

Обзоры

© ДАМУЛИН И.В., СИВОЛАП Ю.П., 2016

УДК 616.895.8-06:616.839]-036.1

Дамулин И.В.¹, Сиволап Ю.П.²

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

¹ Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, ²кафедра психиатрии и наркологии, «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 119992, г. Москва, Россия

♦ В обзорной статье рассматриваются неврологические нарушения, выявляющиеся у больных шизофренией. Подчеркивается, что эти расстройства могут возникать у больных, не получавших лечение нейролептиками. В практической деятельности легким неврологическим нарушениям нередко не уделяется должного внимания. В основе возникновения этих расстройств лежит феномен разобщения лобных долей с другими отделами головного мозга, кортикальными и субкортикальными. Приводится описание нарушений двигательных функций. При этом особое внимание уделяется паркинсонизму, дискинезиям, глазо-двигательным расстройствам. Рассматриваются патогенетические аспекты неврологических нарушений у больных шизофренией. Приводятся результаты исследования, проведенного у данной категории больных с помощью методов структурной и функциональной нейровизуализации. Подчеркивается, что дальнейшее изучение этой проблемы позволит полнее понять патогенез этого заболевания с целью разработки более эффективной терапии.

Ключевые слова: обзор; шизофрения; легкие неврологические нарушения; патогенез; лобные доли; синдром разобщения.

Для цитирования: Дамулин И.В., Сиволап Ю.П. Неврологические нарушения при шизофрении: клинические особенности и патогенетические аспекты. *Российский медицинский журнал*, 2016; 22(5): 267—271.
DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-5-267-271

Для корреспонденции: Дамулин Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119992, Москва, E-mail: damulin@mmascience.ru

Damulin I.V., Sivolap Yu.L.

THE NEUROLOGICAL DISORDERS UNDER SCHIZOPHRENIA: CLINICAL CHARACTERISTICS AND PATHOGENIC ASPECTS

The I.M. Sechenov first Moscow state medical university, 119992, Moscow, Russia

♦ The review considers neurological disorders diagnosed in patients with schizophrenia. It is emphasized that these disorders can occur in patients without treatment with neuroleptics. The light neurological disorders are quite often given no proper consideration. The development of these disorders is based on phenomenon of uncoupling of frontal lobes with other sections of brain, both cortical and sub cortical ones. The description of disorders of motor functions is presented. At that, particular attention is paid to parkinsonism, dyskinesia, oculomotor disorders. The pathogenic aspects of neurological disorders in patients with schizophrenia are considered. The results of study applied to this category of patients using technique of structural and functional neurovisualization are presented. It is emphasized that further investigation of this problem will permit bettering comprehend pathogenesis of this disease with the purpose of development of more effective therapy.

Keywords: review; schizophrenia; light neurological disorders; pathogenesis; frontal lobes; syndrome of uncoupling.

For citation: Damulin I.V., Sivolap Yu.L. The neurological disorders under schizophrenia: clinical characteristics and pathogenic aspects. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2016; 22(5): 267—271 (In Russ.). DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-5-267-271

For correspondence: Igor V. Damulin, doctor of medical sciences, professor of the chair of nervous diseases and neurosurgery of medical faculty The I.M. Sechenov first Moscow state medical university, 119992, Moscow, Russia.
E-mail: damulin@mmascience.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 14.04.16
Accepted 24. 05.16

Шизофрения является одним из наиболее значимых психических заболеваний, она поражает до 1% популяции во всем мире [1, 2] и нередко развивается в связи с генетической предрасположенностью [3—10].

Болезнь характеризуется нарушениями мышления, аффективными расстройствами, трудностями в общении с другими людьми [8]. Ярким симптомом многих основных психотических форм шизофрении являются галлюцинации, преимущественно слуховые. Речь пациентов нередко характеризуется стереотипиями, а при

некоторых формах болезни носит манерный характер; в других случаях формальный речевой строй остается относительно неизменным, однако содержание речи не соответствует ситуации [11]. Также для этого заболевания, особенно для его кататонических форм, характерно появление особых двигательных расстройств, стереотипий, эхолалии и эхопраксии [12].

