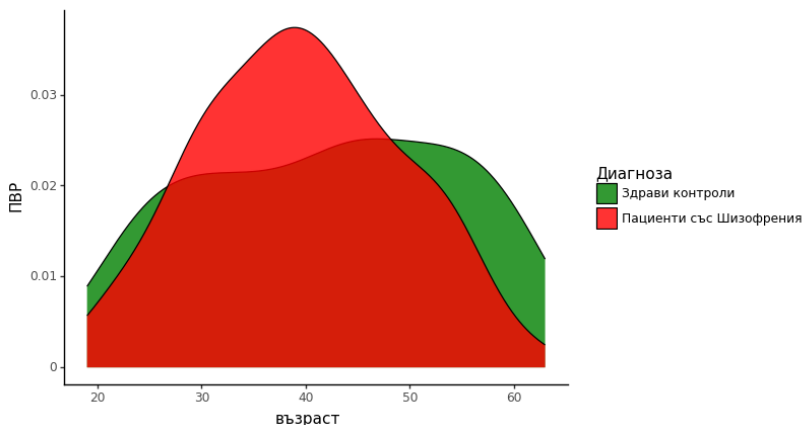
1. Общи демографски данни

В *Таблица 3* 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 3. 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

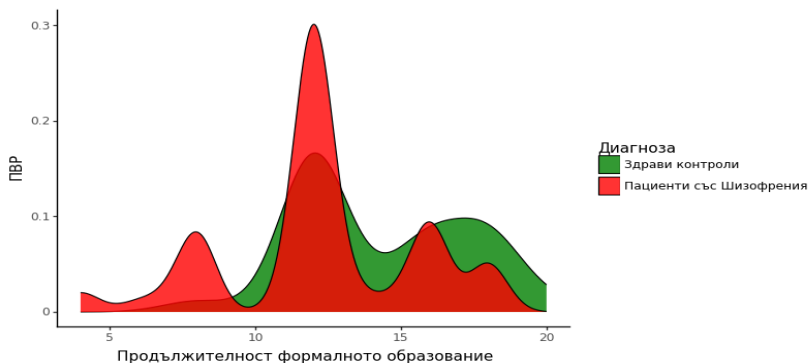
1.1 Сравнение по възраст между пациентите с шизофрения и здравите контроли:



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 3*, а графично изображение на разпределенията на данните е представено на Фиг. 1.

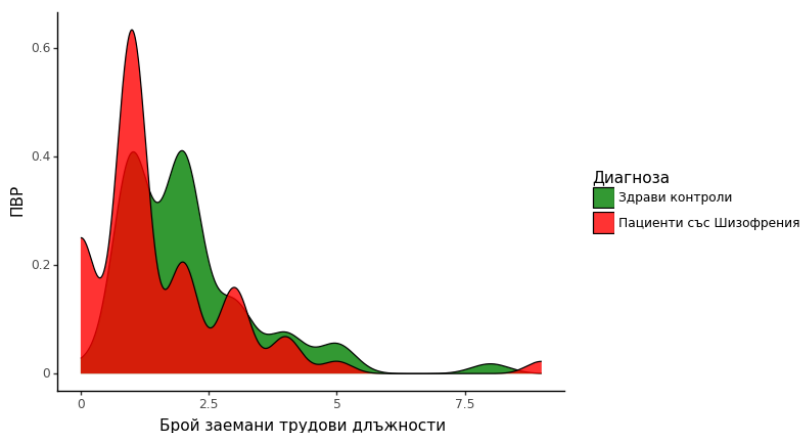
1.2 Сравнение по продължителност на формалното образование между пациентите с шизофрения и здравите контроли:



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

По отношение на променливата „продължителност на формалното образование“ нашите резултати 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 3*, а графично изображение на разпределенията на данните е представено на Фиг. 2.

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

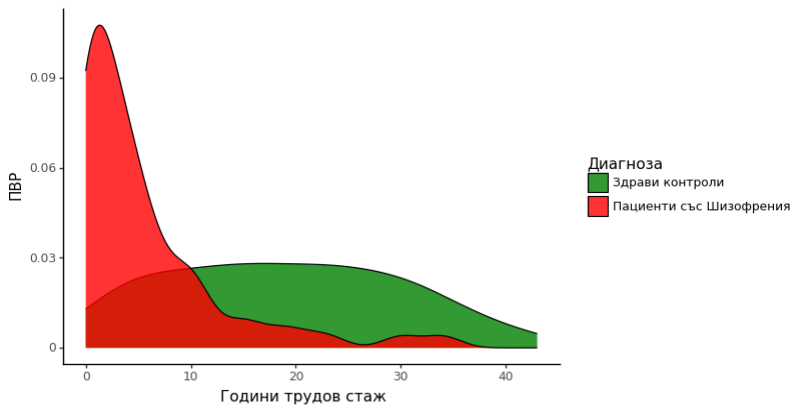


Фигура 3. Хистограма, съпоставяща разпределението на стойностите на броя заемани трудови длъжности при пациентите с шизофрения и контролите.

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 3*, а графично изображение на разпределенията на данните е представено на Фиг. 3.

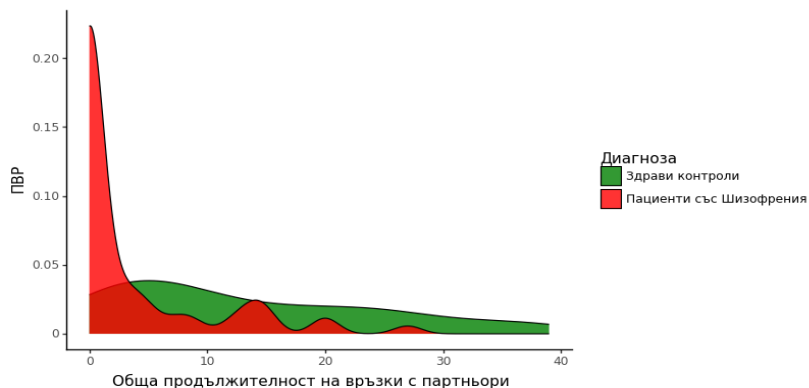
1.4 Сравнение по години трудов стаж между пациентите с шизофрения и здравите контроли:

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 3, 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.

