



دانشکده علوم

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد در رشته‌ی زیست‌شناسی - سلولی
مولکولی

ارتباط چندشکلی های ژنتیکی $XRCC5VNTR$ و $XRCC7G672T$ با
خطر ابتلاء به اسکیزوفرنیا

به کوشش:

راضیه اجتهادی عرب

استاد راهنما

دکتر ایرج سعادت

مرداد ۱۳۹۲

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اظهار نامه

اینجانب راضیه اجتهادی عرب (۹۰۰۴۸۹) دانشجوی رشته ی زیست شناسی گرایش سلولی و مولکولی دانشکده ی علوم دانشگاه شیراز اظهار می کنم که این پایان نامه حاصل پژوهش خودم بوده و در جاهایی که از منابع دیگران استفاده کرده ام، نشانی دقیق و مشخصات کامل آن را نوشته ام. همچنین اظهار می کنم که تحقیق و موضوع پایان نامه ام تکراری نیست و تعهد می نمایم که بدون مجوز دانشگاه دستاورد های آن را منتشر ننموده و یا در اختیار غیر قرار ندهم. کلیه حقوق این اثر مطابق با آیین نامه مالکیت فکری و معنوی متعلق به دانشگاه شیراز است.

نام و نام خانوادگی

امضا و تاریخ

تقدیم بہ پدر مہربان و مادر عزیزتر از جانم

و

ہمسسر عزیزم مہدی

سپاسگزاری

پنن فضل از سوی کیتا خداست که دانیش بس همه خلق راست

شکر شایان نثار ایزد منان که توفیق را رفیق راهم ساخت تا این پایان نامه را به پایان برسانم. از استاد ارجمندم جناب آقای دکتر ایرج سعادت کمال تشکر را دارم که هم در عرصه علم و هم در عرصه اخلاق سرلوحه من بودند. تشکر فراوان دارم از جناب آقای دکتر مصطفی سعادت که در طول مدت این پژوهش، بنده را از راهنمایی های ارزشمند خویش بهره مند ساختند.

در پایان از پدر و مادر مهربانم که همواره مدیون زحمات آنها هستم و همسر عزیزم کمال تشکر و سپاس گذاری را دارم.

همتم بدرقه راه کن ای طایر قدس که دراز است ره مقصد و من نویسم فرم

چکیده

ارتباط چندشکلی های ژنتیکی *XRCC5 VNTR* و *G6721T*

XRCC7 با خطر ابتلاء به اسکیزوفرنیا

به کوشش:

راضیه اجتهادی عرب

اسکیزوفرنیا شایع ترین بیماری روانی در جوامع امروزی است و یکی از عوامل مهم در توسعه و پیشرفت آن، افزایش رادیکال های آزاد اکسیژن (ROS) است. رادیکال های آزاد اکسیژن یکی از عوامل مهم در بروز شکست های دورشته ای DNA می باشد. با توجه به اینکه یکی از مهم ترین مسیرهای ترمیم این نوع از آسیب ها، مسیر Non-homologous end joining است و چند شکلی های موجود در ژن های این مسیر می تواند منجر به تغییر در ظرفیت ترمیم و بروز آپوپتوز گردد. ما بر آن شدیم تا بر پایه مطالعه ای مورد-شاهدی، ارتباط چندشکلی های *G6721T* در ژن *XRCC7* (rs7003908) و *VNTR* در ژن *XRCC5* (rs6917977) را در جمعیتی شامل ۳۶۳ شاهد و ۳۶۳ بیمار، مورد بررسی قرار دهیم. نتایج ما حاکی از این بود که هیچ گونه رابطه معنا داری بین ژنوتیپ های چند شکلی ژنتیکی *G6721T* ژن *XRCC7* با ریسک ابتلاء به اسکیزوفرنیا وجود ندارد. در مورد *VNTR* ژن *XRCC5* ژنوتیپ های LL، که شامل آلل های با تکرار زیاد در ناحیه نزدیک پروموتری هستند، خطر ابتلا به اسکیزوفرنیا را افزایش می دهند ($P=0.034$, $OR=1.60$, $95\%CI=1.03-2.48$) هم چنین با افزایش تعداد تکرار در ناحیه نزدیک پروموتری این ژن، خطر ابتلا به اسکیزوفرنیا افزایش می یابد (χ^2 Linear-by-linear trend= 5.134, $P=0.023$).

