Институт передачи биологических знаний

БиоШкола Пилигрим

Нейропсихиатрия и биология зависимости
День 4
Расстройства шизофренического спектра

Кириллова Дарья Кирилловна

Лето-2021, Пансион, 19-25 июля 2021

БиоШкола Пилигрим

Негаттвные и позитивные симптомы

Негативные – сходство
Позитивные - различие

БиоШкола Пилигрим

Позитивные симптомы

Бред – искаженные суждения, неизменны несмотря на наличие опровержений

БиоШкола Пилигрим

Позитивные симптомы

Галлюцинации – ложный сенсорный опыт, нарушения восприятия

БиоШкола Пилигрим

Позитивные симптомы

Дезорганизованная речь – резонерство, нарушения структуры и смысла

БиоШкола Пилигрим

Параноидальная шизофрения

Устойчивый, часто параноидный бред, обычно с галлюцинациями и расстройствами восприятия.

В развитии заболевания отмечается ряд четких этапов, характеризующих картину хронического бреда:

Паранойяльный синдром - этап бреда, характеризующийся фабулами преследования, ревности и пр. Галлюцинации отсутствуют.

Параноидный синдром — синдром Кандинского—Клерамбо: бред воздействия + псевдогаллюцинации («я вижу это в глазу своего ума») + явления психического автоматизма.

Парафренный синдром – характеризуется фантастическим бредом, нелепыми идеями величия, конфабуляторный бред («накануне была с мужем на концерте, обезвредила там бомбу, что позволило предотвратить войну»)

БиоШкола Пилигрим

Гебефреническая шизофрения

Перепады настроения, неадекватное и непредсказуемое поведение,
огрубление эмоций, расстройства мышления и речи.

- дурашливость,
- гримасничанье,
- расторможенность влечений,
- прыгают, пляшут,
- бессодержательно-веселое настроение,
- неуместно шутят, нецензурно бранятся,
- могут проявить немотивированную агрессию.

БиоШкола Пилигрим

Кататоническая шизофрения

Психические и двигательные расстройства, например застывание, неестественные позы, колебания от гиперкинезии до ступора.

Редкая форма (у 1-3% больных шизофренией).

- Обездвиженность (ступор)
- Стереотипность и автоматизированнсть движений
- Мутизм (молчание, отказ от разговора)
- Восковая гибкость (больному можно придать любые позы, в которых он застывает)
- Симптом «воздушной подушки» (у лежащего на кровати больного голова повисает в воздухе)
- Симптом хоботка (вытянутые вперед губы)
- Эхо-симптомы: эхолалия – стереотипное повторение услышанных фраз;

эхопраксия – повторение увиденных у окружающих движений; эхомимия – непроизвольное повторение выражения лица собеседника.

БиоШкола Пилигрим

Гены-кандидаты

Chromosomal location	Candidate gene	Encoded protein	Major function
22q11	*COMT*	Catechol-*O*-methyltransferase	Monoamine metabolism
6p22	*DTNBP1*	Dystrobrevin binding protein 1	Organelle biogenesis
8p12	*NRG1*	Neuregulin 1	Signal transduction in cell-cell interactions
1q23.3	*RGS4*	Regulator of G protein signaling 4	Regulation of G proteins
7q21.1	*GRM3*	Metabotropic glutamate receptor 3	Excitatory glutamatargic neurotransmission
13q34	*G72*	D-Amino acid oxidase activator	Degradation of D-serine, involved in NMDA-type neurotransmission
8p21.3	*PPP3CC*	Catalytic subunit of protein phosphatase 3	Regulation of dopaminergic signal transduction
15q14	*CHRNA7*	Nicotinic acetylcholine receptor	Cholinergic synaptic transmission