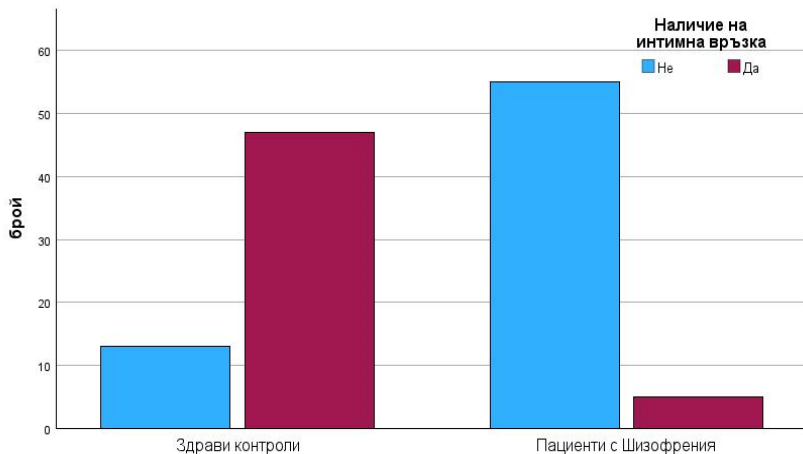
1.5 Сравнение по обща продължителност във връзка с партньори:



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

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 3*, а графично изображение на разпределенията на данните е представено на Фиг. 5.

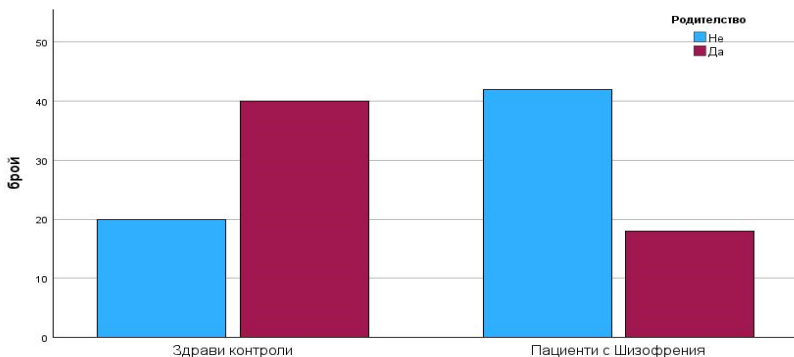
1.6. Сравнение на наличието на интимна връзка между пациентите с шизофрения и здравите контроли:



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

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.

1.7 Сравнение по родителство между пациентите с шизофрения и здравите контроли



Фигура 7. Разпределението на болните и здравите по родителство

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.

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

Сравнение между стойностите на отделните субскали на NES между пациенти със шизофрения и здрави контроли. Стойностите са представени в *Таблица 4*.

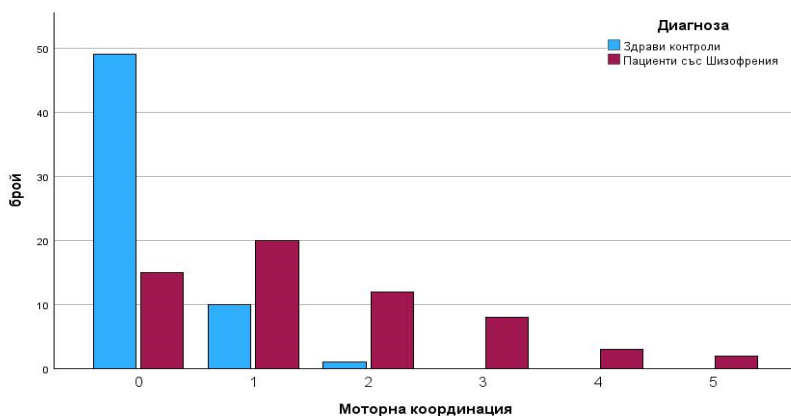
Таблица 4. Мерки за централна тенденция на отделните субскали в групата на пациентите и здравите контроли

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 (носопоказалечна 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 4*, а графично изображение на разпределенията на данните е представено на *Фиг. 8*.



Фигура 8. Разпределение на сборовете точки в субскалата 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 5* е представено разпределение на здравите контроли и пациентите с шизофрения по това как са оценени в субскалата „Моторна координация“.

Таблица 5. 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
<i>NES 1</i>	0 точки	42	57
	1 точка	14	3
	2 точки	4	0
<i>NES 14</i>	0 точки	36	59
	1 точка	22	1
	2 точки	2	0
<i>NES 15</i>	0 точки	44	56
	1 точка	15	4
	2 точки	1	0
<i>NES 22</i>	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 5*.

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 5*.