فهرست

صفحه	عنوان
	فصل اول: مقدمه
۲.....	۱-۱ اسکیزوفرنیا
۲.....	۲-۱ طبقه بندی اسکیزوفرنیا
۲.....	۱-۲-۱ طبقه بندی اسکیزوفرنیا به روش قدیمی
۳.....	۲-۲-۱ طبقه بندی اسکیزوفرنیا به روش جدید
۵.....	۳-۱ عوامل موثر در بروز اسکیزوفرنیا
۵.....	۱-۳-۱ ژنتیک اسکیزوفرنیا
۵.....	۲-۳-۱ عوامل پیش زادی موثر در بروز اسکیزوفرنیا
۶.....	۳-۳-۱ عوامل پس زادی موثر در بروز اسکیزوفرنیا
۸.....	۴-۳-۱ دخالت سابقه بیماری خویشاوندان در بروز اسکیزوفرنیا
۹.....	۵-۳-۱ اثر سن در بروز اسکیزوفرنیا
۹.....	۴-۱ شکست های دورشته ای DNA
۱۰.....	۵-۱ ژن <i>XRCC5</i>
۱۰.....	۶-۱ ژن <i>XRCC7</i>
۱۱.....	۷-۱ هدف

فهرست

صفحه	عنوان
	فصل دوم: مروری بر تحقیقات پیشین
۱-۲	مطالعات انجام شده بر روی ارتباط چندشکلی ژنتیکی <i>XRCC7 G6721T</i> ،
۱۳.....	با خطر ابتلا به بیماری ها
۲-۲	مطالعات انجام شده بر روی ارتباط چندشکلی ژنتیکی <i>XRCC5 VNTR</i> ،
۱۴.....	با خطر ابتلا به بیماری ها
۱۶.....	۳-۲ فرضیات
	فصل سوم: مواد و روش ها
۱۸.....	۱-۳ نمونه گیری
۱۹.....	۲-۳ وسایل مورد نیاز
۱۹.....	۳-۳ مواد مورد نیاز
۲۰.....	۴-۳ تهیه محلول ها
۲۱.....	۵-۳ استخراج DNA از خون محیطی به روش جوشاندن (Boiling)
۲۲.....	۶-۳ واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)
۲۳.....	۷-۳ تعیین ژنوتیپ ژن <i>XRCC7</i>
۲۵.....	۸-۳ تعیین ژنوتیپ ژن <i>XRCC5</i>
۲۶.....	۹-۳ الکتروفورز
۲۷.....	۱۰-۳ رنگ آمیزی ژل
۲۹.....	۱۱-۳ تحلیل آماری

فهرست

صفحه	عنوان
	فصل چهارم: نتایج
۳۱.....	۱-۴ مشخصات افراد شرکت کننده در مطالعه.....
۳۱.....	۲-۴ نتایج حاصل از بررسی عوامل خطر کیفی دخیل در اسکیزوفرنیا.....
۳۲.....	۳-۴ نتایج حاصل از بررسی عوامل خطر کمی دخیل در اسکیزوفرنیا.....
۳۲.....	۴-۴ نتایج حاصل از بررسی چند شکلی G6721T در ژن XRCC7.....
۳۳.....	۱-۴-۴ مقایسه فراوانی های ژنوتیپی و آللی بین دو گروه شاهد و بیمار.....
	۲-۴-۴ مقایسه فراوانی های ژنوتیپی چندشکلی XRCC7 G6721T.....
۳۳.....	بین دو گروه شاهد و بیمار، پس از تعدیل عوامل خطر بیماری اسکیزوفرنیا.....
۳۵.....	۵-۴ نتایج حاصل از بررسی چند ژنتیکی VNTR در ژن XRCC5.....
۳۶.....	۱-۵-۴ مقایسه فراوانی های ژنوتیپی و آللی بین دو گروه شاهد و بیمار.....
	۲-۵-۴ مقایسه فراوانی دسته های ژنوتیپی XRCC5 VNTR.....
۳۹.....	بین دو گروه شاهد و بیمار، پس از تعدیل عوامل خطر بیماری اسکیزوفرنیا.....
۴۲.....	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۴۷.....	فهرست منابع

