

رابطه علائم نورولوژیک ظریف با اسکیزوفرنی

دکتر سیدحمزه حسینی^{۱*}، دکتر محمود عابدینی^۲، دکتر علیرضا خلیلیان^۳، دکتر فرامرز فرقانی^۴


۱- استادیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۲- استادیار گروه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۳- دانشیار گروه آمار دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۴- روانپزشک

سابقه و هدف: بیماری اسکیزوفرنی از شایعترین بیماری‌ها در حیطه روانپزشکی است که اخیراً تلاش‌های زیادی برای یافتن علل بیولوژیک و ارگانیک این بیماری صورت گرفته است. یکی از مواردی که بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. علائم نورولوژیک ظریف و ارتباط آن با بیماری اسکیزوفرنی است. این مطالعه به منظور مقایسه علائم نورولوژیک ظریف بین بیماران اسکیزوفرن و خواهر یا برادر آنها و گروه شاهد انجام شده است.

مواد و روشها: جمعیت مورد مطالعه شامل ۳۰ بیمار اسکیزوفرن، ۳۰ نفر خواهر یا برادر این بیماران و ۳۰ نفر از کارکنان بیمارستان زارع ساری، بعنوان گروه شاهد می باشند. وجود علائم نورولوژیک ظریف در آنها مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس یک نمره کلی از نظر این علائم برای هر آزمودنی بدست می‌آید، در نهایت این گروهها با هم مقایسه می‌شوند. **یافته‌ها:** میانگین علائم نورولوژیک در بیماران اسکیزوفرن بیشتر از خواهر یا برادر این بیماران و گروه شاهد است. همچنین میانگین نمرات علائم نورولوژیک در خواهر یا برادران بیماران اسکیزوفرن بیشتر از گروه شاهد است. به علاوه بین نمره کلی علائم نورولوژیک ظریف و سابقه فامیلی بیماری اسکیزوفرنی در گروه بیماران اسکیزوفرن ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($P=0/034$). یعنی بیماران اسکیزوفرنی که سابقه فامیلی از نظر بیماری اسکیزوفرنی داشتند، نمره کلی از نظر علائم نورولوژیک ظریف بیشتر نسبت به سایر بیماران داشتند. هیچ ارتباطی بین سن و جنس و میانگین نمره کلی این علائم وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های این مطالعه که علائم نورولوژیک ظریف در بیماران اسکیزوفرنی از دو گروه دیگر بیشتر است، دیدگاه بیولوژیک و ارگانیک در مورد اتیولوژی اسکیزوفرنی را تقویت می‌کند، این علائم می‌توانند به عنوان یک مارکر بیولوژیک قوی در بیماری اسکیزوفرنی مطرح شوند و با عنایت به شروع زودرس درمان با آنتی‌سایکوتیک‌ها، این علائم می‌توانند در سرنوشت بیماری تأثیر داشته باشند. **واژه‌های کلیدی:** اسکیزوفرنی، نورولوژی، علائم نورولوژیک ظریف.

مقدمه

را داشته باشد(۲). شروع زودرس، مزمن بودن و عوارض روانی - اجتماعی آن از مشکلات بهداشتی هر جامعه به شمار می‌رود. این اختلال امروزه یکی از معضلات اکثر جوامع بوده و هزینه زیادی صرف نگهداری و درمان این بیماری می‌گردد(۳). برخلاف تصور  هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۹-۸۰ از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تأمین شده است.

اختلال اسکیزوفرنی یکی از شایعترین بیماریهای روان پزشکی است به طوری که ۱۶٪ مراجعات سرپایی درمانگاه‌های روانپزشکی را تشکیل می‌دهد و حدود ۵۰ درصد تخت‌های مراکز روانپزشکی توسط بیماران اسکیزوفرن اشغال می‌شوند و این اختلال یک نشانه بالینی است که به باور برخی پژوهشگران بدترین نوع بیماری برای انسان بوده(۱) و شاید مشکل‌ترین تعریف

سپس از نظر علایم نورولوژیک ظریف با هم مقایسه شدند، در نهایت مشخص شد که ۲۶٪ بیماران اسکیزوفرن که داروی آنتی‌سایکوتیک دریافت نکرده بودند، ۴۶٪ بیماران اسکیزوفرن که داروی آنتی‌سایکوتیک دریافت کرده بودند علایم نورولوژیک ظریف داشتند، در حالی که هیچیک از افراد نرمال علایم نورولوژیک ظریف نداشتند و نتیجه آن بود که علایم نورولوژیک ظریف در اسکیزوفرنی، بدون ارتباط با داروهای آنتی‌سایکوتیک وجود دارند ولی این احتمال وجود دارد که داروهای آنتی‌سایکوتیک می‌توانند میزان علایم نورولوژیک ظریف را تحت تأثیر قرار دهند (۱۳).

