

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



MUDr. Natálie Görnerová

Vliv morfometrických změn šedé a bílé hmoty na funkční konektivitu mozku u
schizofrenie

The influence of morphometric changes of gray and white matter on brain
functional connectivity in schizophrenia

Dizertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA

Praha, 2022

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 13. 12. 2022

MUDr. Natálie Görnerová

Identifikační záznam

Görnerová Natálie. Vliv morfometrických změn šedé a bílé hmoty na funkční konektivitu mozku u schizofrenie. [The influence of morphometric changes of gray and white matter on brain functional connectivity in schizophrenia]. Praha, 2022, 161 stran, 5 příloh. Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Národní ústav duševního zdraví. Vedoucí závěrečné práce/Školitel: Prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA

Poděkování

V první řadě bych ráda poděkovala svému školiteli Prof. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, Ph.D., FCMA za velkorysé vedení, podporu a motivaci v průběhu celého postgraduálního studia a při přípravě této dizertační práce.

Děkuji MUDr. Filipovi Španielovi, PhD., za možnost být v jeho výzkumném týmu a podílet se tak na inovativních metodách v neurovědním výzkumu. Dále děkuji všem kolegům, kteří se podíleli na sběru a zpracování dat a umožnění chodu celého projektu, stejně jako ambulantním psychiatrům za jejich spolupráci při sběru dat v programu ITAREPS.

Děkuji svým rodičům a Sofince za velkou podporu během celého mého studia, bez níž by ani toto postgraduální studium nebylo možné.

Abstrakt

Více než století po vymezení konceptu schizofrenie (SZ) zůstává její etiologie, neuropatologie a patofyziologie do značné míry neobjasněná. Teoretická část práce přináší přehled současných znalostí o klasifikaci a patofyziologii SZ se zvláštním zřetelem věnovaným strukturálním a funkčně zobrazovacím metodám. Zobrazovací nálezy se shodují na tom, že u SZ dochází k redukci šedé hmoty, poruše integrity bílé hmoty a snížení inter-regionální funkční konektivity (FC). Otevřenou otázkou zůstává, zda jsou změny FC od počátku spojené se strukturálními změnami mozku (které jsou jednoznačně potvrzené již před propuknutím nemoci), nebo zda se vyvíjí až s chronifikací SZ. Současně není jasná souvislost mezi narušením FC a prožitkem „jáství“, jako možnou jádrovou symptomatikou SZ. Rovněž je nezbytné vyvíjet efektivní metody prevence relapsu s cílem zabránit progresi neurobiologických změn mozku.

V návaznosti na uvedené otázky zahrnovala praktická část práce celkem tři cíle, v rámci kterých jsme studovali tři odlišné skupiny nemocných. V první skupině pacientů po první epizodě schizofrenie (FES) jsme hodnotili souvislost mezi morfologickými změnami šedé a bílé hmoty mozku a funkční konektivitou. V téže populaci jsme pak studovali změny regionální mozkové konektivity v kontextu narušeného prožitku „jáství“. Druhá skupina pacientů v pokročilejších stádiích nemoci byla sledovaná v rámci telemonitorovacího systému prevence relapsu. Na základě longitudinálních časových řad jsme hodnotili, kdy lze detekovat první prodromální příznaky s cílem včasné intervence, která by mohla předejít relapsu a souvisejícím neurobiologickým změnám mozku. Třetí skupina zahrnovala nemocné již vysloveně chronifikované s farmakorezistentními halucinacemi. Hodnotili jsme vliv nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetické stimulace (LF-rTMS) na intenzitu sluchových halucinací (AHs) a dynamické změny elektroencefalogramu (EEG) a funkční konektivity (lagged phase synchronization). V případě nemocných s FES jsme potvrdili relativní redukci objemu šedé a bílé hmoty, ale nepotvrdili jsme změny globální konektivity. V navazující „task-related“ fMRI studii jsme prokázali narušení koordinace sítě defaultního modu (DMN) a centrální exekuce (CEN) během aktivního paradigmatu, zaměřeného na rozpoznání „vlastní“ (vs. „vnější“) agence. Studie přispívá k objasnění patologického prožitku „jáství“, které může představovat jádrové narušení související s charakteristickými příznaky prvního řádu.

V analýze časových řad časných varovných příznaků jsme potvrdili, že relapsům SZ předchází nárůst intenzity varovných příznaků, který je možné detekovat již 10 týdnů před hospitalizací, tedy až dvojnásobně delší dobu, než bylo dosud předpokládáno.

U chronických nemocných SZ jsme prokázali, že dvoutýdenní LF-rTMS snižuje intenzitu AHs, kterou doprovází snížení EEG aktivity v rychlých pásmech beta (10.5-21 Hz). Současně jsme prokázali vliv aktivní LF-rTMS (nikoliv stimulace neaktivní) na konektivitu v uvedených pásmech. Výsledky podporují předpoklad, že LF-rTMS aplikovaná na oblasti spojené s řečí zmírňuje halucinace modulací lokální aberantní elektrické aktivity a snížením regionální funkční konektivity.

Studium tří vzorků SZ s odlišnou mírou chronicity potvrdilo morfologické změny na počátku nemoci, narušení koordinace hlavních konektivních sítí spojené s prožitkem „jáství“ a dynamické změny funkční konektivity v rámci terapie rTMS. Současně jsme identifikovali časové období pro možnost včasné terciární prevence relapsu a souvisejících morfologických a funkčních změn mozku.

Klíčová slova

Schizofrenie, první epizoda schizofrenie, sluchové halucinace, šedá hmota, bílá hmota, funkční konektivita, funkční magnetická rezonance, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, elektroencefalografie, časné varovné známky, relaps schizofrenie.

Abstract

More than a century has passed since a clear definition for schizophrenia was established, yet, the aetiology, neuropathological and pathophysiological mechanisms of this psychiatric disorder still, to a large extent, remain to be elucidated. In the theoretical part of this dissertation, we review current classification and pathophysiology of schizophrenia, paying a particular attention to the findings from structural and functional imaging techniques. These techniques demonstrate that patients with schizophrenia tend to have reduced volume of grey matter, reduced integrity of white matter and a disrupted inter-regional functional connectivity (FC). The temporal association between structural changes, already detectable on imaging before symptoms appear, and development of disrupted FC remains to be uncovered. At the same time, current knowledge does not fully explain the link between disrupted FC and disturbed experience of self-awareness, a core symptom of schizophrenia. In addition, it is necessary to develop novel effective methods to prevent relapse and prevent the progression of neurobiological changes in the brain.

In the practical part of this dissertation, we designed a study with three different groups of subjects aiming to fulfil three key aims that would help us to fill the gaps in current knowledge. The first group contained only subjects who had experienced their first episode of schizophrenia (FES) – here, we evaluated the association between morphological changes in grey and white matter of the brain and FC. In the same population we then examined changes in regional FC in the context of disturbed self-awareness. Subjects in group 2 had more advanced stages of the disorder and were monitored by our telemonitoring system in order to prevent relapse episodes. Based on the obtained longitudinal data, we were able to detect when first prodromal symptoms appeared, aiming to intervene early and thus prevent a relapse episode and its accompanying neurobiological changes. The third group contained subjects with chronic schizophrenia and drug-resistant hallucinations. In this group, we assessed the effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation (LF-rTMS) on the intensity of auditory hallucinations (AHs) and dynamic EEG changes with FC evaluation (lagged phase synchronisation).

In the FES group, we confirmed relative reduction of grey and white matter volumes but not global connectivity. In the subsequent “task-related” functional MRI (fMRI) study we proved disrupted coordination in default mode network (DMN) and central executive network (CEN) during self-paced states aimed at identifying self-agency. Therefore, we shed some light on the pathological mechanisms behind experiencing disturbed sense of self, associated with first-rank symptoms in schizophrenia. In the second group, our longitudinal data analysis clearly demonstrated that relapse episodes can be successfully predicted by increased intensity of warning signs, which we were able to detect as early as 10 weeks before hospitalisation, that is, twice as early as had been assumed. In those with chronic schizophrenia, we established that a two-week course of LF-rTMS therapy decreased intensity of AHs, and was associated with depressed fast beta wave EEG activity (10.5 – 21Hz). At the same time, we proved the positive influence of active LF-rTMS therapy on connectivity in the same regions. These results confirm the assumption that LF-rTMS applied to regions in the brain associated with speech production reduces the intensity of AHs by modulating local aberrant electrical activity and depressing regional FC.

Overall, this study examined three different groups of schizophrenia subjects with different level of chronicity and confirmed morphological changes in brain at the initial stages of the disorder, disruption in coordination of the main neural networks associated with the sense of self as well as dynamic changes in functional connectivity with rTMS therapy. In addition, we have identified a suitable time point for effective tertiary prevention of relapse episodes and the morphological and functional changes associated with them.

Keywords: Schizophrenia, First-Episode Schizophrenia, Auditory Hallucinations, Grey Matter, White Matter, Functional Connectivity, Functional Magnetic Resonance Imaging, repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Electroencephalography, Relapse in Schizophrenia.

Seznam použitých zkratek

AAL	Automated Anatomical Labeling
ACC	Anterior Cingulate Cortex
aDMN	Přední Default Mode Network
AHs	Auditory Hallucinations
AHRS	Auditory Hallucination Rating Scale
ALFF	Amplitude of Low Frequency Fluctuations
AN	Auditory Network
ATP	Adenosintrifosfát
BA	Brodmann Area
BAs	Brodmann Areas
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CNR1	Cannabinoid Receptor 1
CC	Corpus Callosum
CD	Current Density
CEN	Central Executive Network
CMS	Cortical Midline Structures
CN	Core Network
CNR1	Cannabinoid Receptor 1
CNS	Centrální nervový systém
CNVs	Copy Number Variations
CSD	Current Source Density
CSF	Cerebrospinal Fluid
DAN	Dorsal Attention Detwork
DLPFC	Dorsolaterálním Prefrontálním Kortex
DMN	Default Mode Network
DNFES	Drug-Naive First Episode Schizophrenia
DNVs	De Novo Variants
DSM-4	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
DTI	Diffuse Tensor Imaging
DWI	Diffusion-Weighted Imaging

EEG	Elektroencefalografie
E/I	Excitační/Inhibiční
EKG	Elektrokardiografie
eLORETA	exact Low Resolution brain Electromagnetic Tomography
EPS	Extrapyramidové příznaky
EROs	Event-Related Oscillations
ERPs	Event-Related Potentials
ES	Effect Size
ESR1	Estrogenový Receptor Alfa
EWS	Early Warning Signs
EWSQ	Early Warning Signs Questionnaire
FA	Fractional Anisotropy
FC	Functional Connectivity
FDG	¹⁸ Fluordeoxyglukóza
FES	First-Episode Schizophrenia-spectrum disorders
FIR	Finite Impulse Response
fMRI	<i>functional Magnetic Resonance Imaging</i>
FRS	First Rank Symptoms
FU	Fasciculus uncinatus
FWE	Family-Wise Error
GABA	Kyselina gama-aminomáslená
GAD	Glutamic Acid Decarboxylase
GBRs	event-related neuronal oscillations in the Gamma-band frequency range
GI	Gyrifikační index
GIP	Gradual Increase in Symptoms
GM	Grey Matter
GSH	Glutathionem
GWAS	Genom-Wide Association Studies
HC	Healthy Controls
HRP	High Risk of Psychosis
IC	Independent Component
ICA	Independent Component Analysis
ICD-10	International Classification of Diseases-10

IFN- γ Interferon- γ
IL-1 Interleukin-1
IL-6 Interleukin-6
IL-10 Interleukin-10
IQR Interquartile Range
LF-rTMS Low-Frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
LORETA Low Resolution Electromagnetic Tomography
LSD Diethylamidu kyseliny lysergové
LTD Long- term depression
MGST1 Mikrosomálním Glutathionem S-transferázou 1
MINI Mini International Neuropsychiatric Interview
MMN Mismatch Negativity
mPFC medial Prefrontal Cortex
MRI Magnetická rezonance
NMDA N-methyl-D-Aspartate receptor
NUDZ Národní ústav duševního zdraví
OA Other-Agency
PANSS Positive and Negative Syndrome Scale
PCA Principal Component Analysis
PCC Posterior Parietal Cortex
PCP Psychiatrické centrum Praha
pDMN Zadní Default Mode Network
PFC Prefrontální kortex
PGC Psychiatric Genetics Consortium
PET Pozitronová emisní tomografie
qEEG Quantitative EEG
ROI Region Of Interest
rs resting-state
rTMS repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
SA Self-Agency
SCHEMA Schizophrenia Exome Sequencing Meta-Analysis
sLORETA standardized Low Resolution brain Electromagnetic Tomography
SMN Somatomotor Network

SMS	Short Message Service
SN	Saliance Network
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SnPM	Statistical nonParametric Mapping
SNVs	Single Nucleotide Variants
SOD	Super oxid Dismutáza
SPM	Statistical Parametric Mapping
SRN	Self-Referential Network
STG	Superior Temporal Gyrus
SV2A	Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A
SZ	Schizofrenie
TBSS	Tract-Based Spatial Statistic
TEVS	Target Events
TGF- β	Transforming Growth Factor
THC	tetrahydrocannabinol
TMS	Transkraniální magnetické stimulace
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α
TPC	Temporo-Parietal Cortex
TWAS	Transcriptome-Wide Association studies
VBM	Voxel-Based Morfometrie
VLPFC	Ventro-Lateral Prefrontal Cortex
VN	Visual Network
WES	Whole Exome Sequencing
WM	White Matter

Obsah

1	Úvod	13
1.1	Historický vývoj konceptu schizofrenie	13
1.2	Kvantifikace příznaků a operacionální diagnóza	15
1.3	Etiologie a patofyziologie	16
1.3.1	Genetické faktory schizofrenie	16
1.3.2	Negenetické faktory	18
1.3.3	Molekulární substráty SZ.....	22
1.3.4	Neuromediátory a neuromediátorové teorie SZ.....	25
1.4	Změny šedé hmoty mozku u schizofrenie	29
1.4.1	Gyrifikace a gyrifikační index	29
1.4.2	Studie pozitronové emisní tomografie související s objemovými změnami GM	30
1.5	Strukturální změny mozku.....	31
1.5.1	Strukturální změny mozku u SZ	31
1.5.2	Strukturální změny mozku u FES	32
1.5.3	Strukturální změny mozku u osob ve vysokém riziku propuknutí nemoci („high-risk“) a u nepostížených rodinných příslušníků	32
1.6	Změny bílé hmoty a strukturální konektivity u schizofrenie	33
1.6.1	Techniky DTI	33
1.6.2	DTI studie u schizofrenie	34
1.6.3	DTI u FES a u osob ve vysokém riziku propuknutí nemoci („high-risk“).	35
1.6.4	DTI u nepostížených rodinných příslušníků.....	36
1.6.5	Vztah změn v bílé hmotě a symptomatiky schizofrenie.....	37
1.7	Výsledky funkční magnetické rezonance a funkční konektivity u SZ	37
1.7.1	Studie klidové (resting-state) funkční konektivity.....	39
1.7.2	“Task-related“ fMRI.....	40
1.8	Dysregulace hlavních neuronálních sítí („triple network theory“).	42
1.9	Elektrofyzilogické nálezy u SZ.....	44
1.9.1	EEG nálezy u chronické SZ	45
1.9.2	EEG nálezy u FES.....	46
1.9.3	Evokované potenciály u SZ a FES.....	47
1.10	Monitorování průběhu SZ s cílem snížení dopadu relapsů na změny mozku	51
2	Cíle práce a hypotézy.....	53
2.1	Cíl 1	53
2.1.1	Hypotézy.....	54
2.2	Cíl 2	54

2.2.1	Hypotézy.....	54
2.3	Cíl 3.....	55
2.3.1	Hypotézy.....	55
3	Metodika	55
3.1	Postupy k dosažení jednotlivých cílů.....	55
3.1.1	Postupy k dosažení cíle č. 1	55
3.1.2	Postupy k dosažení cíle č. 2	60
3.1.3	Postupy k dosažení cíle č. 3	60
3.2	Výběr pacientů a studované skupiny	62
3.2.1	Skupina pacientů pro cíl 1	62
3.2.2	Skupina pacientů pro cíl 2	63
3.2.3	Skupina pacientů pro cíl 3	64
3.3	Statistické analýzy	64
3.3.1	Studie č. 1	64
3.3.2	Studie č. 2	65
3.3.3	Studie č. 3	66
4	Výsledky.....	66
4.1	Studie č. 1	66
4.2	Studie č. 2:	69
4.3	Studie č. 3:	71
5	Diskuze.....	75
5.1	Studie č.1	75
5.2	Studie č.2	77
5.3	Studie č.3	78
6	Závěry	81
7	Souhrn	84
8	Summary.....	84
9	Literatura.....	86
10	Seznam publikací.....	118
10.1	1. Publikace <i>in extenso</i> , které jsou podkladem disertace	118
11	Přílohy.....	Chyba! Záložka není definována.
11.1	Příloha č.1.....	Chyba! Záložka není definována.
11.2	Příloha č.2.....	Chyba! Záložka není definována.
11.3	Příloha č.3.....	Chyba! Záložka není definována.
11.4	Příloha č.4.....	Chyba! Záložka není definována.
11.5	Příloha č.5.....	Chyba! Záložka není definována.

1 Úvod

Schizofrenie (SZ) je závažné psychotické onemocnění, které se vyznačuje mnohotvárností psychopatologie, různorodým průběhem i nejednotnou odpovědí na terapii.

Vzhledem k širokému a inter-individuálně variabilnímu klinickému obrazu by se SZ dala rovněž považovat za rozsáhlý soubor příznaků, jejichž subjektivním prožíváním, průběhem, tendencí ke chronifikaci a vlivem na kvalitu života, je definována jako nosologická jednotka. Více než století po vymezení uvedeného syndromu však zůstává její etiologie, neuropatologie a patofyziologie do značné míry neobjasněná (Jablensky, 2010).

Průběh SZ onemocnění je chronický, resp. nejčastěji probíhající pod relaps-remitentním obrazem. Současně způsobuje funkční postižení s vysokou mírou pracovní neschopnosti až trvalé invalidity a má závažný vliv na život nemocného i jeho rodinných příslušníků. Celospolečenský socioekonomický dopad SZ je pak dán významnou celoživotní prevalencí 0,7-1 % (Perala et al., 2007) a také zvýšeným rizikem suicidia, které u této populace dosahuje až 10 %, nejčastěji již v první dekádě onemocnění (Sher and Kahn, 2019). Celkově je očekávaný věk dožití nemocných SZ asi o 15-20 let kratší než u běžné populace (Tanskanen et al., 2018).

Nemoc se vyskytuje u obou pohlaví se stejnou incidencí, s nástupem typicky mezi pozdní adolescencí a věkem 35-40 let (Baxter et al., 2016). Jen některé práce potvrzují mírně pozdější nástup u ženského pohlaví (Mueser and McGurk, 2004).

Fakt, že výskyt onemocnění zůstává už po dobu téměř dvou století jeho studia neměnný (Jablensky, 2010), odkazuje k tzv. evolučnímu paradoxu schizofrenie. Ten spočívá v tom, že relativně vysoká dědičnost onemocnění a skutečnost, že se pacienti trpící schizofrenií významně méně reprodukují a mají i sníženou délku dožití, nejsou v souladu s přetrvávající poměrně vysokou a konstantní prevalencí onemocnění v populaci. Existuje značné množství teorií, které vidí schizofrenii v rámci evoluce jako možnou (výhradně lidskou) adaptační výhodu. Nicméně tato spekulace je zatím bez jasného průkazu a rovněž chybí jasný očekávaný genetický korelát (Nesic et al., 2019).

V rámci celé skupiny duševních poruch patří koncept SZ včetně jeho názvu spíše mezi ty novější (Jablensky, 2010).

1.1 Historický vývoj konceptu schizofrenie

Okolo poloviny 19. století začali evropští psychiatři popisovat duševní poruchy neznámé etiologie, které se vyskytovaly u mladých jedinců, jejichž průběh byl chronický s postupnou progresí. Tyto, napříč Evropou, různě nazývané duševní poruchy sjednotil pod název „dementia praecox“ Emil Kraepelin (1856-1926). Shrnul primárně pozorování dlouhodobých průběhů onemocnění ústící v kognitivní a funkční deficit, přičemž rozlišoval devět různých klinických forem (Jablensky, 2010). Termín schizofrenie (SZ) zavedl Eugen Bleuler (1857-1939), který skupinu onemocnění rozšířil i o poruchy, které nekončily pouze terminálním deficitem, který E. Kraepelin naopak považoval za charakteristický znak této duševní nemoci.

Byl to právě E. Bleuler, kdo rozdělil příznaky na tzv. doplňkové příznaky (dnes pozitivní symptomy, tedy halucinace a bludné vnímání) a tzv. základní (dnes spíše negativní příznaky, tedy poruchy asociací a afektu, autismus, ambivalence), které Bleuler považoval za diagnostické (Jablensky, 2010, Ashok et al., 2012, Andreasen, 2010). Dělení příznaků na pozitivní (halucinace, bludy, dezorganizované myšlení) a negativní (apatie, oploštěná emotivita, abulie a sociální stažení) používané v psychiatrii dodnes bylo inspirováno pracemi neurologa Johna Hughlingse Jacksona z první poloviny 20. století a plně se do diagnostické nomenklatury uchytily v 70. letech 20. století (Andreasen, 1982, Andreasen, 2010).

V roce 1957 definoval německý psychiatr Kurt Schneider tzv. příznaky prvního řádu (First Rank Symptoms, FRS), které označil za zásadní pro stanovení diagnózy SZ. Zahrnují vcelku bizarní prožitky ozvučování vlastních myšlenek, pocity vkládání či naopak odnímání myšlenek, halucinace dvou a více hlasů komentujících jednání, prožitky ovlivňování, kontroly či manipulace s vlastním tělem a bludné vnímání. Na jeho konceptu FRS jsou dodnes založena diagnostická kritéria mezinárodní klasifikace nemocí (International Classification of Diseases, ICD-10) (Nordgaard et al., 2008, Cutting, 2015, Andreasen, 2010, Andreasen, 2000b). Tím se posunula hlavní diagnostická kritéria pro SZ od negativních příznaků (dle Kraepelina a Bleulera) k vybraným typickým příznakům pozitivním (dle Schneidera). Klasifikaci simplifikoval v 80. letech 20. století T. Crow rozdělením SZ na Typ 1 (dominantně pozitivní příznaky odpovídající spíše akutní fázi onemocnění) a Typ 2 (dominantně negativní příznaky s horší prognózou a morfologickým korelátém v podobě rozšíření komorového systému) (Crow, 1980). S rozvojem genomiky a zapojením funkčních zobrazovacích technik do výzkumu SZ pak v posledních letech opět ožívá zájem o negativní příznaky a zhoršený kognitivní výkon jako jádrový symptom onemocnění (Andreasen, 2010, Andreasen, 1982, Andreasen, 2000b). Rovněž bylo opakovaně potvrzeno, že víceúrovňový deficit kognice předchází vlastní klinické symptomatice (Kremen et al., 1998, Mohamed et al., 1999, Brewer et al., 2005) a to bez souvislosti s užíváním antipsychotické medikace (Torrey, 2002) nebo vlivu trvání onemocnění (Heaton et al., 2001, Kurtz, 2005). Je tedy pravděpodobné, že se pozitivní, negativní i kognitivní příznaky v různé míře vyskytují u většiny pacientů (Jablensky, 2010).

1.2 Kvantifikace příznaků a operacionální diagnóza

Ke kvantifikaci příznaků pro účely výzkumné či terapeutické se užívají škály zaměřené na jednotlivé skupiny příznaků: pozitivní, negativní a příznaky všeobecné psychopatologie. Nejužívanější jsou škály: Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) (Kay et al., 1987), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall and Gorham, 1962), Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1983) nebo Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen, 2000a, Kay et al., 1987). Škály jsou založené na rozdělení jednotlivých položek odpovídajících dimenzi psychopatologie, které jsou dle klinické závažnosti skórovány trénovaným hodnotitelem. Nároky na hodnotitele jsou vysoké, protože je nezbytná klinická zkušenost a shoda škálování (reliabilita) v rámci týmu hodnotitelů výzkumného projektu. Důvodem je to, že se data získaná během hodnocení typicky korelují právě s výsledky uvedených škál. Popsané postupy byly použity také ve všech studiích praktické části předkládané práce. Pro klinické účely byla v 70. letech 20. století ve Spojených státech zavedena operacionální diagnostická kritéria vycházející z Kraepelinových kategorií (Compton and Guze, 1995), která byla inkorporována do třetí edice Diagnostického a statistického manuálu Americké psychiatrické společnosti, DSM-III (Feighner et al., 1972, Spitzer et al., 1978). Podobný přístup zvolila Světová zdravotnická organizace v desáté revizi Mezinárodní klasifikace nemocí, ICD-10 (Organization, 2007), která pak inspirovala vznik DSM-IV (Bell, 1994) a recentní DSM-V (Association). Hlavní odlišnosti mezi oběma klasifikačními tradicemi spočívá v tom, že ICD-10 pojímá SZ v Bleuerovském duchu jako soubor duševních poruch a klade větší důraz na FRS, nežli tomu je v případě konceptu DSM. Nejnápadnějším rozdílem pak je skutečnost, že DSM-V vyžaduje k potvrzení diagnózy SZ, aby bylo přítomno zhoršení funkčního stavu a přítomnost minimálně jednoho SZ příznaku po dobu nejméně 6 měsíců. V případě ICD-10 stačí jeden FRS (nebo dva obecné příznaky) s trváním jednoho měsíce. Z uvedeného rozdílu vyplývá, že diagnostická kritéria DSM-V zahrnují více onemocnění, která jsou chronická (Valle, 2020).

1.3 Etiologie a patofyziologie

Etiologie SZ je multifaktoriální a zahrnuje klíčovou interakci mezi genetickou dispozicí a vnějšími faktory. Výzkum, který v této oblasti probíhá jak na úrovni studia interakce mezi geny a vnějšími faktory, tak i samotné interakce mezi různými vnějšími faktory, rozšířil významně poznatky o této problematice (Stilo and Murray, 2019). Obecně panuje shoda, že základním substrátem SZ je v různé míře disponující genetická vloha, která je dále modifikována vnějšími faktory. Obě skupiny kauzálních faktorů (geny+ vnější vlivy) navzájem interagují a ovlivňují centrální nervový systém na molekulární úrovni v prenatálním i postnatálním období. Výsledkem je narušení signalizace na molekulární úrovni, která vede k morfologickým změnám a vyúsťuje pravděpodobně v narušení konektivity (funkční i strukturální) (Landek-Salgado et al., 2016).

1.3.1 Genetické faktory schizofrenie

SZ je vysoce dědičné onemocnění. Heredita SZ je běžně odvozována od studií rodinného výskytu či od studií na dvojčatech. Podle současného pohledu pak vysvětluje riziko propuknutí nemoci asi z 80% (Owen et al., 2016). Polygenní povaha SZ však porozumění role jednotlivých genetických variant významně ztěžuje. Nicméně v posledním desetiletí probíhá celosvětová spolupráce na asociačních celo-genomových studiích (Genom-Wide Association Studies, GWAS), která zásadně posouvá poznání v této oblasti. Dosud největší GWAS organizovaná Konsorciem psychiatrické genetiky (Psychiatric Genetics Consortium, PGC) byla realizována na 69 369 SZ pacientech a na 236 642 zdravých kontrolách (healthy controls, HC) a přinesla zásadní posun v pohledu na genetickou strukturu SZ (Bulik-Sullivan et al., 2015, Ripke et al., 2020).

Časté genové varianty. Obecně platí, že GWAS analyzují miliony genových variant častých nukleotidových polymorfismů (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) s cílem určit jejich možnou spojitost s rizikem nemoci. Předchozí GWAS u SZ neměly dostatečnou sílu, aby identifikovaly kandidátní polymorfismy z důvodu nízké velikosti efektu (Effect Size, ES). Výše zmíněná největší GWAS pak identifikovala 329 nezávislých signifikantních SNPs náležejících k 270 různým lokusům a další mapování je následně přiřadilo k celkem 130 kandidátním genům (Ripke et al., 2020).