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۳ مشخصات جمعیت مورد مطالعه	۱۸.....
جدول ۲-۳ مواد مورد نیاز برای تهیه مخلوط واکنش PCR	۲۳.....
جدول ۳-۳ برنامه تنظیم شده برای واکنش PCR جهت تکثیر ژن <i>XRCC7</i>	۲۴.....
جدول ۴-۳ باندهای حاصل از هضم آنزیمی در ژنوتیپ های <i>XRCC7</i>	۲۵.....
جدول ۵-۳ برنامه تنظیم شده برای واکنش PCR جهت تکثیر ژن <i>XRCC5</i>	۲۵.....
جدول ۶-۳ باندهای حاصل از PCR، ژنوتیپ های <i>XRCC5</i>	۲۶.....
جدول ۱-۴ بررسی عوامل خطر کیفی دخیل در اسکیزوفرنیا	۳۱.....
جدول ۲-۴ فراوانی های ژنوتیپی و آلی چندشکلی ژنتیکی <i>XRCC7 G6721T</i>	
در دو گروه شاهد و بیمار	۳۲.....
جدول ۳-۴ مقایسه فراوانی های ژنوتیپی و آلی چند شکلی <i>XRCC7 G6721T</i>	
بین دو گروه شاهد و بیمار	۳۳.....
جدول ۴-۴ مقایسه فراوانی های ژنوتیپی چند شکلی <i>XRCC7 G6721T</i>	
پس از تعدیل سیگار به عنوان عامل خطر اسکیزوفرنیا	۳۴.....
جدول ۵-۴ مقایسه ی فراوانی های ژنوتیپی چند شکلی <i>XRCC7 G6721T</i> ،	
پس از تعدیل اثر سابقه بیماری در اقوام بیمار، به عنوان عامل خطر اسکیزوفرنیا	۳۴.....
جدول ۶-۴ مقایسه فراوانی های ژنوتیپی چندشکلی <i>XRCC7 G6721T</i> پس	
از تعدیل اثر ازدواج خویشاوندی والدین بیمار، بعنوان عامل خطر اسکیزوفرنیا	۳۵.....
جدول ۷-۴ فراوانی های ژنوتیپی و آلی چند شکلی ژنتیکی <i>XRCC5 VNTR</i>	
در دو گروه شاهد و بیمار	۳۶.....

فهرست

صفحه	عنوان
جدول ۴-۸	مقایسه فراوانی های ژنوتیپی و آلی چند شکلی VNTR <i>XRCC5</i>
۳۷.....	بین دو گروه شاهد و بیمار
جدول ۴-۹	گروه بندی ژنوتیپ های چندشکلی VNTR، موجود در پروموتور
۳۸.....	ژن <i>XRCC5</i>
جدول ۴-۱۰	بررسی ارتباط فراوانی گروه های ژنوتیپی VNTR <i>XRCC5</i>
۳۸.....	با خطر ابتلا به اسکیزوفرنیا
جدول ۴-۱۱	مقایسه فراوانی دسته های ژنوتیپی چند شکلی VNTR ژن <i>XRCC5</i>
۳۹.....	پس از تعدیل اثر سیگار به عنوان عامل خطر اسکیزوفرنیا
جدول ۴-۱۲	مقایسه فراوانی های ژنوتیپی چند شکلی VNTR ژن <i>XRCC5</i>
۳۹.....	پس از تعدیل اثر سابقه بیماری در اقوام بیمار، به عنوان عامل خطر اسکیزوفرنیا
جدول ۴-۱۳	مقایسه فراوانی های ژنوتیپی چند شکلی VNTR ژن <i>XRCC5</i>
۴۰.....	پس از تعدیل اثر ازدواج خویشاوندی والدین، به عنوان عامل خطر اسکیزوفرنیا

فهرست شکل ها

صفحه

عنوان

شکل ۳-۱- ژنوتیپ های چندشکلی ژن *XRCC7* ۲۸

شکل ۳-۲- ژنوتیپ های چندشکلی ژن *XRCC5* ۲۸

فصل اول

مقدمه

مفهوم اسکیزوفرنی اولین بار به وسیله روان پزشک سوئیسی یوجین بلوئر^۱ در سال ۱۹۱۱ مطرح شد. بلوئر دریافت که بعضی از انواع اختلالات روانی با وجود یک نشانه بارز از دیگر انواع قابل تشخیص هستند. به این صورت که در گسستگی بین هیجان ها و تفکر تاکید داشت و همین باعث شد که بلوئر این دسته از موارد را اسکیزو (گسسته، تقسیم شدن)، فرنیا (ذهن، روان) بنامد.

۱-۱ - مقدمه ای بر اسکیزوفرنیا:

بیماری های روانی در جوامع امروزی، با افزایش صنعتی شدن، شیوع بالایی دارند. اسکیزوفرنیا شایع ترین نوع اختلال در میان سایر بیماری های روانی محسوب می شود و میزان شیوع آن ۱٪ کل جمعیت جهان است. با توجه به دوره طولانی بستری شدن در این بیماری و هزینه هایی هنگفتی که بر خانواده های بیماران تحمیل می کند، پرداختن به آن بسیار اهمیت دارد.

