



دانشکده علوم
پایان نامه کارشناسی ارشد ژنتیک

عنوان:

بررسی همراهی بین افراد مبتلابه اسکیزوفرنی و پلی مورفسم A384038T
در اکزون ۱۱ اثرن 1 *DISC*

نگارنده:

مریم حیدری کاهکش

اساتید راهنما:

دکتر علی محمد فروغ مند

دکتر حمید گله داری

اساتید مشاور:

دکتر سیدرضا کاظمی نژاد

خانم ناهید خواجه موگهی

آذر ۱۳۸۷

چکیده

نام خانوادگی: حیدری کاهکش	نام: مریم
عنوان پایان نامه: بررسی همراهی بین افراد مبتلا به اسکیزوفرنی و پلی مورفیسم A384038T در آگزون ۱۱ ژن <i>DISC1</i>	
اساتید راهنما	اول: دکتر علی محمد فروغ مند
اساتید مشاور: دکتر سیدرضا کاظمی نژاد - خانم ناهید خواجه موگهی	دوم: دکتر حمید گله داری
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد	رشته: زیست شناسی
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد	گرایش: ژنتیک
دانشگاه: شهید چمران اهواز	دانشکده: علوم
تاریخ فارغ التحصیلی: ۸۷/۹/۱۲	تعداد صفحات: ۹۹
واژه‌های کلیدی: اسکیزوفرنیا - ژن دیسک ۱ - پلی مورفیسم A384038T	
<p>چکیده: اسکیزوفرنیا یکی از اختلالات روان شناختی است که ژنتیک در آن دخیل می‌باشد. یک ترانسلوکاسیون متعادل دو طرفه به صورت (q14.3;q42)(11;1) در یک فامیل بزرگ اسکاتلندی گزارش شد که این ترانسلوکاسیون همراه با اسکیزوفرنیا و اختلال دو قطبی در خانواده نیز همراهی نشان می‌داد. ژن <i>DISC1</i> در مرزهای این ترانسلوکاسیون روی کروموزوم شماره ۱ یافت شد.</p> <p>در این مطالعه که در اهواز صورت گرفت (SNP A384038T(Ser704Cys) واقع در آگزون ۱۱ ژن <i>DISC1</i> مورد بررسی قرار گرفت. افراد مورد مطالعه 200 فرد بیمار اسکیزوفرنیک بر اساس معیارهای DSM-IV و ۲۰۰ نمونه غیر بیمار بودند که به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. این نمونه‌ها از استان‌های فارس و خوزستان و با در نظر گرفتن قومیت جمع آوری شدند. ما از مطالعه کنترل - موردی برای مشخص کردن همراهی احتمالی بین پلی مورفیسم Ser704Cys و اسکیزوفرنیا استفاده کردیم. فراوانی ژنوتیپی در دو گروه کنترل و بیمار به وسیله روش PCR-RFLP مشخص شدند و سپس داده‌ها توسط لجستیک رگرسیون مورد بررسی قرار گرفتند.</p> <p>آنالیز داده‌ها در استان فارس بین این پلی مورفیسم و اسکیزوفرنیا همراهی نشان نداد (OR=1.176, %95CI=0.688 - 2.010, P =0.552) اما در نمونه‌های استان خوزستان افزایش آلل A با خطر ابتلا به اسکیزوفرنیا همراهی نشان می‌داد (OR=0.536, %95CI=0.291-0.989, P =0.046). در صورت یکی در نظر گرفتن دو جمعیت اهواز و شیراز، اختلاف معنی داری بین پلی مورفیسم A384038T و اسکیزوفرنیا مشاهده نشد (P=0.072).</p>	

فهرست مندرجات

فصل اول. کلیات

- ۱-۱ مقدمه..... ۱
- ۲-۱ تاریخچه..... ۲
- ۳-۱ تعریف..... ۴
- ۴-۱ ملاک‌های تشخیصی اسکیزوفرنی..... ۴
- ۵-۱ ضوابط و معیارهای *DSMIV-TR* برای تشخیص اسکیزوفرنی..... ۶
- ۱-۵-۱ علائم نمادین..... ۶
- ۲-۵-۱ اختلال در عملکردهای شغلی و اجتماعی..... ۶
- ۳-۵-۱ مدت..... ۶
- ۶-۱ طبقه بندی..... ۷
- ۷-۱ تشخیص..... ۹
- ۸-۱ شیوع..... ۱۰
- ۹-۱ سن و جنس..... ۱۰
- ۱۰-۱ علت شناسی..... ۱۱
- ۱۱-۱ عوامل پیش زایمانی..... ۱۲
- ۱۲-۱ عوامل اجتماعی..... ۱۳
- ۱۳-۱ مصرف مواد مخدر..... ۱۴
- ۱۴-۱ فیزیولوژی..... ۱۵
- ۱۵-۱ مکانیسم مولکولی اسکیزوفرنی..... ۱۷
- ۱-۱۵-۱ فرضیه دوپامینرژیک..... ۱۸