Nález lokusu 6p22.1 představuje jednu z nejrobustnějších variant asociovaných se SZ v evropské populaci, která byla nezávisle replikována ve 3 evropských studiích i ve studiích na čínské populaci (International

Schizophrenia et al., 2009, Shi et al., 2009, Stefansson et al., 2009, Yue et al., 2011, Li et al., 2017). Zajímavost tohoto lokusu spočívá m.j. v tom, že se nachází v sousedství hlavního histokompatibilního komplexu a je pravděpodobné, že souvisí s alelou pro komponentu komplementu C4 (fungující jako opsonin) a její expresí v mozku (Sekar et al., 2016).

Analýza genových skupin hodnotí, zda skupiny genů, které jsou seskupené dle konkrétní biologické funkce či exprese v určité strategicky významné struktuře relevantní pro patofyziologii SZ, obsahují varianty asociované s onemocněním. V souladu s hypotézou, že SZ odráží primární neuronální dysfunkci, pak geny, které jsou vysoce exprimované v kortikálních inhibičních interneuronech a v excitačních kortikálních a hipokampálních neuronech, vykazují významný počet SNPs asociovaných se SZ (Pardinas et al., 2018, Ripke et al., 2020). Ostatní zajímavé výsledky z této analýzy zahrnovaly genové varianty např. pro gen D2 receptoru, tedy cílový protein působení všech antipsychotik (DRD2), s geny glutamatergní neurotransmise a synaptické plasticity (např. GRM3, GRIN2A, SRR, GRIA1) nebo s geny kódujícími podjednotky napěťově řízených kalciových kanálů (CACNA1C, CACNB2 and CACNA1I) (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, 2014).

GWAS provedený na evropské populaci pak na základě asociací častých genových variant vysvětlil asi 24% genetické dispozice k rozvoji SZ (Lee et al., 2012, Ripke et al., 2013, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, 2014).

Shoda mezi evropskými i neevropskými populacemi panuje v tom, že genetická dispozice k rozvoji SZ má významně pleiotropní efekt a fenotypově se může projevovat různými jinými duševními poruchami (Lam et al., 2019). Tato skutečnost je pak patrná i v běžné klinické praxi na rodinné anamnéze, která často potvrzuje různá psychiatrická onemocnění u příbuzných pacienta se SZ. SZ má významné genetické překryvy např. s bipolární afektivní poruchou, depresivní poruchou, obsedantně kompulzivní poruchou, ADHD, anorexií a poruchami autistického spektra (Brainstorm et al., 2018). Jinak se však výsledky GWAS studií interkontinentálně významně liší (zejm. jsou-li vyloučeni evropští předci v mimoevropských populacích), což současně udává směr dalšího výzkumu v této oblasti (Martin et al., 2019) (Legge et al., 2021).

Data získaná z GWAS studií se rovněž využívají v transkripčních asociačních studiích (Transcriptome-wide association studies, TWAS). TWAS z výsledků GWAS určují geny, které mohou hrát v etiologii SZ kauzální úlohu (Wang et al., 2018). Z výsledků druhé GWAS studie se například zjistilo, že ze 157 genů asociovaných se SZ jich je 42 spojených s organizací chromatinu, což poukazuje na to, že oblasti důležité pro regulaci genové exprese mohou být cílovými strukturami pro budoucí léčbu (Gusev et al., 2018).

Vzácné genové varianty. Ve studiu genetiky SZ má dále velký význam také výzkum vzácných genových variant s frekvencí alel pod 1%. Poznávání těchto vzácných genetických variací může poskytnout cenné

informace jako např. odhalení kauzálního genu a pochopení molekulárních či buněčných rolí v patofyziologii SZ (Sullivan and Geschwind, 2019).

Patří sem záměny jednotlivých nukleotidů (Single Nucleotide Variants, SNVs), které mění jednu či několik bází nebo inserce/delece genových variant, které postihují jednu (SNVs) až miliony bází (variací v počtu kopií, Copy Number Variations, CNVs). CNVs spočívají v duplikaci či delecí od 50 párů bází až po megabáze, které mohou překlenout jeden i více genů v dané oblasti. Právě CNVs se dnes konzistentně dávají do spojitosti s etiologií SZ. Nejznámější z nich je delece chromozomu 22q11.2, která obnáší 20x vyšší riziko nemoci. Jinými slovy, SZ se rozvine u cca 25% nosičů (Marshall et al., 2017). Uvedená, doposud největší, CNV studie našla u 8 CNVs (6 delecí a 2 duplikace) signifikantní spojitost se SZ (Marshall et al., 2017). Těchto 8 lokusů vysvětluje 0,85% variant rizikových pro rozvoj SZ s tím, že 1,4% případů má zároveň tuto genetickou rizikovou mutaci, což při malém počtu CNVs vypovídá o jejich velké ES (Rees et al., 2014).

Zatímco CNV studie jsou založené na stejných metodách genotypizování jako GWAS, ostatní vzácné varianty jako SNVs jsou zkoumané sekvenováním celého exomu (Whole Wxome Sequencing, WES) (Sullivan and Geschwind, 2019).

Zatím největší meta-analýza ze sekvenování exomu u schizofrenie (Schizophrenia Exome Sequencing Meta-Analysis, SCHEMA) vyhodnotila data od 24 248 případů SZ a 97 322 kontrol. Identifikovala 10 genů obsahujících nadměrný počet ultra vzácných variant dosahujících signifikance na genomové úrovni (Singh et al., 2020).

Ostatní studie definovaly povahu SNVs s tím, že nejčastěji se jednalo o variantu, kdy dochází ke ztrátě funkce genu s výsledkem výpadku v kódování konkrétních proteinů (např. SETD1A) (Singh et al., 2016). Nicméně žádná z ultra vzácných variant se netýkala pouze jednoho genu, což opět potvrzuje polygenní povahu dědičnosti SZ (Legge et al., 2021).

I *de novo* mutace (De Novo Variants, DNVs) hrají v SZ problematice důležitou a specifickou roli. Již bylo zmíněno, že je SZ spojována se sníženou reprodukcí pacientů, kteří nemocí trpí. Nabízí se tedy představa, že pro výskyt onemocnění v populaci, který se i přes tuto skutečnost nesnižuje, jsou DNVs velmi významné. Zatížení DNVs pak bylo vyšší v genech již dříve spojovaných s neurovývojovou poruchou. Např. gen SLC6A1, který kóduje transportér kyseliny gama-aminomáslené (GABA), obsahoval významné množství vadných variant (Howrigan et al., 2020).

1.3.2 Negenetické faktory

Při absenci průkazu genu či genů způsobujících SZ je pravděpodobné, že za onemocněním stojí interakce genetické dispozice s negenetickými faktory včetně mechanismů epigenetických.

Environmentální faktory působí na jedince v různé fázi ontogeneze, čímž u vnímavého jedince zvyšují pravděpodobnost propuknutí onemocnění.

Žádný z nich není sám o sobě faktor kauzální, jedná se o více či méně běžné vlivy, kterým jsme během života vystaveni (Stilo and Murray, 2019). Jejich dopad na spuštění onemocnění je mírný, individuálně zvyšují pravděpodobnost propuknutí SZ asi dvojnásobně. Jedinec je k různým faktorům vnímavý s různou citlivostí v různých obdobích vývoje a faktory se navzájem liší v cíli svého působení. Podle toho poruchu buď facilitují nebo fungují jako její spouštěče (Stilo and Murray, 2010). Z hlediska jejich interakce v rámci ontogenetického vývoje je můžeme rozdělit na faktory působící v časném vývojovém stadiu, faktory proximální a faktory spouštěcí (triggery), které pak těsně předcházejí propuknutí nemoci (Stilo and Murray, 2019).

1.3.2.1 Faktory časného vývoje

Parentální věk. Studie vlivu věku rodičů na výskyt SZ u potomků hodnotí jak stranu otcovskou, tak mateřskou. Několik z nich udává, že s věkem otce přes 40 let se zvyšuje množství *de novo* mutací v zárodečných buňkách a tím stoupá i riziko SZ u jejich potomků (Malaspina et al., 2002, Torrey et al., 2009). Teorii *de novo* mutací u starších otců vyvrací studii z Dánska, která prokázala, že riziko SZ u potomků souvisí s věkem otce v době početí prvního dítěte s tím, že v době početí druhorozených a mladších potomků věk otce s výskytem SZ nesouvisí. Riziko SZ stoupá s věkem muže, ve kterém se stane otcem poprvé, což autoři dávají do souvislosti s jeho psychologickým profilem (Petersen et al., 2011).

Také výsledky studií týkajících se mateřského věku v době početí si protiřečí. Od přímé úměry mezi věkem matky a rizikem SZ pro její dítě (Lopez-Castroman et al., 2010), přes nález dávající do souvislosti výskyt SZ u potomků matek jak starších 40 let, tak i mladších 19 let (Nosarti et al., 2012) až po závěr, který učinila výzkumná skupina z Finska, která ukázala, že se riziko SZ pro potomky matek starších 30 let snižuje (Haukka et al., 2004).

Těhotenství a komplikace při porodu. Rizikovým faktorem se jeví infekce viry (herpes simplex virus typ 2, influenza) či parazitem *Toxoplasma gondii* v průběhu těhotenství (Buka et al., 2001, Brown and Derkits, 2010) i perikoncepčně (Babulas et al., 2006, Flegr and Horacek, 2018, Flegr and Horacek, 2019). Dalším rizikovým faktorem pro vznik SZ je krvácení během gravidity (Mittal et al., 2008).

Komplikace při porodu jsou jako rizikový faktor SZ dokumentované opakovaně. K takovým komplikacím se řadí emergentní císařský řez, preeklampsie (Cannon et al., 2002, Dalman et al., 2001, Mittal et al., 2008, Kotlicka-Antczak et al., 2014) a nízká porodní váha (Hultman et al., 1999, Abel et al., 2010, Lahti et al., 2014). Časnější začátek psychózy byl spojený i s užitím porodnických kleští (Rubio-

Abadal et al., 2015). Za rizikový faktor SZ bylo označeno i narození v zimě či na jaře (Hultman et al., 1999, Torrey et al., 1996, Mortensen et al., 1999) i když ne ve všech studiích se tato souvislost potvrdila (Carter et al., 2002).

Uvedené prenatální a perinatální rizikové okolnosti se dají shrnout tak, že fetální malnutrice, nízká porodní váha a hypoxicko-ischemické inzulty na straně plodu a infekce během těhotenství na straně matky se považují za rizikové pro vznik SZ u vnímavého jedince (Byrne et al., 2007).

1.3.2.2 Proximální faktory

Psychická traumatizace a sociální znevýhodnění. Předpoklad, že ve výskytu SZ hraje důležitou roli psychické trauma prožité jak v dětství, tak v dospělosti, potvrdila řada studií včetně meta-analýzy prospektivních průřezových kohortových „case-control“ studií. Výsledkem byl nálezný signifikantní korelace mezi nelehkými okolnostmi v období dětství a výskytem psychózy v dospělosti. Mezi závažné sledované faktory patřilo sexuální, fyzické, emoční a psychické zneužívání, zanedbávání a přehlížení dítěte, smrt rodiče a šikana (Varese et al., 2012). Další studie dávají do souvislosti s výskytem psychózy ještě dlouhodobou separaci od rodičů, jejich úmrtí (Agid et al., 1999, Morgan et al., 2007, Stilo et al., 2013, Stilo et al., 2017) a viktimizaci (Fisher et al., 2013, Trotta et al., 2013). Trauma z dětství mělo přímou souvislost i přímo s příznaky schizofrenie (Morgan and Fisher, 2007), konkrétně s halucinacemi (Read et al., 2005, Bentall et al., 2014, Whitfield et al., 2005).

Socioekonomická úroveň a sociální izolace. Psychóza byla dávána do souvislosti i se socioekonomickým statutem pacientů v době narození (Castle et al., 1993), což se však v jiných studiích nepotvrdilo (Morgan et al., 2007). Byly dokonce zveřejněny studie, podle kterých byl vyšší výskyt SZ v nejvyšší socioekonomické třídě a to jak signifikantně (Makikyro et al., 1997), tak ve trendu za spoluúčasti časnějšího věku nástupu proti pacientům z nejnižší socioekonomické třídy (Mulvany et al., 2001).

U pacientů s první epizodou schizofrenie (First-Episode Schizophrenia-spectrum disorders, FES) je až dvojnásobná pravděpodobnost, že budou žít sami, budou nezaměstnaní a jejich příjem bude pod hranicí chudoby, a to až pět let před začátkem psychózy (Stilo et al., 2017). Se socioekonomickým statutem a sociální izolací může souviset i vyšší výskyt SZ a psychotických onemocnění u imigrantů (Cantor-Graae and Selten, 2005) a to i v následných generacích (Bourque et al., 2011, Amad et al., 2013). Výsledky byly replikovány hned z několika vysoko-příjmových zemí (Harrison et al., 1997, Veling et al., 2007, Haasen et al., 2001, Cantor-Graae and Pedersen, 2007, Tortelli et al., 2014).

Roli zvýšeného stresu ve vývoji psychózy dokládá švédská studie, podle níž migranti se statutem uprchlíka mají až o 66% vyšší incidenci SZ a jiných neafektivních psychotických poruch než běžní

migranti z podobné oblasti původu. Pravděpodobnost vývoje psychotického onemocnění je u nich dokonce až třikrát vyšší než u rodilé švédské populace (Hollander et al., 2016).

S vyšším rizikem SZ má spojitost i život ve městě, jak dokládá řada studií včetně meta-analýzy, podle které byla šance na vznik psychózy 2,39x větší při životě ve městě než při životě na vesnici. Jedno z možných vysvětlení uvedeného fenoménu je právě větší sociální izolace při městském životě (Vassos et al., 2012). Také samotná anamnéza stěhování z vesnice do městského prostředí zdvojnásobuje riziko vzniku SZ (Marcelis et al., 1999, Pedersen and Mortensen, 2006), což nabízí paralelu s výše uvedeným rizikovým faktorem imigrace do vysoko-příjmových zemí.

1.3.2.3 Faktory těsně předcházející propuknutí psychózy (spouštěče)

Recentní meta-analýza zabývající se vztahem mezi spouštěči (triggery) psychózy a jejím propuknutím, došla k závěru, že ji kritický spouštěč v podobě životní události předchází až s třikrát vyšší pravděpodobností a děje se tak v časovém rozmezí 3 měsíců až 3,6 roků před onemocněním (Beards et al., 2013).

Abusus konopí a dalších návykových látek. Řada prospektivních epidemiologických studií konzistentně informuje o souvislosti mezi užíváním marihuany a výskytem SZ (Zammit et al., 2002, Arseneault et al., 2002) s tím, že riziko se zvyšuje 2-3x (van Os et al., 2002, Di Forti et al., 2015).

Meta-analýza dokonce prokázala pozitivní vztah mezi dávkou a rizikem. Vyšší míra užívání marihuany byla asociována s vyšším rizikem k rozvinutí psychózy ve všech zahrnutých studiích (Marconi et al., 2016). Pozitivní spojení bylo vyjádřeno tím silněji, čím dříve abusus marihuany začal (Arseneault et al., 2002), čím byla vyšší expozice tetrahydrocannabinolu (THC) a čím častěji byla marihuana užívána (Zammit et al., 2002, Di Forti et al., 2009, Di Forti et al., 2014). Současně studie rovněž potvrzují, že čím dříve začne zneužívání marihuany, tím dříve psychóza nastoupí (Di Forti et al., 2014, Large et al., 2011, Galvez-Buccollini et al., 2012). Pokud abusus pokračuje i po začátku onemocnění, mají pacienti horší prognózu v podobě většího počtu relapsů, závažnějších pozitivních příznaků a delších pobytů v nemocnici (Schoeler et al., 2016).

Na základě měření IQ (a odhadu premorbidního IQ) u pacientů s psychózou bylo prokázáno, že lidé trpící psychotickým onemocněním rozvíjejícím se po těžkém abusu marihuany, vykazují vyšší současné i premorbidní IQ než nemocní s psychotickým onemocněním bez abusu THC (Ferraro et al., 2013). Vzhledem k tomu, že bylo opakovaně prokázáno, že již premorbidní kognitivní deficit je významným společným rysem SZ pacientů (Woodberry et al., 2008, Reichenberg et al., 2010, Agnew-Blais et al., 2017) i jejich rodinných příslušníků (Snitz et al., 2006), zůstává otázkou, nedá-li se THC považovat za

relativně silný spouštěč, který je schopný spustit psychotické onemocnění i u jedinců, u kterých by jinak nepropuklo (Ferraro et al., 2013).

Za potvrzené lze považovat zvýšené riziko psychotického onemocnění, které navazuje na užívání stimulantů (kokain, amfetamin) (Sara et al., 2015), ketaminu a fencyklidinu (Anis et al., 1983) a dalších zneužívaných látek. O jejich schopnosti navodit psychotický stav podobný SZ zásahem do neurotransmise se opírají také níže uvedené hypotézy o mechanismech SZ.

Negenetické faktory zvyšují riziko aditivním způsobem a působí synergicky s faktory genetickými. Výsledkem takové kombinace může být častější přechod do chronického psychotického onemocnění u jedinců, kteří mají v anamnéze kombinaci 3 environmentálních faktorů (užívání marihuany, trauma v dětském věku, život ve městě) (Cougnard et al., 2007). Kombinace čtyř a více environmentálních faktorů může dokonce signifikantně snížit věk propuknutí psychotického onemocnění (Stepniak et al., 2014).

1.3.3 Molekulární substráty SZ

Molekulární substráty, na které genetické i negenetické faktory působí, se klasifikují podle biologických systémů, které se však vzájemně ovlivňují. V patofyziologickém řetězci dochází k integraci zánětu, oxidativního stresu, endokrinních a metabolických drah, jejichž vyústěním je patologická modulace neurotransmise a myelinizovaných drah. Uvedené mechanismy mění orchestraci neuronálních sítí, která je nejpravděpodobnějším funkčním podkladem SZ.

Zánět a oxidativní stres. Podle epidemiologických studií může mít infekce matky během těhotenství nebo imunitní porucha jako taková vliv na vyvíjející se CNS plodu, což je rizikovým faktorem SZ (Watkins and Andrews, 2016). Větší dispozice k zánětlivé odpovědi se dá odvodit i od častější komorbidity autoimunitního onemocnění a SZ, včetně nálezů asociace genetické dispozice ke SZ a MHC regionu ve studiích GWAS (Stefansson et al., 2009, Jia et al., 2012).

Vzhledem k tomu, že imunitní odpověď na noxu je nejčastěji mediovaná prozánětlivými cytokiny, je na ně v patofyziologii SZ zaměřená velká pozornost. Následkem infekce ve fragilním období neuronálního vývoje může dojít k nerovnováze v cytokinové síti, což může ovlivnit vývoj fetálního mozku (Brown, 2011).

Cytokiny se dělí do 5 skupin, z nichž nejdůležitější jsou cytokiny proinflatorní (hl. interleukin-6, IL-6); tumor necrosis factor- α (TNF- α), rodina interleukin-1 (IL-1), interferon- γ (IFN- γ) a cytokiny antiinflatorní (např. IL-10) a transformující růstový faktor- β (Transforming Growth Factor, TGF- β). Mechanismů, kterými by cytokiny mohly zasahovat do patofyziologie SZ, je hned několik. Jednak mohou zvyšovat kynureninovou kyselinu, která je metabolitem tryptofanu (Vonka and Horacek, 2015).

Tento metabolit je znám tím, že funguje jako antagonist N-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru, což podporuje glutamátovou teorii SZ (Hu et al., 2015, Horacek et al., 2012). Do neurotransmitterového systému však zasahují cytokiny více cestami: ovlivňují syntézu monoaminových neurotransmitterů a mění zpětné vychytávání dopaminu, serotoninu a noradrenalinu, čímž dále ovlivňují jejich uvolňování (Miller et al., 2013). Dále je známo, že cytokiny zvyšují oxidativní stres vedoucí k neurodegeneraci, která je u SZ jednoznačně přítomna (viz níže). Dalším možným mechanismem je úloha cytokinů během vývoje CNS (Ratnayake et al., 2013) včetně vlivu na mikroglie, které se zásadně podílejí na vývoji mozku (viz níže) (Khandaker and Dantzer, 2016, Galic et al., 2012). I přes ne zcela jednoznačné výsledky napříč studiemi lze konstatovat, že pacienti se SZ mají proinflamatorní cytokiny převážně zvýšené a zároveň vykazují nerovnováhu mezi cytokiny produkovanými T1 a T2 helpery a cytokiny regulačními (IL-10, TGF- β) (Kubistova et al., 2012, Momtazmanesh et al., 2019). K tomu je potřeba dodat, že se nejedná o změny specifické pro SZ, ale lze je najít i u jiných onemocnění. Je ale pravděpodobné, že hladiny cytokinů jsou u pacientů zvýšené před propuknutím onemocnění. Tato premisa se potvrdila ve dvou studiích, které měřily hladiny IL-6 již v premorbidním období (Khandaker et al., 2014, Stojanovic et al., 2014). Navíc se ukázalo, že genetická varianta receptoru IL-6, která má vliv na hladiny IL-6 a CRP v séru, je spojována s výskytem SZ (Khandaker et al., 2018). U IL-6 a IFN- γ bylo mj. zvažováno, že by mohly být vhodnými biomarkery odpovědi na léčbu antipsychotiky, neboť jsou jejich hladiny u pacientů rezistentních k terapii zvýšené (Lin et al., 1998). S tím může souviset i to, že hladiny zejména proinflamatorních cytokinů korelovaly jak se závažností psychotických symptomů, tak s délkou onemocnění (Frydecka et al., 2015, Dahan et al., 2018).

Mikroglie jsou mimořádně důležité během vývoje CNS, neboť jsou zodpovědné za synaptickou eliminaci (pruning) či naopak zachování synaptických spojů (Paolicelli et al., 2011). Reaktivace mikroglíí během adolescence a jejich vliv na následný excesivní pruning synaptických spojů je považován za jeden z možných mechanismů SZ (Feinberg, 1982). Zvýšenou aktivitu mikroglíí během psychózy potvrzuje i studie s pozitronovou emisní tomografií (PET) prováděná během psychotické ataky, která prokázala zvýšení počtu mitochondrií navozené právě mikroglíálními buňkami (Rupprecht et al., 2010). Zvýšené mikroglíální markery byly potvrzeny v dorsolaterálním prefrontálním kortexu (DLPFC) u SZ pacientů a vyšší množství buněk připomínajících mikroglie bylo u nich detekováno i imunohistochemicky v bílé hmotě (white matter, WM).

Zánětlivá odpověď je spojená s oxidativním stresem. Oxidativní stres může vést ke zhoršení synaptických funkcí, abnormální myelinizaci a poruchám interneuronů, což jsou mechanismy hrající důležitou úlohu v patofyziologii SZ (Bitanirwe and Woo, 2011).

K oxidativnímu stresu dochází při nedostatečném vyvážení reaktivních kyslíkových radikálů (peroxidu vodíku, superoxidových a hydroxylových radikálů) antioxidanty (glutathionem, GSH; mikrosomálním

glutathionem S-transferázou 1, MGST1; superoxid dismutázou, SOD a katalázou) (Langbein et al., 2018, Landek-Salgado et al., 2016). U SZ pacientů je nejčastěji reportovaný nález snížení GSH, který je zároveň nejdůležitějším antioxidantem mozku. U pacientů bez medikace byla udávána jeho redukce v mediální prefrontální kůře dokonce až o 52% (Do et al., 2000). Studie prováděná na FES pacientech našla dokonce souvislost mezi sníženou GSH obranou a strukturálními změnami mozku v oblastech, které jsou u SZ klíčové: levý dolní frontální lalok, bilaterální temporální a parietální laloky. Navíc prokázala negativní korelaci mezi plasmatickou aktivitou glutathion reduktázy (enzym důležitý pro udržení glutathionu v redukovaném stavu s redoxním potenciálem) a negativní subškálou PANSS (Langbein et al., 2018).

Uvedená dysfunkce imunitního systému je u pacientů se SZ spojena s neadekvátní obranou vůči oxidativnímu stresu, což následně mění strukturu mozku a tak i narušuje neurální konektivitu, která je předmětem této práce.

Metabolické změny. Cytokiny dále představují propojení imunitních a metabolických mechanismů. SZ pacienti běžně trpí metabolickým syndromem, u kterého jsou zvýšené právě cytokiny IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-2, IFN- γ a IL-4 (Mirhafez et al., 2015, Srikanthan et al., 2016). Metabolický syndrom býval u SZ pacientů dáván do souvislosti s užíváním atypických antipsychotik (Popovic et al., 2007). Nicméně následné studie ukázaly, že i drug-naivní pacienti s první epizodou schizofrenie (Drug-Naive First Episode Schizophrenia, DNFE) mají vyšší lačné plasmatické hladiny insulinu, zhoršenou glukózovou toleranci a inzulinorezistenci (Ryan et al., 2003). Je tedy pravděpodobné, že se jedná o již vrozený abnormální glukózový metabolismus souvisící právě se SZ patologií, která může být způsobena změnami v inzulinové signalizaci. Snížená fosforylace proteinů inzulinové signalační kaskády byla prokázána u DNFE pacientů a korelovala s vyšším PANSS skóre (Kapogiannis et al., 2019). I genetické studie prokázaly spojení mezi polymorfismem genu kódujícího Akt (serine/threonine protein kináza B důležitá v inzulinové signalační kaskádě) a SZ (Freyberg et al., 2010).

U SZ pacientů jsou doloženy i změny v metabolismu lipidů. Konkrétně se jedná o změny hladin leptinu, ghrelinu a apolipoproteinu A1 (Sinha et al., 1996, Sentissi et al., 2008, Huang et al., 2008). Do jejich metabolismu zasahují různým způsobem typická a atypická antipsychotika, ale jejich alterace je dokládána i před zahájením neuroleptické terapie. Genetická dispozice k metabolickým poruchám a její spojení se SZ zůstává dosud neobjasněna (Landek-Salgado et al., 2016). U FES pacientů byl doložen také nedostatek vitamínu D, z čehož se usuzuje na možnou souvislost SZ s narušeným vývojem CNS při jeho depleci (McGrath et al., 2010, Crews et al., 2013).

Změny endokrinního systému. Většina studií dokládá alteraci v ose hypotalamus-hypofýza-nadledviny, avšak s nekonzistentními výsledky morfometrických MRI studií. Existují nálezy svědčící pro

větší velikost hypofýzy u FES a u subjektů ve vysokém riziku propuknutí psychózy (Takahashi et al., 2013, Büschlen et al., 2011) a naopak menší velikost u SZ (Romo-Nava et al., 2013), ale i takové které rozdíl velikosti mezi jednotlivými stadii onemocnění nepotvrdily (Tournikioti et al., 2007). Hladiny adrenokortikotropního hormonu (ACTH) i kortizolu jsou naproti tomu zvýšené u všech skupin nemocných vč. chronických SZ pacientů (Walsh et al., 2005, Yilmaz et al., 2007) a DNFS (Beards et al., 2013). U osob v prodromálním stadiu nemoci navíc vzestup hladiny kortizolu pozitivně koreloval s progresí příznaků do plně vyjádřeného psychotického stavu (Ratnayake et al., 2013). V souladu s tím je zjištění, že antipsychotika hladiny kortizolu signifikantně snižovala (Venkatasubramanian et al., 2010, Zhang et al., 2005). Postmortem studie prokázaly redukci glukokortikoidních receptorů v basolaterálních a laterálních jádrech amygdaly, frontálním a temporálním kortexu a hipokampu (Webster et al., 2002). Patofyziologickým podkladem souvislosti mezi zvýšenou hladinou glukokortikoidů s psychózou může být také fakt, že funkcí glukokortikoidů v CNS je integrace stresové reakce na synapsích monoaminergních a peptidových neurotransmiterů. Jejich další úlohou v CNS je zároveň i epigenetická kontrola klíčových molekul dopaminových neuronů, u kterých v terénu genetické vlohy pro neuropsychiatrické poruchy dochází k hypermetylaci (Niwa et al., 2013, Myers et al., 2014).