۱-۲ - تقسیم بندی اسکیزوفرنیا بر اساس علائم بیماری:

۱-۲-۱ - تقسیم بندی قدیمی این بیماری که آن را به شش زیر مجموعه تقسیم می

کند

۱. روان گسیختگی پارانوئید^۲: در این نوع فرد با یک یا دو توهم و هذیان درگیر است ولی دچار به هم ریختگی تفکر و رفتار، رفتار کاتاتونیک و یا فقدان عواطف نیست.

¹ Eugen Bleuler

² Paranoid

۲. روان‌گسیختگی به هم ریخته^۳ : مشخصه آن رفتار، فکر یا گفتار در هم ریخته و بدون بروز عواطف^۴ یا عواطف نامناسب است.
۳. روان‌گسیختگی کاتاتونیک^۵ : در این نوع فرد می‌تواند دچار ناتوانی حرکتی، حرکات زیاده از حد، نگاتیویسم^۶ افراطی یا مات شدن، حالت گیری‌های عجیب و تکرار و تقلید حرکات باشد.
۴. روان‌گسیختگی افتراق داده نشده^۷ : در این نوع فرد معیار تشخیصی این بیماری را دارد ولی در هیچ یک از سه گروه فوق قرار نمی‌گیرد.
۵. روان‌گسیختگی باقی‌مانده^۸ : که در این حالت علائم مثبت شدت کمی دارند.
۶. روان‌گسیختگی هیفرنیک^۹ : که با رفتار ابلهانه و بی‌هدف و پرگویی مشخص می‌شود.

۱-۲-۲- طبقه بندی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا به تیپ های ۱ و ۲

خصوصیات بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای تیپ ۱، علائم مثبت یا بیش کارکردی رفتار می‌باشد. این علائم شامل توهمات، هذیان‌ها، رفتارهای عجیب و اختلال تفکر^{۱۰} است. فرض می‌شود که این علائم ناشی از اختلال انتقال دهنده عصبی^{۱۱} دوپامین می‌باشد. بیماران با علائم مثبت، دارای ساختمان مغزی بهنجار می‌باشند، به درمان‌های دارویی خوب پاسخ می‌دهند و در مقایسه با بیماران تیپ ۲، برای بهبود و کسب مجدد کارکردهای خود شانس بیشتری دارند (Kane et al., 1993). بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای تیپ ۲، علائم منفی یا کمبود و نقایص رفتاری را نشان می‌دهند. این علائم شامل عاطفه سطحی، فقر گفتار، بی‌ارادگی، بی

³ Disorganized

⁴ Flat affect

⁵ Catatonic

⁶ Negativism

⁷ Undifferentiated

⁸ Residual

⁹ Hebephrenic

¹⁰ Thought disorder

¹¹ Neurotransmitter

انگیزگی، فقدان احساس لذت، نقص های توجه و نقص های شناختی می باشند و با انتقال دهنده دوپامین مرتبط نیستند و دارای پیش آگهی منفی تری می باشند (Turner et al., 1997).

منشا اسکیزوفرنیا عوامل مختلفی از محیط و وراثت می باشد. نقش عوامل خطر محیطی به خوبی در مورد اسکیزوفرنیا شناخته شده است. خیلی به ندرت اتفاق می افتد که فاکتورهای محیطی برای اسکیزوفرنیا بصورت مستقل عمل کنند اما بصورت همزمان و همراه با عوامل ژنتیکی منجر به بروز این بیماری می شوند.

۱-۳- عوامل موثر در بروز اسکیزوفرنیا

مهم ترین عوامل موثر در بروز این بیماری بر اساس دوره ای که اثر دارند، به دو دسته تقسیم می شود: عوامل پیش زادی^{۱۲} که قبل از تولد شخص در بروز بیماری دخیلند و شامل؛ عفونت های ویروسی و باکتریایی، سمیت انگلی با توکسوپلازما^{۱۳}، عفونتهای دستگاه تناسلی ادراری^{۱۴} و نارسایی اکسیژن^{۱۵} به مغز نوزاد حین زایمان و کمبود های تغذیه ای

دسته دوم، عوامل پس زادی^{۱۶} هستند. اثر این عوامل از دوره بعد از تولد، تمام دوران کودکی، بلوغ و بعد از آن را شامل می شوند. این عوامل شامل:

پاتوژنهای اجتماعی از قبیل؛ شهر زیستی و مهاجرت، پاتوژنهای فیزیولوژیک شامل؛ استرس، پاتوژنهای شیمیایی از قبیل؛ اعتیاد به مواد مخدر خصوصا حشیش، مصرف الکل، عادت به مصرف سیگار و سن.

¹² First hit factors

¹³ Toxoplasmosis

¹⁴ Genitourinary

¹⁵ Hypoxia

¹⁶ Post natal or second hit

۱-۳-۱- ژنتیک اسکیزوفرنیا

علی رغم مدارک زیاد موجود مبنی بر وراثتی بودن اسکیزوفرنیا، اغلب موارد این بیماری بصورت غیر وراثتی (تک گیر^{۱۷}) می باشد. اگر فردی یک والد مبتلا به اسکیزوفرنیا داشته باشد، خطر ابتلا وی به این بیماری بین ۱۵-۱۰٪ خواهد بود، اگر هر دو والد مبتلا به اسکیزوفرنیا باشند، خطر ابتلا فرد به ۴۶-۳۵٪ افزایش می یابد. بین دوقلوهای دو تخمکی ۱۲٪ و در دوقلوهای تک تخمکی ۴۵٪ خواهد بود. در افراد مبتلا به اسکیزوفرنیا ژن های متعددی وجود دارند که تعیین کننده صفات مختلف این بیماری می باشند، برخی از عوامل محیطی می توانند این ژن ها را فعال کنند و به بروز بیماری منتج شوند.

۱-۳-۲- عوامل پیش زادی موثر در بروز اسکیزوفرنیا

- عفونتهای باکتریایی، ویروسی و سمیت انگلی با توکسوپلازما^{۱۸}

ابتلاء مادر به انواع عفونتهای دوران حاملگی، منجر به تولید سیتوکین های^{۱۹} پیش التهابی در مادر می شود که قادر به عبور از جفت می باشند و می تواند برای جنین سمی باشد. به طور مثال تولید IL-8 در بدن مادر، در اثر ابتلا به عفونتهای باکتریایی و لیپو پلی ساکارید^{۲۰} باکتریها که قادر به عبور از جفت می باشند و می توانند بر روی سلول های میکروگلیال^{۲۱} که به وفور در مغز جنین وجود دارد اثر کرده و آنها را فعال کند و منجر به تولید سیتوکین و کموکین^{۲۲} شوند و از این طریق می توانند در بلوغ نوروپاتیا اختلال ایجاد کنند.

(Ellman et al., 2010).

¹⁷ Sporadic

¹⁸ Toxoplasma

¹⁹ Cytokines

²⁰ Lipopoly sacharid (LPS)

²¹ Microglial cells

²² Chemokin

همچنین عفونتهای باکتریایی با اثرات اپی ژنتیکی می توانند بر کاهش بیان برخی ژن‌ها از قبیل $Syt 10^{23}$ (تنظیم کننده ترشح نوروترانسمیترها در انتقالات بین نورونی) و GAL^{24} و $GALR3^{25}$ موثر باشد.

• کمبود های تغذیه ای و hypoxia در دوران بارداری

بنظر می رسد سوء تغذیه دوران بارداری، از طریق کاهش در فاکتور های اولیه مورد نیاز برای تولید، دهنده گروه متیل SAM^{26} ، از قبیل فولات، کولین و ویتامین B12، در مکانیسم اپی ژنتیک اسکیزوفرنیا دخیل است (Rutten et al., 2009).

۱-۳-۳- عوامل پس زادی

• پاتوژنهای اجتماعی و فیزیولوژیک

این دو عامل از طریق سیتوکین ها عمل می کنند، از طرفی نشان داده شده که استرس باعث افزایش دوپامین²⁷ می شود که به عنوان عامل تولید کننده علائم مثبت اسکیزوفرنیا شناخته شده است. مهاجرت و شکست اجتماعی که جزء عوامل اجتماعی طبقه بندی می شوند، هر دوی این عوامل هسته دستگاه عصبی مرکزی²⁸ و مدارات کورتیکال را درگیر می کنند (van Os et al., 2010). اگرچه در مورد بیماری اسکیزوفرنیا، استرس بیشتر به عنوان عامل آشکار ساز بیماری محسوب می شود، ولی انواعی از استرس که به عنوان استرس جسمی از آن ها یاد می شود، خصوصا در مواقع زایمان و انواعی از عفونت ها، ممکن است در مورد انواعی از اسکیزوفرنیا نقش داشته باشند.