2.1.3 Опониране на палеца към другите пръсти

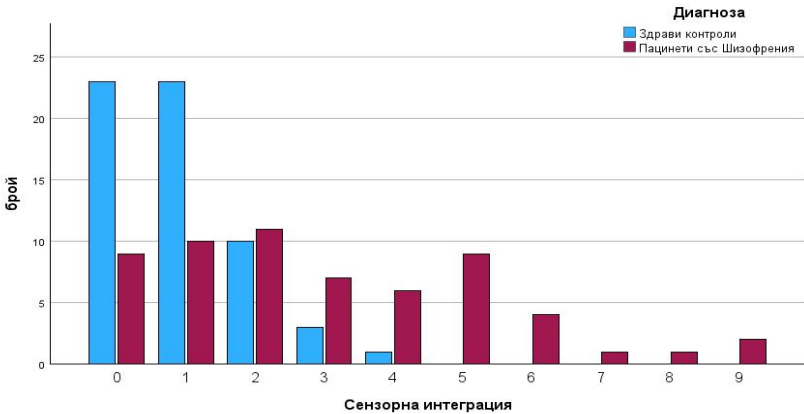
Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES15 оценяващ опонирането на палеца към другите пръсти, $p = 0.002$ (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 5*.

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 5*.

2.2 Сензорна интеграция

Сензорната интеграция беше изчислена като сбор от точките на следните айтми, 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 4, 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 6 е представено разпределение на здравите контроли и пациентите с шизофрения по това как са оценени в субскалата Сензорна интеграция.

Таблица 6. 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
<i>NES 6</i>	0 точки	32	51
	1 точка	11	9
	2 точки	17	0
<i>NES 7</i>	0 точки	45	50
	1 точка	13	10
	2 точки	12	0
<i>NES 8</i>	0 точки	16	33
	1 точка	26	25
	2 точки	18	2
<i>NES 17</i>	0 точки	41	56
	1 точка	12	4
	2 точки	7	0
<i>NES 18</i>	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 6*.

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 6*.

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 6*.

2.2.4 Екстинкция

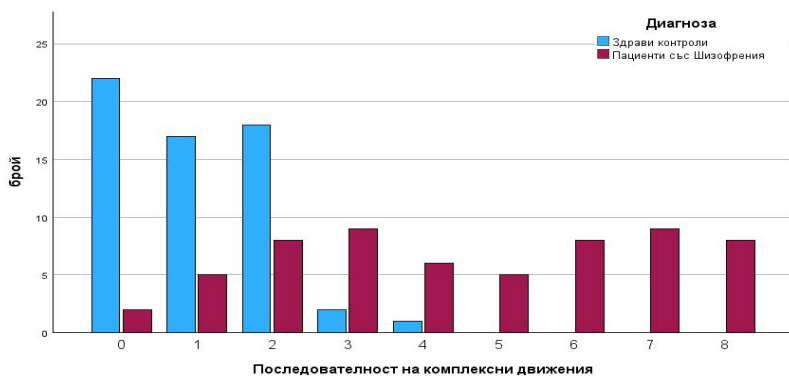
Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 17 оценяващ екстинкцията, $p < 0.001$ (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 6*.

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 6*.

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 4, 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 7 е представено разпределение на здравите контроли и пациентите с шизофрения по това как са оценени в субскалата „Последователност на комплексни движения“.

Таблица 7. 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 7*.

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 7*.

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 7*.

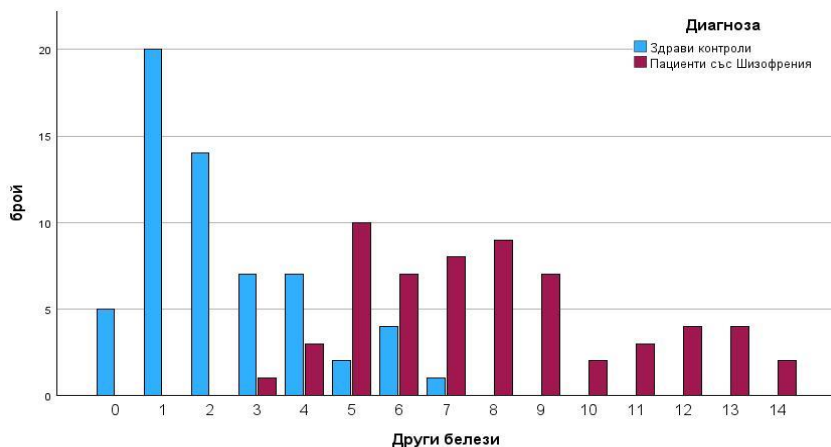
2.3.4 Проба с ритмични почуквания – Част Б

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 7*.

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 4, а графично изображение на разпределенията на данните е представено на Фиг. 11.



Фигура 11. Разпределение на сборовете точки в субскалата „Други белези“ 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 „Други белези“.

Таблица 8. 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
<i>NES 26</i>	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 8*.

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 8*.

2.4.3 Тремор

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 8*.

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 8*.**

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 8*.

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 8*.

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 8*.

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 8*.

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 8*.

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 8*.

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 8*.

2.4.12 Хватателен рефлекс

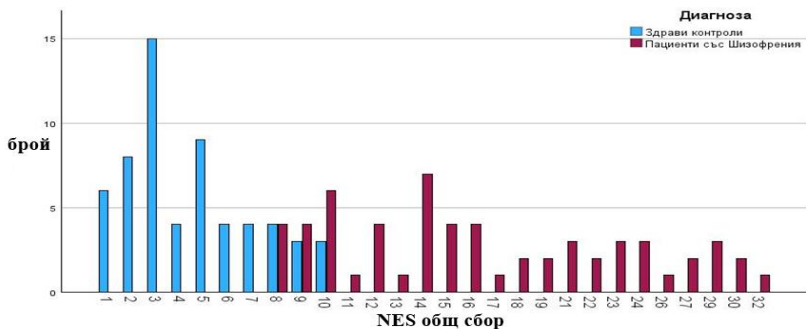
Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 25 оценяващ хватателния рефлекс, $p=0.001$ (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 8*.

2.4.13 Смукателен рефлекс

Пациентите с шизофрения имаха статистически значимо по-висок брой точки от здравите контроли по айтъма NES 26 оценяващ смукателния рефлекс, $p=0.029$ (Mann-Whitney). Разпределението може да се види на *Таблица 8*.

