

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۹۹۴۸۲



وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان

دانشکده پزشکی - آموزش بالینی

پایان نامه جهت دریافت دکتری تخصصی روانپزشکی

عنوان :

بررسی ارتباط بین وابستگی به مواد مخدر اپیوئیدی و علائم مثبت و منفی

اسکیزوفرنی در مراجعات سرپائی یا بیماران بستری در بیمارستان شهید بهشتی کرمان

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر علیرضا غفاری نژاد

مشاور آما:

سرکار خانم دکتر زهرا وثوقیان

۱۳۸۷ / ۹ / ۱۱

پژوهش و نگارش :

دکتر محمد کردگاری

تابستان ۱۳۸۷

۹۹۴۸۲

مجلس اطلاعات درمانی
تاسیس ۱۳۵۷

بسمه تعالی



شماره پایان نامه :

وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان
دانشکده پزشکی - آموزش بالینی

نمره نهایی دفاع از پایا نامه

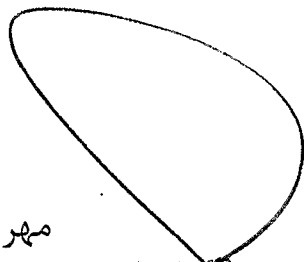
پایان نامه تحصیلی آقای دکتر محمد کردگاری
دانشجوی پزشکی / دستیار رشته روانپزشکی

در تاریخ ۱۳۸۷/۵/۷ با حضور اساتید راهنما و اعضای محترم هیئت داری
دفاع و با میانگین نمره ۱۹/۶ مورد تأیید قرار گرفت .

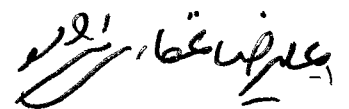
مهر و امضا

سمت

استاد یا اساتید راهنما


دکتر نظیر فنا غفاری لاریادی
مختص آموزش و روان
۱۳۸۷/۵/۸

عضویت علمی



-۲

-۳

مهر و امضای دبیر کمیته بررسی پایان نامه ها

تذکر :

این فرم می بایست با توجه به نمرات دفاع تکمیل و پس از تأیید توسط استاد یا اساتید راهنما و دبیر کمیته پایان نامه ها به تعداد نسخه های پایان نامه تکثیر و در کلیه پایان نامه ها در زمان صحافی درج گردد .

با تقدیم و تشکر از:

استاد ارجمندم جناب آقای دکتر علیرضا غفاری نژاد که

تهیه و تدوین و کلیه مراحل علمی پایان نامه را مدیون

مساعدت و راهنمایی های ایشان هستم.

تقدیم به همسر و همسفر همیشگی زندگیم

تقدیم به پدر و مادر بزرگوارم

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
.....	چکیده
	فصل اول :
۱.....	کلیات
۱.....	مقدمه ای بر اسکیز و فرنی
۶.....	سوء مصرف مواد در اختلال اسکیز و فرنی
	فصل دوم:
۹.....	مروری بر متون
	فصل سوم :
۱۷.....	اهداف و فرضیات
	فصل چهارم :
۲۰.....	روش تحقیق
	فصل پنجم :
۲۴.....	نتایج
	فصل ششم :
۳۳.....	بحث و نتیجه گیری
	فصل هفتم :
۳۸.....	جداول و نمودارها
۶۲.....	منابع
	ضمایم
	چکیده انگلیسی

خلاصه

اسکیزوفرنی یک سندرم بالینی با سایکوپاتولوژی متغیر ولیکن عمیقاً در هم گسیخته است که هیجان، ادراک و دیگر نموده‌های رفتار را درگیر می‌کند. سوء مصرف مواد در بیماران اسکیزوفرنی شایع است و شیوع سوء مصرف هر ماده ای (به غیر از سیگار) در طول زندگی این بیماران، اغلب بیش از ۵۰٪ است. وابستگی به این مواد می‌تواند در درازمدت بر روی علائم بیماران اسکیزوفرنی تأثیر بگذارد.

هدف

تعیین ارتباط بین وابستگی به مواد مخدر اپیوئیدی و علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی.

