

Ειδικό άρθρο Special article

Ήπια νευρολογικά σημεία στη σχιζοφρένεια: Συσχετίσεις με ηλικία, φύλο, εκπαίδευση και ψυχοπαθολογία

Π. Παναγιωτίδης,¹ Γ. Καπρίνης,² Α. Ιακωβίδης,³ Κ. Φουντουλάκης³

¹Ψυχιατρική κλινική, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης,

²Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,,

³Γ' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, ΠΝ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Ψυχιατρική 2013, 24:272–287

Αν και η παθοβιολογία της σχιζοφρένειας μπορεί να διερευνηθεί σε πολλαπλά επίπεδα, η οργανική θεώρησή της ως πάθηση του εγκεφάλου υποδηλώνει ταυτόχρονα την ύπαρξη νευρολογικών χαρακτηριστικών. Η παρά την κλίνη εξέταση των νευρολογικών διαταραχών, μέσω μιας τυπικής νευρολογικής κλινικής εξέτασης, θεωρείται ως μια άμεση και ανέξοδη μέθοδος για την αξιολόγηση της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια. Οι νευρολογικές ανωμαλίες παραδοσιακά κατηγοριοποιούνται σε «σκληρά σημεία» (διαταραχές στις κινητικές, αισθητικές και αντανακλαστικές εκδηλώσεις, οι οποίες και δεν φαίνεται να επηρεάζονται στη σχιζοφρένεια) και σε «ήπια σημεία», τα οποία αναφέρονται σε περισσότερο σύνθετες διαδικασίες όπως οι διαταραχές του κινητικού ελέγχου, της απαρτίωσης της αισθητικής λειτουργίας, της αισθητικοκινητικής ολοκλήρωσης και της εγκεφαλικής πλαγίωσης. Επιπρόσθετα, τα ήπια νευρολογικά σημεία (ΗΝΣ) είναι ελάσσονες κινητικές και αισθητικές ανωμαλίες οι οποίες θεωρούνται ως φυσιολογικές κατά τη διάρκεια της πρώιμης ανάπτυξης, αλλά παθολογικές όταν εμφανίζονται αργότερα ή επιμένουν πέραν της παιδικής ηλικίας. Τα ΗΝΣ επίσης, δεν φαίνεται να έχουν κάποια ειδική εντοπιστική σημασία, παρά είναι ενδεικτικά μιας αμβλυχράς νευρολογικής δυσλειτουργίας. Οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν ότι δεν είναι αντανάκλαση μόνο της ελλειμματικής απαρτίωσης των κινητικών και αισθητικών συστημάτων, αλλά και των δυσλειτουργικών νευρωνικών κυκλωμάτων σύνδεσης των υποφλοιωδών εγκεφαλικών δομών, όπως τα βασικά γάγγλια, το εγκεφαλικό στέλεχος και το μεταχιακό σύστημα. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων σαράντα ετών, οι ερευνητικές εργασίες αναφέρουν συστηματικά την αυξημένη παρουσία των ΗΝΣ στους ασθενείς με σχιζοφρένεια, σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό ή τους μη-ψυχιατρικούς ψυχιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο, η λειτουργική τους συσχέτιση παραμένει ασαφής και η ειδικότητά τους έχει συχνά αμφισβητηθεί, αν και υπάρχουν ενδείξεις μιας σχετικής ειδικότητας ως προς τη διάγνωση ή τη συμπτωματολογία. Πολλές μελέτες έχουν θεωρήσει τα ήπια σημεία ως κατηγορίες μεταβλητές, δυσκολεύοντας την αξιολόγηση των μεταβολών τους σε σχέση με τη συμπτωματολογία και/ή τη θεραπευτική παρέμβαση, ενώ άλλες μελέτες δεν συμπεριέλαβαν ικανό αριθμό αξιολογούμενων σημείων ή μια συστηματική εν πολλοίς εκτίμηση της υπάρχουσας εξωπυραμίδικής συμπτωματολογίας. Παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία ή το οικογενειακό ψυχιατρικό ιστορικό, θεωρείται ότι επηρεάζουν τα αποτελέσματα της νευρολογικής εκτίμησης, ενώ μόνο ένας σχετικά μικρός αριθμός ερευνών αναφέρει δεδομένα μιας μακροχρόνιας παρακολούθησης των ΗΝΣ σε έναν επαρκή αριθμό ατόμων, προκειμένου να αξιολογηθεί μια πιθανή έκπτωση των νευρο-

λογικών λειτουργιών. Μια πρόσθετη δυσκολία στη ανάλυση της βιβλιογραφίας των ΗΝΣ έγκειται στη διαφορετικότητα των εκτιμώμενων σημείων από τις επιμέρους ερευνητικές ομάδες και/ή στη χρήση μη τυποποιημένων διαδικασιών και τρόπων βαθμολόγησης. Επιχειρείται η ανασκόπηση βασικών πληροφοριών αναφορικά με τις εμμένουσες δυσκολίες ως προς τον ορισμό και τη μέτρηση των ήπιων νευρολογικών σημείων, καθώς και ως προς τη σπουδαιότητα των σημείων σε σχέση με τους κλινικούς υποτύπους της σχιζοφρένειας και τα κοινωνικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Λέξεις ευρητήριο: Ήπια νευρολογικά σημεία, σχιζοφρένεια, ψυχοπαθολογία, κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά

Ιστορική αναδρομή

Η νευρολογική εξέταση στην Ψυχιατρική έχει δύο κύριες λειτουργίες. Η πρώτη εξ αυτών είναι η διερεύνηση μειζόνων νευρολογικών παθήσεων και επιτυγχάνεται με τον κλινικό έλεγχο που επικεντρώνει στην εύρεση «σκληρών» ή «κύριων» σημείων, όπως η ασυμμετρία των αντανακλαστικών και της κινητικότητας, ή το σημείο Babinsky. Το αποτέλεσμα της εξέτασης μπορεί να περιγραφεί με έναν διχοτομικό τρόπο, ως φυσιολογικό ή μη φυσιολογικό, και αντανακλά την ύπαρξη ή απουσία κάποιας υποκείμενης νευροπαθολογίας, η οποία είναι εστιακή και επίκτητη μετά την ολοκλήρωση της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος. Η δεύτερη λειτουργία αφορά στη διερεύνηση της έκπτωσης στις επιδόσεις των ψυχιατρικών ασθενών χωρίς την ύπαρξη μιας προσδιοριζόμενης νευρολογικής διαταραχής. Η εκτίμηση αυτή μπορεί να γίνει μετά από μια εκτεταμένη εξέταση, που περιλαμβάνει τη διερεύνηση των «ήπιων» ή «μαλακών» σημείων, όπως η δυσγραφαισθησία ή η προβληματική αλληλουχία σε μια ακολουθία κινήσεων. Τα αποτελέσματα μιας τέτοιας διερεύνησης μπορούν να περιγραφούν με βαθμούς λειτουργικής έκπτωσης, παρά με την ύπαρξη ή μη μιας ανωμαλίας.

Από την πρώτη ακόμη εισαγωγή της διάγνωσης της πρώιμης άνοιας από τον Krapelin και του όρου της σχιζοφρένειας αργότερα από τον Bleuer, υπήρχε η αντίληψη περί οργανικής συμμετοχής, η οποία συσχετιζόταν με τη διάγνωση. Ο Kraepelin είχε γράψει σχετικά "Ausser den psychischen Störungen sind auch auf Körperlichem Gebiete eine Reihe von Krankheitserscheinungen zu verzeichnen, deren genauere Beziehungen zu dem Grundeiden allerdings noch nicht in allen Punkten feststehen" (Πέρα από τη ψυχική διαταραχή υπάρχουν επίσης στο οργανικό επίπεδο, μια σειρά από παθολογικά φαινόμενα προς καταγραφή, των οποίων η ακριβής σχέση με τη βα-

σική πάθηση δεν έχει ακόμη αποδειχθεί σε όλα τα σημεία).¹ Επίσης, οι κλασικές περιγραφές των ψυχιατρικών διαταραχών συχνά περιελάμβαναν ευρήματα εκ των νευρολογικών εξετάσεων. Έτσι το «παράλογο ταμπεραμέντο» (insane temperament),² η «υστερία» (hysteria),³ η «σχιζοφρένεια»,⁴ οι «διαταραχές της διάθεσης»⁵ και η «ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή»⁶ εθεωρείτο ότι παρουσίαζαν χαρακτηριστικά μη φυσιολογικά νευρολογικά σημεία.

Ένα από τα ευρήματα αυτά ήταν και οι υποκλινικές κινητικές διαταραχές, οδηγώντας σε εκτεταμένη έρευνα τη δεκαετία του '60 σχετικά με το φαινόμενο της «κινητικής αδεξιότητας». Στις αρχές αυτής της έρευνας, βρέθηκαν στοιχεία για τη συσχέτιση μεταξύ των πρώιμων διαταραχών στην κινητική ανάπτυξη και της σχιζοφρένειας,⁷ και οι γενικές ιδέες των «ήπιων νευρολογικών σημείων»⁸ και της «ελάσσονος νευρολογικής δυσλειτουργίας»,⁹ έγιναν δημοφιλείς. Η τάση αυτή οδήγησε σε μεγάλες παιδιατρικές έρευνες^{10,11} και σε πολλές διευκρινίσεις σχετικά με τις έννοιες και τη χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία,¹²⁻¹⁴ ενώ ακολούθησαν έρευνες σε πληθυσμούς εφήβων^{15,16} και ενηλίκων με ψυχικές παθήσεις.^{17,18}

Από τη χρήση του το 1947 από τον Bender,¹⁹ για να περιγραφούν ευρήματα τα οποία υποδηλώνουν πιθανή νευρολογική πάθηση, ο όρος «ήπια νευρολογικά σημεία» έχει αποκτήσει και άλλες εννοιολογικές διαστάσεις, συνδεόμενος με την έλλειψη διαγνωστικής ή ανατομικής ειδικότητας και την έλλειψη αξιοπιστίας. Τα όρια της κατηγορίας απέκτησαν επίσης μια ασαφή μορφή με αποτέλεσμα πολλοί ερευνητές να συμπεριλαμβάνουν μαζί με τις νευρολογικές ανωμαλίες της κλινικής εξέτασης, χαρακτηριστικά όπως η αριστεροχειρία, οι ηλεκτροεγκεφαλογραφικές δυσρυθμίες και οι μαθησιακές δυσκολίες.²⁰ Όπως ήταν φυσικό, κάποιοι ερευνητές αντιμετώπισαν το θέμα με σκεπτικισμό: «η χρήση των όρων «μαλακά σημεία» και «ελάσσων εγκεφαλική βλάβη» είναι διαγνωστι-

κή της «μαλακής» σκέψης». ²¹ Ωστόσο σύμφωνα με άλλους ερευνητές, μια μαζική ή καθολική απόρριψη ενός ετερογενούς συνόλου απλών, μη επεμβατικών και χαμηλού κόστους ερευνητικών εργαλείων, θα μπορούσε επίσης να θεωρηθεί ως διαγνωστική μίας «μαλακής» επιστημονικής προσέγγισης ή σκέψης. ²²

