

**Медицински университет
„Проф. д-р П. Стоянов”
Варна**

**Факултет по медицина
Катедра по психиатрия и медицинска психология**

Д-р Живко Павлинов Апостолов

**ЗА НЯКОИ ИЗМЕРЕНИЯ
НА МОЗЪЧНАТА АСИМЕТРИЯ
ПРИ ШИЗОФРЕНИЯ**

Автореферат
на дисертационен труд за присъждане на
образователна и научна степен
„Доктор”

Варна
2014

Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов” – Варна
Факултет по медицина
Катедра по психиатрия и медицинска психология

Д-р Живко Павлинов Апостолов

**ЗА НЯКОИ ИЗМЕРЕНИЯ НА МОЗЪЧНАТА
АСИМЕТРИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на ОНС
„Доктор”

Научна специалност “Психиатрия”

Научни ръководители:

Доц. д-р Христо Кожухаров, д.м.

Доц. д-р Златислав Стоянов, д.м.н.

Варна
2014

Дисертационният труд съдържа 138 страници, 8 таблици и 28 фигури. Цитирани са 252 литературни източници, от които 25 на кирилица.

Официалната защита ще се проведе на от часа в, на открито заседание на Научното жури. Материалите по защитата са на разположение в Библиотеката на Медицински университет – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Въведение	5
2. Обосновка, цел и задачи на изследването	7
2.1 Обосновка	7
2.2. Цел	9
2.3. Задачи	9
3. Методи на изследването	11
3.1. Изследвани лица	11
3.2. Структура на изследването	11
3.3. Статистически анализ	15
4. Резултати и обсъждане	16
4.1. Анализ на вербално медиирани когнитивни функции, базирани на лявохемисферни функционални компетенции	16
4.2. Анализ на когнитивни функции, базирани на дяснохемисферни функционални компетенции	21
4.3. Проучване на актуалните честоти на леворъкост (недесноръкост) сред болните от шизофрения у нас и сравнения с установеното за българската популация	24
4.4. Анализ на стойностите на 2П:4П при пациенти с шизофрения и сравнения със стойностите при здрави	27
4.5. Връзка между характера на симптоматиката при шизофрения и типа на мануална доминантност	31
4.6. Връзка между характера на симптоматиката при шизофрения и отношението между дължините на 2-и и 4-и пръст на ръката (2П:4П)	37
4.7. Връзка между характера на симптоматиката при шизофрения и когнитивните функции базирани на ляво- или дяснохемисферни компетенции	44
5. Обща дискусия	47
6. Изводи	53
Приноси	54
Публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд	55
Публикации	55
Научни съобщения	55

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Шизофренията е тежко хронично психично заболяване, характеризиращо се с патологични промени в повечето психични сфери, със загуба на единството на психичните функции, абнормална интерпретация на реалността и значителна социална и професионална дисфункция. Комбинацията от честота (близо 1% от населението във всички страни), ранно начало, хроничност и значима инвалидизация прави шизофренията особено тежко разстройство. Пациентите с шизофрения са основният дял болни в психиатричните стационари и сред инвалидизираните поради психични заболявания. Според едно голямо проучване на СЗО шизофренията е на трето място по инвалидизация, след квадриплегията и деменцията, като изпреварва парализацията и слепотата (Ustun et al., 1999). Продължителността на живота на болните е с 10-12 години по-кратка от тази в общата популация, главно поради по-честите соматични заболявания и твърде честите самоубийства. Социалната цена на боледуването е огромна, а в някои аспекти, като загуби от нереализирана работоспособност и бреме за близките – трудно измерима (Stefan et al., 2002).

Етиопатогенезата на шизофренията остава неизяснена въпреки множеството изследвания в тази насока (Миланов и Миланова, 2003; Маринов, 2010; Хараланов, 2013; Siever and Davis, 2004). Основните съществуващи теории за възникването ѝ са генетични, вирусни, имунологични, психосоциални, теории свързани с употребата на психоактивни вещества, невробиохимични, отчитащи ролята на допамина, серотонина, норадrenalина, глутамат, ГАМК. Изследванията за наследственост при шизофрения при близнаци показват висока значимост на генния фактор. Когато шизофренията е била описана за първи път, се е смятало, че тя се причинява от нова форма на прогресираща невронна дегенерация. В последните години обаче, тази първоначална патогенетична теория се оспорва от патогенетичен модел, който постулира, че шизофренията е невроонтогенетично заболяване, резултат от непрогресиращо пре- или перинатално нарушение в развитието на централната нервна система. Обединяваща и алтернативна хипотеза е за шизофренията като прогресиращо невроонтогенетично разстройство (Сивков и Акабалиев, 2003).

През последното десетилетие в невропсихологичните и патофизиологичните модели на шизофрения все по-значима роля започна да играе концепцията за нарушената хемисферна латерализация (Oertel-Knöchel and Linden, 2011). При шизофрения са констатирани белези на лявохемисферна дисфункция с различни варианти на изява – свръхактивност или хипофунк-

ция на лявото полукълбо (Gruzelier, 1999; Galderisi et al., 2000; van Veelen et al., 2010), а според други автори има основание да се говори и за дяснохемисферен дефицит (Berenbaum et al., 2008). За асоциация между аберантна мозъчна латерализация и шизофрения свидетелстват съобщения, че пациентите с шизофрения демонстрират редуцирани или с обратен знак (в сравнение с нормалните) патерни на асиметрия (Yoney, 2001; Zivotofsky et al., 2007; Oertel-Knöchel and Linden, 2011; Hsiao et al., 2003; Waters et al., 2009). По правило, като белег за нетипична церебрална асиметрия се приема леворъкостта (недесноръкостта). Затова в подкрепа на възгледа, че шизофренията е заболяване, при което е налице абнормална латерализация с редуцирана асиметрия се привеждат резултатите от изследвания, анализиращи съчетаването на шизофрения с отклонения от стандартните патерни на мануална доминантност. Преобладаващият поток от данни до момента свързва шизофренията с недесноръкост (Sommer et al., 2001; Collinson et al., 2004; Schiffman et al., 2005; Ortuno et al., 2005; Bhushan et al., 2008). Всичко това дава основание да се твърди, че редуцираната хемисферна асиметрия е биологичен рисков фактор (ендофенотип) за шизофрения (Oertel et al., 2010; Oertel-Knochel and Linden, 2011; Somers et al., 2009).

2. ОБОСНОВКА, ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

2.1 Обосновка

От въведението в темата е видно, че мнозина приемат връзката между мозъчна асиметрия и шизофрения за налична. Все още обаче много от измеренията и механизмите на тази връзка са на стадий хипотези. Редица от цитираните наблюдения се нуждаят от потвърждение и критична оценка. Така например, в неотдавнашни проучвания (Deer-Soboslay et al., 2010) не се потвърждава връзката между абнормална латерализация, респективно недесноръкост, и шизофрения. Имайки предвид разногласията, както и факта, че подобни изследвания у нас не са провеждани, ние считаме за обосновано провеждането на проучване, опитващо се да уточни някои от параметрите на функционална ефективност на лявата и дясната мозъчни хемисфери при пациенти с шизофрения. Ако действително са налице аномални активност и баланс на двете хемисфери, това би трябвало да дава отражения в ефективността на лявохемисферно и дяснохемисферно подсигуравани когнитивни функции. Показателни за функционалната ефективност на лявото полукълбо могат да бъдат резултатите от изследване на някои от вербалните форми на когниция – например вербалната (декларативната) памет. Що се отнася за дясното полукълбо – безспорна негова функционална компетентия е пространствения анализ и разпределението на пространственото внимание. Счита се, че продукт на тази дяснохемисферна доминантност е феноменът “псевдонеглижиране”. Ние считаме, че чрез сравняване на величината на псевдонеглижиране при здрави и при пациенти с шизофрения биха могли да се направят изводи за ефективността на процесите и функциите подсигуравани от дясното полукълбо в норма и психопатология.

Както вече стана дума, заключенията, че шизофренията е заболяване, при което е налице абнормална латерализация се подхранват от данните за висок брой недесноръки сред шизофренно болни. Това прави напълно обосновано анализирането на актуалните честоти на леворъкост (недесноръкост) сред болните от шизофрения у нас и сравняването им с установените пропорции на мануална доминантност в българската популация.

Приемайки, че ключов етиологичен фактор за шизофренията са генетични механизми, много учени споделят мнението, че генетична предиспозиция може да повиши чувствителността към отключващи болестта фактори на заобикалящата среда (Маринов, 2010). По подобен начин се гледа и на леворъкостта – по своя генезис мануалната доминантност е вероятно епи-

генетичен феномен, т.е. определя се от генетични механизми и програми, модифицирани от наслабващи се фактори на околната среда (виж Стоянов, 2011). Латерализацията на мозъчните функции се залага в ранни (фетални) стадии на индивидуалното развитие, с трайни последици в неврокогнитивното функциониране по-късно. Възможно ли е така да изглеждат нещата при шизофрения? Не е изключено, защото има данни, че вредни ефекти на средата върху фетуса са свързани с намалени когнитивни способности, повишена чувствителност към стрес и с депресия (Jones et al., 2011). Ето защо считаме за уместно при шизофрено болни да се потърсят ефектите на някои фактори обсъждани в етиологията на леворъкостта. Ние се насочваме към един от особено заинтригуващите фактори – половите хормони, в частност тестостерона. Според хипотезата на Geshwind и Galaburda (1985) по-високи от нормалните интраутеринни нива на тестостерон, действайки през критични периоди от феталното развитие на мозъка, обуславят дяснохемисферна доминантност по реч, лявохемисферна зрително-пространствена доминантност и леворъкост, т.е. “аномална доминантност”. В избрания от нас контекст е интересно и важно да се отбележи, че в някои изследвания асоциацията между шизофрения и леворъкост се наблюдава само или по-изразено при мъже, а метаанализите показват по-висок риск от развитие на шизофрения при мъжкия пол (Gregory et al., 2003; Dane et al., 2008; Aleman et al., 2003). През последните години като индиректен маркер за пренаталните нива на тестостерона се приема отношението между дължините на втори и четвърти пръст на ръката (2П:4П) (Voracek, 2011). Изхождайки от хипотетичната общност на някои етиологични фактори за шизофрения и леворъкост, ние предлагаме да се анализират стойностите на 2П:4П при пациенти с шизофрения и да се сравнят със стойностите при леворъки и десноръки здрави.

Накрая, но не на последно по важност място, ние предлагаме да се сравнят когнитивните функции и характера на симптоматиката при десноръки и леворъки (недесноръки) пациенти с шизофрения. Не е изключено, според нас, някои от особеностите на когнитивните стилове и личностовите черти, за които се говори, че съществуват при здрави леворъки (виж Стоянов, 2011) да бъдат отразени в симптоматиката.

2.2. Цел

Чрез анализ на функционални прояви на мозъчната асиметрия, на ролята на вероятни етиологични фактори и на асоциации между латерализационни и клинични белези да се потърси връзка между шизофрения и атипична церебрална латерализация.

2.3. Задачи

- 2.3.1. Да се анализират вербално медиирани когнитивни функции, базирани на лявохемисферни функционални компетенции. Целта е чрез сравнение между шизофреници и здрави лица да се проверят твърденията, че при шизофрения е налице лявохемисферна дисфункция.**
- 2.3.2. Да се анализират когнитивни функции, базирани на дяснохемисферни функционални компетенции. Целта е чрез сравнение между шизофреници и здрави лица да се проверят твърденията, че при шизофрения е налице дяснохемисферна дисфункция.**
- 2.3.3. Да се проучат актуалните честоти на леворъкост (недесноръкост) сред болни от шизофрения и да се сравнят с установеното за българската популация. Целта е да се провери дали леворъкостта (недесноръкостта), като белег за атипична церебрална латерализация, е с висока честота при шизофрено болни.**
- 2.3.4. Да се анализират стойностите на 2П:4П при пациенти с шизофрения и да се сравнят със стойностите при здрави лица. Целта е да се извлече индиректна информация дали отклонения в пренаталните нива на половите стероиди не се отразяват едновременно в параметрите на мозъчна асиметрия и в риска от развитие на шизофрения.**

- 2.3.5. Да се потърси връзка между характера на симптоматиката при шизофрения и типа на мануална доминантност. Целта е върху модела на (лево-/десно-)ръкостта да се потърси взаимовръзка между атипична церебрална латерализация и особености в клиничната картина.
- 2.3.6. Да се потърси връзка между характера на симптоматиката при шизофрения и отношението между дължините на 2-и и 4-и пръст на ръката (2П:4П). Целта е да се потърси връзка между пренаталните нива на тестостерон и особености в клиничната картина.
- 2.3.7. Да се потърси връзка между характера на симптоматиката при шизофрения и когнитивните функции базирани на ляво-или дяснохемисферни компетенции. Целта е да се потърси връзка между хемисферна дисфункция и особености в клиничната картина.