БиоШкола Пилигрим

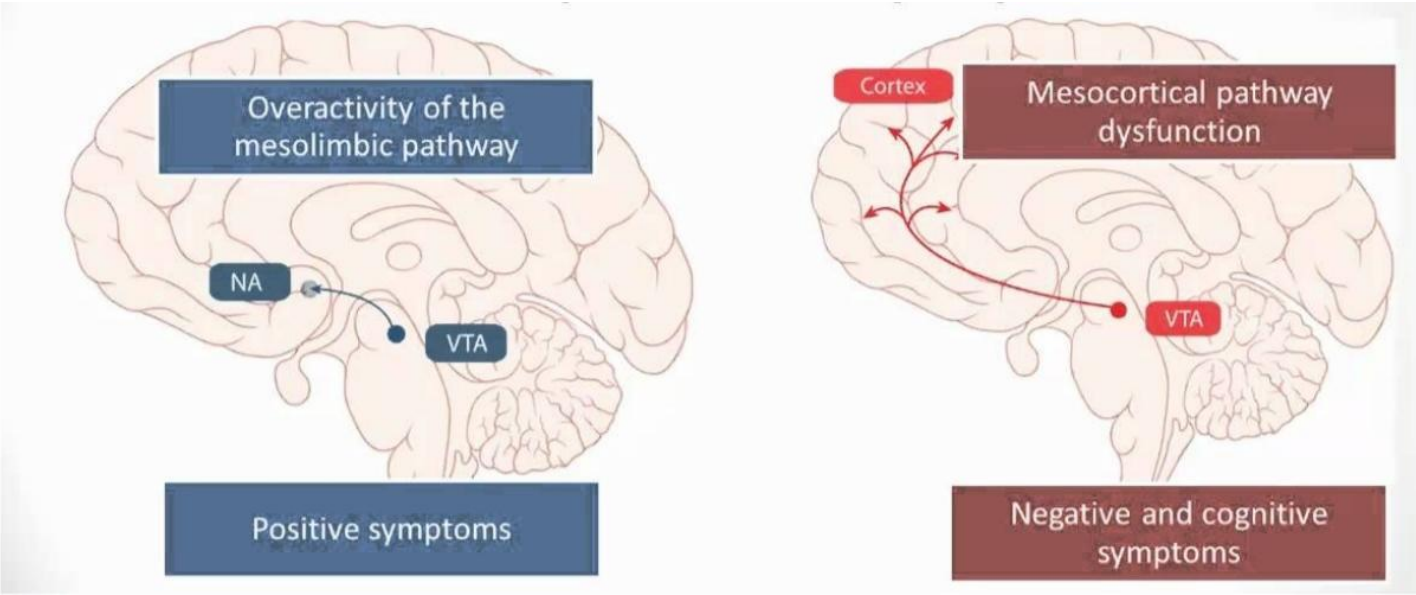
Все, что нужно знать о корреляциях

Gene	Animal model and experimental approach	Effects on adult hippocampal neurogenesis	Effects on behavior	References	Genetic study references
DISC1	Retrovirus-mediated knockdown of DISC1 in newborn neurons	Enhanced dendritic outgrowth, soma hypertrophy, mispositioning of cell body, accelerated excitability, and synaptogenesis in hippocampal newborn neurons	NS	Duan et al. 2007	Chubb et al. 2008
DISC1	Retrovirus-mediated knockdown of DISC1 in newborn neurons	Mistargeting of axonal mossy fibers, failure of maturation of presynaptic output	NS	Faulkner et al. 2008	Chubb et al. 2008
DISC1	Lentivirus-mediated knockdown of DISC1	Decreased cell proliferation	Hyperlocomotion in a novel environment, depressive-like behavior (forced swim test)	Mao et al. 2009	Chubb et al. 2008