در مطالعه ای که توسط Ismail و همکاران در سال ۱۹۹۸ انجام شد ۶۰ بیمار اسکیزوفرن، ۲۱ نفر از خواهرها یا برادرهای تنی آنها و ۷۵ نفر فرد نرمال انتخاب شده و سپس از نظر علایم عصبی ظریف با هم مقایسه شدند که در آن شد هیچکدام از افراد نرمال نمره بالاتر از ۶ از نظر علایم نورولوژیک ظریف به دست نیاوردند، در حالی که ۶۷٪ بیماران اسکیزوفرن و ۱۹٪ خواهرها یا برادرهای تنی آنها نمره بالای ۷ آوردند. نتیجه این پژوهش آن بود که علل محیطی و ژنتیکی می‌توانند علت علایم عصبی ظریف باشند (۱۴). با توجه به آمارهای متناقض ذکر شده و تأثیر عوامل محیطی - اجتماعی در بروز علایم ظریف عصبی (۱۵) و نیز و از آنجائیکه تاکنون در ایران هیچ مطالعه‌ای به صورت مقایسه علایم نورولوژیک ظریف بین بیماران اسکیزوفرن و خواهرها یا برادرهای آنها و گروه شاهد انجام نشده این مطالعه صورت گرفته است.

مواد و روشها

در این مطالعه توصیفی تحلیلی - مقطعی، ۳ گروه انتخاب شدند که تعداد هر یک از این گروهها ۳۰ نفر است. گروه اول بیماران اسکیزوفرن هستند که به طور متوالی در بخش‌های اعصاب و روان مرکز روان پزشکی زارع ساری در سال ۸۱-۱۳۸۰ بستری شدند. تشخیص اسکیزوفرنی براساس DSM-IV بوده که بایستی توسط دو روانپزشک تأیید می‌شد و این بیماران الکتروشوک مغزی دریافت نکرده، سابقه سندرم نورولپتیک بدخیم، اختلال حرکتی دیررس، سابقه مصرف الکل، اعتیاد به مواد مخدر و همچنین سابقه بستری بیش از ۶ ماه را نداشته باشند.

قبل از عوامل بیولوژیک امروزه به عنوان یکی از عوامل اتیولوژیک اختلال اسکیزوفرنی مطرح هستند و در بین اختلالات متعدد وجود علایم عصبی ظریف (Soft) و سخت (Hard) مورد توجه خاصی قرار گرفته است. علایم عصبی سخت به طور مشخص موضعی بوده و با وجود ضایعه‌ای در راههای عصبی و یا هسته‌های عصبی ارتباط دارند، برعکس علایم عصبی ظریف موضعی نبوده و با هیچ ضایعه مشخصی در سیستم عصبی ارتباط ندارند (۱). علایم عصبی ظریف یک عده ناهنجاری‌های حسی و حرکتی خفیف هستند که در مراحل اولیه تکامل انسان طبیعی بوده ولی اگر بعد از دوران کودکی ادامه پیدا کنند غیرطبیعی تلقی می‌گردند. گزارشاتی وجود دارد مبنی بر این که علایم عصبی ظریف در تعدادی از بیماریهای روانپزشکی (اسکیزوفرنی و ضد اجتماعی) شیوع بالایی دارند (۳-۱).