2.5 Общ сбор (total score)

Общият сбор беше изчислен като сбор от всички айтъми на скалата 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 4*, а графично изображение на разпределенията на данните е представено на *Фиг. 12*.



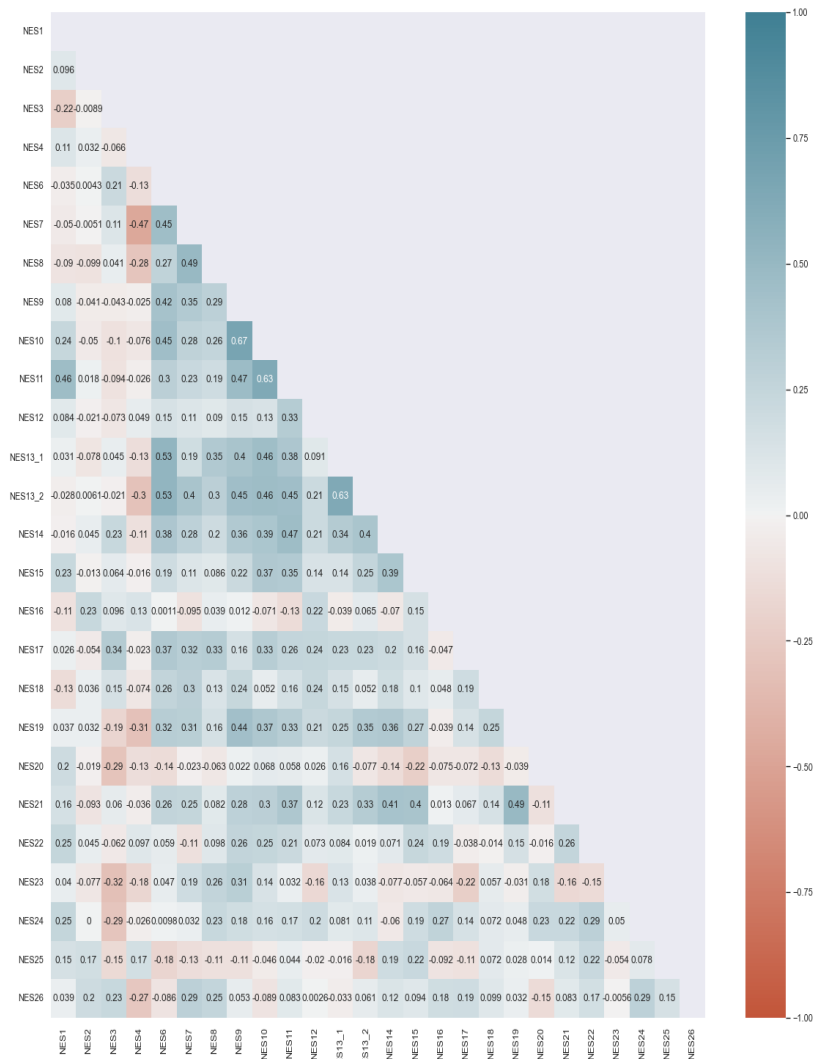
Фигура 12. Разпределение на сборовете точки в общия сбор между пациентите с шизофрения и здравите контроли.

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 цвѳова схема са представени коефициентите спорѳ тяхната големина. Корелационните коефициенти са представени цвѳово, като със засилващ 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

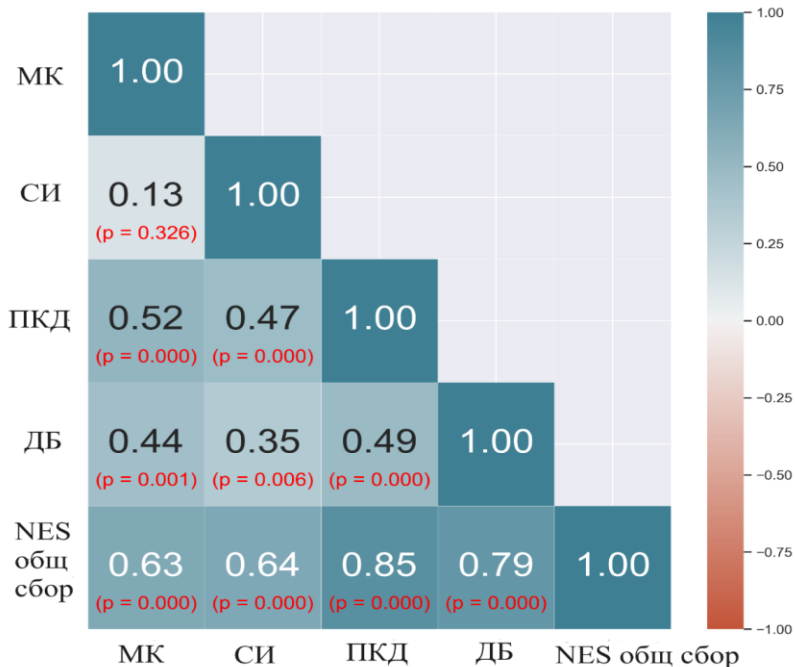
Средна позитивна корелация ($\rho 0.47$, $p=0.001$) между пробата на Озерецки (NES 11) и бързите редуващи се движения (NES 14)

- 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 (Shapero-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 (хейтмап) представяща корелационните коефициенти на субскалите NES. Посредством цвѐтова схема са представени коефициентите според тяхната големина.

- 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 9*.

Таблица 9. 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 (*Shapiro-Wilks, $p > 0.05$*), използвахме ранговия метод на Спийрман. Данните са представени в *Таблица 10*.