Kang, Cold Spring Harb Perspect Biol 2016

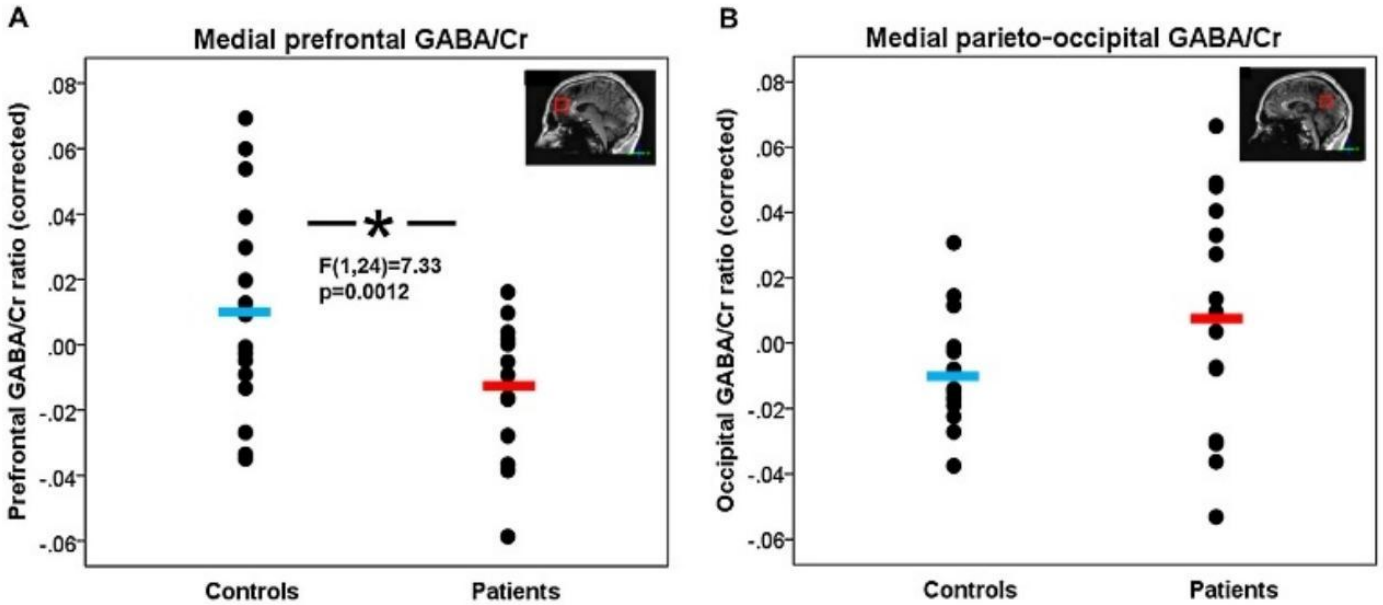
БиоШкола Пилигрим

Дофаминэргическая система



БиоШкола Пилигрим

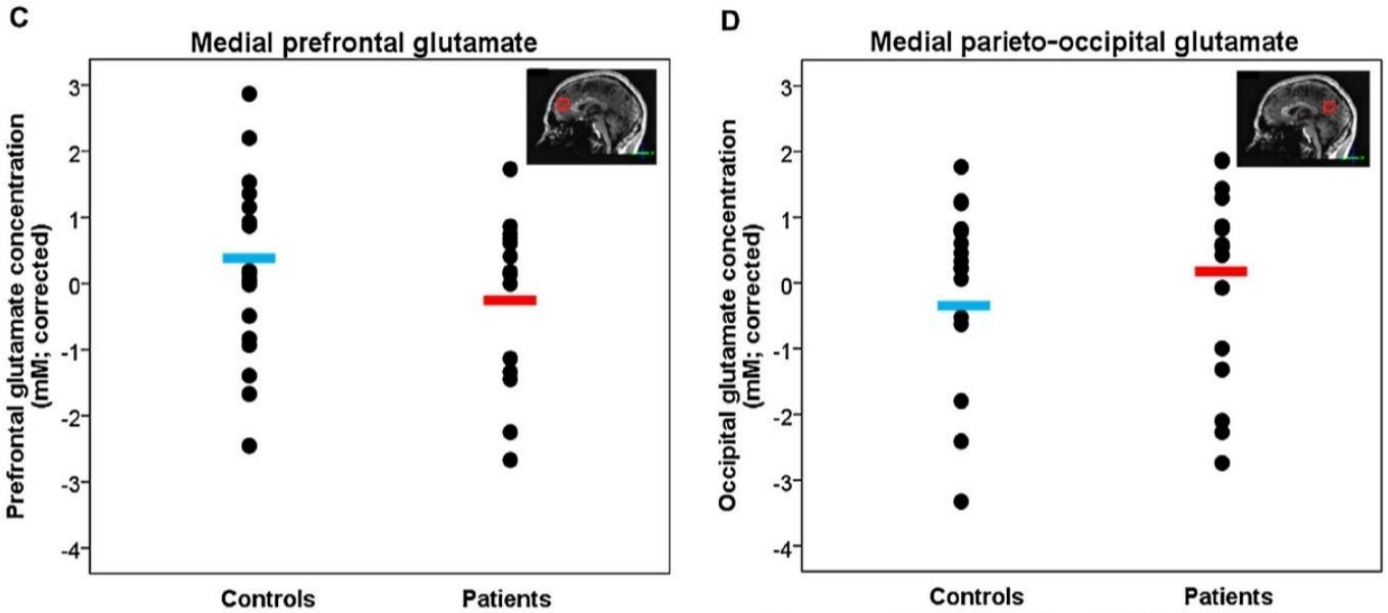
ГАМКэргическая система



Когнитивные дефициты связаны с ГАМК-интернейронами, секретирующими парвальбумин

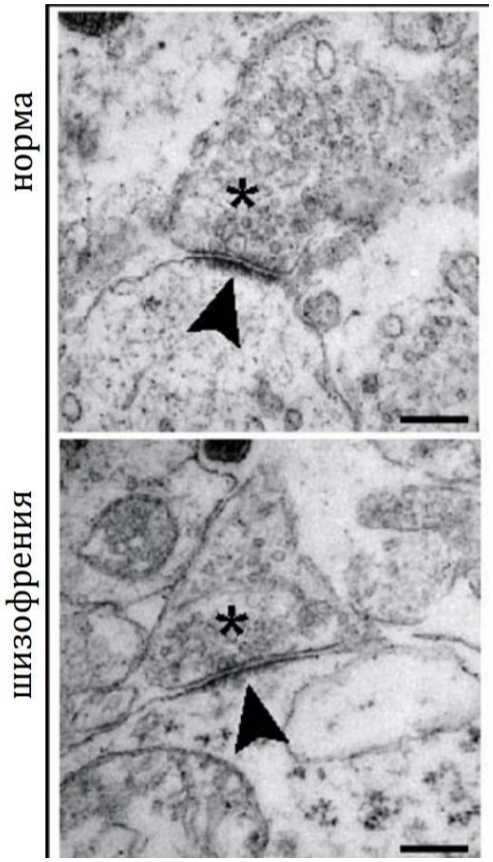
БиоШкола Пилигрим

Глутаматэргическая система



A. Marsman et al. / NeuroImage: Clinical 6 (2014) 398–407

Редукция постсинаптических уплотнений



Постсинаптические уплотнения – регионы стабильности в синапсе, несущие транспортеры, рецепторы и т.д.

БиоШкола Пилигрим

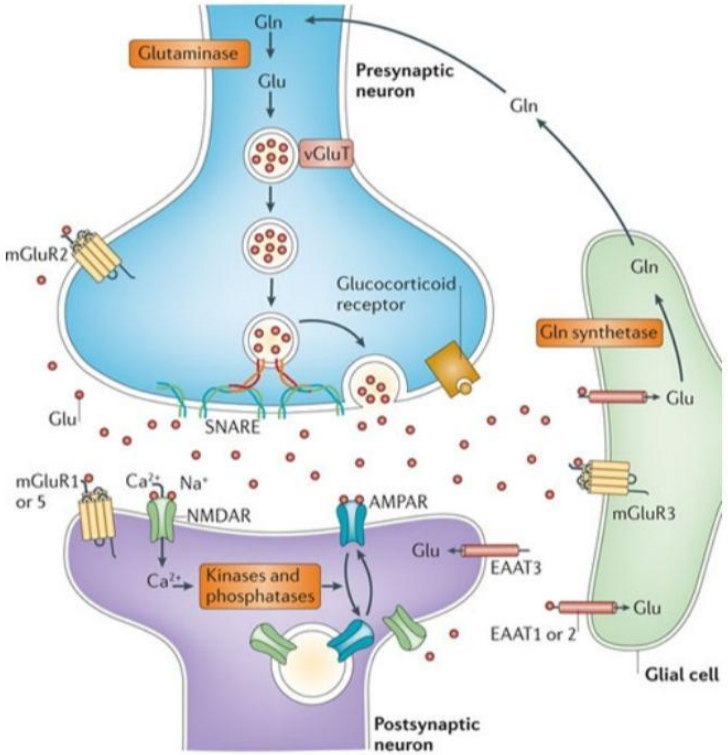
Маркеры синапсов

Синаптофизин - маркер синапсов, экспрессия его мРНК снижена в гиппокампе, верхней височной извилине и зрительной коре пациентов.
Vesicular glutamate transporter-1 (VGLUT1)- синаптический белок, который концентрирует глутамат в синаптических везикулах, уровень мРНК его снижен в гиппокампе и префронтальной коре у пациентов.

БиоШкола Пилигрим

Нарушения обмена в глие

- При шизофрении выявлены нарушения обмена глицина и D-серина, которые в значительной мере связаны с дисфункцией астроцитов.
- D-серин необходимдля поддержания структуры дендритного дерева нейронов. Редукция дендритного дерева нейронов коры и гиппокампа наблюдается при шизофрении.
- Такие изменения считаютсяодной из основных причин прижизненного уменьшения объема этих областей мозга у пациентов.