بیماران اسکیزوفرن در مقایسه با بیماران خلقی علایم نورولوژیک ظریف بیشتری دارند (۴). همچنین علایم نورولوژیک ظریف در بیماران اسکیزوفرن، با وزن کم موقع تولد و همچنین مسائل و مشکلات مربوط به دوران نوزادی ارتباط دارند (۵). میزان علایم نورولوژیک ظریف در بیماران اسکیزوفرن بیشتر از منسوبین درجه اول آنها و همچنین بیشتر از افراد گروه شاهد است، ضمناً میزان علایم نورولوژیک ظریف در منسوبین درجه اول بیماران اسکیزوفرن بیشتر از گروه شاهد است (۶). توری در سال ۱۹۸۰ علایم نورولوژیک ظریف حالت یک طرفه داشته که بیشتر نیمکره چپ مغز دچار اختلال است (۷). گزارش‌هایی وجود دارد مبنی بر اینکه علایم نورولوژیک ظریف با صفت‌های شخصیتی انزوای اجتماعی و علایم منفی بارز آسیب‌شناختی، آسیب‌پذیری به ایجاد اختلالات حرکتی دیررس، بزرگی بطن‌های مغزی و میزان مزمن بودن بیماری اسکیزوفرنی ارتباط دارد (۸-۱۱). بیماران اسکیزوفرن علایم نورولوژیک ظریف بیشتری نسبت به افراد طبیعی دارند، همچنین شیوع علایم نورولوژیک ظریف در اسکیزوفرنی حدود ۶۵-۵۰٪ است (۱۲).

در پژوهشی که توسط گوپتا و همکاران در سال ۱۹۹۵ در ایالات متحده انجام شد ۱۲۶ بیمار اسکیزوفرن که داروی آنتی‌سایکوتیک دریافت کرده بودند، ۲۶ بیمار اسکیزوفرن که داروی آنتی‌سایکوتیک دریافت نکرده بودند و ۱۱۷ فرد نرمال انتخاب شده و

گروه دوم شامل خواهرها یا برادرهای تنی بیماران اسکیزوفرن بودند. از هر بیمار اسکیزوفرن فقط یک نفر از خواهرها یا برادرهایش با حداقل اختلاف سنی با آنها انتخاب شدند که سابقه سایکوز و بیماری اسکیزوفرنی و سابقه مصرف داروهای نورولپتیک را نداشتند. گروه شاهد، که از کادر بیمارستان زارع ساری انتخاب شدند، و سابقه بیماری روانی در خود و خانواده درجه اول نداشتند. بعد از انتخاب نمونه‌ها، از هر یک از آزمودنی‌ها معاینه عصبی از نظر علایم نورولوژیک ظریف براساس مقیاس «ارزیابی عصب شناختی» به عمل آمد. این پرسشنامه دارای ۲۶ ماده است که سه حوزه عملکردی ویژه: یکپارچگی حسی، هماهنگی حرکتی، اعمال حرکتی پیچیده متناوب و برخی نشانه‌های دیگر را مورد بررسی قرار می‌دهد. در پایان این ارزیابی سه نمره: نمره کل، نمره سمت راست، نمره سمت چپ به دست می‌آید. روائی و پایایی این مقیاس براساس مطالعه یوکاتان و همکاران (۱۶) نشان داده شد. پس از تکمیل فرم‌های مربوط به معاینه عصبی از نظر علایم عصبی ظریف و استخراج داده‌ها، از t-test و ANOVA برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

نفر زن (۲۷/۸٪) با میانگین سنی ۳۱/۷ سال بودند. چگونگی توزیع سن، جنس، میزان تحصیلات در جدول ۱ آمده است. در کل مطالعه ۵ بیمار اسکیزوفرن به دلیل این که شدیداً سایکوتیک بوده قادر به همکاری در انجام تکالیف ذکر شده در ارزیابی نبودند از مطالعه حذف شده و به جای آنها بیماران اسکیزوفرن دیگر وارد مطالعه شدند. همچنین در مورد ۳ بیمار اسکیزوفرن، خانواده‌ها به علت مشکلاتی که داشتند جهت انجام ارزیابی مراجعه نکردند و بنابراین این بیماران هم از مطالعه خارج و به جای آنها بیماران اسکیزوفرن دیگر وارد مطالعه شدند. از نظر داشتن سابقه فامیلی بیماری اسکیزوفرنی، ۵ نفر (۱۶/۶٪) این بیماران سابقه فامیلی مثبت و ۲۵ نفر (۸۳/۴٪) سابقه فامیلی منفی داشتند. از نظر زمان شروع بیماری در بیماران اسکیزوفرن، در بیشتر موارد (۳۳/۳٪) بیماری در ۲۴-۱۳ ماه گذشته شروع شده بود. از نظر علایم نورولوژیک ظریف، میانگین نمره کلی بیماران اسکیزوفرن ۱۱/۹ و خواهر یا برادر بیماران، ۷ و گروه شاهد ۲/۲ بود که این نکته از نظر آماری معنی‌دار ($p=0/0000$). از نظر علایم نورولوژیک ظریف، میانگین نمره سمت راست بیماران اسکیزوفرن ۲/۸، خواهر یا برادر بیماران ۲/۱ و گروه شاهد ۰/۵ بود که اختلاف بین آنها از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/0000$). از نظر علایم نورولوژیک ظریف، میانگین نمره سمت چپ بیماران اسکیزوفرن ۲/۹، برادر یا خواهر بیماران اسکیزوفرن ۱/۸ و گروه شاهد ۱ بود که از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/0000$) (جدول ۲).

