



سرشناسه

عنوان و نام پدیدآور

مشخصات نشر

مشخصات ظاهری

شابک

وضعیت فهرست نویسی

یادداشت

موضوع

شناسه افزوده

شناسه افزوده

شناسه افزوده

شناسه افزوده

شناسه افزوده

شناسه افزوده

شناسه افزوده

شناسه افزوده

رده بندی کنگره

رده بندی دیویی

شماره کتابشناسی ملی

اطلاعات رکورد کتابشناسی

رضوانی، کژال، ۱۳۷۱-

اسکیزوفرنی: خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بورد با پاسخ تشریحی ویژه آزمون ارتقاء و بورد تخصصی ۱۴۰۴
 تلخیص: کژال رضوانی؛ پاسخدهی به سوالات ۱۴۰۳: زهرا محمدی بینا، سارا صادقی پور میبدی، پریسا حمیدی عدل
 تهران: کاردیا، ۱۴۰۴.

۲۷۴ ص. : مصور(رنگی)، جدول(رنگی)، نمودار(رنگی).

۷۴۷۰۰۰ ریال 4-165-404-622-978

فیپا

کتاب حاضر برگرفته از کتاب " & Kaplan " Sadock's synopsis of psychiatry, 12th ed, 2022 به ویراستاری رابرت جوزف بولند، مارشا ال. وردوئن، پدرو روئیز و کتاب " & Kaplan " Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 10th. ed, 2017 تالیف بنجامین جیمز سادوک، ویرجینیا. ا. سادوک، پدرو روئیز است.

اسکیزوفرنی Schizophrenia - روان پزشکی Psychiatry

اسکیزوفرنی -- آزمون ها و تمرین ها - Schizophrenia -- Examinations, questions, etc.

روان پزشکی -- آزمون ها و تمرین ها - Psychiatry -- Examinations, questions, etc.

بولند، رابرت جوزف - Boland, Robert Joseph

وردوئن، مارشا ال. - Verduin, Marcia L.

روئیز، پدرو، ۱۹۳۶ - Ruiz, Pedro

سادوک، بنجامین جیمز، ۱۹۳۳ - Sadock, Benjamin James

سادوک، ویرجینیا. ا. ۱۹۳۸ - Sadock, Virginia A.

کاپلان، هرولد آ. ، ۱۹۲۷-۱۹۹۸م.

Kaplan, Harold I. , 1927-1998

۵۱۴RC

۸۹۸/۶۱۶

۹۱۸۱۴۳۱

فیپا

چاپ و لیتوگرافی: **رزیدنت یار**

نوبت چاپ: اول ۱۴۰۴

تیراژ: ۱۵۰ جلد

شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۱۶۵-۴

بهاء: ۷۴۷۰۰۰ تومان

عنوان کتاب: اسکیزوفرنی - خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بورد با پاسخ تشریحی ویژه آزمون ارتقاء و بورد تخصصی ۱۴۰۴

" Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 2024"
 Kaplan_and_ Sadock's_Synopsis_of_Psychiatry 2022

ترجمه و تلخیص: دکتر کژال رضوانی؛ پاسخدهی به سوالات ۱۴۰۳: دکتر زهرا محمدی بینا، دکتر سارا صادقی پور میبدی، دکتر پریسا حمیدی عدل

ناشر: انتشارات کاردیا

صفحه آرای: **رزیدنت یار - منیره امیری مقدم**طراح و گرافیس: **رزیدنت یار**

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگر جنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸

شماره تماس: ۶۶۴۱۹۵۲۰ - ۰۲۱، ۸۸۹۴۵۲۰۸ - ۰۲۱، ۸۸۹۴۵۲۱۶ - ۰۲۱، **شماره تماس ویژه: ۹۱۰۹۵۹۶۷-۰۲۱**www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

اسکیزوفرنی

خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بورد با پاسخ تشریحی ویژه آزمون
ارتقاء و بورد تخصصی ۱۴۰۴

Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 11th. ed, 2024
Kaplan_and_Sadock's_Synopsis_of_Psychiatry 2022

ترجمه و تلخیص

دکتر کژال رضوانی

رتبه ۵ درصد آزمون بورد تخصصی سال ۱۴۰۰

پاسخدهی به سوالات ۱۴۰۳

دکتر زهرا محمدی بینا

رتبه ۱۰ درصد برتر بورد تخصصی ۱۴۰۲

هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر سارا صادقی پور میبدی

بورد تخصصی ۱۳۹۹

هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر پریسا حمیدی عدل

بورد تخصصی ۱۴۰۲

هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز



فهرست مطالب



فصل ۵ (سیناپس) - طیف اسکیزوفرنی و سایر اختلالات سایکوتیک	۱۱
فصل ۱-۱۲ - مقدمه	۵۵
فصل ۲-۱۲ - پدیدارشناسی اسکیزوفرنی	۵۷
فصل ۳-۱۲ - بار جهانی اسکیزوفرنی	۸۵
فصل ۴-۱۲ - ژنتیک SCZ	۹۱
فصل ۵-۱۲ - اپیدمیولوژی بالینی	۹۵
فصل ۶-۱۲ - نوروپاتولوژی سلولی مولکولی اسکیزوفرنی	۱۰۵
فصل ۷-۱۲ - تصویربرداری ساختاری از مغز بیماران اسکیزوفرنی	۱۱۵
فصل ۸-۱۲ - تصویربرداری فانکشنال و اسکیزوفرنی	۱۲۱
فصل ۹-۱۲ - تصویربرداری مولکولی	۱۲۷
فصل ۱۰-۱۲ - اختلال عصبی شناختی در اسکیزوفرنی	۱۳۳
فصل ۱۱-۱۲ - تظاهرات فنوتیپی اسکیزوفرنی	۱۵۱
فصل ۱۲-۱۲ - pharmacological treatment	۱۵۷
فصل ۱۳-۱۲ - رویکرد سایکو سوشیال در بیماران مبتلا به SCZ	۱۷۳
فصل ۱۴-۱۲ - سلامت مدیکال در بیماران اسکیزوفرنی	۱۸۱
فصل ۱۵-۱۲ - ریکوری در بیماران اسکیزوفرنی	۱۸۹
فصل ۱۶-۱۲ - بازتعریف سایکوز به عنوان یک بعد بیماری اسکیزوفرنی	۲۰۱
فصل ۱۷-۱۲ - سایر اختلالات سایکوتیک	۲۱۱
سوالات و پاسخنامه ارتقا و مورد	۲۳۵

طیف اسکیزوفرنی و سایر اختلالات سایکوتیک

مقدمه:

اسکیزوفرنی شامل یک گروه اختلالات با اتیولوژی‌های هتروژن و شامل بیمارانی با علائم بالینی، پاسخ‌های درمانی و سیر بیماری متغیر است.

اسکیزوفرنی معمولاً قبل ۲۵ سالگی شروع می‌شود و تا آخر عمر پایدار باقی می‌ماند.

هیچ‌گونه تست آزمایشگاهی برای شناسایی اسکیزوفرنی وجود ندارد.

عوامل مؤثر در زیان اقتصادی قابل توجه اسکیزوفرنی: ۱- شروع در اوایل زندگی

۲- به وجود آمدن اختلالات شدید ناشی از این اختلال

۳- نیاز زیاد این بیماران به مراقبت‌های بیمارستانی

۴- مراقبت‌های طولانی بالینی، حمایتی و توانبخشی

یکی از ۲۵ علت اول بی‌خانمان شدن در آمریکا

۲) تظاهرات بالینی:

هیچ علامت پاتوگنومونیک برای اسکیزوفرنیا وجود ندارد.