Κατά πρώτο λόγο, αν και η ανατομική ακρίβεια είναι πολύ σημαντική στην επιστήμη της Νευρολογίας, ίσως να μην είναι το ίδιο σημαντική στην Ψυχιατρική, όπου η νοσοτοπογραφία είναι λιγότερο ουσιώδης για τη διάγνωση. Κατά δεύτερο λόγο, αν και οι όροι «σκληρά» και «μαλακά» υποδηλώνουν πως τα πρώτα είναι αναπαραγώγιμα ενώ τα δεύτερα όχι, τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν φαίνεται να το επιβεβαιώνουν. Τρίτον, αν και κάποια από τα «ήπια νευρολογικά σημεία» μπορεί να έχουν μια παροδική πορεία, το εύρος της πορείας αυτής δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί σε πληθυσμούς ενηλίκων ασθενών. Επειδή η διακύμανση των καταστάσεων στα ψυχιατρικά σύνδρομα είναι κοινός τόπος, μία χρονική μεταβλητότητα στις νευρολογικές εκτιμήσεις μπορεί να προσφέρει κάποια πλεονεκτήματα. Η μεταβλητότητα αυτή καθαυτή, μπορεί να αποτελεί μία σημαντική παράμετρο στην Ψυχιατρική επιστήμη. ²³ Η πιθανή χρήση της νευρολογικής εξέτασης προς ενίσχυση της διάγνωσης, της πρόγνωσης και της θεραπευτικής επιλογής, σε μια εποχή με ολοένα αυξανόμενους τους οικονομικούς περιορισμούς, απαιτεί τη διερεύνηση της αξίας των «ήπιων νευρολογικών σημείων» στο πεδίο της Ψυχιατρικής. ²²

Ορισμός

Οι μελέτες των νευρολογικών ελλειμμάτων στη σχιζοφρένεια τυπικά επικεντρώνονται μεταξύ των σημείων που επιτρέπουν την εντόπιση της βλάβης (σκληρά σημεία) και των σημείων που δεν επιτρέπουν την εντόπιση της δυσλειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (μαλακά σημεία). Τα σκληρά σημεία αναφέρονται σε έκπτωση των βασικών κινητικών, αισθητικών και αντανακλαστικών εκδηλώσεων, με τυπικές εικόνες όπως τα διαταραγμένα πρωτόγονα αντανακλαστικά, τις διαταραχές κρανιακών νεύρων, την ημιυπαισθησία ή τη σημαντική κινητική αδυναμία. ²⁴ Έτσι, ένα νευρολογικό σημείο το οποίο αποτελεί αντικειμενικό εύρημα ή εκδήλωση μιας πάθησης ή διαταραγμένης λειτουργίας του οργανισμού (σε αντίθεση με τα συμπτώματα τα οποία είναι υποκειμενικά), μπορεί να θεωρηθεί

ως «σκληρό» ή παθογνωμονικό σημείο μιας νευροσυμπεριφορικής δυσλειτουργίας και κατά κανόνα συσχετίζεται με μια βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος. ¹²

Αντίθετα, τα ήπια νευρολογικά σημεία είναι ελλείμματα του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα οποία δεν υποδηλώνουν σημαντική εγκεφαλική πλαγίωση ή εντόπιση. Είναι σημεία τα οποία ουσιαστικά δεν μπορούν να συσχετιστούν με την έκπτωση σε μια συγκεκριμένη εγκεφαλική περιοχή ή που δεν θεωρείται ότι αποτελούν τμήμα ενός καλώς οριζόμενου νευρολογικού συνδρόμου. Τυπικά ήπια νευρολογικά σημεία αποτελούν η δυσκολία διάκρισης αριστερών και δεξιών ερεθισμάτων, η δυσκολία αντίληψης ταυτόχρονου ερεθισμού, οι διαταραχές στην ισορροπία, τον συντονισμό και το βάδισμα, καθώς και η αδυναμία στις επαναληπτικές κινήσεις ή η αστεροεγνωσία. ^{24,25}

Ο διαχωρισμός αυτός θεωρήθηκε τεχνητός, καθώς και ενδεικτικός της αδυναμίας καθορισμού των εγκεφαλικών λειτουργιών που υπόκεινται της ύπαρξης των ήπιων νευρολογικών σημείων. ²⁴ Οι Heinrichs & Buchanan διαφώνησαν με τη χρήση του όρου «μαλακά σημεία» διότι θεώρησαν ότι μείωνε τη σημασία αυτών των συχνά παρατηρούμενων ανωμαλιών και υποδήλωνε ότι αποτελούν «ασαφή, αναληθή, φευγαλέα, μη αναπαραγώγιμα, μη εντοπιζόμενα και μη ερμηνεύσιμα σημεία». ²⁴ Θεώρησαν ότι η αβεβαιότητα σχετικά με τον ρόλο των ήπιων νευρολογικών σημείων στη σχιζοφρένεια είναι το αποτέλεσμα της δικής μας περιορισμένης γνώσης, παρά της ανυπαρξίας ή της χαμηλής αξίας των σημείων αυτών καθαυτών.

Τα ήπια νευρολογικά σημεία ομαδοποιούνται συχνά σε κατηγορίες, στα πλαίσια της πλέον πιθανής, υποτιθέμενης, νευροανατομικής τους θέσης. Αν και μεταξύ των ερευνητών οι ομαδοποιήσεις αυτές διαφέρουν, οι πλέον κοινές είναι της απαρτίωσης (ολοκλήρωσης) των αισθητικών λειτουργιών (sensory integration), του κινητικού συντονισμού (motor co-ordination), της διαδοχής των σύνθετων (περίπλοκων) κινήσεων (simplex motor acts sequence) και των πρωτόγονων αντανακλαστικών (primitive reflexes). Ο πίνακας 1 παρέχει περίληψη των συχνότερα εμφανιζόμενων, στις παραπάνω ομάδες, ήπιων νευρολογικών σημείων. Αν και η ασάφεια σχετικά με το διαχωρισμό μεταξύ των σκληρών και μαλακών νευρολογικών σημείων οδήγησε σε διαφοροποιήσεις

Πίνακας 1. Ήπια και σκληρά νευρολογικά σημεία κατά ονομασία και πιθανή νευροανατομική εντόπιση.

<i>Ομάδα σημείων</i>	<i>Πιθανός εντοπισμός</i>	<i>Εξεταζόμενα σημεία</i>
Απαρτίωση αισθητικής λειτουργίας	Βρεγματικός λοβός	<ul style="list-style-type: none"> • Αμφίπλευρη απόσβεση • Οπτικοακουστική ολοκλήρωση • Γραφαισθησία • Στερεοαγνωσία • Σύγχυση δεξιού-αριστερού • Απόσβεση • Τρόμος σκοπού
Κινητικός συντονισμός	Μετωπιαίος λοβός- Παρεγκεφαλίδα	<ul style="list-style-type: none"> • Ισορροπία • Βάδιση • Αναπηδήσεις • Αντίθεση αντίχειρα-δακτύλου • Δυσδιαδοχοκινησία • Δοκιμασία μύτης-δακτύλου • Δοκιμασία γροθιάς-κόψης-παλάμης
Διαδοχή περίπλοκων κινήσεων	Προμετωπιαίος λοβός	<ul style="list-style-type: none"> • Δοκιμασία γροθιάς-δακτυλίου • Δοκιμασία Ozeretski • Δοκιμασία go/no go • Δοκιμασία ρυθμικών χτυπημάτων (ποδιού ή χεριού) • Χτύπημα μεσόφρουου
Πρωτόγονα αντανακλαστικά	Μετωπιαίος λοβός	<ul style="list-style-type: none"> • Χτύπημα σιαγόνας • Παλαμογωνιαίο • Γωνίας κάτω γνάθου • Απομύζησης • Σύλληψης
Σκληρά νευρολογικά σημεία	Κεντρικό νευρικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένων των κρανιακών νεύρων)	<ul style="list-style-type: none"> • Κατοπτρικές κινήσεις • Συγκινησίες • Σύγκλιση • Προσήλωση • Εξωπυραμιδικά σημεία • Πυραμιδικά σημεία • Δυσκινησία

ως προς την κατηγοριοποίησή τους, ως σύνολο, τα ήπια νευρολογικά σημεία βρέθηκε να συσχετίζονται ισχυρότερα με την παρουσία της σχιζοφρένειας σε σχέση με τα σκληρά σημεία.²⁶

Η ανασκόπηση των Heinrichs και Buchanan σχετικά με τις μελέτες που ερευνούσαν τις νευρολογικές ανωμαλίες στη σχιζοφρένεια, έδειξε ότι η πλειονότητα των μαλακών νευρολογικών σημείων αφορούσε στην απαρτίωση των αισθητικών λειτουργιών.²⁴ Το συμπέρασμα αυτό ήταν αποτέλεσμα των υψηλότερων ποσοστών στις μετρήσεις της αμφίπλευρης

απόσβεσης^{27,28} της αγραφαισθησίας^{17,28} της εκπτωτικής οπτικοακουστικής ολοκλήρωσης²⁷ και της στερεοαγνωσίας.¹⁷ Από την άλλη πλευρά, οι δοκιμασίες των πρωτογενών αισθητικών ικανοτήτων των σχιζοφρενικών ασθενών είναι συχνά μη φυσιολογικές, όταν διερευνώνται με μια τυπική νευρολογική εξέταση.²⁵

Στους σχιζοφρενικούς ασθενείς με νευρολογική δυσλειτουργία ανευρίσκεται επίσης συχνά, μεγαλύτερος αριθμός προβλημάτων κατά την εκτίμηση του πεδίου του κινητικού συντονισμού, τα οποία γί-

νονται ορατά στην εξέταση της ισορροπίας και της βάδισης,¹⁷ της αντίθεσης αντίχειρα-δακτύλου,²⁸ του γενικού συντονισμού,²⁷ των αναπηδήσεων²⁸ και του υψηλότερου ποσοστού του τρόμου σκοπού.¹⁵ Επιπρόσθετα, ανωμαλίες στη διαδοχή των σύνθετων κινήσεων (λειτουργιών που για παράδειγμα απαιτούν το υποκείμενο να πραγματοποιήσει επαναλαμβανόμενες εναλλαγές στις θέσεις των χεριών, όπως η δοκιμασία γροθιάς-δακτυλίου, η δοκιμασία κόψης-παλάμης και η δοκιμασία Ozeretski), είναι επίσης συχνά εμφανείς στην κλινική εικόνα της σχιζοφρένειας.²⁹ Ωστόσο, τα εν τω βάθει αντανακλαστικά και η μυϊκή ισχύς, συνήθως δεν επηρεάζονται στους σχιζοφρενικούς ασθενείς.²⁵

Κατηγοριοποίηση των ήπιων νευρολογικών σημείων

Ένα σημαντικό ζήτημα στη διερεύνηση των ήπιων νευρολογικών σημείων στη σχιζοφρένεια είναι η κατηγοριοποίηση των «μαλακών σημείων» και τα εργαλεία τα οποία χρησιμοποιούνται για την εκτίμησή τους. Η ψυχιατρική έρευνα στο πεδίο των ήπιων νευρολογικών σημείων συμπεριέλαβε ομαδοποιήσεις σημείων της κλινικής νευρολογικής εξέτασης (πίνακας 2). Κάποιες συστοιχίες (batteries) έχουν εν μέρει ή εξ ολοκλήρου προέλθει από κλασικά νευρολογικά συγγράμματα,^{30,31} άλλες έχουν επιλεγεί από χρησιμοποιούμενα εργαλεία νευροψυχολογικής αξιολόγησης,^{32,33} ενώ αρκετές κλίμακες αναπτύχθηκαν για τη διερεύνηση παιδιών και βρήκαν εφαρμογή και στην ψυχιατρική ενηλίκων.^{10-12,34}

Έχουν κατασκευαστεί αρκετές κλίμακες αξιολόγησης για τη μέτρηση των ήπιων νευρολογικών σημείων, όπως η Woods Scale,³⁵ η Rossi Scale,³⁶ η Heidelberg Scale,³⁷ η Quantified Neurological Scale,³⁸ η Cambridge Neurological Inventory,³⁹ και η Neurological Evaluation Scale.⁴⁰ Αν και οι κλίμακες αυτές επιζητούν την εκτίμηση της επίπτωσης των ήπιων νευρολογικών σημείων, οι περισσότερες δεν παρέχουν επαρκή αξιοπιστία ως προς την ύπαρξη των κατάλληλων ψυχομετρικών ιδιοτήτων και για τον λόγο αυτόν δεν μπορούν να υποστηρίξουν την αξιολόγηση των ήπιων νευρολογικών σημείων ως δείκτες ενδοφαινοτυπίας ή ευαλωτότητας για τη σχιζοφρένεια.