روش

در این مطالعه مقطعی توصیفی (Descriptive, cross-sectional)، ۵۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی که بر اساس معیارهای DSM IV، وابستگی به مواد مخدر اپیوئیدی نداشتند به عنوان گروه شاهد، ۵۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی که بر اساس معیارهای DSM IV (در یک مصاحبه نیمه ساختار یافته بر اساس DSM IV)، معیارهای وابستگی به مواد اپیوئیدی را داشتند به عنوان گروه مورد، انتخاب و مورد ارزیابی بالینی و بررسی توسط تست PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) قرار گرفتند. روش نمونه‌گیری تصادفی ساده بود و نتایج بدست آمده از تست PANSS توسط نرم افزارهای SPSS ver.16 مورد تحلیل قرار گرفت.

نتایج

از ۵۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی در گروه غیر وابسته به اپیوئید، براساس تست PANSS ، ۲۴ بیمار اسکیزوفرنی از نوع Positive type ، ۷ بیمار Negative type ، ۱۱ بیمار Mixed type و ۸ بیمار Neither type بودند، در حالی که در گروه وابسته به اپیوئید ، ۱۰ بیمار اسکیزوفرنی از نوع Positive type ، ۱۰ بیمار Negative type ، ۶ بیمار Mixed type و ۲۴ بیمار Neither type بودند. که با توجه به $PV=0/001$ اختلاف بین دو گروه از نظر نوع اسکیزوفرنی بر اساس تست PANSS معنی دار است. ($Std-D=1/168$ برای گروه شاهد و $Std-D=1/223$ برای گروه مورد و $PV=0/001$)

در بین مقیاسهای تست PANSS فقط در مقیاسهای Positive ($PV=0/001$) ، Thought disturbance ($PV=0/037$) و مقیاس Depression ($PV=0/030$) اختلاف معنی دار بین دو گروه مشاهده شد. در دیگر مقیاسهای تست PANSS یعنی مقیاسهای Negative ، Composite ، General ، Anergia ، Activation و Paranoid اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد.

از بین ایتیم های ۷ گانه دو مقیاس Positive و Negative ، فقط در دو ایتیم P2 (Conceptual Disorganization) با $PV=0/033$ و N7 (Stereotyped thinking) با ($PV=0/020$) ، اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده شد و در ۱۲ ایتیم دیگر اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

بحث و نتیجه گیری

با توجه به نتایج بدست آمده از آنالیز داده ها، مشخص شد که وابستگی به مواد اپیوئیدی در درازمدت باعث سوق دادن اسکیزوفرنی از نوع Positive type، به سمت Mixed type، Neither type و نهایتاً Negative type می شود که این عکس نتایج بدست آمده از تأثیر مواد محرک بر روی اسکیزوفرنی در مطالعات دیگر است.

وابستگی به مواد اپیوئیدی در بیماران اسکیزوفرنی همچنین باعث کاهش چشمگیر و معنی در مقیاس Positive می شود که در بین ایتیم های این مقیاس بیشترین تأثیرش روی مقیاس P2 (Conceptual Disorganization) است و در ایتیم های دیگر تفاوت فاحش و معنی داری دیده نشد.

وابستگی مواد اپیوئیدی بر روی مقیاس Negative تأثیر چشمگیری ندارد و از بین ایتیم های این مقیاس فقط در ایتیم N7 (Stereotyped thinking) تأثیر وابستگی به مواد اپیوئیدی چشمگیر و معنی دار بود.

از بین مقیاسهای فرعی تست PANSS، وابستگی به مواد اپیوئیدی باعث کاهش چشمگیر و معنی دار در مقیاس Thought disturbance و افزایش چشمگیر و معنی دار در مقیاس Depression می شود.