تغییر علائم در طول زمان
بروز سایر علائم (خلقی) در
بازه‌های زمانی
توجه به سطح آموزش و بسترهای
فرهنگی

ابزار اصلی تشخیص: هیستوری بیمار ← در هیستوری بیمار باید به این نکات دقت کرد

ظاهر کلی بیماران: می‌تواند کاملاً بین بیماران متفاوت باشد.

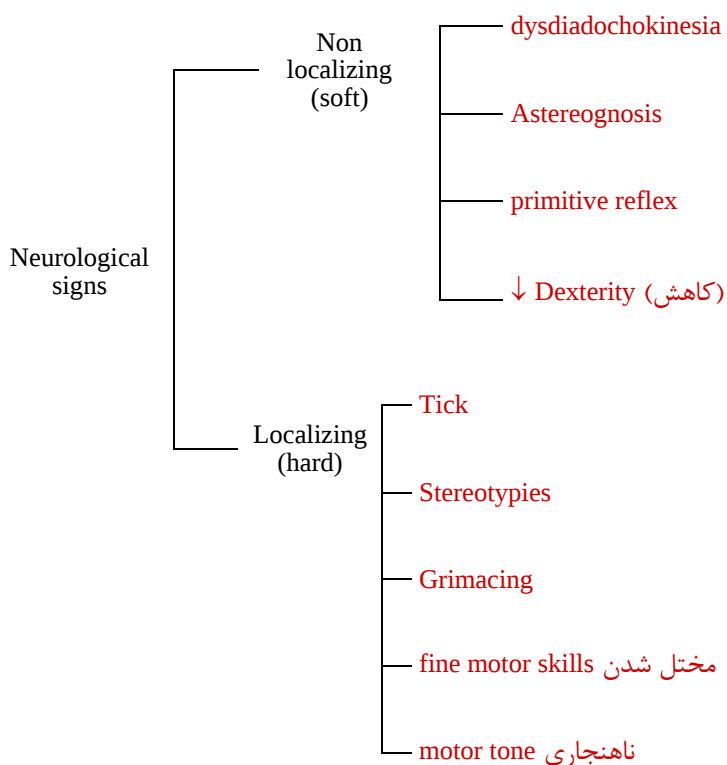
(کاملاً ژولیده، سرآسیمه، بهت زده، کاملاً ساکت یا پر حرف و ...)

کاتاتونیا: یا catatonic stupor وضعیتی که در آن به نظر می‌رسد بیمار هیچ علائم حیاتی ندارد.

شامل علائم: waxy flexibility, automatic obedience, negativism و ...

نکته: امروزه waxy flexibility (انعطاف مومی شکل) و mannerism به ندرت دیده می‌شود.

Neurological signs (نشانه‌های نورولوژیک): در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا به نسبت سایر اختلالات بیشتر دیده می‌شود.

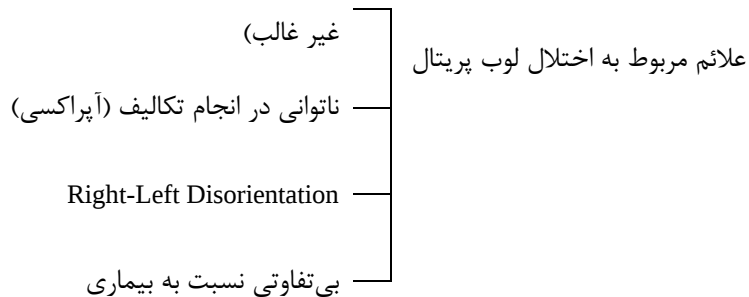


- ۱- بیماری شدیدتر
- ۲- Affective blunting
- ۳- پروگنوز بدتر

نکته: وجود علائم و نشانه‌های نورولوژیک با این موارد همراهی دارد:

سایر نشانه‌های نورولوژیک: اختلال در حرکات تعقیبی ظریف چشمی (حرکات saccadic)
میزان پلک زدن بالا ← نشانگر فعالیت بالای دوپامینرژیک

ناتوانی در درک آهنگ (prosody) صحبت دیگران یا تغییر آهنگ کلام خود (لوب



پدیدارشناسی اسکیزوفرنی

- امیل کرپلین اولین کسی بود که اختلالات روان پویشی را در ابتدا از اختلالات روان پریشی با منشا جسمی جدا کرد.

- وی اختلال سایکوتیک اولیه را به دو گروه تقسیم کرد:

۱. سایکوز مانیک دپرسیو

۲. دمانس پره کاکس (dementia praecox)

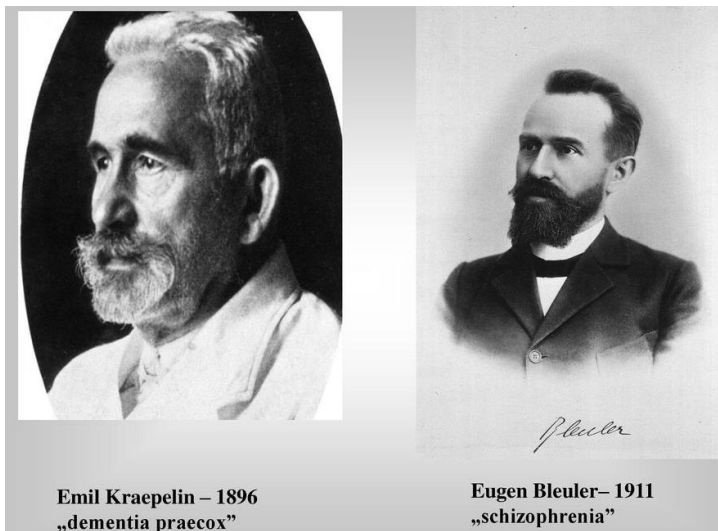
- کرپلین به این نتیجه رسیده بود که سایکوزهای خلقی نسبت به دمانس‌های پره کاکس خوش خیم‌تر و سیر بهتری دارد.

- کرپلین دمانس پره کاکس را به گروه‌های جداگانه‌ای همچون پارانویا، کاتاتونیا و hebe phrenia دسته‌بندی کرد.

- دمانس‌های پرکاکس به عقیده کرپلین سبب آسیب‌های وسیع و ازهم‌گسیختگی در احساسات و اراده و هوش فردی می‌شود.

- بلولر اولین بار کلمه اسکیزوفرنی را به کار برد. علائم اسکیزوفرنی را به دو گروه اولیه و ثانویه تقسیم کرد.

- بلولر برخلاف کرپلین کمتر نگران سیر بیماری بود و بیشتر در زمینه جنبه‌های سایکولوژیک SCZ اقدام کرد.



- بلولر علائم اولیه SCZ را شامل A4 نامید:

- Abnormal affect
- Autistic behavior and thinking
- Abnormal association
- Ambivalence



- بلولر عدم هماهنگی بین تفکرات، احساسات و رفتار بیماران SCZ را هال مارک این بیماری نامید. (۱۰۰٪ امتحانی)
- هذیان، توهم و انزوای اجتماعی و عدم وجود میل و انگیزه از جمله علایم ثانویه از دیدگاه بلولر هستند.
- معیارهای اسکیزوفرنی در DSM2 تحت تاثیر کرایتریاهای بلوئر بود

ابراز کدام هیجان زیر در خانواده بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا در فاز مقدماتی (prodromal) بیماری معمولاً بیشتر دیده می‌شود؟ (بورد ۹۶)

Over involvement (ب)

Criticism (الف)

Fear (د)

Hostility (ج)

پاسخ: ب

- کورت اشنایدر تمرکز خود را در پیدا کردن علائم بارز در بیماران SCZ گذاشت، علائم از نظر وی شامل انواع مختلفی از هالوسیناسیون، Thought withdrawal، Thought Insertion، Thought Broadcasting، تجربه‌های احساسی متفاوت است. (جدول ۱-۲، ۱۲)