Některé studie dokládají pozdější manifestaci SZ u žen než u mužů a předpokládají tak určitou protektivní roli estrogenů. To potvrzuje snížená hladina estradiolu u SZ pacientů obou pohlaví v porovnání s kontrolami (Huber et al., 2005, Bergemann et al., 2005). U postmortem vzorků mozkové tkáně SZ pacientů pak doložila genová asociační studie častější polymorfismus v genu pro estrogenový receptor alfa (ESR1), který se vyznačoval sníženými hladinami ESR1 mRNA ve frontálním kortexu (Weickert et al., 2008). Na animálních studiích byly zase osvětleny molekulární cíle estrogenu, které dále podporují jeho roli v patofyziologii SZ. Moduluje totiž dopaminergní, serotoninergní a glutamatergní dráhy (Lokuge et al., 2010, Cyr et al., 2000), které stojí v popředí změn neurotransmiterů zahrnutých do patofyziologie SZ.

1.3.4 Neuromediátory a neuromediátorové teorie SZ

Dopamin. Dopaminová hypotéza SZ představuje tradiční teorii výzkumu a léčby tohoto onemocnění. Jejím základem se staly animální experimenty v 60. letech 20. století, které ukázaly, že podstatou antipsychotického působení neuroleptik (historicky chlorpromazinu a haloperidolu) je blokáda dopaminových receptorů (Carlsson and Lindqvist, 1963, Horacek et al., 2006). Teorie byla dále podpořena psychotickou symptomatikou indukovanou amfetaminem a všeobecně se stala uznávanou v 70. letech 20. století díky studiím dokládajícími korelaci mezi terapeutickým efektem antipsychotik a jejich afinitou právě k dopaminovým receptorům (Seeman and Lee, 1975). První verze teorie odvozené

z těchto výzkumů předpokládala, že důvodem SZ je zvýšená dopaminergní neurotransmise. Nicméně tato teorie plně nekorespondovala s účinkem některých antipsychotik, která patřila zároveň mezi ta nejúčinnější. Např. clozapin má afinitu k receptorům D2 velmi nízkou (Horacek et al., 2006). Navíc se v PET studiích ukázalo, že je SZ spojená s vyšším dopaminergním přenosem ve striatu, ale zároveň nižší transmisí dopaminu ve frontálním kortexu (Davis et al., 1991). Dnes víme, že aktivita striatálních D2 receptorů při zvýšené dopaminergní transmisí v mesolimbické dráze je spojována s příznaky pozitivními, kdežto snížená aktivita prefrontálních D1 receptorů následkem snížené mesokortikální dopaminové projekce má za následek negativní a kognitivní příznaky onemocnění SZ (Lau et al., 2013, Horacek et al., 2006).

V současnosti je dopamin nejčastěji spojován s hypotézou aberantní salience u SZ. Podle té je mesolimbická dopaminergní neurotransmise zásadní pro proces salience, tedy přiřazování míry významu či důležitosti určitému stimulu. Jde o proces, který řídí pozornost a následně ovlivňuje rozhodování a volbu chování (Lau et al., 2013). Teorie předpokládá, že patologické přisuzování salience jinak nevýznamným stimulům (či šumu) je podstatou akutní psychotické epizody. Naopak u zdravých jedinců je optimalizovaná aktivita dopaminu zodpovědná za adekvátní přisuzování salience na základě kontextuálního vyhodnocení stimulu (Kapur, 2003).

V terapii SZ je blokáda D2 receptorů společným jmenovatelem všech antipsychotik. První a druhá generace antipsychotik jsou tedy primárně antagonisté D2 receptorů, někteří zástupci třetí generace pak působí na D2 receptorech i jako parciální agonisté. Mnoho antipsychotik působí i jako antagonisté D2-like receptorů (tedy mimo D2 i D3 a D4), které všechny snižují hladinu cAMP (Luedtke et al., 2015). Antagonisté na D3 receptorech zvyšují kortikální dopamin a acetylcholin, což se projevuje na animálních modelech zlepšením kognice a sociálního chování. Nicméně samotný selektivní antagonismus D3 receptorů nedosahuje dostatečného antipsychotického účinku (Gross et al., 2013, Horacek et al., 2006).

Tím, že je dopamin klíčovým neurotransmiterem v koordinaci pohybů, kognici, afektivitě a regulaci sekrece prolaktinu, způsobuje blokáda jeho receptorů řadu nežádoucích účinků. Mezi ty patří především extrapyramidové příznaky (EPS) souvisící s mírou blokády D2 receptorů (zejm. 1. generace antipsychotik), metabolický syndrom (2. generace antipsychotik) (Luedtke et al., 2015) a zhoršení pracovní paměti následkem dlouhodobé blokády D2 receptorů s následnou down-regulací D1 receptorů v prefrontálním kortexu (PFC) (Castner et al., 2000).

Přestože dopamin hraje klíčovou úlohu v patofyziologii a klinickém projevu SZ, nevysvětluje samotnou příčinu vzniku této nemoci. Proto je vhodnější vnímat změny v dopaminergním systému jako důsledek dysregulace dalších systémů (především glutamatergního) a jiných faktorů (Lau et al., 2013).

Glutamát. Glutamát je hlavním excitačním neuropřenašečem savčího mozku (Moghaddam and Javitt, 2012). Glutamatergní projekce kortexu, limbického systému a talamu jsou významné i v patofyziologii SZ (Yang and Tsai, 2017). NMDA receptory patří do skupiny s ligandem asociovaných iontových kanálů a jsou spojovány s excitační neurotransmisí, excitotoxicitou a plasticitou (Paoletti and Neyton, 2007). Antagonisté na NMDA receptorech jako je phencyclidin nebo ketamin dnes představují validní model SZ, který zahrnuje jak pozitivní, tak negativní a kognitivními příznaky (Farber, 2003).

Existuje celá řada nálezů dokládajících dysfunkci v konektivitě glutamatergních neuronů u SZ. Hypofunkce NMDA receptorů vede k morfologickým a strukturálním mozkovým změnám v důsledku vedoucím k rozvoji psychózy (Stone et al., 2007). Postmortem studie pacientů se SZ přináší informace o snížení hustoty dendritů pyramidových buněk, glutamatergních synapsí a změně podjednotkového složení NMDA receptorů v prefrontálním kortexu (Glantz and Lewis, 2000, Farber, 2003).

Antipsychotika ovlivňují glutamátovou transmissi řadou mechanismů, které zahrnují např. změnu výdeje glutamátu, vazbu na glutamátových receptorech nebo změnu hustoty či podjednotkového složení NMDA receptorů (Goff and Coyle, 2001). Antipsychotika interagují s D2 receptorem zvyšujícím fosforylaci podjednotky NR1 na NMDA receptoru. Tím zvyšují pravděpodobnost jeho aktivace s následnou genovou expresí (Leveque et al., 2000). K této dopamin-glutamátové interakci dochází intraneuronálně a intrasynapticky (Arvanov et al., 1997). Antipsychotika ovlivňují glutamatergní neurotransmisi i působením na serotoninových receptorech (Menniti et al., 2013).

Serotonin. Souvislost serotoninu se SZ bývala zdůvodňována účinkem halucinogenu diethylamidu kyseliny lysergové (LSD), jehož efekt je primárně dán silným agonismem na serotoninových 5-HT_{2A} receptorech (Aghajanian and Marek, 2000). Navíc některá antipsychotika (risperidon, clozapin a další) jsou antagonisty nejen dopaminových ale i serotoninových receptorů (Kapur and Remington, 1996). Serotoninová hypotéza SZ se dále opírá o souvislost s dlouhodobým stresem, který způsobuje nadměrnou serotoninergní transmissi v klíčových kortikálních oblastech, např. v předním cingulu (Anterior Cingulate Cortex, ACC) a DLPFC (Eggers, 2013). I přes dosud chybějící přímý důkaz o změněné serotoninergní signalizaci, zůstávají 5-HT_{2A} receptory vzhledem k jejich lokalizaci cílem řady novějších antipsychotik (Horacek et al., 2006). Nacházejí se v hipokampálních a kortikálních pyramidových buňkách a na GABA neuronech. Největší denzita 5-HT_{2A} receptorů je v 5. vrstvě neokortexu, kde jsou zároveň integrované vstupy z kortikálních a subkortikálních oblastí. Protože agonismus na 5-HT_{2A} receptorech navozuje depolarizaci pyramidových buněk, předpokládalo se, že blokáda, která je zodpovědná za normalizaci aktivity pyramidových buněk, je podstatou účinku atypických antipsychotik (Jakab and Goldman-Rakic, 1998, Horacek et al., 2006). Nicméně antipsychotický potenciál čistých 5-HT_{2A} antagonistů nebyl nikdy prokázán (Abi-Saab et al., 2002). Dnes předpokládáme, že v působení atypických antipsychotik hraje zásadní roli lokalizace 5-HT_{2A} receptorů na dopaminových neuronech

v projekcích ze substantia nigra a ventrálního tegmenta. V těchto drahách antagonisté 5-HT_{2A} receptorů modulují výdej dopaminu, což ovlivňuje efektivitu a bezpečnost těchto farmak (Meltzer et al., 2003, Horacek et al., 2006). 5-HT_{2A} receptory rovněž regulují striato-pallidální GABA interneurony, snižují míru jejich desinhibice D2 antagonisty a tak snižují riziko rozvoje EPS, které snižovaly bezpečnost první generace antipsychotik (Gill et al., 1997).

Kyselina gama-aminomáslená (GABA). GABA je hlavní inhibiční neurotransmitter v centrální nervové soustavě (Benes, 2015). GABA interneurony jsou rovněž zásadní pro synchronizaci oscilační aktivity neuronů důležitých pro percepci, učení a kognici (Tso et al., 2015). V mozkové kůře vede narušená GABA signalizace k nerovnováze mezi excitací a inhibicí a k narušení neurální synchronizace s narušením gama oscilací, které jsou považovány za jeden z důležitých mechanismů rozvoje SZ včetně souvisejícího narušení kognice (Guidotti et al., 2005, Cardin et al., 2009).

Narušení v gabaergním neurotransmitterovém systému u SZ potvrdily postmortem studie. Snížení dekarboxylázy kyseliny glutamové (Glutamic Acid Decarboxylase, GAD), enzymu syntézy GABA, bylo prokázáno právě v částech CNS, které jsou kritické pro kognitivní funkce (DLPFC, ACC, motorický kortex, vizuální kortex a hipokampus) (Tso et al., 2015). Snížená syntéza GABA je u SZ pacientů prokázána i v subpopulaci parvalbumin-pozitivních GABA interneuronů v DLPFC (Benes et al., 2007). Parvalbumin-pozitivní buňky jsou rychle spikující synchronizační pyramidové neurony, které se podílejí na gama oscilacích (Georgiev et al., 2014) a předpokládá se, že právě narušení těchto interneuronů je patofyziologií SZ zásadní (Benes et al., 2007).

Acetylcholin. Předpoklad, že cholinergní nikotinové receptory hrají roli u SZ, byl původně motivován skutečností, že vysoké procento pacientů se SZ kouří cigarety. Zároveň bylo prokázáno, že nikotinismus u SZ zlepšuje sensorický gating, konkrétně snižuje supresi sluchového potenciálu P50 a narušenou prepulsní inhibici (Adler et al., 1993, Kumari et al., 2001). Sensorický deficit P50, který je u SZ pozorovaný, je geneticky vázaný právě na lokus CHR7A7 genu pro $\alpha 7$ -nikotinový acetylcholinový receptor na chromozomu 15q14 (Freedman et al., 1997).

Postmortem studie, které využily značený α -bungarotoxin, potvrdily menší množství nikotinových receptorů v hipokampu, nucleus reticularis thalamu a v cingulárním kortexu pacientů se SZ (Freedman et al., 1995, Court et al., 1999, Marutle et al., 2001).

Endokanabinoidní systém. Endokanabinoidní systém je u SZ změněný ve smyslu zvýšené denzity kanabinoidních receptorů CB1 v kortiko-limbických oblastech a zvýšené hladiny hlavního endokanabinoidu anandamidu v mozko-míšním moku (Fernandez-Espejo et al., 2009). Tato skutečnost, spolu se zvýšenou incidencí psychózy při zneužívání marihuany (Marconi et al., 2016), je

podkladem kanabinoidní hypotézy SZ, kterou dále podporuje i fakt, že změny v genu pro kanabinoidní receptor 1 (Cannabinoid Receptor 1, CNR1) můžou působit protektivně proti rozvoji SZ nebo navozovat lepší farmakologickou odpověď při léčbě atypickými antipsychotiky (Fernandez-Espejo et al., 2009)

Které změny ve výše uvedených systémech jsou v případě SZ kauzální a které sekundární, je dnes nemožné rozlišit. Skutečností ale zůstává, že představují potvrzené komponenty komplexní patofyziologie SZ a jsou tedy i potenciálními cíli léčby.

1.4 Změny šedé hmoty mozku u schizofrenie

Již bylo uvedeno výše, že nadměrný zánik synapsí by mohl být podkladem patofyziologie SZ a mohl by přispívat ke klinickému obrazu onemocnění (Howes and Shatalina, 2022). Současné morfologické nálezy tento předpoklad převážně potvrzují.

Na příklad postmortem studie potvrzují signifikantně nižší hladiny synaptofyzinu, presynaptického proteinu, který slouží jako marker synaptické denzity, v ACC, frontálním kortexu a hipokampech u nemocných (Osimo et al., 2019). Nižší počet synaptických trnů v kortexu udává i meta-analýza studií založených na elektronové mikroskopii (Chung et al., 2017). Zhoršenou tvorbu synapsí (Kathuria et al., 2019) a jejich excesivní zánik pak potvrzují i neuronové kultury z indukovaných pluripotentních buněk od pacientů se SZ (Sellgren et al., 2019).

Informace o synaptické denzitě či aktivitě *in vivo* poskytují i nálezy ze zobrazovacích technik (hl. z magnetické rezonance, MRI) široce užívaných ve výzkumu SZ. Vzhledem k chronickému progredujícímu průběhu SZ a související vysoké variabilitě symptomatiky je dnes snaha jednotlivé studie zaměřit na klinické subpopulace (pacienti se SZ, FES, high-risk).

1.4.1 Gyrifikace a gyriфикаční index

Gyrifikace zvyšuje plochu mozku, čímž maximalizuje počet korových neuronů a účinnost jejich komunikace (White et al., 2010a). Gyriфикаční index (GI) je poměr celé délky obrysu mozku k délce vnějšího (hladkého) povrchu (Zilles et al., 1988).

Meta-analýza studií GI u SZ potvrdila nižší GI ve fronto-temporální oblasti. Nicméně některé studie na subpopulacích nemocných přináší také výsledky s vyšším GI. Např. studie orientovaná na DNFEs potvrdila vyšší GI v levém laterálním okcipitálním laloku (a nižší v levém temporálním kortexu). I když tomu tak bylo na malém souboru pacientů (Kuo and Pogue-Geile, 2019), poukazuje to na možnost, že SZ je neurovývojová porucha spojená spíše s chybnou gyriфикаcí nežli s prostým snížením GI (Zhou et

al., 2021). Inkonzistence výsledků by se dala také vysvětlit vývojem onemocnění v čase. Předpoklad podporují i studie na osobách vysoce rizikových pro rozvoj psychózy (High Risk of Psychosis, HRP), které vykazují vyšší gyrifikaci ve frontálním kortexu (Zhou et al., 2021, Rosa et al., 2021). Longitudinální studie na jedné skupině pacientů pak v souladu s uvedenými výsledky dokládají, že se GI snižuje s délkou trvání psychózy (Nelson et al., 2020, Pham et al., 2021).

Sledování GI v čase může být důležitým ukazatelem, protože souvisí se změnami počtu synapsí. GI klesá během synaptické eliminace a pokud je pruning excesivní, je považován za jeden z patofyziologických podkladů SZ (Pham et al., 2021).

1.4.2 Studie pozitronové emisní tomografie související s objemovými změnami GM

Regionální metabolismus mozku je nejčastěji hodnocen pomocí pozitronové emisní tomografie za využití značeného glukózového analogu ¹⁸fluorodeoxyglukózy (FDG) (Berger, 2003). Recentní meta-analýza 36 studií porovnávajících SZ pacienty s HC pomocí FDG PET udává střední až velké redukce vychytávání ¹⁸FDG během klidového stavu především ve frontálním laloku. Současně byl potvrzen vliv délky trvání onemocnění s tím, že čím déle SZ trvala, tím bylo vychytávání FDG ve frontálním laloku více redukováno. Naopak mezi SZ a HC žádný rozdíl zjištěn nebyl (Townsend et al., 2022).

Vzhledem k tomu, že synaptický přenos je energeticky velmi náročný (spotřebuje až dvě pětiny kortikálního adenosintrifosfátu, ATP) (Harris et al., 2012), je pravděpodobné, že příčinou rozdílu mezi regionální utilizací glukózy mezi SZ a HC subjekty byla právě nižší synaptická denzita (Howes et al., 2022). Tento předpoklad potvrzuje studie na pavíanech, která zjistila jasnou korelaci mezi klidovým vychytáváním ¹⁸FDG s expresí synaptofyzinu (Rocher et al., 2003).

Synaptickou redukcí jako příčinu morfologických změn GM u SZ podporují i studie na synaptickém glykoproteinu (synaptic vesicle glycoprotein 2A, SV2A). SV2A představuje ubikviterně exprimovaný protein v synaptických terminálech celého mozku. Je zapojený do kalcium-dependentní neurotransmise jak v inhibičních, tak v excitačních terminálech (Bartholome et al., 2017). V poslední dekádě byl vyvinut PET radioligand [11 C]UCB-J, který slouží k detekci a kvantifikaci SV2A v mozku. Do současnosti byl použit hned pro dvě studie porovnávající SZ a HC. U SZ pacientů nalezla první studie signifikantně nižší vychytávání [11 C]UCB-J ve frontálním laloku (DLPFC a ACC) a to s vysokou mírou efektu ($d = 0.8$ až 1.0). Nižší vazba radioligandu byla potvrzena i v temporálním kortexu, amygdale a talamu (Onwordi et al., 2020). Následující studie nález potvrdila a dále rozšířila i o parietální a okcipitální kortex (Radhakrishnan et al., 2021).

Výsledky z uvedených studií potvrzují předpoklad, že redukce objemu GM i snížení regionálního metabolismu mozku jsou spojené se sníženou synaptickou denzitou s maximem ve fronto-temporálních oblastech.

1.5 Strukturální změny mozku

1.5.1 Strukturální změny mozku u SZ

Za poslední tři dekády bylo provedeno značné množství strukturálních MRI studií zaměřených na výzkum SZ. V návaznosti na to vznikají i rozsáhlé meta-analýzy porovnávající buď specifické oblasti zájmu konkrétních mozkových struktur, nebo se jedná o meta-analýzy voxel-based morfometrie (VBM), které umožňují detekovat změny na úrovni celého mozku (Howes et al., 2022).

Meta-analýza, která porovnávala objem 14 mozkových struktur u pacientů se SZ a HC, prokázala u SZ pacientů signifikantní nárůst objemů obou laterálních a třetí mozkové komory. Současně dokládá nižší objem intrakraniálního prostoru, celého mozku a snížení objemu celkové šedé hmoty (Grey Matter, GM). GM je pak u SZ nejvíce redukována bilaterálně v oblastech frontálních a temporálních laloků vč. hipokampu, fusiformního gyru a levé inzuly (Kuo and Pogue-Geile, 2019). Další meta-analýza potvrdila u SZ pacientů sníženou hustotu GM v inzulárním kortexu bilaterálně, v ACC, v levém parahipokampálním gyru, středním frontálním gyru a v thalamu (Glahn et al., 2008a).

Podle uvedených studií však GM u SZ není pouze redukována. Její zvýšení je dokumentováno ve striatu, putamen a caput nuclei caudati (Kuo and Pogue-Geile, 2019, Glahn et al., 2008a). Jedno z vysvětlení je užívání antipsychotik, která působí na D2 receptory právě ve striatu (Lobo et al., 2022). Tento předpoklad podporuje i meta-analýza provedená na pacientech se SZ neužívajících antipsychotika. Ta potvrdila snížení GM v souladu s ostatními analýzami, ale zároveň pacienti bez medikace nevykazovali žádné zvýšení GM ve striatu (Gao et al., 2018).

Předmětem studia je i závislost strukturálních změn, resp. jejich progresu, na průběhu nemoci a užívání medikace. Prokázalo se, že pacienti se SZ vykazují progresi redukce GM (jak v celém mozku, tak v levém temporálním laloku), která je jednoznačně rychlejší nežli je tomu u HC (Vita et al., 2012, Gallardo-Ruiz et al., 2019).

Užívání antipsychotik se na úbytku GM rovněž podílí, ale efekt medikace je mírnější ve srovnání s vlivem nemoci jako takové (Ho et al., 2011, Cahn et al., 2002).

Dalším hodnoceným morfologickým parametrem u SZ je tloušťka kortexu. Ta se vztahuje k hloubce GM mezi *pia mater* a bílou hmotou mozkovou. Meta-analýza studií zaměřených na kortikální tloušťku potvrdila ztenčení kortexu u SZ (s převahou vpravo). Navíc byla nalezena negativní korelace mezi věkem a tloušťkou temporálních pólů bilaterálně, která byla významněji vyjádřena u pacientů se SZ než

u HC. Uvedené nálezy ztenčování GM jsou tedy v plném souladu se VBM studii dokládajícími úbytek GM, a to jak z hlediska progresu v čase, tak v jejich lokalizaci (van Erp et al., 2018).

1.5.2 Strukturální změny mozku u FES

Odpověď na otázku, do jaké míry závisí strukturální změny mozku na klinickém stádiu onemocnění, se pokoušela najít odpověď řada studií na pacientech s první epizodou schizofrenie. Meta-analýza z roku 2017 potvrdila u FES větší ventrikulární objemy (laterální komory+ třetí komora), nižší objem amygdaly, ACC, frontálního laloku, hipokampu, temporálního laloku a thalamu (Brugger and Howes, 2017). Zajímavým nálezem byla vysoká shoda napříč zařazenými studii ve sníženém objemu ACC. Tato homogenita výsledků v určitém regionu (oproti variabilitě výsledků v ostatních oblastech) může znamenat, že ACC je primární region zasažený SZ onemocněním. Nakonec stojí za zmínku, že ve studiích na FES pacientech, u kterých se předpokládá nižší či žádný vliv antipsychotik, nebyl potvrzen zvýšený objem bazálních ganglií (mj. cíl D2 antagonistů) (Brugger and Howes, 2017).

1.5.3 Strukturální změny mozku u osob ve vysokém riziku propuknutí nemoci („high-risk“) a u nepostižených rodinných příslušníků

Studie na příbuzných prvního stupně a subjektech ve vysokém genetickém riziku onemocnění slouží nejen k eliminaci vlivu léčby na morfologické nálezy, ale současně cílí na nalezení genetické dispozice k SZ. Nálezy v těchto populacích by se daly shrnout tak, že primárně potvrzují snížení objemu kortikální GM, ale v nižší míře než tomu je u plně rozvinuté SZ. Z toho vyplývá, že redukce GM je minimálně z části dána dědičnou dispozicí (je přítomna i u zdravých příbuzných), zároveň je míra této redukce GM vázána na další průběh nemoci po jejím propuknutí a je tedy progresivní (Howes et al., 2022).

Zajímavým nálezem bylo, že vysoce rizikové osoby, u nichž se následně psychóza plně rozvinula, vykazovaly nižší objem GM v pravém temporálním laloku, v ACC a v paracingulárním kortexu. A to nejen v porovnání s HC ale i při srovnání s vysoce rizikovou skupinou, která psychotický stav nevyvinula. Tento nález potvrzuje jednak morfologickou dispozici k rozvoji SZ, ale naznačuje i další směr výzkumu týkající se etiopatogeneze a prognostifikace očekávaného průběhu (Fortea et al., 2021).

Z uvedených nálezů vyplývá, že SZ je spojená s úbytkem GM predilekčně ve frontálních a temporálních oblastech. Tato redukce GM je přítomna již před propuknutím nemoci u rizikových subjektů, u nichž SZ následně propukla. Nicméně po rozvinutí SZ dochází fronto-temporálně k další progresi redukce GM

v čase. Absolutní rozdíly mezi SZ a HC odpovídají cca 7% objemu ve fronto-temporální oblasti a cca 2% celkového objemu GM (Wright et al., 2000).

1.6 Změny bílé hmoty a strukturální konektivity u schizofrenie

Změny WM a narušení spojů uvnitř mozku tvoří další kandidátní rámec aspirující na vysvětlení podstaty SZ. Hypotéza alterované konektivity jako podkladu pro SZ onemocnění se postupně dostává do popředí výzkumného zájmu během posledních téměř 30 let. Nicméně na uvedený koncept již nepřímo odkazuje samotný název choroby z roku 1913.

Základní premisou pohledu na SZ jako na dyskonekční syndrom je skutečnost, že lokalizovaná patologie určité mozkové oblasti může vysvětlit pouze jednotlivé symptomy, není však dostatečná k vysvětlení bohaté symptomatologie, která SZ provází. Komplexní pozitivní symptomy SZ (typicky halucinace a bludy) jsou dobře vysvětlitelné abnormálním zpracováním různými oblastmi mozku, resp. poruchou jejich komunikace (Friston and Frith, 1995). Anatomickému podkladu narušení uvedené komunikace by pak odpovídala aberantní strukturální konektivita reprezentovaná trakty WM. Vztah mezi změnami WM se netýká pouze SZ, ale mohou se podílet také na rozvoji příznaků afektivních a to v závislosti na konkrétní cerebrální lokalizaci (Gornerova, 2014).

Strukturální integrita WM může být hodnocena technikou MRI založenou na zobrazení difuzního tenzoru (Diffuse Tensor Imaging, DTI). DTI je metoda, kterou je možné hodnotit abnormality v bílé hmotě a rekonstruovat odhad strukturální konektivity mozku, resp. vizualizovat anatomická spojení mezi rozdílnými částmi mozku (Hagmann et al., 2006, Gornerova, 2014). Alternativně je také možné počítat inter-regionální korelace morfologie jednotlivých oblastí GM. V podstatě se jedná o párování mozkových oblastí na základě jejich strukturální kovariance, který odpovídá indexu konektivity (Alexander-Bloch et al., 2013).

Studie zabývající se strukturální konektivitou u SZ jsou bohužel spojené s vysokou variabilitou. Důvodů k tomu je hned několik: od rozdílu v metodologii akvizice a hodnocení DTI, přes heterogenitu studované populace SZ (stadium nemoci, užívání medikace, podtypy schizofrenie) až po ovlivnění environmentálními faktory.

1.6.1 Techniky DTI

DTI představuje pokročilou techniku MRI, která hodnotí mikroarchitekturu mozku. I když byla známa již od 60. let 20. století, možnost její akvizice pomocí techniky zvané Diffusion-Weighted Imaging (DWI) se dostává do běžné praxe magnetické rezonance až v půlce 80. let. DWI může detekovat poškození tkáně zobrazením založeném na rozdílné míře difúze vodních molekul v mozku. V bílé hmotě se difúze

odehrává predilekčně v dlouhé ose podél axonů a je myelinovými pochvami limitovaná v kolmém směru k axonu. DTI tedy analyzuje 3D strukturu třemi základními difúzemi λ_1 , λ_2 a λ_3 , které jsou propojené třemi vzájemně kolmými hlavními směry. Právě detailní analýza difúzního tenzoru může poskytnout cenné informace o různých chorobných procesech mozku.

Frakční anizotropie (Fractional Anisotropy, FA) je definována jako poměr anizotropní komponenty difúzního tenzoru k celému difúznímu tenzoru a představuje tak neměnnou skalární veličinu, která kvantifikuje tvar difúzního tenzoru. FA nabývá hodnot od 0 po 1 s tím, že 0 představuje maximální izotropní difúzi ve tvaru dokonalé koule (např. likvor), hodnota 1 pak maximální anizotropní difúzi ve tvaru dlouhého válce s minimálním průměrem (např. axon v neporušené myelinové pochvě). VBM po normalizaci do stereotaktického mozkového atlasu umožňuje, aby byla FA (nebo jiná měřená proměnná) hodnocena u různých subjektů, a to i včetně skupinové statistiky. Hodnocení pak mohou být prováděná jak na celém mozku, nebo jen v určité oblasti zájmu (Region Of Interest, ROI).