Nature Reviews | Neuroscience

БиоШкола Пилигрим

Олигодендроглия

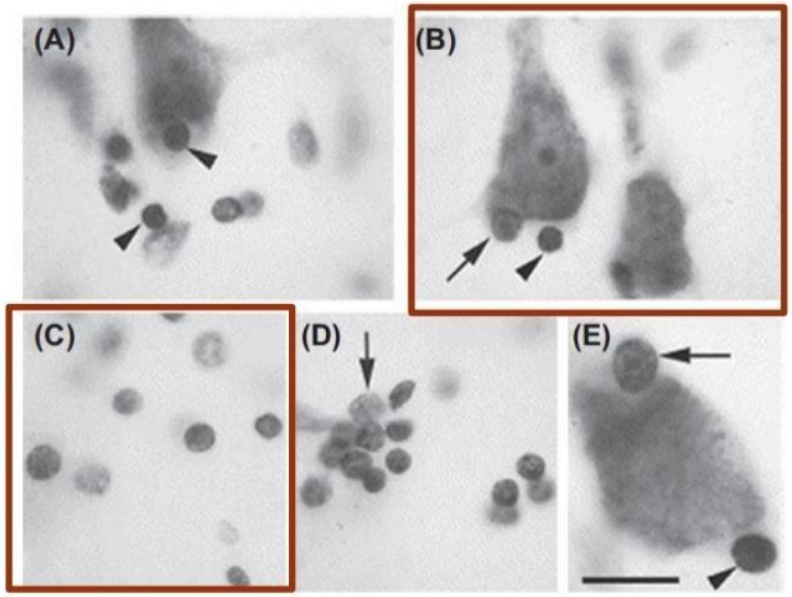


FIGURE 39.5 **High-power photomicrographs of Nissl-stained sections of human dorsolateral prefrontal cortex.** Oligodendrocytes are indicated by arrowheads and astrocytes are indicated by arrows. (A,D,E) Sections from a control subject; (B,C) from a subject with schizophrenia. (A,B,E) Sections from layer III of the gray matter; (C,D) from the white matter. Scale bar = 10 μm. *Source: Hof* et al. Biol Psychiatry. *2003;53(12):1075–1085.*[39]

- Пациенты с шизофренией показывают повреждения миелиновой оболочки.
- Наблюдается дефицит белого вещества в мозолистом теле, височной и фронтальной долях.
- Редукция числа олигодендроцитов обнаружена в префронтальной коре, гиппокампе и таламусе.

БиоШкола Пилигрим

Объем гиппокампа

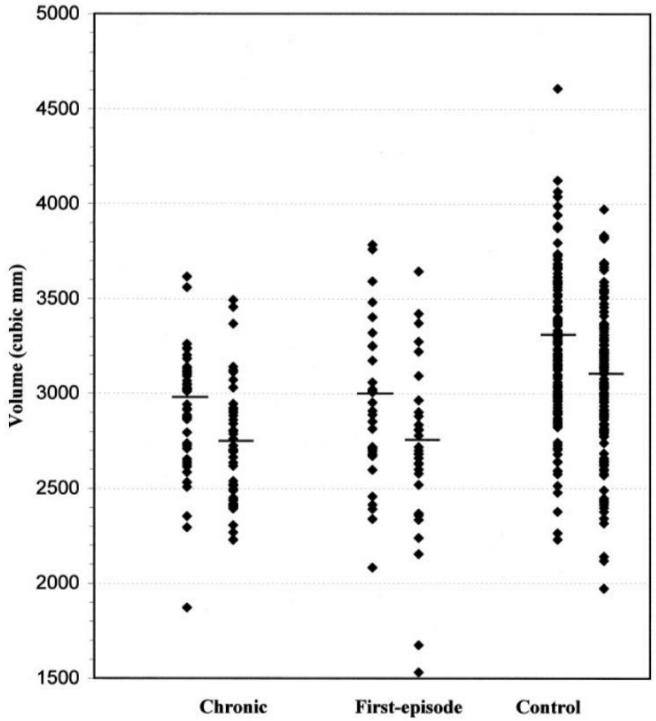


Fig. 1. MRI-determined hippocampal volumes (right/left) in patients with chronic schizophrenia ($n = 46$), first episode psychosis ($n = 32$) and control subjects ($n = 140$). Group mean volumes indicated by bars.