Table 12.2-1.
First-Rank Symptoms of Kurt Schneider

Audible thoughts	Auditory hallucinations of a person's voice being spoken aloud
Voices arguing or discussing	Auditory hallucinations of two or more voices arguing or discussing, usually about the person experiencing the hallucination
Voices commenting on patient's actions	Auditory hallucinations commenting on a person's behaviors
Somatic passivity	Tactile or visceral hallucinations that are imposed by some external agent; can be combinations of different somatic hallucinations
Thought withdrawal	Sensation of thoughts being actively removed from a person's mind
Thought insertion	Thoughts inserted into a person's mind by some external agent
Thought broadcasting	The sense that a person's thoughts are experienced as real phenomena by others —the thoughts are made audible or may be experienced by others through telepathy
Made feelings	Feelings that are not a person's own are imposed on that person by an external agent
Made impulses or drives	An impulse for action is imposed on a person by some external agent
Made volitional acts	A person's actions are from and are controlled by an external agent; the person is a passive participant in the action
Delusional perception	A perception that has a unique and idiosyncratic meaning for a person, which leads to an immediate delusional interpretation

بار جهانی اسکیزوفرنی

- براساس معیار جهانی Dally اسکیزوفرنی در رتبه‌ی ۲۲ از نظر سال‌های از دست رفته به دلیل مرگ زودرس بود.
- بیماران مبتلا به SCZ در فرهنگ‌های مختلف از اختلال یکسانی رنج می‌برند که توزیع سن و جنس از نظر شیوع علائم مشابه است و در اوایل بزرگسالی به حداکثر می‌رسد.
- بروز SCZ در همه جوامع یکسان نیست، از نظر فنومنولوژی تفاوت قابل توجهی بین بیماران اسکیزوفرنیک در کشورها و فرهنگ‌های مختلف نیست. اما از نظر سیر و نتیجه نهایی (outcome) طبق مطالعات، وضعیت کشورهای در حال توسعه بهتر از کشورهای توسعه یافته است.
- در جمعیت‌های کوچک تفاوت زیادی در شیوع اسکیزوفرنی وجود دارد علت:
 - آسیب‌پذیری ژنتیکی بیشتر
 - مورتالیتی و موربیدیتی افتراقی
 - ریسک فاکتور داخل رحمی موثر بر رشد نورودولوپمنتال
- میزان اسکیزوفرنی در جمعیت مهاجرین بیشتر دیده می‌شود. این ریسک خطر در نسل دوم مهاجرین بیشتر دیده می‌شود.
- انواع خاصی از سندرم اسکیزوفرنی مانند نوعی با شروع حاد و زیرگروه کاتاتونیک در جوامع روستایی شایع‌تر است.
- بیماری‌های که علائم اسکیزوفرنی را تقلید می‌کنند:
 - تریپانوزومیازیس آفریقایی
 - صرع طولانی مدت درمان نشده
- بروز اسکیزوفرنی در در نسل دوم مهاجرین به دلایل زیر بیشتر بود:
 - استرس ادغام در فرهنگ جدید
 - تضعیف روحیه ناشی از تبعیض نژادی
 - بازداشته شدن از پیشرفت به طبقات بالاتر اجتماعی
- بروز اسکیزوفرنی در بین خواهران و برادران نسل دوم مهاجرین مبتلا به SCZ نسبت به بروز آن در خواهران و برادران نسل دوم غیرمهاجر بیشتر بوده است.



- * در مورد اپیدمیولوژی بیماری اسکیزوفرنیا کدام گزینه صحیح نیست؟ (شیراز ۹۵)
- الف) تراکم نژادی بالاتر، یک عامل محافظت‌کننده برای اسکیزوفرنیا است.
- ب) مهاجرت فقط باعث افزایش ریسک شیوع اسکیزوفرنیا در نسل اول مهاجران می‌شود.
- ج) شیوع اسکیزوفرنیا در مناطق شهری به علت پدیده رانش اجتماعی (Social drift) نیست.
- د) بین محرومیت مادی و اسکیزوفرنیا ارتباط وجود دارد.

پاسخ: ب

طبق مطالعه WHO:

- سیر و پیامد اسکیزوفرنی در جوامع مختلف و بین جمعیت‌ها، ناهمگن و متنوع بوده است.
- مهمترین تفاوت از نظر outcome، طول مدت دوره‌های فروکش و بدون علامت (symptom free remission) می‌باشد. در واقع در کشورهای در حال توسعه، درصد بیشتری از بیماران بعد از اپیزود حاد سایکوز، مدت طولانی‌تری را بدون علامت هستند (پروگنوز بیماران SCZ در کشورهای در حال توسعه در کل از کشورهای توسعه‌یافته بهتر است).

* سیر و پیش‌آگهی اسکیزوفرنیا در کدام یک از فرهنگ‌های ذیل بدتر است؟ (کرمانشاه ۹۵)

- الف) کشورهای توسعه یافته
- ب) کشورهای در حال توسعه
- ج) کشورهای جنوب
- د) هندوستان و شرق دور

پاسخ: الف

* یک خانواده ایرانی پس از بازنشستگی به کانادا مهاجرت کرده‌اند. در زمستان صاحب فرزندی می‌شوند که حدود ۲۱۵۰ گرم وزن دارد. کدام ویژگی در این خانواده با خطر بروز اسکیزوفرنیا در این فرزند ارتباط قوی‌تری شناخته شده دارد؟ (بورد ۹۴)

- الف) سن بالای والد و مهاجرت
- ب) سن بالای والد و تولد در زمستان
- ج) مهاجرت و وزن پایین موقع تولد
- د) تولد در زمستان و وزن پایین تولد

پاسخ: الف

ژنتیک SCZ

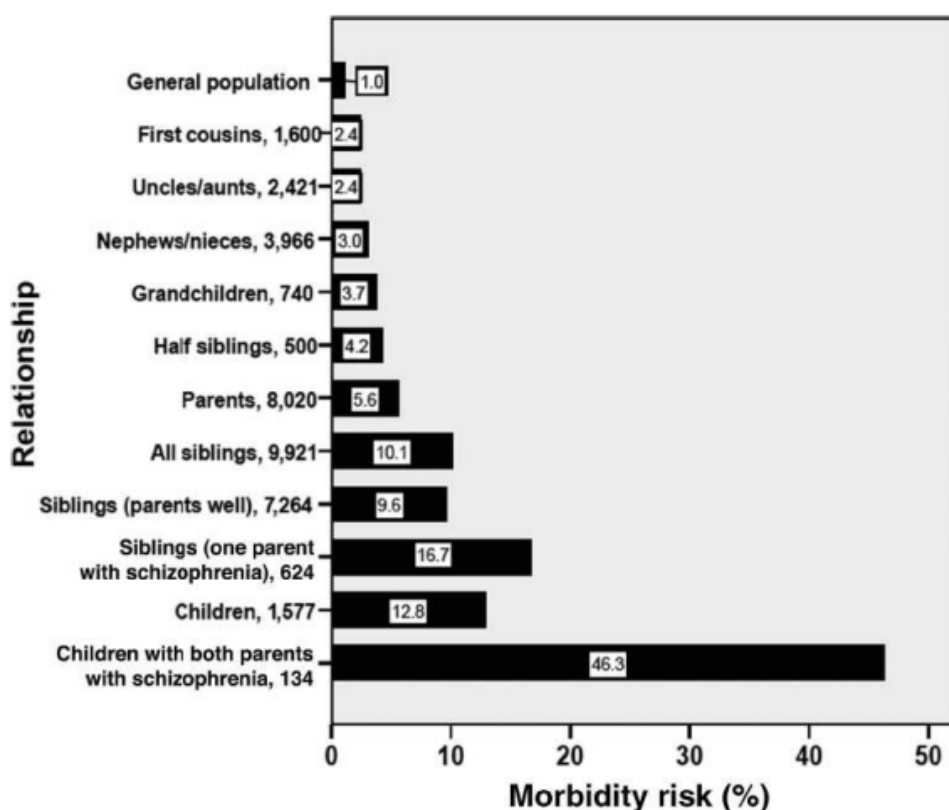


FIGURE 12. 4-1. Morbidity risk for schizophrenia in the relatives of probands with schizophrenia. (The numbers are based on the study data from Gottesman II, Shields J. Schizophrenia: The Epigenetic Puzzle. Cambridge University Press; 1982.)