²³ Synaptotagmin X

²⁴ Neuropeptide galanin

²⁵ Galanin receptor

²⁶ S- Adenosin metionin

²⁷ Dopamin

²⁸ Central Nervous System (CNS)

• پاتوزنهای شیمیایی

عواملی از قبیل حشیش و اعتیاد به سایر مواد مخدر از قبیل تریاک، کوکائین و حتی کافئین و موادی که در مجموع با عنوان آمفتامین ها²⁹ از آن ها یاد می شود در این گروه جای می گیرند. بسته به طول دوره مصرف و دز مصرفی این مواد، اثر ماده مخدر می تواند متفاوت باشد. به طور مثال، کافئین منجر به افزایش دوپامین می شود و ایجاد کننده علائم سایکوتیک³⁰ در افراد مبتلا به اسکیزوفرنیایی است که کافئین مصرف می کنند. حشیش حاوی کانابینوئیدهای³¹ روان گردان است که بر نورون های گاما آمینو بوتیریک اسید³² اثر می گذارد. کوکائین گیرنده های دوپامینی را بطور رقابتی مهار می کند و با جلوگیری از بازجذب مجدد دوپامین، منجر به افزایش تراکم دوپامین در شکاف سیناپسی³³ می شود و منتج به هدیان های پارانوئید و توهمات می شود. تریاک از طریق فعال کردن نورون های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتال بطنی³⁴ و سیستم لیمبیک³⁵، عمل می کند (Numachi et al., 2004).

• سیگار

اثر نیکوتین به عنوان مهارگر رقابتی بر روی گیرنده های تیپ نیکوتینی استیل کولین بر سلسله اعصاب مرکزی موثر واقع می شود. در واقع این ماده اعتیاد آور موجب فعال شدن راه های دوپامینرژیک، از ناحیه تگمنتال بطنی قشر مخ و سیستم لیمبیک می شود (Punnoose., 2006).

²⁹ Amphetamines

³⁰ Psychotic

³¹ Cannabinoids

³² Gama amino botiric acid (GABA)

³³ Synaptic cleft

³⁴ Ventrotegmental

³⁵ Limbic system

• مصرف الکل

بعضی از مطالعات غلظت های غیر طبیعی ناقل های عصبی و متابولیت های آن ها را در مایع مغزی- نخاعی بیماران مبتلا به اختلالات وابسته به الکل یافته اند. بسیاری از این مطالعات کاهش غلظت سروتونین، دوپامین و گاما آمینو بوتیریک اسید یا متابولیت های آن ها را نشان می دهد. مطالعات مولکولی نشان می دهد که فعالیت های کانال یونی وابسته به گیرنده های نیکوتینیک استیل کولین، سروتونین تیپ ۳ و گیرنده های گابا نوع A با الکل تقویت می شوند، در حالیکه فعالیت های کانال یونی مربوط به گیرنده گلوتامات و کانال های دریچه دار کلسیمی وابسته به ولتاژ مهار می شوند (سادوک ۱۳۸۲).

• فصل تولد

اسکن مغزی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا نشان داده که در مراحل اولیه این بیماری، بطن ها یا مجاری یا فضاهای درونی مغز که مایع مغزی- نخاعی در آن ها جریان دارد، در بسیاری از بیماران متسع می شود. از عوامل مرتبط با این یافته این است که در کشورهای شمالی بیشتر مبتلایان به اسکیزوفرنیا، متولدین ماه های سرد زمستان هستند. پیشنهاد شده که نوعی عامل محیطی همبسته با تولد های زمستانی، نظیر نوعی ویروس یا عوارض حاملگی یا زایمان، ممکن است منجر به آسیب مغزی زودرس شود که بعد ها با بلوغ فرد در دوره نوجوانی و جوانی خود را نشان می دهد (سادوک ۱۳۸۲).

۱-۳-۴- سابقه بیماری در خویشاوندان

همان طور که در مورد ژنتیک اسکیزوفرنیا گفته شد سابقه خانوادگی این بیماری می تواند احتمال بروز این بیماری را افزایش دهد که می تواند به دلیل به ارث رسیدن ژن هایی باشد که نقص در آنها منجر به بروز اسکیزوفرنیا می شود. هر چه درجه خویشاوندی افراد اسکیزوفرن با یک فرد نزدیکتر و بیشتر باشد، احتمال ابتلاء آن فرد به اسکیزوفرنیا بیشتر خواهد بود