Таблица 10. Вътрегрупови корелации между NES общия сбор и променливи свързани с боледуването при пациенти с шизофрения

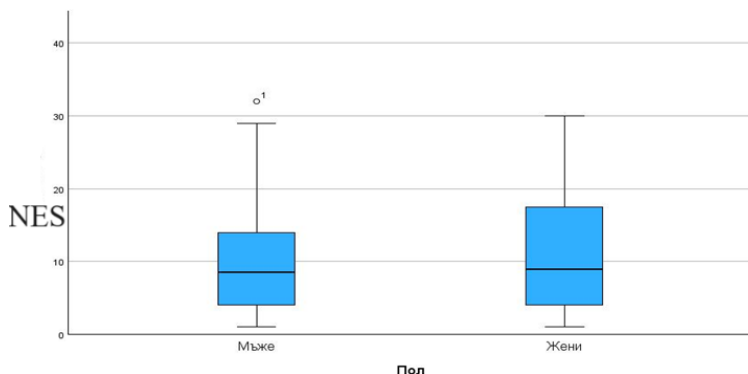
Променливи свързани с боледуването		NES общ сбор
Възраст, при която се появяват първите симптоми (години)	ρ	-0.06
	P value	0.64
Продължителност на нелекувана болест (месеци)	ρ	0,30*
	P value	0.02
Продължителност на нелекувана психоза (месеци)	ρ	0.18
	P value	0.17
Възраст на поставяне на диагнозата Шизофрения (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 ($\rho=0.25$, $p=0.06$).

6. 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 11*.

Таблица 11. 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 Спийрман за целите на корелационния анализ. Данните са представени в *Таблица 12*.

Таблица 12. 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 позитивна значима корелация с последователността на комплексни движения ($\rho=0.35$, $p=0.01$), средна позитивна значима корелация с другите белези ($\rho=0.31$, $p=0.02$) и средна позитивна значима 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, $p = 0.14$ (Mann Whitney). Резултатите са представени в Таблица 13.

Таблица 13. Мерки за централна тенденция на субскалите, оценяващи дефицитите в лицевото разпознаване на емоции и общия AKDEF сбор в групата на пациентите с шизофрения и здравите контроли

AKDEF 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 ($p=0.17$, $p=0.13$).

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 ($p=0.30$, $p=0.02$), значима позитивна корелация с Възрастта на поставяне на диагнозата Шизофрения ($p=0.29$, $p=0.03$), значима негативна корелация с Общия брой хоспитализации ($p=-0.26$, $p=0.04$),
- Разпознаването на радостен лицеизраз има значима негативна корелация с Периода на нелекувана психоза ($p=-0.30$, $p=0.02$),

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 14*.

Таблица 14. 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 Общ сбор	ρ	-.59**	-.42**	-.27*	-0.23	-.44**	-.47**	-.43**	-.67**
		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 АКДЕД 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 АКДЕФ общия сбор ($\rho=-0.63$, $p<0.01$).

- **Корелации между последователността на комплексни движения и АКДЕД 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 АКДЕФ общия сбор ($\rho=-0.61$, $p<0.01$).

- **Корелации между другите белези и АКДЕД 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 АКДЕФ общия сбор ($\rho=-0.42$, $p<0.01$).

- **Корелации между общия сбор на NES и AKDED 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 AKDEF общия сбор ($\rho=-0.67$, $p<0.01$).

8. Предиктори за NES

8.1 BPRS-E и AKDEF, като предиктори за NES

Изпълнена бе множествена линейна стъпкова регресия за установяване предиктивната стойност на общия сбор на BPRS-E и AKDEF 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 AKDEF 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 общ сбор=25.84 -0.66 (AKDEF общ сбор) +0.18(BPRS-E общ сбор)**. В крайното уравнение, предикторът AKDEF 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 15*.

Таблица 15. Предиктори за NES общ сбор: BPRS-E, AKDEF

Коефициенти						
Модел		B	Стандартна грешка	Beta	t	Sig.
1	(константа)	37,50	2,81		13,34	<,01
	AKDEF общ сбор	-,73	,10	-,70	-7,49	<,01
2	(константа)	25,84	5,09		5,08	<,01
	AKDEF 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 16.

Таблица 16. Предиктори за NES общ сбор: субскалите за Неутрално, Тъга и Гняв от АКDEF

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 общ сбор = 14.89 + 1.04(Негативни симптоми) – 0.73(години формално образование) + 4.39 (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 17*.

Таблица 17. 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
	NEGAT	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** ($\rho=-0.28$, $p=0.03$).

V. 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 невноразвитийния 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 (Lee & Kim, 2022). Изследване с по-голяма извадка, сходно на нашето, не установява асоциации между възрастта и проявата на МНС (Fountoulakis et al., 2018). Разпределението на здравите контроли в изследвания възрастов диапазон е по-равномерно от това на пациентите. Групата на пациентите преобладава във възрастовия 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 (Crossley et al., 2022). 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 ексекютивните функции при болни индивиди, които дефицити са

свързани с когницията и вторично с образованието (когнитивна пластичност и вербална флуентност) (Herold et al., 2021).

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 биполарно афективно разстройство (Holm et al., 2021; Lin et al., 2022). 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. Годишните трудов стаж са значимо по-малко вследствие ранното настъпване на болестта в млада възраст и последващата комплексна неработоспособност (Campbell et al., 2012; Seeman, 2009).

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 (Budziszewska et al., 2020). 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 (Penn et al., 2008).

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 (Campbell et al., 2012; Radley et al., 2021; Schrank et al., 2016).

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 носопоказалечната проба**), показаха поотделно значителни нарушения при пациентите с шизофрения. Резултатите ни се припокриват с други изследвания в областта (Buchanan & Heinrichs, 1989; Chan et al., 2010a; Fountoulakis et al., 2018). 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 шизофрениния спектър.