Na DWI zobrazení se oblasti s vysokou úrovní anizotropie jeví jako světlé (např. *corpus callosum*, *capsula interna*), naopak oblasti s nízkou anizotropií jsou tmavé (např. likvor či GM). Difúzní tenzory nás rovněž informují o hlavním směru difúze, což umožňuje jejich mapování (Huisman, 2010). FA a další techniky měření DTI jsou tak schopné kvantifikovat mikrostrukturální vlastnosti bílé hmoty včetně průběhu nervových drah, hustoty vláken WM, axonálního průměru a samotné myelinizace (Smith et al., 2006). Dostupné matematické algoritmy pak umožňují studium a vizualizaci WM a tato technika je známá jako traktografie (Huisman, 2010). Dnes často používaná technika zvaná Tract-Based Spatial Statistic (TBSS) kombinuje VBM a traktografii tak, že VBM hodnocené parametry DTI jsou přenášeny do uspořádání dráhových reprezentací (Smith et al., 2006).

1.6.2 DTI studie u schizofrenie

V DTI studiích u SZ byla nejčastěji reportována redukováná FA ve frontálních a temporálních lalocích (Pettersson-Yeo et al., 2011). Meta-analýza VBM DTI upřesnila signifikantní redukcí FA především v oblasti v levé frontální a temporální WM (Ellison-Wright and Bullmore, 2009). Studie využívající techniky VBM (Walther et al., 2011) a TBSS (Scheel et al., 2013) tyto oblasti doplnily o parietální a temporální kortikální oblasti.

Zajímavé byly nálezy redukováné FA ve specifických asociačních drahách. Difúzní abnormality byly nalezeny ve *fasciculus arcuatus*, který tvoří hlavní spojení mezi frontálními a temporo-parietálními jazykovými oblastmi. U SZ pacientů se sluchovými halucinacemi (Auditory Hallucinations, AHs) byla reportovaná nižší FA *fasciculus arcuatus* v levé hemisféře (Phillips et al., 2009, de Weijer et al., 2011, Catani et al., 2011). Několik studií však rovněž našlo u pacientů s AH naopak FA ve *fasciculus arcuatus* zvýšenou (Rotarska-Jagiela et al., 2009, Knöchel et al., 2012, Hubl et al., 2004a). Na příklad studie, která

porovnávala pacienty s AHs a bez nich, identifikovala spojitost mezi AHs a zvýšenou FA v laterální části *fasciculus arcuatus*. Obě skupiny pak měly nižší FA v mediální části fasciculu ve srovnání s HC. Nález zvýšené FA u pacientů s AH vysvětlují výzkumníci tak, že právě laterální část fasciculu je dráha, prostřednictvím které frontální řečové oblasti ovlivňují regiony řečové percepce při procesu vnitřní řeči. Zvýšená FA zároveň může facilitovat dysfunkční propojení primárního sluchového kortexu a jazykových oblastí (Hubl et al., 2004a). Odlišné nálezy FA ve *fasciculus arcuatus* tedy mohou být dány právě tím, že se tato dráha sestává z různých částí s odlišnou funkcí. Fakt, že změny FA byly nalezeny především v levé hemisféře, je nejspíše dán tím, že zahrnuje centra řeči (Schultz and Andreasen, 1999). Změny FA byly opakovaně detekovány i v *corpus callosum* (CC), největší struktuře WM v mozku a hlavní interhemisferální komisurální dráze. Snížení FA bylo především v přední porci CC, která je známá jako genu, a která spojuje pravý a levý prefrontální kortex (Hubl et al., 2004a, Kubicki et al., 2008).

Ne všechny DTI studie ovšem přináší nálezy vázané na specifické dráhy. Některé práce potvrzují difúzní abnormality ve všech měřených oblastech (Lim et al., 1999, Minami et al., 2003, Schneiderman et al., 2011). Menší část studií, a to především na menších souborech, rozdíly v DTI mezi pacienty a HC nenašly (Steel et al., 2001, Foong et al., 2002).

Uvedená data lze shrnout tak, že převládají nálezy rozdílné FA u pacientů se SZ proti HC a pravděpodobně se v závislosti na konkrétní symptomatice mohou týkat celého mozku.

1.6.3 DTI u FES a u osob ve vysokém riziku propuknutí nemoci („high-risk“)

Studie DTI u FES mají odpovědět na to, zda a do jaké míry jsou přítomny mikrostrukturální poškození WM již v okamžiku propuknutí onemocnění, tedy před nasazením antipsychotik. DTI nálezy u FES jsou podobné těm u chronické SZ, ale vykazují vzájemně nižší konzistenci. Studie založené na TBSS a samotné traktografii popsaly změny v drahách WM v celém mozku, přitom zahrnovaly pacienty nemocné průměrně 1 rok včetně těch drug-naivních (Filippi et al., 2014, Ruef et al., 2012, Rathi et al., 2011, Melicher et al., 2015). Změny FA ve frontálních, temporálních i parietálních laloku zobrazila VBM i u pacientů, kteří byli exponováni antipsychotické medikaci pouze v rámci několika týdnů (Szeszko et al., 2005, Federspiel et al., 2006). Meta-analýza VBM studií pak došla v případě FES k podobnému závěru jako u chronické SZ a potvrdila redukci FA ve frontálních a temporálních oblastech (Yao et al., 2013). Významným nálezem je opakovaná replikace změn FA ve *fasciculus uncinatus* (FU) (Peters et al., 2009, Price et al., 2008, Szeszko et al., 2008). FU představuje největší dráhu spojující frontální a temporální laloky, které jsou u SZ nejčastěji postižené.

Novější metodika zobrazování volné vody (free-water imaging), která využívá DWI sekvence, je schopná odlišit mezi neurálním zánětem a neurodegenerací. Tato technika podpořila předpoklad, že u FES je v nervové tkáni zánět a axonální změny jsou v této fázi omezené na ložiska ve frontálních laloku

(Pasternak et al., 2012). Rovněž u FES byly publikovány studie, které nenašly žádný rozdíl mezi FES a HC (Price et al., 2005, Price et al., 2008, White et al., 2011).

Z dostupné evidence vyplývá, že se DTI změny vyskytují již v časném stadiu onemocnění bez závislosti na předchozím užívání antipsychotik. I když se výsledky studií různí v lokalizaci poškození WM, nejvíce je replikovaný je nález poškození *fasciculus uncinatus*.

Byly publikovány dvě TBSS studie u vysoce rizikových subjektů, které identifikovaly změny DTI v horním longitudinálním fasciculu (Karlsgodt et al., 2009, von Hohenberg et al., 2014). Tento nález byl zároveň replikovaný VBM studií, která naměřila u high-risk subjektů snížené hodnoty FA v longitudinálním fasciculu, které ležely mezi hodnotami HC na straně jedné a FES na straně druhé (největší redukce FA). Uvedená studie našla po 28 měsících při re-skenování vysoce rizikových pacientů redukovanou FA v levém frontálním laloku u těch, u kterých psychóza během této periody propukla. Propuknutí SZ tak může souviset s progresivním úbytkem integrity WM ve frontálním laloku (Carletti et al., 2012). Za zmínku také stojí, že právě *fasciculus longitudinalis superior* (kde byl replikovaný nález snížené FA) je dráha, která je mimořádně aktivní během ontogenetického vývoje (Peters et al., 2012), takž uvedený nález nepřímo podporuje výše zmíněnou neurovývojovou teorii SZ.

1.6.4 DTI u nepostižených rodinných příslušníků

Studie na nepostižených rodinných příslušnících jsou důležité, protože odhalují změny DTI reflektující možnou genetickou dispozici a odkazují ke změnám v WM jako k možnému endofenotypu nemoci.

Bylo potvrzeno, že SZ pacienti i jejich příbuzní prvního řádu mají sníženou FA v prefrontálním a temporálním laloku, ale nikoliv přímo v ACC (Hao et al., 2009). Další ze studií potvrdila změny u příbuzných v mediofrontální oblasti (Camchong et al., 2009). Zajímavé bylo i zjištění, že se FA v temporálním a okcipitálním laloku zvyšuje s mírou příbuznosti subjektu k pacientovi (Phillips et al., 2011). Ve VBM studii našli u příbuzných prvního stupně proti HC redukovanou FA v levém dolním frontálním laloku, v levém zadním cingulu a bilaterálně v WM angulárních gyrů, našli naopak ale i zvýšenou FA v subgenuálním předním ACC, bilaterálním tegmentu a ve středním a horním frontálním gyru. Popsané změny FA u příbuzných prvního stupně indikují, že změny v bílé hmotě mohou být endofenotypem SZ a jsou vázané na genetické pozadí této nemoci. Uvedený předpoklad pak podporuje nález intermediálních hodnot FA u příbuzných (ležící mezi pacienty a HC) v oblastech fronto-okcipitálního fasciculu, horního longitudinálního fasciculu, *fasciculus uncinatus* a *arcuatus* a cingulárního provazce (Knochel et al., 2012). Studie u příbuzných rovněž poukazují na to, že snížená lateralizace spolu s redukovanou FA se týká také oblastí souvisejících s řečí, která je primárně narušenou funkcí u SZ (Hoptman et al., 2008).

1.6.5 Vztah změn v bílé hmotě a symptomatiky schizofrenie

Vzhledem k zjevné heterogenitě nálezů, která je dána mnoha různými výše zmíněnými faktory, je snaha o docílení větší homogenity nálezů jejich korelací na klinickou symptomatologii.

Analýza pacientů s deficitním syndromem (zahrnuje přetrvávající negativní příznaky) ve srovnání s pacienty bez něj a HC potvrdila, že nemocní s deficitním syndromem vykazují sníženou FA v pravém dolním longitudinálním fasciculu, v pravém *fasciculus arcuatus*, levém *fasciculus uncinatus* a pravém horním longitudinálním fasciculu (Rowland et al., 2009, Kitis et al., 2012, Voineskos et al., 2013) (Moriya et al., 2010). V jiných studiích pak závažnost negativních příznaků korelovala s nižší FA ve *fasciculus uncinatus* a v dolní frontální WM bilaterálně (Wolkin et al., 2003, Szeszko et al., 2008).

Pozitivní příznaky byly asociovány se změnami FA v WM přiléhající k pravé laterální komoře (Moriya et al., 2010), pravém frontálním laloku, levém ACC, levém horním temporálním gyru, pravém středním temporálním gyru a levém cuneu (Cheung et al., 2011).

SZ pacienti s pozitivní symptomatologií vykazovali pozitivní korelaci mezi FA a AHs v CC, cingulu, laterální části *fasciculus arcuatus* a horním longitudinálním fasciculu (Hubl et al., 2004a, Seok et al., 2007, Shergill et al., 2007a). Tato pozitivní závislost mezi závažností pozitivní symptomatologie a FA byla nalezena i u pacientů v časně fázi nemoci, a to v dolním fronto-okcipitálním fasciculu (Szeszko et al., 2008). Knochel et al. naopak tvrdí, že nižší hodnoty FA v dolním fronto-okcipitálním fasciculu stejně jako v levém horním longitudinálním fasciculu a levém *fasciculus uncinatus* korelují signifikantně nejen se závažnějšími pozitivními příznaky ale i s délkou onemocnění (Knochel et al., 2012).

1.7 Výsledky funkční magnetické rezonance a funkční konektivity u SZ

Od dob prvních studií technikou funkční magnetické rezonance (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) z let 1991-1992 přibývá stále více studií ať už v klidovém módu (resting-state, rs) nebo při výkonu zadané úlohy (task-related) zaměřených na pacienty se SZ. fMRI je založená na detekci dynamických změn signálu, který je odvozený od lokálního kolísání oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu. Proto se tento signál nazývá BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) signál a v závislosti na neuronální aktivitě odráží změnu oxygenace a perfúze kortikálních oblastí. Z fMRI dat lze vyjma hodnocení aktivace či deaktivace oblastí mozku stanovit také funkční konektivitu (Functional Connectivity, FC). Ta je definována jako předpokládaná statistická závislost časových řad BOLD signálu v každém voxelu GM a lze ji hodnotit jak v klidu, tak během zpracovávání externích stimulů (Friston, 2009). Současně se vyvíjejí techniky fMRI-efektivní konektivity, která popisuje kauzální vztah mezi dvěma systémy, tj. vliv jednoho neurálního systému na druhý neurální systém. Měla by být chápána

jako experimentální diagram neurální sítě, která zaznamenává časovou souslednost mezi jednotlivými zdroji signálu a tím popsat jejich vzájemný kauzální vztah (Friston, 2011).

Během aktivačních fMRI studií řeší vyšetřovaná osoba určitou úlohou, čímž dochází k nárůstu BOLD signálu v oblastech, které jsou danou úlohou aktivované. Typ úlohy se volí dle konkrétního cíle výzkumu a mohou být zaměřené na různé kognitivní či jazykové funkce, nebo jsou spojené s exekutivní složkou či emočními procesy. Je zřejmé, že rozdílné úlohy aktivují rozdílné oblasti mozku. U pacientů se SZ je tato aktivace pozměněná, nejčastěji opět ve fronto-temporálních oblastech (Barch et al., 2002). Cílem task-related studií je zvolit takové zadání úlohy, aby co nejlépe korespondovalo se studovanou SZ patologií. Nevýhoda těchto úloh souvisí se samotným zadáním úkolu a jeho exekucí. Výkonnost pacienta, která se od HC může významně lišit, totiž může zkreslovat BOLD signál. *(podrobněji v metodice studie č. 1 předkládané práce)*

Během rs-fMRI studií jsou naopak vyšetřováni požádáni, aby zůstali v klidu se zavřenými nebo otevřenými očima (Fox and Raichle, 2007). V tom spočívá při výzkumu SZ jejich výhoda proti task-related studiím. Díky jejich nekomplikovanosti se mohou porovnávat s HC i skupiny pacientů se závažnou formou SZ. Navíc se předpokládá, že i klidový stav je pro fenomenologii SZ důležitý (Malaspina et al., 2004). U rs-fMRI studií FC indexuje časové korelace spontánních nízko-frekvenčních fluktuací BOLD signálu, které jsou považované za vnitřní (intrinsic) mozkovou aktivitu (Fox and Raichle, 2007). rs-fMRI může také analyzovat amplitudu nízkých frekvenčních fluktuací (Amplitude of Low Frequency Fluctuations, ALFF). ALFF se pro časový průběh voxelů vztahuje ke spočítané energii v pásmu velmi nízkých frekvencí-obvykle 0.01-0.08 Hz (Fritz et al., 2003).

Struktura vnitřní synchronní mozkové aktivity pak vymezuje neuroanatomické funkční sítě (Damoiseaux et al., 2006). FC lze analyzovat tzv. technikou „seed-based“, která je založená na časových řadách BOLD signálu extrahovaného z předem zvolené oblasti zájmu. Studie s předem zvoleným ROI by mohly odhalit mechanismus nebo přímo biomarker SZ (Cao et al., 2016).

Alternativním přístupem k zpracování dat FC je analýza nezávislých komponent (Independent Component Analysis, ICA), která byla využita ve *studii č. 1* předkládané práce. ICA umožňuje zkoumat časoprostorové struktury synchronizované neuronální aktivity bez předdefinované oblasti a vytváří tak reprodukovatelné rozdělení funkčních mozkových systémů (Calhoun and de Lacy, 2017).

Za použití ICA definoval Mantini et al. 8 mozkových sítí založených na korelaci mezi BOLD signály a elektroencefalografickými rytmy (Mantini et al., 2009, Mantini et al., 2007). Tyto sítě jsou následně v neurovědním výzkumu používány jako šablony a zahrnují: zadní pozornostní síť (Dorsal Attention Network, DAN), centrální exekutivní síť (Central Executive Network, CEN), síť defaultního módu (Default Mode Network, DMN), jádrovou síť (Core Network, CN), síť vlastní reference (Self-Referential

Network, SRN), somatomotorickou sítí (Somatomotor Network, SMN), vizuální sítí (Visual Network, VN) a sluchovou sítí (Auditory Network, AN) (Li et al., 2019).

1.7.1 Studie klidové (resting-state) funkční konektivity

1.7.1.1 Studie rs-fMRI u SZ

Meta-analýza ze 76 studií na 2588 SZ pacientech a 2567 HC hodnotila rs-FC ROI sítí z celého mozku, které byly založeny na ICA šablonách (Li et al., 2019). Analýza potvrdila signifikantní hypokonektivitu mezi ROIs a přídatnými oblastmi v AN, CN, DMN, SRN a SMN. Mezi ROIs ani mezi jinými oblastmi v sítích nebylo zaznamenáno žádné zvýšení konektivity ve srovnání s HC. Tato rozsáhlá snížení FC napříč mozkovými sítěmi poukazují na SZ jako na důsledek dysregulovaných mozkových sítí.

V **AN** byla nižší rsFC mezi jejími ROIs (střední a horní temporální gyry bilat., Heschlův gyrus a temporální pól) a levou inzulou, která je zahrnutá do emočních procesů a sensorických stimulů přisuzovaných sobě samému (Wylie and Tregellas, 2010). Z ROIs vykazoval nejvyšší míru hypokonektivity s inzulou *gyrus temporalis superior* (Superior Temporal Gyrus, STG). STG je hlavní komponenta AN. Obsahuje primární sluchový kortex a sluchové asociační oblasti (Kasai et al., 2003). Předpokládá se, že morfologické a funkční abnormality STG jsou spojené se sluchovými halucinacemi (AHs), přičemž během odehrávajících se AHs je STG méně responzivní k zevním vjemům. Problematika konektivity STG v souvislosti s AHs je pak předmětem *studie č. 3* této práce.

V **SRN** byla u pacientů redukována rs-FC mezi jejími ROIs (ventromediální a mediální orbitální prefrontální kortex, *gyrus rectus* a pregenuální ACC) a STG. SRN zajišťuje self-referenční rámec, odlišuje stimuly vztažené k jedinci od stimulů nerelevantních. Jak ukazují rs-sítě SRN přímo kauzálně ovlivňuje AN. Proto se předpokládá, že snížená FC mezi SRN a STG poukazuje na to, že frontotemporální dráha by mohla být neurálním substrátem pro AHs u SZ (Moseley et al., 2013). Tyto nálezy jsou ve shodě s řadou předchozích výsledků strukturálních a funkčních zobrazovacích studií zaměřených na halucinace, které považují frontotemporální dráhu a neschopnost adekvátní monitorace tvorby vnitřní řeči za potenciální příčinu AHs (Allen et al., 2008).

V **CN** byla u SZ pacientů hypokonektivita mezi ROIs (ACC, bilaterální insulární kortex, DLPFC) a pravým STG. CN má vztah k produkci, self-monitoraci a interpretaci řeči. Mezi CN (obsahující inzulou) a AN (obsahující STG) byla zaznamenána snížená synchronizace. Tyto výsledky jsou ve shodě s ostatními strukturálními (Skelly et al., 2008) a funkčními (Repovs et al., 2011) MRI studii, které udávají přímou souvislost mezi mírou konektivity sluchového kortexu a psychotickými příznaky. Inzula, která je centrem CN, je široce propojená s oblastmi, které zpracovávají externí vjemy a je zároveň zodpovědná za uvědomování si vnitřního stavu těla. A právě narušená aktivita inzuly může být zdrojem zkresleného

vyhodnocování externích vjemů a ohraničení vlastního já, což v důsledku způsobuje chybné vyhodnocení a záměnu vnitřních vjemů za vjemy vnější (Wylie and Tregellas, 2010).

V **DMN**, byla u SZ nalezena hypokonektivita mezi ROIs (zadní cingulární kortex/*precuneus*, dolní parietální gyry bilaterálně, angulární gyrus, střední temporální gyrus a horní a mediální frontální gyry) a pravým mediálním prefrontálním kortexem (medial Prefrontal Cortex, mPFC) a mezi levým *precuneem* a ACC. Uvedený nálezn je pak plně v souladu s výsledky naší *studie č. 1*, která je součástí praktické části této práce (Spaniel et al., 2016b). Redukovaná synchronizovaná neuronální aktivita v rámci DMN podporuje představu o SZ jako o narušení vztahování se k vlastním emocím, k vlastním myšlenkám či ke svým předchozím zkušenostem (Raichle, 2015). Narušená konektivita napříč DMN, salientní sítí a CEN v ACC a zadním parietálním kortexu dále podporuje představu o modelu narušení koordinace tří sítí jako podstatě psychopatologie u SZ (Dong et al., 2018). Narušená rovnováha mezi těmito třemi sítěmi způsobuje selhání procesu salience (Menon, 2011b) a přepínání mezi introspekci a cílenou pozorností k vnějším stimulům (Palaniyappan et al., 2011). DMN hraje pravděpodobně roli i při vzniku AHs (Allen et al., 2012), což může být dáno i tím, že anatomické oblasti DMN a SRN se částečně překrývají. Každopádně je to SRN, která má vliv na DMN (Liao et al., 2010). Rozdíl je v tom, že SRN vykazuje rozdílné energetické spektrum na EEG i prostorovou strukturu BOLD signálu než DMN (Mantini et al., 2007, Allen et al., 2012). Nicméně existují i ojedinělé studie udávající naopak zvýšenou konektivitu v rámci DMN (Liu et al., 2012, Whitfield-Gabrieli et al., 2009).

V **SMN** byla SZ spojená se sníženou rs-FC mezi pravým precentrálním gyrem a svými ROIs (primární sensorický a motorický kortex, tedy postcentrální a precentrální gyrus, suplementární motorická area a cerebellum), což ukazuje na sníženou konektivitu v rámci této sítě. Na to navazuje i zjištění jiných studií, které udávají, že snížený kortikální volem a snížená aktivace precentrálního gyru byly spojené motorickou kognitivní dysfunkcí a zhoršeným behaviorálním výkonem v emočních úlohách zaměřených na výrazy obličejů, které dále korelovaly se závažností SZ (Bernard et al., 2017, Watanuki et al., 2016, Zhou et al., 2005).

Uvedená meta-analýza na rs-FC mozkových sítí založených na ICA šablonách uzavírá, že pacienti se SZ vykazují proti HC rozsáhlou hypokonektivitu, která může představovat dysregulované mozkové sítě jako vlastní podklad onemocnění SZ. Konkrétně pak snížená koordinace mezi SRN a DMN může hrát klíčovou roli v patologickém zpracování informací, zatímco CN může fungovat jako dysfunkční regulační centrum (Li et al., 2019).

1.7.2 “Task-related” fMRI

1.7.2.1 “Task-related” fMRI u SZ

Zapojení zadávání úloh, které vyžadují aktivitu vyšetřovaného subjektu, je pro výzkum SZ, jako pro onemocnění spojené s řadou funkčních poruch na mnoha úrovních, mimořádně přínosné. Zadáváním různých behaviorálních úloh se tyto funkční poruchy dají pomocí fMRI propojit s anatomickým a neurofyzilogickým korelátem (Tost et al., 2010).

Obvyklý postup je takový, že se podle typu úlohy vybere ROI. Následně se z ROI během výkonu úlohy extrahují fMRI časové série, které se korigují na non-neurální šum a aplikuje se na ně Pearsonova korelace pro časové série mezi ROI a ostatními voxely mozku. Z toho také vyplývá jedna z limitací této metody, a sice že neposkytuje žádnou informaci o kauzalitě vztahů mezi mozkovými regiony (což může následně řešit výše zmíněná efektivní konektivita) (Friston, 2009).

“Task-related” úlohy zaměřené na pracovní a epizodickou paměť. Pracovní paměť se vztahuje ke schopnosti přechodného udržení a manipulace s informacemi, typicky se hodnotí „N-back“ testem (Rasetti et al., 2011, Meyer-Lindenberg et al., 2005).

Jeden z nejvíce zkoumaných fenotypů konektivity pro pracovní paměť je spojení mezi DLPFC a hipokampem. Abnormality v tomto spojení se shodně nacházely jak u SZ pacientů (Meyer-Lindenberg et al., 2005), tak u jejich příbuzných prvního stupně (Rasetti et al., 2011), což odkazuje na genetickou dispozici. To potvrzují i závěry z GWAS, podle kterých jsou některé rizikové varianty pro SZ spojené se změnami konektivity mezi DLPFC a hipokampem (Rasetti et al., 2011, Esslinger et al., 2009).

Dalším vyšetřovaným fenotypem je v tomto ohledu i spojení mezi prefrontálním kortexem a parietálním kortexem, ve kterém je reportována snížená konektivita nejen u pacientů se SZ (Kim et al., 2003, Kyriakopoulos et al., 2012), ale i u jejich nepostižených příbuzných (Rasetti et al., 2011).

Epizodická paměť se vztahuje na dlouhodobou paměť týkající se událostí. Několik studií se zaměřovalo na hipokampus. Z nich byl nejpřesvědčivější nálezní snížené konektivity mezi hipokampem a parietálním kortexem, které bylo nalezeno i u sourozenců pacientů (Rasetti et al., 2014).

“Task-related” úlohy zaměřené na zpracování emocí. Všeobecně užívaný test k fMRI vyšetření zpracování emocí je úloha zaměřená na shodu obličejů neboli „face-matching task“. Studie pomocí této metodiky potvrdily u SZ zvýšenou asociaci signálu mezi konektivitou amygdaly a ACC/mediálním prefrontálním kortexem (Blasi et al., 2009). Další nálezní udávající zvýšenou konektivitu při emočním processingu je mezi amygdalou a ventrolaterálním prefrontálním kortexem (Ventre-Lateral Prefrontal Cortex, VLPFC) (Mothersill et al., 2014).

Kognitivní kontrola/pozornost. Kognitivní kontrola je hodnocení exekutivních funkcí jako je detekce konfliktní situace nebo chyby, které mohou být vyšetřovány fMRI úlohami založenými na Stroopově (Zhang et al., 2015) či Flankerově testu (Sambataro et al., 2013). Studie replikovaly sníženou

konektivitu prefrontálního kortexu, která byla nalezena nejen u pacientů a jejich příbuzných (Woodward et al., 2009), ale také byla identifikována u nosičů rizikového genu pro SZ NOS1 (Zhang et al., 2015). Měřením efektivní konektivity při kognitivních úlohách se zjistila důležitá spojení z ACC do DLPFC, striata či do parietálních oblastí (Sambataro et al., 2013), (Diwadkar et al., 2014).

1.7.2.2 rs-fMRI a „task-related“ fMRI nálezy u FES

Dle systematického review z r.2017 (Mwansisya et al., 2017) bylo u většiny (5/7) studií FES nalezeno snížení signálu nebo FC v mediálním prefrontálním kortexu (Guo et al., 2014c, He et al., 2013, Huang et al., 2010), DLPFC (Zhou et al., 2007), orbitálním frontálním kortexu (He et al., 2013) a VLPFC (Lui et al., 2010). Další změny byly v nadpoloviční většině (4/7) studií naměřeny v temporálním laloku (Guo et al., 2014b, Guo et al., 2014c, Lui et al., 2010, Zhou et al., 2007) s maximem v STG (Lui et al., 2010, Guo et al., 2014b) i když s nekonzistentním závěrem, FC byla zvýšená i snižena. Další abnormality FC byly u FES naměřeny i v PCC, parietálním kortexu, paralimbických oblastech a v pravém cerebellu.