3. МЕТОДИ НА ИЗСЕДВАНЕТО

3.1. Изследвани лица

Изследвани са общо 70 мъже с диагноза шизофрения по критериите на МКБ-10 и ДСН-IV (без анамнеза за ЧМТ, енцефалит, менингит, епилепсия, синдром на зависимост към алкохол или други ПАВ, личностово разстройство), хоспитализирани в клиниките по психиатрия към УМБАЛ „Св. Марина“–Варна през периода 2011-2013 г. Предпочетено бе да бъдат изследвани само мъже, за да се избегне ефекта на половите различия в латерализацията, за които е добре известно че съществуват (Grabowska et al., 1994; Clements et al., 2006).

Изследваните лица са на възраст между 19 и 60 години. По образование: 10 (14.3%) са с висше, 33 (47.1%) със средно, 22 (31.4%) с основно и 5 (7.1%) с начално.

В експерименталната част на изследването отказаха участие 12 пациента.

Необходимото за анализ на 2П:4П фотокопиране на ръцете отказаха 15 пациенти.

Участниците в експеримента бяха медикирани (на перорален антипсихотик, с или без тимостабилизатор и диазепам до 10 mg, поне 8 часа след последния му прием, в подостър стадий – общ скор по BPRS до 51).

Контроли в експерименталното изследване бяха здрави доброволци, привлечени измежду болничен персонал, работници и студенти (като се търсеше приблизително съответствие по възраст и образователен ценз).

Всички експериментално изследвани лица, след запознаване с целта и методите на изследването, подписаха информирано съгласие за участие в проучването. Цялото проучване е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания при МУ “Проф. П. Стоянов” – Варна.

3.2. Структура на изследването

3.2.1. Анкета

Изследователят под формата на интервю попълваше анкетно-анамnestична карта за всеки пациент, събираща информация пряко или косвено свързана с мозъчната асиметрия, с индивидуалните особености и развитието на изследваните лица. Включеният в картата въпросник за определяне на ръкостта бе подготвената от Стоянов (1998) компилация на два от

най-утвърдените в световната практика въпросници – тези на Annett (1985) и на Oldfield (1971). За количествена оценка на мануалната доминантност, по известна от литературата формула (Федорук и Доброхотова, 1980), се изчисляваше Коефициент на доминиране на дясната ръка (Кдр), вариращ между +100% (силно десноръки) и –100% (силно леворъки). За праг на разграничаване между леворъкост и десноръкост служеше нулевата стойност на Кдр. Освен в категории леворъкост/десноръкост, мануалната доминантност се анализираше още и в категориите недесноръкост (Кдр = –100% ÷ +35%) и десноръкост (Кдр = +36% ÷ +100%). Този подход позволява да се обхванат и приучените леворъки, голямата част от които попадат в диапазона Кдр = 0% ÷ +35% (Стоянов, 2011). За сравнения на пропорциите на мануална доминантност със здрави се използваша данните на Стоянов (2011), предоставени от автора.

3.2.2. Когнитивно тестване

3.2.2.1. Изследване на опосредствената (асоциативна) памет по метода на пиктограмите

За оценка на вербално медиирани когнитивни функции, базирани на лявохемисферни функционални компетенции, бе приложено тестване на опосредствената (асоциативна) памет по метода на пиктограмите (Пиръов и Цанев, 1973). Пиктограмният тест е разработен в края на 20-те години на XX век, като метод за изследване на индиректната или логическа асоциативна памет. Методиката включва индиректно запомняне чрез асоциации като междинна стъпка в процеса на запаметяване. На изследваните лица се диктуваше списък от 20 абстрактни думи:

- | | |
|---------------|----------------|
| 1. Тревога | 11. Размисъл |
| 2. Власт | 12. Насмешка |
| 3. Гений | 13. Въздух |
| 4. Лъжа | 14. Забавление |
| 5. Търсене | 15. Отражение |
| 6. Щастие | 16. Търпение |
| 7. Забравя | 17. Естетика |
| 8. Значение | 18. Ловкост |
| 9. Вероятност | 19. Мисъл |
| 10. Възраст | 20. Описание |

Изследваните бяха инструктирани да направят рисунка в протокола, на нещо свързано със съответната дума. Пет минути по-късно трябваше да си спомнят прочетените думи, използвайки нарисуваното като подсказка.

Резултатът се оценяваше чрез Коефициент на запомняне (КОЗ), изчислен по формулата:

$$\text{КОЗ} = (m/n) \cdot 100$$

където “m” е броят на правилно припомнените думи, а “n” е общият брой на представените думи.

3.2.2.2. Тест за разполовяване на линии

За оценка на псевдонеглижирането бе използван тестът за разполовяване на линии. Тестът бе проведен по методиката „лист и молив“. Изследваните лица разполовяваха чрез поставен с молив знак 17 хоризонтални линии (фиг. 1), отпечатани на хартиен лист (Hausmann et al., 2002).



Фиг. 1 Образец на бланката, използвана в теста за разполовяване на линии

Осредняваха се и се сравняваха между болни и здрави лица два показателя:

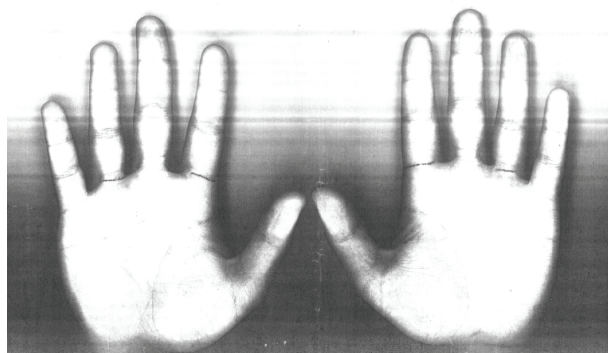
- абсолютното отклонение (в mm) на субективния център от реалния;
- относителното отклонение (в %) на субективния център от реалния.

Вторият показател се изчисляваше по формулата: % отклонение = [(субективна лява половина – реална лява половина)/реална лява половина].100. При измерванията и изчисленията отклоненията наляво се получаваха с (-) знак.

3.2.3. Определяне на отношението между дължините на 2-и и 4-и пръст на ръката (2П:4П)

Измерването на дължините на 2-и и 4-и пръст, необходими за изчисляване на 2П:4П, ставаше по фотокопия на вентралната повърхност на ръцете (фиг. 2). Преди фотокопирането с тънък писец се маркираше гънката в основата на 2-и и 4-и пръст, намираща се най-близо до дланта. На фотокопията, посредством калипер с точност до 0.05 mm, се измерваше разстоянието от средата на маркерната линия до върха на пръста. Изчисляваха се и се сравняваха три параметъра:

- 2П:4П на дясната ръка;
- 2П:4П на лявата ръка;
- разликата между 2П:4П на дясната и лявата ръка ($2П:4П_{д-л}$).



Фиг. 2 Илюстрация на методиката за измерване на дължините на 2-и и 4-и пръст и изчисляване на 2П:4П.

3.2.4. Кратка психиатрична оценъчна скала (BPRS)

„Brief Psychiatric Rating Scale” (BPRS) е скала за обща психопатология, създадена през 1962 г. (Overall and Gorham, 1962; Ончев, 2013). Ние използвахме варианта с 24 айтема. Всеки айтем може да получи оценка от 1 до 7 според тежестта на симптома, като общият сбор, може да бъде от 24 до 168. При айтеми от 1 до 14 се оценява съдържанието на казаното, докато при айтеми от 15 до 24 – наблюдаваното поведение и речта по време на интервюто. Референтният период за оценка е последната една седмица. Освен обща тежест на психопатология, инструментът дава и диференциран

клиничен профил с оценка по субскалите: позитивна симптоматика, негативна симптоматика, депресия/тревожност и възбуда/активация (Colasanti et al., 2010). Инструментът се прилага за около 20 минути. Предимства на BPRS са краткостта, яснотата на указанията и представянето на клиничен профил като резултат.

3.3. Статистически анализ

В статистическата обработка на данните бяха използвани възможностите на статистическите пакети GraphPad Prism 4.03 и **SPSS 14.0** за Windows:

- непараметричен контингентен анализ – Fisher’s Exact test;
- корелационен анализ – r -коефициент на Pearson;
- вариационен анализ – t -тест на Student;
- дисперсионен анализ (ANOVA).

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

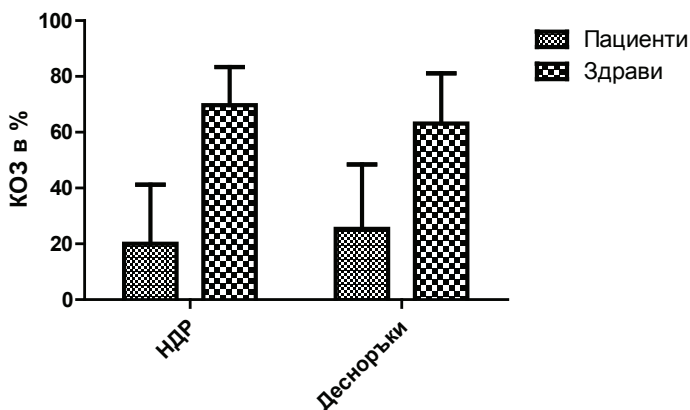
4.1. Анализ на вербално медиирани когнитивни функции, базирани на лявохемисферни функционални компетенции

Оценката на вербално медиирани когнитивни функции, базирани на лявохемисферни функционални компетенции, в нашия експеримент бе основана на интерпретация на КОЗ – количественият показател, получен при тестването на опосредствената (асоциативна) памет по метода на пиктограмите. В таблица 1 са представени намерените средни стойности на КОЗ при болни от шизофрения и здрави лица.

ТАБЛИЦА 1 Средни стойности на КОЗ (средна \pm стандартна девиация) при болни от шизофрения и здрави лица

Болни от шизофрения	Здрави
24.6 % (\pm 22.4)	63.1 % (\pm 18.0)

Стойността на КОЗ при здрави (63.1%) попада в обичайните граници на резултатите от тестове за обем на паметта – $70\% \pm 20\%$ (Пиръов и Цанев, 1973). При шизофренно болните обаче средната стойност на КОЗ (24.6%) е далеч под долната граница от 50%. Между двете средни стойности на КОЗ, при здрави и при шизофренно болни, съществува статистически достоверна разлика – $t = 8.150$, $p < 0.0001$, $df = 72$. Направеният корелационен анализ констатира, че стойностите на КОЗ не корелират с Коефициента на доминиране на дясната ръка, т.е. с ръкостта ($r = 0.022$, $p = 0.881$). Следователно ниските резултати при болни от шизофрения следва да се отдадат на същности за заболяването причини (фиг. 3,4 и 5). За да потвърдим по още един начин това наше заключение направихме допълнително двуфакторен ANOVA: *мануална доминантност X диагноза (десноръки, недесноръки X шизофреници, здрави)*. Данните за здрави недесноръки мъже бяха по Стоянов (2000). Установен бе значим ефект на диагнозата, т.е. шизофренията ($F = 87.42$, $p < 0.0001$), но не и на ръкостта ($F = 0.02$, $p = 0.897$). Липсваше достоверно взаимодействие между двата фактора ($F = 1.63$, $p = 0.205$).






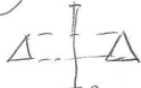
Фиг. 3 Средни стойности на КОЗ по групи (НДР – недесноръчки)

Нашите резултати са в съгласие с Leontieva (2004), която обобщава, че резултатите от пиктограмния тест при болни от шизофрения са количествено и качествено различни от тези при здрави контроли. Материалът в използвания от нас тест е структуриран от абстрактни понятия, а редица изследвания сочат, че лявата хемисфера има предимство в разпознаването на абстрактни думи (Vigneau et al., 2006). Характеристиките на задачата като цяло – вербален стимулен материал, абстрактни понятия, опериране със семантиката на думите, асоциативно-символична дейност – я правят адекватна за анализ на ефективността на вербално базирани когнитивни процеси и тя може да бъде приета за “лявохемисферна”. Допълнително основание за такова твърдение дава концепцията за материал-специфичната предиспозиция на хемисферите в латерализацията на паметта – вербалната памет и вербалното кодиране се считат за приоритет на лявото полукулбо (Habibet al., 2003). На този фон от схващания получените ниски резултати на теста при болни следва да се интерпретират като белег за намалена ефективност на лявохемисферно базирани процеси при шизофрения. Това наше заключение кореспондира със съобщаваното и от други автори (Barnett, 2004).

Тъй като подлежащият на запомняне материал в използвания тест са абстрактни думи, ние считаме, че резултатите са показателни и за семантичната памет. Това е по-обща памет за т.нар. концептуално базирано знание (понятия, идеи, общи представи за света и правила), несвързано с конкретни лични преживявания. Според *HERA*-модела за асиметрията на

паметта (*Hemispheric Encoding/Retrieval Asymmetry*), лявата хемисфера (лявата префронтална кора) е в по-голяма степен ангажирана в извличането на информация от семантичната памет (Tulving et al., 1994; Gazzaniga, 2000). Една такава линия на интерпретация на резултатите не само затвърждава мнението за лявохемисферна дисфункция при шизофрения, но и представяте за шизофренията като болест на фронталните дялове (Пирьова, 2000).