Моторната координация е ключова функция на живите организми. Тя представлява умението 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 (Physiopedia, 2024; Fitchett, 2024; Wikipedia contributors, 2024):

- *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 инициирани движения и контрол на последователността на движенията.
- *Малък мозък*: отговарящ за контрола на движенията, прецизност, тайминг, равновесие, фини движения, двигателно заучаване.

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 префронтно-таламо-церебеларния кръг (Jiang et al., 2019). От страна на невромедиацията, е установена, че ГАМА-ергичната сигнализация в малкия мозък е редуцирана при пациенти с шизофрения (Yeganeh-Doost et al., 2011). 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 рибавунд потенциация (Hirano, 2013).

При изследването на **тандемната походка** установихме значими дефицити при пациентите спрямо здравите контроли. Наблюдавахме много по-често поклящания 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) (Margolesky & Singer, 2018). Друг, по-съвременен поглед на теста потвърждава малкомозъчната дисфункция (Rocha Cabrero & De Jesus, 2023).

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, повтораемост 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, сочещо, че дори алкохолната консумация при пациентите, не допринася за изначалната дисдиадохокинезия (Deshmukh et al., 2002). 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-понтocereбеларния и церебелоталамо-кортикалният кръг, които осъществяват връзката на церебелума с двигателните и лимбичните пътища в мозъка (Rocha Cabrero & De Jesus, 2024). 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 (Fountoulakis et al., 2018), които свързват дефицитите в този тест с уголемяването на третия вентрикул, както и с хипокампадна и церебрална атрофия (Bersani et al., 2007). 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 (Z. M. Li & Tang, 2007). Интегрираното изпълнение на тази задача изисква незасегнатата „инициираща“ моторна кора, „напасващ спрямо сензорната информация и координиращ“ малък мозък, „планиращи и ексекутиращи“ 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 не достига целта при целенасочено движение. Резултатите се повтарят и в други проучвания (Bansal & Gupta, 2021; Fountoulakis et al., 2018). 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 (Nowak et al., 2007). Чрез церебелоталамо-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 церебелумът 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 (Manto, 2009; Shadmehr & Krakauer, 2008).

В светлината на горепосочените данни, няма как да не забележим, честото споменаване на церебелума и церебелоталамо-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, езекутивни 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 дезориентацията**. 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 (de Gelder et al., 2003; Szycik et al., 2009). 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 вербализира като „две почуквания, следват три почуквания, следва едно почукване и така сравнява 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)(Huang et al., 2018). 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 (Z. Li et al., 2021). 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 не реч само по движенията на устни (тази разлика е по-значителна при психотични шизофренни пациенти)(Surguladze et al., 2001). Твърди се, че пациентите с шизофрения умеят компенсаторно да улесняват и подпомагат аудио-визуалната си интеграция, въпреки дефицитите в отделните сензорни сфери (Stone et al., 2011).

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 (Leventhal et al., 1982). 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 (Unnithan & Emmady, 2023).

При сравняването на **графестезията** пациентите с шизофрения показваха значителен дефицит при изпълнението на задачата в сравнение със здравите контроли, което е в синхрон с други проучвания (Buchanan & Heinrichs, 1989; Fountoulakis et al., 2018). 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 конструктор. 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 (Bleuler, 1950; Chang & Lenzenweger, 2004; Краепелин, 1971). 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 (Lenzenweger, 2000). Също така е установено, че здравите биологични родственици на пациенти с шизофрения се справят по-слабо на пробата за графестезия от здрави необременени контроли (Chang & Lenzenweger, 2004). Вероятно патофизиологичният субстрат на този дефицит се крие в първичната соматосензорна кора (антериорна париетална кора), която обработва на хаптичната (тактиленост, фина сетивност)

информация (Pruett et al., 2000). От психиатрична перспектива знаем, че същия регион има роля в емоционална регулация при множество психиатрични разстройства, включително и шизофрения (Kropf et al., 2019). 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 (Ribolsi et al., 2014) и има различни теории, които го обясняват. Счита се, се нарушената тактилна дискриминация е вследствие малфункция на контралатералния париетален лоб (Schwartz et al., 1977). 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 (Birch et al., 1967; Meador et al., 2001). 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 (Ribolsi et al., 2014). Можем да обобщим, че вероятно се касае за дисбаланс в реципрочната информация между двете хемисфери и нарушена интерхемисферна инхибиция (Kluger et al., 2008;

Nathan, 1946), която сама по себе води до когнитивни и сензорно-възприятни нарушения (Y. Wang et al., 2023). 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 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 (Buchanan & Heinrichs, 1989; Fountoulakis et al., 2018). 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 (Ribolsi et al., 2009; Schijven et al., 2023). 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 (Bâ et al., 2022; Johnson & Moore, 2020). Пространствената памет и пространствената навигация, също играят важна роля в дясно-лявата ориентация, като при шизофренни пациенти знаем, че тя търпи дефицити най-вече при нарушена функция на хипокампа (Convertino et al., 2023; Ragland et al., 2017).

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 (Ayres, 1972). 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“ (Miller et al., 2007)

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 следствие се гради по-комплексно заучаване, адаптация и поведение. Дефицитите в сензорната интеграция водят често до „сензорно търсещо“, „сензорно отбягващо“ поведение или диспраксия (The NeuroAssessment and Development Center (NADC), n.d.). Долу ще обобщим сетивните системи, за да бъде по-нагледна и осмислена търсената от нас корелация между здрави и болни.

Таблица 18. 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. Ограничена диета, чувстват тревога при вкус на нови храни.	Търсят по-интензивни вкусови усещания. Изяждат нехранителни обекти.