فصل اول

کلیات

کلیات

واژه اسکیزوفرنی (روان گسیختگی) اولین بار توسط آقای یوجین بلولر (Eugene bleuler) مطرح شده که امروزه جایگزین واژه دمانس زودرس (Dementia precox) امیل کرپلین (Emil Kraepelin)، در متون و مقاله ها شده است. او این اصطلاح را برگزید تا مبین گسیختگی‌هایی (Schism) باشد که میان فکر، احساس و رفتار بیماران مبتلا به این اختلال وجود دارد. بلولر برای توضیح نظریه اش درباره گسیختگی های روانی درونی این بیماران، چند علامت بنیادین (اولیه) مشخص برای اسکیزوفرنی ذکر کرد که تحت عنوان چهار A بلولر از آنها یاد می شود که شامل: تداعی (Association)، حالت عاطفی (Affect)، درخودماندگی (Autism) و دودلی (Ambivalence) می شود. بلولر یکسری علائم فرعی هم برای این اختلال قائل بود که شامل همان توهمها و هذیانهایی می شد که از نظر کرپلین شاخصه های اصلی دمانس زودرس بودند. امروزه اصطلاح اسکیزوفرنی که از آن بلولر بود، نام پذیرفته شده بین المللی این اختلال است ولی تشخیص این اختلال بیشتر براساس معیارهای کرپلین صورت می پذیرد، که علائم بالینی شایعشان توهم و هذیان بود. (۱)

اسکیزوفرنی یک سندرم بالینی با سایکوپاتولوژی متغیر ولیکن عمیقاً در هم گسیخته است که هیجان، ادراک و دیگر نموده های رفتار را درگیر می کند. اگر چه بروز تظاهرات این بیماری میان افراد و در طول زمان متفاوت است، ولیکن تأثیر بیماری معمولاً شدید و طولانی مدت است. اختلال معمولاً قبل از ۲۵ سالگی شروع می شود، در تمام طول عمر پایدار می ماند و هیچ یک از طبقات اجتماعی از ابتلا به آن مصون نیستند. هر چند اسکیزوفرنی به مثابه یک بیماری واحد توصیف می شود، احتمالاً مرکب از یک گروه اختلالاتی است که اتیولوژی ناهمگونی

داشته و بیمارانی را در بر می گیرد که تظاهرات بیماری، پاسخ درمانی و سیر بیماری آنها یکسان نیست. (۱)

تشخیص اسکیزوفرنی کاملاً براساس شرح حال روانپزشکی و معاینه وضعیت روانی، مبتنی است و هیچ روش بررسی آزمایشگاهی برای تشخیص اسکیزوفرنی وجود ندارد. در چهارمین ویرایش کتابچه تشخیصی و آماری اختلالات روانی DSM IV، اسکیزوفرنی چنین توصیف شده است:

اختلالی که لااقل ۶ ماه طول کشیده و منجر به تخریب عملکرد اجتماعی و شغلی در فرد شده، که حداقل یک ماه از این دوره شامل علائم مرحله فعال بیماری باشد. لازمه مرحله فعال بیماری، وجود حداقل ۲ علامت از علائم هذیان، توهم، تکلم آشفته، رفتار آشفته یا کاتاتونیک و علائم منفی برای مدت لااقل یکماه است. (۲)

اپیدمیولوژی

شیوع مادام العمر این اختلال حدود ۱٪ می باشد. شیوع و بروز آن در همه جای دنیا یکسان است. شیوع اسکیزوفرنی در مردان و زنان مساوی است ولی زمان شروع و سیر بیماری در دو جنس تفاوت دارد. اسکیزوفرنی در مردها زودتر از زنان شروع می شود و نیز بروز علائم منفی و افت عملکرد اجتماعی هم در جنس مذکر بیشتر دیده می شود. (۱)

علاوه بر سن و جنس، عوامل دیگری از جمله تولد در فصل زمستان و تماس با ویروس آنفولانزا در سه ماهه دوم حاملگی، زندگی در برخی مناطق جغرافیایی خاص مثل ایرلند، سابقه فAMILIARY ابتلا به اسکیزوفرنی و ... هم در اپیدمیولوژی بیماری اسکیزوفرنی نقش دارد. (۱)

