

Miękkie objawy neurologiczne jako kandydat na endofenotyp schizofrenii

Neurological soft signs as a candidate for endophenotype of schizophrenia

Olga Kałużyńska, Jolanta Rabe-Jabłońska

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych UM w Łodzi

Summary

A concept of an endophenotype, also termed as an internal endophenotype, is used in genetic studies on psychiatric disorders. Neurological soft signs are also considered candidates for endophenotypes of schizophrenia. Neurological soft signs are, objectively measured, non-localizing abnormalities, not related to impairment of a specific brain region, reflecting improper cortical-subcortical and intercortical connections. This paper presents the main domains of NSS, methods of measurement of NSS, their neuroanatomical substrate, association of NSS with schizophrenia symptoms and the analysis of the literature in order to check whether NSS meet the criteria of the phenotype. A marker can be considered a phenotype if it meets the following criteria: 1) association with a disease in a population, 2) heritability, 3) state-independence, 4) familial association (the endophenotype is more prevalent in the affected individuals, their affected and non-affected family members in comparison to the normal population), 5) co-segregation (the endophenotype is more prevalent among ill family members of ill probands compared with healthy relatives). Currently, there is an ample evidence that the NSS, especially these representing impaired motor coordination, meet certain criteria of an endophenotype. However, there are still several unresolved questions concerning NSS: studies on relatives of schizophrenic patients included small groups of subjects, many of the studies included individuals with schizophrenia, as well as schizophrenia spectrum disorders, the available data-base of twins (schizophrenia-concordant and schizophrenia non-concordant) is not sufficiently large, there are too few studies evaluating the relationship of NSS and individual genes, there are no objective and quantitative methods of measurement of NSS. Therefore, NSS still represent only candidates for an endophenotype of schizophrenia. Finding correlations of selected NSS with other endophenotypes and their genetic correlates also needs further investigation and may provide a definitive answer to the question of the usefulness of NSS as the endophenotype of schizophrenia.

Słowa kluczowe: miękkie objawy neurologiczne, endofenotyp, schizofrenia

Key words: neurological soft signs, endophenotype, schizophrenia

Wstęp

Koncepcja endofenotypu

Meehl stwierdził, że ryzyko rozwoju schizofrenii powstaje u osób z określoną konstytucją genetyczną, którą nazwał schizotaksją. Uważał on, że istnieje tzw. hipokryzja (endofenotyp) – produkt schizotaktycznego genu – powodująca hipotetyczny defekt integracji neuronalnej w mózgach osób ze schizotaksją [1]. Osoby te charakteryzuje zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń schizotypowych, które mogą przejść w pełnoobjawową psychozę. Hipokryzja jest również przyczyną neurologicznych nieprawidłowości, np. miękkich objawów neurologicznych (neurological soft signs – NSS) zwanych przez niego „miękkimi objawami psychometrycznymi” [2].

Prawie 40 lat temu Gottesman i Shields stworzyli termin „endofenotyp”, który oznaczał „wewnętrzny fenotyp wykrywalny badaniem biochemicznym lub mikroskopowym” [3]. Endofenotypy, czyli mierzalne parametry, niewidoczne gołym okiem, stanowią pomost pomiędzy chorobą a genotypem. Marker uznaje się za endofenotyp zaburzeń psychicznych, gdy spełnia następujące kryteria: 1) jest związany z zaburzeniem psychicznym w populacji, 2) jest dziedziczony, 3) niezależny od czasu trwania choroby i nasilenia objawów (state-dependent), 4) obecny częściej u chorych oraz ich krewnych (chorych i zdrowych) niż w populacji ogólnej i 5) występuje częściej wśród chorych krewnych osób chorych niż u ich zdrowych krewnych i w większym nasileniu niż w populacji ogólnej.

Endofenotyp powinien być cechą mierzalną i silniej skojarzoną z określoną chorobą niż z innymi zaburzeniami.

W badaniach molekularno-genetycznych w schizofrenii analizowanych jest wiele potencjalnych endofenotypów, tj. neurofizjologiczne, neurokognitywne, neuroanatomiczne, biochemiczne i behawioralne [3, 4]. Dotychczas nie udało się odnaleźć jednego, klasycznego, endofenotypu schizofrenii. Największą popularność w badaniach genetycznych zyskały parametry neurofizjologiczne (np. zaburzenia przetwarzania informacji w zakresie składowej P300 słuchowych potencjałów wywołanych, obniżenie wzrokowych potencjałów wywołanych w zakresie składowej P1, zaburzenia w zakresie płynnego ruchu gałek ocznych) i neuropoznawcze (np. sprawność pamięci operacyjnej, szybkość przetwarzania informacji). Wśród kandydatów na endofenotypy w schizofrenii wyróżnia się również markery neuroanatomiczne (np. zmniejszenie grubości kory przedczołowej, wzrost objętości istoty białej i zmniejszenie objętości istoty szarej w obrębie kory oczodołowo-czołowej), biochemiczne (np. zmniejszona wrażliwość na niacynę, wzrost parametrów stresu oksydacyjnego) oraz NSS [3, 4].