- ۱۸-۱-۱۵-۲ فرضیه گلو تاما ترژیک..... ۱۸
- ۱۸-۱-۱۶ ژنتیک..... ۱۸
- ۱۹-۱-۱۶-۱ مطالعات فامیلی..... ۱۹
- ۲۰-۱-۱۶-۲ مطالعات دوقلوها..... ۲۰
- ۲۱-۱-۱۶-۳ مطالعات مربوط به فرزند خوانده‌ها..... ۲۱
- ۲۲-۱-۱۷ ناهنجاریهای کروموزومی..... ۲۲
- ۲۶-۱-۱۸ ژنهای کاندید برای بیماری اسکیزوفرنی..... ۲۶
- ۲۷-۱-۱۹ الگوی انتقال اسکیزوفرنی..... ۲۷
- ۲۷-۱-۲۰ ژن *DISC1*..... ۲۷
- ۲۹-۱-۲۰-۱ نقش *DISC1*..... ۲۹
- ۳۴-۱-۲۱ پلی مورفیسم *rs 821616 (ser704cys)*..... ۳۴

فصل دوم. مواد و روشها

- ۳۵-۲-۱ مواد و وسایل به کار رفته..... ۳۵
- ۳۵-۲-۱-۱ وسایل و مواد استفاده..... ۳۵
- ۳۵-۲-۱-۲ مواد به کار گرفته شده..... ۳۵
- ۳۶-۲-۲ انتخاب بیماران..... ۳۶
- ۳۶-۲-۳ نمونه گیری از بیماران..... ۳۶
- ۳۶-۲-۴ روش کار..... ۳۶
- ۳۶-۲-۴-۱ جداسازی و خالص سازی *DNA*..... ۳۶
- ۳۷-۲-۴-۲ مراحل استخراج *DNA*..... ۳۷
- ۳۹-۲-۴-۳ ارزیابی کیفیت *DNA* استخراج شده..... ۳۹
- ۳۹-۲-۴-۴ واکنش زنجیره‌ای پلیمرز..... ۳۹

۴۱PCR برای نیاز مواد مورد نیاز برای PCR
۴۲آماده کردن مخلوط اصلی PCR
۴۲PCR- RFLP
۴۳برنامه حرارتی و بهینه سازی PCR
۴۴مواد مورد استفاده جهت تهیه مخلوط اصلی
۴۷شرح عملی تهیه مخلوط اصلی
۴۷بررسی محصولات PCR
۴۸اصول کلی الکتروفورز
۴۸الکتروفورز به کمک ژل آگارز
۵۰پلی مورفیسم طولی قطعات محدود شونده (RFLP)
۵۰اصول کلی
۵۱پلی مورفیسم <i>ser 704cys</i> (<i>rs821616A/T</i>) ژل <i>DISC1</i> و <i>RFLP</i>
۵۳مراحل عملی انجام <i>RFLP</i>
۵۴مشاهده محصولات <i>RFLP</i>
۵۴روش انجام الکتروفورز بر روی ژل پلی آکریلامید
۵۴آماده سازی ستون الکتروفورز
۵۴تهیه ژل پلی آکریلامید
۵۵ریختن ژل و نصب آن
۵۶ <i>load</i> کردن محصولات <i>RFLP</i> و الکتروفورز آنها
۵۶رنگ آمیزی ژل
۵۷تعیین توالی
۵۷روش آماری

فصل سوم. نتایج

- ۳-۱-۱-۱ مرور بر اطلاعات جمع آوری شده از بیماران ۵۸
- ۳-۱-۱-۲ سن بیماران بررسی شده ۵۹
- ۳-۱-۲-۱ شاخص‌های دموگرافیک (وضعیت تاهل، میزان سواد) ۶۰
- ۳-۱-۳-۱ فصل تولد ۶۱
- ۳-۱-۳-۲ سایر مشخصات افراد مبتلا ۶۱
- ۳-۲-۱ نتایج مربوط به استخراج *DNA* ۶۲
- ۳-۲-۲-۱ نتیجه الکتروفورز ۶۲
- ۳-۲-۲-۲ نتیجه اسپکتروفوتومتری ۶۳
- ۳-۳-۱ نتایج حاصل از *PCR* ۶۳
- ۳-۴-۱ نتایج حاصل از *RFLP* ۶۴
- ۳-۵-۱ نتایج حاصل از تعیین توالی ۶۶
- ۳-۶-۱ فراوانی آلی و ژنوتیپی در افراد بیمار و شاهد ۶۶
- ۳-۷-۱ محاسبه فراوانی آلی ۶۸
- ۳-۸-۱ آنالیز آماری نتایج بدست آمده ۶۸
- ۳-۸-۱-۱ مقایسه فراوانی ژنوتیپی در جمعیت اهواز بین گروه بیمار و کنترل ۶۸
- ۳-۸-۲-۱ اختلاف فراوانی ژنوتیپی در جمعیت اهواز و ارتباط آن با اسکیزوفرنی ۶۸
- ۳-۸-۳-۱ مقایسه فراوانی ژنوتیپی در جمعیت شیراز بین گروه بیمار و کنترل ۶۹
- ۳-۸-۴-۱ اختلاف فراوانی ژنوتیپی در جمعیت شیراز و ارتباط آن با اسکیزوفرنی ۶۹
- ۳-۹-۱ آنالیز کلی نمونه‌ها ۷۰

فصل چهارم. بحث

- ۴-۱-۱ اهمیت مطالعه بر روی بیماری اسکیزوفرنی ۷۱

۲-۴	بررسی رابطه چندین داده‌ی عمومی این مطالعه با سایر مطالعات	۷۱
۱-۲-۴	ماه تولد	۷۲
۲-۲-۴	سن شروع بیماری	۷۲
۳-۴	اهمیت ژن <i>DISC1</i> در اسکیزوفرنی	۷۲
۴-۴	بررسی وجود رابطه بین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (<i>ser704cys</i>) <i>rs821616</i> ژن <i>DISC1</i>	
۷۵	و اسکیزوفرنی	
۷۹	نتیجه گیری کلی	
۸۰	پیشنهادات	
۸۱	منابع	

۱-۱ مقدمه

اسکیزوفرنیا^۱ که تقریباً ۱٪ جمعیت جهان را مبتلا می‌سازد معمولاً قبل از ۲۵ سالگی شروع می‌شود، تمام عمر دوام می‌یابد و در افراد متعلق به تمام طبقات اجتماعی روی می‌دهد. هم بیمار و هم خانواده او به دلیل غفلت گسترده در مورد این اختلال از مراقبت ناکافی و طرد شدن بیمار از جامعه رنج می‌برند.

هر چند اسکیزوفرنیا به گونه‌ای مورد بحث قرار می‌گیرد که گویی بیماری واحدی است، اما احتمالاً ترکیبی از اختلالات با سبب شناسی ناهمگون و شامل بیماری‌هایی است که از نظر تظاهر بالینی، پاسخ درمانی و سیر بیماری با هم فرق دارند. متخصصین بالینی باید به خاطر داشته باشند که تشخیص اسکیزوفرنیا کاملاً متکی به شرح حال روانپزشکی و معاینه وضعیت روانی است. هیچ نوع آزمون تشخیصی برای اسکیزوفرنیا وجود ندارد.

پیشرفت‌های مهم در فهم اسکیزوفرنیا در سه زمینه عمده روی داده است. نخست، پیشرفت در فنون تصویرگیری از مغز، مخصوصاً تصویرگیری با رزونانس مغناطیسی (*MRI*)^۲، و پالایش فنون نوروپاتولوژیک مناطق خاصی از مغز را به عنوان کانون پاتو فیزیولوژی اسکیزوفرنیا درآورده است. نواحی خاص مورد توجه شامل لوب پیشانی^۳، آمیگدال^۴، هیپوکمپ^۵، شکنج پاراهیبوکامپی و منخچه می‌باشند.

تمرکز بر این مناطق مغز می‌تواند موجب طرح فرضیه‌هایی شود که به گسترش اطلاعات پایه در مورد اسکیزوفرنیا منجر شوند. ثانیاً، پس از معرفی کلوزاپین^۶، دارویی ضد جنون با حداقل اثرات جانبی عصبی، پژوهش‌های فراوانی در مورد سایر داروهای مؤثر در کاهش علائم منفی

-
1. Schizophrenia
 2. Magnetic Resonance Imaging
 3. Frontal lobes
 4. Amigdala
 5. Hippocampus
 6. Clozapine

اسکیزوفرنیا، با اثرات جانبی پائین صورت گرفته است. ثالثاً با بهتر شدن درمان دارویی و آشکار شدن اساس زیست شناختی محکم برای اسکیزوفرنیا، علاقه فزاینده‌ای نسبت به عوامل روانی اجتماعی مؤثر بر اسکیزوفرنیا، از جمله عوامل مؤثر بر رویکرد درمانی، که شامل روان درمانی هم می‌گردد، پدید آمده است (۱).

۱-۲ تاریخچه

اهمیت مسأله بالینی اسکیزوفرنیا در طول تاریخ این اختلال توجه صاحب نظران بزرگ را در روانپزشکی و نورولوژی مستمراً به خود جلب کرده است. دو تن از این صاحب نظران امیل کراپلین^۱ (۱۸۵۶-۱۹۲۶) و یوگین بلولر^۲ (۱۸۵۷-۱۹۳۹) بوده‌اند. پیش از آن بندیکت مورل^۳ (۱۸۷۳-۱۸۰۹)، روانپزشک فرانسوی، اصطلاح دمانس پره کوز^۴ را برای مبتلایانی که بیماری آن‌ها در نوجوانی شروع شده بود بکار برده بود، کارل لودویگ کالباوم^۵ (۱۸۲۸-۱۸۹۹) علائم کاتاتونی را شرح داد، اوالد هکر^۶ (۱۸۴۳-۱۹۰۹) نیز رفتار غریب بیماران هبفرنیک^۷ را شرح داد (۱). تقریباً تا سال ۱۸۸۰، پیشرفت کمی در متمایز کردن یک شکل از اختلال از شکل دیگر آن صورت گرفته بود. فقط باور بر این بود که انواع مختلف دیوانگی وجود دارد، ولی در این باره که این تفاوت‌ها چه می‌توانند باشند عقیده مشترکی وجود نداشت (۲).

اولین نظام طبقه بندی برای اختلالات روانی شدید توسط امیل کراپلین صورت گرفت. امیل کراپلین اصطلاح *dementia praecox* مورل را به *dementia praecox* برگرداند، اصطلاحی که بر فرآیند شناختی مشخص (دمانس) و شروع زودرس (پره کوز) اختلال تأکید داشت و معنای آن دقیقاً زوال عقل پیش رس بوده است (۳).

1. Emil kraepelin
 2. Eugen Bleuler
 3. Benedict Morel
 4. Demence precoce
 5. Karl Ludwig kahlbaum
 6. E Wald Hecker
 7. Hebephrenic

افراد مبتلا به دمانس پره کوز با سیر طولانی و رو به تباهی و علائم بالینی شایع مثل هذیان و توهمات مشخص می‌شدند. کراپلین این بیماران را از آن‌هایی که مبتلا به روان‌شیدایی - روان‌فسردگی^۱ طبقه‌بندی می‌شدند با توجه به دوره‌های مشخص بیماری که با فواصل عملکرد بهنجار از هم جدا می‌شدند تفکیک نمود (۱).

روانپزشک سوئسی یوگن بلولر اصطلاح اسکیزوفرنیا (*schizen* = شکاف^۲، *phren* = ذهن^۳) را در سال ۱۹۰۸ ابداع کرد و این اصطلاح در منابع علمی جان‌شین دمانس پره کوز گردید (۴، ۵، ۶). او این اصطلاح را برای بیان وجود دوگانگی بین تفکر، هیجان و رفتار در بیماران مبتلا به این اختلال انتخاب کرد.

بلوبر تأکید نمود که بر عکس مفهوم دمانس پره کوز کراپلین، اسکیزوفرنیا لزوماً سیر رو به تباهی ندارد. قبل از چاپ سومین ویرایش راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی (*DSM-III*)^۴، میزان بروز اسکیزوفرنیا در ایالات متحده (جایی که روانپزشکان تابع اصول بلولری هستند) حدوداً تا دو برابر میزان آن در اروپا (که روانپزشکان از اصول کراپلینی استفاده می‌کنند) بالا رفت. پس از چاپ (*DSM-III*) تشخیص اسکیزوفرنیا در ایالت متحده در جهت مفهوم کراپلینی پیش رفت. معهدا، اصطلاح اسکیزوفرنیا بلولر بر چسب مقبول بین‌المللی برای این اختلال است. این اصطلاح معمولاً با سوء تعبیر همراه است، به خصوص در نظر عوام که آن را شخصیت گسسته^۵ می‌شمارند. شخصیت گسسته که امروزه اختلال هویت تجزیه‌ای نامیده می‌شود، در (*DSM-IV-TR*) به عنوان یک اختلال تجزیه‌ای طبقه‌بندی شده است که کاملاً از اسکیزوفرنیا متفاوت است (۱).

1. Manic depressive

2. Split

3. Mind

4. Diagnostic statistical manual of mental disorders-3th edition

5. Split personality

بلولر در توضیح نظریه خود در زمینه دو پارگی درون روانی بیماران، علائم بنیادی (یا اولیه) اسکیزوفرنیا را مشخص کرد. این علائم مشتمل بودند بر اختلالات تداعی، بخصوص سست شدن آنها، اختلالات عاطفی، اوتیسم و دوگانگی احساس که به صورت *4A: Ambivalence ، Autism Flattened Affect ، Impaired Association of Ideas* خلاصه می‌شد (۱،۶). بلولر همچنین علائم فرعی (ثانوی) را تعیین نمود که مشتمل بر علائمی بودند که از دیدگاه کراپلین برای دمانس پره کوز قرائن اساسی شمرده می‌شدند: این علائم شامل توهمات و هذیان‌ها بودند (۱،۷).