اتیولوژی

اگر چه اسکیزوفرنی به مثابه یک بیماری واحد است اما این طبقه تشخیصی شامل گروهی از اختلالات با علل احتمالاً ناهمگن است. در توجیه اتیولوژی اسکیزوفرنی الگوها و فرضیات مختلفی مطرح است، که مهمترین آنها شامل موارد زیر است:

* الگوی فشار - کم بینیگی (Stress - diathesis model)

در این الگو که تلفیقی از عوامل زیستی، روانی اجتماعی و محیطی ارائه می کند، هر کس ممکن است آسیب پذیری (کم بینیگی) خاصی داشته باشد که اگر فشارهای محیطی هم بر آن موثر واقع شود، علائم اسکیزوفرنی مجال بروز پیدا می کند. در این الگو در عامترین شکلش، چه کم بینیگی و چه فشار، هر کدام ممکن است زیستی، محیطی یا از هر دو نوع باشد. (۱)

* فرضیه دوپامینرژیک

پنج نوع گیرنده دوپامین D_1 تا D_5 داریم که هر کدام در فعالیتهایی شرکت دارند. بیشترین گیرنده ای که در اختلال اسکیزوفرنی مطرح است گیرنده D_2 است. راههای دوپامینرژیک مزوکورتیکال و مزولیمبیک مغز را در این اختلال بیشتر دخیل می دانند. از نوروترانسمیترهای دیگر از جمله سروتونین، نوراپی نفرین و اسیدهای آمینه (گابا و گلو تامات) هم نام برده شده است. (۱)

* زیست شناسی عصبی

بخشهایی از مغز که به نظر می رسد از نظر پاتوفیزیولوژی، بیشترین درگیری را در اختلال اسکیزوفرنی دارند؛ دستگاه لیمبیک، قشر پیشانی، مخچه و عقده های قاعده ای می باشند. ریشه این ناهنجاریهای مغزی ممکن است در رشد ناهنجار نورونها و یا دژنراسیون نورونها پس از

مرحله رشد باشد. در مطالعات انجام شده با MRI، شواهدی از کاهش قشر خاکستری بویژه در کورتکس تمپورال، کاهش حجم سیستم لیمبیک و افزایش حجم در هسته های عقده های قاعده ای دیده شده است.

در مطالعات تصویر برداری از مغز با PET، کاهش فعالیت قطعه پیشانی، اختلاف در فعال شدن برخی نواحی مغز بدنبال تحریک با آزمونهای روانی و پرفعالیتی عقده های قاعده ای در مقایسه با قشر مخ دیده شده است. (۱)

* عوامل وراثتی

از دیگر عوامل موثر در اتیولوژی اسکیزوفرنی عوامل وراثتی است. دوقلوهای یک تخمکی بیشترین میزان هماهنگی (Concordance rate) را دارند. قل‌هایی که در کنار والدین ناتنی بزرگ می شوند، به اندازه خواهر و برادر هم قلشان که در کنار والدین تنی شان پرورش می‌یابند دچار اسکیزوفرنی می شوند، که این یافته حاکی از آن است که اثر عوامل وراثتی بر محیطی می‌چربد.

در کل اسکیزوفرنی مبنای وراثتی بالقوه ناهمگونی دارد. کروموزومهایی که بیش از بقیه به اختلال اسکیزوفرنی ربط داده می شود عبارتند از: بازوی بلند کروموزوم‌های ۶، ۸ و ۱۰ و بازوی کوتاه کروموزوم‌های ۱، ۵، ۶، ۱۳، ۱۵ و ۲۲. (۱)

* عوامل روانی اجتماعی

علت یا علل اسکیزوفرنی هر چه باشد، در این نکته شکی نیست که این بیماری بر تک تک بیماران، که هر یک ساختار روانی منحصر به فردی دارند، به گونه ای متفاوت از بقیه اثر می‌کند. این امر مطرح کننده نقش عوامل روانی - اجتماعی در پیدایش و تکامل اختلال

اسکیزوفرنی است. در این مورد، نظریه های مختلفی وجود دارد که شامل نظریه های یادگیری، نظریه های روانکاوانه و دینامیک خانواده می شود.