Несмотря на характерные облик и поведение пациентов, шизофрения нередко не распознается врачами общей практики прежде всего из-за отсутствия психотиче-

ских симптомов у многих пациентов, соматоформного характера отдельных клинических проявлений и недостаточности анамнестических данных [13].

Биологические исследования, а также эффективность антипсихотических препаратов, преимущественно подавляющих нейротрансмиссию дофамина, позволяют придавать большое значение дофаминергическим нарушениям в патогенезе шизофрении. Особое значение придается дофаминергической гиперфункции лимбической системы и дофаминергической гипофункции лобной коры, так же как и глутаматергической гипофункции [2, 5, 14]. Кроме того, существуют указания на участие норадренергической, серотонинергической и ГАМКергической нейротрансмиттерных систем в развитии болезни.

Несмотря на приблизительно равную частоту шизофрении у мужчин и женщин, у последних она развивается в среднем позже и протекает менее тяжело, что принято объяснять антидофаминергическими свойствами эстрогенов.

Неврологические симптомы

Клиническая симптоматика при шизофрении обычно рассматривается в трех направлениях: позитивные симптомы (галлюцинации и пр.), негативные симптомы (апатия и пр.) и когнитивные расстройства (нарушения внимания, памяти, регулирующих функций) [5, 15].

Неврологический осмотр производится в основном с целью исключения органических мозговых процессов, протекающих с психотическими расстройствами, в частности гепатолентикулярной дегенерации, болезни Гентингтона, порфирии и ряда других заболеваний; очаговый неврологический дефект для шизофрении не характерен [11].

Описания выраженных неврологических симптомов при шизофрении практически отсутствуют; в тех нечастых случаях, когда неврологические проявления все же имеются, они характеризуются стабильным характером, отсутствием прогрессирования и очевидной связи с основным заболеванием [16].

Стоит отметить, что заболевания, которые могут приводить к выраженному неврологическому дефекту, встречаются и у больных шизофренией с не до конца понятной каузальной связью. Это, например, относится к черепно-мозговой травме, которая рассматривается в качестве фактора риска последующего развития шизофрении [17]. Также у больных шизофренией существенно выше, чем в популяции, риск развития сахарного диабета [18].

Вместе с тем у больных шизофренией могут выявляться негрубые неврологические нарушения, непосредственно обусловленные шизофренией как таковой, не связанные с возрастом или длительностью болезни, а также с приемом нейролептиков (последние парадоксальным образом способны даже уменьшать неврологические проявления) либо обусловленные кататонией [14, 16, 19—25] и коррелирующие с атрофией различных отделов коры больших полушарий головного мозга [26].

Отмечена положительная корреляционная зависимость между легкими двигательными расстройствами и нарушениями внимания [21].

Следует заметить, что после внедрения в клиническую практику нейролептиков для лечения шизофрении в большинстве случаев этим нарушениям не уделялось должного внимания, поскольку неврологические рас-

стройства (например, поздняя дискинезия) рассматривались исключительно как осложнения терапии [16]. Серьезный интерес к проблеме неврологических расстройств при шизофрении возник в начале 80-х годов прошлого столетия после разработки и появления нейролептиков второго поколения, побочные действия которых включают не столько неврологические, сколько нейроэндокринные нарушения [16].