Οι κλίμακες Neurological Evaluation Scale (NES) και Cambridge Neurological Inventory (CNI) είναι τα δύο

πλέον χρησιμοποιούμενα εργαλεία, με αξιοσημείωτες ψυχομετρικές ιδιότητες και στοιχεία που επικυρώνουν την κλινική τους χρησιμότητα.⁴¹ Η NES, βασισμένη σε μια ανασκόπηση των νευρολογικών σημείων που παρατηρούνται στη σχιζοφρένεια,²⁴ είναι η πλέον διαδεδομένη και εφαρμοσμένη κλίμακα στην ψυχιατρική ενηλίκων.^{40,42,43} Η CNI είναι μια νεότερη κλίμακα και απαρτίζει ένα ετερογενές σύνολο νευρολογικών διαταραχών και συμπεριφορικών παρατηρήσεων, με οδηγίες χορήγησης και δεδομένα για την αξιοπιστία μέρους των σημείων που περιλαμβάνει. Ο πίνακας 3 απαριθμεί τα μελετώμενα σημεία των κλιμάκων NES και CNI, καθώς και τα ισχυρά και αδύνατα σημεία τους στην προσπάθεια μελέτης των μαλακών νευρολογικών σημείων στη σχιζοφρένεια.

Κάποια εργαλεία^{34,38,39} επιπλέον, περιέχουν σημεία διερεύνησης τα οποία συνήθως χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο ύπαρξης νευρολογικών νοσημάτων, τα οποία δεν συναντιούνται τόσο συχνά σε ψυχιατρικούς ασθενείς. Τα πρωτόγονα αντανακλαστικά εξετάζονται συχνά ξεχωριστά.⁴⁴ Η στοιχειώδης αισθητική λειτουργικότητα, η εξωπυραμιδική λειτουργικότητα, οι ανώμαλες ακούσιες κινήσεις και ο βλεφαρισμός, γενικά δεν συμπεριλαμβάνονται στις χρησιμοποιούμενες κλίμακες. Παρόλ' αυτά, οι υπάρχουσες κλίμακες ανιχνεύουν παραπλήσια και ταυτόχρονα επικαλυπτόμενα πεδία της νευρολογικής λειτουργικότητας των ασθενών, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό όταν συγκρίνονται διάφορες μελέτες και ιδιαίτερα όταν τα δεδομένα περιλαμβάνουν μόνο τα συνολικά αθροίσματα των ανιχνευόμενων σημείων.

Η αξιοπιστία των κλιμάκων διερεύνησης, επομένως, υπόκειται σε σημαντικό έλεγχο. Πολλά από τα εξεταζόμενα σημεία, όπως η κινητική υπερδραστηριότητα, απαιτούν υποκειμενικότητα κατά τη βαθμολόγηση, δυσχεραίνοντας την ποσοτικοποίηση όταν δεν χρησιμοποιούνται ειδικά εργαλεία. Η μεταξύ των βαθμολογητών συμφωνία είναι δύσκολο να επιτευχθεί, όταν οι παθολογικές απαντήσεις είναι μία υπερβολική εκδήλωση ενός φυσιολογικού φαινομένου (όπως για παράδειγμα ο τρόμος ή η ταλάντευση θέσης). Η υποκειμενικότητα μπορεί, επίσης, ψευδώς να εντείνει τη συμφωνία μεταξύ των εξεταστών (προερχόμενη από την κοινή εμπειρία)¹³ και να ωθήσει σε παρέκκλιση (εξασθένηση της αξιοπιστίας μεταξύ των ερευνητών, με τον χρόνο).¹⁴ Εξαιτίας των δυσκολιών της άμεσης ποσοτικοποίησης κάποιων εκ των ήπιων νευρολογικών σημείων, οι μελέτες αυτές τείνουν να

Πίνακας 2. Στοιχεία της νευρολογικής εξέτασης ψυχιατρικών ασθενών.

Στοιχείο	NES	PANESS	QNS	CNI
<i>Κίνηση (στάση και βηματισμός)</i>				
Απλός βηματισμός			X	X
Έντονος βηματισμός		X		
Βηματισμός επί ευθείας γραμμής	X	X	X	X
Αναπήδηση		X	X	
Romberg	X		X	X
<i>Σύνθετες κινήσεις</i>				
Γροθιά-δακτύλιος	X		X	
Γροθιά-κόψη-παλάμη	X		X	X
Εναλλαγές γροθιάς-παλάμης	X		X	X
Διαδοχοκινησία	X			X
Αντίθεση αντίχειρα-δακτύλου	X		X	X
Ρυθμικά χτυπήματα	X	X		
Συγχρονισμένα χτυπήματα		X		
Παραγωγή χτυπημάτων	X			
<i>Οφθαλμικές κινήσεις</i>				
Οπτική ανίχνευση		X		X
Σύγκλιση	X			
Προσήλωση	X			X
<i>Άλλες κινήσεις</i>				
Παρέκκλιση				X
Κινητική εμμονή		X		X
Δοκιμασία δείκτη-ρινός	X	X		X
Δοκιμασία πτέρνας-κνήμης		X		
Μυϊκός τόνος			X	
Κατοπτρικές κινήσεις	X		X	X
Συγκινησία κεφαλής	X			X
Τρόμος	X			X
Χοραιοαθετωσικές κινήσεις	X			X
<i>Αισθητικότητα</i>				
Οπτικοακουστική απαρτίωση	X			
Στερεογνωσία	X	X	X	X
Γραφαισθησία	X	X	X	X
Απόσβεση προσώπου-χειρός	X	X	X	X
Δοκιμασία προσώπου-ήχου		X		
Διάκριση 2 σημείων		X		
Διάκριση δεξιού-αριστερού	X		X	X
<i>Πρωτόγονα αντανακλαστικά</i>				
Μεσόφρυο	X			X
Μύτης	X			X
Παλαμογωνιαίο				X
Σύλληψης	X			X
Απομύζησης	X			

NES: Neurological Evaluation Scale

PANESS: Physical and Neurological Examination for Soft Signs

QNS: Quantified Neurological Scale

CNI: Cambridge Neurological Inventory

Πίνακας 3. Ήπια νευρολογικά σημεία των κλιμάκων Neurological Evaluation Scale και Cambridge Neurological Inventory, κατηγοριοποιημένα βάσει της κωδικοποίησής τους και της πιθανής νευροανατομικής τους εντόπισης.

Κλίμακες	Ομάδα σημείων	Επιμέρους σημεία	Πιθανές περιοχές	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Neurological Evaluation Scale	Κινητικός συντονισμός	<ul style="list-style-type: none"> • Τρόμος σκοπού 	Μετωπιαίος λοβός	<ul style="list-style-type: none"> • Πιθανές νευροανατομικές περιοχές για διαφορετικές υποκατηγορίες μαλακών σημείων 	<ul style="list-style-type: none"> • Μη διαθέσιμες πληροφορίες για αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου
		<ul style="list-style-type: none"> • Ισοροπία • Βάδιση • Αναπήδηση • Αντίθεση αντίχειρα-δακτύλου • Δυσδιαδοχοκινήτρια • Δοκιμασία μύτης-δακτύλου 	Παρεγκεφαλίδα	<ul style="list-style-type: none"> • Πλήρεις οδηγίες για την εκπαίδευση των βαθμολογητών • Καλή εγκυρότητα και αξιοπιστία μεταξύ των βαθμολογητών • Εκτεταμένη βάση δεδομένων σχετικά με γνωστικές λειτουργίες των σχιζοφρενών και την πρόγνωση 	<ul style="list-style-type: none"> • Τα δεδομένα περι-ορίζονται κυρίως στη λευκή φυλή (καυκάσια)
		<ul style="list-style-type: none"> • Δοκιμασία γροθιά-κόψη-πυλαίμη • Δοκιμασία γροθιάς-δακτύλου • Δοκιμασία Ozeretsky • Δοκιμασία go/no-go • Ρυθμικά χτυπήματα (πόδι ή χέρι) • Αμφίπλευρη απόσβεση • Οπτικοακουστική ολοκλήρωση • Γραφαισθησία • Στερεογνώσια • Σύγχυση αριστερού-δεξιού • Απόσβεση 	Προμετωπιαίος λοβός		
Cambridge Neurological Inventory	Απαρτίωση αισθητικής λειτουργίας		Βρεγματικός λοβός		
		<ul style="list-style-type: none"> • Ρυθμικά χτυπήματα δακτύλων (αριστ. & δεξιά) • Αντίθεση αντίχειρα-δακτύλου (αριστερά και δεξιά) • Δυσδιαδοχοκινήτρια (αριστερά και δεξιά) • Δοκιμασία γροθιά-κόψη-πυλαίμη (αριστερά και δεξιά) • Δοκιμασία Ozeretsky • Δοκιμασία απόσβεσης • Δακτυλο-αγνώσια (αριστερά και δεξιά) • Στερεογνώσια (αριστερά και δεξιά) • Γραφαισθησία (αριστερά και δεξιά) • Αριστερός-δεξιός προσανατολισμός 	Προμετωπιαίος λοβός	<ul style="list-style-type: none"> • Πιθανές νευροανατομικές περιοχές για διαφορετικές υποκατηγορίες μαλακών σημείων • Πλήρεις οδηγίες για την εκπαίδευση • Καλή κατασκευαστική εγκυρότητα και αξιοπιστία μεταξύ των βαθμολογητών 	<ul style="list-style-type: none"> • Μη διαθέσιμες πληροφορίες για αξιοπιστία ελέγχου-επανελέγχου
		<ul style="list-style-type: none"> • Δοκιμασία απόσβεσης • Δακτυλο-αγνώσια (αριστερά και δεξιά) • Στερεογνώσια (αριστερά και δεξιά) • Γραφαισθησία (αριστερά και δεξιά) • Αριστερός-δεξιός προσανατολισμός 	Βρεγματικός λοβός	<ul style="list-style-type: none"> • Εκτεταμένη βάση δεδομένων σχετικά με γνωστικές λειτουργίες των σχιζοφρενών και την πρόγνωση • Πληροφορίες σχετικά με φαινόμενα εθνικά (ασθενείς κινεζικής και καυκάσιας προέλευσης και υγιείς μάρτυρες) • Τα δεδομένα για το πλήρες φάσμα του χρόνου ζωής είναι διαθέσιμα αλλά περι-ορισμένα 	
Neurological Evaluation Scale	Δυσκολία αναστολής	<ul style="list-style-type: none"> • Σακαδικό βλεφάρισμα • Σακαδικές κινήσεις κεφαλής • Βλεφαρισμός • Κατοπτρικές κινήσεις δοκιμασίας γροθιάς-κόψης-πυλαίμη (αριστερά και δεξιά) • Κατοπτρικές κινήσεις δυσδιαδοχοκινήτριας • Δοκιμασία go/no-go 	Μετωπιαίος λοβός		