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

(Megan, 2024)

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 (Fountoulakis et al., 2018; Herold et al., 2018a; Kasparek et al., 2012; Sullivan et al., 2001).

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 (Chan et al., 2015a; Fountoulakis et al., 2018), 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 разбирала отделните части на пробата и успявала да изпълни движенията изолирано едно от друго, но при последователното редуване не съумявала да се справи (Luria, 1980). 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 (Brady et al., 2019; Cai et al., 2021; Chan et al., 2015b; Zhou et al., 2015). 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 (Bastian, 2006; Molinari et al., 2008).

Пациентите с шизофрения се справяха значително по-слабо от здравите контроли при изпълнението на **Пробата на Озерецки**, оценяваща реципрочната координация (Ozeretskii, 1930). Резултатите ни са в съзвучие с други в сферата (Kasperek

et al., 2012). 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 контралнатералната и последващо дълго инхибиране (Chiarello & Maxfield, 1996; Cook, 1984). Това разделяне на двете хемисфери се счита за ключов еволюционен белег (McGilchrist, 2010). 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 (Shenton et al., 2001), твърдение подкрепящо хипоконективната хипотеза (Endrass et al., 2002). Тези особености в този мозъчен регион имат връзка с негативните симптоми (Tibbo et al., 1998), като ние също установяване 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 трябваше 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 (Buchanan &

Heinrichs, 1989; Fountoulakis et al., 2018). 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 акцентираните 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 (Dhamala et al., 2003). Допаминергична дисфункция в базалните ядра и фронтостриатума 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 (Cobia et al., 2021). В неврологичен аспект базалните ядра и фронтостриатума 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 (Patel et al., 2014).

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)(Luria, 1980).

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 екзекутивните функции. Екзекутивните 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)(Baddeley & Hitch, 1994; S. Jones et al., 2006), както и от висшите екзекутивни функции (отговорно планиране и взимане на решения)(Stuhr et al., 2020). Неврофизиологичните основи на екзекутивните функции са заложени в префронталната кора. Два критична етапа в невrorазвитието 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 (Selemon & Zecevic, 2015).

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 (Ho et al., 2004), 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 (Larson et al., 2007). Към тях спадат **случайно провокираните движения, огледалните движения и синкинезиите**. Установихме, че и трите айгъма показаха дефицити при пациентите, но при огледалните движения разликата не бе значима. Резултатите ни имат съществено припокриване с други проучвания (Schröder et al., 1991). 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 (D'Agati et al., 2012; McCullumsmith et al., 2007).

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 облунгата. 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 (Fritze et al., 2019; Herold et al., 2018b).

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 матурацията и не е норма да се наблюдават този тип движения. Поради тази причина, когато интра и интер кортикатлните инхибиторни системи са незрели (Larson et al., 2007) или както ние смятаме, нарушени вследствие невноразвитийно 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 (Bhandari et al., 2016).

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 (D'Agati et al., 2012), както и че вероятната причина е изначална несвързана с терапията хиподопаминергия в левия стриатум (Caligiuri et al., 1993). 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. Патифизиологията 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 (Kamble & Pal, 2018). Неколкократно се спомена ролята на малкият мозък в патогонезата на шизофренията и ние потвърждаваме това. Знаем също така, че точно патология в дентатното ядро може да бъде предиктор за психоза (Anteraper et al., 2021).

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 запомнях 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 премоторна кора (Crespo-Facorro et al., 1999).

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 биполарни и здрави контроли (Chrobak et al., 2022). 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-пonto-церебеларната мрежа, задната париетална кора и вермиса (Alvarez et al., 2014; Yüksel et al., 2012). Последните два региона показват намалени обеми в различни стадии на заболяването (J. Wang et al., 2017).

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 (Fountoulakis et al., 2018; Caliguri et al., 1993). 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 споменато от Fish при пациенти с десностранни инсулти (Fisher, 1956). 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 (Kertesz et al., 1985), а дефицитите във вниманието при шизофрения неоспорим факт (Fioravanti et al., 2005). 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) (Boyle Gregory J. et al., 2023). И тук вероятно нарушената интерхемисферна калозална инхибиция има влияние върху двигателното непостоянство наблюдавано при шизофрения (Heilman & Adams, 2003).

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 (Compton et al., 2007; Gabalda et al., 2008; Walterfang & Velakoulis, 2005). Наричани още фронтални белези или развитийни рефлексии, те са физиологично налични в ранното детство и с течение на времето и нормалното невrorазвитие, 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 екстра-пирамидална увреда, водещи до загуба на кортикална инхибиция. При индивиди с невrorазвитийни нарушения, тези рефлексии не минават през

процеса на редукция, а остават налични (Walterfang & Velakoulis, 2005).

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 (Hashimoto & Tanaka, 1998).

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 (Bachmann et al., 2014; Bansal & Gupta, 2021; Boks et al., 2004; Chan et al., 2010b; Dazzan & Murray, 2002; Flashman et al., 1996; Fountoulakis et al., 2018, 2019; Herold et al., 2020; Kong et al., 2015; Samson et al., 2022; Schröder et al., 1991; Whitty et al., 2006). 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 невrorазвитийни 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 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 на бялото мозъчно вещество, невротрансмитерна дисрегулация (гама аминокиселина к-на, допамин) вследствие невrorазвитийни 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 показаха 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 19* ги представяме в по-обобщен вид.