Dle stejného přehledového článku (Mwansisya et al., 2017) byly nejčastějšími nálezy z kognitivních „task-related“ fMRI studií (vč. Stroopova testu a testování pracovní paměti) změny aktivity v prefrontálním kortexu, konkrétně snižená aktivita v DLPFC (Boksman et al., 2005, Keedy et al., 2006, Lesh et al., 2013, Tan et al., 2005), orbitálním kortexu (Reske et al., 2009) a ventrálním prefrontálním kortexu (Schneider et al., 2007), což se do značné míry překrývá s nálezy SZ. Naopak zvýšená aktivita během úloh na pracovní paměť byla nalezena ve VLPFC (Schneider et al., 2007), který u SZ vykazoval vyšší aktivitu při zpracování emočních podnětů. Další abnormality byly identifikovány v temporálním laloku, zejména v STG, který vykazoval nižší i vyšší aktivitu (Purdon et al., 2011, Schneider et al., 2007, Boksman et al., 2005). Další abnormality pak byly potvrzeny v ACC, pravém ventrálním striatu, ventrálním premotorickém kortexu, precuneu a parietálních oblastech (Mwansisya et al., 2017).

Co se týká konvergence nálezů u FES při použití rs-fMRI a „task-related“ fMRI technik, jednoznačně dominují nálezy ve frontálních a temporálních lalocích. FES pacienti mají sníženou aktivaci v DLPFC a s nižší konzistencí i ve frontálním orbitálním kortexu. STG vykazoval také společné abnormality, i když nejednotné-jednalo se o hypo- i hyperaktivaci (Mwansisya et al., 2017).

1.8 Dysregulace hlavních neuronálních sítí („triple network theory“)

Alternativní koncept SZ je založený na představě, že primární poruchou je u této nemoci patologický prožitek jáství. Vychází z předpokladu, že základní funkcí lidské kognice je rozpoznání aktivity, jejímž

kauzálním činitelem je vlastní „já, které je principiálně odlišné od působení vnějšího prostředí. Tato funkce obsahuje jak předvídanou složku volní kontroly a činnosti, tak její exekuci. Tyto složky jsou pak neustále porovnány s událostmi přicházejícími z vnějšího prostředí (Gallagher, 2013, David et al., 2008). Koncept tzv. „minimálního jáství“ v rámci neurověd odkazuje k okamžité a bezprostřední zkušenosti uvědomění si vlastního „já“, které zahrnuje aktivitu sensorických a následně motorických oblastí mozku (Gallagher, 2000).

Termín „vlastního já“ se vztahuje k prožitku sebe sama, vč. vnímání, myšlenek a emocí (Vogeley and Fink, 2003). Vědomí sama sebe a svého duševního rozpoložení je provázeno reprezentací ostatních jak z pohledu jejich emocí, tak jejich vnímání a myšlení (Vogeley et al., 2001). Z toho může vyplývat dvoudimenzionální model lidské mysli. První dimenze se vztahuje k rozlišení sebe sama proti ostatním, druhá dimenze se týká rozlišení kognice (vnímání, myšlenky, plánování) a emocí (motivace, pozitivní a negativní vztahování sebe samého k situacím) (Nekovarova et al., 2014).

U SZ dochází k narušení orchestrace velkých mozkových sítí, které se vzájemně opačně vztahují ke kognitivním pochodům a vyhodnocování emoční valence na straně jedné a k „self-atribuci“ na straně druhé. Teorie o narušení tří sítí, které uvedené pochody řídí se označuje jako „triple network theory“ a tvoří nosný koncept pro vysvětlení psychopatologie řady duševních poruch včetně schizofrenie (Menon, 2011a).

Dysfunkce tzv. „trojjediné sítě“ je u schizofrenie kandidátním kausálním mechanismem deficitního sebeuvědomění, autobiografického „já“, empatie a dysfunkce tzv. teorie mysli-kognitivní reprezentace ostatních (Premack and Woodruff, 1978).

Obsáhlá data, která byla získána pomocí techniky fMRI-vyhodnocování FC mozkových oblastí v klidu a během aktivačních úloh, tyto tři sítě identifikovala. Sestávají z DMN, salientní sítě (Salience Network, SN) a CEN (Menon, 2011a). Koordinace těchto tří sítí hraje klíčovou roli v organizaci neurálních odpovědí nezbytných pro zásadní mozkové funkce.

DMN vykazuje sníženou aktivaci během kognitivních výkonů a naopak vykazuje vyšší aktivaci v klidu a během do nitra obrácené pozornosti a vnitřní mentální aktivity (Andrews-Hanna, 2012). Do DMN patří středočarové struktury (Cortical Midline Structures CMS), do kterých se řadí: mediální prefrontální kortex, zadní cingulární kortex a přiléhající ventrální *precuneus* spolu s mediálním, laterálním a spodním parietálním kortexem a mediální částí temporálního laloku (Nekovarova et al., 2014).

Další sítí je CEN, která je zapojená do kognitivních úloh vyžadujících externě orientovanou pozornost. Zahrnuje DLPFC a zadní parietální kortex (Menon and Uddin, 2010). Obecně lze říci, že kognitivní výkon aktivující CEN typicky deaktivuje DMN, a naopak.

Poslední velká síť, SN, se skládá z ACC a přední inzuly a jejím úkolem je zprostředkovávat výběr tzv. salientních stimulů a to jak zvenčí, tak i stimulů vnitřních (Menon and Uddin, 2010, Sridharan et al., 2008). Právě tato síť ovlivňuje antikorelaci DMN a CEN s tím, že přepíná mezi těmito 2 sítěmi v závislosti

na salientním stimulu přenášeném dopaminergními drahami (Menon and Uddin, 2010). Právě dysfunkce SN, se všemi jejími důsledky, by tak mohla hrát kauzální roli v neurobiologii schizofrenie (Palaniyappan et al., 2012b). Pro vyladěné přepínání mezi DMN a CEN je zásadní strukturální integrita SN (Zhou et al., 2010, Bonnelle et al., 2012). Uvedený předpoklad potvrzují i meta-analyticky zpracované morfologické studie, které u SZ uvádějí významnou redukci GM v oblastech inzuly a ACC, tedy v klíčových strukturách SN (Glahn et al., 2008b, Ellison-Wright and Bullmore, 2010, Bora et al., 2011).

Dynamická dysregulace struktur CMS, které jsou považované za nejdůležitější část DMN a zhoršená antikorelace DMN-CEN vysvětluje většinu SZ symptomatologie. Konkrétně se projevuje příznaky prvního řádu dle Kurta Schneidra. Narušený „self-monitoring“ tedy poskytuje konceptuální rámec pro vysvětlení např. pocitů kontroly a ovládnání myšlenek, nejasné hranice mezi vlastní a cizí aktivitou (Frith et al., 2000, Lindner et al., 2005), ale i vzniku AHs (Jardri et al., 2011, Palaniyappan et al., 2012a) a míry jejich závažnosti (Manoliu et al., 2014), včetně příznaků negativních (Bosia et al., 2012, Manoliu et al., 2013). Rozpojení uvnitř DMN a nedostatečná inaktivace DMN během výkonu kognitivních úloh může být podkladem i pro zhoršení kognitivních funkcí a narušení prožitku jáství (Anticevic et al., 2012, Fryer et al., 2013).

Je prokázáno, že porucha „self-monitoringu“ předchází propuknutí choroby o řadu let (Schultze-Lutter, 2009) a je detekovatelná i u zdravých sourozenců (Hommes et al., 2012), což by mohlo znamenat, že jako taková představuje endofenotyp ve spektru SZ onemocnění. Právě objasnění vztahu mezi prožitkem jáství a narušením koordinace DMN-CEN se pak věnovala *studie č. 1* předkládané práce.

Experimentální hodnocení neurobiologického substrátu „self-processingu“ by tedy mohlo pomoci lépe pochopit podstatu schizofrenie. Funkční zobrazovací studie na zdravých dobrovolnících dokládají, že se „self processing“ odehrává v CMS, predominantně v jejich předních a zadních částech (Murray et al., 2012, Northoff et al., 2006, Qin and Northoff, 2011, van der Meer et al., 2010). Všeobecně používaný přístup k hodnocení neurálního podkladu „self-processingu“ zahrnuje experimentální manipulaci s výsledným efektem akce, kterou subjekt provedl (její časové či morfologické zkreslení či jiné inkongruence) (Sperduti et al., 2011). *Studie č. 1* předkládané práce byla věnovaná právě hodnocení prožitku vlastního „já“ (vs. vnějšího vlivu) u pacientů s první epizodou schizofrenie (a zdravých kontrol).

1.9 Elektrofyziologické nálezy u SZ

Pacienti se SZ se vyznačují i abnormalitami v elektroencefalografickém záznamu (EEG). Změny ve spektrální analýze klidového EEG (resting EEG, rs-EEG) u pacientů se SZ jako první popsal Fink s kol. již

v roce 1965 (Fink et al., 1965). Od té doby bylo publikováno mnoho studií hodnotících SZ a její EEG koreláty, nicméně výsledky jsou poměrně heterogenní (Sponheim et al., 2003).

EEG obecně představuje vhodnou techniku pro výzkum neurofyzologie SZ, protože umožňuje testovat patofyziologii nemoci v integrovaném a komplexním *in vivo* konceptuálním modelu mozku (Boutros et al., 2008a). Současně se jedná o techniku neinvazivní, dobře dostupnou s vysokým časovým rozlišením. V porovnání s technikami fMRI, je EEG navíc flexibilnější ve smyslu nastavení designu studie (Michel and Brunet, 2019). EEG detekuje oscilační charakter neuronální aktivity v pěti hlavních pásmech: delta (0.5–4.0Hz), theta (4–8Hz), alfa (8–13Hz), beta (13–30Hz) a gama (30–100Hz) (Newson and Thiagarajan, 2018), která jsou spojená s různými stavy od spánku, ospalosti, přes relaxaci až po zvýšenou pozornost a koncentraci (Lindsley, 1952). Tato pásma mohou být vyšetřována jak v klidových podmínkách, tak během výkonu úlohy (“task-related”) či sensorické stimulace. Pásma samotná se dají analyzovat několika způsoby, např. na základě spektrálního výkonu (power), zdroje elektrické aktivity, dle indexů koherence, synchronizace a neuronální konektivity apod. (Perrottelli et al., 2021).

Pomocí novějších metod založených na řešení inverzní úlohy lze navíc odhadnout generátory neuronální aktivity detekované skalpovými elektrodami. Jedná se například o široce využívanou metodu elektromagnetické mozkové tomografie s nízkým rozlišením (Low Resolution Electromagnetic Tomography, LORETA), která kombinuje vysoké časové rozlišení EEG a lokalizaci zdroje elektrické aktivity (Current Source Density, CSD) (Pascual-Marqui, 2002a), která byla použita ve *studii* č. 3 předkládané práce.

Ačkoliv je EEG signál závislý na stavu, ve kterém se vyšetřovaný subjekt nachází (bdění, spánek atd.), každá osoba vykazuje vlastní přirozený spontánní rytmus (nastavení), který se objevuje za specifických podmínek a je dědičný (van Beijsterveldt and van Baal, 2002). Evidence abnormalit neuronální aktivity detekované EEG je u pacientů se SZ široká (Newson and Thiagarajan, 2018). Studie konzistentně uvádějí alteraci v aktivitě celého frekvenčního pásma, mění se však i jejich topografie (Hasey and Kiang, 2013), případně i amplituda evokovaných potenciálů (Galderisi et al., 2009). Jak se ukázalo, některé uvedené změny korelují také s klinickým stavem (Mitra et al., 2017).

1.9.1 EEG nálezy u chronické SZ

Převaha studií potvrzuje, že je u pacientů se SZ patrný signifikantní nárůst pomalých vln (Newson and Thiagarajan, 2018). Dominantním nálezem je nárůst delta a méně i theta vln hlavně v oblastech frontálních laloků (Schellenberg et al., 1990, Winterer et al., 2000, Newson and Thiagarajan, 2018). Menší část studií pak lokalizuje nárůst pomalé aktivity theta a delta do perieto-okcipitálních oblastí mozku (Miyachi et al., 1990). Skutečnost, že delta vlny jsou důležité během motivačního a emočního

chování stejně jako pro kognitivní funkce (Guntekin and Basar, 2016), může souviset s tím, že EEG fenotyp u SZ má i svůj strukturální a klinický korelát. Konkrétně pak pacienti s vyšším zastoupením pomalých oscilací (a snížením alfa aktivity) vykazovali výraznější expresi negativních příznaků, rozšíření mozkových komor, rozšíření frontálních sulků a výraznější okulomotorickou dysfunkci v porovnání s pacienty se SZ bez uvedeného EEG korelátu. Tento EEG nález se však nedá považovat za zcela charakteristický jen pro SZ pacienty s deficitní symptomatikou a to proto, že byl zároveň nalezen u psychotických pacientů bez diagnózy SZ a bez dalších strukturálních nálezů (Sponheim et al., 2000a). Nicméně se zdá, že alfa vlny korelují negativně s výskytem negativních příznaků, a že pásmo beta nemá žádný vztah k výskytu negativních příznaků (Merrin and Floyd, 1996).

Popsané zpomalení EEG záznamu je dáváno do souvislosti se zhoršenou subkortikální synchronizací – konkrétně s mesencefalickou retikulární formací a talamem (Kirino, 2004). Talamo-kortikální projekce z mediálních dorzálních talamických jader do prefrontálních kortikálních oblastí, hrají důležitou úlohu ve zpracovávání informací a jeho deficitu u SZ (Andreasen et al., 1994, Jones, 1997). Právě dysfunkce těchto projekcí může být patofyziologickým podkladem pro navýšení pomalých frekvencí a snížení frekvencí alfa, jak je tomu u SZ pacientů s negativními příznaky (Steriade et al., 1990, Guntekin and Basar, 2016).

I když se souvislost EEG abnormalit s pozitivními příznaky jevila v některých starších studiích jako méně přesvědčivá (Sponheim et al., 2000a), naše výzkumná skupina pomocí standardizované LORETA (sLORETA) potvrdila nárůst v alfa-1 a -2 pásmu v temporálním kortexu drug-naivních pacientů v akutní fázi onemocnění (Tislerova et al., 2008). V rámci *studie* č. 3 této práce jsme pak navíc dokumentovali klinickou a patofyziologickou relevanci uvedeného nálezu s tím, že jsme potvrdili pokles CSD v alfa-2 po terapii nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetickou stimulací (Low-Frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, LF-rTMS), která vedla k signifikantnímu snížení sluchových halucinací (Gornerova et al., 2022).

V pásmu gama byly abnormality během rs-EEG záznamu nalezeny v jeho výkonovém spektru, koherenci i konektivitě již v časných fázích onemocnění (Reilly et al., 2018). Klinicky jsou tyto nálezy dávány do spojitosti s kognitivním deficitem u SZ (Chu et al., 2019, Zhang et al., 2019) a s rolí rychlých oscilací v koordinaci mozkové sítě (podrobnosti rovněž v diskuzi ke *studii* č. 3) (Perrottelli et al., 2021).

1.9.2 EEG nálezy u FES

Nálezy EEG abnormalit u FES nejsou zcela jednotné, nicméně převažuje předpoklad, že jsou přítomné dokonce již u subjektů ve zvýšeném riziku propuknutí psychózy. To pak potvrzuje hypotézu dysfunkce mozkových sítí, která je přítomná již před stanovením diagnózy SZ (Begre and Koenig, 2008).

Homogenních nálezů je doposud málo, ale nejvíce jich je opět v pásmu delta. Některé studie udávají vyšší hodnoty výkonových spekter v delta pásmu (Harris et al., 2006, Renaldi et al., 2019), jiné pak nižší amplitudu delta vln (Harris et al., 2006), nárůst delta aktivity v prefrontálních oblastech nebo sníženou synchronizaci delta aktivity mezi mozkovými oblastmi především parietálně (Pascual-Marqui et al., 1999). Během audiovizuálních úloh měli FES pacienti sníženou předozadní propagaci vln delta (Alexander et al., 2009).

Rovněž byla formulována hypotéza, že za nálezy v pásmu delta může být změna syntézy dopaminu ve fronto-talamo-striálních okruzích a to již na začátku psychózy (Dandash et al., 2017). Delta pásmo je dokonce spojované i s prognózou pacientů s FES a experimentálně je využíváno v predikci průběhu nemoci. Konkrétně snížení delta výkonu frontálně a jeho zvýšení v zadních regiorech bylo spojeno s lepší prognózou (Renaldi et al., 2019).

Studie týkající se alfa a theta pásma mají nejednotné výsledky (Perrottelli et al., 2021). Nicméně se ukázalo, že aktivity v těchto pásmech jsou během kognitivní úlohy sniženy (Garakh et al., 2015). Vzhledem k tomu je možné, že jejich abnormality přispívají ke klinickému obrazu už v časných stádiích onemocnění (Perrottelli et al., 2021).

1.9.3 Evokované potenciály u SZ a FES

Evokované potenciály (Event-Related Potentials, ERPs) reflektují neuronální odpověď následující po specifickém sensorickém, kognitivním či motorickém podnětu (Hajcak et al., 2019). Na EEG se můžou projevit pozitivní i negativní napěťovou vlnou nebo komponentou s přesnou časovou korelací k začátku specifické události (van der Stelt and Belger, 2007). Kvůli vysoké senzitivitě ERPs k přechodným stavům v neuronální aktivitě jsou ve výzkumu SZ široce využívány (Perrottelli et al., 2021).

ERPs jsou dále rozděleny na časné sensoricky evokované komponenty, které se objeví do 50-100 ms, čímž reflektují spíše sensorický vjem a na později objevující se komponenty, které se vztahují ke kognici (Gevins, 1998). Naproti tomu evokované oscilace (Event-Related Oscillations, EROs) jsou změny ve frekvenčním spektru probíhajícího EEG, které můžou a nemusí být těsně časově ohraničené (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999).

P300, mismatch negativity (MMN) a EROs v pásmu gama jsou považovány za potenciální biologické markery pro patofyziologický mechanismus a kognitivní dysfunkci u SZ (van der Stelt and Belger, 2007).

P300 u SZ. P300 odpovídá pozdní pozitivní ERP na skalpu centrální a parietální oblasti. Vyšetřuje se audiálním nebo vizuálním „odd ball“ paradigmatickým, kdy subjekt detekuje nečekaný a odlišný stimulus, který je mu náhodně prezentovaný. Odpověď P300 se objevuje 300-1000 ms po stimulu v podobě delta

a theta oscilací (Yordanova and Kolev, 1998). Předpokládá se, že P300 odpovídá pozornosti věnované vyvolávajícímu stimulu.

Četné studie prokazují, že pacienti se SZ vykazují nižší sluchovou P300 odpověď na centrální a parietální elektrody a to společně s menší pravolevou napěťovou asymetrií nad temporální oblastí (Bramon et al., 2005). Tento fenomén je detekovatelný již v časných stádiích onemocnění (van der Stelt et al., 2005) i u pacientů v remisi (Ford, 1999). Navíc pacienti se SZ vykazují prodlouženou latenci sluchového P300 s tím, že také vizuální P300 je u SZ pacientů menší a opožděný (Bramon et al., 2004). Dokonce se vizuální P300 považuje za více senzitivní ke klinickému stavu a k hodnocení závažnosti příznaků (Ford, 1999).

Studie na rodinných příslušnících a studie na dvojčatech prokazují v případě P300 dědičné charakteristiky. Jinými slovy, změny P300 vykazují i nepostižení rodinní příslušníci (Weisbrod et al., 1999, Bramon et al., 2005) a další nosiči některých rizikových genů (např. DISC1, COMT, CHRM2), které podmiňují dispozici i k jiným neuropsychiatrickým onemocněním (Blackwood et al., 1987, Van Der Stelt, 1999, van der Stelt et al., 2001, O'Donnell et al., 2004). Data z dlouhodobých sledování ukazují, že se nejedná o diagnostický marker, ale o indikátor biologické a kognitivní vulnerability k behaviorálnímu zhoršení (Squires-Wheeler et al., 1993).

Mismatch negativity u SZ. MMN je negativní komponenta ERP. Během vyšetření MMN subjekt naslouchá standardním pravidelným a nepravidelným deviantním sluchovým stimulům při odpočinku nebo výkonu vizuální činnosti vyžadující pozornost jako je např. čtení knihy. Po zaslechnutí deviantního zvuku se MMN objevuje asi za 100-250 ms a maximálního napětí dosahuje ve frontálních a centrálních oblastech skalpu (Picton et al., 2000). Signál MMN nezávisí na míře pozornosti subjektu k deviantnímu stimulu, jedná se o automatickou před-pozornostní mozkovou odpověď (Picton et al., 2000). MMN vzniká v primárním sluchovém kortexu (příp. v jeho rozšířené oblasti) s dalšími možnými přídatnými zdroji ve frontální laloku, tedy v oblastech důležitých pro percepci zvuku a jazykové funkce (Javitt, 2000). Předpokládá se, že zaznamenává nesoulad v porovnávacím procesu mezi deviantním zvukem a neurální sensorickou paměťovou stopou představující předchozí standardní stimuly (Näätänen, 2001). Je počátečním krokem v přesměrování pozornosti a zároveň i měřítkem sluchové diskriminace a sensorické paměti (van der Stelt and Belger, 2007). Deficit MMN (analogický nálezům u SZ) se dá vyvolat také antagonistou NMDA receptorů ketaminem, což dále podporuje představu o narušené glutamatergní neurotransmisi u SZ (Umbricht et al., 2000).

MMN odpověď vyvolaná změnou trvání tónu nebo jeho frekvence je u SZ snižena. Rozdíly v MMN odpovědi významně korelují s délkou onemocnění, což může souviset s tím, že se MMN abnormality vyvíjí v čase a vztahují se k prohlubující se kognitivní a kortikální deterioraci (Umbricht and Krljes,

2005). Odpověď MMN se od první hospitalizace progresivně snižuje, což je v souladu s progresivním úbytkem GM v levém sluchovém kortexu (van der Stelt and Belger, 2007). Z dostupných pozorování vyplývá, že MMN deficit je specifický spíše pro chronickou SZ (Javitt, 2000, Umbricht et al., 2003, Umbricht and Krljes, 2005). FES se v MMN odpovědi neliší od HC (van der Stelt et al., 2005). V souladu s tím jsou v předchorobí MMN abnormality detekovatelné pouze u pacientů, kteří vykazovali neurokognitivní deficit již před propuknutím SZ (Umbricht et al., 2006).

Některé studie našly zhoršený MMN signál z frontálních elektrod, nikoli z temporálních. Možným vysvětlením je narušení FC mezi temporálními a frontálními laloky (Baldeweg et al., 2002, Baldeweg et al., 2004).

Skutečnost, že MMN není narušená ani u zdravých dvojčat pacientů se SZ (Ahveninen et al., 2006) opět svědčí pro to, že na rozdíl od P300, není možné MMN považovat za endofenotyp SZ, ale spíše nález charakteristický pro rozvinutou SZ (van der Stelt and Belger, 2007). Změny MMN by tedy mohly být nástrojem k monitoraci účinnosti léčebných intervencí (van der Stelt and Belger, 2007) a to např. společně s hodnocením objemů GM frontálního a temporálního laloku (Gevins, 1998).

Rozsah frekvencí gama pásma u SZ. Změny vázaných neuronálních oscilací v gama pásmu (event-related neuronal oscillations in the Gamma-Band frequency Range, GBRs) se považují za zásadní pro normální fungování mozku a kognitivní pochody (Basar et al., 2001). Evokované GBRs odrážejí proces zpracovávání sensorických informací, který zahrnuje kortikální odpovědi na změny v kortikální aferentaci. Na druhou stranu indukované GBRs jsou spíše kognitivní povahy a jsou generované změnami funkční konektivity v neuronálních sítích (Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999, Karakas and Basar, 1998).

Předpokládá se, že GBRs jsou lokálně generované v mnoha oblastech mozku včetně kortexu a hipokampu (Herrmann and Demiralp, 2005). Z toho vyplývá předpoklad, že neuronální odpovědi jsou sice časově vázané, ale anatomicky a funkčně se jedná o různé typy reakcí (Basar et al., 2001).

Genetika GBRs je zatím objasněná pouze málo. Objevila se však významná asociace mezi sluchovými evokovanými a indukovanými GBRs a genetickým polymorfismem dopaminového receptoru D4 (DRD4) a dopaminového transportéru (DAT1) (Demiralp et al., 2007). Nicméně se nezdá, že by alterace v evokovaných a indukovaných GBRs byly diagnosticky specifické pro SZ. Vyskytují se totiž také u jiných neuropsychiatrických poruch (Herrmann and Demiralp, 2005).

Celulárním mechanismem GBRs jsou sítě gabaergních interneuronů, které jsou řízené jak fázickou synaptickou excitací a inhibicí, tak elektrickým spojením mezi dendrity interneuronů a mezi axony pyramidových buněk (Tamas et al., 2000, Traub et al., 2005). Taková interakce gabaergního synaptického a elektrického párování umožňuje synchronizované kortikální zpracovávání informací (van der Stelt and Belger, 2007).

Právě k takovému narušení neurální synchronizace dochází u SZ. Je dokumentováno, že se u SZ pacientů vyskytují abnormality ve fázové synchronizaci GBRs během zpracovávání různých typů sensorických a kognitivních procesů (van der Stelt and Belger, 2007). Tyto abnormality GBRs se pak považují spíše za marker klinického stavu nežli charakteristický jev provázející SZ onemocnění jako takové. Například existuje vztah mezi sensoricky evokovanými GBRs a pozitivními příznaky, zvláště AHs (Line et al., 1998). Předpokládá se, že korelace mezi aberantní GBRs odpovědí a AHs by mohla být způsobena zvýšenou kortikální excitabilitou a patologickým zvýšením neurální synchronicity v talamo-kortikálních okruzích, která by následně vedla k narušení percepce a halucinacím (Behrendt and Young, 2004).

Časně sensorické GBRs jsou u SZ většinou zachované (Cho et al., 2006). Navíc je synchronizace u SZ redukována více v beta než v gama oscilacích, což podporuje hypotézu, že podkladem patofyziologie SZ je spíše narušení vzdálené funkční koordinace neuronální aktivity. Tento předpoklad pak podporují také výsledky *studie č. 3* této práce (Gornerova et al., 2022).

Jak již bylo uvedeno, synchronizace gama aktivity je primárně dána interakcí gabaergních interneuronů a glutamatergních pyramidových buněk (Tamas et al., 2000, Traub et al., 2005). Změny GBRs u SZ by tedy měly odrážet buď změny v neurotransmisi nebo přímo narušení v elektrickém párování oscilačních interneuronálních sítí, což by mohlo souviset s kognitivní dysfunkcí, která SZ doprovází (Benes, 2000, Coyle, 2004).

V této souvislosti se pak hovoří o tzv. excitační/inhibiční (E/I) hypotéze SZ, v rámci které by patofyziologie mohla být dána nerovnováhou mezi glutamatergními a gabaergními vstupy. Předpokládá se nárůst E/I poměru způsobený buď nárůstem excitace, nebo naopak poklesem v inhibici. To potvrzují nálezy protonové magnetické rezonance, která naměřila u SZ pacientů nižší hladiny glutamátu a GABA v prefrontálním kortexu (Marsman et al., 2014). K hodnocení E/I profilu specifických kortikálních oblastí se recentně začala používat kombinace transkraniální magnetické stimulace (TMS) a elektroencefalografie (Daskalakis et al., 2012). Jedná se o techniku, která je schopná neinvazivně hodnotit neurofyziologické vlastnosti cerebrálního kortexu (Noda, 2020).

TMS zavedl Barker v r. 1985 k vyšetření kortikospinálních okruhů. Pulsem TMS aplikovaným nad motorickou oblast M1 dojde k vytvoření motorického evokovaného potenciálu, jehož amplituda odráží kortikospinální excitabilitu (Barker et al., 1985). Pomocí TMS lze evokovat kortikální EEG odpověď a sledovat její propagaci mezi studovanými oblastmi (Shafi et al., 2014). Prostorový a časový charakter mozkových odpovědí na TMS tedy umožňuje modelování kauzálních vztahů konektivity mozkových oblastí (Li et al., 2021).

Z tohoto pohledu je zajímavé, že pacienti se SZ vykazují inhibiční a facilitační dysfunkci v DLPFC (Noda et al., 2017). Pokud se předpokládá, že je aktivita v pásmu gama v DLPFC spojována se zpracováním informací na kortikální úrovni (Farzan et al., 2012), pak nálezy redukováné TMS-evokované gama

oscilace mohou představovat podklad kognitivního deficitu u SZ (Senkowski and Gallinat, 2015). Ke zhoršení kognice a exekutivní dysfunkci však jistě přispívá i porucha cholinergní transmise v této oblasti (Noda et al., 2018).