Miękkie objawy neurologiczne

Związek pomiędzy schizofrenią a występowaniem różnych zaburzeń neurologicznych zauważył już Kraepelin [2]. Termin NSS wprowadzono w 1940 r. do opisu niediagnostycznych nieprawidłowości ujawnionych w badaniu neurologicznym dzieci chorych na schizofrenię. Tradycyjnie termin NSS oznacza nieznaczące, obiektywnie mierzalne nieprawidłowości neurologiczne o nieokreślonej lokalizacji w mózgu,

odzwierciedlające zaburzenia połączeń podkorowo-korowych lub korowo-korowych [2, 5]. Termin ten pierwotnie pozwalał odróżnić pewne objawy neurologiczne od „twardych objawów neurologicznych”, tzn. objawów czuciowych i ruchowych, takich jak np. objawy piramidowe i pozapiramidowe. Zdaniem niektórych badaczy NSS należy uważać za normalne zjawisko w okresie rozwojowym, szczególnie w dzieciństwie, bowiem w okresie dojrzewania dochodzi do istotnego zmniejszenia częstości ich występowania [6]. Utrzymywanie się NSS po okresie dojrzewania może jednak odzwierciedlać trwałe nieprawidłowości neurorozwojowe. Z tego powodu objawy te badano przede wszystkim w zaburzeniach o podłożu neurorozwojowym, między innymi w schizofrenii [5].

Domeny NSS

NSS dzieli się na kategorie, głównie w oparciu o ich przypuszczalne podłoże neuroanatomiczne, tzn. na objawy zaburzeń koordynacji ruchowej, integracji czuciowej, sekwencjonowania złożonych czynności ruchowych i odruchy pierwotne (tab. 1) [7].

Tabela 1. Najczęściej oceniane miękkie objawy neurologiczne pogrupowane w klasterze ze względu na ich przypuszczalną lokalizację neuroanatomiczną

Domeny	Przypuszczalna lokalizacja	Oceniane objawy
1. Funkcje integracji czuciowej	płat ciemieniowy	Obustronne wygaszanie Integracja wzrokowo-słuchowa Grafestezja Astereognozja Mylenie prawej i lewej strony
2. Funkcje koordynacji ruchowej	płat czołowy, mózdzek	Drżenie zamiarowe Zaburzenia chodu Zaburzenia równowagi Błędy w teście palec–nos Błędy w teście palce–kciuk Dysdiadochokineza
3. Sekwencjonowanie złożonych czynności ruchowych	płat przedczołowy	Błędy w teście Oziereckiego Błędy w teście pięść–obwód barkowa Błędy w teście „go/no” Błędy w wystukiwaniu rytmu
4. Odruchy pierwotne	płat czołowy	Odruch gładziznowy Odruch zuchwowy Odruch dłoniowo-bródkowy Odruch pyszczkowy Odruch ssania Odruch chwytny

Metody badania NSS

Stworzono wiele ustrukturalizowanych narzędzi oceny czynności układu nerwowego. Najbardziej znane to Skala Woodsa [6], Skala Rossiego [8], Skala Heidelberg [9], Neurologiczny Inwentarz Cambridge (Cambridge Neurological Inventory – CNI) [10], Skala Oceny Neurologicznej (Neurological Evaluation Scale – NES) [11] oraz Krótka Skala Oceny Ruchu (Brief Motor Scale – BMS) [12]. Spośród wymienionych skal NES i CNI są najczęściej stosowanymi narzędziami, charakteryzującymi się dobrymi właściwościami psychometrycznymi i dużą użytecznością kliniczną [9].

Wskaźniki nasilenia „uszkodzenia neurologicznego” zależą od zakresu używanej skali. Liczba objawów podlegających ocenie waha się w różnych narzędziach od 4 do 108. Skale oceniające małą liczbę objawów charakteryzują się niską czułością i mogą pominać istotne dla schizofrenii objawy, co może doprowadzić do błędnego wniosku, że w skład obrazu schizofrenii nie wchodzi pewne zaburzenia neurologiczne (błąd typu II). Z drugiej strony – bardzo szczegółowe skale mogą cechować się niską swoistością i mogą oceniać objawy, które nie są bezpośrednio związane z pierwotnym zaburzeniem neurologicznym (np. objawy pozapiramidowe), a zatem mogą błędnie klasyfikować osoby poddane badaniu jako ujawniające uszkodzenie neurologiczne, podczas gdy w rzeczywistości wykryte u nich symptomy są wtórne w stosunku do innych zmiennych (błąd typu I) [9].

NES jest 26-składnikowym ustrukturalizowanym narzędziem badawczym. Umożliwia ocenę objawów w zakresie od 0 do 2 punktów. Objawy obejmują 3 domeny: koordynację ruchową, sekwencjonowanie złożonych ruchów i integrację sensoryczną [11].

Skala Heidelberg składa się z 17 elementów i ocenia nasilenie objawów – od ich braku (0 punktów) do znacznego nasilenia (4 punkty) w 5 obszarach: koordynacji ruchowej, funkcji integracyjnych, złożonych zadań ruchowych, orientacji przestrzennej i orientacji lewo-/prawostronnej oraz „twardych” objawów neurologicznych [9].

CNI obejmuje 3 domeny NSS: koordynację ruchową, integrację sensoryczną i odhamowanie. 0 punktów oznacza brak nieprawidłowości, 0,5 punktu oraz 1 i 2 punkty wskazują odpowiednio na wyniki niejednoznaczne, nieprawidłowe i wyraźnie nieprawidłowe [10] za pomocą BMS ocenia się przede wszystkim ruchy i zdolności motoryczne u chorych na schizofrenię oraz inne zaburzenia psychiczne [12].

Podłoże neuroanatomiczne NSS

Weinberger i Wyatt wykazali, że NSS mają związek z poszerzeniem komórek mózgu i zmniejszeniem niektórych jego obszarów [13]. Rubin i wsp. [14] zakładali, że NSS mają podłoże korowe, a nie podkorowe. Badacze ci obserwowali u osób z NSS wiele nieprawidłowości neuroanatomicznych: mniejszą objętość mózgu, szerszą lewą bruzdę Sylwiusza, większą ilość płynu mózgowo-rdzeniowego w bruzdach i zbiornikach na powierzchni mózgu oraz mniejszą objętość rogu skroniowego.