Не изключваме и още една причина за влошаване на резултатите при шизофренно болни. Пиктограмният тест включва индиректно запомняне чрез асоциации като междинна стъпка в процеса на запаметяване. Вероятно е при създаването на асоциации да се ползват и ресурсите на епизодичната памет. Пак според *HERA*-модела дясната префронтална кора е в по-голяма степен ангажирана в извличането на информация от епизодичната памет. Дали дяснохемисферна дисфункция и нарушения в междухемисферния трансфер при шизофрения (Gruzelier, 1999) не са допълнителна причина за затруднена асоциативна дейност се питае ние. Данните ни потвърждават наличието на смущения в асоциативната памет при пациенти с шизофрения. Изследванията до момента дават основания да се мисли, че е нарушено както кодирането, така и експлицитното извличане на информация (Nestor et al., 2005; Aleman et al., 1999; Doughty et al., 2005). Резултатите могат да бъдат интерпретирани не само в контекста на паметта, но и на асоциативното мислене – очевидно то също страда. В такъв смисъл полученото от нас е в съгласие и с разбирането, че кардинална черта на шизофренията е дълбоко смущение в мисленето (Nestor et al., 2005; AhnAllen et al., 2007; Armstrong, 2012).


 тревога	 власт	 тревожност	 умилелост
 възход	 чужбина		
		 мисъл	 насмешка
 въздух	 музика	 огледало	 търпение
 естетика	 ловкост	 мисъл	 описание

Словесен отчет на изследваното лице:

$$КОЗ = (m/20) \cdot 100 = 65\%$$

КОЗ-Коефициент на опосредствено запомняне; m-брой правилно възпроизведени думи

Фиг. 4 Тестуването на опосредствената (асоциативна) памет по метода на пиктограмите – резултат на здраво лице от контролната група

1. 	2. 	3. 	4. 
5. 	6.  Вацапан	7.  Сулмен	8.  Мелан
9.  Присмет	10. 	11.  Тул	12. 
13.  Земелет	14.  Разамбел	15. 	16. 
17. 	18. 	19. 	20. 

Словесен отчет на изследваното лице:

Решил съм така да се нарича защото изобщо
мисля, че това може да струва много - р

$$КОЗ = (m/20) \cdot 100 = 5\%$$

Фиг. 5 Тестуването на опосредствената (асоциативна) памет по метода на пиктограмите – резултат на болен от шизофрения

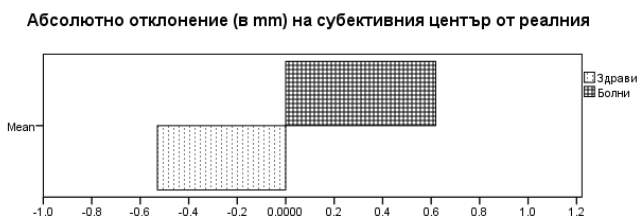
4.2. Анализ на когнитивни функции, базирани на дяснохемисферни функционални компетенции

Нашите разсъждения върху това дали при шизофрения съществуват нарушения в дяснохемисферните функции ни доведе до решението да изследваме разпределението на пространственото внимание. Както вече бе споменато по-горе, то е в компетенциите на дясното полукълбо и продукт на тази дяснохемисферна доминантност е феноменът “псевдонеглижиране”, регистриран при теста за разполовяване на линии (line bisection test).

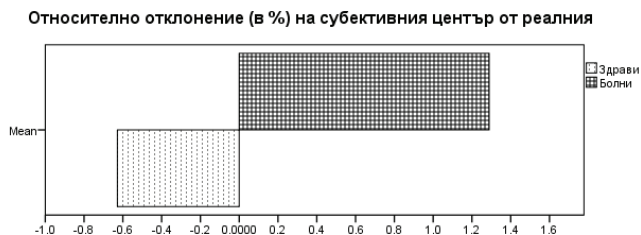
ТАБЛИЦА 2 Резултати (средна стойност \pm стандартна девиация) от line bisection test при здрави лица и болни от шизофрения

Показател	Изследвани лица	Стойности
Абсолютно отклонение (в mm) на субективния център от реалния	Здрави	-0.53 (± 1.70)
	Болни	0.62 (± 2.79)
Относително отклонение (в %) на субективния център от реалния	Здрави	-0.63 (± 4.83)
	Болни	1.29 (± 4.80)

В таблица 2 са представени стойностите на абсолютното отклонение (в mm) на субективния център от реалния и на относителното отклонение (в %) на субективния център от реалния, получени в line bisection test.



Фиг. 6 Средни стойности на абсолютното отклонение (в mm) на субективния център от реалния по групи



Фиг. 7 Средни стойности на относително отклонение (в %) на субективния център от реалния по групи

В съответствие с очакванията, здравите лица действително демонстрираха леко negliжиране (псевдонеглижиране) на дясната половина на екстраперсоналното пространство – стойностите и на двата показателя говорят за леко изместен наляво субективен център на пространственото внимание. За разлика от това, при болните от шизофрения и двата показателя са с положителна средна стойност, което следва да се тълкува като леко изместен надясно фокус на пространственото внимание. Статистическите изчисления показаха достоверност на различията между здрави и болни: за абсолютното отклонение $t = 3.269$, $p = 0.001$ (фиг. 6); за относителното отклонение $t = 2.204$, $p = 0.03$ (фиг. 7). Направеният корелационен анализ констатира, че стойностите на анализирания параметри не корелират значимо с Коефициента на доминиране на дясната ръка, т.е. с ръкостта. За абсолютното отклонение $-r = 0.182$, $p = 0.273$. За относителното отклонение $-r = 0.177$, $p = 0.287$. Следователно разликите в изпълнението на line bisection test следва да се свържат с ефект на шизофренията, а не на мануалната доминантност.

Какви са литературните данни от подобни изследвания на други автори? Mather et al. (1990) не намират разлики между резултатите на здрави и шизофреници изпълняващи line bisection test. Michel et al. (2007) и Cavezian et al. (2011) констатира, че пациентите с шизофрения пласират своя субективен център по-наляво отколкото здравите лица. Barnett (2004) установява както при здрави, така и при шизофреници като цяло тенденция за разполюване наляво от средата на линията (което съответства на нормалното псевдонеглижиране), но при шизофренично болните е имало повече вариации и по-изразени тенденции надясно в някои от специфичните варианти на задачата. Данните на Zivotofsky et al. (2007) сочат, че при шизофреници липсва псевдонеглижиране. Любопитно е съобщението на Rao et

al. (2010), които съпоставят резултатите на болни от шизофрения и болни с биполарно афективно разстройство (БАР). Констатираме, че при болните от шизофрения има намаление на обичайното псевдонеглижиране, а при болни от БАР псевдонеглижирането е по-изразено. Rao и сътрудници интерпретират това като свидетелство за намалена латерализация при шизофрения и тенденция за по-изразена латерализация при БАР (предполагащи противоположен произход на двете заболявания). Нашите резултати кореспондират с тези на Zivotofsky et al. (2007) и Rao et al. (2010). Склонни сме да ги тълкуваме като свидетелство за някакъв дяснохемисферен дефицит при шизофрения, защото Cisek et al. (2009) доказват чрез fMRI доминантното ангажиране на дясната хемисфера по време на line bisection test у здрави (т.е., нейната роля за псевдонеглижирането). Пак чрез образни методики Doricchi et al. (2005) показват, че механизмите реализиращи разполовяването на линии се подсигурият конкретно от стриарната, екстрастриарната зрителна кора и долната и горната част на париеталната кора. Ето защо някои автори допълват обобщението, че при шизофрения се касае за редуцирана или обратна мозъчна асиметрия с уточнението, че поне част от дефицита на дяснохемисферните функции е свързан с дисфункция на дясната париетална кора (Venkatasubramanian et al., 2011). В подкрепа на това са и наскоро публикуваните данни на Ribolsi et al. (2013), че селективната транскраниална токова стимулация на дясната задна париетална кора може да доведе до известна корекция на липсата на ляво отклонение (псевдонеглижиране) при медикаирани пациенти с шизофрения. Всъщност Ribolsi и сътрудници намират снижено левостранно отклонение в теста за разполовяване на линии и при здрави лица с шизотипни черти.

Анализирайки резултатите, намираме причина и да направим асоциации с възможните нарушения в междухемисферния трансфер при шизофрения. Според Siman-Tov et al. (2007) дяснохемисферната специализация и доминантност в разпределението на вниманието върху цялото екстраперсонално пространство се поражда от доминирането на трансфера от дясна към лява хемисфера. Barnett and Corballis (2005) отдават това на по-голямото изобилие на бързо провеждащи миелинизирани аксони в дясното полукълбо, което е причина както за повишена активация вътре в дясната хемисфера, така и за по-бърз трансфер на сигнала от дясна към лява хемисфера. На този фон се изкушаваме да спекулираме, по аналогия с модела на Karny and Nachson (1995), че при шизофрения може би има и от двете: нарушения в интерхемисферния трансфер и функционални проблеми в дяснохемисферните процеси.

Изкушаваме се да направим и още едно спекулативно сравнение. По

наши данни (Стоянов, Бозов, Хачмериян, Ставрев, Апостолов, 2013) по-малка степен на negliжиране на дясната половина на екстраперсоналното пространство се наблюдава и при жени. Сред изследователите на мозъчната асиметрия е разпространено схващането, че при жени е по-слабо изразената латерализация на мозъчните функции (Voyer, 1996). Логично се запитваме дали и при шизофрения няма подобна тенденция. Всъщност за това говорят и данните на Sommer et al. (2001).

Говорейки за дясна хемисфера, пространствено внимание и шизофрения е редно да отбележим и дяснохемисферното превъзходство въобще в пространствените функции (Tao and Walsh, 2006). Заслужава си да го отбележим, защото се съобщава за идентифициран ген **S100B**, някои от които **варианти са рискови фактори за влошени зрително-пространствени способности при пациенти с шизофрения** (Zhai et al., 2011; 2012).

Въпреки, че резултатите на Aldemir and Tan (2012) не съвпадат с нашите (те твърдят, че при шизофреници има усилена тенденция наляво в пространственото внимание) ще отдадем внимание на тяхната констатация, че приложението на антипсихотични средства редуцира наблюдаваното от тях десностранно хеминеглижиране при шизофреници. Авторите свързват това с корекция на хиподопаминергичното състояние на лявата хемисфера и конкретно на фронталната кора. В конкретния случай на пространственото „невнимание” трябва да се прави разлика между псевдонеглижиране и репрезентационно negliжиране. Те се асоциират с различни механизми и различни корови региони – псевдонеглижирането при line bisection test у здрави е свързано с функционалните компетенции на парietалната кора, а репрезентационно negliжиране се асоциира с префронталните полета (Ribolsi et al., 2013).

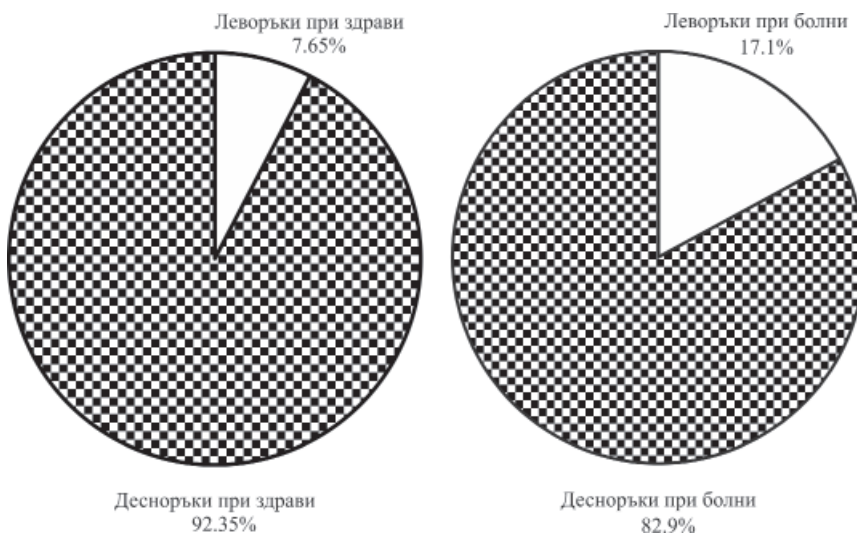
4.3. Проучване на актуалните честоти на леворъкост (недесноръкост) сред болните от шизофрения у нас и сравнения с установеното за българската популация

Увеличената честота на недесноръкост, наблюдавана сред шизофренно болни, е в основата на теориите за аномална латерализация при това заболяване. Има проучвания обаче, които получават противоречиви резултати. Въпреки многото изследвания и теоретични постановки, може да се каже, че ролята на тези латерализационни абнормности и в частност атипичната мануална доминантност (ръкостта) в патогенезата на шизофрения остава дискуссионна. С тази част от нашето изследване ние си поставихме за цел да установим честотите на леворъкост и на недесноръкост сред болни от

шизофрения и да ги сравним с тези сред здравите лица у нас. Резултатите са представени в таблици 3 и 4 и фигури 8 и 9. Видно е, че относителният дял на леворъките сред болните от шизофрения (17.1%) е по-голям от относителния дял на леворъките сред здрави (7.65%), като разликата е статистически достоверна (Тест на Fisher – $p = 0.01$).