- با توجه به جدول ۱-۴، بیشترین خطر ابتلا به SCZ، در بین فرزندی دیده می‌شود که هر دو والد آنها دچار اختلال SCZ هستند (۳/۴۶٪) و پس از آن خواهران و برادرانی که یکی از والدین آنها مبتلا به SCZ هستند دیده می‌شود (۷/۱۶٪). از طرفی خطر بیماری SCZ پیشرونده برای خویشاوندان درجه اول نسبت به افراد جمعیت عادی ۸ تا ۱۰ برابر است.

مطالعات دوقلویی:

- Concordance Rate: میزان یا درصد ابتلا به یک بیماری در دوقلوهایی که هر دو قل مبتلا هستند را گویند.



- Concordance Rate بالا در دوقلوهای منوزیگوت، بیانگر ژنتیکی بودن بیماری SCZ است ولی میزان ConcordanceRate در دوقلوهای منوزیگوت، صددرصد نیست که این نشان‌دهنده تأثیر عوامل محیطی بر روی SCZ است.
- در مطالعات فرزندخواندگی، کودکانی که والدین مبتلا به SCZ داشتند اگر بلافاصله بعد از تولد به خانواده دیگری سپرده شده‌اند، حداقل ۱۰ درصد ریسک ابتلا به طیف SCZ دارند. نتایج این مطالعه مشابه نتایج مطالعه‌ای است که کودکان والدین مبتلا به SCZ نگهداری شده و به فرزندخواندگی داده نشده‌اند. این به معنای این است که ژنتیک نقش پررنگ‌تری در بالا بودن خطر انتقال خانوادگی SCZ دارد تا نقش محیط.

سوال: منظور از میزان همگامی ژنتیک "genetic concordance rate" در اسکیزوفرنی کدام گزینه زیر است؟ (اصفهان ۹۶)

- (الف) میزان جفت‌های دوقلو که هر دو مبتلا هستند.
- (ب) نسبت دوقلوهای دو تخمکی به تک تخمکی مبتلا
- (ج) نسبت ابتلا دوقلوهای مبتلا به سایر فرزندان
- (د) میزان ابتلا در فرزندان یک خانواده با یک والد مبتلا

پاسخ: الف

- ژنتیک نقش مهمی در اسکیزوفرنی دارد. ارث‌پذیری این بیماری حدود ۸۰٪ تخمین زده می‌شود. اکثر ژن‌های مرتبط با بیماری اسکیزوفرنی نقشی در تغییر ساختار پروتئینی نداشتند بلکه نقش در تغییر در بیان ژن داشتند (gene expression)

مطالعات همبستگی سراسر ژنوم (GWA)

- این مطالعات آلل‌های رایج را که به عنوان واریانت مشاهده شده در بیشتر از یک درصد جمعیت عمومی تعریف می‌شوند، در سراسر ژنوم برای ارتباط با یک ویژگی خاص بررسی می‌کنند.
- یافته‌های مهم GWA در مورد اسکیزوفرنی :
 - ۱- اختلال در ژن‌های مرتبط با نورون‌ها و انتقال‌های عصبی گلوتاماترژیک
 - ۳- انعطاف‌پذیری سیناپسی
 - ۴- انتقال سیگنال کلسیم
- این مطالعات ثابت کردند که سایر اختلالات مانند دوقطبی، ADHD و افسرده‌ی دارای اساس پلی ژنیک هستند.
- آلل‌های خطر رایج برای اسکیزوفرنی با آلل‌های اختلال دوقطبی همبستگی زیاد، و با اختلالات ADHD، ASD و اختلالات تکاملی عصبی همبستگی (در حد کمتری) دارند.

Copy number variant و اسکیزوفرنی:

- به حذف (deletion) یا دوتا شدن (duplication) کروموزوم گفته می‌شود.

اپیدمیولوژی بالینی

در سال‌های اخیر شاهد تحولی در درک از اختلالات سایکوتیک بوده ایم که با توجه به شواهد اتیولوژیک مشترک و ابعاد مختلف تشخیصی اختلالات سایکوتیک عاطفی (affective) و غیرعاطفی، دو اصطلاح جهت توصیف این اختلالات پیشنهاد شده :

اختلالات طیف روانپریشی (psychotic spectrum disorder) و psychosis super spectrum

میانگین سن شروع اختلالات طیف سایکوتیک : ۲۵ سال و شیوع کلی مادام العمر ۳/۵ درصد است که کمتر از یک سوم آن‌ها معیارهای اسکیزوفرنی را پر می‌کنند.

- بستگان درجه اول بیماران مبتلا به SCZ دارای خطر موربیدیتی بالاتری برای SCZ نسبت به بستگان گروه کنترل داشت. بین ۲ تا ۹ درصد، در برابر نیم درصد (گروه کنترل)
- در مطالعات فرزندخواندگی مشاهده شد، بستگان بیولوژیک فرزندان مبتلا به اسکیزوفرنی خطر بالاتری از ابتلا به SCZ را نسبت به بستگان فرزندخوانده که در اصل یک خطر مشابه بقیه جمعیت عمومی دارد نشان می‌دهد.
- در اسکیزوفرنی میزان ریسک هم ابتلایی در دوقلوهای مونوزیگوت‌ها ۵۰ درصد و در دوقلوهای دی‌زیگوت‌ها فقط ۴ درصد است.
- **نکته:** ریسک ابتلا به اسکیزوفرنی در فرزندان قل مبتلا و قل سالم مونوزیگوت یکسان است.
- در دوقلوهای مونوزیگوت اگر شروع اسکیزوفرنی در سنین پایین‌ترین باشد ریسک concordance بیشتر است.
- در دوقلوهای مونوزیگوت در ساب‌تایپ‌های حبه فرنی ریسک concordance بیشتر است.
- Familial coagregation بیانگر وجود ارتباط بین SCZ و اختلالات کلاستر A (شخصیت اسکیزوتایپال - اسکیزوئید و پارانوئید) در اعضای خانواده بیماران SCZ است (اختلال شخصیت کلاستر A، ۲ تا ۴ برابر بیشتر در اعضای خانواده بیماران SCZ دیده می‌شود).
- علائم منفی تأثیرات ژنتیکی مشترکی با اختلال افسردگی ماژور دارند.
- به طور کلی حدود دو سوم از ارتباطات ژنتیکی برای اسکیزوفرنی، اختلال بایپولار و MDD مشترک هستند و همپوشانی‌های هم با تغییرات ژنتیکی موثر بر اوتیسم، ADAD و ناتوانی ذهنی دارند.



تقابل محیط و ژن:

:Gene-Environment correlation

یعنی عوامل محیطی سبب بیان ژن مرتبط با آن بیماری هستند مثلاً عوارض جدی زایمان با افزایش بیان ژن مرتبط با اسکیزوفرنی در ارتباط است، یا پدر و مادر در نه تنها در شکل‌گیری ژنوتیپ فرزندان نقش دارند بلکه محیط او را نیز انتخاب می‌کنند و بر روی اینکه او چگونه بر محیطش اثر بگذارد موثر هستند.



Table 12.5–1.
Causal Criteria for the Onset of Psychosis

1. **Strength of the association**

The argument states that strong associations are more likely to be causal because if they could be explained by another factor, the effect of the confounder would have to be even stronger than the observed association. While weaker associations are more likely due to noise or bias, it is important to remember that measures of association (e.g., the relative risk for odds ratios) are characteristic of the sample under study and depend on the relative prevalence of other causal factors.

2. **Dose-response relationship (biologic gradient)**

Defines a unidirectional trend in disease frequency with increasing levels of exposure; however, this is neither necessary nor sufficient for causality as the presence of an unadjusted confounder will also show a gradient. Further, some causal relationships show single jumps (thresholds).

3. **Temporal association**

This is a *sine qua non* for causality. Requires that for a factor to be considered causal, it must precede the disease. This is irrefutable; however, it does not provide evidence for or against causation when the cause is present prior to the onset of the disorder.

4. **Consistency of findings**

Is the repeated observation of an association in different populations under different circumstances? However, lack of consistency does not rule out a causal association because some risk factors only produce effects under certain situations where a complement of causes is present (or has been present). Consistency can only really be assessed after the relevant details of the causal mechanism are understood.

5. **Specificity of effect**

This is still emphasized in psychiatric epidemiology, perhaps due to the continual nosologic debates regarding the classification of disorders. However, there are no good grounds to refute a causal interpretation of an exposure because it is related to multiple effects or disease outcomes.

6. **Biologic plausibility**

Plausibility is important; however, biologically plausible hypotheses can be constructed that are later found to be erroneous, and vice versa, causal associations can be dismissed due to current knowledge or belief systems.

7. **Coherence**

Related to biologic plausibility and, therefore, similar problems, the

نوروپاتولوژی سلولی مولکولی اسکیزوفرنی

تغییرات مغز در اسکیزوفرنی

- پایدارترین مشاهده ماکروسکوپی در مغز بیماران اسکیزوفرنی حفظ ساختار نرمال مغز پس از مرگ بیمار است.
- کاهش وزن مغز (ارتباط معکوس با سن شروع دارد یعنی هرچه سن کمتر باشد کاهش وزن مغز بیشتر است)
- در دوره پرودروم، اولین سایکوز و بیماران مزمن: حجم‌های مغزی کوچکتر است. از طرفی حجم لوب فرونتال و تمپورال در افراد با بار ژنتیکی کاهش می‌یابد.
- در افراد مبتلا به SCZ تشدید بیماری می‌تواند حجم پره‌فرونتال مغزی را کاهش بیشتری دهد، همچنین در مراحل اولیه بیماری ما شاهد کاهش حجم خاکستری مغز خواهیم بود.
- مطالعات بعد از مرگ نشان از کاهش حجم در نواحی تالاموس- کورتکس پره‌فرونتال و لوب تمپورال میانی در بیماران SCZ بوده است.

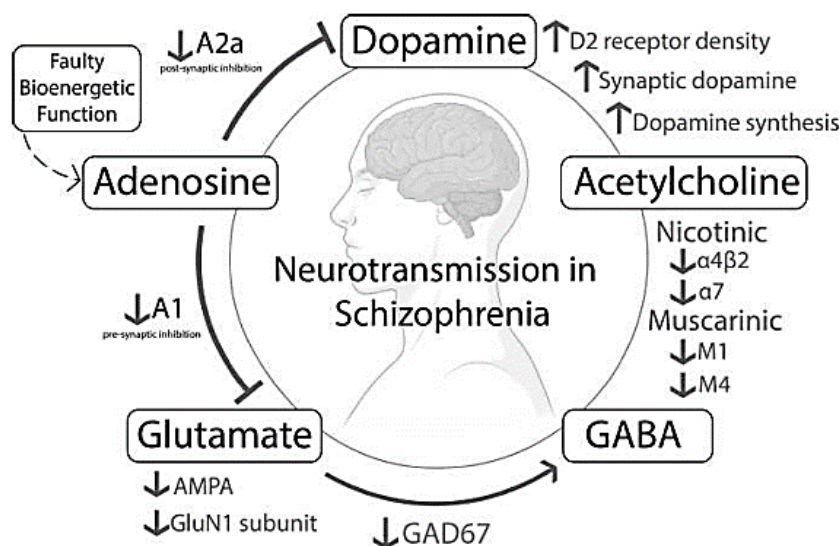


FIGURE 12. 6-1. Perturbed neurotransmitter systems in schizophrenia. From top, moving counterclockwise: the biochemical evidence for increased dopaminergic neurotransmission has been limited to the D2 receptor. Hyperdopinamergeria, on the other hand, has been well supported in live-human, imaging studies. Adenosine signaling inhibits the release of dopamine and glutamate. The canonical adenosine receptors, A1 and A2, transcript expression is decreased in schizophrenia. These receptors may modulate glutamate and dopamine release and signaling at the pre- and postsynapse, respectively. Though further work is required, adenosine receptor expression changes may be attributed to faulty bioenergetic function in the disease. Further, while changes in adenosine modulate glutamatergic neurotransmission, glutamate receptor changes also have been reported in the AMPA receptor and in the GluN1 subunit of the NMDA receptor. GABA levels may be altered as the enzyme GAD67, which converts glutamate to GABA, is decreased in the prefrontal cortex. Of all the neurotransmission systems, the muscarinic and nicotinic acetylcholine receptor changes are the consistently reported postmortem brain and in preclinical models of schizophrenia.



- دیلاتاسیون بطن‌ها (حتی در بستگان غیر مبتلا) خصوصا بطن سوم و بطن جانبی در بیماران SCZ اثبات شده است اما این اتساع بطن اختصاصی برای SCZ نیست و در آلزایمر هیدروسفالی نیز دیده می‌شود.
- در مطالعات گذشته شواهدی از گلیوز در مغز بیماران SCZ دیده شده ولی در مطالعات جدید از نقش مختلف گلیاها در SCZ، حمایت شد. این نقض مختلف گلیاها، شاید به دلیل اثر عناصر التهابی در پاتولوژی SCZ را اثبات کند.
- شواهد جدید نشان می‌دهند در اسکیزوفرنی با شروع زودهنگام، کاهش دوطرفه بودن (laterality) در مغز وجود دارند.
- اینرمالیتی‌های چین خوردگی مغز (gyrification) به طور مکرر در اسکیزوفرنی دیده شده است.



Table 12.6–1.

Summary of Golgi Studies Examining Dendritic Spine Density in Schizophrenia

Region	Reported Finding	Observations
Prefrontal cortex	Lower	In layer 3
Temporal cortex	Lower	In layer 3
Visual cortex	Unchanged	In layer 3
Hippocampus		
Subiculum	Lower	Apical dendrites
CA3	Higher	Apical dendrites

تغییرات اختصاصی در PFC بیماران اسکیزوفرنی:

- محل اصلی اختلال عملکرد در اسکیزوفرنی: کورتکس PFC
- کاهش حجم لوب پره‌فرونتال در بیماران SCZ مشاهده شده است که این کاهش سبب نقص بارز در کارکردهای شناختی مغز شده است.
- این کاهش حجم در ناحیه PFC به علت کاهش نورونها نبوده است بلکه به دلیل کاهش نوروپیل‌ها مربوط بوده است.
- **نکته:** ماده خاکستری در مغز شامل سلول‌های عصبی (نورون)، سلول‌های گلیال و نوروپیل‌ها (اکسون و درخت دندرتیک) است.
- کاهش حجم ماده خاکستری در PFC
- کاهش نوروپیل‌ها (زوائد موئی شامل شاخه‌های دندرت و اکسون‌ها) خصوصا خارهای دندرتی در لایه ۳ pfc
- افزایش دانسیته نورونال و نه تعداد نورونها
- کاهش حجم سلول‌های پیرامیدال
- در مطالعات جدید تراکم نورونها در PFC (نواحی ۹ و ۴۶ برودمن) دیده شده است که در کنار آن کوچکتر شدن حجم پیرامیدال و نوروپیل‌ها در لایه ۳ پره‌فرونتال کورتکس مشهود است.

تصویربرداری ساختاری از مغز بیماران اسکیزوفرنی

پرتکرارترین یافته در مطالعات تصویربرداری:

بزرگی بطن‌های جانبی

نقایص و کاهش حجم لوب مدیال تمپورال شامل هیپوکامپ پاراهیپوکامپ و امیگدال و نواحی نئوکورتکس است.

سایر یافته‌ها:

- ۹۲٪ Cavum septum placida
- بزرگی بطن سوم ۷۳٪
- کاهش حجم لوب پاریتال ۶۷٪
- کاهش حجم لوب فرونتال ۵۹٪
- کاهش حجم لوب اکسی پیتال ۴۴٪
- کاهش حجم تالاموس ۴۲٪
- کاهش حجم مخچه ۳۱٪
- تغییرات گانگلیا ۶۸٪ (برخی حجم افزایش داشته و برخی حجم کاهش داشتند)
- کاهش ضخامت کورتکس از لوب پاریتال به لوب فرونتال و تمپورال گسترش می‌یابد.
- کاهش سطح یا مساحت کورتکس در لوب‌های فرونتال، تمپورال و اکسی پیتال دیده می‌شود. این مساله در نواحی‌ای بیشتر دیده می‌شود که میزان نازک شدن ضخامت کورتکس کمتر بارز است. (شکل ۷-۱۲.۱)

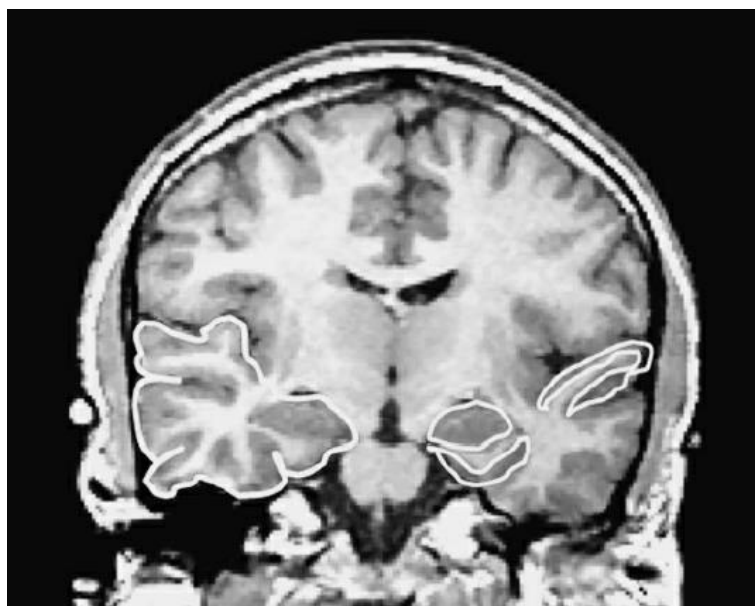


FIGURE 12. 7-1. Coronal 1.5-mm slice that shows the medial temporal lobe region of the brain, with the temporal lobe delineated in white on the left side of the image (subject's right). Regions delineated in white on the right side of the brain (subject's left) are the superior temporal gyrus, which borders the Sylvian fissure, the amygdala (the almond-shaped object), and the parahippocampal gyrus, inferior to the amygdala.

سایر یافته‌ها :

- کاهش حجم در هسته‌ی آکومبنس و افزایش حجم در گلوبوس پالیدوس
- کاهش حجم کل جمجمه
- کاهش کلی در ضخامت و مساحت قشر مغز در هر دو نیمکره به خصوص در نواحی فرپنتال، تمپورال، هیپوکامپ و تالاموس
- افزایش ضخامت غیرطبیعی در قشرهای حسی و حرکتی و نواحی قشری پریتال

اسکیزوفرنی در اپیزود اول بیماری چه تغییراتی را ایجاد می‌کند:

- (۱) کاهش تسریع شده و پیشرونده در ماده خاکستری فرونتال
- (۲) افزایش حجم بطن‌های طرفی
- (۳) برخی مطالعات افزایش بطن ۳
- (۴) کاهش حجم هیپوکامپ که ثابت بوده و پیشرونده نیست.

ریسک بالای ژنتیکی و خانوادگی و جمعیت‌های پرخطر:

- اطلاعات کسب شده از طریق بررسی اعضای خانواده نشانگر آسیب پذیری ژنتیکی بیشتر برای ابتلا به اسکیزوفرنی است
- در خواهر و برادرها و بستگان سالم بیماران کاهش ضخامت و مساحت کورتکس در نواحی تمپورال فوقانی و کورتکس فرونتال و همچنین تفاوت در چین خوردگی مغز دیده می‌شود.
- سندرم سایکوتیک تضعیف شده معادل دوره‌ی پرودروم در DSM-5 در نظر گرفته می‌شود

تصویربرداری فانکشنال و اسکیزوفرنی

• معایب fmri:

- (۱) صدای دستگاه زیاد است
- (۲) انجام تکالیف ر فضای دستگاه معمولاً دشوار است
- (۳) کلاستر فوبیا
- مزایای FMRI (functional) نسبت به PET: وضوح مکانی بالاتر، وضوح زمانی بالاتر، غیرتهاجمی بودن، عدم تابش یونیزاسیون، تکرارپذیری بیشتر، هزینه کمتر است.
- نقایص عملکرد اجرایی، یادگیری و حافظه از اختلالات محوری اسکیزوفرنی بوده و با سیستم فرونتو تمپورال مرتبط هستند. این نواقص در ابتدای تظاهرات بیماری بارز بوده و با Outcome فانکشنال ارتباط دارند و با فروکش علائم، تخفیف بسیار کمی می‌یابند. از این موارد به عنوان اندوفنوتیپ یا بیومارکر می‌توان استفاده کرد.
- fMRI بیشتر برای مطالعات رفتاری و PET برای بررسی عملکرد رسپتورها به کار می‌روند.

یافته‌های FMRI در اسکیزوفرنی:

- متغیرهای موثر بر این بررسی‌ها:
- مشخصات کیس‌ها، شدت علائم، فانکشن، داروها فعالسازی غیرطبیعی لوب تمپورال فوقانی و وِنترودیمال، کورتکس پره‌فرونتال و ساختارهای لیمبیک در هنگام تکالیف حافظه و اجرایی (Executive)
- نقایص فرونتوتمپورال حین فاز یادگیری کلامی به خصوص ناحیه فرونتال تحتانی
- کاهش فعالسازی کورتکس فرونتال به ویژه ناحیه پره‌فرونتال تحتانی
- دیس‌فانکشن هیپوکامپ و پاراهیپوکامپ که اغلب همزمان با انحرافات در فانکشن فرونتال است و مطرح‌کننده از هم گسیخته شدن اتصالات فرونتوتمپورال در اسکیزوفرنی است.
- آسیب در ناحیه فرونتوتمپورال در بیماران مبتلا به SCZ سبب اختلال در حافظه اپیزودیک کلامی می‌شود.
- نقص در حافظه کاری (warking memory) و کنترل شناختی مرتبط با عملکرد فرونتال

طبق مطالعات PET:

- در افراد سالم حین انجام تکالیف کلامی، نواحی پره‌فرونتال فعال و شیار سوپریور تمپورال غیر فعال می‌شود.



- در افراد اسکیزوفرنیک، غیرفعالسازی شیار تمپورال فوقانی کمتر رخ می‌دهد و بین فعالیت نواحی فرونتال و شیار تمپورال فوقانی ارتباط مثبت وجود دارد.
- اختلال در کانکشن‌های نواحی فرونتال و تمپورال در اسکیزوفرنی:
- کاهش ارتباط دورسولترال و تمپورال
- افزایش ارتباط ونتروترال و تمپورال
- کاهش فعالیت نواحی مرتبط با فعالیت‌های بینایی:
- لوب‌های پریتال، تالاموس راست، پره فرونتال
- اختلال این نواحی در تست‌های P300 و oddball دیده می‌شود (کاهش فعال سازی در مناطق پردازنده‌ی هدف اصلی و افزایش فعال سازی در مدارهای مرتبط با محرک‌های کامپلکس)

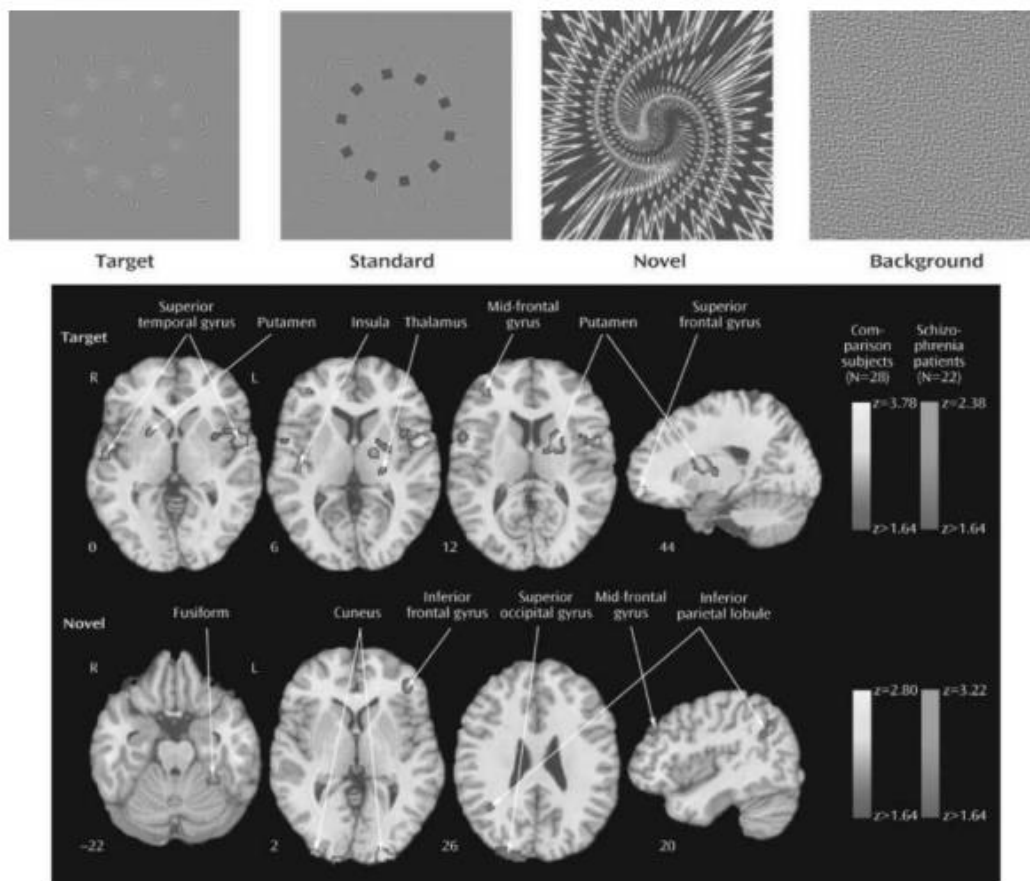


FIGURE 12.8-8. Examples of stimuli used in “oddball” studies of attentional processing (top) and contrast images of patients with schizophrenia and comparison subjects for target and novel stimuli. Greater activation in patients is depicted by the scale on the right, whereas greater activation in comparison subjects is shown by the scale on the left. Images are in radiological convention (left hemisphere to viewer’s right). (See eBook for color image.) (Reprinted with permission from Gur RE, Turetsky BI, Loughhead J, et al. Visual attention circuitry in schizophrenia investigated with oddball event-related functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry*. 2007;164(3):442–449. (Copyright © 2007). American Psychiatric Association. All Rights Reserved. doi: 10. 1176/ajp. 2007. 164. 3. 442.)

تصویربرداری مولکولی

این مدل تصویربرداری، زیر گروهی از Functional brain imaging به حساب می‌آید و شامل مواردی از جمله PET, SPECT, FMRI است. با این تکنیک‌ها می‌توان متابولیسم و سایر فرآیندهای فیزیولوژیک مغز را مشاهده کرد. غلظت نوروترانسمیترها در مغز را در حال حاضر نمی‌توان به صورت مستقیم اندازه‌گیری کرد. به همین خاطر از روش‌های غیر مستقیم استفاده می‌شود.

مثلاً در PET برای اندازه‌گیری متابولیسم گلوکز از رادیو مشتق گلوکز یعنی FDG استفاده می‌شود.

- برای تخمین دانسیته و توزیع ترانسپورتر دوپامین (DAT) و ترانسپور سروتونین (SERT) و همچنین رسپتورهای دوپامین و سروتونین از رادیو ردیاب‌ها استفاده می‌شود.
 - طبق شواهد PET دانسیته رسپتورهای دوپامینی با سیکل منس تغییر می‌کند. اتصال به رسپتور دوپامینی D2 در فاز فولیکولار کاهش و در فاز لوتال و حوالی تخمک‌گذاری افزایش می‌یابد.
 - دانسیته رسپتورهای D2 رابطه معکوس با سن دارد یعنی با افزایش سن، کاهش می‌یابد که این کاهش، بسته به جنسیت فرد متفاوت است.
 - فرضیه دوپامین: علائم مثبت اسکیزوفرنی ناشی از ازدیاد دوپامین درون فضای سیناپس و علائم منفی ناشی از کمبود دوپامین است.
 - فرضیه گلوتامات: یک وضعیت هاپیوگلوتاماترژیک در در مناطق کورتکس فرونتال در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی باعث ایجاد وضعیت‌های پر دوپامینرژیک در استریاتوم می‌شود، که این وضعیت با علائم مثبت بیشتر مرتبط است.
 - فرضیه التهابی: پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای اسکیزوفرنی را به استرس اکسیداتیو و التهاب مغزی ناشی از آن منتسب می‌کند.
 - دیسفانکشن نورون‌های گلوتامرژیک در PFC منجر به کاهش فعالسازی نورون‌های گابانرژیک در VTA و در نتیجه، کاهش مهار نورون‌های دوپامینرژیک در استریاتوم می‌شود.
- ✓ گلوتامات نوروترانسمیتر اصلی تحریکی مغز و گابا، نوروترانسمیتر مهاری مغز است.

تئوری دوپامین-تونیک-فازیک:

سطح دوپامین تونیک داخل سیناپس در بیماران کاهش یافته و سطح دوپامین فازیک افزایش یافته است. تونیک به معنی دوره استراحت و عدم برانگیختگی است و با دوپامین خارج سیناپس ارتباط دارد. فازیک به معنی وضعیت تحریک شده بوده و در این وضعیت به علت افزایش دوپامین داخل سیناپس، توهم و هذیان و سایر علائم مثبت رخ می‌دهد.