انواع اسکیزوفرنی

بر اساس DSM IV-TR اختلال اسکیزوفرنی، عمدتاً بر اساس تظاهرات بیماری به ۵ نوع فرعی تقسیم می شود که شامل این موارد است:

- (۱) نوع پارانوئید (Paranoid type)
- (۲) نوع کاتاتونیک (Catatonic type)
- (۳) نوع آشفته (disorganized type)
- (۴) نوع نامتمایز (Undifferentiated type)
- (۵) نوع باقیمانده (Residual type)

در مقابل در ICD – 10 (دهمین نسخه تجدیدنظر شده طبقه بندی آماری و بین المللی بیماریها و مشکلات بهداشتی مرتبط) بیماری اسکیزوفرنی شامل ۹ گروه فرعی است که عبارتند از:

- (۱) اسکیزوفرنی پارانوئید
- (۲) کودک روانی (هپرنی)
- (۳) اسکیزوفرنی کاتاتونیک
- (۴) اسکیزوفرنی نامتمایز
- (۵) افسردگی پسا اسکیزوفرنی (Postschizophrenic depression)
- (۶) اسکیزوفرنی باقیه ای (Residual schizophrenia)
- (۷) اسکیزوفرنی ساده
- (۸) سایر اسکیزوفرنی ها

۹) اسکیزوفرنی نامشخص

این انواع فرعی، همبستگی عمیقی با تفاوت آنها از نظر پیش آگهی ندارد. (۱)

در سال ۱۹۸۰ آقای T.J. Corw طبقه بندی بیماران اسکیزوفرنی را برحسب وجود یا فقدان علائم مثبت یا منفی به انواع I و II پیشنهاد کرد. هر چند این سیستم به عنوان بخشی از DSM IV پذیرفته نشده است. علائم مثبت شامل توهم ها و هذیانها و علائم منفی شامل کندی یا سطحی بودن عاطفه، فقر کلام، انسداد تکلم، فقدان آراستگی، فقدان انگیزش، فقدان احساس لذت و مردم گریزی می باشد. (۲)

تست PANSS روشی استاندارد جهت بررسی بیماران در این زمینه بوده و همچنین روش استاندارد کلینیکی ارزیابی نتیجه درمان اسکیزوفرنی و سایر سایکوزها می باشد.

سوء مصرف مواد در اختلال اسکیزوفرنی

سوء مصرف مواد در بیماران اسکیزوفرنی شایع است. شیوع سوء مصرف هر گونه ماده ای (به غیر از سیگار) در طول زندگی بیماران اغلب بیش از ۵۰ درصد است. برای هر ماده ای که سوء مصرف می شود (به غیر از سیگار)، سوء مصرف با عملکرد ضعیف تر ارتباط دارد. در یک مطالعه بر پایه جمعیت، شیوع سوء مصرف الکل در طول زندگی در بیماران اسکیزوفرنی ۴۰ درصد گزارش شده است.

سوء مصرف الکل ریسک بستری شدن (Hospitalization) را در بیماران اسکیزوفرنی افزایش می دهد و در بعضی بیماران ممکن است باعث افزایش علائم سایکوتیک شود. (۱)

بیماران اسکیزوفرنی یک شیوع افزایش یافته ای در مصرف مواد معمول خیابانی (Common street drugs) دارند. یک ارتباط ویژه بین کانابیس و اسکیزوفرنی وجود دارد. در افرادی که سطوح مصرف بالای کانابیس گزارش شده (بیش از ۵۰ دفعه)، ۶ برابر

بیشتر در ریسک ابتلا به اسکیزوفرنی قرار دارند تا افرادی که کانابیس مصرف نمی کنند. مصرف آمفتامین ها، کوکائین و داروهای مشابه نیز بدلیل توانائی شان در افزایش علائم سایکوتیک با اسکیزوفرنی ارتباط دارد. (۱)