ТАБЛИЦА 3 Пропорции на ръкостта в категории леворъкост и десноръкост сред здрави лица и болни от шизофрения

Изследвани лица	Всичко	Леворъки	Десноръки
Здрави	1556	119 (7.65%)	1437 (92.35%)
Болни	70	12 (17.1%)	58 (82.9%)

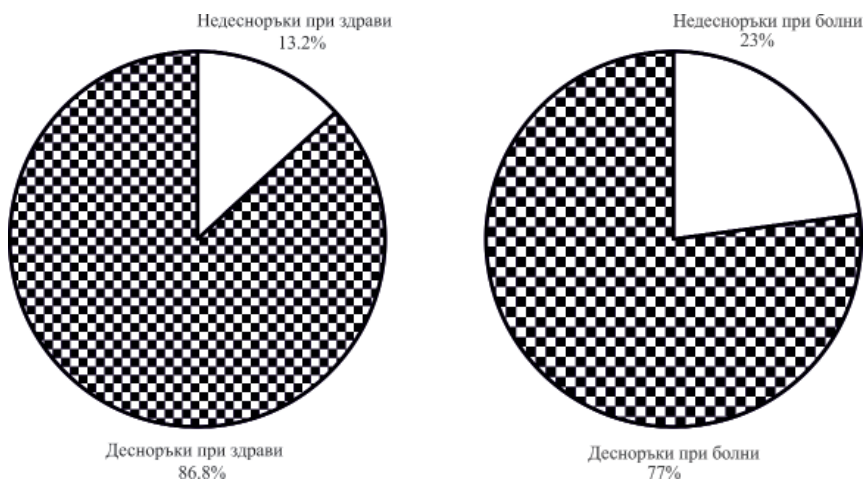


Фиг. 8 *Относителен дял на леворъките сред здрави и болни от шизофрения*

Същата е ситуацията и ако лицата се подразделят на недесноръки и десноръки (виж таблица 4). Разликата отново е статистически достоверна: Тест на Fisher – $p = 0.03$.

ТАБЛИЦА 4 Пропорции на ръкостта в категории леворъкост и десноръкост сред здрави лица и болни от шизофрения

Изследвани лица	Всичко	Недесноръки (КДР = -100% ÷ +35%)	Десноръки (КДР = +36% ÷ +100%)
Здрави	1556	206 (13.2%)	1350 (86.8%)
Болни	70	16(22.9%)	54 (77.1%)



Фиг. 9 Относителен дял на недесноръките сред здрави и болни от шизофрения

Получените от нас резултати потвърждават известните от литературата данни за редуцирана десноръкост при шизофрения (Sommer et al., 2001; Collinson et al., 2004; Schiffman et al., 2005; Ortuno et al., 2005; Bhushan et al., 2008). Ние обаче констатираме и категорично по-висока честота на леворъкост сред пациентите с шизофрения отколкото в популацията, което се споменава относително по-рядко от анализаторите на ръкостта при шизофрения. Доколкото леворъкостта се приема и като индикатор за особености в латерализацията на мозъчните функции (Grabowska et al., 1994; Grimshaw, 1998; Toga and Thompson, 2003; Medland et al., 2009; Gutwinski et al., 2011), може наистина да се допуска и връзка между атипична церебрална латерализация и шизофрения. Не е изключено да съществува

някаква общност в етиологията на аномалната церебрална доминантност (респективно недесноръкостта и леворъкостта) и шизофренията. Към момента има предположения, че очертаната асоциация между мануална доминантност и шизофрения е продукт на обща генетична основа (Franks et al., 2003; Somers et al., 2009). Най-често се споменава за идентифицирания в хромозома 2 локус 2p12–q11 (съдържащ 119 известни гена) и по-конкретно за гена LRRTM1. Влиянията му върху ръкостта (тенденция към недесноръкост) и връзката му с шизофрения се считат за доказани (Francks et al., 2003; 2007). В наскоро появила се публикация, посветена на молекулярните причини за шизофрения, се съобщава за намирането на 17 варианта в гените LRRTM1, FOXP2, LMO4 и PCDH11X в 3'-UTR и в 5'-UTR, които могат да допринесат за изменения в процесинга на мРНК (Levchenko et al., 2014). Това, според авторите, би могло да доведе до промени в количествата мРНК в развиващите се мозъчни неврони и възникването на неправилен профил на ляво-дясна асиметрия.

Обсъжда се и ролята на Protocadherin X и Protocadherin Y – адхезионни молекули, експресирани преобладаващо в мозъка. Предполага се, че тази генна двойка е възникнала чрез X-Y транслокация преди около три милиона години и е породила специфичния за *Homo sapiens* регион на Xq21.3 и Yp11.2 хомология. Гените в този регион се смятат за свързани с церебралната асиметрия, полово-специфични характеристики, а и с психози (Giouzelei et al., 2004). Като неслучаен факт се посочва, че както при недесноръкост, така и при шизофрения езиковата латерализация е редуцирана (Somers et al., 2009). Много изследователи са сега съгласни, че генетичните абнормалности, наблюдавани при шизофрения, предразполагат и сензитивират мозъка към средови увреди, резултиращи в пожизнена дисрегулация на мозъчното развитие и пластичност.

4.4. Анализ на стойностите на 2П:4П при пациенти с шизофрения и сравнения със стойностите при здрави

Закономерно, в контекста на затвърждаващата се напоследък хипотеза, че шизофренията е резултат от нарушения в нормалното развитие на мозъка, се търси етиологичната и патогенетичната роля на различни фактори, които оперират в критични периоди от развитието на мозъка, особено в пренаталния период (Hultman et al., 1999). Естествено, вниманието привличат и половите хормони, специално тестостерона, които имат важен организиращ ефект върху мозъка в края на първия триместър от интраутеринното развитие и в перинаталния период (Carlson, 2005).

За пренаталните нива на половите стероиди може индиректно да се съди по стойностите на отношението между дължините на 2-и и 4-и пръст на ръката (2П:4П) (Lutchmaya et al., 2004; Voracek, 2011; McIntyre, 2006). Високите пренатални нива на тестостерон (или високото отношение тестостерон/естрогени) обуславят по-ниски стойности (“мъжки тип”) на 2П:4П, и обратно – по-ниските относителни нива на тестостерон (ниско отношение тестостерон/естрогени) се асоциират с по-високи стойности (“женски тип”) на 2П:4П (Lutchmaya et al., 2004; Voracek, 2011).

Какви важни за психиатрията корелации на 2П:4П са намерени до момента? Kallai et al. (2005) намират връзка между 2П:4П и асиметрията на някои хипокампадни субрегиони, като предполагат, че това има когнитивни и поведенчески последствия. Ниски съотношения 2П:4П (по-силно пренатално андрогенно въздействие) са наблюдавани при индивиди със заболявания срещащи се с по-висока честота у мъжкия пол, като аутизъм, хиперкинетично разстройство и алкохолна зависимост (Martel, 2009; Lenz et al., 2011; De Bruin et al., 2006). Обратно, по-високо 2П:4П се наблюдава при страдащи от депресия и хранителни разстройства (Evardone and Alexander, 2009; Bailey and Hurd, 2005). При шизофрения и шизотипно личностово разстройство данните са разнопосочни (Evardone et al., 2007; Arato et al., 2004; Walder et al., 2006; Collinson et al., 2010; Venkatasubramanian et al., 2011). В литературата обаче широко се цитират публикациите на Arato et al. (2004), на Collinson et al. (2010), съобщаващи, че стойностите на 2П:4П са по-високи при шизофренно болни отколкото при здравите контроли. Това се тълкува като доказателство за етиологичното значение на ниските нива на пренаталния тестостерон за развитието на шизофрения на по-късен етап от индивидуалния живот (Walder et al., 2006; Markham, 2012).

Търсенето на асоциация между пренаталните нива на тестостерона (или отношението тестостерон/естрогени) е обосновано и от гледна точка на схващанията, че шизофренията е заболяване, при което е нарушена нормалната латерализация на мозъчните функции (Oertel-Knöchel and Linden, 2011). Добре известни са теориите, според които отклонения в нормалните нива на пренаталния тестостерон обуславят “аномална церебрална доминантност” (Geschwind and Galaburda, 1985a,b; Grimshaw et al., 1995). Данни от проучвания от проучвания на Стоянов и сътр. (2009, 2011) подкрепят постановките в хипотезата на Geschwind и Galaburda, а именно, че по-високи от нормалните интраутеринни нива на тестостерон, действайки през критични периоди от феталното развитие на мозъка, обуславят дяснохемисферна доминантност по реч, лявохемисферна зрително-пространствена доминантност и леворъкост, т.е. “аномална доминантност”. От тази хипоте-

за обаче следва, че ако нарушената церебрална латерализация и редуцираният декстралитет в мануалната доминантност при шизофрения се дължат (поне отчасти) на повишени нива на пренаталния тестостерон, то пациентите с шизофрения би трябвало да имат по-ниски стойности на 2П:4П в сравнение със здрави. Разминаването между нашите очаквания и появилите се данни за по-високи стойности на 2П:4П при шизофреници ни мотивира да направим собствено сравнение на стойностите на 2П:4П при здрави и пациенти с шизофрения.

Получените резултати са представени в таблица 5. Видно е, че средната стойност на 2П:4П на дясната ръка е по-ниска при пациентите с шизофрения, но разликата е статистически недостоверна – $t = 1.388, p = 0.169$. 2П:4П на лявата ръка има по-високи средна стойност при пациенти, като разликата също е недостоверна – $t = 0.949, p = 0.346$. Вниманието привлича показателят 2П:4П_{д-л} – неговата средна стойност при болни е отрицателни и много по-ниски от тази при здрави. Разликата е статистически достоверна – $t = 2.868, p = 0.005$.

ТАБЛИЦА 5 Стойности на 2П:4П (средна \pm стандартна девиация) при болни от шизофрения и здрави мъже

Параметри на 2П:4П	Пациенти	Здрави контроли
2П:4П дясна ръка	0.954 \pm 0.040	0.965 \pm 0.028
2П:4П лява ръка	0.960 \pm 0.038	0.953 \pm 0.025
2П:4П _{д-л} (дясна – лява)	-0.006 \pm 0.025	0.012 \pm 0.029

Резултатите ни са нехомогенни и не съвпадат напълно с някои от резултатите в литературата (Arato et al., 2004; Collinson et al., 2010; Толев и сътр. 2013; 2014; Venkatasubramanian et al., 2011). Ще обърнем обаче специално внимание на по-малко дискутирания показател 2П:4П_{д-л}, защото според Manning et al. (2004) по-високият пренатален тестостерон обуславя по-ниски стойности на 2П:4П_{д-л}. Освен това, според много автори връзката между 2П:4П и тестостерон е отразена по-ярко в пръстовата формула на дясната ръка (Manning et al., 1998; Fink et al., 2004), където ние намираме (макар и недостоверно) по-ниски стойности при пациенти. Всичко това все пак поражда съмнения, че е възможно пациентите с шизофрения да са били експонирани *in utero* на по-високи тестостеронови нива. Ако възприемем тезата, че при шизофрения е нарушена нормалната церебрална латерализа-

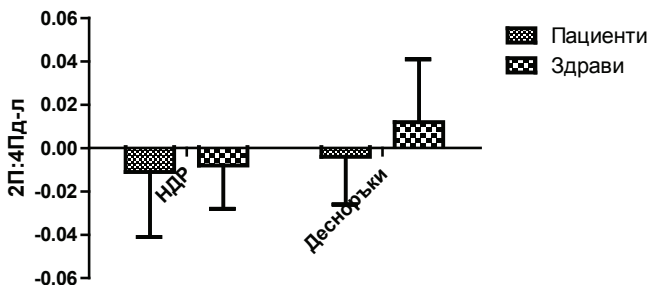
ция, то е логично да си припомним споменатата вече хипотеза на Geschwind и Galaburda, която твърди, че именно по-високите нива тестостерон допринасят за “аномална церебрална доминантност” и леворъкост. Според някои от съществуващите до момента данни, леворъките се отличават с по-ниски стойности на 2П:4П и на 2П:4П_{д-л} (Manning and Peters, 2009; Stoyanov et al., 2009). За да потвърдим или отхвърлим породилите се съмния ние решихме допълнително да направим двуфакторен ANOVA: *мануална доминантност X диагноза (десноръки, недесноръки X шизофреници, здрави)*, като ползваме предоставени от Стоянов данни за недесноръки здрави (Стоянов, 2011). Ограничихме се само до показателя 2П:4П_{д-л}, чиято средна стойност при болни бе отрицателна и достоверно по-ниска от тази при здрави.

ТАБЛИЦА 6 Стойности на 2П:4П (средна ± стандартна девиация) при болни от шизофрения и здрави според типа на ръкостта

Параметри на 2П:4П	Пациенти		Здрави	
	НДР	Десноръки	НДР	Десноръки
2П:4П дясна ръка	0.967 ±0.045	0.949 ±0.037	0.957 ±0.033	0.965 ±0.028
2П:4П лява ръка	0.978 ±0.047	0.953 ±0.032	0.965 ±0.029	0.953 ±0.025
2П:4П _{д-л} (дясна – лява)	-0.011 ±0.030	-0.004 ±0.022	-0.008 ±0.020	0.012 ±0.029

НДР – недесноръки

Двуфакторният ANOVA разкри значим ефект на ръкостта ($F = 4.91, p = 0.03$), но не и на заболяването ($F = 2.43, p = 0.122$). Не бе установено значимо взаимодействие между двата фактора – мануална доминантност (ръкост) и диагноза ($F = 1.14, p = 0.289$). Всичко това говори, че установените по-ниски стойности на 2П:4П_{д-л} при болни не следва да се асоциират със заболяването, а са вероятно производни на по-високия процент недесноръки сред пациентите, отколкото сред здрави (табл. 6 и фиг. 10).