Примечательно, что по меньшей мере один двигательный симптом выявляется у 66—80% леченных нейролептиками больных шизофренией [14]. Наряду с этими данными в литературе приводятся и более высокие цифры — до 90% имеют эти нарушения при первом осмотре, а среди всех больных шизофренией — 98% [16]. Подчеркивается полиморфный характер этой симптоматики даже в рамках легких неврологических расстройств, а сами по себе эти нарушения рассматриваются в качестве неспецифического проявления повышенной уязвимости головного мозга [21], не патогномичного для шизофрении [16]. В то же время следует подчеркнуть необоснованный скептицизм в отношении диагностической значимости подобной симптоматики, основанный на том, что она может выявляться и при органическом поражении ЦНС — опухолях головного мозга, деменциях, нейродегенеративных заболеваниях, после черепно-мозговой травмы, а также при ряде так называемых функциональных психических заболеваний (например, биполярном расстройстве) [16]. Поскольку к предпочтениям неврологов обычно относится топическая диагностика с поиском локализации патологического процесса, эти специалисты в основном ориентируются на выраженный очаговый неврологический дефект и не уделяют должного внимания легким неврологическим знакам (*soft neurological signs*) [16]. Вместе с тем ряд экспертов высказывают мнение, что анализ неврологических симптомов в динамике позволяет оценить прогрессирование патологического процесса при шизофрении в целом, при этом влияние возраста больных на неврологические расстройства остается неясным [16, 27].

Описания неврологических симптомов при шизофрении чаще всего содержат указания на поражение моторной сферы, проявляющееся обеднением или усилением двигательной активности (а нередко и сочетанием того и другого) и замедлением психомоторных функций [12, 14, 16, 28, 29], а также мозжечковой дисфункцией [16, 19], которая рассматривается в рамках «выраженно-неврологического дефекта» (англ. — *hard neurological signs*) [16].

Помимо указанных симптомов у пациентов отмечается замедление ходьбы, не связанное с применением антипсихотических препаратов [14, 30]. Необходимо отметить, что фармакогенные нарушения ходьбы носят более выраженный характер.

Замедление ходьбы при шизофрении связывается со снижением активации дополнительной моторной коры, и авторы соответствующих описаний обычно проводят параллели с болезнью Паркинсона, при которой ходьба также замедлена. Следует оговориться, что примерно четверть случаев шизофрении может проявляться симптомами, характерными для болезни Паркинсона, — гипокинезией, гипомимией, диспросодией — и усугубляющимися под действием нейролептиков [12, 14, 31], что связано с дисфункцией дополнительной моторной коры [32]; однако в ряде случаев выраженность паркинсонизма на фоне терапии нейролептиками не меняется

или даже уменьшается [14]. Для этой группы больных характерно наличие отягощенного по психическим заболеваниям семейного анамнеза [31]. При этом паркинсонический тремор отмечается редко — лишь в 3% случаев [31] и, как правило, выражен незначительно [33].

Впрочем в литературе приводят и другие данные о частоте встречаемости паркинсонизма — от 4 до 35% случаев, а дискинезии отмечаются более чем у половины больных, не получавших нейролептики [33] (в отношении дискинезий в литературе приводятся сходные цифры — от 4 до 40% случаев [34]). Следует заметить, что имеются этнические различия в частоте встречаемости дискинезий: например, у больных, проживающих в Юго-Восточной Азии, они отмечаются реже [14]. Дискинезии могут вовлекать орофациальную и дыхательную мускулатуру, мышцы конечностей и туловища [14]. Некоторыми авторами орофациальные дискинезии, например, рассматриваются как «нейромоторный компонент шизофрении» [35]. С увеличением возраста частота встречаемости насильственных движений существенно нарастает [14]. Высказывается мнение, что паркинсонизм и дискинезии являются одним из проявлений шизофрении и характеризуются в своем течении флюктуациями без очевидной связи с психическим состоянием больных [33]. Проведенные исследования с использованием МР-морфометрии свидетельствуют о том, что у больных шизофренией, имеющих также дискинезии, уменьшены в размерах базальные ганглии, особенно хвостатое ядро [34]. Помимо дискинезий (или «паракинезий») насильственные движения могут отмечаться в лице, также у пациентов могут быть тики [14]. Имеются данные, свидетельствующие об уменьшении выраженности спонтанных дискинезий на фоне назначения нейролептиков у пациентов, прежде не получавших антипсихотическую терапию [14]. Подчеркивается, что дифференциальный диагноз между спонтанными дискинезиями и поздней дискинезией представляет собой сложную задачу, при этом отмечается, что последняя превалирует у хронически больных [14].