از کل افراد مورد مطالعه ($n=90$)، ۶۵ نفر مرد (۷۲/۲٪) و ۲۵

یافته‌ها

جدول ۱. مقایسه خصوصیات دموگرافیک گروه‌های تحت مطالعه از نظر جنس و تحصیلات

میانگین سنی	جنس		تحصیلات				
	مرد تعداد(٪)	زن تعداد(٪)	بیسواد تعداد(٪)	ابتدایی تعداد(٪)	راهنمایی تعداد(٪)	دبیرستان تعداد(٪)	دانشگاهی تعداد(٪)
بیماران اسکیزوفرن ۳۱/۳	۲۸ (۹۳/۳۰)	۲ (۶/۷۰)	۲ (۶/۷)	۹ (۲۰)	۱۰ (۳۳/۳)	۷ (۲۳/۳)	۲ (۶/۷)
خواهر یا برادر بیمار ۲۹/۶۹	۱۵ (۵۰)	۱۵ (۵۰)	۲ (۶/۷)	۹ (۳۰)	۷ (۲۳/۳)	۸ (۲۶/۷)	۴ (۱۳/۳)
گروه شاهد ۳۴/۳۳	۲۲ (۷۳/۳۰)	۸ (۲۶/۷۰)	۰	۰	۱ (۳/۳)	۱۰ (۳۳/۳)	۱۹ (۶۳/۴)

جدول ۲. مقایسه گروه‌های مورد مطالعه از نظر علایم نورولوژیک ظریف ($n=30$)

نمره کل ± انحراف معیار	نمره سمت چپ ± انحراف معیار	نمره سمت راست ± انحراف معیار
بیماران اسکیزوفرن ۱۱/۹±۴/۳	۲/۹±۱/۳	۲/۸±۱/۵
خواهر یا برادر بیمار ۷±۲/۶	۱/۸±۱	۲/۱±۰/۹
گروه شاهد ۲/۲±۱/۶	۱±۰/۸	۰/۵±۰/۷

که احتمالاً این فرآیند مربوط به وراثت است و این مطلب نتایج مطالعات کینی و همکاران را تأیید می‌کند (۲۰). همچنین این مطالعه در راستای مطالعات مارکوس و همکاران است که گزارش کرده بودند، ناهنجاری‌های نورولوژیک در فرزندان بیماران اسکیزوفرن بیشتر از گروه کنترل می‌باشد (۲۱).

از آنجایی که بیماران اسکیزوفرن در مطالعه اخیر طوری انتخاب شده‌اند که سابقه بیماری نورولوژیک و سابقه مصرف مواد الکلی و همچنین عوارض وخیم ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک را نداشته باشند و در حقیقت بیمارانی بودند که بیماریشان در مراحل اولیه بوده و همچنین برادر و خواهر بیماران اسکیزوفرن هم نبایستی داروی آنتی‌سایکوتیک مصرف کرده باشند به نظر می‌رسد که میزان بالای علایم نورولوژیک ظریف در بیماران اسکیزوفرن و برادر و خواهر آنها نسبت به گروه کنترل هیچ ارتباطی با مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک نداشته باشد و در حقیقت به نظر می‌رسد که داروهای آنتی‌سایکوتیک هیچ اثری یا اثر ضعیفی بر روی ایجاد علایم نورولوژیک ظریف نداشته باشد و این همسو با مطالعات گوپتا و همکاران است که نشان دادند وجود علایم نورولوژیک ظریف غیر وابسته به مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک است (۱۳).