Фиг. 10 Стойности на $2P:4P_{d-l}$ по групи

4.5. Връзка между характера на симптоматиката при шизофрения и типа на мануална доминантност

Шизофренните разстройства най-общо се характеризират с фундаментални и характерни отклонения в мисленето и възприятията, и с афект, който е или несъответен или притъпен. Яснотата на съзнанието и интелектуалните възможности обикновено са запазени, въпреки, че с течение на времето може да настъпи когнитивен дефицит. Нарушенията засягат най-основните функции, които дават на здравия човек чувство за индивидуалност, неповторимост и самостоятелност. Най-характерните симптоми са: ехо на мисълта, вмъкване или отнемане на мисли, предаване на мисли, налудности за контрол или други персистиращи налудности, халюцинаторни гласове или персистиращи халюцинации в коя да е модалност, разкъсана или несъответна реч, кататонно поведение, негативни симптоми (апатия, бедност на речта, притъпяване на емоционалните реакции, значима и последователна промяна на цялостната характеристика на някои страни от поведението на лицето, проявяващи се в загуба на интереси, безцелност, ленивост, себепогълнатост и социално оттегляне (МКБ-10).

За да се опрости и улесни разбирането на това сложно заболяване клиницистите често разделят симптомите на големи групи – позитивни и негативни. Тази концепция е въведена първоначално от Хюлингс Джаксън. В настоящата употреба позитивните симптоми включват налудности, халюцинации, дезорганизирана реч и чудато поведение. Тези симптоми представляват изкривяване или усилване на нормалните когнитивни или емоционални функции. Негативните симптоми на шизофренията отразяват загуба

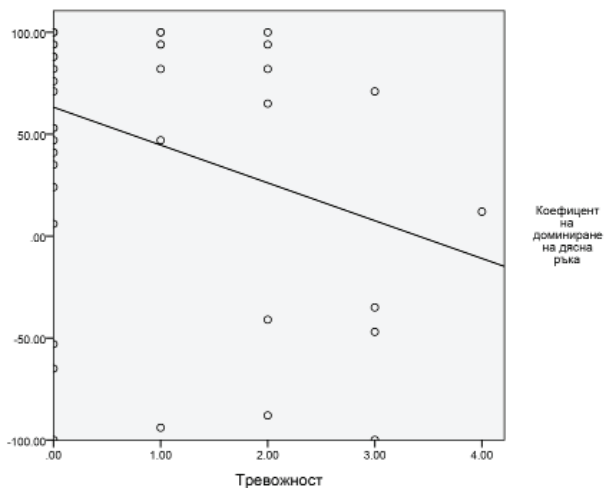
или понижени на нормалните психични функции. Негативните симптоми включват алогия (изразена бедност на речта), изглаждане на афекта и аволия (загуба на интерес и социални взаимоотношения). Докато позитивните симптоми привличат вниманието към болестта на пациента, негативните влошават годността на личността да функционира във всекидневието. Възгледите на Курт Шнайдер също са повлияли съществено концептуализацията на шизофренията. Той проявява интерес към определяне на патогномонични симптоми. Това дава определение на група “първорангови симптоми”. Това са специфични типове налудности и халюцинации като влагане на мисли, предаване на мисли от разстояние, налудности за контрол и коментиращи гласове (Хараланов, 2013; Buchanan and Carpenter, 2005).

Що се отнася до връзката между клинични изяви на шизофренията и атипична асиметрия – все още няма категорични доказателства и липсва последователен модел на асоциациите, въпреки продължаващите от години изследвания. Няколко проучвания са изследвали например дали съществува връзка между формалното мисловно разстройство и атипична мануална доминантност (респективно латерализация) при шизофрено болни (Dragovic and Hammond, 2008). Интересът е обоснован, защото формалното мисловно разстройство е израз на нарушена езикова функция, която, както е известно, е силно латерализирана. Taylor et al. (1982) съобщават, че това разстройство се среща по-често при пациенти със смесен тип мануална доминантност. Данните на авторите касаят само мъже. В друго проучване обаче Taylor and Amig (1995) не откриват сигнификантна връзка между ръкост и редица клинични симптоми на шизофрения, оценени с помощта на скалата за оценката на негативни симптоми (SANS) и скалата за оценка на позитивни симптоми (SAPS). Въз основа на това правят заключението, че не може да се прави връзка между ръкост и конкретна психопатология. Dollfus et al. (2002) също не намират връзка между халюцинации и недесоръкост. Въз основа на своите наблюдения Verdoux et al. (2004) свързват редуцираната доминантност за дясна ръка с наличието на симптоми от първи ранг по Шнайдер сред психотично болни. В това проучване авторите установяват, че снижената латерализация по мануална доминантност предсказва следните три специфични симптома на шизофрения: налудности за контрол, отнемане и предаване на мисли.

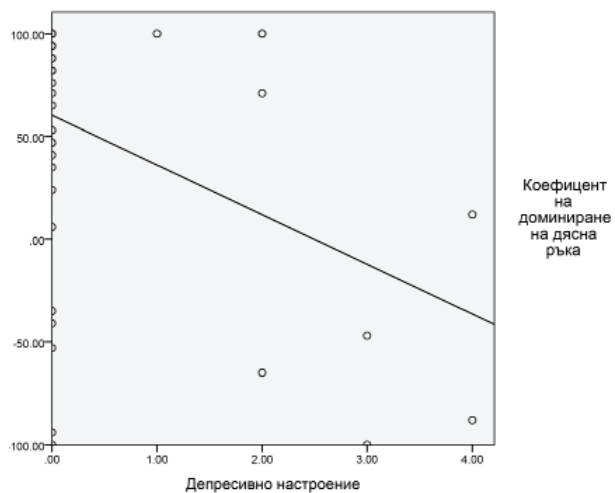
Какво показват нашите резултати и как могат да се интерпретират според нас? Анализът ни разкри няколко умерени, но статистически значими корелации между Коефициента на доминиране на дясната ръка (т.е., ръкостта) и симптоми от Кратката психиатрична оценъчна скала (BPRS) – виж таблица 7 и фигури 11 до 15.

ТАБЛИЦА 7. Корелации между Коефициент на доминиране на дясната ръка и симптоми от BPRS

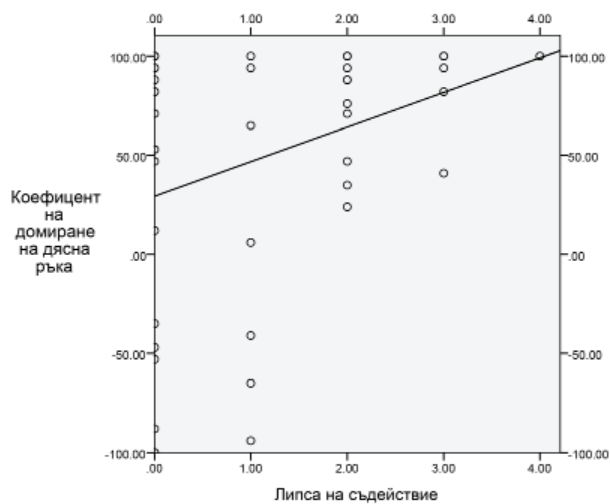
Симптом	Стойности на коефициента на корелация (r)	Статистическа достоверност (p)
„Тревожност“	$r = -0.317$	$p = 0.03$
„Депресивно настроение“	$r = -0.416$	$p = 0.004$
„Липса на съдействие“	$r = 0.315$	$p = 0.035$
„Позитивна субскала“	$r = 0.317$	$p = 0.034$
„Враждебност“	$r = 0.258$	$p = 0.027$



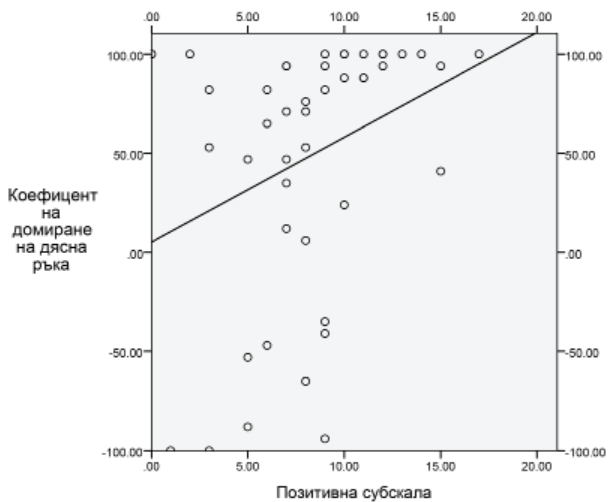
Фиг. 11 Корелация между Коефициента на доминиране на дясна ръка и Тревожност



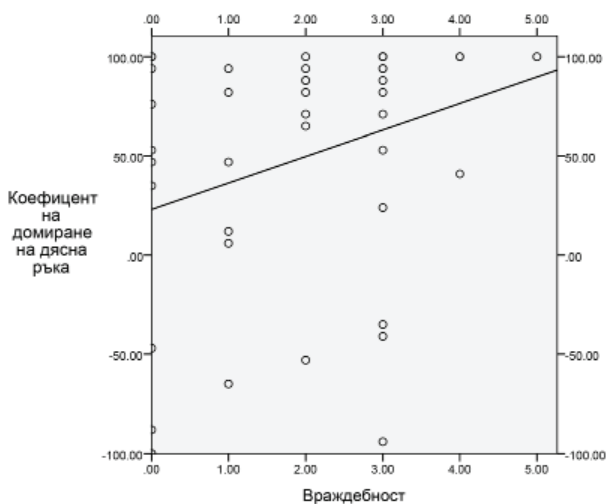
Фиг. 12 Корелация между Коефициента на доминиране на дясна ръка и Депресивно настроение



Фиг. 13 Корелация между Коефициента на доминиране на дясна ръка и Липса на съдействие



Фиг. 14 Корелация между Коефициента на доминиране на дясна ръка и Позитивна субскала



Фиг. 15 Корелация между Коефициента на доминиране на дясна ръка и Враждебност

От таблицата и фигурите е видно, че с намаляване на стойностите на Коефициента на доминиране на дясната ръка, т.е. с тенденцията към недесноръкост и леворъкост нарастват нивата на тревожност и депресия. Това се потвърждава и от сравнението на симптомите между десноръки и недесноръки болни, направено по методите на вариационния анализ. Стойностите за „тревожност“ и „депресивно настроение“ са значимо по-високи при недесноръките (съответно $t = 2.257, p = 0.029$ и $t = -2.982, p = 0.005$).

Хипотетични обяснения за наблюдаваното могат да се търсят в две направления. Едното е свързано с нарушения в нормалното взаимодействие между полукълбата. Установено е, че интракаротидното въвеждане на амитал натрий левостранно (преходно наркотизиране на лявото полукълбо) се последва от “катастрофична реакция”, характеризираща се с песимистични изживявания и чувство за вина, тревожност и страхове за бъдещето, пристъпи на плач (Silberman и Weingartner 1986). Противоположното се наблюдава при дяснокаротидно въвеждане на амитал (дяснохемисферно инактивиране) – еуфорична реакция, представена в безкритично чувство за благополучие и безгрижие, неадекватни веселост и смях. Развиващите се характерни промени в настроението се считат за проява на освобождаването на едната хемисфера от контралатерални инхибиторни въздействия (Silberman и Weingartner 1986). Подобни типови промени в настроението се наблюдават и при пациенти с едностранни мозъчни увреждания.

Второто ни допускане е, че е възможно установеното при недесноръки да е отражение на характеристики на преморбидната личност. Според данните на редица автори: при леворъки здрави лица са налице по-високи нива на депресивност (Elias et al., 2001; Ramadhani, 2006); леворъки и лица със смесен тип мануална доминантност демонстрират по-високи нива на тревожност (Hicks and Pellegrini, 1978; Davidson and Schaffer, 1983); леворъките показват по-високи балове в скалите за невротичност, което говори за емоционална нестабилност (Реброва и Чернышева, 2004). Ще припомним също, че според Wright et al. (2009) при леворъки може да се мисли за по-силно изразена активност на системата на поведенческо инхибиране (BIS). Активността на последната, по принцип, предразполага към и се съпътства от тревожност.

Другите статистически значими корелации са положителни, което ще рече, че десноръките пациенти показват по-високи балове по скалите „Липса на съдействие“, „Позитивна субскала“ и „Враждебност“. От резултатите ще споменем още, че стойностите за „халюцинации“ са значимо по-високи при десноръки ($t = 1.961, p = 0.05$).

Като цяло, като че ли позитивните симптоми се свързват по-скоро с дес-

норъкост, при тях заболяването протича по-остро и тежко при екзацербация, докато по-често и силно изразено наблюдаваните афективни симптоми при недесноръки биха могли да се свържат с по-благоприятно протичане.