Еще одним неврологическим симптомом, отмечаемым у 40—80% больных шизофренией, является нарушение плавных движений глазных яблок [7]. Примечательно, что эти расстройства отмечаются лишь при слежении больным за движущимся объектом. Любопытно заметить, что у родственников больных первой степени родства этот симптом выявляется в 25—40% случаев [7]. Также у пациентов нередко выявляется нарушение саккадических движений глаз, что свидетельствует о дисфункции префронтальной коры, причем авторы увеличение средней скорости саккад считают специфичным для шизофрении признаком [36].

Наличие глазодвигательных нарушений связывают с более тяжелым течением заболевания [37], а сами по себе нарушения движений глаз у больных и их родственников рассматривают как возможный биомаркер шизофрении [9]. Следует заметить, что глазодвигательные расстройства у больных шизофренией, даже не получавших нейролептики, нередко сочетаются с легкими паркинсоническими проявлениями [19].

Патогенез

Методы структурной нейровизуализации позволяют выявить у пациентов с шизофренией расширение желудочковой системы, уменьшение объема серого вещества височных и лобных долей (особенно префронтальной

коры), а также уменьшение объема гиппокампа, таламуса и миндалины [1, 14, 38—40], причем под действием нейролептиков, по некоторым данным, объем базальных ганглиев может нарастать [14].

Следует заметить, что уменьшение объема таламуса выявляется уже на самых ранних этапах заболевания [1], у части больных оно сопровождается возникновением мелких сосудистых очагов в таламической зоне [40]. Однако в силу того, что подобные атрофические изменения могут отмечаться и у клинически абсолютно здоровых людей, особенно пожилого и старческого возраста, эти изменения представляют скорее исследовательский, а не практический интерес [1].

Необходимо подчеркнуть, что в патогенезе шизофрении имеет значение не столько поражение той или иной церебральной области, сколько нарушение связей между различными отделами головного мозга, включая нарушение связей между корой больших полушарий и лимбической системой. Большое значение придается нарушению связей между лобными и височными отделами [8, 40—42], причем интенсивность этих связей регулируется таламическими структурами [40].

Таламус играет важную роль в синхронизации корковой активности таламокортикальных кругов, координируя и облегчая поступление информации в кору лобных долей [43]. С поражением таламуса при шизофрении связывают возникновение внезапной неожиданной смерти больных вследствие остановки сердечной деятельности [40], при этом в последние два десятилетия произошло резкое увеличение показателей летальности больных шизофренией от сердечно-сосудистых заболеваний [44]. Важно заметить, что уменьшение объема таламуса связывают и с использованием атипичных нейролептиков, также приводящих к снижению кровотока в этой области; для типичных нейролептиков это нехарактерно, причем на фоне лечения галоперидолом уровень кровотока в области таламуса даже повышается [40]. Впрочем, имеющиеся данные носят противоречивый характер [40].

Показано, что при шизофрении уменьшается объем белого вещества между медиодорсальными отделами таламуса и лобной корой [43], что, возможно, обусловлено поражением микроглии [2, 14]. Отмечается, что наличие глиальной дисфункции открывает возможности поисков биомаркеров этого заболевания [2, 14, 45]. Возможно, поражение белого вещества при шизофрении обусловлено генетическими факторами [6, 14].

Функциональная нейровизуализация выявляет гипофункцию лобных долей у больных [46].

Считается, что в основе снижения активации дополнительной моторной коры при шизофрении, клинически проявляющегося двигательными расстройствами, может лежать нарушение корково-корковых связей, проходящих через базальные ганглии и таламус, либо нарушение функционирования кортико-церебелло-таламокортикального круга [1, 14, 16, 19, 30, 40—43, 47, 48]. И в том и в другом случае снижается активация дополнительной моторной коры таламическими структурами, что создает предпосылки не только для замедления ходьбы, но и для более распространенного гипокинетического двигательного дефекта [30].