Bylo prokázáno, že TMS-evokované gama oscilace ve fronto-centrální oblasti byly u SZ pacientů významně redukovány s tím, že měly sníženou jak amplitudu, tak fázovou synchronizaci. Analýza modelující zdroj gama oscilací ukázala, že TMS-evokovaná EEG propagace byla omezená na stranu TMS stimulace na rozdíl od HC (Ferrarelli et al., 2008).

V případě motorického kortexu byla naopak u SZ pozorována excesivní gama oscilace po pulsu TMS cíleného nad M1. V uvedené studii navíc funkční kortikální konduktivita TMS-indukované gama aktivity pozitivně korelovala s pozitivními příznaky, zatímco funkční kortikální konduktivita v theta a delta pásmu pozitivně korelovala s negativními příznaky (Frantseva et al., 2014).

V případě, že je TMS aplikována repetitivně a po dobu několika dní či týdnů, tak navodí dlouhodobé změny excitability, které lze využít i k terapeutickým účelům, např. pro léčbu AHs u nemocných se SZ jinak rezistentních k antipsychotické farmakoterapii (Allen et al., 2008, Gornerova et al., 2022). Konkrétně se využívá repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) o frekvencích 0,9-1 Hz. Nízkofrekvenční rTMS (LF-rTMS) vede ke snížení excitability v kortikálních oblastech, které jsou LF-rTMS zacílené (Borojerdj et al., 2000, Gornerova et al., 2022). Tento účinek významně přetrvává i po ukončení stimulace v důsledku LF-rTMS indukované long-term depression (Hoogendam et al., 2010). Terapeutický efekt LF-rTMS aplikované nad levý temporo-parietální kortex současně potvrzuje roli uvedené oblasti v patofyziologii AHs. Terapie LF-rTMS je pak specificky účinná pouze u AHs (viz oddíly níže) a její účinnost se neprokázala při hodnocení jiných dimenzí pozitivní symptomatiky SZ (Allen et al., 2008, Gornerova et al., 2022).

1.10 Monitorování průběhu SZ s cílem snížení dopadu relapsů na změny mozku

Z výše uvedeného shrnutí nálezů strukturálních a funkčních změn mozku během přirozeného průběhu nemoci zcela jednoznačně vyplývá, že neurobiologické změny mozku progredují v rámci relaps-remitujícího chronického průběhu nemoci. Proto je nezbytné sledování časných varovných známek (Early Warning Signs, EWS) v období před propuknutím psychotické epizody schizofrenie, které je zcela zásadní pro efektivní opatření v rámci prevence relapsu a ovlivnění dalšího vývoje nemocných. Za rok dochází k relapsu až u 30% pacientů, a to i za experimentálních kontrolovaných podmínek, které zaručují zvýšenou kontrolu nad užíváním antipsychotické medikace (Leucht et al., 2012). Relaps psychotické ataky tedy vyjma akutního ohrožení pacienta a vlivu na další průběh tohoto onemocnění,

ovlivňuje mozkovou integritu jako takovou (Andreasen et al., 2013, Cahn et al., 2009, Lieberman et al., 1996, Shepherd et al., 1989, Wiersma et al., 1998).

Zásadní jsou pak zejména první dva roky po první psychotické epizodě. Míra expozice psychotické symptomatologii v této periodě predikuje širokou škálu ukazatelů od psychopatie, přes běžné fungování, průběh onemocnění až po aktuální klinický stav hodnocený po 15 letech od první psychotické epizody (Harrison et al., 2001).

Důraz na prevenci relapsu psychotické symptomatologie je tedy zřejmý. Takovou prevenci odůvodňuje předpoklad, že každý relaps má specifickou prodromální fázi, která umožňuje časnou terapeutickou intervenci s cílem zabránění nové manifestní psychóze. Ukazuje se, že aby byla taková preemptivní strategie účinná, vyžaduje pravidelnou monitoraci nespecifických prodromálních symptomů nejméně jednou za dva týdny (Birchwood and Spencer, 2001), z čehož mj. vyplývá naprostá nedostatečnost běžné ambulantní dispenzarizace.

Pro efektivní prevenci psychotického stavu s eventuálním navýšením dávky či eskalace antipsychotické terapie jako takové je nezbytné identifikovat časové okno mezi objevením se detekovatelných EWS a manifestním relapsem. Jak prospektivní studie zaměřené na hodnocení psychopatie, tak anamnestická data pacientů a jejich rodinných příslušníků se shodují na tom, že nárůst EWS se odehrává 2-4 týdny před propuknutím psychózy (Birchwood et al., 1989, Henmi, 1993, Herz and Melville, 1980, Subotnik and Nuechterlein, 1988, Tarrier et al., 1991).

Telemedicínský monitorovací systém ITAREPS pro pravidelné sledování EWS u pacientů trpících schizofrenií byl v Psychiatrickém centru Praha (PCP)/ Národním ústavu duševního zdraví (NUDZ) zaveden s cílem detekovat co možná nejčasnější nástup a definovat vlastnosti prodromálních příznaků psychózy, a současně včas terapeuticky intervenovat tak, aby k relapsu vůbec nedošlo (Komatsu et al., 2013, Španiel et al., 2012, Španiel et al., 2008b).

ITAREPS využívá technologie v podobě propojení počítačového programu a osobních mobilních telefonů pacientů i jejich rodinných příslušníků, což umožňuje nejen intenzifikaci monitoringu duševního stavu pacientů, ale i zapojení rodiny, která tak může sehrát v prevenci relapsu významnou roli. Jednoduchý dotazník je zaměřen zejména na běžné fungování vč. behaviorálních aspektů, pocit dobré duševní pohody a pre-psychotické příznaky. Týdenní report je prováděn formou textových zpráv (SMS) s tím, že program ITAREPS upozorní ambulantního psychiatra, pouze pokud dojde k závažnému zhoršení EWS tak, aby mohl terapeuticky intervenovat a zabránit relapsu psychózy a z toho vyplývajícím ireverzibilním strukturálním a funkčním změnám CNS pacientů. *Studie* č. 2 předkládané práce přispívá k této problematice tím, že detailně mapuje architekturu a časovou dynamiku prodromálních příznaků tak, aby monitoring byl skutečně účinný v prevenci neurobiologických změn spojených s relapsy.

2 Cíle práce a hypotézy

Praktická část práce zahrnovala celkem tři cíle, které byly definovány v souladu s mapováním problematiky patofyziologie a neurobiologie, včasné identifikace psychotické dekompenzace a navazující léčby schizofrenie. Navazuje tak na část teoretickou, jež přibližuje širokou problematiku tohoto onemocnění, které se ani po více než 100 letech od popisu této nemoci nedaří beze zbytku objasnit. Náš výzkum byl založen na využití moderních technologií, které v současné době přibližují komplexní povahu onemocnění, vytyčují další směr výzkumu i nové možnosti terapie a spolu s tím umožňují i jeho částečnou prevenci.

Zobrazovací nálezy se shodují na tom, že u SZ dochází k poruše GM, WM i inter-regionální FC (Friston, 2002). Otevřenou otázkou zůstává, zda změny strukturální (jednoznačně potvrzené již před propuknutím nemoci) jsou také od počátku doprovázené narušením FC, nebo zde se narušení konektivity vyvíjí až v průběhu chronifikace SZ. Současně není jasná souvislost mezi narušením FC a prožitkem „jáství“, jako možnou jádrovou symptomatikou SZ. K těmto otázkám se pak vztahuje cíl č. 1. S ohledem na to, že míra exprese neurobiologických změn mozku u SZ závisí na progresi onemocnění, je nezbytné vyvíjet a testovat nástroje, které umožní včasný záchyt prodromů relapsů. K této otázce se pak vztahoval cíl č. 2. Konečně jsme v rámci cíle č. 3 testovali dynamické změny FC během terapie pomocí rTMS a jejich vztah k dopadu léčby.

Vlastní rozdělení cílů práce pak reflektuje tři odlišné studované skupiny nemocných: 1. pacienty s FES sledované v rámci longitudinální databáze ESO, 2. nemocné již spíše multiepizodické sledované v rámci telemonitorovacího systému prevence relapsu ITAREPS a 3. pacienty již jednoznačně chronické, kteří strádali farmakorezistencí AHs.

2.1 Cíl 1

V rámci dlouhodobé prospektivní studie ESO, která je realizovaná v NUDZ, jsme hodnotili populaci nemocných SZ na samotném počátku nemoci. První analýza hodnotila globální změny GM, WM a FC v souboru FES. Analyzovali jsme soubor 100 FES pacientů (a 90 HC) tak, abychom mohli vyloučit zkreslující faktory jako je chronicita nebo expozice antipsychotické medikaci. Ve druhé analýze bylo cílem porovnat neurální aktivaci vztahující se k momentu rozpoznání vlastního (Self-Agency, SA) vs. „vnějšího“ (Other-Agency, OA) vlivu během vykonávání úlohy ve fMRI u FES a u zdravých kontrol. Pomocí analýzy nezávislých komponent jsme identifikovali hlavní neuronální sítě, a porovnali

meziskupinově jejich funkční konektivitu v průběhu „event-related“ designu studie. Speciální “event-related” design s využitím „self-paced“ fMRI byl navržen specificky na moment rozpoznání vlastního a vnějšího působení u pacientů s FES a u HC se záměrem získání fMRI dat minimálně ovlivněných potenciálně rozdílným kognitivním výkonem mezi oběma skupinami.

2.1.1 Hypotézy

- 1) Nemocní FES vykazují snížení celkového objemu GM a WM, které koresponduje s globálním narušením FC.
- 2) Pacienti s FES mají proti HC rozdílnou aktivaci mozku během náhlého rozpoznání SA/OA prožitku.
- 3) Pomocí ICA identifikované intrinsické neuronální sítě zodpovědné za rozpoznání SA/OA vykazují u FES (vs. HC) odlišnou aktivitu a vzájemnou koordinaci.

2.2 Cíl 2

Stupeň vyjádření neurobiologických změn mozku u SZ závisí na progresi vlastního onemocnění, která je dána mírou a frekvencí relapsů pod obrazem akutního psychotického stavu. Proto je nezbytné, aby byly vyvinuty postupy včasného zachytu hrozícího relapsu SZ tak, aby byl psychický stav nemocných monitorován s pokud možno co největší frekvencí, dlouhodobě a v domácím prostředí. Cílem tedy bylo vyhodnotit dynamiku prodromálních symptomů relapsu schizofrenie (EWS) pomocí telemedicínského systému ITAREPS (Španiel et al., 2008a), do kterého pacienti samotní ale i jejich rodinní příslušníci zasílali týdenní strukturované hlášení o závažnosti symptomů definovaných dotazníkem na EWS (Early Warning Signs Questionnaire, EWSQ) (Spaniel et al., 2007).

2.2.1 Hypotézy

- 1) Pravidelné týdenní monitorování pomocí programu ITAREPS, kam pacienti a jejich rodinní příslušníci posílají strukturované hlášení o míře závažnosti symptomů, umožňuje stanovit dynamiku nástupu EWS předcházející relapsu nemoci.

2.3 Cíl 3

Nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetická stimulace navozuje ve stimulované kortikální oblasti přetrvávající snížení excitability. Předpokládá se, že stimulace levého temporoparietálního kortexu (TPC), který je během sluchových halucinací hyperaktivovaný, mění kortikální aktivitu a tím zmírňuje AHs. Cílem studie tedy bylo zhodnotit účinnost LF-rTMS v randomizovaném, neaktivní stimulací kontrolovaném, dvojtě-slepém uspořádání; identifikovat elektrofyziologické změny provádějící LF-rTMS pomocí standardizované LORETA (sLORETA) a určit vliv LF-rTMS na mozkovou FC.

2.3.1 Hypotézy

- 1) Aplikace LF-rTMS (0.9 Hz) na levý TPC je účinná v léčbě farmakorezistentních AHs.
- 2) LF-rTMS je provázeno redukcí rychlých frekvenčních pásem (zejm. aktivity beta) pod místem stimulace a koresponduje s mírou klinického efektu.
- 3) Klinický efekt LF-rTMS koresponduje se snížením FC s maximem ovlivnění těch spojů, které jsou anatomicky blízké vlastnímu cílení neurostimulace.

3 Metodika

3.1 Postupy k dosažení jednotlivých cílů.

3.1.1 Postupy k dosažení cíle č. 1

FES (a HC) zařazení do databáze ESO byli vyšetřeni protokolem, který zahrnoval strukturální sekvenci, klidové rs-fMRI měření a také aktivační "task-related" fMRI úlohu zaměřenou na prožitek „jáství“.

Zobrazování probíhalo na 3 Tesla Siemens TRIO Tim skeneru vybaveném standardními 12-kanálovými cívkami.

Pro morfometrické analýzy a lokalizaci aktivovaných voxelů a potřeby rs-fMRI/fMRI datového preprocessingu byly účastníci studie skenováni pomocí strukturální T1-važené (T1W) 3D-MP-RAGE v opakovaných časových sekvencích po 2300ms, echo time byl 4.6 ms, šířka pásma 130 Hz/pixel a izotropním prostorovým rozlišením 1 mm³. Funkční zobrazení citlivé ke kontrastu danému signálem BOLD byly měřené s gradientem echo echo-planární sekvencí (GRE-EPI, TR= 2000ms, TE=30ms, flip angle 90°, velikost voxelu 3 mm³, FOV= 192 x 192 mm, velikost matrix 64 × 64). Každý měřený objem s 30 axiálními řezy bez mezery mezi řezy zahrnoval celkově 240 objemů. Preprocessing dat proběhl pomocí SPM8 (Statistical Parametric Mapping; verze 8, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) pomocí standardního realignmentu, prostorové normalizace do standardního stereotaktického prostoru (EPI template; Montreal Neurologic Institute, MNI-152) a vyhlazení s využitím Gaussovského kernelu (8 mm³ plné šířky v polovičním maximu). Zobrazení a pohybové parametry byly kontrolovány z důvodů možných pohybových artefaktů před vlastní analýzou dat.

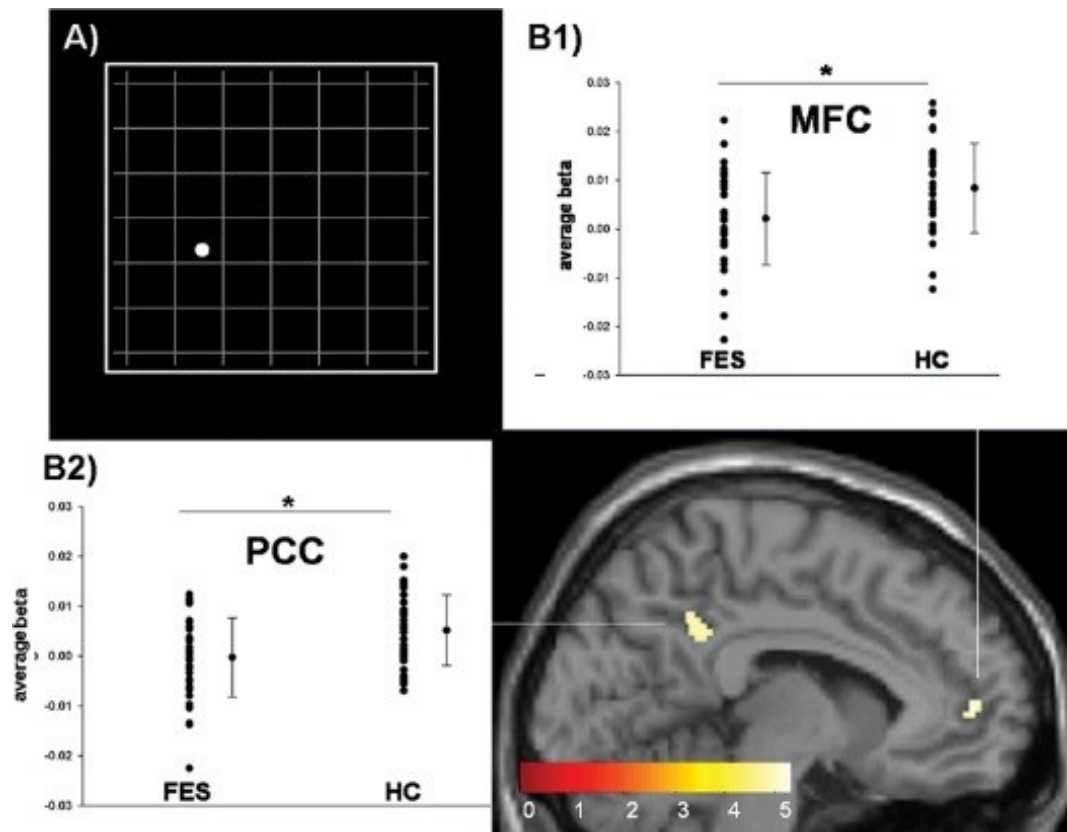
Pro výpočet objemových parametrů GM, WM a CSF byla T1W data segmentována pomocí SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>) implementovaného do MATLAB 9.1 (Math Works, Natick Massachusetts, USA). Vlastní segmentace byla provedena pomocí standardního unifikovaného segmentačního modelu implementovaného v SPM12. Tím jsme vytvořili GM, WM a CSF (mozkomíšní mok, Cerebrospinal Fluid) mapy pravděpodobnosti, že daný voxel náleží do GM, WM nebo CSF. DARTEL algoritmus (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra,) byl využit k vytvoření pro studii specifické šablony k zobrazení GM, WM a CSF každého subjektu, prostorově normalizovaného v MNI prostoru. Proto byly objemy GM, WM a CSF spočítány v MATLAB, (http://www.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/get_totals.m).

Rs-fMRI data byla korigována na pohyby hlavou (přeskupení a regrese), normalizována do MNI standardního stereotaktického prostoru 12 parametry (affine transform maximizing normalized correlation) na EPI templát s prostorově vyhlazeným Gausiánským jádrem (6mm v plné šířce s polovičním maximem). Regionální časová řada byla vyhodnocena zprůměrovanou časovou řadou voxelů v každé z 90 mozkových oblastí (mimo oblasti mozečkové) dle AAL (Automated Anatomical Labeling) atlasu. Následně byla pro každý subjekt kalkulována globální FC definovaná jako průměrná párovou korelace mezi všemi ROIs (síla konektivity) ve frekvenčním rozsahu (0.008-0.250 Hz) na základě dříve publikovaného analytického postupu (Lynall et al., 2010).

Akvizice rs-fMRI dat byla získávána gradientem echo-planární sekvence (GRE-EPI, TR=2000 ms, TE=30 ms, flip úhel 90°, šířka pásma 2 232 Hz/pixel, bez paralelního zrychlení, FOV= 192 mm×144 mm, matrix

size 64x48, velikost isovoxelu 3 mm³), každý objem s 35 axiálními řezy bez mezery mezi nimi, celkově 400 objemů).

Měření „task-related“ fMRI pak zahrnovalo motorickou úlohu pomocí MRI-kompatibilního joysticku, během níž se na obrazovce v pravidelných 20 s intervalech střídaly bloky SA či OA vjemu (každý blok celkem 12x). Během OA vjemu, kdy docházelo k nesouladu mezi vlastním záměrem směřování kurzoru a jeho úhlovou deviací, měly subjekty kurzorem pohybovat cíleně uvnitř čtverce na displeji, jakmile však pocítily SA vjem (pohyb kurzoru pouze vlastním úsilím), měly kurzorem rychle opustit čtverec a pohybovat se mimo něj až do následného OA vjemu (**Obrázek 1**). Tím, že software sledoval kurzor v reálném čase, mohly být cílové události (Target Events, TEVS) určeny přesně. Za TEVS byly považovány okamžiky, kdy kurzor přejede hranici čtverce směrem ven a tím reflektuje reakci na rozpoznání SA vjemu od OA, což bylo hlavním předmětem zájmu práce. Naproti tomu začátek OA bloku byl iniciován softwarem jako posun kurzoru dovnitř čtverce. Pro vlastní analýzu korelátů OA a SA se změnou BOLD signálu byly použity 10 s úseky, jejichž začátkem byl TEVS ohraničující SA blok nebo OA blok. Uvedená implementace TEVS jako tzv. „self-paced“ fMRI umožnila minimalizovat potenciální horší kognitivní výkonnost v zadané úloze u FES. Mezi skupinami byly porovnávány: a) rozdíly mezi FES a HC v mozkové aktivaci během úlohy b) změny konektivity intrinsických neuronálních sítí (identifikovány pomocí ICA) zodpovědných za SA/OA rozpoznání.



Obrázek 1: A) Ukázka snímku obrazovky úlohy na rozeznání SA/OA použité během fMRI studie; B1 a 2) Průměrné beta hodnoty (a SD) klastrů, které se lišily během rozlišení SA u HC a FES; PCC, zadní cingulární kortex; MFC, mediální frontální kortex ($*P < .01$). C) Meziskupinová analýza na úrovni celého mozku zobrazující oblasti signifikantně více aktivované během rozpoznání SA u HC vs. FES (FWE korigováno, $P < .05$, barevná škála reprezentuje t -hodnoty).

Analýza fMRI dat byla prováděna v SPM8 a obsahovala 4 kroky: 1) "Task-related" BOLD odpověď byla hodnocena pomocí ohraničených impulsových odpovědí (Finite Impulse Response, FIR) délky 10 s u všech účastníků (Henson et al., 2002). Obecný lineární model byl použit k odhadu změn signálu v 6 časových bodech posunutých s intervalem 1 s od začátku TEVS (mající konstantní časové okno 10 s) bez předběžných odhadů tvaru HR. Tento přístup nám umožnil vyhnout se chybě spojené s „ill-fitting canonical model“ (Handwerker et al., 2004). Beta stanovuje pro FIR modely vstup do analýzy druhé úrovně (Family-Wise Error, FWE, korigované, $P < .05$). Bin 5 s, které následovaly po TEVS, byl vybrán jako vrcholová BOLD odpověď, ke které v této periodě došlo u obou skupin dohromady. Identické 5 s zpoždění po fixním začátku OA bloku bylo také použito pro OA podmínky. 2) Individuální zobrazení prvního stupně bylo generované pro SA a OA podmínky (FWE korigované, $P < .05$). Jedno-stranný t -test byl proveden tak, že vygeneroval intra-skupinové aktivační mapy. 3) Pro mezi-skupinovou analýzu byl proveden 2-stranný t -test na úrovni celého mozku (FWE korigované na voxel-wise, $P < .05$,

minimální velikost klastru > 20 voxelů). Anatomická lokalizace byla definovaná prostřednictvím Talairach Daemon Atlas (Lancaster et al., 2000). 3) Následná SPM8 regresní analýza s množstvím proměnných byla cílena na určení efektu psychopatologie (PANSS) a dávek antipsychotik v chlorpromazinových ekvivalentech na funkční aktivaci. Analýza byla omezena na ROI (mediální frontální kortex, cingulární gyrus a mediální precuneus), tedy oblasti vykazující signifikantní mezi-skupinové rozdíly v aktivaci.

Následně byla aplikována skupinová prostorová ICA na fMRI data všech subjektů během úlohy na SA/OA rozlišení za použití GIFT toolbox (<http://icatb.sourceforge.net>). Aby byl počet nezávislých komponent extrahován, byl stanoven před ICA analýzou za použití modifikované minimální deskripce délky algoritmu (Li et al., 2007). Pro testování robustnosti byla provedena analýza ICASSO (Himberg et al., 2004), která je založena na 20 ICA iteracích. ICASSO toolbox implementovaný do sw GIFT byl použit pro zjištění algoritmické a statistické reliability nezávislých komponent pomocí klastrování a vizualizace. Metoda spočívá v opakovaném proběhnutí ICA algoritmu vždy za pozměněných podmínek a ve vizualizaci klastrové struktury získaných komponent v signálním prostoru. ICA algoritmus vyprodukoval nezávislé komponenty znázorněné jako prostorové mapy s korespondujícími časovými průběhy, kalibrované na z-skóry. Prostorové mapy měly práh $z > 3$. Anatomické označení bylo určeno pomocí Talairach Daemon Atlas (Lancaster et al., 2000). Ostatní non-reliabilní komponenty detekované pomocí ICASSO byly odstraněny. Abychom mohli vyloučit nezávislé komponenty obsahující artefakt mimo kortex, spočítali jsme prostorové korelace mezi individuálními komponentními mapami a mapami danou apriorní pravděpodobností WM nebo mozkomíšního moku, jak jsou implementované v SPM8. Kritéria pro detekci artefaktu byla $r^2 > .05$ pro korelaci s apriorním mozkomíšním mokem a $r^2 > .02$ pro korelaci s apriorní WM (Kim et al., 2009). K určení “task-related” nezávislých komponent jsme provedli regresní analýzu na ICA s časovými průběhy SA a OA bloků. Následně byl proveden 1- stranný *t*-test k porovnání beta váhy proti nule v každé komponentě a odpovídajícím SA/OA bloku.

Pro mezi-skupinové porovnání časových průběhů komponent SA a OA byl proveden 2- stranný *t*-test na beta váhách regresní analýzy (Calhoun et al., 2009) na hladině signifikance $P < .05$.

Abychom vyhodnotili funkční síťovou konektivitu (Jafri et al., 2008) analyzovali jsme podobné časové průběhy signálu mezi individuálními komponentami souvisícími s SA a OA bloky. Tento postup modeloval časovou dynamiku síťové dependence (Jafri et al., 2008). Spočítali jsme maximální parametrické korelace mezi časovými průběhy komponent v časovém intervalu ± 3 s v každém subjektu. Skupinové rozdíly v korelacích mezi sítěmi a časovým zpožděním byly následně testovány použitím 2- stranného *t*-testu (úroveň signifikance $P < .05$, FDR korigovaná).

3.1.2 Postupy k dosažení cíle č. 2

Pacienti, kteří byli zařazeni do programu ITAREPS, a jejich rodinní příslušníci posílali formou textové zprávy (Short Message Service, SMS) vyplněný 10 položkový EWSQ. Textová zpráva měla formu deseti číslic (1 ke každé položce dotazníku), číslice nabývaly hodnot od 0- žádná změna až 4- výrazné zhoršení. EWSQ byl designován tak, aby detekoval vznik či zhoršení stávajících příznaků, vždy v porovnání s výsledkem předchozím.

Analyzovali jsme data získaná ze SMS od pacientů (a rodinných příslušníků), kteří byli rehospitalizováni, což bylo klasifikováno jako relaps. Celkem se jednalo o 61 relapsů u 51 pacientů a zpracovaná data ze SMS od 31 rodinných příslušníků, která předcházela 35 hospitalizacím. Neparametrický bootstrapový test a obecný smíšený lineární model byly použity pro testování nálezů vycházejících z EWSQ skóre detekovaných až 20 týdnů před hospitalizací.

Účastníci (pacienti a rodinní příslušníci) zařazení v programu ITAREPS dostávali na své mobilní telefony každý týden výzvu k vyplnění deseti-položkového dotazníku na EWS. EWSQ je koncipovaný k identifikaci prodromálních příznaků (resp. jejich zhoršení), které mohou indikovat hrozící relaps schizofrenie. Vyplněné skóre (0-4) bylo účastníky odesláno formou textové zprávy jako číselná řada (hodnota skóre každé položky dotazníku) zpět programu ITAREPS (Spaniel et al., 2007). Pokud hodnota pacientových příznaků přesáhla empiricky stanovený práh, byla ošetřujícímu psychiatrovi zaslána varovná SMS. Ta doporučovala navýšení antipsychotické medikace o 20 % během 24 h s výjimkou: 1) nepřiměřeně rychlé (opakované) eskalace dávky 2) pokud by se tím mohl zhoršit již přítomný nežádoucí účinek 3) pacientova odmítnutí zvýšení dávky 4) pokud se pacienta či jeho lékaře nepodařilo kontaktovat 5) pokud již bylo dosaženo maximální dávky. Došlo-li již jednou k aktivaci takového varování, byla pacientovi výzva k vyplnění EWSQ posílána 2x za týden, pokud se skóre dále nezhoršovaly, bylo intenzifikované sledování ukončeno a psychiatrovi zaslán e-mail s doporučením k opětovnému snížení antipsychotické medikace. Pokud ale docházelo k dalšímu zhoršování stavu navzdory navýšené terapii, byla intenzifikovaná monitorace prodloužena o další 3 týdny. Dodatečná data pacienta, stejně jako jeho případná hospitalizace, byla zadávána ošetřujícím psychiatrem přímo na web portálu ITAREPS.