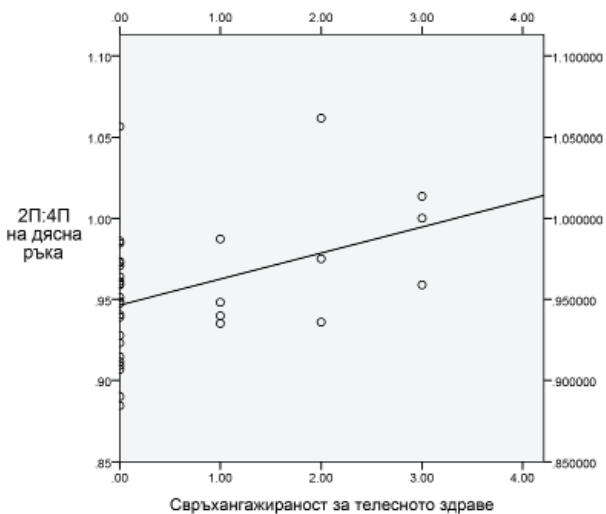
4.6. Връзка между характера на симптоматиката при шизофрения и отношението между дължините на 2-и и 4-и пръст на ръката (2П:4П)

Напоследък се затвърждава хипотезата, че шизофренията е резултат от нарушения в нормалното развитие на мозъка, а не следствие от дегенеративни процеси в мозъчната кора – шизофренията се разглежда като прогресиращо невроонтогенетично заболяване (Сивков и Акабадиев, 2003; Ismail et al. 1998; Raedler et al. 1998). В тази връзка се търси етиологичната и патогенетичната роля на фактори, които оперират в критични периоди от развитието на мозъка, особено в пренаталния период (Hultman et al. 1999). Закономерно вниманието привличат половите хормони, специално тестостерона, които имат важен организиращ (структурен) ефект върху мозъка в края на първия триместър от интраутеринното развитие и в перинаталния период (Chura et al. 2010). Venkatasubramanian et al. (2011) намират връзка между симптомите от първи ранг по Шнайдер и ниски стойности на отношението 2П:4П. От гледна точка на мозъчната асиметрия е интересно тук да се вметне, че същият автор по-рано съобщава, че пациенти със симптоми от първи ранг по Шнайдер показват сигнификантна хиперактивация в 40 поле по Brodmann десностранно, в сравнение с пациенти без симптоми от първи ранг (Venkatasubramanian et al., 2005). Проучване на Толев и сътр. (2014) намира обратна корелация между посоченото пръстово съотношение за дясната ръка при шизофренни мъже и фактора „враждебност“ (според 5-факторните модели на PANSS), както и между разликата в съотношението на дясна и лява ръка и факторите „враждебност“, „аутистичност“ и „когнитивния“ фактор. Тоест мъжете с „по-женствена“ структура на пръстите имат по-леки клинични симптоми.

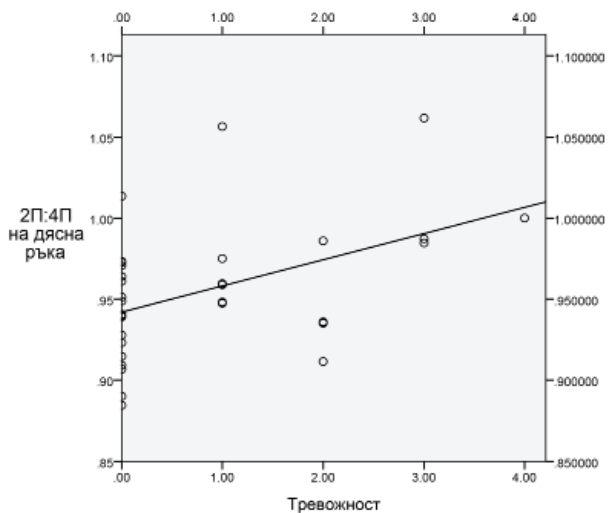
Нашето изследване разкри няколко статистически значими корелации между 2П:4П и симптоми от BPRS. Те са представени в таблица 8 и фигури 16 до 25. Видно е, че един от симптомите – „Чувство за вина“, корелира позитивно с трите измерения на 2П:4П (дясна ръка, лява ръка и дясна минус лява ръка). Два от симптомите – „Свърхангажираност за телесното здраве“ и „Трежност“ корелират позитивно с 2П:4П на дясна ръка и 2П:4П на лява ръка.

ТАБЛИЦА 8 . Корелации между 2П:4П и симптоми от BPRS

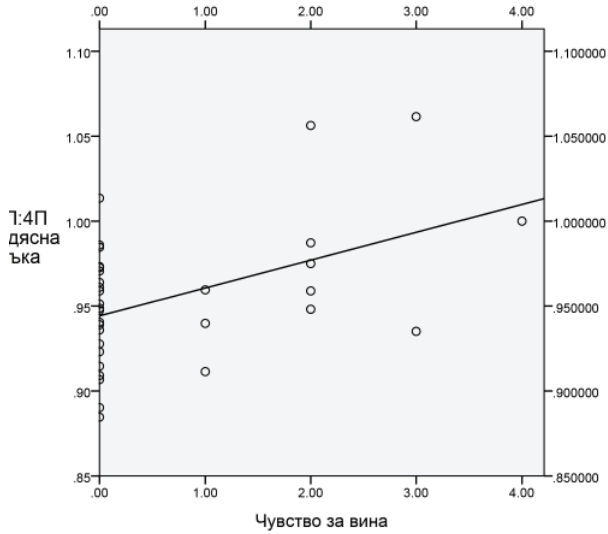
2П:4П дясна ръка		
Симптом	Стойности на коефициента на корелация (r)	Статистическа достоверност (p)
„Свърхангажираност за телесното здраве“	$r = 0.400$	$p = 0.021$
„Тревожност“	$r = 0.461$	$p = 0.007$
„Чувство за вина“	$r = 0.461$	$p = 0.007$
2П:4П лява ръка		
Симптом	Стойности на коефициента на корелация (r)	Статистическа достоверност (p)
„Свърхангажирност за телесното здраве“	$r = 0.488$	$p = 0.004$
„Тревожност“	$r = 0.570$	$p = 0.001$
„Чувство за вина“	$r = 0.383$	$p = 0.028$
„Напрежение“	$r = 0.383$	$p = 0.028$
„Депресивна субскала“	$r = 0.407$	$p = 0.019$
2П:4П _{д-л} (дясна минус лява ръка)		
Симптом	Стойности на коефициента на корелация (r)	Статистическа достоверност (p)
„Чувство за вина“	$r = 0.301$	$p = 0.029$
„Нарушения в мисловния процес“	$r = - 0.314$	$p = 0.023$



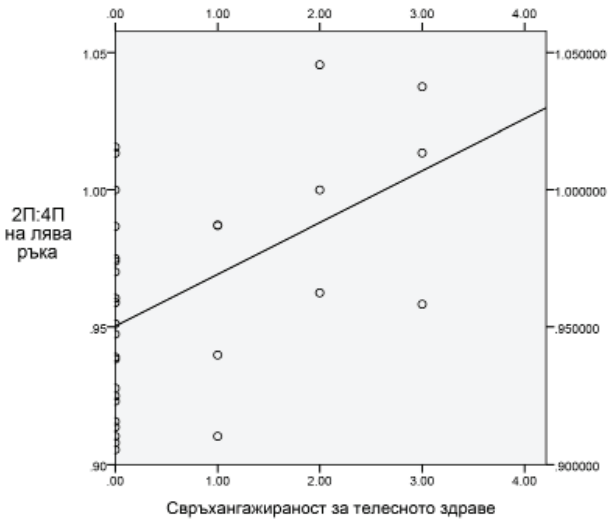
Фиг. 16 Корелация между 2П:4П на дясна ръка и Свърхангажираност за телесното здраве



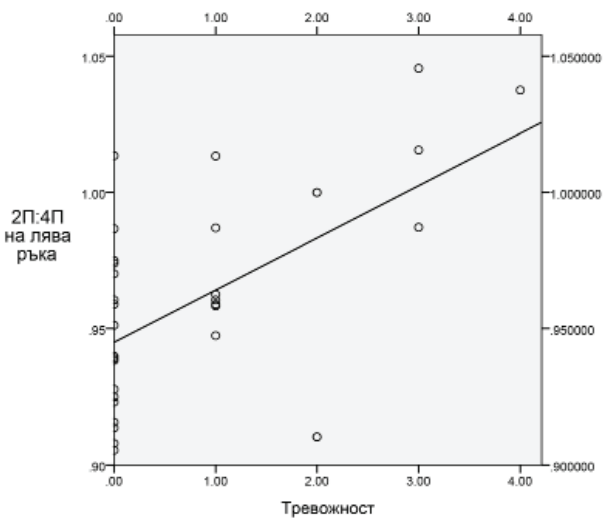
Фиг. 17 Корелация между 2П:4П на дясна ръка и Тревожност



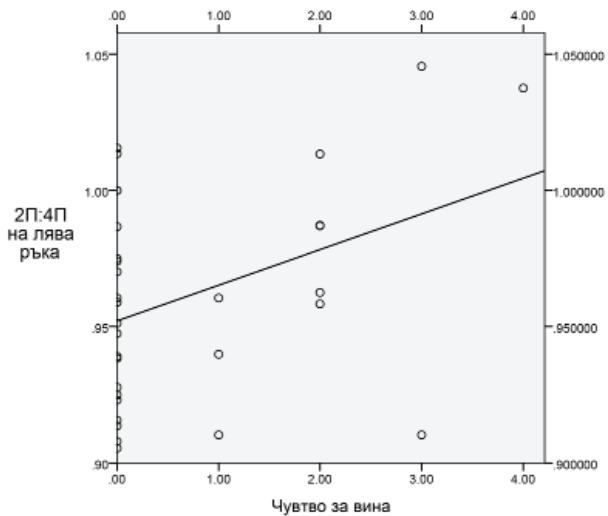
Фиг. 18 Корелация между 2П:4П на дясна ръка и Чувство за вина



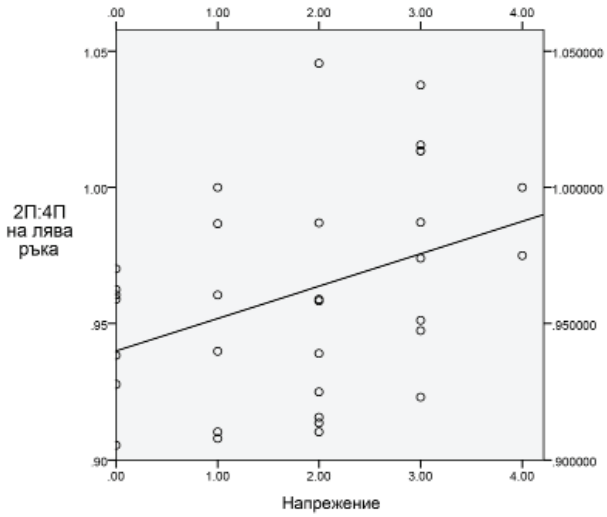
Фиг. 19 Корелация между 2П:4П на лява ръка и Свърхангажираност за телесното здраве



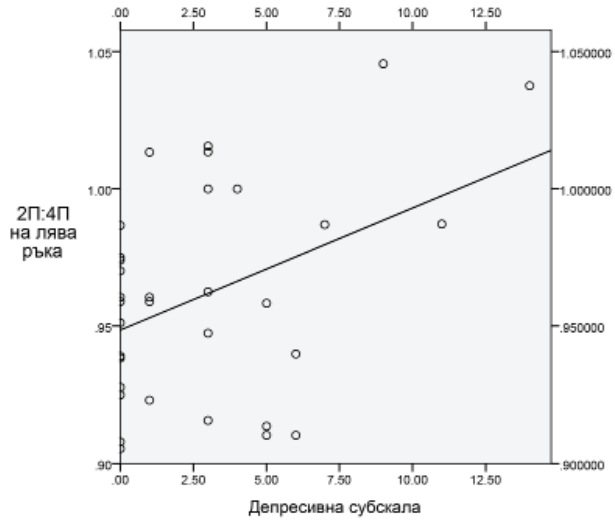
Фиг. 20 Корелация между 2П:4П на лява ръка и Тревожност



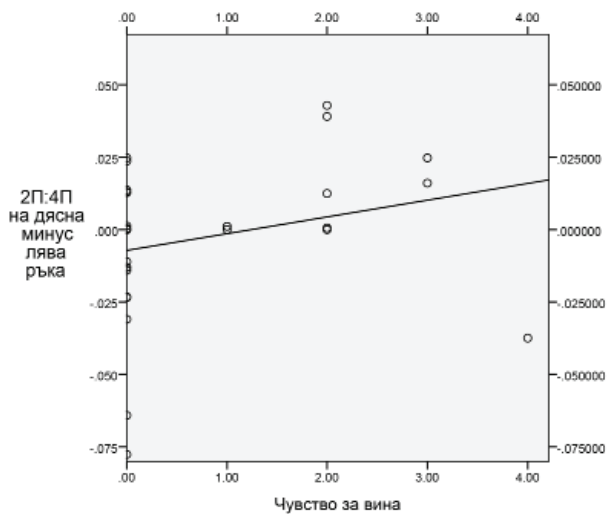
Фиг. 21 Корелация между 2П:4П на лява ръка и Чувство за вина



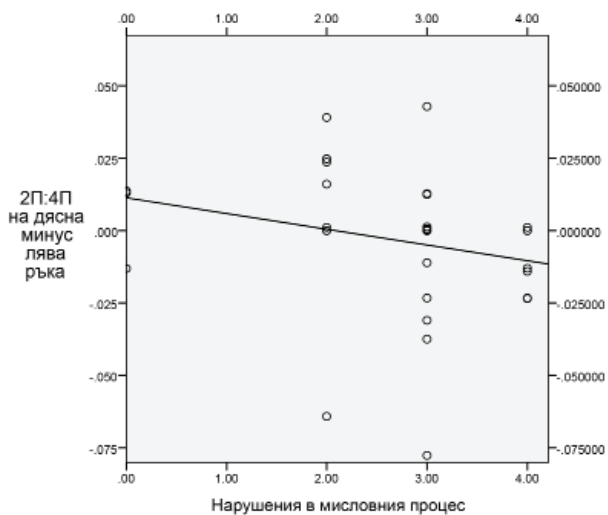
Фиг. 22 Корелация между 2П:4П на лява ръка и Напрежение



Фиг. 23 Корелация между 2П:4П на лява ръка и Депресивна субскала



Фиг. 24 Корелация между 2П:4П на дясна минус лява ръка и Чувство за вина



Фиг. 25 Корелация между 2П:4П на дясна минус лява ръка и Нарушения на мисловния процес

Нашите резултати също потвърждават, че стойности на пръстовите съотношения свързани с по-ниски нива на пренаталния тестостерон се свързват с наличие на афективни симптоми (тревожност, депресивно настроение), както и с по-леки нарушения в мисловния процес, което индиректно може да говори за по-благоприятно протичане на заболяването.