Существуют данные, свидетельствующие о наличии префронтальной дисфункции еще до развития яркой клинической картины шизофрении, причем гипофункция этой области отмечается преимущественно в левом

полушарии [41]. Высказывается мнение, что компенсация нарушенных кортико-субкортикальных связей при шизофрении, клинически проявляющихся гипокинезией, может осуществляться корковыми связями, вовлекающими дополнительную моторную область [47].

Нарушение выполнения тонких движений руками связывают с нарушением межполушарных взаимодействий [28, 49]. Необходимо отметить, что дефектам межполушарного взаимодействия при шизофрении придается особое значение, некоторыми авторами этот параметр даже рассматривается как потенциальный биомаркер данного заболевания [50], хотя атрофические изменения мозолистого тела на ранних этапах заболевания не визуализируются, а возникают позже, по мере прогрессирования патологического процесса [51].

В основе возникновения нарушения плавных движений глаз лежит, как считается, дисфункция церебральных связей, вовлекающих в том числе и средневисочные отделы коры [7]. Возможно, что в основе этих нарушений лежит поражение глазодвигательного круга, который начинается от лобного центра взора (поле 8 по Бродману), а также от префронтальной и заднетеменной коры и подходит к центральной части хвостатого ядра, дорсомедиальным отделам бледного шара, вентролатеральной части *substantia nigra*, ядрам таламуса и заканчивается в области лобного центра взора.

Определенное значение имеет и дисфункция мозжечка, что проявляется негрубой неврологической симптоматикой, связанной с дисметрией [19]. Связям мозжечка с базальными ганглиями и корой больших полушарий головного мозга придается особое значение [52, 53]. Нарушение этих связей также может рассматриваться как проявление синдрома «разобщения», при этом дефект, возникающий при поражении мозжечка, по своим клиническим проявлениям сходен с дефектом, который возникает при корковом поражении той зоны, с которой мозжечок связан [52]. Помимо координации движений, мозжечок модулирует активность лимбической системы, участвует в процессах обучения, обеспечивает двигательный компонент речевых функций [53].

Важно отметить, что на основании полученных с помощью МР-морфометрии данных высказывается предположение, что в основе возникновения дискинезий при шизофрении лежат не столько нейротрансмиттерные, сколько структурные нарушения в области базальных ганглиев [34]. При этом замедление психомоторных функций связывают со снижением дофаминергической активности в области стриатума, причем типичные нейролептики не влияют на эти функции в отличие от атипичных нейролептиков, лечение которыми приводит к некоторому улучшению в данной сфере [29]. При проведении функциональной нейровизуализации (цитируемые здесь авторы использовали функциональную МРТ головного мозга) выявляется снижение кортикальной активности в лобной и височной долях, отвечающих за осуществление речевых функций [28]. Кроме того, отмечается менее выраженная активация зрительной и слуховой коры соответственно на световые и слуховые стимулы, причем в случае улучшения состояния больных (регресс зрительных и слуховых галлюцинаций) эта корковая гипоактивность исчезает [28].

Метаболические изменения отмечаются также в области гиппокампа и в таламических отделах [54].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о довольно широком спектре не-

врологических нарушений при шизофрении, носящих, как правило, негрубый характер. При этом шизофрения рассматривается как одно из заболеваний, в основе которого лежит не поражение какой-либо церебральной зоны, а синдром разобщения кортикальных и субкортикальных структур, ключевым звеном которого является нарушение таламо-префронтальных связей. Можно надеяться, что дальнейшее изучение этой проблемы позволит полнее понять патогенез этого заболевания и разработать более эффективную терапию.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1—2, 6—37, 39—43, 45—54
см. References)