3.1.3 Postupy k dosažení cíle č. 3

Ve dvou týdenní randomizované dvojitě zaslepené studii s paralelním designem byli pacienti náhodně zařazeni buď do aktivní LF-rTMS skupiny (0,9 Hz aplikované do oblasti levého temporo-parietálního kortexu, konkrétně na spojnici T3/P3 dle 10/20 EEG systému umístění elektrod) nebo do skupiny s

neaktivní LF-rTMS prováděné aktivní cívkou odkloněnou od hlavy o 90°. Stimulátor, Magstim Super Rapid sestávající z osmi 70-mm cívek, byl užíván denně 22 min po dobu deseti po sobě jdoucích pracovních dnů. Celkový počet pulsů ve studii byl 12 000. EEG záznam byl natočen nejprve 3 dny před začátkem stimulační terapie a následně 3 dny po jejím ukončení. Psychometrické hodnocení pomocí škály PANSS a sedmi položkové škály sluchových halucinací (Auditory Hallucination Rating Scale, AHRS) (Hoffman et al., 2003) proběhlo nejprve ráno před první stimulací a následně po prvním a druhém týdnu rTMS. Během studie byli všichni pacienti ponecháni na vstupní antipsychotické medikaci. Pacienti, hodnotitelé psychometrických škál a EEG laboranti byli zaslepeni k zařazení pacientů do uvedených dvou skupin, jediný nezaslepený k zařazení byl lékař provádějící rTMS.

EEG přístroj a nahrávání. Náběr EEG dat byl založený na měření pomocí 21 povrchových elektrod, které byly rozmístěny podle mezinárodního 10/20 systému se zachováním impedance pod 5 k Ω . Byl použit zesilovací systém BrainScope (Unimedius, Praha) s referenční elektrodou umístěnou mezi Fz a Cz elektrodami na středové čáře. EEG bylo nahráváno v polosedě s detekcí bdělého stavu s tím, že jakmile se na EEG záznamu objevily vzorce spojené s usínáním, byl pacient probrán k bdělému stavu akustickým stimulem. Vzorkování bylo nastaveno na frekvenci 250 Hz s filtrem 0.5-70 Hz.

Redukce dat a sLORETA analýza CSD. Pro redukci dat a sLORETA analýzu CSD byly vizuálně a dle software Neuroguide-2.4.6 (Applied Neuroscience Inc., FL) detekovány artefakty, jejichž svalové a pohybové složky byly následně odstraněny. Potom byly provedeny testy reliability (split-half a test-retest) a do spektrální analýzy prošly pouze EEG segmenty s reliabilitou >90%. V následném kroku byla provedena spektrální analýza 60 s segmentů bez artefaktů ve frekvenčních pásmech: delta (1.5-6 Hz), teta (6.5-8 Hz), alfa-1 (8.5-10 Hz), alfa-2 (10.5-12 Hz), beta-1 (12.5-18 Hz), beta-2 (18.5-21 Hz) a beta-3 (21.5-30 Hz). Softwarové nástroje sLORETA/eLORETA (Pascual-Marqui, 2002b, Pascual-Marqui et al., 2011) byly použity ke stanovení intracerebrální mapované distribuce CSD na 6,239 kortikálních a hipokampálních GM voxelích v prostorovém rozlišení 5 mm.

Vliv rTMS na sLORETA byl hodnocen jak v rámci aktivní a neaktivní stimulace, tak meziskupinovým porovnáváním (SnPM). Výsledky korespondují s mapami *t*-statistiky na logaritmicky transformovaných datech pro každý voxel, pro korigované $p \leq .05$. Abychom mohli stanovit signifikantní supraprahový klastr, počet signifikantních voxelů byl stanoven binominálním testem ≥ 341 z celkových 6,239 voxelů. Uvedený postup koriguje všechna srovnávání a současně nevyžaduje předpoklad normálního rozložení (Nichols and Holmes, 2002). Regresní analýza dat z sLORETA byla provedena s cílem zhodnotit vztah mezi CSD a AHRS. Statistická významnost regresních koeficientů byla hodnocena randomizačními testy, které korigují mnohonásobná srovnávání a snižují riziko chyby 1. typu do .05 (Holmes et al., 1996). Souhrnná nulová hypotéza chybějící korelace byla odmítnuta, pokud aspoň jedna *r*-hodnota (i.e., voxel, rMAX) byla pod kritickým prahem pro $P=.05$ určeném 5,000 randomizacemi.

Funkční konektivita (lagged phase synchronization) určená pomocí eLORETA. Analýza FC proběhla pomocí eLORETA software v regionech daných Brodmannovými areami (Brodmann Areas, BAs) celého mozku. Tento postup umožnil kvantifikovat konektivitu mezi všemi páry BAs (42 v každé hemisféře) za použití jednoho voxelu jako těžiště k vypočítání nízkého prostorového rozlišení eLORETA. Konektivita byla vyjádřena jako fyziologicky zpožděná fáze synchronizace mezi signály ve frekvenční doméně založené na normalizované Fourierově transformaci. Zpožděná konektivita je přesně korigovaná a obsahuje jen fyziologickou konektivitu (Canuet et al., 2011, Pascual-Marqui et al., 2011, Mulert et al., 2011). Pro srovnávání uvnitř skupiny (vstupní hodnoty vs. post-rTMS aktivní/neaktivní) v každém frekvenčním pásmu byly provedeny párové zkušební *t*-testy. Kritická *t*-hodnota korigovaná na mnohonásobné srovnávání (odpovídající $p \leq .05$) byla stanovena pomocí neparametrického samostatného prahového testu s 5,000 randomizacemi (Nichols and Holmes, 2002).

3.2 Výběr pacientů a studované skupiny

3.2.1 Skupina pacientů pro cíl 1

První analýza měla potvrdit změny GM, WM a narušenou FC během rs-fMRI vyšetření v souboru FES. Analyzovali jsme soubor 100 FES pacientů tak, abychom mohli vyloučit zkreslující faktory jako je chronicita nebo expozice antipsychotické medikaci. Pacienti byli zařazeni do souboru FES, pokud naplnili následující kritéria: první hospitalizace pro schizofrenii, první psychotické či prodromální příznaky byly zachyceny nejdéle před 24 měsíci (průměr 5.9 měsíce, SD= 6.16). Abychom se vyhnuli vlivu medikace, rs-fMRI bylo provedeno na začátku terapie druhou generací antipsychotik (trvání terapie v průměru 10 týdnů v době rs-fMRI). Průměrná dávka v chlorpromazinovém ekvivalentu (Woods, 2003) byla 381.7 mg (SD= 231.8) na den. 90 zdravých kontrol bylo nabíráno na základě lokálních oznámení a byly z podobného sociodemografického prostředí jako FES, ke kterým byly párovány dle věku a pohlaví. HC však měly lehce vyšší počet dokončených roků vzdělání než FES (15.64, SD 3.34 a 13.48, SD 2.28, $t=4.466$, $p \leq .001$).

Do „task-related“ analýzy fMRI studie byl selektován podsoubor 35 pacientů s FES (18 mužů a 17 žen, průměrný věk 29.4 let, SD=6.7) diagnostikovaných podle kritérií ICD-10 a 35 zdravých kontrol (14 mužů a 21 žen, průměrný věk 30.6 let, SD=9.2). Všichni účastníci studie byli pravorucí (potvrzeno Edinburgh Handedness Inventory) (Oldfield, 1971). Zdravé kontroly byly nabírány pomocí místních inzerátů a

pocházely z podobné sociodemografické skupiny jako subjekty s FES, ke kterým byly párovány dle věku, vzdělání a pohlaví. fMRI měření bylo prováděno v počáteční fázi terapie druhou generací antipsychotik (v průměru 10 týdnů na dané medikaci).

Diagnostický proces v případě obou analýz FES byl standardizován s využitím Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998), který představuje strukturovaný rozhovor navržený pro identifikaci závažných duševních poruch. Pacienti byli psychometricky hodnoceni pomocí PANSS (Kay et al. 1987). Vylučující kritéria pro obě skupiny zahrnovala anamnézu záchvatu či závažný úraz hlavy, mentální retardaci či jiné organické onemocnění mozku, anamnézu zneužívání návykových látek a jakoukoli kontraindikaci k podstoupení magnetické rezonance. Po vysvětlení podstaty a průběhu studie byl získán od všech zařazených subjektů informovaný souhlas. Protokol byl schválen Etickou komisí Psychiatrického centra Praha (PCP)/NUDZ a Etickou komisí Psychiatrické nemocnice Bohnice.

3.2.2 Skupina pacientů pro cíl 2

Dispenzarizovaní pacienti s psychotickým onemocněním byli zařazováni od července 2005 do ledna 2015 jejich psychiatry z 36 různých psychiatrických ambulancí napříč Českou republikou v rámci rutinního klinického využití programu ITAREPS.

Během sledovaného období bylo do programu zařazeno 349 pacientů, z nichž 70 prodělalo rehospitalizaci, celkový počet rehospitalizací pak byl 91. Ze 70 pacientů, kteří zrelabovali, vyhovělo kritériím pro zařazení do studie 51; 37 mužů (průměrný věk 32.4 let, SD=9.0) a 14 žen (průměrný věk 35.2 let, SD=8.4). Nemocní splňovali diagnostická kritéria pro schizofrenii, schizoafektivní poruchu nebo akutní polymorfni psychotickou poruchu s nebo bez příznaků schizofrenie dle ICD-10.

Celkově jsme analyzovali 1283 SMS od pacientů a 722 SMS od rodinných příslušníků. Průměrná doba sledování před rehospitalizací byla 124 dní (medián=140 dní, SD=27 dní). Základní data pacientů, kterými jsou demografické údaje, diagnóza, anamnéza onemocnění, škála celkového klinického dojmu (Clinical Global Impression Severity Scale, CGI-S) (Guy, 1976) a současná medikace, byla zaznamenávána ošetřujícím psychiatrem.

Studie tedy analyzovala pouze data od těch pacientů v programu ITAREPS, kteří byli pro relaps základního onemocnění rehospitalizováni. Primárními daty byly týdenní EWSQ skóry (od pacientů a rodinných příslušníků), které byly zaznamenávány až 20 týdnů před následnou hospitalizací. Abychom zajistili, že sledování skutečně zachytí moment výskytu časných prodromálních příznaků, vyloučili jsme sledování kratší než 6 týdnů a sekvence, ve kterých došlo k vynechání minimálně jedné SMS do

programu ITAREPS během 4-týdenního období před relapsem. Protokol pro program ITAREPS byl schválen Etickou komisí PCP/NUDZ.

3.2.3 Skupina pacientů pro cíl 3

Do studie bylo zahrnuto 19 pravorukých pacientů. Skupina zahrnovala 8 žen a 11 mužů, medián věku byl 34 let (Interquartile Range, IQR 26–40) a medián trvání schizofrenie byl 108 (IQR 42–156) měsíců. 10 pacientů (5 mužů a 5 žen, průměrný věk 31 let) bylo randomizováno do aktivní větve, 9 pacientů (6 mužů a 3 ženy, průměrný věk 34 let) bylo randomizováno do větve pasivní s neaktivní placebo stimulací. Všichni pacienti splňovali diagnostická kritéria pro schizofrenii podle DSM-IV.

Vstupní kritéria pak zahrnovala: 1) Přetrvávající AHs rezistentní na terapii i přes nejméně dva terapeutické pokusy s různými antipsychotiky (alespoň jeden s atypickým antipsychotikem) v adekvátní dávce a nejméně 5 epizod AHs za den během posledního měsíce. 2) Stabilní antipsychotická léčba (monoterapie či kombinace) během posledních 6 týdnů před zařazením do studie. 3) Nepřítomnost jiného somatického či duševního onemocnění (vč. abusu drog a alkoholu) na základě standardního psychiatrického a somatického vyšetření, anamnézy, biochemického screeningu, elektrokardiografického (EKG) a elektroencefalografického vyšetření.

Tato intervenční studie byla koncipována v souladu s poslední verzí Helsinské deklaráce (Association, 2013), všichni zařazení podepsali Informovaný souhlas a studie byla schválena lokální Etickou komisí NUDZ.

3.3 Statistické analýzy

3.3.1 Studie č. 1

V rs-fMRI části studie jsme použili 2-výběrový Studentův *t*-test pro porovnání objemových parametrů GM, WM, CSF a jejich poměrů, a permutační test pro globální FC („connectivity strength“) odpovídající průměrné míře konektivity mezi všemi kortikálními regiony AAL. V případě „task-related“ části cíle byl nejprve analyzován rozdíl v přesnosti rozpoznání SA/OA mezi oběma skupinami. Konkrétně byl

analyzován čas strávený ve správném segmentu obrazovky-při pohybu ovlivněném softwarem ve čtverci a mimo čtverec při pohybu joystickem bez vnějšího vlivu. V druhé analýze jsme vyhodnocovali rozdíl v počtu TEVS, které ohraničovaly začátek SA bloku a dostaly se do konečné fMRI analýzy. Zatímco čas strávený ve správném segmentu obrazovky vypovídá o správnosti provedení úlohy (proměnná potenciálně ovlivněná kognitivním výkonem jedince), TEVS reflektuje subjektivní prožitek rozpoznání SA/OA, během kterého byly následně spočítány změny BOLD signálu. Meziskupinové rozdíly byly opět analyzovány 2-výběrovým Studentovým t -testem ($p < .05$). Postup analýz fMRI vč. ICA je uveden výše.

3.3.2 Studie č. 2

Analýza dat byla prováděna v programu Matlab (MATLAB and Release, 2012) a R software (Core, 2012), který byl využit i pro bootstrapový test a obecný lineární model. K rozboru struktury EWSQ jsme v prvním kroku použili analýzu principiálních komponent (Principal Component Analysis, PCA) (Carey et al., 1975), která identifikovala tzv. ortogonální komponenty (lineární kombinace originálních položek), které vysvětlují nejvyšší možnou proporcii variance dat. Následný rozbor vysvětloval každou hlavní komponentu a její vliv na položky dotazníku poskytující informaci o jednotlivých proměnných a jejich vztahu ke konkrétním položkám.

PCA ukázala jednu dominantní komponentu, která byla zodpovědná za 66% celkové variance v EWS skóre, ke kterému všechny sub-skóry přispívaly podobně. Žádná z ostatních 9 hlavních komponent nezodpovídala za více než 7 % odchylky EWS skóre.

Na základě těchto dat jsme se rozhodli zahrnout součet všech EWSQ položek do dále analyzovaného souboru dat. Součet skóre byl použit jako hlavní indikátor změny pacientova stavu během analýzy dat v čase propuknutí prodromu a byl analyzován společně s individuálními EWSQ položkami ve všech dalších rozbořech dat.

Detekce začátku prodromu v čase: abychom zachytili nejčasnější bod, ve kterém bylo možné nárůst specifických EWSQ parametrů zachytit, použili jsme jednostranný test s neparametrickým bootstrapovým testem.

Abychom snížili pravděpodobnost chyby potenciálně vzniklé několikanásobným srovnáváním, použili jsme sekvenční testovací strategii. Rozdíl v parametru v určitém časovém bodě byl považován za signifikantní, pouze pokud základní testy pro tento a všechny následující časové body byly na úrovni 5% hladiny významnosti. Tento postup kontroluje míru FWE (Family Wise Error) na hladině 5% (Marcus et al., 1976).

Analýza rozdílů v dynamice prodromu mezi jednotlivými subjekty: poté co jsme určili průměrný čas propuknutí prodromu na skupinové úrovni, hodnotili jsme dynamiku prodromálních změn a jejich

variabilitu mezi subjekty za použití obecného lineárního modelu smíšeného efektu (Rigby and Stasinopoulos, 2005). Exponenciální progrese příznaků po propuknutí byla vypočítaná na základě proměnných počátečních hodnot a parametrů progrese. Komponenta změn v EWSQ skóre, která byla společná všem subjektům, byla tudíž modelovaná jako fixní efekt, zatímco komponenta, která se mezi subjekty lišila (začátek příznaků, míra jejich progrese) byla zařazena mezi efekty náhodné.

Analýza časové dynamiky prodromu: Vizuální inspekce týdenních průměrů individuálních EWSQ parametrů ukázala stabilní, kontinuální nárůst již dlouhou dobu před hospitalizací. Abychom vyloučili možnost, že tento dlouhodobý postupný nárůst příznaků (Gradual Increase in Symptoms, GIP) před hospitalizací byl pouze náhodný, hodnotili jsme prevalenci těchto jevů jako náhodně časově promíchaná data. Všechna předhospitalizační data byla analyzována ve vyhlazených (klouzavý 3-týdenní průměr) týdenních průměrných hodnotách jak pro sumu skóre EWSQ, tak pro jeho jednotlivé položky. V bootstrapové testovací proceduře bylo trvání GIP porovnáno s distribucí předhospitalizačních GIPs na simulované populaci vygenerované náhodným posunutím anamnestických dat každého subjektu, s vypočítaným týdenním průměrem a s vyhlazením výsledků.

3.3.3 Studie č. 3

Díky nenormální distribuci a ordinální povaze klinických dat, byly výsledky vyjádřeny jako medián a IQR. Na začátku studie byly meziskupinové rozdíly v klinických a demografických datech porovnány prostřednictvím Mann-Whitney U-testu a Fisherova exaktního testu. Změny ve skóre PANSS a AHRS byly pro každou skupinu analyzovány Friedmanovým testem (ANOVA) pro opakovaná měření s *post hoc* Wilcoxonovým párovým testem, pokud byl zapotřebí. Mann-Whitney U-test byl použit na porovnání procentuálních změn ve skórech AHRS a PANSS před léčbou a po léčbě u obou skupin. Odpověď na léčbu byla definovaná jako redukce AHRS $\geq 30\%$ a podíly respondérů obou skupin byly porovnávány Fisherovým exaktním testem. Úroveň významnosti byla stanovena na .05 kromě *post hoc* testů, ve kterých byly získané p-hodnoty korigovány mnohonásobným porovnáváním podle Bonferonniho metody ($P=.05/3$). Všechny statistické výpočty byly provedeny prostřednictvím Statsoft Statistica 9.0. Analýzy sLORETA a FC (lagged phase synchronization) určená pomocí eLORETA jsou uvedeny výše.

4 Výsledky

4.1 Studie č. 1

Pro analýzu rozdílů GM, WM, CSF a globální FC jsme porovnali skupiny 100 nemocných FES a 90 HC, které byly vyšetřeny T1W a rs-fMRI. Při hodnocení globálních objemových parametrů normalizovaných mozků jsme zjistili výrazné rozšíření objemu CSF (všechny objemy jsou uvedeny v dm^3), které u zdravých byly průměrně 0.260 (SD=.046) a u nemocných FES 0.289 (SD=.053; $t = 3.99$, $df = 187$, $P = .0001$). Redukovaný objem GM u FES (0.702, SD=.074) ve srovnání s HC (0.714, SD= .058) pak nebyl statisticky signifikantní ($t = 1.161$, $df = 187$, $P = 0.247$). Rovněž v případě WM nedosahoval rozdíl redukce u FES (0.437, SD=0.052) ve srovnání s HC (0.442, SD=0.046) statistické významnosti ($t = 0.581$, $df = 187$, $P = 0.560$). Identifikované rozšíření likvorových prostor se pak promítalo do rozdílu v relativním zastoupení CSF vs. GM mezi FES (41,38%, SD=7.58) a HC (36,48%, SD=6.25; $t = 4.820$, $df = 187$, $P = .0001$). Analogický nález pak byl zjištěn v případě rozdílu relativního zastoupení CSF vs. WM mezi FES (66,41%, SD=11.52) a HC (59.03%, SD=9.94; $t = 4.688$, $df = 187$, $P = .0001$).

Při hodnocení globální FC („connectivity strenght“) odpovídající průměrné míře konektivity mezi všemi kortikálními regiony AAL atlasu jsme pomocí permutačního testu nezjistili rozdíl mezi FES (0.404, SD=.088) a HC (0.380, SD=0.121, $P = 0.13$).

Závěrem uvedené analýzy je předpoklad, že ačkoliv objemy GM a WM (relativně k CSF) jsou snižené již na začátku onemocnění, nevedou ještě ke snížení globální FC, jak bylo dokumentováno na menších souborech chronických nemocných (Lynall et al., 2010). Náš předpoklad, že ke snížení globální FC dochází až s progresí nemoci, budeme testovat během dalšího longitudinálního sledování uvedeného souboru.

V rámci hodnocení behaviorálního „task-related“ měření vykazovaly HC proti FES celkově vyšší přesnost reakcí na zadanou úlohu (HC: prům. 84.6; SD 5.9; FES: prům. 65.9, SD 16.8; $t = 2.83$, $P = .006$). Mezi přesností odpovědí a PANSS nebyla žádná statisticky signifikantní korelace. Počet TEVS se v obou skupinách nelišil (FES prům. 11.9; SD= .2; HC prům. 12.0; SD= .2; $t = .58$; $P = .6$).

Meziskupinové rozdíly v BOLD signálu během SA bloku ukázaly, že skupina HC měla během SA bloku vyšší neurální aktivitu nežli v případě FES ve dvou důležitých oblastech CMS, konkrétně se jednalo o levý mediální frontální gyrus (BA 10) a zadní část zadního gyrus cinguli (BA 31) (FWE kor. $P < .05$). FES pacienti nevykazovali proti HC vyšší aktivaci v žádném regionu.

Během OA bloku nebyly mezi skupinami v aktivaci/deaktivaci žádné rozdíly. Nebyl nalezen žádný vztah mezi aktivací mozku vázanou na vykonávanou úlohu a symptomatologií hodnocenou pomocí PANSS, stejně jako nebyla nalezena žádná souvislost fMRI nálezů s dávkami antipsychotik vyjádřených pomocí chlorpromazinového ekvivalentu.

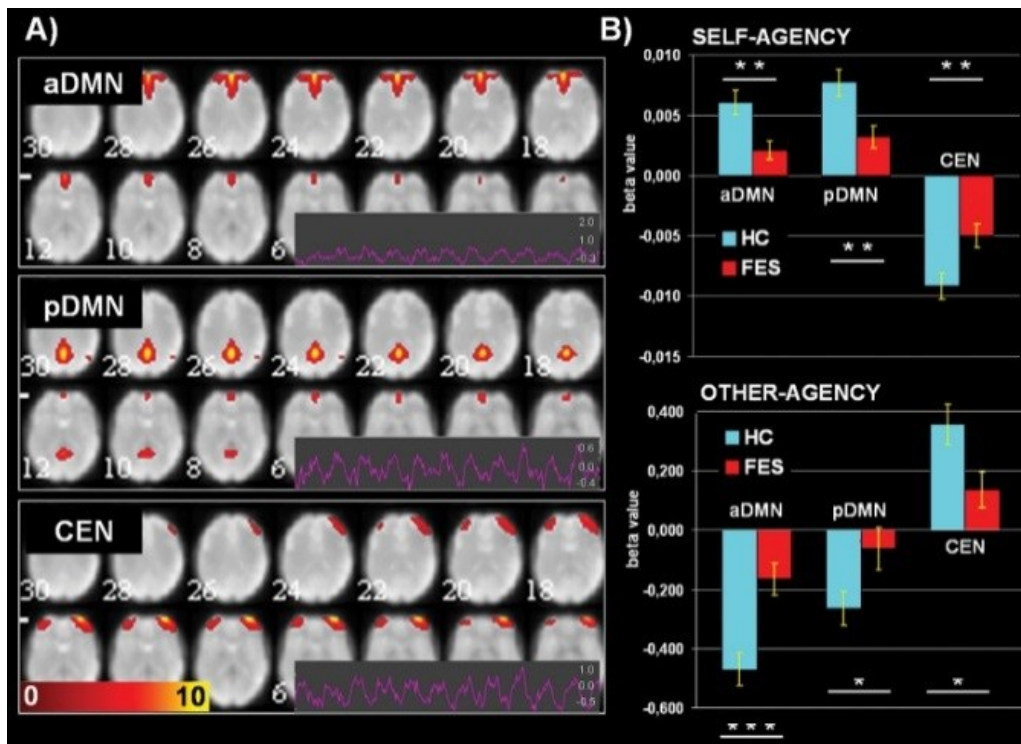
“Task-related” ICA potvrdila ve sdílených datech obou skupin 3 nezávislé komponenty specificky vázané na průběh SA/OA bloků v čase. První byla komponenta (C9) odpovídající zadní části DMN (pDMN, zadní cingulum a precuneus), druhá komponenta (C2) zahrnovala přední část DMN (aDMN, mediální frontální gyrus až rostrální část předního cingula, a horní frontální gyrus). Poslední komponenta (C23) odpovídala frontoparietální síti CEN (horní, střední a dolní frontální gyry bilaterálně).

Ve společných datech “task-related” ICA obou skupin byla nalezena pozitivní asociace mezi aDMN, pDMN s časovým průběhem SA bloků (aDMN: $t = 5.8$, $P < .000$, pDMN: $t = 6.9$, FWE $P < .000$). Negativní asociace byla naopak nalezena mezi CEN a časovým průběhem SA bloků ($t = -9.05$, FWE $P < .000$).

Mezi skupinami pak byl nalezen signifikantní rozdíl v beta-hodnotách, které byly získány regresní analýzou mezi komponentami časových průběhů a SA bloky. Beta-hodnoty jak pro aDMN, tak pro pDMN byly u FES oproti HC signifikantně redukovány (aDMN: $t = 3.129$, $P = .0026$; pDMN: $t = 3.197$, FWE $P = .002$). Nález potvrzuje nižší aktivaci aDMN a pDMN v průběhu SA bloků u pacientů s FES. Zároveň měli pacienti i vyšší beta-hodnoty CEN ($t = -2.798$, $P = .0067$), což poukazuje na nedostatečnou deaktivaci CEN během SA vjemu.

Také v případě OA byla ve společných datech z obou skupin nalezena signifikantní asociace s časovými průběhy aDMN, pDMN a CEN. CEN koreloval pozitivně s OA, zatímco aDMN a pDMN vykazovaly negativní asociaci s časovým průběhem OA (aDMN: $t = -6.5$, $P < .0000001$, pDMN: $t = -3.49$, FWE $P = .0008$, CEN: $t = 5.33$, $P = .000$). Beta-hodnoty pro CEN byly u FES v porovnání s HC významně redukovány ($t = 2.473$, $P = .016$), což ukazuje na sníženou aktivaci této sítě během OA bloků. Naopak FES měly proti HC vyšší aDMN a pDMN aktivaci během OA bloků (aDMN: $t = -3.979$, $P = .0002$; pDMN: $t = -2.212$, $P = .03$ pro pDMN), což svědčí o zhoršené aDMN/pDMN deaktivaci během OA vjemu u pacientů.

Analýza funkční konektivity mezi aDMN, pDMN a CEN potvrdila u FES (ve srovnání s HC) snížení pozitivní korelace mezi aDMN a pDMN ($t = 3.02$, $P = .0035$). Pacienti vykazovali naopak vyšší pozitivní korelaci mezi aDMN a CEN ($t = -4.223$, $P = .000$). Obě skupiny pak vykazovaly negativní korelaci mezi sítěmi pDMN a CEN.