Обобщено може да се каже, че депресивните и тревожни симптоми се свързват с по-високи стойности на пръстовите съотношения, тоест с относително по-ниски нива на пренаталния тестостерон (или ниско отношение тестостерон/естрогени). От гледна точка на мозъчната асиметрия следва да се подчертае, че негативните емоции (в т.ч. тревожност и депресия) се асоциират с дясното полукълбо.

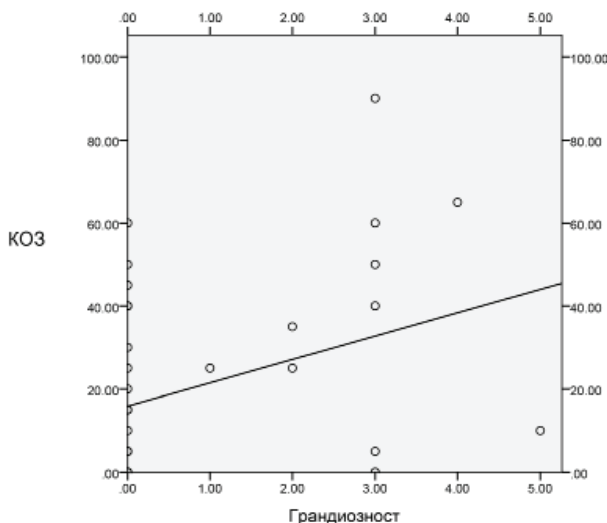
По-горе, в задача 4.5., ние констатирахме, че с намаляване на стойности на Коефициента на доминиране на дясната ръка, т.е. с тенденцията към недесноръкост и леворъкост нарастват нивата на тревожност и депресия. Недесноръкостта от друга страна, по принцип се асоциира с по-високи нива на пренаталния тестостерон. Анализирайки очерталото се несъвпадение – позитивна корелация между 2П:4П и депресивните и тревожни симптоми (т.е., нисък пренатален тестостерон – висока депресивност и тревожност) при шизофренно болни като цяло, но изразени депресивни и тревожни симптоми при недесноръки пациенти, ние вече сме по-склонни да мислим, че установеното при недесноръки е отражение на характеристиките на премобидната личност (виж анализа в задача 4.5.).

4.7. Връзка между характера на симптоматиката при шизофрения и когнитивните функции базирани на ляво- или дяснохемисферни компетенции

Caligiuri et al. (2005) намират корелация между тежестта на позитивната симптоматика и дяснохемисферна дисфункция, докато негативната симптоматика корелира с лявохемисферна дисфункция. Сходни резултати съобщават и Ke et al. (2010) и Sallet et al. (2003), използвайки съответно функционална и структурна МРТ. Дясно<лява хемисферна активация е намерена при жени с шизофрения и се асоциира с ремитентно протичане и доминиране на афективни и позитивни симптоми в клиничната картина (Galderisi et al., 2000). Spence et al. (1997), използвайки ПЕТ, свързват налудностите за въздействие и контрол у шизофренно болни с относителна хиперактивация на десния инфериорен париетален кортекс, отговорен за пространственото програмиране, памет и ориентиране, и цингулума. Сходни са резултатите и на Franck et al. (2002), които също използват ПЕТ. Zhang et al. (2008), из-

ползвайки фМРТ, свързват вербалните халюцинации у шизофренно болни с дисфункция на слуховите и езикови региони на лявата хемисфера.

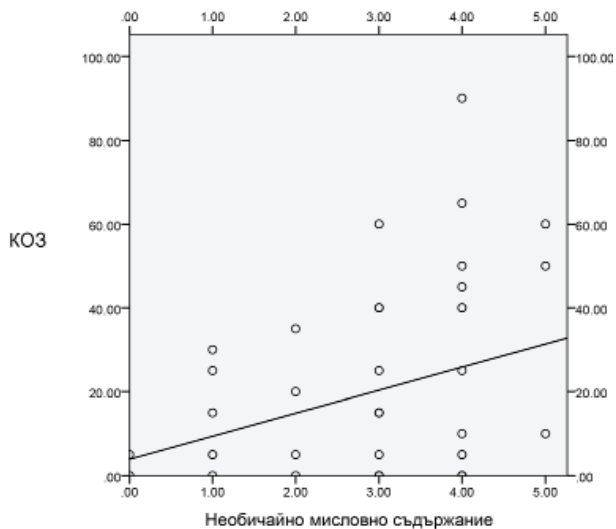
Нашите резултати показват статистическа значима позитивна корелация между КОЗ и „Грандиозност“ ($r = 0.351$; $p = 0.018$), и „Необичайно мисловно съдържание“ ($r = 0.316$; $p = 0.035$), представени във фигури 26 и 27. Бихме могли да интерпретираме тези резултати като говорещи за това, че при болни с водеща позитивна симптоматика (част от която са необичайното мисловно съдържание и грандиозност), лявохемисферните функции са по-малко нарушени. Едно такова твърдение кореспондира на споменатите вече схващания, че тежестта на позитивната симптоматика корелира с дяснохемисферна дисфункция, а тежестта на негативната симптоматика с лявохемисферна дисфункция.



Фиг. 26 Корелация между КОЗ и Грандиозност

Корелацията между характера на симптоматиката и когнитивната задача отразяваща дяснохемисферната роля в контрола на пространственото внимание (line bisection test) не достигна статистическа значимост. В подобен анализ (също използващ, както и ние, BPRS) Harvey et al. (1993) намират, че пациентите с по-изразена симптоматика демонстрират десностранно хеминеглижиране в сравнение с пациентите с по-слабо изразена симптоматика. Според авторите тази находка подкрепя хипотезата, че патофизиологията на шизофренията включва латерализиран дефект в контрола на внимание-

то, и че този дефект е свързан с тежестта на симптомите. Нашите резултати не позволяват подобна интерпретация.



Фиг. 27 Корелация между КОЗ и Необичайно мисловно съдържание

5. ОБЩА ДИСКУСИЯ

Както вече беше отбелязано по-горе, шизофренията понастоящем се приема за болест в резултат на нарушено мозъчно развитие, при което промените в мозъка се случват години преди болестта да се прояви с разгърнати симптоми. Мозъчната асиметрия е ключово измерение на нервното развитие и затова не е изненадващо, че много изследвания се адресират към връзката между шизофрения и отклонения в оформянето на типичната латерализация на мозъка. Въпреки, че идеята за тази връзка не е нова, все още има твърде много неясноти и несъответствия. Именно разногласията, както и едва напоследък появилият се у нас интерес (виж проучванията на Толев), ни мотивираха да предприемем представеното комплексно изследване.

Едно от нашите изходни допускания бе, че ако при шизофрения наистина се касае за дисфункция на някоя от мозъчните хемисфери, това би трябвало да дава отражения в ефективността на лявохемисферно и дяснохемисферно подсигурувани когнитивни функции. Категорично установихме, с което и потвърдихме единичните литературни данни, че лявохемисферна, вербално базирана, функция като вербалната асоциативна памет страда при шизофрения. В по-разгърнат контекст, данните ни свидетелстват за нарушения в асоциативното мислене, а както е добре известно смущенията в мисленето са кардинална черта на шизофренията.

Констатирахме също така, че резултатът от когнитивната активност на дясното полукълбо при шизофреници се различава от този при здрави лица. Видяхме го в проявите на феномена „псевдонеглижиране“. Това наше наблюдение, кореспондира с изказваните становища, че при шизофрения е налице латерализиран дефект в контрола на вниманието.

Нашите резултати от тази част на проучването са в съзвучие с неврокогнитивната теория за шизофренията. Ще припомним, че според нея шизофренията се дължи на базисен неврокогнитивен дефицит, който води до разнообразни клинични симптоми и прояви със засягане на почти всички области на психичното функциониране: перцепция, логично мислене, организация на мисленето и речта, спонтанен поток на мисленето и речта, психомоторика, емоционална експресия, способност за инициране и изпълнение на целенасочени действия, способност за търсене и получаване на удоволствия, неефективна пространствена и времева преценка на информацията и преживяванията при опит да се очертаят границите между „Аз“ и „не-Аз“.

Вече стана дума, че схващанията, че шизофренията е заболяване, при което е налице абнормална латерализация се подхранват от данните за ви-

сок брой недесноръки сред шизофрено болни. Това констатирахме и ние – относителният дял както на недесноръки, така и на леворъки, надвишава около два пъти представителството на тези две категории в българската популация. Като положителен елемент на нашето изследване бихме искали да изтъкнем, че ръкостта (мануалната доминантност) бе разгледана именно в две концептуални измерения – ръкостта като континуум, вариращ между крайно ляво и крайно дясно, и ръкостта като дихотомна категория. Първото схващане се застъпва от Annett (1985), според която съществуват различни степени на лево-/десноръкост. С тази гледна точка ние се съобразихме правейки нашите корелации със стойностите на Коефициента на доминиране на дясната ръка. Второто схващане за ръкостта – като дихотомна категория, се застъпва от McManus (1985). Според него ръкостта съществува в два категорично разграничаващи се (“дискретни”) варианта, съответно леворъкост и десноръкост. Тук ще вметнем, че всеки анализ на пропорциите на типовете мануална доминантност, включително и в контекста на психопатологията, трябва прецизно да дефинира категориите на ръкостта, в които работи.

Според съвременните разбирания, ръкостта е епигенетичен феномен, т.е. определя се от генетични механизми и програми, модифицирани от наслагващи се фактори на околната среда. Такива в общи линии са и съвременните схващания за шизофренията, като се визират и вероятни общи гени, отговорни за психопатология и церебрална латерализация. Вече изтъкнахме, че латерализацията на мозъчните функции (включително и мануалната доминантност) се залага във феталните стадии на индивидуалното развитие. Цитирахме и схващанията, че генетичните механизми са ключов етиологичен фактор за шизофренията, и че генетична предиспозиция може да повиши чувствителността към отключващи болестта фактори на заобикалящата среда. Търсейки потенциални фактори на околната среда, явяващи се етиологично общи за недесноръкост (атипична церебрална доминантност) и шизофрения ние се насочихме към пренаталните влияния на тестостерона. Основания ни даде теорията на Geschwind и Galaburda, според която по-високи от нормалните интраутеринни нива на тестостерон, действайки през критични периоди от феталното развитие на мозъка, обуславят “аномална церебрална доминантност” (включително и леворъкост). Интерпретирахме пренаталните ефекти на тестостерона индиректно по параметрите на пръстовото отношение втори към четвърти пръст (2П:4П), което вече е свързано с мануалната доминантност. Намерихме, че показателят $2П:4П_{д-л}$ при болни е с по-ниска стойност отколкото при здрави, което в съответствие с възприетите тълкувания, следва да говори за по-високи

пренатални нива на тетсостерон при шизофреници. Допълнителните ни анализи обаче по-скоро говорят, че установените по-ниски стойности на 2П:4П_{д-л} при болни са вероятно производни на по-високия процент недесноръжки сред пациентите, отколкото сред здрави. Може би именно това – високият процент недесноръжки сред пациенти, е и причината при анализа на асоциациите между характера на симптоматиката (оценявана чрез BPRS) и типа на мануална доминантност да се открият отрицателни корелации между Коефициента на доминиране на дясната ръка и стойностите за „тревожност“ и „депресивно настроение“. За недесноръжките (леворъжките) по принцип се посочва, че се характеризират с по-високи нива на тревожност и депресивност, и не е изключено тези личностови черти да се акцентуират при недесноръжки болни от шизофрения.