Таблица 19. 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-понтно-церебеларния кръг Церебело-таламо-корткалния кръг
Последователност на комплексни движения	Профронтална кора Допълнителна моторна кора Премоторна кора Соматомоторна кора Корпус калозум Базални ядра Фронтостриатум Темпорален дял Церебелум Таламус
Сензорна интеграция	Париетален кортекс Окципито-париетална връзка Церебелум Фронтален регион Инсула Стриатум Първична соматосензорна кора
Други белези	Дорзолатерална префронтална кора-лява Допълнителна моторна кора Премоторна кора Корпус калозум Екстрапирамидна система Церебелум /дентатни и оливарни ядра, вермис/ Медула облунгата Таламус Кортико-понтно-церебеларна мрежа

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 невrorазвитиен феномен, имащ стабилна проява и представляващ специфичен белег на заболяването независимо от годините на пациента. Тези резултати са в синхрон с други предишни изследвания (Buchanan & Heinrichs, 1989; R. Valigi Björck, 2000). 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 (R. Valigi Björck, 2000).

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 (Emsley et al., 2017; Whitty et al., 2006). **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 (Nkire et al., 2021). Периодът на нелекувана болест идентифицира преморбидния период и продромалните симптоми, като нарушения сън, колебанията в настроението, социалната изолация, притъпения 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 „зdravi“ 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 (Thirhalli et al., 2011). 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 (Carbon & Correll, 2014).

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 (Fountoulakis et al., 2018; R. Valigi Björck, 2000).

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 (Cvetić et al., 2009). 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“ (Kraepelin E., 1919).

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 (Fuentes-Claramonte et al., 2022), стриатални (Goghari et al., 2010), темпорални (Stahl & Buckley, 2007), париетални (Shaffer et al., 2015) дялове и малкия мозък (Choi et al., 2023). 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 (Serveri et al., 2019). 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 показаха 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 (Cvetić et al., 2009). В същата посока, Chen не установява връзка между позитивните симптоми и МНС при хронично болни (E. Y. Chen et al., 2000). Позитивните симптоми бележат острите състояния на заболяването и Блойлер не ги възприема като фундаментални. Те не могат да бъдат обяснени с невrorазвитийните парадигми и продромалните незабележими промени. Въпреки, че са свързани с първоранговите симптоми на Шнайдер, те са неспецифични и непатогномонични. 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 (Nemtram et al., 2014). Тези резултати са в съзвучие с други изследвания, показващи, че органичният субстрат на заболяването, представен през МНС, е свързан най-вече с негативните, а не с позитивните симптоми (Cvetić et al., 2009).

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-слаба 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 (Sagheer et al., 2018). 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 невноразвитийните 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 (Emsley et al., 2017; Whitty et al., 2003).

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 (Mandal et al., 1998)(Толев, 2016), които сочат нарушение, най-вече в разпознаването на негативните емоции: тъга, страх и гняв (Barkhof et al., 2015a) 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 (Ferrer-Quintero et al., 2021). Това дава основание да 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 (Caldirolì et al., 2018). 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 (Barnes et al., 2008).

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 (Barkhof et al., 2015b; Kohler et al., 2003; Shah et al., 2018). От друга страна, разпознаването на радостен лицеизраз беше значимо съхранено в групата на пациентите, което се репликира и в друго проучване (Hofer et al., 2009). 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 (Calvo & Beltrán, 2013; Kirita & Endo, 1995). Посочените дефицити и погрешната интерпретация на лицевите сигнали обясняват частично и агресивното поведение при пациентите и са сочени за цели в нефармакологичния терапевтичен подход (Bulgari et al., 2020).

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 (saliency) на „неутрални“ външни и вътрешни

стимули, наблюдавани при шизофрения (Palaniyappan et al., 2011), 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 (Hirjak et al., 2015; Samson et al., 2022). 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 (Adolphs, 2002). 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; долния фронто-окипитален фасцикулулус, 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 (Girdler et al., 2019). 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 (Palumbo et al., 2017).

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. подобри 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 (Emsley et al., 2017)(Whitty et al., 2003). 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 (Jahn et al., 2006). Ефектът на дефицитите в социалната когниция

вурху МНС не е изследван до момента. Въпреки това ще споменем, че дефицитите в „Теорията на ума“ (които доказано се асоциират с МНС (Herold et al., 2019)) имат пряка корелация с дефицитите селф-лицевото разпознаване, и вероятно тази връзка може теоретично да се асоциира с МНС (Irani et al., 2006).

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 (Shah et al., 2018). В този смисъл, установено е, че като цяло разпознаването на негативните емоции – тъга, страх и гняв, е най-увредено при пациентите с шизофрения (Barkhof et al., 2015b). Близо 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 (Leppänen et al., 2006).

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 (Е. У.-Н. Chen et al., 2005). В синхрон с нашите резултати други разкриват предиктивния ефект на по-ниското образование над проявата на разстройства от шизофрениния спектър (Chong et al., 2009), 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 (Madsen et al., 1999). 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 (Charlson et al., 2018; McGrath et al., 2004).

Посочените предиктори и асоциациите между тях са вероятно вследствие взаимността между комплексни био-психосоциални 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 ($\rho=-2.28$, $p=0.04$), 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 (Sevincok & Topaloglu, 2006).

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 (Kohler et al., 2000).

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 AKDEF) 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 (Achterhof et al., 2022). 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 (Hofer et al., 2009; Larøi et al., 2010), 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.

VI. 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-галамо-кортикални кръгове, когнитивна дисметрия, нарушена интерхемисферна инхибиция, редуцирана кортикална дебелина, патология в бялото мозъчно вещество, невротрансмитерна дисрегулация (гама аминомаслена 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 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 невrorазвитийно 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.

VI. 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 АКDEF 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 невrorазвитийни 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.

VII. 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 търси връзка между МНС и психопатология (BPRS-E), като се установява значимата им корелация с негативните симптоми и липсата на такава с позитивните и афективните симптоми.
- За първи път в България и познатата световна литература се търси връзка 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

- Потвърдиха 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 превалират 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.

VIII. 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, 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.

IX. 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 the 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 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.