* نیکوتین

بیش از ۹۰٪ بیماران اسکیزوفرنی ممکن است به نیکوتین وابستگی داشته باشند. علاوه بر عوارض معمول نیکوتین، این ماده در این بیماران یکسری تأثیرات خاص نیز دارد. برای مثال نیکوتین غلظت خونی برخی از داروهای آنتی سایکوتیک را کاهش می دهد. چنین پیشنهاد شده که شیوع مصرف سیگار در این بیماران، حداقل در برخی موارد، بدلیل ابنورمالیتی در رسپتورهای نیکوتین است. یک پلی مرفیسم ویژه در یک رسپتور نیکوتین با ریسک ژنتیکی برای ابتلا به اسکیزوفرنی مرتبط دانسته شده است. به نظر می رسد سیگار در بهبود عیوب شناختی و پارکینسونیسم دارویی در بیماران اسکیزوفرنی نقش دارد، که احتمالاً بدلیل فعالیت وابسته به نیکوتین در نورونهای دوپامینی است. (۱)

مطالعات اخیر نشان می دهد که نیکوتین ممکن است، علائم مثبت از جمله هالوسیناسیون در بیماران اسکیزوفرنی را کاهش دهد، که بدلیل اثرش بر روی گیرنده های نیکوتینی در مغز است، که منجر به کاهش ادراک محرکهای خارجی بویژه سر و صدا می شود. از این جهت است که سیگار کشیدن به عنوان نوعی خوددرمانی محسوب می شود. (۱)

* مواد اپیوئید

در مورد ارتباط بین اختلال اسکیزوفرنی و سوء مصرف یا وابستگی به مواد اپیوئیدی مطالعات چندانی وجود ندارد که این امر می تواند ناشی از شیوع کمتر این ماده در جوامع غرب در

مقایسه با مواردی از جمله کانالیز ، آمفتامینها ، کوکائین و ... باشد. در حالیکه در ایران بدلیل مجاورت با کشور افغانستان ، شایع ترین ماده مصرفی در کل جامعه و بالطبع در بیماران اسکیزوفرنی مواد اوپیوئیدی است . لذا بررسی ارتباط بین سوء مصرف و وابستگی به این مواد با چگونگی تظاهرات اختلال اسکیزوفرنی از اهمیت ویژه ای برخوردار است. (۱)



فصل دوم

مروری بر متون

مروری بر متون

آقای Dervaux A و سایر همکارانش در مقاله ای تحت عنوان: «مصرف نیکوتین در اسکیزوفرنی و مهار گسیختگی» چنین بیان می کند: نقش شخصیت در مصرف نیکوتین در بیماران اسکیزوفرنی بسیار کم مورد مطالعه قرار گرفته است. هدف از مطالعه حاضر بررسی و مقایسه تکانشی بودن (impulsivity)، عدم لذت بردن (Anhedonia) و Seeking Sensation در گروهی از بیماران اسکیزوفرنی سیگاری و غیرسیگاری است. در این مطالعه صد بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی یا اختلال اسکیزوافکتیو مورد بررسی قرار گرفته اند و با معیار PANSS، معیار Fagerstrom، معیار تکانشی Barrat، معیار Zucker man جهت بررسی Sensation seeking و معیار chapman در مورد anhedonia ارزیابی شدند. در میان این بیماران ۶۷٪ سیگاری بودند. میانگین نمره Sensation Seeking در گروه سیگاریها بالاتر از گروه غیرسیگاریها بود.

تفاوت منحصر به فردی در زیر شاخه معیار disinhibition (مهار گسیختگی) وجود داشت. تفاوت چشم گیری در متوسط نمره تکانشی و عدم لذت بردن در این دو گروه دیده نشد و نمرات در مورد معیار Sensation Seeking به صورت خاص در مورد بیماران غیرسیگاری پایین بود.

بنابراین مصرف سیگار می تواند توانایی مهار گسیختگی (disinhibition) ایجاد کند و در نتیجه به نرمال شدن احساسات در بیماران اسکیزوفرنی کمک کند. (۶)

آقای Edward R. Lyon و همکارانش در مقاله ای تحت عنوان: «مروری بر اثرات نیکوتین بر اسکیزوفرنی و داروهای آنتی سایکوتیک» بیان می کند: