



شناساگرهای زیستی بیماری اسکیزوفرنی

دکتر حامد شفارودی^۱، سیمین اویسی^۲، نگین زرنگار^۲

۱. گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی دانشگاه آزاد تهران ۲. دانشجوی داروسازی دانشگاه آزاد تهران

■ مقدمه

اسکیزوفرنی یا شیزوفرنی (روان گسیختگی) یک بیماری روانی با منشأ نامشخص و علائم متغیر می‌باشد که اولین بار اصطلاح آن توسط «یوجین بلولر» وضع شد. تشخیص این بیماری، با مصاحبه از بیمار و مشاهده رفتار او میسر می‌شود. همچنین برای تشخیص دقیق، درمان و پیشگیری بیماری اسکیزوفرنی یا هر بیماری دیگری لازم است که در ابتدا بیومارکرهایی (شناساگرهای زیستی) را که باعث ایجاد بیماری می‌شوند، بررسی کرد. شناسایی این بیومارکرها می‌تواند راه‌کاری برای کشف داروهای جدید در این بیماری نیز باشد.

برای بررسی دقیق این بیومارکرها باید به سن فرد، جنسیت، طول مدت بیماری و سطح بیماری مصرف سیگار یا دارو و BMI^۱ مریض دقت شود.

■ اتیولوژی

□ ژنتیک

بیماری در ۵۰ درصد دوقلوهای تک تخمی بروز مشترک دارد و در دوقلوهای دی‌زیگوت به میزان ۱۰ درصد احتمال ابتلای همزمان وجود دارد.

□ الیگودندروسیت‌ها

مهم‌ترین سلول‌های عامل اسکیزوفرنی هستند که در این افراد، حداقل ۱۵ ژن الیگودندروسیت

۲ - علایم منفی (negative symptoms): در آن کاهش یا فقدان عملکرد طبیعی فرد مشخص می‌شود، از قبیل بی‌ارادگی، کاهش انرژی، فقدان هیجان در زندگی، عدم بیان درست احساسات و عدم استفاده درست از زبان بدن از این دسته هستند.

۳ - علایم شناختی (cognitive symptoms): کاهش قدرت فکر و کاهش تمرکز و حافظه و عدم توان در بیان افکار از این علایم می‌باشند. هیچ کدام از این نشانه‌ها فقط مختص این بیماری نیست و در سایر بیماری‌های روانی دیگر هم دیده می‌شود و برای شناخت بیماری فقط مشاهده هر کدام از این علایم در فرد کافی نیست و باید علاوه بر این علایم، به سطح فرهنگ فرد میزان سواد و ضریب هوشی وی هم توجه شود.

■ بیومارکرها

برای تشخیص، کنترل و درمان بیماری اسکیزوفرنی از بیومارکرها استفاده می‌شود. که این بیومارکرها به چهار دسته زیر طبقه‌بندی می‌شوند:

۱ - Non molecular marker

۲ - Electro physiological endophenotypes

۳ - Brain imaging

۴ - Blood based and molecular biomarker

□ Non-molecular markers

منظور از بیومارکرها غیر مولکولی، اختلال در رفتار شناختی و نداشتن پاسخ مناسب به محرک‌ها است که این اختلال‌ها ناشی از کاهش و نقصان در

آن‌ها درست عمل نمی‌کند.

□ ژن تیروزین هیدروکسیلاز

ژنی که تیروزین را به دی‌هیدروکسی فنیل آلانین که پیش‌ساز دوپامین است، تبدیل می‌کند هم با ایجاد این بیماری رابطه دارد.

□ عوامل فصلی

مثل تولد در فصل زمستان، عفونت‌های ویروسی قبل از تولد و تفاوت‌های جغرافیایی در بروز بیماری نقش دارند.

□ عوامل دیگر

مثل بعضی هورمون‌ها یا ژن گیرنده هیستامین H_2 و ... نیز در حال بررسی می‌باشند.

■ اپیدمیولوژی

طبق آخرین گزارش‌های WHO، حدود ۲۴ میلیون نفر در دنیا به این بیماری مبتلا هستند. میزان بروز آن در مردها و زن‌ها یکسان است ولی در مردها ۴-۵ سال زودتر از زنان اتفاق می‌افتد. ثابت شده که شدت تظاهرات بیماری در مناطق صنعتی بیشتر از مناطق غیر صنعتی می‌باشد.

■ تظاهرات بالینی

اسکیزوفرنی یک بیماری مزمن مغزی است که سه دسته نشانه دارد:

۱ - علایم مثبت (positive symptoms):

افزایش در عملکردهای طبیعی فرد اتفاق می‌افتد از قبیل توهم، هذیان، اختلال‌های فکری و حرکتی فکر یا سخن برنامه‌ریزی نشده

عملکردهای مغزی را مورد بررسی قرار می‌دهد که در بیماران اسکیزوفرنی، پرش‌های نابه‌جا عدم یادآوری و عدم هماهنگی بین افکارشان و بخش‌های مختلف مغزی وجود دارد.

□ Brain imaging

با کمک عکس برداری مغزی می‌توان به نواحی آسیب‌دیده در قشر مغز پی برد. این عکس برداری‌ها می‌تواند عملکردی و ساختاری باشد و فعالیت هیپوفرونتال کورتکس و سیستم دوپامینی را نشان می‌دهد. این اختلال‌ها به صورت کاهش ماده خاکستری و کاهش قطر کورتکس می‌باشند. در مغز سه سیستم دوپامینی در ارتباط با بروز بیماری اسکیزوفرنی وجود دارد: mesolimbic، nigrostriatal و mesocortical که در دو مسیر اول فعالیت دوپامینی مشاهده می‌گردد و باعث بروز نشانه‌های مثبت می‌شود. برای درمان این نشانه‌ها از داروهای آنتی‌سایکوتیکی استفاده می‌شود که مسدود کننده‌های D_2 و D_3 باشند ولی این داروها عوارض خارج هرمی دارند که برای درمان آن از داروهای آنتی‌کولینرژیک استفاده می‌شود. همچنین در قسمت mesofrontal که جزئی از mesocortical است، کاهش فعالیت سیستم دوپامین و افزایش فعالیت سیستم سروتونینی مشاهده می‌شود و باعث بروز علائم منفی می‌شود که برای درمان آن از داروهای آنتی‌سایکوتیکی استفاده می‌گردند که مسدود کننده 5HT2 و 5HT1A باشند. البته، با توجه به بررسی انجام شده یک‌سری نظریه‌های دیگر غیر از دوپامینی در رابطه با بروز اسکیزوفرنی

سیستم مهاری گابا می‌باشد، چون گابا مهم‌ترین میانجی عصبی است که در این مسیر نقش دارد. این اختلال‌ها به سه دسته تقسیم می‌شوند:

- ۱- مهار در سیستم مهاری کورتکس که توسط TMS بررسی می‌شود و این اختلال‌ها با مصرف داروی ضد سایکوز کنترل می‌شود. در روش TMS از یک سیم (coil) برای ایجاد میدان الکتریکی استفاده می‌کنند که باعث ایجاد میدان مغناطیسی در مغز می‌شود و تحریکاتی را ایجاد می‌کند که در افراد بیمار به علت کاهش توان سیستم مهاری نمی‌توانند تحریکات را کنترل کنند و به صورت پرش انگشت، کشش عضلانی و ... نشان می‌دهد.
- ۲- اختلال در حافظه کاری و شناختی که به‌عنوان بیومارکر تشخیصی برای حالات شدید بیماری در نظر گرفته می‌شود. حافظه شناختی و کاری در قسمت پره فرونتال و فرونتال کورتکس توسط سیستم دوپامینی عصب‌گیری می‌شوند.
- ۳- Theory of mind که بیان‌کننده توانایی ذهنی و قدرت ارزیابی و تفکرات بیمار است که نشانه‌هایی از قبیل توهم و تخیل و رفتارهای پارانویید از خود نشان می‌دهند و فرد هنگام صحبت کردن وضعیت بینایی نامناسب یا رفتارهای غیرعادی دارد.

□ Electro-physiological endophenotypes

منظور از اندوفنوتیپ، عوامل محیطی و ژنتیکی است که در بروز بیماری نقش دارد و به بررسی عملکرد مغزی می‌پردازد که پاسخ بیمار به محرک حافظه، توانایی سیستم مهاری و هماهنگی در

مولکولی است که میزانشان در csf غیرطبیعی می‌باشد، به این معنی که برخی از انترلوکین‌ها پایین‌تر و برخی بالاتر از حد طبیعی است. در حال حاضر، با وجود این که انترلوکین‌ها نقش مهمی را در ایجاد بیماری ایفا می‌کنند اما چون الگو مشخص و دقیقی برای اندازه‌گیری آن‌ها وجود ندارد نمی‌توان از سیتوکین‌ها برای تشخیص بیماری استفاده کرد.

■ دارو درمانی

تا به امروز درمان قطعی برای بیماری اسکیزوفرنی بیان نشده و تنها برای کنترل علائم و پیشرفت بیماری از داروها استفاده می‌شود که به دو دسته تقسیم می‌شوند: داروهای نسل قدیم که مسدود گیرنده‌های دوپامینی هستند مثل Haloperidol، chlorpromazine و sulpiride. داروهای نسل جدید که مسدود گیرنده‌های دوپامینی و سرتونینی می‌باشند مثل sertindole، Olanzapine، clozapine و Risperidone. البته، امروزه روی داروهای دیگری با مکانیسم متفاوتی تحقیق کرده‌اند که اثر بخشی بهتری دارند. ■ **LY2140023**: آگونیست گلوتامات است که در مغز به GABA تبدیل شده و به افزایش سیستم مهاری مغزی کمک می‌کند. ■ **D-cycloserine**: آگونیست نسبی گلايسين است. ■ **Vigabatrin**: آنالوگ GABA می‌باشد که به سیستم مهاری مغزی کمک می‌کند و باعث افزایش

بیان شده که در این باره تحقیقاتی انجام گرفته از جمله:

■ استفاده از داروهای نسل جدید (typical) مثل کلوزاپین که روی گیرنده‌های 5HT₂ و D₄ تاثیر می‌گذارند.

■ در نمونه برداری از csf بیماران، همووالینیک اسید (متابولیت دوپامین) در آن‌ها دیده نشد.

■ در بررسی نمونه‌های پس از مرگ متوجه افزایش گیرنده‌های D₂ (به علت استفاده از داروهای نورولپتیک) شدند.

با توجه به این آزمایش‌ها، دانشمندان بیان کردند که علاوه بر دوپامین، گلوتامات و سروتونین و استیل کولین در بروز ایجاد بیماری نقش دارد.

■ شناساگرهای زیستی مولکولی

از این دسته شناساگرهای زیستی نه تنها برای تشخیص بلکه برای پیش بینی احتمال ابتلا به این بیماری استفاده می‌شود، به خصوص در کودکان ۵-۸ سال که سابقه بیماری در خانواده شان وجود داشته باشد.

افزایش برخی از ژن‌ها و آنزیم‌ها در خون محیطی نشان‌دهنده بیماری است و مزیت آزمایش مذکور این می‌باشد که فقط یک نوع ژن خاص بررسی نمی‌شود بلکه دسته‌ای از آن‌ها را مورد بررسی قرار گیرند که سه ژن ²DISC-1، ³COMT و ⁴NRG1 حایز اهمیت هستند و از آن‌ها در کشف داروهای آنتی‌سایکوتیک استفاده شده است.

سیتوکین‌ها (فاکتور ایمنی) از دیگر بیومارکرهای

کنترل این بیماری استفاده شده است. خوشبختانه امروزه براساس بیومارکرها و تحقیقاتی که انجام شده داروهای جدیدی را تجویز می کنند و هم چنان این تحقیقات ادامه دارد تا بتوان روشی برای کنترل بهتر یا حتی درمان قطعی بیماری یافت و از هزینه های بیمارستانی شدن و هزینه های درمانی که بر دوش جامعه است کاسته شود.

منابع

1. Chan M. Guest P. Levin Y. Converging evidence of blood-based biomarkers for schizophrenia. Int Rev Neurobiol 2011;101:95-144
2. Mikkelsen J. Thomsen M. Hansen H. Use of biomarkers in the discovery of novel anti-schizophrenia drugs(online).2010 feb 15;available from URL:http.drugdiscoverytoday.com

کارایی آن می شود.

- **Aripiprazole**: آگونیست نسبی دوپامین است که گیرنده D2 و D3 را مسدود می کند.
- **NW-3509**: مهارکننده VGSC⁵ است.

نتیجه گیری

با توجه به علائم بیماری، دارو درمانی هایی برای

زیر نویس ها

1. Body mass index
2. Disrupted in schizophrenia-1
3. Catechol - o - methyltransferase
4. Neuregulin 1
5. voltage-gated sodium channels