3. Галактионова Д.Ю., Гра О.А., Низамутдинов И.И., Шершов В.Е., Кузнецова В.Е., Чудинов А.В. и др. Анализ ассоциации полиморфизма генов HTR2A, BDNF и SLC6A4 с развитием параноидной формы шизофрении и суицидального поведения. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2012; 112(10): 39—44.
4. Голимбет В.Е., Коровайцева Г.И., Габаева М.В., Великая Н.В., Снегирева А.А., Каспаров С.В. и др. Изучение генов интерлейкина-1 β и индоламин-2,3-диоксигеназы у больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2014; 114(5): 46—9.
5. Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В. Механизмы развития нейрокогнитивного дефицита при шизофрении и современные подходы к терапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2014; 114(11): 116—23.
38. Щербак И.В., Ефанова Н.Н., Орлова В.А., Ключник Т.П., Воскресенская Н.И., Губский Л.В. и др. Магнитно-резонансная томография лобных долей при шизофрении: корреляции с уровнем антител к фактору роста нервов в сыворотке крови. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2009; 109(3): 44—6.
44. Волков В.П. Соматическая патология и причины смерти при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2009; 109(5): 14—9.

REFERENCES

1. Lewis D.A. Is there a neuropathology of schizophrenia? Recent findings converge on altered thalamic-prefrontal cortical connectivity. *Neuroscientist*. 2000; 6(3): 208—18.
2. Monji A., Kato T., Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 63(3): 257—65.
3. Galaktionova D.Yu., Gra O.A., Nizamutdinov I.I., Shershov V.E., Kuznetsova V.E., Chudinov A.V. et al. An association study of polymorphisms in HTR2A, BDNF and SLC6A4 genes with paranoid schizophrenia and suicidal behavior. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012; 112(10): 39—44. (in Russian)
4. Golimbet V.E., Korovaytseva G.I., Gabaeva M.V., Velikaya N.V., Snegireva A.A., Kasparov S.V. et al. A study of IL-1 β and IDO gene polymorphisms in patients with schizophrenia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014; 114(5): 46—9. (in Russian)
5. Petrova N.N., Dorofeykova M.V. Mechanisms of neurocognitive deficit development in schizophrenia and current treatment approaches. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014; 114(11): 116—23. (in Russian)
6. Braskie M.N., Kohannim O., Jahanshad N., Chiang M.C., Barysheva M., Toga A.W. et al. Relation between variants in the neurotrophin receptor gene, NTRK3, and white matter integrity in healthy young adults. *Neuroimage*. 2013; 82: 146—53.
7. Holzman P.S. Eye movements and the search for the essence of schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 2000; 31: 350—6.
8. Raveendran V., Kumari V. Clinical, cognitive and neural correlates of self-monitoring deficits in schizophrenia: an update. *Acta Neuropsychiatr.* 2007; 19(1): 27—37.
9. Takahashi S., Tanabe E., Yara K., Matsuura M., Matsushima E., Kojima T. Impairment of exploratory eye movement in schizophrenia patients and their siblings. *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2008; 62: 487—93.