با توجه به این که میزان علایم نورولوژیک ظریف به طور کاملاً معنی‌دار در بیماران اسکیزوفرن و خواهر یا برادر آنها نسبت به گروه شاهد بالا است می‌توان نتیجه گرفت که این علایم می‌توانند به عنوان یک مارکر بیولوژیک قوی برای اسکیزوفرنی مطرح شوند (۱۸ و ۲۰). ولی به هر حال مطالعات بیشتری مورد نیاز است. با توجه به اینکه میزان نمره کلی علایم نورولوژیک ظریف در بیماران اسکیزوفرنی که سابقه فامیلی بیماری اسکیزوفرنی دارند به طور معنی‌داری بیشتر از بیماران اسکیزوفرنی است که سابقه فامیلی این بیماری را ندارند و این یافته مجدداً تجمع خانوادگی اسکیزوفرنی و علایم نورولوژیک ظریف را می‌رساند و این نکته را به ذهن متبادر می‌کند که این علایم با اسکیزوفرنی ارتباط دارند (۱۵).

ارتباط معنی‌داری بین علایم نورولوژیک ظریف و مدت زمانی که از شروع بیماری گذشته است وجود ندارد و این نکته نشان می‌دهد که از ابتدای بیماری وجود داشته و احتمالاً در طول بیماری تغییر زیادی نمی‌کند و این در راستای دو پژوهش توری و مادسن

همچنین ارتباط بین نمره کلی از نظر علایم نورولوژیک ظریف و سابقه فامیلی بیماری اسکیزوفرنی در بیماران اسکیزوفرن هم از طریق T-Test بررسی شد. که از نظر آمار معنی‌دار بود ($p=0/034$)، یعنی بیماران اسکیزوفرنی که سابقه فامیلی از نظر بیماری اسکیزوفرنی داشتند، علایم نورولوژیک ظریف بیشتر نسبت به سایر بیماران داشتند. همچنین ارتباط بین میزان تحصیلات و نمره کلی از نظر علایم نورولوژیک ظریف نیز بررسی شد که این بررسی از طریق تست ANOVA آنالیز شد و نشان داده شد که در کل نمونه مورد مطالعه هر چه سطح تحصیلات پایین‌تر باشد میزان نمره کلی از نظر علایم نورولوژیک ظریف بالاتر است ($p=0/0000$). ارتباط بین میزان تحصیلات و نمره کلی از نظر علایم نورولوژیک ظریف در بیماران اسکیزوفرن به طور مجزا و از طریق ANOVA آنالیز شد که از نظر آماری معنی‌دار نبود. از طریق تست ANOVA ارتباط بین نمره کلی علایم نورولوژیک ظریف و گروه‌های سنی مختلف نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین از طریق T-Test ارتباط بین نمره کلی علایم نورولوژیک ظریف در جنس بررسی شد که از نظر آماری معنی‌دار نبود.

بحث

نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که شیوع علایم نورولوژیک ظریف در بیماران اسکیزوفرن به طور معنی‌داری ($p=0/0000$) بالاتر از خواهر یا برادر بیماران اسکیزوفرن و همچنین گروه شاهد است. همچنین این مطالعه نشان داد که شیوع علایم نورولوژیک ظریف در خواهر یا برادر بیماران اسکیزوفرن به طور معنی‌داری ($p=0/0000$) بالاتر از گروه شاهد است که مؤید مطالعات قبلی می‌باشد (۱۹-۱۷ و ۱۴).

علیرغم بررسی‌های متعدد در ارتباط با دخالت ناهنجاری‌های نورولوژیک در اتیولوژی اسکیزوفرنی، با کمال تعجب تاکنون تعداد مطالعاتی که به طور دقیق نمره کلی و جزئی علایم نورولوژیک ظریف را ارزیابی کرده باشند کم است. این یافته که علایم نورولوژیک ظریف در بیماران اسکیزوفرن و همچنین خواهر یا برادر آنها بیشتر از گروه شاهد است این نکته را به ذهن متبادر می‌کند که این علایم می‌توانند نتیجه‌ای از یک فرآیند پاتوفیزیولوژیک باشند

در نهایت این مطالعه همسو با مطالعات روسی و همکاران (۶) است که در آن مطالعه هم میزان بالایی از علایم نورولوژیک ظریف را در بیماران اسکیزوفرن و همچنین منسوبین درجه اول آنها نسبت به گروه شاهد گزارش کردند.