συσσωρεύουν όλα τα δεδομένα σε σειριακές ή διχοτομικές τάξεις ώστε να επιτευχθεί ομοιομορφία. Η πρακτική αυτή περιπλέκει τη στατιστική προσέγγιση ως προς μια αξιόπιστη επεξεργασία των επιμέρους νευρολογικών σημείων, μειώνοντας την ισχύ των αποτελεσμάτων.⁴⁵

Τα εμπειρικά δεδομένα παρόλ' αυτά, υποδεικνύουν ότι η μεταξύ των εξεταστών αξιοπιστία παραμένει γενικά αρκετά ικανοποιητική.¹³ Κατά κύριο λόγο επέρχεται ένας ισοσκελισμός μεταξύ των περισσότερο υποκειμενικά αξιολογούμενων ήπιων νευρολογικών σημείων^{10,43} και των σημείων που απαιτούν διάκριση μεταξύ του φυσιολογικού και του ελαφρά μη φυσιολογικού.¹⁰

Μελέτες παραγοντικής ανάλυσης (factor analytic studies) των ήπιων νευρολογικών σημείων υποδεικνύουν ότι τα σημεία αυτά θα μπορούσαν να υποδιαιρεθούν περαιτέρω σε υπο-ομάδες.⁴⁶⁻⁵¹ Για παράδειγμα, οι Schrodter et al³⁷ έδειξαν ότι υπάρχουν τουλάχιστον δύο υπο-ομάδες ήπιων σημείων, αυτές του κινητικού συντονισμού (motor coordination) και των περίπλοκων κινήσεων (complex motor acts). Οι Malla et al αντίστοιχα, βρήκαν ότι ο κινητικός συντονισμός (motor coordination), η αισθητική απαρτίωση (sensory integration), η κινητική ολοκλήρωση (motor integration) και ο σχεδιασμός ακολουθιών (sequencing planning), ήταν ενσωματωμένες στην κλίμακα εκτιμήσεως Neurological Evaluation Scale (NES).⁴⁰ Σε συνέχεια αυτών, οι Krebs et al⁴⁷ καθόρισαν πέντε παράγοντες σχετικά με τα ήπια νευρολογικά σημεία: τον κινητικό συντονισμό (motor coordination), τη λειτουργία της κινητικής απαρτίωσης (motor integration function), τη λειτουργία της αισθητικής απαρτίωσης (sensory integration function), τις ακούσιες κινήσεις ή στάση (involuntary movement or posture) και την ποιότητα της πλαγιώσεως (quality of lateralization). Σε αντίθεση, τα βασιζόμενα σε ομαδοποιήσεις υποκλιμάκων θεωρητικά μοντέλα, προτείνουν την ύπαρξη των υπο-ομάδων του κινητικού συντονισμού (motor coordination), της αισθητικής απαρτίωσης (sensory integration), της διαδοχής των σύνθετων κινήσεων (sequencing of complex motor acts) και της δυσχέρειας αναστολής (disinhibition).^{39,40} Ενώ τα στηριζόμενα σε νευροανατομικές προσεγγίσεις θεωρητικά μοντέλα προτείνουν ομαδοποιήσεις των παρεγκεφαλιδικών (cerebellar), μετωπιαίων (frontal) και βρεγματικών (parietal) υποκλιμάκων.⁵²

Η μέτρια ανταπόκριση των περιγραφόμενων μοντέλων και των δεδομένων της παραγοντικής ανάλυσης μπορεί να οφείλεται σε έναν αριθμό μεθοδολογικών περιορισμών. Σημαντικό ρόλο στο φαινόμενο αυτό δείχνει να έχει η επιλογή από τους ερευνητές διαφορετικών ερευνητικών εργαλείων (κλιμάκων) για τη μέτρηση των μαλακών νευρολογικών σημείων, οδηγώντας έτσι και σε διαφορετικές παραγοντικές αναλύσεις. Επίσης, για τα περισσότερα εκ των μελετώμενων σημείων, ο επιπολασμός των θετικών βαθμολογιών είναι συνήθως σχετικά χαμηλός, με αποτέλεσμα την ασύμμετρη κατανομή των δεδομένων, η οποία είναι λιγότερο κατάλληλη για μια τυπική παραγοντική ανάλυση. Επιπρόσθετα, οι περισσότερες μελέτες παραγοντικής ανάλυσης περιορίστηκαν σε διερευνητική παραγοντική ανάλυση ή ανάλυση σε κύριες συνιστώσες, βασιζόμενες σε ένα μικρό ερευνητικό δείγμα. Οι μέθοδοι αυτές επηρεάζονται από τα αναλυόμενα δεδομένα, με την πιθανότητα να ανευρίσκονται παράγοντες οι οποίοι να είναι ειδικό ως προς το μελετώμενο δείγμα και να μην μπορούν να γενικευθούν, αναγόμενοι σε ένα ευρύτερο πληθυσμιακό δείγμα. Οι παραγοντικές λύσεις για τα μαλακά νευρολογικά σημεία μπορεί, τέλος, να ποικίλουν σημαντικά στον πληθυσμό των σχιζοφρενικών ασθενών, των μη-ψυχωτικών συγγενών τους και των υγιών μαρτύρων.⁵¹ Παρόλ' αυτά, οι Compton et al⁵¹ μελετώντας τα ήπια νευρολογικά σημεία σε διαφορετικά δείγματα ατόμων, κατέληξαν στην ύπαρξη δύο τουλάχιστον σταθερών λανθανουσών μεταβλητών, του κινητικού συντονισμού (motor coordination) και της αισθητικής απαρτίωσης (sensory integration). Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση των Chan & Gottesman⁵³ οι συγγραφείς συμπέραναν ότι τα ήπια νευρολογικά σημεία θα μπορούσαν δοκιμαστικά να κατηγοριοποιηθούν σε σημεία κινητικού συντονισμού (motor coordination), αισθητικής απαρτίωσης (sensory integration), σύνθετων κινήσεων (complex motor acts) και δυσχέρειας αναστολής (disinhibition).

Ήπια νευρολογικά σημεία και κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά

Κατά τη διερεύνηση των ήπιων νευρολογικών σημείων ως μιας φαινοτυπικής έκφρασης της σύνθετης διαταραχής που ονομάζουμε σχιζοφρένεια, η πιθανή σχέση των δημογραφικών μεταβλητών και της συσχέτισής τους με τα μαλακά σημεία, αποτελεί μια

σημαντική παράμετρο της ερευνητικής διαδικασίας. Έτσι, ικανός αριθμός μελετών προσπάθησε να προσδιορίσει πιθανές συσχετίσεις των σημείων αυτών, σε διάφορα στάδια της εξέλιξης της διαταραχής, με τα αποτελέσματα μέχρι στιγμής να μην είναι ενδεικτικά μιας σταθερής συσχέτισης.⁵⁴

Ήπια νευρολογικά σημεία και ηλικία

Αναφορικά με την ηλικία των ασθενών, η πλειονότητα των ερευνών δεν έδειξε συσχέτισή της με τα μαλακά νευρολογικά σημεία,^{30,40,55-62} πλην πέντε μελετών, οι οποίες όμως έτειναν να συμπεριλαμβάνουν στρώματα πληθυσμών μεγάλης ηλικίας.^{36,39,48,63,64} Φαίνεται, επομένως, η ηλικία να μην επηρεάζει τη σοβαρότητα της νευρολογικής δυσλειτουργίας, έως τις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες πληθυσμού, όπου και διακρίνεται να υπάρχει μια σταδιακή αύξηση της συχνότητας εύρεσης αντίστοιχων κλινικών σημείων.⁶⁵ Τα δεδομένα παραμένουν αντιφατικά παρόλα αυτά, διότι πολλές εκ των διενεργηθεισών μελετών είχαν σχεδιασμό εγκάρσιας τομής (cross sectional) και εμφάνιζαν περιορισμούς ως προς την αξιολόγηση παραγόντων που συσχετίζονται και επηρεάζονται από την ηλικιακή ομάδα, όπως για παράδειγμα, το χρονικό παράθυρο της ενεργού νόσου σε σχέση με την ηλικία του ασθενούς. Επίσης συχνά τίθεται και το ερώτημα αναφορικά με τις ανακολουθίες των ερευνητικών προσπαθειών ως προς το ηλικιακό εύρος των ασθενών και των προσεγγίσεων που έχουν χρησιμοποιηθεί, προκειμένου να διευθετηθούν οι πιθανοί παράγοντες σύγχυσης στην ασυμφωνία των ευρημάτων.^{24,66}

Ήπια νευρολογικά σημεία και εθνικότητα

Η συσχέτιση των μαλακών σημείων με το επίπεδο εκπαίδευσης, το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και την εθνικότητα των ασθενών δεν έχει διερευνηθεί το ίδιο ικανοποιητικά. Αναφορικά με την εθνικότητα, οι Buchanan & Heinrichs⁴⁰ βρήκαν μεγαλύτερη νευρολογική έκπτωση, τόσο σε μη πάσχοντες όσο και σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια αφροαμερικανούς ασθενείς, συγκριτικά με άτομα της λευκής φυλής, εύρημα το οποίο επαληθεύτηκε σε άλλες τρεις ερευνητικές εργασίες.^{42,52,67} Σε άλλη μελέτη, οι μη καυκάσιοι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων αφροαμερικανών και ατόμων άλλων φυλών, παρουσίασαν περισσότερες γνωστικές/αντιληπτικές δυσλειτουργίες,⁴⁹ ενώ αντίστοιχα υψηλός επιπολασμός ήπιων νευρολογικών σημείων κατεγράφη και σε πληθυσμό

Νιγηριανών σχιζοφρενών ασθενών.⁶⁸ Αντίθετα, στην έρευνα των Chen και Chan⁶⁶ δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών της ασιατικής και καυκάσιας φυλής. Αξίζει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι οι περιορισμοί στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτών είναι σημαντικοί, μιας και πιθανοί παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την εκδήλωση των νευρολογικών δυσλειτουργιών, όπως η προνοσηρή λειτουργικότητα, το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο των ασθενών και οι περιγεννητικές επιπλοκές, δεν μπορούσαν να ελεγχθούν στις διενεργηθείσες μελέτες.^{40,67}