Według Dazzan i wsp. większe nasilenie NSS (ruchowych i czuciowych) wiąże się z redukcją istoty szarej w strukturach podkorowych (skorupie, gałce bladej i wzgórzu)

[15]. Współwystępowanie NSS wraz z regionalnymi zmianami objętości istoty szarej może być klinicznym przejawem zaburzenia połączeń korowo-podkorowych, co przypuszczalnie leży u podstaw zaburzeń psychotycznych. Dazzan i Murray wykryli również zmniejszenie objętości zwojów podstawy u pacjentów z różnymi NSS [16]. Zwoje podstawy zawierają 5 jąder podkorowych: ogoniaste i skorupy (tworzące prążkowie), gałkę bładą, jądra niskowzgórzowe i istotę czarną. Stanowią one naczelné centrum integracji sensorycznej. Cała kora mózgowa (obszary czuciowe, ruchowe, asocjacyjne i limbiczne) wysyła projekcje do jąder prążkowie, które mają wiele połączeń między sobą i dodatkowo przesyłają poprzez wzgórze informacje z powrotem do kory przedczołowej, przedruchowej i ruchowej [15]. W badaniach obrazowych wykryto powiększenie tych zwojów u chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast badania chorych nigdy nimi nieleczonych oraz nigdy nieleczonych osób z grupy wysokiego ryzyka rozwoju psychozy (at mental risk state) wykazały mniejsze wymiary i zmniejszoną aktywność tych struktur w porównaniu z osobami zdrowymi [17].

Jansen przeanalizował skany mózgow 70 osób poniżej 18 r.ż. z I epizodem psychozy [18]. Wielkość poszczególnych struktur mózgu oceniano za pomocą morfometrii bazującej na woksela (VBM) i poprzez segmentację struktur anatomicznych. Zwiększenie częstości występowania NSS związanych z integracją sensoryczną korelowało ze zmniejszoną objętością prawego i lewego wzgórza, natomiast nasilenie NSS z obszaru sekwencjonowania złożonych czynności ruchowych korelowało z mniejszą objętością prawego jądra ogoniastego [18].

Dazzan stwierdziła, że wyższe wskaźniki występowania NSS z domeny integracji zmysłowej wiążą się z redukcją objętości istoty szarej kory (przedniego zakrętu obręczy, dolnego zakrętu czołowego, środkowego i górnego zakrętu skroniowego) [16]. Wyniki te tylko częściowo potwierdziły jej wcześniejszą hipotezę o braku związku między wyższymi wskaźnikami częstości występowania NSS a zmniejszeniem obszarów podkorowych. Badaczka wykazała też, że u zdrowych osób NSS korelują z redukcją istoty białej (w obszarze pęczka podłużnego górnego, rozciągającym się do torebki wewnętrznej i zewnętrznej), co odzwierciedla dezorganizację włókien łączących korę czołową, ciemieniową i skroniową wokół bruzdy Sylwiusza, czyli w obszarach odpowiedzialnych za integrację informacji sensorycznej. U pacjentów z psychozą, u których obecne są NSS, wykryto zwiększenie istoty białej w torebce wewnętrznej, co interpretowano jak kompensację zmniejszenia objętości zwojów podstawy [15].

Wyniki badania Keshavana i wsp. nie ujawniły żadnych związków między NSS a zmianami w mózgu osób zdrowych. Niezgodność ta może wynikać z istotnych różnic metodologicznych cytowanych prac [19]. Wyniki badań za pomocą PET przyniosły również rozbieżne wyniki; w niektórych nie znaleziono zależności pomiędzy NSS a miejscowym przepływem krwi w mózgu [14], w innych wykazano związek między występowaniem NSS a zmianami w przepływie w korze ruchowo-czuciowej [20].

Z opublikowanej w 2013 roku metaanalizy zmian obserwowanych w strukturalnym MRI i czynnościowym MRI wynika, że NSS w schizofrenii mogą być manifestacją istniejącej w tej chorobie dysfunkcji sieci połączeń między mózdzkiem, wzgórzem i okolicą przedczołową [21].

Związek NSS z objawami choroby

Metaanalizy wykazały, że istnieje niewiele dowodów potwierdzających związek między objawami pozytywnymi a NSS, są one jednak między objawami negatywnymi, dezorganizacją zachowania, formalnymi zaburzeniami myślenia, niedostosowaniem afektu a NSS [22].

Wyniki wielu badań sugerują związek pomiędzy NSS a ogólną dysfunkcją neuropoznawczą w schizofrenii [22–24], są one jednak ciągle słabo poznane, ponieważ w większości badań wykorzystywano pomiar pojedynczych elementów i z reguły nie uwzględniano zmiennych zakłócających (wieku, poziomu wykształcenia, czasu trwania choroby i ilorazu inteligencji).

Według niektórych autorów zaburzenia funkcji wykonawczych mogą wiązać się z większą częstością występowania i większym nasileniem NSS. Miękkie objawy neurologiczne najczęściej związane są z deficytem uwagi [23]. Tak zwane neurologiczne objawy czołowe wydają się wiązać z upośledzeniem pamięci wzrokowo-przestrzennej i zaburzeniami przetwarzania informacji wzrokowo-przestrzennych oraz wykonywania zadań wzrokowo-konstrukcyjnych [22, 23]. Zauważono także, iż zaburzenia neurologiczne (z różnych obszarów mózgu) mogą być predyktorami globalnego upośledzenia neuropoznawczego oraz że określone NSS są w sposób selektywny związane z konkretnymi domenami dysfunkcji poznawczych. Mohr i Smith wykryli najwyższą korelację pomiędzy wykonywaniem złożonych czynności ruchowych a funkcjami wykonawczymi [24]. Podwyższony wynik w jednej z podskal NES (oceniającej integrację sensoryczną) wiąże się z upośledzeniem funkcjonowania poznawczego nie tylko w zakresie funkcji wykonawczych, ale także ogólnego funkcjonowania intelektualnego [11].

Chan i wsp. skorzystali po raz pierwszy z modelowania równań strukturalnych dla oceny związków NSS z zaburzeniami funkcji poznawczych. Zaletą tego podejścia metodologicznego jest możliwość jednoczesnej analizy dwóch lub więcej konstruktów (np. NSS i funkcji poznawczych) [25]. W ten sposób wykazano istotny związek pomiędzy obydwoma konstruktami, co nasuwa przypuszczenie, że NSS mogą być również potencjalnym endofenotypem schizofrenii. Niektórzy badacze uważają, że może to przynieść korzyści w praktyce klinicznej, albowiem ocena występowania i nasilenia NSS jest łatwiejsza i wymaga mniej czasu niż ocena funkcji poznawczych.

Czy NSS mogą być endofenotypem w schizofrenii?

W systematycznym przeglądzie i metaanalizie Chana i wsp. wykazano, że NSS spełniają 2 kryteria endofenotypu schizofrenii: 1) są powszechne u tych chorych i występują u nich istotnie częściej niż w populacji ogólnej, osób zdrowych, a także u osób z innymi zaburzeniami psychicznymi i niepsychiatrycznymi oraz 2) są niezależne od stanu, bo są obecne w każdej fazie choroby (w ostrej i przewlekłej schizofrenii) [2].

W większości prac podaje się, że NSS są obecne u 50–65% chorych na schizofrenię i tylko u ok. 5% zdrowej grupy kontrolnej [2, 4, 7, 8]. Podczas pierwszego badania stwierdza się co najmniej jeden NSS u co najmniej 90% chorych na schizofrenię [14].

Wyniki dotyczące rozpowszechnienia NSS w innych zaburzeniach psychicznych (np. osobowości dyssocjalnej, zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym, chorobie afektywnej dwubiegunowej, uzależnieniu od substancji psychoaktywnych) mieszczą się w przedziale między wynikami charakterystycznymi dla chorych na schizofrenię i osób zdrowych [25, 26]. Wyższe niż w populacji ogólnej, lecz niższe niż w schizofrenii wskaźniki występowania NSS obserwowano także u dzieci z trudnościami w nauce, z zaburzeniami zachowania oraz u wcześniaków i u dzieci o niskiej masie urodzeniowej lub po przebytych zapaleniu opon mózgowych, a także u dzieci niedożywionych [21, 27].

NSS badano także u osób z tzw. spektrum schizofrenii z rozpoznaniem osobowości schizotypowej i stanem ryzyka rozwoju psychozy. W jednym z badań retrospektywnych oceniano nieprawidłowości ruchowe u dzieci do 2 r.ż., które później zachorowały na schizofrenię, na podstawie nagrań wideo z archiwów domowych. Stwierdzono wczesną obecność większej liczby i większego nasilenia zaburzeń neurologicznych (ruchowych) u tych osób niż u dzieci, które w przyszłości nie miały schizofrenii [28]. W wieloletnich badaniach wykazano, że rodzeństwo oraz dzieci rodziców chorych na schizofrenię uzyskują wyraźnie gorsze wyniki w testach neuropsychologicznych i neurologicznych w porównaniu z rodzeństwem lub dziećmi osób chorych na inne choroby psychiczne oraz zupełnie zdrowych, przy czym zaburzenia te utrzymywały się na stałym poziomie w ciągu dłuższego okresu obserwacji [29, 30].

Z większości badań wynika, że NSS, częściej niż u populacji ogólnej, obecne są u osób zaliczanych do grupy ryzyka rozwoju psychozy oraz w I epizodzie schizofrenii, a następnie utrzymują się na stosunkowo stabilnym poziomie u pacjentów z przewlekłą schizofrenią [30–35]. Zdecydowana większość badań przekrojowych nie wykazała korelacji pomiędzy nasileniem NSS a czasem trwania choroby [30–32, 35]. Niektórzy autorzy stwierdzili jednak progresję zaburzeń neurologicznych w 5-letnim okresie trwania choroby, inni odnotowali zwiększenie częstości występowania tylko niektórych NSS (koordynacji ruchowej, integracji sensorycznej i odhamowania) [33]. Zmiany w częstości występowania NSS – zależnie od czasu trwania choroby i nasilenia jej objawów – mogą wynikać z leczenia przeciwpsychotycznego oraz używania substancji psychoaktywnych, jednak w zdecydowanej większości badań nie potwierdzono takich związków [36–38].

W systematycznym przeglądzie i metaanalizie występowania NSS u krewnych chorych na schizofrenię Neelam i wsp. wykazali, że rozkład NSS u chorych na schizofrenię i ich krewnych I stopnia jest zgodny z kryteriami rodzinnej kosegregacji, tzn. są one bardziej powszechne u krewnych chorych na schizofrenię niż u grupy kontrolnej (osób zdrowych) i bardziej powszechne u chorych na schizofrenię niż u ich krewnych I stopnia [39]. Dane te uzyskano po analizie 8 678 streszczeń zamieszczonych w bazach EMBASE, OVID, MEDLINE i PsycINFO, z których, ze względów metodologicznych, wybrano tylko siedem badań obejmujących 1 553 uczestników (558 chorych na schizofrenię i zaburzenia schizofrenopodobne, 471 ich krewnych I stopnia i 524 osoby ze zdrowej grupy kontrolnej). Kluczowym problemem tej oceny było znalezienie znaczących różnic we wszystkich analizowanych pracach i we wszystkich

domenach NSS, co wynikało ze stosunkowo małej liczby analizowanych badań oraz ze stosowania różnorodnej metodologii.

Wcześniej, w metaanalizie Chana i wsp., wykazano istotne różnice w nasileniu NSS pomiędzy chorymi na schizofrenię, ich chorymi monozygotycznymi bliźniętami oraz zdrowymi monozygotycznymi bliźniętami [2]. Chorzy mieli największe nasilenie NSS, a zdrowe bliźnięta monozygotyczne – najniższe. Stopień uszkodzenia neurologicznego niezgodnych pod względem cechy (choroby) bliźniąt monozygotycznych miał ścisły związek z komplikacjami okołopołożniczymi i komplikacjami w okresie noworodkowym.

Z analizy Bombina i wsp. wynika, że nasilenie NSS u zdrowych krewnych chorych na schizofrenię jest pośrednie pomiędzy tym, jakie obserwuje się w grupie chorych oraz w zdrowej populacji [7]. Wykazano również, że zdrowi krewni chorych na schizofrenię ujawniają pośredni stopień zaburzeń neurologicznych między prezentowanym przez osoby chore i zdrowe z grupy kontrolnej, przede wszystkim w zakresie koordynacji ruchowej [40]. Stwierdzono także częstsze występowanie NSS (głównie zaburzeń koordynacji ruchowej i sekwencjonowania złożonych ruchów) u dzieci matek chorych na schizofrenię w porównaniu zarówno z dziećmi matek chorych na chorobę afektywną dwubiegunową, jak i matek zdrowych [40].

Należy jednak zaznaczyć, że badania krewnych osób chorych na schizofrenię obejmowały małe grupy badanych, przy czym w wielu badaniach uczestniczyły też osoby z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii [8, 41–44]. Uważa się, że tylko w 3 badaniach wykazano dziedziczenie NSS w schizofrenii [44–46]. Egan wykazał wyższe względne ryzyko wystąpienia NSS u krewnych osób chorych na schizofrenię niż w populacji ogólnej, jednak względne ryzyko wystąpienia miękkih objawów neurologicznych u zdrowego rodzeństwa osób chorych mieściło się w przedziale od „słabego” do „umiarkowanego”, a przyjmuje się, że tylko ryzyko od „umiarkowanego” do „wysokiego” sugeruje przydatność endofenotypu w badaniach genetycznych [44]. Być może stosunkowo niskie względne ryzyko wynika z działania czynników środowiskowych, co sugeruje stwierdzanie istotnie częściej u chorych na schizofrenię niż u ich niepsychotycznego rodzeństwa objawów czołowych (release signs) [46]. Chorzy na schizofrenię mają większą genetyczną predyspozycję, z której wynika również większe narażenie na czynniki środowiskowe. Zdaniem niektórych autorów brak dziedziczenia może być efektem działania interakcji gen–środowisko lub czynników epigenetycznych [47]. Z drugiej strony – Sanders i wsp., stosując NES, stwierdzili, że tylko zaburzenia integracji audiowizualnej spełniają kryteria dziedziczenia. Badacze ci znaleźli też znaczące korelacje pomiędzy motorycznymi dysfunkcjami a różnymi zaburzeniami funkcji kognitywnych, co sugeruje, że dziedziczone są tylko niektóre NSS, przy czym mogą one być związane z niektórymi zaburzeniami neuropoznawczymi [46].

Nadal niewiele wiadomo na temat genów potencjalnie determinujących NSS. Chen i wsp. wykazali istnienie tylko słabego związku (trendu) pomiędzy genotypem 102T/102C genu 5HT2A i lepszą fluencją słowną i mniejszym nasileniem niektórych NSS – koordynacji motorycznej. Badacze uważają, że jednoznaczna ocena tego związku wymaga nadal dalszych badań [48]. Galderisi wykazała, że określony funkcjonalny polimorfizm Val 158 Met w eksonie II genu kodującego COMT (Val/Val) wiąże się

z gorszym funkcjonowaniem neuropoznawczym i neurologicznym tylko w zakresie koordynacji ruchowej i sekwencjonowania złożonych czynności ruchowych [48, 49]. Wyniki powyższych badań asocjacyjnych genów nie były jednak replikowane, mogą być zatem „falszywie pozytywne”.

Podsumowanie

Obecnie istnieje wiele dowodów, że NSS, a szczególnie zaburzenia koordynacji motorycznej, spełniają niektóre kryteria endofenotypu. W wielu badaniach stwierdzono, że NSS są skojarzone z chorobą, niezależne od stanu, obecne częściej u chorych i zdrowych krewnych niż w populacji ogólnej oraz występują częściej wśród chorych krewnych osób chorych na schizofrenię niż u ich zdrowych krewnych [50]. Istnieje jednak kilka nierozwiązanych kwestii, które powodują, że NSS są nadal tylko kandydatem na endofenotyp schizofrenii. Oceniano małe grupy krewnych osób chorych na schizofrenię, przy czym w wielu badaniach uczestniczyły nie tylko osoby chore na schizofrenię, ale także osoby z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii. Niewątpliwymi przeszkodami są też trudności w znalezieniu odpowiednio dużej bazy bliźniąt (zarówno zdrowych, jak i chorych na schizofrenię), mała ilość badań oceniających związki NSS i pojedynczych genów, brak bardziej rygorystycznych, obiektywnych i ilościowych metod pomiaru NSS, szczególnie koordynacji ruchowej, integracji czuciowej i sekwencjonowania złożonych czynności ruchowych związanych najprawdopodobniej z nieprawidłową czynnością obszarów ciemieniowych i czołowo/przedczołowych mózgu. Ustalenie korelacji wybranych NSS z innymi endofenotypami neuropoznawczymi i neurofizjologicznymi oraz ich korelatami genetycznymi również wymaga dalszych badań i może przynieść ostateczną odpowiedź na pytanie o przydatność NSS jako endofenotypu schizofrenii.

Мягкие неврологические симптомы как кандидат на эндофенотип шизофрении

Содержание

В генетических исследованиях психических нарушений используется концепция эндофенотипа, менее сложного образования, чем диагностическая категория. Среди кандидатов на эндофенотип шизофрении рассматриваются некоторые мягкие неврологические симптомы – НСС – незначительные объективно измеряемые неврологические отклонения с неопределенной локализацией в мозге отражающие нарушения подкорково-корковых соединений или же только корково-корковых. В работе представлены доминанты НСС методы их измерения и их невроанатомический фон. Кроме того представлена связь с болезненными симптомами и анализ литературных данных для проверки – является ли НСС критерием эндофенотипа. Маркер признается эндофенотипом когда исполняет следующие критерии: 1) эндофенотип связан с психическим нарушением в популяции, 2) наследуется ли, 3) независим от времени продолжительности болезни и утяжеления симптомов, 4) присутствует чаще у больных и у их больных и здоровых родственников чем в общей популяции и 5) появляется чаще среди больных родственников нежели у их здоровых родственников. В настоящее время имеется много докательств, что НСС, а особенно нарушения моторной координации, исполняют некоторые критерии эндофенотипа. Однако существует несколько неразрешенных вопросов по-поводу принадлежности НСС как только кандидата на эндофенотип шизофрении. Исследования родственников больных шизофренией охватывали небольшие группы людей, во

многих исследованиях принимали участие кроме больных шизофренией лица с нарушениями в радиусе спектра шизофрении.

В настоящее время нет актуально соответствующей группы близнецов (здоровых и больных шизофренией), слишком мало имеется исследований оценивающих связь НСС и одиночных генов, отсутствует объективный и качественный методы измерения НСС. Установление корреляции избранных НСС с иными эндофенотипами и их генетическими коррелятами также требует дальнейших исследования, которые могут принести полный ответ на пригодность НСС как эндофенотипа шизофрении.

Ключевые слова: мягкие неврологические симптомы, эндофенотип, шизофрения

Neurologische diskrete Zeichen (NSS) als Kandidat für Endophänotyp der Schizophrenie

Zusammenfassung

In den genetischen Studien an den psychischen Störungen wird das Konzept der Endophänotypen angewandt, eines Konstrukts, das weniger zusammengesetzt ist als die diagnostische Kategorie. Als Kandidaten zum Endophänotyp der Schizophrenie werden nichtlokalisatorische neurologische Zeichen – Neurological Soft Signs - in Erwägung genommen, diskrete, objektiv messbare neurologische Auffälligkeiten von unbestimmter Lokalisation im Großhirn, die die Störungen der subkortiko-kortikalen Verbindungen oder kortiko-kortikalen Verbindungen widerspiegeln. In der Arbeit wurden die NSS – Domänen, Methoden ihrer Messung, ihre neuroanatomische Grundlagen, Zusammenhang mit den Krankheitssymptomen und Analyse der Literaturübersicht besprochen. Es wurde durchgeführt, um zu prüfen, ob die NSS die Kriterien des Endophänotypes erfüllen. Ein Marker wird als Endophänotyp anerkannt, wenn er folgende Kriterien erfüllt: 1) er ist mit der psychischen Störung in einer Population verbunden; 2) er wird vererbt; 3) er ist unabhängig von der Krankheitsdauer und Intensität der Symptome; 4) er tritt häufiger bei den Kranken und bei ihren kranken und gesunden Angehörigen auf als in der gesunden Population, und 5) er tritt häufiger unter den kranken Verwandten von schizophren Erkrankten auf als bei ihren gesunden Verwandten. Zur Zeit gibt es viele Beweise dafür, dass NSS, und insbesondere die Störungen der Motorik, manche Kriterien für Endophänotyp erfüllen. Es gibt aber einige ungelöste Fragen, die der Grund dafür sind, dass NSS weiter nur Kandidat für Endophänotyp der Schizophrenie sind: die Studien umfassten kleine Gruppen der Probanden, an vielen Studien nahmen auch außer schizophren Erkrankten auch die Personen mit den Störungen aus dem Spektrum der Schizophrenie teil, es gibt zur Zeit keine große Basis an Zwillingen (gesunde und schizophrene Erkrankte), es gibt zu wenig Studien an dem Zusammenhang von NSS und den einzelnen Genen, es gibt keine objektiven und quantitativen Methoden zur Messung von neurologischen diskreten Zeichen. Die Bestimmung der Korrelation der ausgewählten NSS mit anderen Endophänotypen und ihren genetischen Korrelaten erfordert auch weitere Studien und kann eine endgültige Antwort auf die Frage nach der Brauchbarkeit von NSS als Endophänotyp der Schizophrenie geben.