۱-۳ تعریف

اسکیزوفرنیا یک لغت یونانی است که ریشه آن از دو واژه *schizen* به معنای شکاف و گسست و *phren* به معنای ذهن و روان تشکیل شده است. اسکیزوفرنی توصیف کننده یک نوع اختلال ذهنی است و شکل گیری آن با نقص در قوه ادراک یا بیان واقعیت می‌باشد و به طور معمول با توهمات شنیداری- کژ پنداری هذیان‌های عجیب و غریب، تکلم نامنظم و اختلال در عملکردهای شغلی همراه می‌باشد (۸). در طول ۳۰ سال گذشته مطالعات متعددی انجام شده و همه مطالعات حاکی از کمپلکس بودن این اختلال و مؤید نقش محیط و ژنتیک در بروز اسکیزوفرنی می‌باشند (۹،۱۰).

۱-۴ ملاک‌های تشخیصی اسکیزوفرنیا

فرد مبتلا به اسکیزوفرنیا ممکن است علائمی مثل تفکر نامنسجم^۱، توهمات شنیداری و همچنین هذیان‌ها را از خود نشان دهد. در موارد شدیدتر ممکن است فرد به مدت زمان طولانی

1. Disorganized thinking

سکوت کند، به طرز عجیبی بی‌عاطفگی و بی‌احساسی از خود نشان دهد یا یکسری تحریکات و آشفتگی‌ها و هیجانات بی‌هدف را از خود بروز دهد (۱۱).

علائم اسکیزوفرنیا غالباً به دو دسته مثبت یا *productive* و منفی یا *deficit* تقسیم بندی می‌شوند. علائم مثبت شامل هذیان‌ها، توهمات شنیداری، اختلالات فکری می‌باشد و علائم منفی شامل کسالت، عدم یا کمی تکلم، فقدان انگیزه و بی‌ارادگی، اختلال در فعالیت روزانه و برقراری ارتباط می‌باشد (۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶).

مبتلایانی که بیماری آنها رو به پیشرفت است ممکن است یکسری نشانه‌های غیر اختصاصی مثل انزوای اجتماعی، زود رنجی و احساس ملامت و کسالت و بی‌قراری را در دوره *prodromal* یا دوره اولیه تجربه کنند (۱۷).

هیچکدام و یا همه علائم اسکیزوفرنیا می‌توانند در سایر بیماریهای روانی و روانپزشکی رخ دهند (۱۱). از آنجا که فرد مبتلا از جامعه و اجتماعات دور می‌شود این قضیه می‌تواند به دنبال خود منجر به بروز یکسری از علائم و مشکلات شود. میزان شیوع مادام العمر دوام علائم عمدتاً ۴۰٪ می‌باشد (۱۸، ۱۹). اواخر نوجوانی و اوایل جوانی از بیشترین سال‌های بروز اسکیزوفرنیا هستند و این دو دوره دوره‌های بحرانی و اساسی در بلوغ اجتماعی فرد و پیشرفت شغلی فرد محسوب می‌شوند، لذا این افراد می‌توانند شدیداً با شروع بیماری آسیب ببینند. برای کمتر کردن اثرات اسکیزوفرنیا کارهای زیادی برای شناخت و درمان فازهای اولیه بیماری که حدود ۳۰ ماه قبل از بروز علائم پیش می‌آید انجام شده است (۲۰).

در مبتلایان مشکلات اجتماعی مثل بیکاری طولانی مدت، فقر و بی‌خانمانی خیلی رایج و معمول هستند و امید به زندگی را برای این افراد پائین می‌آورد. به طور میانگین احتمال زندگی کردن برای افراد مبتلا ۱۲-۱۰ سال کمتر از افراد غیر مبتلاست و این به دلیل افزایش مشکلات

فیزیکی و صدمه خوردن سلامت فرد و همچنین به دلیل افزایش میزان خودکشی در این افراد است (۱۹).

۱-۵ ضوابط و معیارهای DSMIV-TR برای تشخیص اسکیزوفرنیا

برای اینکه فرد مبتلا تشخیص داده شود باید علائم زیر را از خود نشان دهد (۲۱، ۱۱):

۱-۵-۱ علائم نهادین

- هر فرد باید در طی یک دوره زمانی مشخص (مثلاً یک دوره یک ماهه) یکی یا بیشتر از علائم زیر را از خود نشان دهد:

- هذیان
- توهم
- صحبت کردن نامنظم
- رفتار نابهنجار (مثل لباس پوشیدن نامناسب، رفتار آشفته^۱ و ...)
- علائم منفی: عدم بروز پاسخهای عاطفی، نقص و فقدان عاطفی، عدم تکلم (کم صحبت کردن یا صحبت نکردن) بی‌اختیاری (بی‌انگیزگی - کمبود یا فقدان انگیزه)

۱-۵-۲ اختلال در عملکردهای شغلی و اجتماعی

برای یک مدت زمان مشخصی از بعد از شروع اختلال، یک یا چند از زمینه‌های عملکردی فرد مثل شغل فرد، روابط شخصی و یا قدرت نگاه‌داری از خود به طور مشخصی به سطحی پائین‌تر از سطح اولیه (قبل از بیماری) تنزل پیدا می‌کند.

۱-۵-۳ مدت

تداوم پیدا کردن اختلالات و نشانه‌ها باید به مدت حداقل ۶ ماه باشد. در این دوره ۶ ماهه حداقل باید ۱ ماه به طور مستمر علائم مشاهده شوند.

۱-۶ طبقه بندی

تشخیص هر نوع فرعی^۱ از اسکیزوفرنیا بر پایه تصویر بالینی استوار است (۲۲) که به وسیله تازه‌ترین ارزیابی یا پذیرش برای مراقبت بالینی فراهم شده است. به طور کلی *DSM* حاوی ۵ زیر کلاس از اسکیزوفرنیا می‌باشد.

۱- نوع پارانوئید^۲

اسکیزوفرنیا نوع پارانوئید با اشتغال ذهنی با یک یا چند هذیان یا توهمات شنوایی فراوان مشخص است اما اختلالات فکری، رفتار نامنظم و سایر رفتارهای خاص مطرح کننده نوع آشفته وجود ندارد (*DSM code 295.3/*^۳*ICD code F20.0*).

بطور کلاسیک، نوع پارانوئید اسکیزوفرنیا با وجود هذیان‌های گزند و آسیب و خود بزرگ بینی مشخص است. اسکیزوفرنیاک‌های پارانوئید معمولاً در مرحله آشکار شدن بیماری مسن‌تر از بیماران نوع آشفته بوده و در اواخر دهه سوم یا دهه چهارم عمر هستند. بیمارانی که تا این سن سالم بوده‌اند معمولاً موقعیت و هویت مشخصی برای خود در اجتماع به دست آورده‌اند. افراد مبتلا به اسکیزوفرنیا پارانوئید در مقایسه با سایر انواع از نظر قوای عقلانی، واکنش‌های هیجانی و رفتار پسرقت کمتری نشان می‌دهند.

1.Subtype

2.Paranoid type

3.International statistical classification of diseases and related health problem

یک اسکیزوفرنیایک پارانوئید تیبیک معمولاً هیجانزده، شکاک و محتاط است. غالباً خشن و پرخاشگر است. از نظر اجتماعی، اسکیزوفرنیایک پارانوئید خود را بهتر حفظ می‌کند. هوش او در زمینه‌هایی که با هذیان‌های او مربوط نیست، ممکن است خوب و آسیب ندیده باقی بماند (۱).

۲- نوع آشفته^۱

این نوع از اسکیزوفرنیا سابقاً به عنوان هبفرنیک شناخته می‌شد. در این نوع اختلالات فکری و ناهنجاری‌های عاطفی با هم دیده می‌شود. (DSM code 295.1/ICD code F20.1) شروع نوع آشفته غالباً زودرس و قبل از ۲۵ سالگی است. بیمار آشفته معمولاً فعال اما بدون هدف و سازندگی است. اختلال تفکر او بارز و تماس او با واقعیت بی‌نهایت ناچیز است. ظاهر فرد و رفتار اجتماعی او خراب و واکنش‌های هیجانی او نامتناسب است. حملات خنده بدون دلیل آشکار از او بسیار سر می‌زند. در این نوع اسکیزوفرنیا شکلک سازی شایع بوده و رفتار بیمار بسیار سبکسرانه است (۱).

۳- نوع کاتاتونیک^۲

اختلال در عملکردهای حرکتی که ناشی از عملکردهای ذهنی است در این نوع دیده می‌شود. علائم می‌توانند شامل بی‌حسی و بهت کاتاتونیک^۳ و انعطاف مومی شکل^۴ باشند (DSM code 295.2/ICD code F 20.2). این اختلال در عملکرد حرکتی ممکن است به صورت بهت، منفی کاری، کمبود یا عدم انعطاف، تحریک یا انتخاب حالت ویژه ظاهر شود. گاهی تغییر حالت سریع بین دو قطب تحریک و بهت مشاهده می‌شود. علائم فرعی مشتملند بر رفتار کلیشه‌ای، ادا و اطوار و موتیسم (۱).

1. Disorganized
2. Catatonic type
3. Catatonic stupor
4. Waxy flexibility

۴- نوع نامتمایز^۱

در این نوع از اسکیزوفرنیا علائم سایکوتیک قابل مشاهده هستند اما علائم انواع پارانوئید، آشفته یا کاتاتونیک مشاهده نمی‌شود. (*DSM code 295.9 / ICD code F 20.3*) اینها بیمارانی به وضوح اسکیزوفرنیاک هستند و نمی‌توان آن‌ها را به آسانی در یکی از انواع دیگر اسکیزوفرنیا قرار داد، *DSM-IV-TR* این بیماران را مبتلا به اسکیزوفرنیا نامتمایز طبقه بندی می‌کند (۱).

۵- نوع باقیمانده^۲

در این نوع از اسکیزوفرنیا علائم مثبت با شدت کمتری وجود دارند. (*DSM code 295.1 / ICD code F 20.5*) کندی هیجانی، مردم‌گریزی، رفتار غریب، تفکر غیر منطقی و سستی تداعی‌ها شایع است (۱).

۱-۷ تشخیص

تشخیص اسکیزوفرنیا بر مبنای گزارشات تجربی فرد بیمار و مشاهده رفتار فرد می‌باشد و هیچ‌گونه تست آزمایشگاهی برای تشخیص اسکیزوفرنیا موجود نمی‌باشد (۱، ۱۱). هم *DSM-IV* و هم *ICD-10* (طبقه بندی بین المللی بیماریها) لازم می‌شمارند که حداقلی از علائم خاص به مدت یک ماه وجود داشته باشد و قرائنی از اختلالات روانی نظیر سایکوز یا اثرات الکل و مواد روانگردان یا اختلالاتی نظیر هانتینگتون^۳ یا بیماری تیروئید^۴ وجود نداشته باشد. اختلالات روانی و غیر روانی فراوانی مشابه اسکیزوفرنیا هستند. اختلالات غیر

1.Undifferentiated type
2.Residual type
3.Huntington Disease
4.Thyroid

روانی را می‌توان به انواع عفونی، سیستمیک^۱، خود ایمنی^۲، نورولوژیک^۳ و سایر انواع طبقه بندی کرد. هر چند این اختلالات علل نادر اسکیزوفرنیا ظاهری هستند اما تشخیص وجود آنها از این جهت حائز اهمیت است که درمان مناسب ارائه شود (۲۳،۲۴).

۱-۸ شیوع^۴

اگر چه مطالعات مختلف نشانگر این هستند که اسکیزوفرنیا با درصدهای مشابه در طول دنیا رخ می‌دهد اما شیوع آن در کشورها (۲۵،۲۶) همچنین در مناطقی که در همسایگی هم هستند (۲۷) با هم متفاوت می‌باشند. به طور کلی میزان شیوع این اختلال حدود ۱٪ در سراسر دنیا می‌باشد. تفاوت‌های موجود در بین جمعیت‌های مختلف (از نظر شیوع) ممکن است ناشی از تفاوت در تشخیص باشند (۲۳،۲۸،۲۹).

۱-۹ سن و جنس

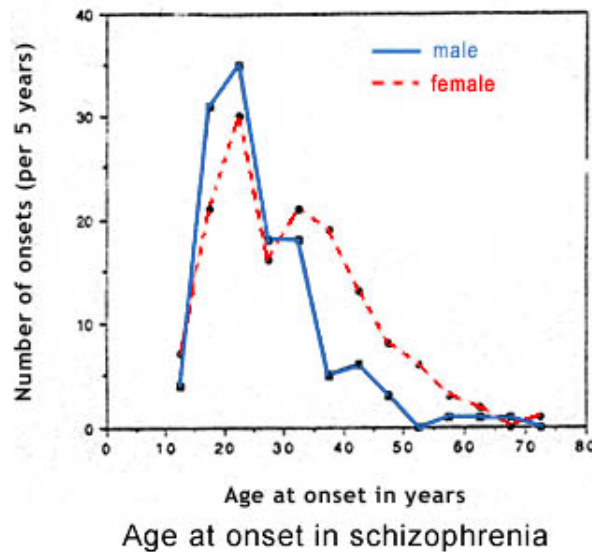
اسکیزوفرنیا در زنان و مردان از شیوع تقریباً برابری برخوردار است اما سن شروع بیماری عمدتاً در مردان کمی زودتر از زنان دیده می‌شود. سن شروع برای مردان ۲۸-۲۰ و برای زنان ۳۲-۲۶ سالگی ذکر شده است (۸).

درصد خیلی کمی از بروز بیماری در سنین بچگی (۳۰) و میان سالی و کهن سالی نیز در مواردی گزارش شده است (۲۳). به طور کلی اسکیزوفرنیا در اکثر موارد در اوایل دوران بزرگسالی بروز می‌یابد به عبارت بهتر شروع اسکیزوفرنیا به طور معمول بین اواخر نوجوانی و اواسط دهه سوم زندگی است و شروع آن در زیر ۱۰ سال و بالای ۴۰ سال خیلی نادر است. در موارد بسیار استثنایی در کودکان زیر ۵ سال هم این بیماری تشخیص داده شده است (۳۱). اگر

1.Systemic
2.Autoimmune
3.Neurologic
4.Prevalence

بخواهیم سن خاصی را برای شروع بیماری ذکر کنیم، به طور متوسط سن شروع بیماری در مردان ۱۸ سالگی و در زنان ۲۵ سالگی است (۳۲،۳۳).

تشخیص اسکیزوفرنیا پس از ۴۵ سالگی در مردها بسیار نادر است در حالیکه در زنها در ۱۰٪ موارد تشخیص پس از این سن است (۳۴،۳۵). حدود ۹۰٪ بیماران تحت درمان برای اسکیزوفرنیا بین ۱۵ تا ۵۵ سال دارند (نمودار ۱-۱)(۱).



نمودار ۱-۱- مقایسه سن شروع بیماری برحسب سن و جنس

۱-۱۰ علت شناسی

علل اساسی بیماری هر چه که هستند، به نظر می‌رسد که قبل از شروع بیماری آغاز شده و با احتمال بالا در طول تکامل مغز اثر خود را ایجاد می‌کنند به همین دلیل یکی از فرضیه‌های موجود در مورد این بیماری عفونت‌های ویروسی قبل از تولد می‌باشد (۳۶). تحقیقات زیادی در ارتباط با دوران جنینی و اثر عوامل مختلف بر روی تکامل مغز و ارتباط آن با اسکیزوفرنیا انجام شده است، اما این نکته مهم می‌باشد که تا به امروز هیچ معیار مشخص پاتولوژیکی برای تشخیص

اسکیزوفرنی معرفی نشده است و نتایج این مطالعات معمولاً در تکرارهای بعدی یا دوباره تأیید نمی‌شوند یا حتی نتایج متضاد به دست می‌آید (۳۷). به طور دقیق نمی‌توان سهم ژنتیک و محیط را در بروز اسکیزوفرنیا بیان کرد اما شواهد بیانگر این امر هستند که ژنتیک و محیط با هم در بروز این اختلال نقش دارند (۱، ۳۸، ۳۹، ۴۰). مطالعات بیانگر این قضیه هستند که توارث در بروز اسکیزوفرنی به طرز معنی داری مؤثر است اما سن شروع به طرز مشخصی تحت تأثیر عوامل محیطی و استرس زا می‌باشد (۴۱). نظریه‌ای که بیان کننده سهم فاکتورهای اجتماعی، عوامل روانشناختی^۱ و عوامل بیولوژیکی در بروز این اختلال است به عنوان مدل *biopsychosocial* بیان می‌شود (۲۱).

۱-۱۱ عوامل پیش زایمانی^۲

یکسری از فاکتورهای بوجود آورنده بیماری می‌توانند در زمان تکامل اولیه نوروها مثلاً در طول زمان جنینی خطر ابتلا به این اختلال را در زمان‌های بعدی ایجاد کنند. یکی از یافته‌های مهم تولد در فصل بهار و زمستان می‌باشد (۴۲، ۴۳، ۴۴، ۴۵، ۴۶). همچنین یک همراهی مشخصی بین ابتلای جنین به عفونت و یا وجود عفونت در رحم مادر و افزایش خطر ابتلا به اسکیزوفرنی در دوران‌های بعدی زندگی دیده شده است. این عفونت‌ها در طی بارداری می‌تواند در تکوین مغز جنین بوسیله رهاسازی هورمونهای استرس، تولید فقر اکسیژنی (Hypoxia) یا بوسیله رهاسازی سیتوکین‌های پیش التهابی مادر، بر جفت یا جنین تأثیر بگذارند (۴۷، ۴۸، ۴۹، ۵۰، ۵۱، ۵۲). شرایط بارداری و زایمان بر میزان خطر بروز اسکیزوفرنی مؤثر است (۵۳). وجود عفونت‌های مجرای تناسلی (حاصل از بیماریهایی که از طریق جنسی منتقل می‌شوند^۳) در زمان مقاربت یا در هفته

1. Psychological

2. Prenatal

3. Sexually transmitted disease