Ήπια νευρολογικά σημεία και φύλο

Αναφορικά με το φύλο των μελετώμενων πληθυσμών, η πλειονότητα των δεδομένων δεν υποστηρίζει κάποια επίδρασή του στη συχνότητα και σοβαρότητα των ήπιων νευρολογικών σημείων,^{24,30,40,55,57,58,63,64,66,69-72} αν και οι Duggal et al περιέγραψαν μια πιθανή επίδραση μεταβλητών συνδεδεμένων με το φύλο στην απόδοση των ασθενών σε δοκιμασίες κινητικών ακολουθιών (motor sequencing tasks).⁷³ Η έρευνα των Lane et al ανέφερε μια τάση για ασθενείς γυναικείου φύλου και με οικογενειακό ιστορικό σχιζοφρένειας να παρουσιάζουν περισσότερα ήπια νευρολογικά σημεία,⁵⁶ και δύο μελέτες ανέφεραν αυξημένη εμφάνιση ήπιων νευρολογικών σημείων στις γυναίκες, σε σύγκριση με τους άνδρες ασθενείς, στο συνολικό άθροισμα των νευρολογικών σημείων και στις υποκλίμακες της αισθητικής απαρτίωσης και των σύνθετων κινήσεων.^{46,67} Πιθανή συσχέτιση της παρουσίας ήπιων σημείων και του ανδρικού φύλου αντίστοιχα, αναφέρθηκε στη μελέτη των Madsen et al,⁷⁴ όπου οι άνδρες ασθενείς παρουσίαζαν αύξηση στον αριθμό των νευρολογικών δυσλειτουργιών κατά την επανεκτίμησή τους μετά από πέντε έτη, από τους ερευνητές. Στο δείγμα αυτό, οι άνδρες ήταν επίσης περισσότερο πιθανό να είχαν ιστορικό επιπλοκών κατά τη γέννηση, όπως και μια συνεχή πορεία της νόσου, χωρίς υφέσεις. Αντίστοιχη συσχέτιση αναφέρθηκε και από μία δεύτερη μελέτη,⁷⁵ όπου οι περισσότεροι ανθεκτικοί στη θεραπεία ασθενείς ήταν άνδρες με νευρολογική έκπτωση, ενώ στη μελέτη των Rochford et al με δείγμα πασχόντων από σχιζοφρένεια και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, οι άνδρες έτειναν να εμφανίζουν περισσότερα ήπια νευρολογικά σημεία σε σχέση με τις γυναίκες ασθενείς.¹⁷ Φαίνεται επομένως, η αύξηση των νευρολογι-

κών ανωμαλιών σε άνδρες ασθενείς, μαζί με έναν αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακής βλάβης και μιας γενικότερα σοβαρότερης μορφής της ασθένειας,⁷⁶ να αποτελούν πιθανώς ένδειξη μιας μεγαλύτερης ευαλωτότητας του αναπτυσσόμενου ανδρικού εγκεφάλου στην προσβολή του από περιβαλλοντικούς παράγοντες.⁷⁷

Ήπια νευρολογικά σημεία και εκπαιδευτικό επίπεδο

Όσον αφορά στο εκπαιδευτικό επίπεδο εμφανίζονται επίσης αντικρουόμενα δεδομένα ως προς τη συσχέτισή του με τον παρατηρούμενο βαθμό νευρολογικών ευρημάτων στους σχιζοφρενείς ασθενείς. Έτσι, κάποιες μελέτες αναφέρουν μια αντίστροφη συσχέτιση ως προς τον βαθμό νευρολογικής έκπτωσης και την εκπαίδευση των ασθενών,^{36,57,60,64,69,72} μια μελέτη αναφέρει αντίστροφη συσχέτιση για μόνο μία υποκλίμακα εκ των τριών της NES,⁴⁸ ενώ πέντε μελέτες αντίθετα, δεν έδειξαν κάποια σχέση μεταξύ του εκπαιδευτικού επιπέδου και της νευρολογικής σημειολογίας των ασθενών.^{30,58,59,61,62} Τα στοιχεία των ερευνών πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή, μιας και είναι πιθανό οι ασθενείς με περισσότερο σοβαρές μορφές της διαταραχής και με υψηλότερα ποσοστά νευρολογικών ανωμαλιών, να συναντούν και περισσότερες δυσκολίες στο να συνεχίσουν την εκπαίδευσή τους. Ωστόσο, τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη συσχέτιση του εκπαιδευτικού επιπέδου με την παρουσία ήπιων νευρολογικών σημείων, δείχνουν σύμφωνο με τα αντίστοιχα στοιχεία συσχέτισης μεταξύ του νοητικού πηλίκου και των νευρολογικών ελλειμμάτων, ειδικότερα δε, μεταξύ του νοητικού πηλίκου και της υποκλίμακας της αισθητικής απαρτίωσης.^{15,18} Έχει προταθεί ότι η ταυτόχρονη παρουσία των ήπιων νευρολογικών σημείων και των γνωστικών ελλειμμάτων στη σχιζοφρένεια μπορεί να αντικατοπτρίζει μία διάχυτη, γενικευμένη, εγκεφαλική διαταραχή.^{58,71,78}

Ήπια νευρολογικά σημεία και κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο

Τέλος, αναφορικά με το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, οι Griffiths et al περιέγραψαν μία αυξημένη συσχέτιση μεταξύ της κοινωνικής τάξης και των ήπιων και σκληρών νευρολογικών σημείων,⁶³ ενώ οι Johnstone et al ανέφεραν αντίστοιχα μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης ήπιων νευρολογικών σημείων και της χαμηλότερης κοινωνικο-οικονομικής εξέλιξης των ασθενών.⁷⁹ Αντίθετα, σε τέσσερεις

μελέτες, ο βαθμός νευρολογικής δυσλειτουργίας δεν φάνηκε να συσχετίζεται με το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο των ασθενών^{30,58,72} ή των γονέων.^{42,58}

Ήπια νευρολογικά σημεία και ψυχοπαθολογία

Αν υποθέσουμε ότι κάποια μορφή βλάβης ή βλαβών είναι υπεύθυνη για τις κλινικές και λειτουργικές εκδηλώσεις της σχιζοφρένειας, όπως και κατά συνέπεια για τα νευρολογικά της ευρήματα, θα ήταν δόκιμο να αναμένουμε συσχετίσεις μεταξύ της ψυχοπαθολογίας και της νευρολογικής λειτουργικότητας. Η ταυτοποίηση του κατά πόσο τα ήπια νευρολογικά σημεία, γενικά ή και σε επιμέρους νευρολογικά πεδία, συνδέονται με κάποιο ειδικό προφίλ σχιζοφρενικών συμπτωμάτων, θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα διαφωτιστική για το νευροβιολογικό υπόστρωμα της πάθησης.⁸⁰ Οι πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των ήπιων νευρολογικών σημείων και της ψυχοπαθολογίας θα μπορούσαν να συμβάλλουν προκειμένου τα ήπια νευρολογικά σημεία να αποτελέσουν ένα βασικό χαρακτηριστικό της σχιζοφρένειας και έναν πιθανό δείκτη ευαλωτότητας. Λαμβάνοντας υπόψη την πρώιμη εμφάνιση των ήπιων νευρολογικών σημείων, εάν αυτές οι συσχετίσεις επιβεβαιωθούν θα μπορούσαν, όχι μόνο να χρησιμοποιηθούν ως ένας προγνωστικός δείκτης, αλλά και ως μια πολύτιμη μεταβλητή στα προγράμματα πρώιμης ανίχνευσης της πάθησης.

Αρκετοί ερευνητές προσπάθησαν, με τη χρήση κλιμάκων αξιολόγησης της ψυχοπαθολογίας, να ερευνήσουν τη σχέση μεταξύ της παρουσίας των ήπιων νευρολογικών σημείων και συγκεκριμένων ψυχοπαθολογικών χαρακτηριστικών, αλλά τα αποτελέσματα ήταν συχνά αλληλοσυγκρουόμενα. Κάποιες μελέτες ανέφεραν μια σχέση μεταξύ των ήπιων σημείων και διαφορετικών υποτύπων της σχιζοφρένειας, όπως για παράδειγμα μεγαλύτερος αριθμός νευρολογικών σημείων στη χρόνια έναντι της οξείας μορφής σχιζοφρένειας,⁸¹ ή περισσότερα σημεία στην αποδιοργανωμένη έναντι της μη αποδιοργανωμένης μορφής σχιζοφρένειας.⁸² Περισσότερες νευρολογικές ανωμαλίες έχουν αναφερθεί επίσης σε συνδυασμό με μεγαλύτερο συνολικό αριθμό ψυχιατρικών συμπτωμάτων⁸³ και με την παρουσία σκεπτικής διαταραχής,⁸⁴ αρνητικών συμπτωμάτων^{85,86} και συναισθηματικής σταθερότητας.²⁸ Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν έχουν επαληθεύσει κάποια σχέση μεταξύ των ήπιων νευρολογικών σημείων και των θετικών συμπτωμάτων⁷¹

ή διαφορές μεταξύ παρανοειδούς και μη παρανοειδούς σχιζοφρένειας.⁸⁷ Μέρος της ασυμφωνίας των προαναφερθέντων μελετών μπορεί να σχετίζεται με την εκτίμηση των ασθενών σε διαφορετικές φάσεις της νόσου, καθώς και στην αντιψυχωτική αγωγή για πληθώρα διαφορετικών χρονικών περιόδων. Εκτός από λίγες μελέτες οι οποίες χρησιμοποιούν κλίμακες σφαιρικής εκτίμησης της ψυχοπαθολογίας, όπως η Clinical Global Impression Scale και το συνολικό άθροισμα της Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), όπου οι αρνητικές⁴² και θετικές συσχετίσεις αναφέρονται,^{48,88} η πλειοψηφία των μελετών ερευνά ξεχωριστά τα θετικά και αρνητικά συμπτώματα. Σε κάποιες από αυτές τις μελέτες, η θετική συμπτωματολογία υποδιαιρέθηκε σε υπο-τομείς, όπως ψευδαισθήσεις/παραληρήματα και αποδιοργανωμένη συμπεριφορά.