Погледът към пренаталните ефекти на половите стероиди не е само отклик на модерните тенденции. Това е едно своеобразно разширение на дискусиата, че половите стероиди са въввлечени в етиологията и симптоматологията на някои от психиатричните разстройства (за обзор виж Venkatasubramanian and Debnath, 2014). Например, съобщавано е за гонадна дисфункция и естрогенов дефицит при жени с шизофрения. Още Крепелин и Кречмер описват белези на хроничен „хипоестрогенизъм“ при жени с шизофрения. Крафт-Ебинг е един от първите, които описват жени, изпадащи в психотично състояние преди или по време на менструация, т.е. когато плазмените нива на естрогени са относително ниски. Крепелин дори създава отделна диагностична категория, обозначавана като „менструална психоза“. Според наблюденията на Манфред Блойлер, късно отключващата се шизофрения, с начало след 40 годишна възраст, е много по-честа при жени, отколкото при мъже и това може да се свърже със „загубата на овариална функция“, започваща около тази възраст. По-късно както експериментални, така и клинични наблюдения разкриват, че естрадиолът (който е естрогенът с най-висока активност в мозъка) действително има невропротективни и психопротективни ефекти. Намерено е също, че параноята и нарушенията в мисленето при жени с шизофрения са в обратна зависимост от нивата на естрадиола.

Говорейки за половите стероиди трябва да се отбележи още нещо – направени са убедителни асоциации между пренаталния половиохормонален статус и промени в имунните функции (за обзор виж Venkatasubramanian and Debnath, 2014). В тази връзка е важно да се отбележи, че много медиатори на имунитета, като цитокините например, критично модулират мозъчното развитие през пренаталния период. Освен това някои цитокини, като интерлевкин-6, се обсъждат като въввлечени в патогенезата на шизофрения.

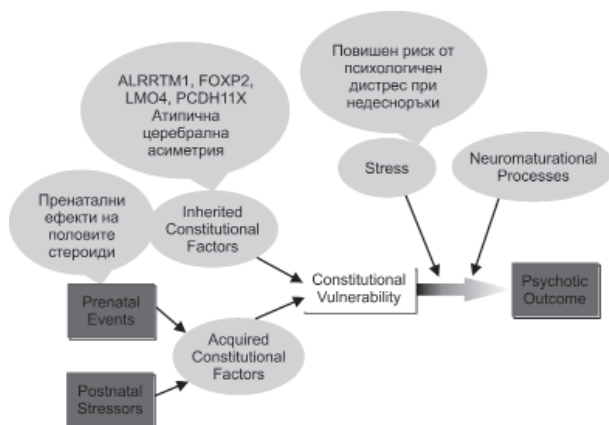
Така че не е изключено взаимодействията между полови хормони и имунна система през пренаталния период, в съчетание с абнормална церебрална асиметрия, да са важен фактор в патогенезата на поне някои подгрупи пациенти с шизофрения, като например леворъките (недесноръките). Ако се вземат предвид данните на Proscorio et al. (2006), че отношението 2П:4П при жени с шизофрения е по-ниско от това при здрави контроли, то горното твърдение може да се разпростре и върху жени.

На фона на доста разнопосочните литературни данни не могат да се интерпретират лесно установените от нас позитивни корелации между 2П:4П и някои от симптомите по BPRS. Трудно ни е например да намерим неспекулативни обяснения на връзката между депресивните и тревожни симптоми и по-високи стойности на 2П:4П (говорещи за относително по-ниски нива на пренаталния тестостерон) в контекста на мозъчната латерализация. Не е изключено да се касае за късни проекции на организиращите ефекти на половите хормони. Има данни например, че сензитивността спрямо медиатори и хормони на онези нервни мрежи, които по-късно в индивидуалния живот медиат емоционалното поведение, зависи от пренатални хормонални въздействия.

Бихме могли да интерпретираме нашите резултати относно корелацията между характера на симптоматиката при шизофрения и когнитивните функции базирани на ляво- или дяснохемисферни компетенции като говорещи за това, че при болни с водеща позитивна симптоматика (част от която са необичайното мисловно съдържание и грандиозност), лявохемисферните функции са по-малко нарушени. Едно такова твърдение кореспондира на споменатите вече схващания, че тежестта на позитивната симптоматика корелира с дяснохемисферна дисфункция, а тежестта на негативната симптоматика с лявохемисферна дисфункция.

Независимо от дискуссионността на някои от нашите резултати, проучването ни като цяло ни дава възможност да направим някои спекулации относно позиционирането на мозъчната асиметрия (и касаещи я фактори) в т. нар. *diathesis-stress* модел за етиологията на шизофренията (Walker et al., 2004, от където е заимствана матрицата на фиг. 28). Моделът постулира, че конституционалната уязвимост от шизофрения (т.е., диатезата) може да е резултат едновременно от ефекта на наследени и придобити конституционални фактори. Наследените фактори са генетично детерминирани характеристики на мозъка, които влияят на неговата структура и функциониране. Нека припомним тук споменатите вече гени, подозирани че допринасят както за уязвимост от шизофрения, така и за аномална церебрална асиметрия: LRRTM1, FOXP2, LMO4, PCDH11X. Придобити уязвимости могат

да възникнат от пренатални събития, които променят развитието на нервната система на плода и от постнатални стресови фактори. От пренаталните събития ние дискутирахме конкретно вероятни отклонения от нормалните интраутеринни нива на тестостерон. Моделът приема, че външният стрес влияе върху експресията на уязвимостта. Емпирични изследвания разкриват тенденция епизодите на шизофрения да следват житейски периоди с интензивен психосоциален стрес. На тази база се допуска, че пациентите с шизофрения се характеризират с по-голяма сензитивност спрямо психосоциален стрес в преморбидния период (Walker et al., 2004). И тук отново една аналогия – според редица учени леворъките са емоционално лесно раними, демонстрират по-високи нива на депресивност и тревожност, снижена толерантност към емоционален стрес, при тях рискът от психологичен дистрес е по-висок.



Фиг. 28. Хипотетични проекции на мозъчната асиметрия в *diathesis-stress* модела за шизофрения

В рамките на общата дискусия трябва да се отбележи, че съществуват няколко момента, които налагат известни ограничения в нашите изводи и тълкувания. Първо, това е относително неголемият брой изследвани лица, което редуцира статистическата мощ на анализите ни. Етичните мотиви не ни позволиха да игнорираме отказа на немалко пациенти да се включат в изследването, притежаващо и експериментална част.

Второ ограничение е изследването само на мъже. Избрахме този подход, за да избегнем влиянието на половите различия в латерализацията. Това налага по-нататък изводите ни да бъдат възприемани само като валидни

за мъже. Редно е така да бъде, защото в литературата се срещат данни за феномени, които се проявяват различно при мъже и при жени, болни от шизофрения. Deep-Soboslay et al. (2010) например съобщават, че пациенти с шизофрения, изследвани чрез Единбургския въпросник за мануална доминантност (Edinburgh Handedness Inventory), показват тенденция наляво спрямо здравите контроли, но този ефект изчезва, когато в анализа като фактор се прибави и пола.

На трето място, ние сме изследвали медикирани пациенти. Това следва да се отчита, защото както е известно, ефектът на невролептиците може да бъде хемисферно асиметричен (нека припомним наблюденията, че хлорпромазинът специфично подобрява функционирането на лявата хемисфера – Gruzelier, 1999; Gruzelier и Hammond, 1977). Изследването на немедикирани пациенти обаче е сериозен проблем. Редица учени (Aldemir and Tan, 2012), опитващи се да приложат когнитивни тестове, съобщават за отказ за сътрудничество с лекаря от страна на немедикирани пациенти (което в общи линии е част от клиничната картина при пациенти с шизофрения). Това е още една причина за ограничени брой пациенти в изследвания като нашето. Към това следва да се добави и фактът, че нарастващата тревожност, поради затруднения в тестовете, кара много пациенти да не довършват тестването.

Въпреки тези ограничения, считаме, че получените резултати затвърждават идеята, че мозъчната асиметрия е важен фактор, който трябва да се дискутира, когато се разсъждава върху етиологията, патогенезата и клиничната изява на шизофренията. Някои от находките, говорят, че съществуват присъщи за шизофренията нарушения в латерализирани когнитивни функции, други – за свръхпредставеност на групи с атипична церебрална асиметрия сред болните от шизофрения. Необходими са по-нататъшни изследвания за да се уточнят припокриванията на етиологични и патогенетични механизми, значими за развитието на атипична церебрална асиметрия и шизофрения.

6. ИЗВОДИ

6.1. Получените ниски резултати при тестването на опосредствената (асоциативна) памет по метода на пиктограмите при болни следва да се интерпретират като белег за намалена ефективност на лявохемисферно базирани процеси при шизофрения.

6.2. Резултатите при изследване разпределението на пространственото внимание чрез *line bisection test* свидетелстват за липса на изразена дяснохемисферна доминантност в контрола на пространственото внимание и вероятно дяснохемисферна дисфункция при шизофрения.

6.3. Получените от нас резултати потвърждават връзката между атипична мануална доминантност (и вероятно атипична церебрална асиметрия) и шизофрения.

6.4. Намерените от нас по-ниски стойности на 2П:4П на дясната ръка и отрицателни стойности на 2П:4П_{д-л} при шизофрени пациенти не могат да се тълкуват като свидетелство, че те са били експонирани *in utero* на по-високи тестостеронови нива, а по-скоро като резултат от по-високия процент недесноръки сред пациентите, отколкото сред здрави.

6.5. Депресивните и тревожни симптоми се свързват по-често с недесноръкост, като не е изключено това да е отражение на характеристики на преморбидната личност.

6.6. Депресивните и тревожни симптоми се свързват с по-високи стойности на пръстовото съотношение 2П:4П, което позволява да се предположи, че по-ниски нива на пренаталния тестостерон предразполагат към такава симптоматика.

6.7. Въз основа на позитивната корелация между ефективност на лявохемисферни функции и симптоми от групата на позитивните има основание да се твърди, че при болни с водеща позитивна симптоматика, лявохемисферните функции са по-малко нарушени.

ПРИНОСИ

За първи път у нас е предприет опит да се разкрият дефицити в латерализирани когнитивни функции при пациенти с шизофрения, изследвана е честотата на недесноръкост (леворъкост) сред пациенти с шизофрения и е сравнена с тази в българската популация.

Върху моделите на опосредствената асоциативна памет и на псевдонеглижирането са потвърдени предположенията, че при шизофрения съществуват едновременно лявохемисферна и дяснохемисферна дисфункция.

Въз основа на анализ на пръстовото отношение 2П:4П е показана вероятността пренаталният тестостерон да предразполага към депресивна и тревожна симптоматика – емоционални измерения, които се асоциират с дясната хемисфера.

Направено е предположение, че при лица с различен тип мануална доминантност, конкретно леворъки и десноръки, връзките между мозъчна асиметрия и шизофрения може да се представени по различен начин.

Предложени са хипотетични проекции на мозъчната асиметрия в *diathesis-stress* модела за шизофрения.

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации

Апостолов Ж., Кожухаров Х., Стоянов З. Отношение на втори към четвърти пръст на ръката (2П:4П) при болни от шизофрения – предварителни данни. *Известия на съюза на учените – Варна, серия Медицина и екология*, 2012, 17(1), 11-15.

Апостолов Ж., Стоянов З., Кожухаров Х. Нарушения в асоциативната памет при шизофрения. *Известия на съюза на учените – Варна, серия Медицина и екология*, 2012, 17(1), 16-18.

Стоянов З., Бозов Х., Хачмерян А., Ставрев Д., Апостолов Ж. Псевдо-неглижиране: ефект на пола. *Авиационна, морска и космическа медицина*, 2013, 2, 60-62.

Апостолов Ж., Кожухаров Х., Стоянов З., Александров И. Проучване на актуалните честоти на лявоъкост (недесноръкост) сред болните от шизофрения у нас и сравнения с установеното за българската популация. *Психиатрия*, 2014 – под печат.

Научни съобщения

Apostolov Z., Stoyanov Z., Kozhuharov H. The Pictogram Test evinces a left hemisphere dysfunction in schizophrenia? In: Pietro Pietrini, Giuseppe A. Chiarenza, Angelo Gemignani and Emiliano Ricciardi (Eds.) PROCEEDINGS OF THE 16TH WORLD CONGRESS OF PSYCHOPHYSIOLOGY of the International Organization of Psychophysiology (IOP) Pisa, Italy September 13-17, 2012. *International Journal of Psychophysiology*, 2012, 85(3): 393. [5-Year IF: 2.960 по SCI]

Apostolov Z., Kozhuharov H., Stoyanov Z. Does the lack of pseudoneglect in schizophrenia evince right hemisphere dysfunction? In: Pietro Pietrini, Giuseppe A. Chiarenza, Angelo Gemignani and Emiliano Ricciardi (Eds.) PROCEEDINGS OF THE 16TH WORLD CONGRESS OF PSYCHOPHYSIOLOGY of the International Organization of Psychophysiology (IOP) Pisa, Italy September 13-17, 2012. *International Journal of Psychophysiology*, 2012, 85(3): 419. [5-Year IF: 2.960 no SCI]