Table 12.9–3.
Imaging Studies of Dopamine Neurotransmission in Schizophrenia:
Observations and Possible Mechanisms

Site	Observation	Salient and Related Findings	Possible Mechanism
D ₂ (striatum)	Elevations with [¹¹ C]NMSP (butyrophenone)	Varied postmortem changes, internalization, monomer elevation	Decreased tonic DA
D ₂ (striatum)	No change (benzamides) except following AMPT using [¹²³ I]IBZM or [¹¹ C]raclopride	Due to competition with intrasynaptic DA or dimer configuration, unmasking of D ₂ due to intrasynaptic DA removal with AMPT	Increased phasic DA Decreased tonic DA
DDC (striatum)	Elevation with [¹⁸ F]fluorodopa	Majority of imaging studies	Decreased tonic DA
DA (striatum) release after AMP challenge	Elevation with [¹²³ I]IBZM or [¹¹ C]raclopride	Majority of imaging studies	Increased phasic DA
DA (striatum) release after ketamine challenge	Elevation with [¹¹ C]raclopride Elevation with [¹¹ C]FLB457	Glutamate antagonist stimulates hypoglutamatergic state	Increased phasic DA
Prefrontal D ₁	Decrease with [¹¹ C]SCH23390		Unknown
ACCX D ₂	Decrease with [¹¹ C]FLB457	Postmortem tyrosine hydroxylase immunoreactive changes	Unknown

- افزایش تراکم گیرنده‌های D₂ در استریاتوم (ارتباط با ایجاد علائم مثبت)
- ارتباط بین تراکم گیرنده‌های D₁ و در ناحیه‌ی dlPFC و اختلال در عملکرد حافظه‌ی کاری و علائم منفی (نقش این گیرنده در اسکیزوفرنی کامل مشخص نیست).
- علائم مثبت در بیماران با سطوح بالاتر اتصال گیرنده D₂، پاسخ بهتری به درمان با انتی‌سایکوتیک‌ها می‌دهند.
- وضعیت‌های پودوپامینرژیک در نواحی خارج از استریاتوم دیده می‌شود.

یافته‌های برخی مطالعات بعد از مرگ در مورد نقش سروتونین:

- کاهش اتصال به ۵-HT_{2A} در PFC
- افزایش ۵-HT_{1A} در نواحی کورتیکال
- کاهش SERT (انتقال دهنده سروتونین) در کورتکس فرونتال و کورتکس سینگولیت

سایر اختلالات سایکوتیک

در این بخش سایر اختلالات سایکوتیک بر اساس نسخه‌های DSM-5 و DSM-5-TR و ICD-11 توضیح داده می‌شود.

اختلال سایکوتیک حاد و گذرا (acute and transient psychotic disorder) و اختلال سایکوتیک مختصر (brief psychotic disorder)

تاریخچه:

از گذشته سندرم‌های مختلفی برای توصیف اختلالات سایکوتیک با شروع حاد و سیر گذرا تعریف شد.

برخی از این سندرم‌ها:

Amentia: سایکوز با شروع حاد همراه با گیجی و سردرگمی، تغییرات سریع توهم و هذیان واضح misidentification، اضطراب و دلهره.

در برخی بیماران همراه با ناتوانی‌های جسمی و خستگی. بهبودی کامل طی چند هفته تا چند ماه.

Cycloid psychosis: شروع حاد، پروگنوز خوب، عودهای مکرر، همراه با گیجی، هذیان‌های ناهماهنگ با خلق، توهم، اضطراب‌های

طاقة‌فرسا، احساسات عمیق شادی یا ecstasy. اختلالات حرکتی مثل آکینزیا یا هایپرکینزیا، نگرانی‌های خاصی

در مورد مرگ و نوسانات خلقی.

دو نوع واریانت مختلف برای این سندرم توصیف شد:

(۱) Confusional insanity: فازهای متفاوت پرتحرکی و کم تحرکی و هیجان و آشفتگی و stupor

(۲) Anxiety elation psychosis

این تشخیص هنوز توسط روانپزشکان اروپایی استفاده می‌شود.

Bouffée délirante: اختلال سایکوتیک با شروع حاد در فردی بدون سابقه‌ی قبلی، که به طور کامل و بدون علائم باقی مانده برطرف می‌شود.

علائم: هذیان، توهم به احساس depersonalization و derealization، گیجی و تغییرات خلق

در نواحی آفریقا و کارائیب در DSM-IV-TR یک سندرم وابسته به فرهنگ توصیف می‌شد.

Psychogenic or reactive psychosis: اختلال سایکوتیک با شروع حاد پس از یک استرسور خارجی. نسبت به اسکیزوفرنی در سنین بالاتر

رخ می‌دهد. عملکرد پره‌موربید بهتر است، علائم عاطفی و آشفتگی بیشتر و علائم bizarre کمتر

است. پروگنوز بهتر است.



Schizophreniform psychosis or disorder: سندرمی با علائم اسکیزوفرنی در بیماران با پرسونالیتی سازگار قبل از بیماری که به صورت ناگهانی و با یک عامل محرک مشخص شروع می‌شود و حداکثر ظرف ۶ ماه برطرف می‌شود.

Oneirophrenia: سندرمی با شروع حاد گیجی (confusion)، کابوس و ادراکات رؤیاگونه، ترس و اضطراب شدید، هذیان و توهمات بینایی. پروگنوز با بهبود کامل خوب است. احتمالاً یک علت اندوکراین داشته باشد.

Hysterical psychosis: یک دوره‌ی سایکوز با شروع ناگهانی و دراماتیک مرتبط با یک اتفاق بسیار ناراحت کننده در زمینه‌ی پرسونالیتی هیستریکال.

علائم: توهم، هذیان، مسخ شخصیت و رفتار آشفته، بین ۱ تا ۳ هفته

طبقه‌بندی و تشخیص:

ICD-11

☑ در ICD-11 این اختلال تحت عنوان psychotic disorder characterized by acute onset of psychotic symptoms without prodrome طبقه‌بندی می‌شود (اختلال سایکوتیک با شروع حاد و بدون علائم پرودروم).

ویژگی‌ها:

- الف) شروع حاد علائم سایکوتیک بدون مقدمه (پرودروم) ظاهر می‌شود و طی ۲ هفته به اوج می‌رسد.
- ب) وجود سردرگمی (perplexity) و گیجی (confusion)
- ج) تغییر سریع علائم و شدت آن به صورت روزانه یا حتی در طول یک روز (polymorphic symptomatology)
- ☑ علائم اغلب از چند روز تا یک ماه می‌تواند وجود داشته باشد اما بیشتر از ۳ ماه طول نمی‌کشد.
- ☑ در برخی موارد علائم شبیه کاتاتونیا می‌تواند وجود داشته باشد.
- ☑ گذاشتن این تشخیص مستلزم رد سایر شرایط مدیکال (مثل تومور مغزی، مصرف داروها (کورتون) و مصرف مواد) است.
- ☑ در صورتی که علائم طی ۶ هفته بعد از زایمان شروع شود، ICD-11 آن را در زیرمجموعه‌ی "اختلالات روانی یا رفتاری مرتبط با بارداری، زایمان یا دوران پس از زایمان با علائم روان‌پریشی" طبقه‌بندی می‌کند.

DSM-5-TR

- در DSM-5-TR این وضعیت تحت عنوان brief psychotic disorder طبقه‌بندی می‌شود.
- معیارها: وجود حداقل یکی از علائم زیر (که باید حداقل یکی از موارد سه علامت اول باشد) به مدت حداقل یک روز و حداکثر یک ماه:
- (۱) هذیان
 - (۲) توهم
 - (۳) اختلال تفکر با شواهدی از کلام آشفته
 - (۴) رفتارهای آشفته (disorganized) یا کاتاتونیک
- ☑ یکی از specifierهای این تشخیص در DSM: با شروع حوالی زایمان (with peripartum onset): اپیزودهایی که در طول بارداری یا تا ۴ هفته بعد از زایمان شروع می‌شوند.