Θετική διάσταση της ψυχοπαθολογίας

Στην έρευνα αναφορικά με τη σχέση μεταξύ των θετικών σχιζοφρενικών συμπτωμάτων και των ήπιων νευρολογικών σημείων, τα αποτελέσματα παραμένουν αντικρουόμενα. Έτσι για παράδειγμα, ενώ οι Browne et al⁶⁹ περιγράφουν μια συσχέτιση μεταξύ των ήπιων σημείων και της συνολικής και θετικής ψυχοπαθολογίας, άλλοι ερευνητές δεν καταγράφουν αντίστοιχα ευρήματα.^{71, 89} Σε δύο νεότερες έρευνες, που αφορούσαν σε χρόνιους σχιζοφρενείς ασθενείς, δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ του συνολικού αθροίσματος των ήπιων σημείων και της θετικής συμπτωματολογίας.^{90,91} Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν και σε δείγμα ατόμων με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, αν και οι ασθενείς του δείγματος αυτού παρουσίαζαν σχετικά μικρό αριθμό ψυχοπαθολογικών συμπτωμάτων.⁶¹ Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε επίσης σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει αγωγή με αντιψυχωτικά φάρμακα, είτε βρίσκονταν σε πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο,⁹² είτε σε μια χρόνια φάση της νόσου.^{72,93} Συγκεκριμένα, οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν κάποια σχέση μεταξύ των θετικών συμπτωμάτων και των παρεγκεφαλιδικών ήπιων σημείων,⁹² του συνόλου των ήπιων νευρολογικών σημείων,^{72,93} ή οποιασδήποτε εκ των υποκλιμάκων των ήπιων σημείων.⁹³ Αντίθετα άλλες μελέτες επί ασθενών με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο κατέδειξαν την ύπαρξη μιας σχέσης μεταξύ της θετικής συμπτωματολογίας και του συνόλου των ήπιων σημείων,⁹⁴ καθώς και μεταξύ

της θετικής συμπτωματολογίας και των σημείων του κινητικού συντονισμού.⁸⁸

Η αντίθεση μεταξύ των ευρημάτων μπορεί εν μέρει να εξηγείται από το γεγονός ότι οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στις διάφορες μελέτες βρίσκονταν και σε διαφορετικά στάδια της νόσου, κάποιες φορές πριν από την έναρξη οιασδήποτε αγωγής, άλλες φορές σε μία οξεία κατάσταση και κάποιες φορές σε μία φάση αποδρομής. Επίσης, η συσχέτιση μεταξύ των ήπιων σημείων και της θετικής συμπτωματολογίας μπορεί να αντικατοπτρίζει ελλείμματα της προσοχής δευτερογενή στην ύπαρξη μιας ενεργού συμπτωματολογίας.⁶⁹ Έτσι, μελέτες οι οποίες δεν διερευνούν σημεία τα οποία αφορούν στην προσοχή και στην πρωτοβουλία, μπορεί να μην εντοπίσουν την υπάρχουσα συσχέτιση. Επιπρόσθετα, ένας μείζων μεθοδολογικός περιορισμός αυτών των ερευνών είναι η αδυναμία τους να λάβουν υπόψη το γεγονός ότι τα θετικά συμπτώματα κυμαίνονται ανάλογα με τη φάση της νόσου, ενώ τα ήπια νευρολογικά σημεία εννοιολογικά προσεγγίζονται ως πιθανοί δομικοί δείκτες (trait markers). Μιας και όλοι οι ασθενείς με διάγνωση σχιζοφρένειας είχαν κάποια στιγμή παρουσιάσει θετικού τύπου συμπτωματολογία στην πορεία της πάθησής τους, η εκτίμησή τους σε μελέτες εγκάρσιας τομής ίσως να μην είναι ο καλύτερος τρόπος διερεύνησης.

Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται και από τα συμπεράσματα κάποιων εργασιών με άτομα ευρισκόμενα σε πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, οι οποίες διερεύνησαν τη σταθερότητα των μαλακών σημείων σε σχέση με τη βελτίωση της ψυχοπαθολογίας. Ο Scheffer αναφέρει ότι η βελτίωση της θετικής συμπτωματολογίας έξι εβδομάδες μετά την έναρξη αντιψυχωτικής αγωγής, συσχετίστηκε θετικά με τη βελτίωση των ήπιων νευρολογικών σημείων.⁸⁸ Παρόμοια ευρήματα αναφέρονται και από τους Whitty et al,⁹⁵ όπου η βελτίωση στα συνολικά νευρολογικά σημεία (και ειδικότερα στα φλοιϊκά σημεία και στα σημεία του κινητικού συντονισμού) έξι μήνες μετά το πρώτο επεισόδιο, συσχετίστηκε ιδιαίτερα με τη βελτίωση της θετικής συμπτωματολογίας, ενώ οι Emsley et al⁵⁰ παρατήρησαν ότι το πεδίο της κινητικής διαδοχής βελτιώθηκε, με τη βελτίωση της ψυχοπαθολογίας δώδεκα μήνες μετά την έναρξή της. Επιπρόσθετα, μια έντονα οξεία κατάσταση με προεξάρχοντα θετικά συμπτώματα μπορεί να παρεμβάλλεται στην α-

ξιολόγηση των ήπιων νευρολογικών σημείων και να παράγει υψηλότερη βαθμολογία, όπως προτάθηκε από μελέτες των Schroder et al⁸² και Whitty et al⁹⁵ όπου σημαντική μείωση στη νευρολογική δυσλειτουργία ακολουθούσε την ύφεση της ψυχοπαθολογίας. Φαίνεται επομένως τα ήπια νευρολογικά σημεία να είναι παρόντα κατά την έναρξη της διαταραχής, με κάποια «ηπιότερα» σημεία να συσχετίζονται με τη θετική συμπτωματολογία, αντικατοπτρίζοντας ένα καταστασιακό χαρακτηριστικό (state-like), ενώ μπορεί να υφίστανται και κάποια «σκληρότερα» σημεία που δεν υφίστανται με τη βελτίωση της ψυχοπαθολογίας, αντικατοπτρίζοντας ένα περισσότερο δομικό (trait-like) χαρακτηριστικό της διαταραχής.⁹⁶

Αρνητική διάσταση της ψυχοπαθολογίας

Τα συμπτώματα του αρνητικού φάσματος ή ελλειμματικά συμπτώματα⁹⁷ μοιάζει να έχουν μια περισσότερο «οργανική» φύση, μοιραζόμενα κλινικές εκδηλώσεις όπως η απάθεια, η αβουλία, η κοινωνική απόσυρση ή η ρηχότητα του συναισθήματος, με άλλες παθήσεις, όπου το οργανικό υπόστρωμα και οι εγκεφαλικές βλάβες είναι σαφώς προσδιορισμένες. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε τους ερευνητές σε μια συστηματική διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των μαλακών νευρολογικών σημείων και της ψυχοπαθολογίας του αρνητικού φάσματος της σχιζοφρένειας. Οι Buchanan et al βρήκαν ότι οι εκπρωτικοί (ελλειμματικοί) ασθενείς (deficit patients) εμφάνιζαν σημαντική διαταραχή στην υποκλίμακα της αισθητικής απαρτίωσης (sensory integration subscale) της NES.⁹⁸ Οι Tiryaki et al ανέφεραν αντίστοιχα ευρήματα σε όλες τις υποκλίμακες της NES, διαπιστώνοντας ότι η υποκλίμακα της διαδοχής των περίπλοκων κινήσεων (sequencing of complex motor acts subscale) αποτελούσε έναν σημαντικό προγνωστικό δείκτη του εκπρωτικού σταδίου της σχιζοφρένειας.⁹⁹ Άλλοι ερευνητές, αναφέρουν επίσης συσχετίσεις μεταξύ των αρνητικών συμπτωμάτων και των μετωπιαίων^{35,64,86,88} και/ή προμετωπιαίων σημείων.^{35,62,88} Η σχέση μεταξύ του εκπρωτικού συνδρόμου (deficit syndrome) και της αισθητικής απαρτίωσης επιβεβαιώθηκε και σε άλλη μελέτη,⁶⁷ συμφωνώντας με αντίστοιχες έρευνες που καταδεικνύουν την ύπαρξη βρεγματικών δυσλειτουργιών σε ελλειμματικούς ασθενείς.¹⁰⁰ Επιπρόσθετα, τόσο τα αισθητικά (sensory) όσο και τα μετωπιαία (σύνθετων κινήσεων – complex motor tasks) σημεία έχουν συσχετισθεί με

τα αρνητικά συμπτώματα της κλίμακας BPRS⁸⁸ ή τον παράγοντα «ανενέργια» της BPRS,⁸² ο οποίος αποτελεί ένα σύνθετο σύμπτωμα που προσδιορίζει τη συνολική νευρολογική έκπτωση του ασθενούς.¹⁰¹

Η σχέση μεταξύ της αυξημένης εμφάνισης ήπιων νευρολογικών σημείων και της αρνητικής διάστασης της σχιζοφρένειας έχει καταδειχθεί σε μεγάλο αριθμό ερευνών.^{58,67,70,78,85,86,92} Μελέτες οι οποίες χρησιμοποίησαν κλίμακες με συνεχείς τιμές, αναφορικά με τη βαρύτητα της νευρολογικής έκπτωσης, κατέδειξαν σημαντικές θετικές συσχετίσεις μεταξύ της συνολικής νευρολογικής διαταραχής και της σοβαρότητας της αρνητικής συμπτωματολογίας, όπως αυτή μετρήθηκε με τη χρήση των κλιμάκων PANSS,^{70,102} SANS^{35,90} και BPRS.^{82,88}

Ωστόσο, η συσχέτιση των ήπιων νευρολογικών σημείων και των αρνητικών συμπτωμάτων δεν επιβεβαιώνεται σε όλες τις μελέτες. Οι Shibre et al, σε μία μεγάλη μελέτη ασθενών χωρίς φαρμακευτική αγωγή, δεν μπόρεσαν να βρουν κάποια συσχέτιση μεταξύ της αρνητικής ψυχοπαθολογίας και των ήπιων σημείων.⁷² Αντίστοιχα ευρήματα αναφέρονται και σε μελέτες ασθενών με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο⁶¹ ή με χρόνιους ασθενείς.⁹¹ Οι Browne et al βρήκαν ότι η υψηλή βαθμολογία στην αρνητική υποκλίμακα της PANSS δεν αντιστοιχεί και σε ανάλογη νευρολογική διαταραχή, όπως αυτή μετράται με τις κλίμακες NES ή CNE,⁶⁹ ενώ αντίστοιχη έλλειψη σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ της αρνητικής συμπτωματολογίας και της νευρολογικής δυσλειτουργίας αναφέρεται και σε άλλες μελέτες.^{55,59,60,68,74,89,93,103}

Υπάρχουν ωστόσο ορισμένα μεθοδολογικά θέματα τα οποία χρειάζεται να ληφθούν υπόψη για την ερμηνεία των συμπερασμάτων των μελετών αυτών. Όπως έχει αποδειχθεί, τα αρνητικά συμπτώματα συσχετίζονται συχνότερα με μετωπιαία (διαδοχή σύνθετων κινήσεων) ή βρεγματικά (αισθητική απαρτίωση) σημεία. Οι περισσότερες μελέτες που δεν κατέδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ των αρνητικών συμπτωμάτων και των μαλακών σημείων είτε περιελάμβαναν λίγα^{60,103} ή και κανένα από αυτά,^{55,68} είτε αφορούσαν μόνο στα σκληρά νευρολογικά σημεία.⁸⁹ Η παρακολούθηση επίσης της νευρολογικής απόδοσης σε βάθος χρόνου δείχνει ότι η αυξημένη παρουσία ήπιων νευρολογικών σημείων συσχετίζεται με την ανθεκτικότητα στην εμφάνιση αρνητικών συμπτωμάτων, μετά την έναρξη θεραπευτικής αγωγής⁸⁸ ή μετά την

αλλαγή της από ένα τυπικό σε ένα άτυπο αντιψυχωτικό.⁹⁴ Μείωση αντίθετα του αριθμού των ήπιων νευρολογικών σημείων συσχετίζεται περισσότερο με τη βελτίωση των θετικών παρά των αρνητικών συμπτωμάτων,⁹⁵ υποδηλώνοντας έτσι σύνδεση μεταξύ της παρουσίας των ήπιων σημείων και μιας περισσότερο σοβαρής ή χρόνιας εκπτώτικης εξέλιξης της νόσου.

Αποδιοργανωμένη συμπεριφορά ως ψυχοπαθολογία

Αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να διερευνήσουν την πιθανή σχέση μεταξύ των ήπιων νευρολογικών σημείων και των συμπτωμάτων μιας αποδιοργανωμένης συμπεριφοράς, όπως το απρόσφορο συναίσθημα ή η παράδοση και αλλόκοτη συμπεριφορά, αναφέροντας την ύπαρξη αυξημένου αριθμού σημείων στις υποκλίμακες της αισθητικής απαρτίωσης και της διαδοχής περίπλοκων κινήσεων.^{57,67,70,82} Αντίθετα, άλλες ερευνητικές προσπάθειες απέτυχαν να αποδείξουν την ύπαρξη μιας αντίστοιχης σύνδεσης μεταξύ της νευρολογικής έκπτωσης και του αποδιοργανωμένου κλινικού υποτύπου της σχιζοφρένειας,^{58,60,72, 91,92} αναδεικνύοντας την ανάγκη για έρευνα ως προς το ειδικό αυτό πεδίο της ψυχοπαθολογίας.

Συμπεράσματα

Η μελέτη των ήπιων νευρολογικών σημείων και τον συσχετισμό τους με άλλες κλινικές εκδηλώσεις της σχιζοφρένειας, αποτελεί έναν τρόπο διερεύνησης της σημασίας ή σπουδαιότητάς τους. Οι ερευνητικές προσπάθειες διαφέρουν σημαντικά στις χρησιμοποιούμενες ερευνητικές μεθόδους και δοκιμασίες καθώς και στα υπό μελέτη δείγματα ασθενών, ενώ τα νευρολογικά σημεία αποτελούν μια ετερογενή ομάδα φαινομένων που μπορούν να οριστούν και να προσεγγιστούν με διαφορετικούς τρόπους. Οι συσχετίσεις μεταξύ των ήπιων νευρολογικών σημείων, των συμπτωμάτων και των κοινωνικών και δημογραφικών μεταβλητών, παραμένουν ασαφείς. Η προσπάθεια ένταξης των νευροβιολογικών εξελίξεων στην κλινική ψυχιατρική πρακτική είναι ένας στόχος που μπορεί να διαφέρει εννοιολογικά και μεθοδολογικά από την ολοένα και επιταχυνόμενη προσπάθεια της αποκάλυψης της νευροβιολογικής βάσης των ψυχικών διαταραχών. Ενδεχομένως θα μπορέσει να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην καθημερινή πράξη της Ψυχιατρικής, όπου η νευρολογική παρά την κλινική εξέταση του ασθενούς θα μπορέσει να προσφέρει σημαντική ώθηση για την επανένταξη της νευροβιολογίας στην ψυχιατρική αξιολόγηση.

Neurological soft signs in schizophrenia: Correlations with age, sex, educational status and psychopathology

P. Panagiotidis,¹ G. Kaprinis,² A. Iacovides,³ K. Fountoulakis³

¹*Psychiatric clinic, 424 General Military Hospital of Thessaloniki,*

²*Medical School, Aristotle University of Thessaloniki,*

³*3rd Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece*

Psychiatriki 2013, 24:272–287

Though the pathobiology of schizophrenia can be examined in multiple levels, the organic notion of brain disease suggests that neurological features will be present. One straightforward, inexpensive method of investigating brain dysfunction in schizophrenia is thought the bedside assessment of neurological abnormalities with a standard neurological examination. Neurological abnormalities are traditionally classified as “hard signs” (impairments in basic motor, sensory, and reflex behaviors, which do not appear to be affected in schizophrenia) and “soft signs”, which refer to more complex phenomena such as abnormalities in motor control, integrative sensory function, sensorimotor integration, and cerebral laterality. Additionally, neurological soft signs (NSS) are minor motor and sensory abnormali-

ties that are considered to be normal in the course of early development but abnormal when elicited in later life or persist beyond childhood. Soft signs also, have no definitive localizing significance but are indicative of subtle brain dysfunction. Most authors believe that they are a reflection not only of deficient integration between the sensory and motor systems, but also of dysfunctional neuronal circuits linking subcortical brain structures such as the basal ganglia, the brain stem, and the limbic system. Throughout the last four decades, studies have consistently shown that NSS are more frequently present in patients with schizophrenia than in normal subjects and non-psychotic psychiatric patients. However, the functional relevance of NSS remains unclear and their specificity has often been challenged, even though there is indication for a relative specificity with regard to diagnosis, or symptomatology. Many studies have considered soft signs as categorical variables thus hampering the evaluation of fluctuation with symptomatology and/or treatment, whereas other studies included insufficient number of assessed signs, or lacked a comprehensive assessment of extrapyramidal symptomatology. Factors such as sex, age or family history of schizophrenia, are said to influence the performance of neurological examination, whereas relative few studies have provided longitudinal follow-up data on neurological soft signs in a sufficient number of patients, in order to address a possible deterioration of neurological functions. Finally, one additional difficulty when analyzing the NSS literature lies in the diversity of symptoms that are evaluated in the studies and/or non-standardized procedures or scoring. We will review some basic issues concerning recurrent difficulties in the measurement and definition of soft signs, as well as controversies on the significance of these signs with respect to clinical subtyping of schizophrenia, and social and demographic variables.

Key words: Neurological soft signs, schizophrenia, psychopathology, sociodemographic variables

Βιβλιογραφία

- Kraepelin E. *Ein lehrbuch für studierende und ärzte*. Leipzig, 1899
- Maudsley H. *Body and Mind: An inquiry into their connection and mutual influence. Especially in reference to mental disorders*. Appleton, New York, 1874
- Charcot JM. *Clinical Lectures on Certain Diseases of the Nervous System*. MI, GS Davis, Detroit, 1888
- Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Krieger, NY, 1919
- Stoddart WHB. *Mind and its Disorders: A textbook for students and practitioners of medicine*. Lewis and Co, London, 1926
- Schilder P. The organic background of obsessions and compulsions. *Am J Psychiatry* 1938, 94:1397-1416
- Fish B. Neurobiologic antecedents of schizophrenia in children. Evidence for an inherited, congenital neuro-integrative defect. *Arch Gen Psychiatry* 1977, 34:1297-1313
- Bender L. Childhood schizophrenia. *Psychiatr Q* 1953, 27:663-681
- Clements SD, Peters JE. Minimal brain dysfunctions in the school-age child. Diagnosis and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1962, 6:185-197
- Rutter M, Graham P, Yule W. A neuropsychiatric study in childhood (monograph). *Clin Dev Med* 1970, 35-36:1-272
- Nichols PL, Chen TC. Minimal brain dysfunction: In: Erlbaum NJ (ed) *A Prospective Study*. Hillsdale, 1981
- Tupper D. *Soft Neurological Signs*. Edited by New York, Grune and Stratton, 1987
- Shafer SQ, Shafer D, O'Connor P, Stokman CJ. *Hard Thoughts on neurological "Soft Signs"*. Guilford, New York, 1983
- Neeper R, Greenwood R. *On the Psychiatric Importance of Neurological Soft Signs*. Plenum, New York, 1987
- Kennard MA. Value of equivocal signs in neurologic diagnosis. *Neurology* 1960, 10:753-764
- Hertzog ME, Birch HG. Neurologic organization in psychiatrically disturbed adolescent girls. *Arch Gen Psychiatry* 1966, 15: 590-598
- Rochford JM, Detre T, Tucker GJ, Harrow M. Neuropsychological impairments in functional psychiatric diseases. *Arch Gen Psychiatry* 1970, 22:114-119
- Mosher LR, Pollin W, Stabenau JR. Identical twins discordant for schizophrenia. Neurologic findings. *Arch Gen Psychiatry* 1971, 24:422-430
- Bender L. Childhood schizophrenia; clinical study on one hundred schizophrenic children. *Am J Orthopsychiatry* 1947, 17:40-56
- Taylor HG. The meaning and value of soft signs in the behavioral sciences. In: Tupper D (ed) *Soft Neurological Signs*. Grune and Stratton, New York, 1987:297-335
- Ingram TT. Soft signs. *Dev Med Child Neurol* 1973, 15:527-530
- Sanders RD, Keshavan MS. The neurologic examination in adult psychiatry: from soft signs to hard science. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998, 10:395-404
- King HE. *Psychomotor Aspects of Mental Disease*. Harvard University Press, Cambridge, 1954
- Heinrichs DW, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988, 145:11-18
- Seidman L, Cassens G, Kremen W, Pepple J. Neuropsychology of schizophrenia. In: White RF (ed) *Clinical Syndromes in Adult Neuropsychology: The Practitioner's Handbook*. Elsevier, New York, 1992
- Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 2005, 31:962-977
- Hertzog ME, Birch HG. Neurologic organization in psychiatrically disturbed adolescents. A comparative consideration of sex differences. *Arch Gen Psychiatry* 1968, 19:528-537
- Quitkin F, Rifkin A, Klein DF. Neurologic soft signs in schizophrenia and character disorders. Organicity in schizophrenia with premorbid asociality and emotionally unstable character disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1976, 33:845-853