Schlüsselwörter: neurologische diskrete Zeichen, Endophänotyp, Schizophrenie

Les signes neurologiques doux comme endophénotype candidat de schizophrénie

Résumé

Dans les études génétiques concernant les troubles mentaux on use la conception de l'endophénotype, notion moins complexe que la catégorie diagnostique. On considère comme endophénotype candidat de schizophrénie les signes neurologiques doux (NSD), les anomalies neurologiques a minima, mesurées objectivement, non localisées dans la cervelle, qui reflètent les troubles de connections corticales-sous-corticales ou intercorticales. Cet article présente plusieurs domaines de NSD, les méthodes de leur measurement, leur neuroanatomique substrat, leurs associations avec les symptômes de schizophrénie ainsi que l'analyse de la littérature en question pour pouvoir vérifier si NSD satisfont les critères de l'endophénotype. On considère un marqueur comme phénotype quant il satisfait les critères suivants : 1/ il s'associe avec un trouble mental dans la population, 2/ on

l'héríte, 3/ il est indépendant de la durée du trouble et de l'intensité des symptômes, 4/il est présent chez les malades et chez leurs parents sains plus souvent que dans la population en général, 5/ il est présent plus souvent chez les parents malades des patients que chez leurs parents sains. Aujourd'hui on a plusieurs preuves que NSD, surtout les troubles de la coordination motrice, satisfont certains critères de l'endophénotype. Pourtant il y a quelques problèmes insolubles qui causent que NSD sont seulement endophénotype candidat de schizophrénie : les examens des parents des patients schizophrènes contiennent seulement de petits groupes, plusieurs examens contiennent non seulement les schizophrènes mais aussi les personnes avec les troubles du spectre de schizophrénie, il n'existe pas la base de données concernant les jumeaux /schizophrènes et sains/, il manque d'études concernant les associations de NSD et des gènes individuels, les méthodes objectives et quantitatives de mesurement de NSD n'existent pas. Les corrélations de NSD choisies avec d'autres phénotypes exigent encore plusieurs recherches dans le futur et ces recherches répondent peut-être à la question si NSD peut servir comme endophénotype de schizophrénie.

Mots clés : signes neurologiques doux, endophénotype, schizophrénie

Piśmiennictwo

1. Meehl PE. *Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia*. Am. Psychologist 1962; 17: 827–838.
2. Chan RCK, Gottesman II. *Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: A shooting star or Nothern star*. Neurosci. Behav. Rev. 2008; 32(5): 957–997.
3. Gottesman II, Shields J. *Genetic Theorizing and Schizophrenia*. Br. J. Psychiatry 1973; 22: 15–30.
4. Gottesman II, Gould TD. *The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 636–645.
5. Whitty P, Owoeye O, Waddington J. *Neurological signs and involuntary movements in schizophrenia: intrinsic to and informative on systems pathobiology*. Schizophr. Bull. 2009; 35(2): 415–442.
6. Woods BT, Kinney DK, Yurgelun-Todd D. *Neurophrenic patients and their families. I. Comparison of schizophrenic, bipolar, and substance abuse patients and normal controls*. Arch. Gen. Psychiatry 1986; 43: 657–663.
7. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. *Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: Two decades later*. Schizophr. Bull. 2005; 31(4): 962–977.
8. Rossi A, De Cataldo S, Di Michele V, Manna V, Ceccoli S, Stratta P i wsp. *Neurological soft signs in schizophrenia*. Br. J. Psychiatry 1990; 157: 735–739.
9. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. *Assessment tools for soft signs*. Psychiatr. Ann. 2003; 33(3): 1–8.
10. Chen EY, Shapleske J, Luque R, McKenna PJ, Hodges JR, Calloway SP i wsp. *The Cambridge Neurological Inventory: A clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients*. Psychiatry Res. 1995; 56(2): 183–202.
11. Buchanan RW, Heinrichs DW. *The Neurological Evaluation Scale (NES): A structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia*. Psychiatry Res. 1989; 27(5): 335–350.
12. Jahn T, Cohen R, Hubmann W, Mohr F, Kohler I, Schlenker R i wsp. *The Brief Motor Scale (BMS) for the assessment of motor soft signs in schizophrenic psychoses and other psychiatric disorders*. Psychiatry Res. 2006; 142: 177–189.

13. Weinberger DR, Wyatt RJ. *Cerebral ventricular biological marker for sub-typing chronic schizophrenia*. W: Usdin EE. red. *Biological markers in psychiatry and neurology*. Oxford: Pergamon Press; 1982. s. 505–512.
14. Rubin O, Vorstrup S, Hemmingsen R, Andersen HS, Bendsen BB, Strømsø N i wsp. *Neurological abnormalities in patients with schizophrenia or schizophreniform disorder at first admission to hospital*. Acta Psychiatr. Scand. 1994; 90: 385–390.
15. Dazzan P, Morgan KD, Orr KG, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J i wsp. *The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study*. Brain 2004; 127: 143–153.
16. Dazzan P, Murray R. *Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review*. Br. J. Psychiatry 2002; 181: 50–57.
17. Keshavan MS, Rosenberg D, Sweeney JA, Pettegrew JW. *Decreased caudate volume in neuroleptic-naive psychotic patients*. Am. J. Psychiatry 1998; 155: 774–778.
18. Janssen J. *Brain morphology and neurological soft signs in adolescents with first-episode psychosis*. Br. J. Psychiatry 2009; 195: 227–233.
19. Keshavan MS, Sanders RD, Sweeney JA, Diwadkar VA, Goldstein G, Pettegrew JW i wsp. *Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 1298–1304.
20. Schroeder J, Wenz LR, Schad K, Baudendistel K, Knopp MV. *Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia: a study with functional magnetic resonance imaging*. Br. J. Psychiatry 1995; 167: 197–201.
21. Zhao Q, Huang J, Yan C, Dazzan P, Pantelis C, Cheung EFC i wsp. *Neurological soft signs are not “soft” in brain structure and functional networks: evidence from ALE meta-analysis*. Schizophr. Bull. 2013; Epub ahead of print, DOI: 10.1093/schbul/sbto63.
22. Cuesta MJ, Peralta V, de Leon J. *Neurological frontal signs and neuropsychological deficits in schizophrenic patients*. Schizophr. Res. 1996; 20: 15–20.
23. Mohr F, Albus M, Franz U, Hecht S, Scherer J, Binder J i wsp. *Neurological soft signs and neuropsychological performance in patients with first episode schizophrenia*. Psychiatry Res. 2003; 121: 21–30.
24. Mohr F, Hubmann W, Cohen R, Bender W, Haslacher C, Honicke S i wsp. *Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates*. Eur. Arch. Psychiatry Neurol. 1996; 246(5): 240–248.
25. Chan RCK, Wang Y, Wang L, Chen EY, Manschreck TC, Li ZJ i wsp. *Neurological soft signs and their relationships to neurocognitive functions: a re-visit with the structural equation modeling design*. PLoS One 2009; 4(12): e8469.
26. Negash A, Kebede D, Alem A, Melaku Z, Deyessa N, Shibire T i wsp. *Neurological soft signs in bipolar I disorder patients*. J. Affect. Disord. 2004; 80: 221–230.
27. Lindberg N, Tani P, Stenberg JH, Appelberg P, Porkka-Heiskanen T, Virkkunen M. *Neurological soft signs in homicidal men with antisocial personality disorder*. Eur. Psychiatry 2004; 19: 433–443.
28. Jongmans M, Mercuri E, deVries L, Dubowitz L, Henderson S. *Minor neurological signs and perceptual-motor difficulties in prematurely born children*. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 1997; 76: 9–14.
29. Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, Rowe D, Murray RM. *Neurological abnormalities in familial and sporadic schizophrenia*. Brain 1998; 121: 91–203.