БиоШкола Пилигрим

Потеря серого вещества

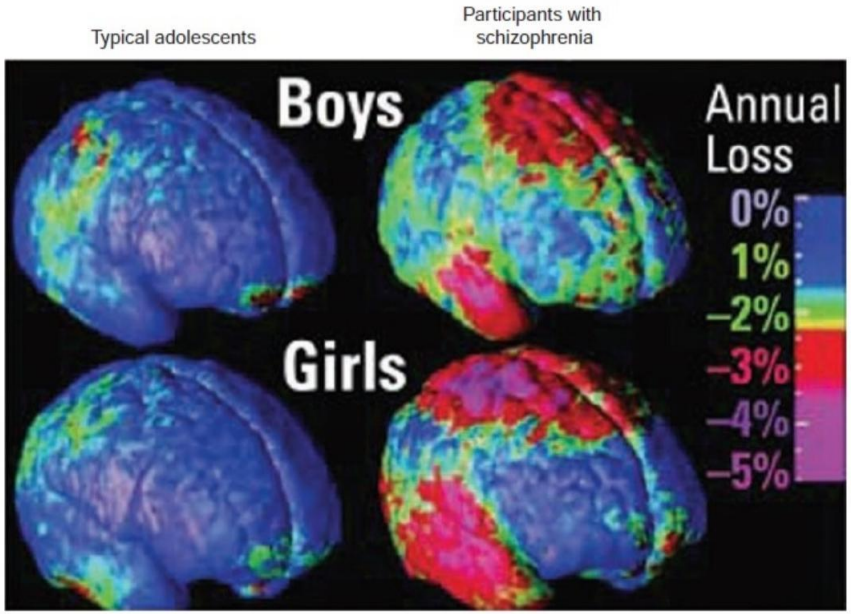


FIGURE 14.8 Gray-matter volume loss in schizophrenic and nonschizophrenic children and adolescents. A longitudinal study followed participants from 13 to 18 years of age, collecting MRI scans at two-year intervals. Results showed that the loss of gray matter (measured here as % loss per year) across widespread cortical regions was pronounced in adolescents with schizophrenia compared to typical adolescents. *Source:* CNS Spectr. 2007;12(3 suppl 4):1–16. Copyright CNS Spectrums LLC.

БиоШкола Пилигрим

Антипсихотики

Table 22.1 BINDING PROFILES OF FIRST GENERATION ANTIPSYCHOTICS

	D2 ACTIVITY	5HT2 ACTIVITY	MUSCARINIC ACTIVITY	ALPHA-1 ADRENERGIC ACTIVITY	ANTIHISTAMINE ACTIVITY
Chlorpromazine	++++	++++	++++	++++	++++
Fluphenazine	++++	++	+	+	++
Perphenazine	++++	++++	+	++	+++
Trifluoperazine	++++	+++	+	++	++
Thioridazine	++++	++++	++++	++++	++++
Haloperidol	++++	++	+	+	+
Thiothixene	++++	+	+	++	+++
Loxapine	+++	++++	++	+++	++++

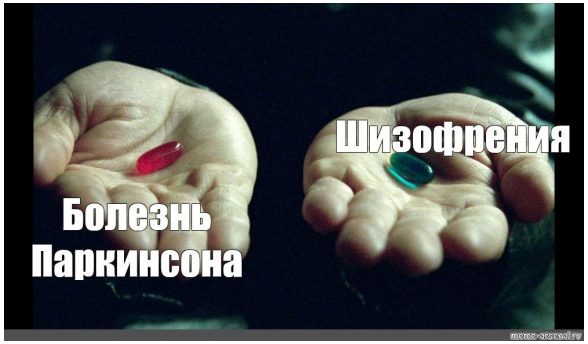


Table 22.2 ADVERSE EFFECT PROFILES OF COMMON ANTIPSYCHOTICS

	HALOPERIDOL	CLOZAPINE	RISPERIDONE	OLANZAPINE	QUETIAPINE	ZIPRASADONE	ARIPIPRAZOLE	PALIPERIDONE
Motoric effects	+++	0	++	0/+	0	0/+	++	++
Metabolic effects	+	+++	++	+++	++	0/+	0/+	++
Cardiovascular effects	++	+++	+	+	+	++	0	++
Prolactin elevation	++	0/+	+++	0/+	0/+	0/+	0	+++
Cholinergic effects	0	+++	0/+	+/++	0/+	0/+	0	0/+
Hematological effects	0	+++	0	0	0	0	0	0
Sedation	+	+++	+	+/++	+++	++	+	+

Adapted from *Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders,* Fifth Edition. Glen O. Gabbard, MD (Ed.) (2014) Arlington, VA.