Обзоры

10. Whalley H.C., Whyte M.C., Johnstone E.C., Lawrie S.M. Neural correlates of enhanced genetic risk for schizophrenia. *Neuroscientist*. 2005; 11(3): 238—49.
11. Moriarty J. Recognising and evaluating disordered mental states: a guide for neurologists. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76(Suppl.1): i39—44.
12. Lennox B.R., Lennox G.G. Mind and movement: the neuropsychiatry of movement disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002; 72(Suppl.1): i28—31.
13. Su J.A., Tsai C.S., Hung T.H., Chou S.Y. Change in accuracy of recognizing psychiatric disorders by non-psychiatric physicians: Five-year data from a psychiatric consultation-liaison service. *Psychiatr. Clin. Neurosci*. 2011; 65: 618—23.
14. Walther S., Strik W. Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012; 66(2): 77—92.
15. Chan R.C., Chen E.Y., Cheung E.F., Cheung H.K. Executive dysfunctions in schizophrenia. Relationships to clinical manifestation. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2004; 254: 256—62.
16. Whitty P.F., Owoeye O., Waddington J.L. Neurological signs and involuntary movements in schizophrenia: intrinsic to and informative on systems pathobiology. *Schizophr. Bull*. 2009; 35(2): 415—24.
17. Corcoran C., Malaspina D. Traumatic brain injury as a risk factor for schizophrenia. *Curr. Psychiatr. Rev*. 2007; 3(1): 25—32.
18. Holt R.I., Bushe C., Citrome L. Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? *J. Psychopharmacol*. 2005; 19(Suppl. 6): 56—65.
19. Boks M.P., Liddle P.F., Burgerhof J.G., Knegtering R., van den Bosch R.J. Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand*. 2004; 110: 29—35.
20. Chen E.Y., Kwok C.L., Au J.W., Chen R.Y., Lau B.S. Progressive deterioration of soft neurological signs in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand*. 2000; 102: 342—9.
21. Chen E.Y., Lam L.C., Chen R.Y., Nguyen D.G., Kwok C.L., Au J.W. Neurological signs and sustained attention impairment in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2001; 251: 1—5.
22. Peralta V., Moreno-Izco L., Sanchez-Torres A., de Jalon E.G., Campos M.S., Cuesta M.J. Characterization of the deficit syndrome in drug-naïve schizophrenia patients: the role of spontaneous movement disorders and neurological soft signs. *Schizophr. Bull*. 2014; 40(1): 214—24.
23. Sevincok L., Akoglu A., Topaloglu B., Aslantas H. Neurological soft signs in schizophrenic patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. Neurosci*. 2004; 58: 274—9.
24. Venkatasubramanian G., Latha V., Gangadhar B.N., Janakiramaiah N., Subbakrishna D.K., Jayakumar P.N. et al. Neurological soft signs in never-treated schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand*. 2003; 108: 144—6.
25. Zhao Q., Ma Y.T., Luia S.S., Liue W.H., Xua T., Yuc X. et al. Neurological soft signs discriminate schizophrenia from major depression but not bipolar disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013; 43: 72—8.
26. Gay O., Plaze M., Oppenheim C., Mouchet-Mages S., Gaillard R., Olie J.P. et al. Cortex morphology in first-episode psychosis patients with neurological soft signs. *Schizophr. Bull*. 2013; 39(4): 820—9.
27. Focseneanu B.E., Dobrescu I., Marian G., Rusanu V. Neurological soft signs in early stage of schizophrenia associated with obsessive-compulsive disorder. *J. Med. Life*. 2015; 8(Special Issue): 74—81.
28. Longworth C., Honey G., Sharma T. Functional magnetic resonance imaging in neuropsychiatry. *Br. Med. J*. 1999; 319: 1551—4.
29. Morrens M., Hulstijn W., Sabbe B. Psychomotor slowing in schizophrenia. *Schizophr. Bull*. 2007; 33(4): 1038—53.
30. Putzhammer A., Perfahl M., Pfeiff L., Hajak G. Gait disturbances in patients with schizophrenia and adaptation to treadmill walking. *Psychiatr. Clin. Neurosci*. 2005; 59: 303—10.
31. Honer W., Kopala L.C., Rabinowitz J. Extrapyramidal symptoms and signs in first-episode, antipsychotic exposed and non-exposed patients with schizophrenia or related psychotic illness. *J. Psychopharmacol*. 2005; 19(3): 277—85.
32. Payoux P., Boulanouar K., Sarramon C., Fabre N., Descombes S., Galitsky M. et al. Cortical motor activation in akinetic schizophrenic patients: a pilot functional MRI study. *Mov. Disord*. 2003; 19(1): 83—90.