با توجه به نتایج حاصله از این مطالعه، علایم نورولوژیک ظریف در بیماران اسکیزوفرن و خواهر یا برادر این بیماران به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود. این مطلب که خواهر و برادر بیماران اسکیزوفرن علایم نورولوژیک ظریف دارند ولی یک سایکوپاتولوژی تمام عیار را ندارند می‌توان گفت خواهر یا برادرهای بیماران اسکیزوفرن دارای یک شکل خفیف و تحت بالینی از طیف وسیع بیماری اسکیزوفرنی هستند، این مطلب اخیر تحت عنوان اسکیزوتاکسی مطرح شده و بنابراین علایم نورولوژیک ظریف را می‌توان جزئی از اسکیزوتاکسی دانست. با عنایت به این مطلب و با توجه به این که یکی از عوامل پیش‌بینی کننده پروگنوز خوب در اسکیزوفرنی شروع دارو در مراحل اولیه بیماری است می‌توان با وجود علایم نورولوژیک ظریف در فاز پیش درآمد و با در نظر گرفتن سایر علایم اسکیزوتاکسی درمان پروفیلاکسی با آنتی‌سایکوتیک‌ها را در مراحل ابتدائی این بیماری پیشنهاد کرد که این عمل احتمالاً می‌تواند پیش‌آگهی و پیامد بیماران اسکیزوفرن را تحت تأثیر قرار دهد. با توجه به نتایج این مطالعه این نکته که بیماری اسکیزوفرنی می‌تواند علل عضوی یا زیستی داشته باشد نیز تقویت می‌شود که به این ترتیب راه بررسی‌های آتی برای کشف علل ارگانیک اسکیزوفرنی هموارتر می‌گردد.

تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت تأمین منابع مالی و نیز از همکاران محترم گروه روانپزشکی بیمارستان زارع و دستیاران ارجمند جهت همکاری در پیدا کردن بیمار نهایت سپاس و قدردانی می‌شود.

References

1. Michael FG. Schizophrenia, In: Sadock B, Sadock V. Kaplan & Sadock comprehensive textbook of psychiatry, 7th ed, Lippincott Williams & Wilkins 2000; pp: 1117-47.

می‌باشد (۷ و ۲۲). مادن و همکاران در دانمارک در یک پیگیری ۵ ساله نشان دادند که این علایم در طی این ۵ سال تغییر زیادی نمی‌کنند و فقط بودن این علایم در زمان شروع بیماری با یک سیر تخریب کننده و تباہ کننده ارتباط داشته است. بنابراین علایم نورولوژیک ظریف در پیش‌بینی پیامد بیماران اسکیزوفرن در دراز مدت می‌توانند مفید باشند (۲۲).

ارتباط معنی‌داری بین نمره کلی علایم نورولوژیک ظریف و سن و جنس وجود نداشت و این نشان می‌دهد که علایم نورولوژیک ظریف با افزایش سن افزایش پیدا نمی‌کنند که مؤید مطالعات دیگر می‌باشد (۲۳ و ۱۴) ولی با مطالعه Bersan از نظر سن هماهنگی ندارد (۲۴) که به نظر می‌رسد برای تأثیر دقیق آن نیاز به نمونه بیمار بیشتری می‌باشد. در مطالعه حاضر برخلاف مطالعات دیگر بین فاکتور جنس مرد بودن با علائم نورولوژیک ظریف ارتباط معنی‌دار پیدا شده است (۲۵) که می‌تواند ناشی از این باشد که در پژوهش حاضر ۹۳/۳ درصد بیماران مرد بودند. یک ارتباط معنی‌داری بین نمره کلی علایم نورولوژیک ظریف و سطح تحصیلات در کل نمونه مورد مطالعه وجود داشت ($p=0/0000$) ولی در آنالیز این ارتباط در خود بیماران اسکیزوفرن هیچ ارتباط معنی‌دار بین نمره کلی علایم نورولوژیک ظریف و سطح تحصیلات بیماران اسکیزوفرن وجود نداشت ($p=0/433$). این مطلب نشان می‌دهد در کل نمونه افراد بیسواد بالاترین میزان علایم نورولوژیک را داشتند ولی در گروه بیماران اسکیزوفرن ارتباط وجود نداشت. این مطلب احتمالاً می‌تواند به این علت باشد که چون اکثر بیماران اسکیزوفرن سطح تحصیلات پایین و نمره کلی از نظر علایم نورولوژیک ظریف بالایی داشتند این ارتباط در این گروه معنی‌دار نشده است که با مطالعه Bersani همخوانی ندارد (۲۴) که شاید به علت همگن نبودن گروه بیمار از نظر تحصیلات می‌باشد، و از طرفی با توجه به نبودن مطالعه مشابه دیگر در مورد نقش تحصیلات، تحقیقات بیشتری را می‌طلبد.

2. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. New Oxford textbook of psychiatry. 1st ed, Oxford University Press 2000; pp: 641-3.
3. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock 's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/ clinical psychiatry, 9th ed, Lippincott Williams & Wilkins 2002; pp: 471-504.
4. Quitkin F, Rifkin A, Klein DF. Neurologic soft signs in schizophrenia and character disorders. Archives of General Psychiatry 1976; 33: 845-53.
5. Pollin W, Stabenau JR. Life history differences in identical twins discordant for schizophrenia, Am J Orthopsychiatry 1966; 33: 492-509.
6. Rossi S, De Cataldo V, Dimichele V. Neurological soft signs in schizophrenia. Br J Psychiatry 1990; 157: 735-39.
7. Torrey EF. Neurological abnormalities in schizophrenic patients. Biological Psychiatry 1980; 15: 381-8.
8. Tucker GJ, Campion EW. Sensorimotor functions and cognitive disturbance in psychiatric patients. Am J Psychiatry 1975; 132: 17-21.
9. King DJ, Wilson A, Cooper SJ. The clinical correlates of neurological soft signs in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 1991; 158: 770-5.
10. Weinberger DR, Wyatt RJ. Cerebral Ventricular Size: a biological marker for subtyping chronic schizophrenia. Biological markers in psychiatry and neurology. New york Usdin 1982: 1321-8.
11. Johnstone EC, Macmillan JF. Further investigation of the predictors of outcome following first schizophrenic episodes. Br J Psychiatry 1990; 157: 182-9.
12. Heinrichs DW, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. Am J Psychiatry 1988; 145: 11-18.
13. Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, et al. Neurological soft signs in neuroleptic-naïve and neuroleptic treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects. Am J Psychiatry 1995; 152: 191-6.
14. Ismail B, Contor E, Mcneil T. Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. Am J Psychiatry 1998; 155: 84-9.
15. Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, Rowe D, Murray RM. Neurological abnormalities in familial and sporadic schizophrenia. Brain 1998; 121: 191-203.
16. Buchanan RW, Heinrich DW. The neurological evaluation scale (NES). A structures instrument for the assessment of neurological sign in schizophrenia. Psychiatry Res 1988; 27: 335-50.
17. Chen YL, Chen YH, Mak FL. Soft neurological signs in schizophrenic patients and their non psychotic siblings. J Nerv Ment Dis 2000; 188: 284-9.
18. Ali H, Basaran D, Kazim M, Ahmet G. Neurological soft signs in schizophrenic patients and their non psychotic siblings. Schizophrenia Res 2002; 58: 241-9.

19. Manuel JC, Victor P, Amalia Z, Reguel C, Maria G, Fermin S. Neurological soft-signs in psychosis: threshold criteria for discriminating normal controls and for predicting cognitive impairment. *Schizophrenia Res* 2002; 58: 263-71.
20. Kinney DK, Yergelun Todd DA, Woods BT. Hard neurological signs and psychopathology in relatives of schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1991; 39: 45-53.
21. Marcus J, Han S.L, Lewoe E, et al. Neurological finding in high-risk children: childhood assessment and 5-year follow-up. *Schizophy Bull* 1985; 11: 85-100.
22. Madsen AL, Vorstrup S. Neurological abnormalities in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 119-25.
23. Lane A, Colhan K, Moynihan F, Burke T, Waddington JL, Larkin C, O'claghan E. Schizophrenia and neurological soft signs: gender differences in clinical correlates and antecedent factor. *Psychiatry Res* 1996; 64: 105-14.
24. Bersani G, Gherordelli S, Ramieri L, Orlandi V, Pucci D, Pancheri P. Neurological soft signs in schizophrenia. *European Psy* 2002; 17: 188.
25. Jordi E, Francisco S, Beatriu C, Susana S, Neus B. Neurological soft signs in adolescents with poor performance on the continuous performance test: markers of liability for schizophrenia spectrum. *Disorders Psychiatry Res* 1999; 86: 217-28.