30. 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(2): 113–129.
31. Yazici AH, Demir B, Yazici KM, Göğüş A. *Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings.* Schizophr. Res. 2002; 58: 241–246.
32. Chen EY, Lam LC, Chen RY, Nguyen DG. *Neurological signs, age and illness duration in schizophrenia.* J. Nerv. Ment. Dis. 1996; 184(6): 339–344.
33. Chan RC, Chen EY. *Neurological abnormalities in Chinese schizophrenic patients.* Behav. Neurol. 2007; 18(3): 171–181.
34. Chen EY, Kwok CL, Au JW, Chen RY, Lau BS. *Progressive deterioration of SNS in chronic schizophrenic patients.* Acta Psychiatr. Scand. 2000; 102(5): 342–349.
35. Hans SL, Marcus J, Neuchterlein KH, Asarnov RF, Styr B, Auerbach JG. *Neurobehavioral deficits in adolescence in children at risk for schizophrenia: The Jerusalem infant development study.* Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56(8): 741–748.
36. Smith RC, Kadewari RP, Rosenberger JR, Bhattacharyya A. *Non responding schizophrenia: Differentiation by neurological soft signs and neuropsychological tests.* Schizophr. Bull. 1999; 25(4): 813–825.
37. Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, Flaum M, Schultz SK, Hubbard WC i wsp. *Neurological soft signs in neuroleptic-naive and neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects.* Am. J. Psychiatry 1995; 152(2): 191–196.
38. D'Agati E, Casarelli L, Pitzianti M, Pasini A. *Neuroleptic treatments and overflow movements in schizophrenia: are they independent?* Psychiatry Res. 2012; 30: 970–976.
39. Neelam K, Garg D, Marshall M. *A systematic review and meta-analysis of neurological soft signs in relatives of people with schizophrenia.* BMC Psychiatry 2011; 11: 139.
40. Schubert EW, McNeil TF. *Prospective study of adult mental disturbance in offspring of women with psychosis.* Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60(5): 473–480.
41. Kinney DK, Woods BT, Yurgelun-Todd D. *Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their families, II. Neurologic and psychiatric findings in relatives.* Arch. Gen. Psychiatry 1986; 43: 665–668.
42. Kinney DK, Yurgelun-Todd DA, Woods BT. *Neurologic signs of cerebellar and cortical sensory dysfunction in schizophrenics and their relatives.* Schizophr. Res. 1999; 35(2): 99–104.
43. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. *Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other clinical correlates.* J. Psychiatr. Res. 2000; 34: 45–56.
44. Egan M, Hyde T, Bonomo J, Mattay VS, Bigelow LB, Goldberg TE i wsp. *Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia.* Am. J. Psychiatry 2001; 158: 1827–1834.
45. Hyde TM, Goldberg TE, Egan MF, Lener MC, Weinberger DR. *Frontal release signs and cognition in people with schizophrenia, their siblings and healthy controls.* Br. J. Psychiatry 2007; 19: 120–125.
46. Sanders RD, Joo YO, Almasy L, Wood J, Keshavan MS, Pogue-Geile MF i wsp. *Are neurologic examination abnormalities heritable? A preliminary study.* Schizophr. Res. 2006; 86: 172–180.
47. Wong AHC, Voruganti LNP, Heslegrave RJ. *Neurocognitive deficits and neurological signs in schizophrenia.* Schizophr. Res. 1999; 23: 139–146.

48. Chen RY, Sham P, Chen EY, Li T, Cheung EF, Hui TC i wsp. *No association between T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and clinical phenotypes of Chinese schizophrenic patients*. *Psychiatry Res.* 2001; 105: 175–185.
49. Galderisi S, Maj M, Kirkpatrick B, Piccardi P, Mucci A, Invernizzi G i wsp. *Catechol-O-Methyltransferase Val/Met Polymorphism in Schizophrenia: Associations with Cognitive and Motor Impairment*. *Neuropsychobiol.* 2005; 52(2): 83–89.
50. Varambally S, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN. *Neurological soft signs in schizophrenia – The past, the present and the future*. *Indian J. Psychiatry* 2012; 54(1): 73–80.

Adres: Olga Kałużyńska
Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych
Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi
92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10

Otrzymano: 27.04.2012
Zrecenzowano: 24.11.2013
Otrzymano po poprawie: 26.11.2013
Przyjęto do druku: 3.12.2013