29. Manschreck T. Motor abnormalities in schizophrenia. In: Nasrallah HA, Weinberger DR (eds) *Handbook of Schizophrenia: The Neurology of Schizophrenia*. Elsevier, New York 1986, 1:65–96
30. Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, Flaum M, Schultz SK, Hubbard WC et al. Neurological soft signs in neuroleptic-naive and neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1995, 152:191–196
31. Schultz SK, Miller DD, Arndt S, Ziebell S, Gupta S, Andreasen NC. Withdrawal-emergent dyskinesia in patients with schizophrenia during antipsychotic discontinuation. *Biol Psychiatry* 1995, 38:713–719
32. Gunther W, Gunther R, Streck P, Romig H, Rodel A. Psychomotor disturbances in psychiatric patients as a possible basis for new attempts at differential diagnosis and therapy. III. Cross validation study on depressed patients: the psychotic motor syndrome as a possible state marker for endogenous depression. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988, 237:65–73
33. Gunther W, Gunther R, Eich FX, Eben E. Psychomotor disturbances in psychiatric patients as a possible basis for new attempts at differential diagnosis and therapy. II. Cross validation study on schizophrenic patients: persistence of a “psychotic motor syndrome” as possible evidence of an independent biological marker syndrome for schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1986, 235:301–308
34. Hertzog M. Neurologic Evaluation Schedule. In: Tupper D (ed) *Soft Neurological Signs*. Grune and Stratton, New York, 1987:355–368
35. Smith RC, Hussain MI, Chowdhury SA, Stearns A. Stability of neurological soft signs in chronically hospitalized schizophrenic patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999, 11:91–96
36. Rossi A, De Cataldo S, Di Michele V, Manna V, Ceccoli S, Stratta P et al. Neurological soft signs in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990, 157:735–739
37. Schroder J, Niethammer R, Geider FJ, Reitz C, Binkert M et al. Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res* 1992, 6:25–30
38. Convit A, Volavka J, Czobor P, de Asis J, Evangelista C. Effect of subtle neurological dysfunction on response to haloperidol treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994, 151:49–56
39. Chen EY, Shapleske J, Luque R, McKenna PJ, Hodges JR, Calloway SP et al. The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Res* 1995, 56:183–204
40. Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989, 27:335–350
41. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Assessment tools for soft signs. *Psychiatr Ann* 2003, 33:170–176
42. Sanders RD, Keshavan MS, Schooler NR. Neurological examination abnormalities in neuroleptic-naive patients with first-break schizophrenia: preliminary results. *Am J Psychiatry* 1994, 151:1231–1233
43. Sanders RD, Forman SD, Pierri JN, Baker RW, Kelley ME, Van Kammen DP et al. Inter-rater reliability of the neurological examination in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998, 29:287–292
44. Vreeling FW, Jolles J, Verhey FR, Houx PJ. Primitive reflexes in healthy, adult volunteers and neurological patients: methodological issues. *J Neurol* 1993, 240:495–504
45. Streiner DL. Learning how to differ: agreement and reliability statistics in psychiatry. *Can J Psychiatry* 1995, 40:60–66
46. Malla AK, Norman RM, Aguilar O, Cortese L. Relationship between neurological “soft signs” and syndromes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1997, 96:274–280
47. Krebs MO, Gut-Fayand A, Bourdel M, Dischamps J, Olie J. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000, 45:245–260
48. Sanders RD, Keshavan MS, Forman SD, Pierri JN, McLaughlin N, Allen DN et al. Factor structure of neurologic examination abnormalities in unmedicated schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000, 95:237–243
49. Keshavan MS, Sanders RD, Sweeney JA, Diwadkar VA, Goldstein G, Pettegrew JW et al. Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2003, 160:1298–1304
50. Emsley R, Turner HJ, Oosthuizen PP, Carr J. Neurological abnormalities in first-episode schizophrenia: temporal stability and clinical and outcome correlates. *Schizophr Res* 2005, 75:35–44
51. Compton MT, Bercu Z, Bollini A, Walker EF. Factor structure of the Neurological Evaluation Scale in a predominantly African American sample of patients with schizophrenia, unaffected relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res* 2006, 84:365–377
52. Egan MF, Hyde TM, Bonomo JB, Mattay VS, Bigelow LB, Goldberg TE et al. Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001, 158:1827–1834
53. Chan RC, Gottesman II. Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neurosci Biobehav Rev* 2008, 32:957–971
54. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry* 1998, 155:84–89
55. Bartko G, Zador G, Horvath S, Herczeg I. Neurological soft signs in chronic schizophrenic patients: clinical correlates. *Biol Psychiatry* 1988, 24:458–460
56. Lane A, Colgan K, Moynihan F, Burke T, Waddington JL, Larkin C et al. Schizophrenia and neurological soft signs: gender differences in clinical correlates and antecedent factors. *Psychiatry Res* 1996, 64:105–114
57. Mohr F, Hubmann W, Cohen R, Bender W, Haslacher C, Honicke S et al. Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996, 246:240–248
58. Flashman LA, Flaum M, Gupta S, Andreasen NC. Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996, 153:526–532
59. Braun CM, Lapierre D, Hodgins S, Toupin J, Leveille S, Constantineau C. Neurological soft signs in schizophrenia: are they related to negative or positive symptoms, neuropsychological performance, and violence? *Arch Clin Neuropsychol* 1995, 10:489–509
60. Rubin P, Vorstrup S, Hemmingsen R, Andersen HS, Bendtsen BB, Stromso N et al. Neurological abnormalities in patients with schizophrenia or schizophreniform disorder at first admission to hospital: correlations with computerized tomography and regional cerebral blood flow findings. *Acta Psychiatr Scand* 1994, 90:385–390
61. Mohr F, Hubmann W, Albus M, Franz U, Hecht S, Scherer J et al. Neurological soft signs and neuropsychological performance in patients with first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003, 121:21–30
62. Merriam AE, Kay SR, Opler LA, Kushner SF, van Praag HM. Neurological signs and the positive-negative dimension in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1990, 28:181–192
63. Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, Rowe D, Murray RM. Neurological abnormalities in familial and sporadic schizophrenia. *Brain* 1998, 121:191–203
64. Cuesta MJ, Peralta V, de Leon J. Neurological frontal signs and neuropsychological deficits in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1996, 20:15–20
65. Chen EY, Kwok CL, Au JW, Chen RY, Lau BS. Progressive deterioration of soft neurological signs in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 2000, 102:342–349
66. Chen EY, Chan RC. The Cambridge Neurological Inventory: clinical, demographic, and ethnic correlates. *Psychiatr Ann* 2003, 33:202–210

67. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000, 157:560–565
68. Gureje O. Neurological soft signs in Nigerian schizophrenics: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1988, 78:505–509
69. Browne S, Clarke M, Gervin M, Lane A, Waddington JL, Larkin C, et al. Determinants of neurological dysfunction in first episode schizophrenia. *Psychol Med* 2000, 30:1433–1441
70. Boks MP, Liddle PF, Burgerhof JG, Knegtering R, van den Bosch RJ. Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004, 110:29–35
71. Kolakowska T, Williams AO, Jambor K, Ardern M. Schizophrenia with good and poor outcome. III: Neurological 'soft' signs, cognitive impairment and their clinical significance. *Br J Psychiatry* 1985, 146:348–357
72. Shibre T, Kebede D, Alem A, Kebreab S, Melaku Z, Deyassa N et al. Neurological soft signs (NSS) in 200 treatment-naive cases with schizophrenia: a community-based study in a rural setting. *Nord J Psychiatry* 2002, 56:425–431
73. Duggal HS, Muddasani S, Keshavan MS. Insular volumes in first-episode schizophrenia: gender effect. *Schizophr Res* 2005, 73:113–120
74. Madsen AL, Vorstrup S, Rubin P, Larsen JK, Hemmingsen R. Neurological abnormalities in schizophrenic patients: a prospective follow-up study 5 years after first admission. *Acta Psychiatr Scand* 1999, 100:119–125
75. The Scottish Schizophrenia Research Group. The Scottish First Episode Schizophrenia Study. I. Patient identification and categorisation. The Scottish Schizophrenia Research Group. *Br J Psychiatry* 1987, 150:331–333
76. Bullmore ET, Brammer M, Harvey I et al. Cerebral hemispheric asymmetry revisited: Effects of handedness, gender and schizophrenia measured by radius of gyration in magnetic resonance images. *Psychol Med* 1995, 25:349–363
77. Murray RM. Neurodevelopmental schizophrenia: The rediscovery of dementia praecox. *Br J Psychiatry* 1994, 165:6–12
78. King DJ, Wilson A, Cooper SJ, Waddington JL. The clinical correlates of neurological soft signs in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1991, 158:770–775
79. Johnstone EC, Macmillan JF, Frith CD, Benn DK, Crow TJ. Further investigation of the predictors of outcome following first schizophrenic episodes. *Br J Psychiatry* 1990, 157:182–189
80. Dazzan P, Murray RM. Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *Br J Psychiatry* 2002, 43(Suppl): 50–57
81. Torrey EF. Neurological abnormalities in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1980, 15:381–388
82. Schroder J, Niethammer R, Geider FJ, Reitz C, Binkert M, Jaus M et al. Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res* 1991, 6:25–30
83. Tucker GJ, Silberfarb PM. Neurologic dysfunction in schizophrenia: significance for diagnostic practice. In: Akiskal HS, Webb W (eds) *Psychiatric Diagnosis: Exploration of Biological Predictors*. Spektrum, New York, 1978:453–462
84. Manschreck TC, Maher BA, Rucklos ME, Vereen DR. Disturbed voluntary motor activity in schizophrenic disorder. *Psychol Med* 1982, 12:73–84
85. Caligiuri MP, Lohr JB. A disturbance in the control of muscle force in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994, 35:104–111
86. Wong AH, Voruganti LN, Heslegrave RJ, Awad AG. Neurocognitive deficits and neurological signs in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997, 23:139–146
87. Manschreck TC, Ames D. Neurologic features and psychopathology in schizophrenic disorders. *Biol Psychiatry* 1984, 19:703–719
88. Scheffer RE. Abnormal neurological signs at the onset of psychosis. *Schizophr Res* 2004, 70:19–26
89. Flyckt L, Sydow O, Bjerkenstedt L, Edman G, Rydin E, Wiesel FA. Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls. *Psychiatry Res* 1999, 86:113–129
90. Bersani G, Orlandi V, Gherardelli S, Pancheri P. Cannabis and neurological soft signs in schizophrenia: absence of relationship and influence on psychopathology. *Psychopathology* 2002, 35:289–295
91. Ohaeri JU, Otote DI. Subtypes and factors of schizophrenia in an acutely ill Nigerian sample. *Psychopathology* 2003, 36:181–189
92. Ho BC, Mola C, Andreasen NC. Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. *Biol Psychiatry* 2004, 55:1146–1153
93. Venkatasubramanian G, Latha V, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, Subbakrishna DK, Jayakumar PN et al. Neurological soft signs in never-treated schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2003, 108:144–146
94. Das M, Kumari V, Soni W, Ettinger U, Binneman B, Hughes C, et al. Neurological soft signs and their relationship to cognitive and clinical efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004, 30:241–253
95. Whitty P, Clarke M, Browne S, McTigue O, Kamali M, Feeney L et al. Prospective evaluation of neurological soft signs in first-episode schizophrenia in relation to psychopathology: state versus trait phenomena. *Psychol Med* 2003, 33:1479–1484
96. Tosato S, Dazzan P. The psychopathology of schizophrenia and the presence of neurological soft signs: a review. *Curr Opin Psychiatry* 2005, 18:285–288
97. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and non-deficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988, 145:578–583
98. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Heinrichs DW, Carpenter WT Jr. Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990, 147:290–294
99. Tiryaki A, Yazici MK, Anil AE, Kabakci E, Karaagaoglu E, Gogus A. Reexamination of the characteristics of the deficit schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003, 253:221–227
100. Carpenter WT Jr, Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B. Deficit psychopathology and a paradigm shift in schizophrenia research. *Biol Psychiatry* 1999, 46:352–360
101. Krakowski M, Czobor P, Chou JC. Course of violence in patients with schizophrenia: relationship to clinical symptoms. *Schizophr Bull* 1999, 25:505–517
102. Yazici AH, Demir B, Yazici KM, Gogus A. Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings. *Schizophr Res* 2002, 58:241–246
103. Chen EY, Lam LC, Chen RY, Nguyen DG. Negative symptoms, neurological signs and neuropsychological impairments in 204 Hong Kong Chinese patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996, 168:227–233

Αλληλογραφία: Π. Παναγιωτίδης, Παϊσίου 12 & Βενιζέλου 59, 567 28
Νεάπολη, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: (+30) 2310-636 794, 6945-933 066
e-mail: psypanpan@yahoo.gr