33. McCreddie R.G., Padmavati R., Thara R., Srinivasan T.N. Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *Br. J. Psychiatry*. 2002; 181: 135—7.
34. Sarro S., Pomarol-Clotet E., Canales-Rodriguez E.J., Salvador R., Gomar J.J., Ortiz-Gil J. et al. Structural brain changes associated with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*. 2013; 203: 51—7.
35. Puri B.K., Barnes T.R., Chapman M.J., Hutton S.B., Joyce E.M. Spontaneous dyskinesia in first episode schizophrenia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1999; 66: 76—8.
36. Mahlberg R., Steinacher B., Mackert A., Flechtner K.M. Basic parameters of saccadic eye movements — differences between unmedicated schizophrenia and clinical disorder patients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2001; 251: 205—10.
37. Suzuki M., Takahashi S., Matsushima E., Tsunoda M., Kurachi M., Okada C. Relationships between exploratory eye movement dysfunction and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2012; 66: 187—94.
38. Shcherbakova I.V., Efanova N.N., Orlova V.A., Klyushnik T.P., Voskresenskaya N.I., Gubskiy L.V. et al. MRI-parameters of frontal lobes in schizophrenia: correlations with the level of autoantibodies to nerve growth factor in the blood serum. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova*. 2009; 109(3): 44—6. (in Russian)
39. Allin M., Murray R. Schizophrenia: a neurodevelopmental or neurodegenerative disorder? *Curr. Opin. Psychiatry*. 2002; 15: 9—15.
40. Scorza F.A., Schmitt A., Cysneiros R.M., Arida R.M., Cavalheiro E.A., Gattaz W.F. Thalamic nuclear abnormalities as a contributory factor in sudden cardiac deaths among patients with schizophrenia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010; 65(5): 539—46.
41. Hofer A., Weiss E.M. Advances in the neuroimaging of cognitive functions in schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2002; 15: 3—7.
42. Hoffman R.E., McGlashan T.H. Neural network models of schizophrenia. *Neuroscientist*. 2001; 7(5): 441—54.
43. Wagner G., Koch K., Schachtzabel C., Schultz C.C., Gaser C., Reichenbach J.R. et al. Structural basis of the fronto-thalamic dysconnectivity in schizophrenia: A combined DCM-VBM study. *Neuroimage Clin*. 2013; 3: 95—105.
44. Volkov V.P. Somatic pathology and causes of death in schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009; 109(5): 14—9. (in Russian)
45. Yelmo-Cruz S., Morera-Fumero A.L., Abreu-González P. S100B and schizophrenia. *Psychiatry. Clin. Neurosci*. 2013; 67(2): 67—75.
46. Hill K., Mann L., Laws K.R., Stephenson C.M., Nimmo-Smith I., McKenna P.J. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr. Scand*. 2004; 110(4): 243—56.
47. Bracht T., Schnell S., Federspiel A., Razavi N., Horn H., Strik W. et al. Altered cortico-basal ganglia motor pathways reflect reduced volitional motor activity in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2013; 143(2-3): 269—76.
48. Greicius M. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr. Opin. Neurol*. 2008; 21: 424—30.
49. Gorynia I., Campman V., Uebelhack R. Intermanual coordination in relation to different clinical subgroups in right-handed patients with schizophrenic and other psychotic disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2003; 253: 53—9.
50. Guo S., Kendrick K.M., Zhang J., Broome M., Yu R., Liu Z. et al. Brain-wide functional inter-hemispheric disconnection is a potential biomarker for schizophrenia and distinguishes it from depression. *Neuroimage Clin*. 2013; 2: 818—26.
51. Price G., Bagary M.S., Cercignani M., Altmann D.R., Ron M.A. The corpus callosum in first episode schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76: 585—7.
52. Middleton F.A., Strick P.L. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res. Brain Res. Rev*. 2000; 31(2-3): 236—50.
53. Taylor M.A. *The Fundamentals of Clinical Neuropsychiatry*. New York: Oxford, Oxford University Press; 1999.
54. Ende G., Braus D.F., Walter S., Weber-Fahr W., Henn F.A. Multiregional 1H-MRSI of the hippocampus, thalamus, and basal ganglia in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2003; 253: 9—15.