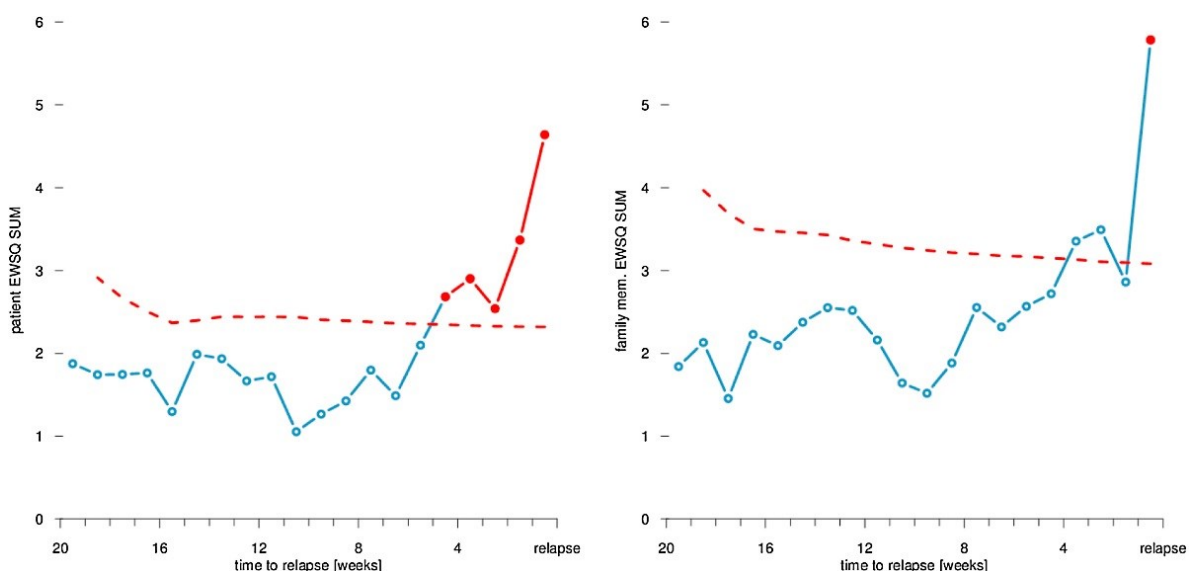


Obrázek 2: A) Prostorové mapy 3 nezávislých komponent (Independent Component, IC) založené na regresní analýze ICA s časovými průběhy SA/OA bloků. Mapy a časové průběhy odpovídají průměrným odhadům komponent všech 70 subjektů (FES a HC). Komponenta aDMN je přední část DMN; pDMN pak zadní část DMN; CEN odpovídá centrální exekutivní síti. Skóry konektivity Z nabývají hodnoty 0-10 a jsou znázorněné barvami červená-žlutá (barevná škála vlevo dole). Rovněž jsou znázorněné časové průběhy (zprůměrované napříč subjekty) jednotlivých komponent s hodnocení Z-skóry. **B)** Průměrné beta-hodnoty (s SE) pro odpovídající aDMN, pDMN a CEN komponenty. Modré sloupce odpovídají HC, červené sloupce odpovídají FES. Pozitivní beta-hodnoty znamenají aktivaci, zatímco negativní beta hodnoty značí deaktivaci. * $P < .05$, ** $P < .01$, *** $P < .001$, t test

4.2 Studie č. 2:

Primární analýza zahrnovala hodnocení dynamiky skóre EWSQ, které byly získávány ve formě SMS od pacientů (a jejich rodinných příslušníků), u kterých došlo následně k relapsu a byli hospitalizováni. Cílem bylo určit nejčasnější moment, ve kterém se objeví subjektivní známky prodromu psychózy. Při hledání začátku příznaků relapsu bylo použito celkové skóre EWSQ jako hlavní indikátor. Vzhledem k tomu, že hlášení rodinných příslušníků udávala začátek prodromů pouhý týden před hospitalizací, byla do dalšího modelování začátku symptomů zahrnuta jen data od pacientů.

Nárůst v celkových skóre EWSQ reportovaných pacienty byl zaznamenán nejdříve 5 týdnů před hospitalizací. Analýza dat rovněž potvrdila signifikantní variabilitu prodromálních symptomů mezi jednotlivými subjekty. Většina hospitalizací ale byla předcházena nárůstem celkového EWSQ skóre. Následný průzkum trajektorií zprůměrovaných EWSQ subskórů ukázal, že se prodrom objevuje daleko dříve, než ukázala naše předchozí analýza skóre celkových. Graf zprůměrovaného celkového EWSQ skóre (**Obrázek 3**) ukazuje nárůst již 10 týdnů před hospitalizací. Kontinuálnímu nárůstu skóre předcházela jejich mírný pokles, což mohlo být důvodem, proč statistika nezregistrovala delší trvání prodromů (systém monitorace EWSQ totiž neporovnává všechny předchozí hodnoty, ale pouze hodnotu těsně předcházející). Abychom toto pozorování kvantifikovali, provedli jsme vyhlazení (smoothing) dat pomocí třítydenního pohyblivého průměru s cílem odstranit fluktuace vázané na šum. Tento postup identifikoval statisticky signifikantní pozvolný monotónní nárůst symptomů (GIP) už 8 týdnů před relapsem, což je dvojnásobek doby, kterou udávaly ostatní studie (Spaniel et al., 2018). Rozdíly GIP se ještě zvýraznily při hodnocení každé jednotlivé položky EWSQ samostatně. Významným zjištěním bylo, že minimálně 3 položky z dotazníku jsou potenciálně detekovatelné objektivním hodnocením např. pomocí aktigrafu, nebo mobilní aplikací sledování kontinuity spánku. Konkrétně se jedná o položku poruchy soustředění (detekovaná 6 týdnů před relapsem), motorický neklid (detekovaný až 8 týdnů před relapsem) a poruchy spánku (detekované 6 týdnů před hospitalizací).



Obrázek č. 3: Průběh nástupu prodromálních příznaků podle průměrných EWSQ skóre reportovaných pacienty (vlevo) a rodinnými příslušníky (vpravo). Plná čára představuje průměrné hodnoty celé skupiny s tím, že signifikantní odchylky jsou červenou barvou.

4.3 Studie č. 3:

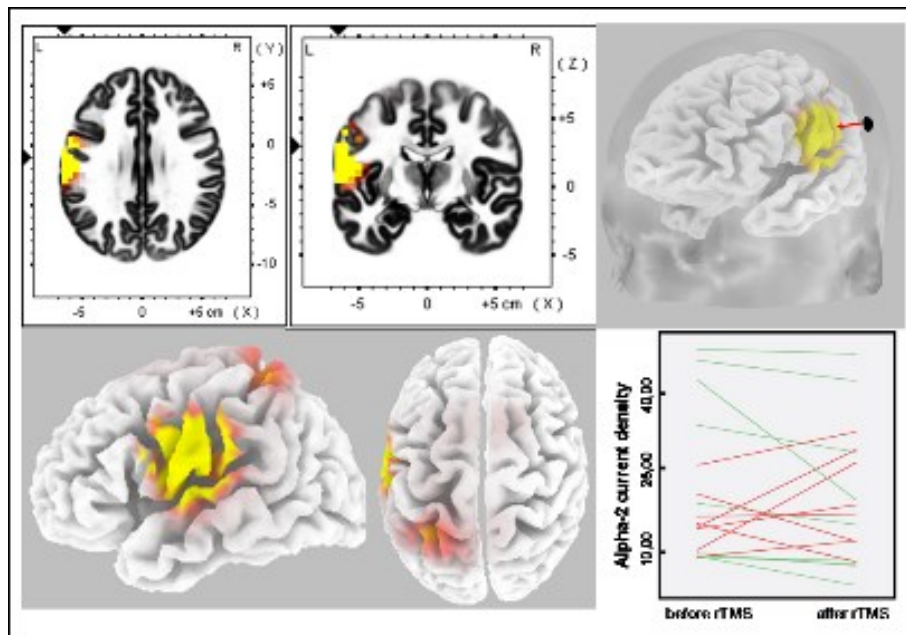
Z 19 randomizovaných pacientů bylo 10 zařazeno do aktivní a 9 do neaktivní větve. Mezi skupinami nebyly žádné signifikantní rozdíly co do věku, pohlaví, trvání onemocnění, počtu předešlých hospitalizací, antipsychotických dávek (přepočítané na chlorpromazinové ekvivalenty), počtu pacientů užívajících léky majících vliv na EEG (clozapin, antiepileptika, benzodiazepiny) a skóre v PANSS a AHRS v úvodu studie. Studii dokončilo celkem 18 pacientů z původních 19. Jeden pacient z aktivní větve přerušil svou účast ve studii po 1. týdnu pro subjektivní dyskomfort. Jeho data byla zahrnuta pouze do analýzy klinického efektu rTMS. Jinak byla léčba dobře tolerována, bez závažných vedlejších účinků.

V aktivní skupině jsme zaznamenali signifikantní redukci v AHRS skóre (medián 40.0%; IQR 28.0 – 91.7%; Friedman ANOVA $\chi^2=13.03$, df = 2, P=.001), naproti tomu se AHRS skóre v neaktivní skupině signifikantně nesnížilo (medián 12.0%; IQR 3.6 – 26.3%; Friedman ANOVA $\chi^2=3.81$, df = 2, P=.15). Následná *post hoc* analýza aktivní skupiny ukázala signifikantní změnu AHRS skóre v obou týdnech studie (týden 1: Z=2.50, P=.13, týden 2: Z=2.80, P=.005). Rovněž meziskupinové porovnání procentuální změny AHRS skóre v průběhu studie potvrdilo signifikantní rozdíl ve smyslu snížení AHs v aktivní skupině (Z=2.38, P=.014). Následná subanalýza jednotlivých položek AHRS objevila signifikantní rozdíl mezi skupinami pouze ve zlepšení položky číslo 3 “hlasitost hlasů” u pacientů v aktivní skupině (Z=2.08, P=.04). Ve skupině léčené aktivním LF-rTMS vykazovalo celkové zlepšení (o 30% a více procent) dle AHRS 6 z 10 pacientů a byli tak považováni za respondéry na terapii. V neaktivní skupině byl z 9 pacientů pouze jeden respondér (Fisher exact test, P=.06).

Pozitivní subškála PANSS byla jediná, kde jsme našli signifikantní redukci skóre u aktivní skupiny (medián 19.0%, IQR 13.3 – 25.0%; Friedman ANOVA $\chi^2=13.27$, df = 2, P=.001), žádný rozdíl ve skóre nebyl nalezen ve skupině neaktivní (medián 13.7%, IQR .0 – 18.2%; Friedman ANOVA $\chi^2=2.91$, df = 2, P=.23). Signifikantní změna skóre po aktivní terapii byla nalezena pouze po druhém týdnu léčby (Z=2.52, P=.012) a mezi oběma skupinami, v průběhu celé studie, nebyla nalezena žádná signifikantní změna skóre (Z=1.06, P=.30). Nenašli jsme ani žádné signifikantní změny v celkovém PANSS skóre, tak v jeho negativní subškále v jednotlivých skupinách, ani v případě meziskupinového srovnání.

Hodnocení qEEG korelátu AHs bylo provedeno ve skupině všech jedinců (N=19) zařazených do studie na základě asociace vstupních hodnot AHRS skóre a vyhodnocení EEG pomocí sLORETA CSD. Ve dvou klastrech na levé straně jsme našli signifikantní pozitivní korelaci pro pásmo alfa-2. Větší klastr pokrýval fronto-temporo-parietální oblast (**Obrázek 4**) a odpovídal kortikální projekci rTMS cívky (voxely = 86,

$r=.69$, $p\leq.05$). Pozoruhodné bylo, že se hodnota CSD v alfa-2 pásmu v tomto regionu snížila u 8 z 9 pacientů, kteří byli léčeni aktivní cívkou. Ve srovnání s tím jsme u neaktivní skupiny nezaznamenali žádné podobně konzistentní změny v CSD (u 4 pacientů byla snižená, u 5 zvýšená). Druhým identifikovaným signifikantním klastrem byla levá horní parietální oblast (**Obrázek 4**, voxely =7, $r=.69$, $p\leq .05$). Nedetekovali jsme žádnou signifikantní korelaci mezi vstupním AHRS a ostatními EEG pásmy.

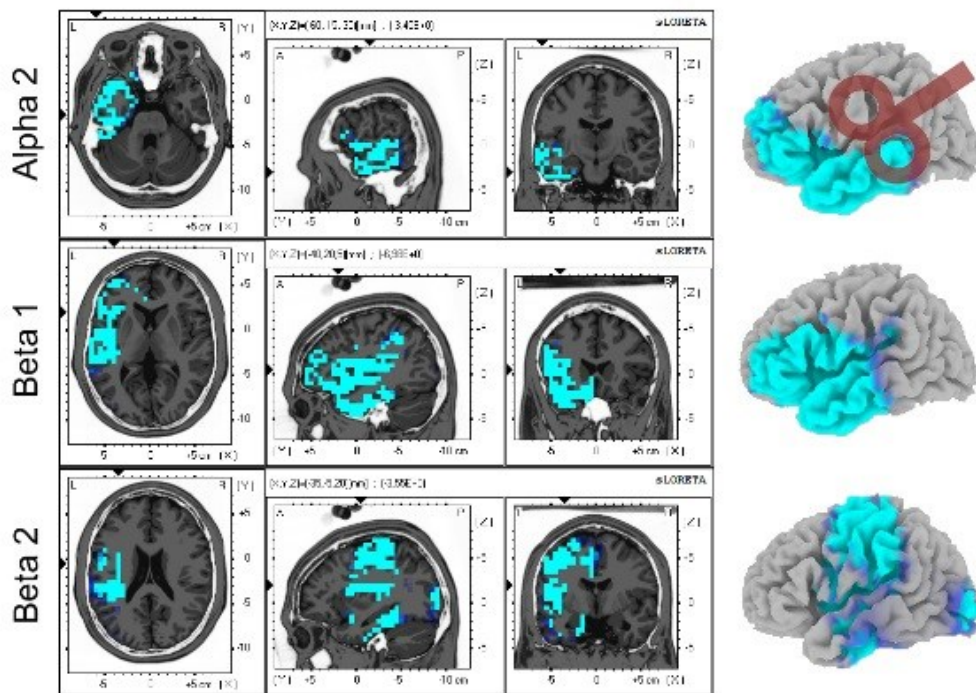


Obrázek 4: Korelace mezi vstupní intenzitou akustických halucinací dle celkového AHRS skóre a CD pro alfa-2 pásmo (10.5-12Hz) pro celý soubor ($N=19$, $P\leq .05$). Signifikantní korelace v levém temporo-fronto-parietálním (precentrální, postcentrální, dolní frontální a horní temporální gyrus a dolní parietální lalok) a horním parietálním kortexem (postcentrální gyrus). Černá tečka na horním pravém obrázku ukazuje umístění rTMS cívky na skalpu, červená šipka ukazuje její propagaci kortexem. Graf vpravo dole zobrazuje individuální hodnoty alfa-2 CD v projekčních oblastech rTMS (BA 40) před a po aktivní (zelená) a neaktivní (červená) rTMS.

Hodnocení vlivu LF-rTMS na regionální CSD (sLORETA) potvrdilo, že po dvou týdnech aktivního LF-rTMS došlo k poklesu rychlých oscilací (10.5-21 Hz) v levé hemisféře. Nejvýznamnější nález byl v pásmu beta-1. Jednalo se o signifikantní pokles CSD v levém frontálním pólu, temporálním pólu a v limbickém kortexu s maximem lokalizovaném v levém dolním frontálním gyru a insule ($t_{\max}=-6.98$, $xyz = -40,20,5$). V pásmu beta-2 jsme našli významný pokles v levém frontálním, parietálním, limbickém a temporálním kortexu a lokální maximum ($t_{\max} = -3.55$, $xyz = -35,-5,20$) bylo identifikováno nad levou inzulou a parahipokampálním gyrem. Pokles v alfa-2 pásmu byl identifikován převážně v levém

temporálním, frontálním a limbickém regionu s maximem ($t_{\max} = -3.40$, xyz = -60,-15,-30) v levých superficiálních temporálních gyrech a fusiformním gyru.

Změny v pomalých frekvenčních pásmech (theta a delta) nedosahovaly statistické significance na hladině $P \leq .05$. V neaktivní skupině nebyly nalezeny žádné signifikantní změny v CSD.

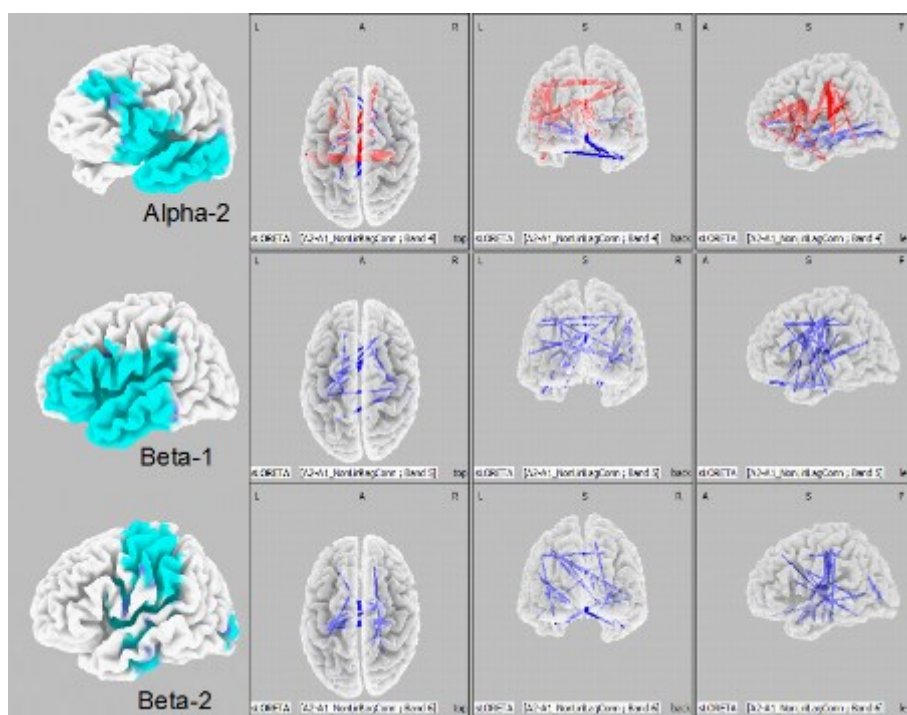


Obrázek 5: Vliv 2-týdenní aktivní rTMS na CSD. sLORETA (párový t -test s korigovanými $P \leq .05$ a práh klastru nad 341 voxelů vyžadující binominální test) odhalila pokles (modrá barva) v CSD v alfa-2, beta-1 a beta-2 pásmech v levé hemisféře. Umístění rTMS cívky během aktivní stimulace je na obrázku zobrazeno červeně.

Hodnocení vlivu LF-rTMS na FC (lagged phase synchronization) potvrdilo po aktivní stimulaci změny v alfa-2, beta-1 a beta-2 pásmech. Po aktivním rTMS následoval pokles FC v pásmech beta-1 (celkem 12 interhemisferických; 4 levých a 6 pravých intrahemisferických spojení) a v pásmech beta-2 (9 interhemisferických; 5 levých a 5 pravých intrahemisferických spojení, **Obrázek 6**). Zajímavé bylo, že většina interhemisferických změn, která se objevila u pacientů v aktivní větvi, byla spojena s těmi oblastmi, ve kterých byly zároveň detekovány změny v CSD (**Obrázek 5**).

Změny FC navozené aktivní LF-rTMS byly nejvýraznější v pásmu alfa-2, kde byl patrný nárůst intrahemisferických spojení. Efekt byl patrnější na straně stimulace (18 spojení vlevo vs. 7 spojení

vpravo). Nárůst spojení v levé hemisféře zahrnovalo Wernickeho areu, která ležela přímo pod projekcí rTMS cívky (BA 39, 40), primární a sekundární sluchový kortex (BA 41, 42), Brockovu areu (BA 44, 45) a temporální gyry (BA 20, 22). Pokles v alfa-2 intrahemisferickém spojení byl identifikován ve třech dlouhých drahách, které spojují subgenuální cingulum s posteriorním kortexem v levé hemisféře (BA 17, 18, 19). Rovněž interhemisferických spojení v pásmu alfa-2 bylo více zvýšeno než sníženo (16 vs. 5 párů BAs). Nárůst spojení byl nalezen mezi somatosenzorickými (BA 1, 2, 3), insulárními (BA 13), cingulárními (BA 23, 24 a 25), prefrontálními (BA 10, 11, 47) a sluchovými (BA 41, 42) kortikálními oblastmi (**Obrázek 6**). V neaktivní skupině jsme v žádném z EEG pásem nenalezli změnu FC.



Obrázek 6: Vliv rTMS na funkční konektivitu (lagged phase synchronization) ve skupině aktivní rTMS. Obrázky vlevo ukazují vliv LF-rTMS na regionální CSD pro srovnání se změnami FC ve stejných EEG pásmech. Důležité spoje jsou zobrazeny uvnitř transparentních kortikálních povrchů ze 3 úhlů pohledu. Červené čáry znamenají nárůst a modré snížení FC po aktivní rTMS ($P \leq .05$, korigované na mnohonásobné porovnávání). Body, které jsou propojeny jednotlivými čarami, představují střed Brodmannovy oblasti.

5 Diskuze

5.1 Studie č.1

U nemocných ve velmi časných fázích byl potvrzen předpoklad relativního snížení objemu GM a WM (relativně k CSF). Současně jsme však nepotvrdili, že by u těchto nemocných byla snížená globální FC hodnocená jako průměrná korelace mezi všemi kortikálními regiony AAL atlasu. Výsledek tedy svědčí pro to, že na začátku onemocnění ještě nedochází ke snížení globální FC tak, jak bylo dokumentováno na menších souborech chronických nemocných (Lynall et al., 2010). Náš předpoklad, že ke snížení globální FC dochází až s progresí nemoci, budeme testovat v rámci dalšího longitudinálního sledování uvedeného souboru.

Významným nálezem studie bylo zjištění, že FES pacienti vykazovali během uvědomění si vlastní agence, tedy pocitu samostatného ovládní kurzoru, deficit v kortikální aktivaci středočarových struktur. Struktury CMS jsou běžně do SA pochodů zapojeny (Northoff et al., 2006, Murray et al., 2012, Qin and Northoff, 2011). Význam námi detekovaného meziskupinového rozdílu v kortikální aktivaci během SA byl o to přesvědčivější, že jsme použili „self-paced“ fMRI techniku, která snižuje impakt výkonu obou skupin na nejnižší možnou míru.

Další důležitý nálezn byl učiněn prostřednictvím analýzy nezávislých komponent, která ukázala, že 2 hlavní mozkové sítě (DMN a CEN) specificky korelovaly s časovým průběhem SA/OA bloků, ze kterých se skládal studijní protokol. I tento jev byl u FES oslabený.

Naše studie je první, která prokázala, že DMN je pozitivně asociována s posouzením SA vjemu, zatímco CEN negativně. Přesně naopak je tomu při posouzení OA vjemu. Pro objasnění vzájemné dynamiky DMN a CEN v závislosti na výkonu úlohy, bylo zcela zásadní námi vypracované paradigma na rozpoznání SA/OA vjemu, které bylo cíleně připraveno tak, aby umožnilo sledovat průběh aktivity neuronálních sítí identifikovaných pomocí ICA. Kontrola spolupráce vyšetřovaných subjektů pak byla zajištěna kontrolou zaznamenané trajektorie kurzoru během celého experimentu.

Skutečnost, že DMN je charakteristickou sítí spojenou s klidovým stavem (Raichle et al., 2001), a že ke zvýšení aktivity této sítě dochází během výkonu vnitřně orientované kognitivní úlohy, je všeobecně přijímaným a replikovaným faktem (Qin and Northoff, 2011, Andrews-Hanna, 2012). CEN je naopak aktivována při pozornosti věnované vnějším stimulům a závisí také na náročnosti zadané úlohy

(Corbetta and Shulman, 2002). Výsledky naší studie stávající porozumění antikorelace DMN/CEN během klidu či vně orientované pozornosti rozšiřují o rozdílnou aktivaci během SA /OA prožitku.

Zhoršení uvedené antikorelace obou sítí v závislosti na prožitku agence u FES je významným nálezem naší studie. Výsledky ICA potvrdily, že FES pacienti (ve srovnání s HC) vykazují sníženou aktivaci DMN i redukovanou deaktivaci CEN během SA, naopak tomu bylo při posouzení OA (**Obrázek 2**). Dále jsme u FES v porovnání s HC našli během rozpoznání SA/OA celkově vyšší pozitivní asociaci obou jinak antikorelovaných sítí DMN a CEN.

Uvedené nálezy jsou ve shodě s řadou předchozích studií popisujících sníženou funkční konektivitu jednak uvnitř sítí a jednak mezi sítěmi DMN a CEN. Alterovaná konektivita těchto sítí je považována za jeden z nejdůležitějších nálezů u schizofrenie (Camchong et al., 2011, Guo et al., 2014d, Kasperek et al., 2013, Manoliu et al., 2014, Moran et al., 2013, Orliac et al., 2013, Palaniyappan et al., 2013, White et al., 2010b). Předpokládá se, že za zhoršenou orchestrací DMN a CEN u SZ mohou stát vyšší regulační mechanismy (Palaniyappan et al., 2013, Menon, 2011a).

Dále jsme u FES ve srovnání s HC našli sníženou konektivitu mezi zadní částí DMN a přední částí DMN, což je v souladu s rozpojením středočarových struktur DMN pozorovaným předchozími pracemi (Bastos-Leite et al., 2015, Bluhm et al., 2007, Liemburg et al., 2012). Rovněž vyšší korelace mezi CEN a DMN, která byla patrná v naší skupině FES pacientů, je v souladu s předchozími nálezy jiných výzkumných skupin (Manoliu et al., 2014, Chan et al., 2011, Wang et al., 2015).

Do jaké míry souvisí uvedené nálezy se specifickou dimenzí SZ symptomatologie, zůstává zatím nejasné. Námí dokumentované narušení zapojení CMS je pravděpodobnou příčinou aberantního vnímání SA/OA, které je možné interpretovat jako součást nebo dokonce podstata příznaků prvního řádu (Sass, 2013).

S uvedeným narušením ve strukturách CMS pravděpodobně souvisí také náš nález, že pacienti vykazovali během úlohy nižší přesnost odpovědí v porovnání s HC, což dále podporuje předpoklad, že se zhoršení rozpoznávání SA/OA podílí na kognitivním deficitu a je významným faktorem v patofyziologii SZ (Maeda et al., 2012).

Překvapivým nálezem pak byl fakt, že jsme nenašli korelaci mezi deficitní aktivací CMS a závažností symptomů dle PANSS. Nicméně tato vazba byla potvrzena v předchozích studiích (Manoliu et al., 2014, Guo et al., 2014a, Jardri et al., 2013, Rotarska-Jagiela et al., 2010). Důvodem chybějící korelace s klinickým projevem může být skutečnost, že naše studie byla prováděna na relativně úzkém spektru pacientů v časných fázích SZ, u nichž se široká psychopatologie zatím plně nemusela rozvinout a zároveň již mohla odeznívat v rámci nastavené terapie. Vzhledem k tomu, že deficit detekce SA vykazovali dle jiné studie i zdraví sourozenci SZ pacientů (Hommes et al., 2012), je možné uvažovat o tom, že by narušená detekce SA mohla představovat samostatný endofenotyp SZ.

Hodnota naší studie spočívá m.j. v tom, že naše skupina FES pacientů byla homogenní a tím se vyhnula několika možným zkreslujícím faktorům, jako je chronicita onemocnění, věk a zejména dlouhodobá expozice antipsychotické terapii.

Určitým limitujícím faktorem studie zůstává to, že i přes veškerou metodickou snahu nemůžeme úplně vyloučit jisté zkreslení vlivem zhoršeného výkonu pacientů v zadané úloze. Nicméně podle míry deaktivace (snížení BOLD signálu) v obou skupinách během OA podmínky lze usuzovat na stejnou alokaci kognitivního úsilí u FES i HC. Dalším limitem je relativně malá velikost testovaného souboru spojená s rizikem chyby II. typu a potenciálně zkreslující i fMRI data.

Z dostupných dat a z výsledků naší studie vyplývá charakteristické komplexní narušené funkční konektivity u SZ, které zahrnuje jednak rozpojení uvnitř jednotlivých sítí (DMN), a současně také poruchu jejich vzájemné orchestrace, resp. antikorelace. Souvislost mezi klinickou manifestací popsaného diskonekčního syndromu, resp. jeho korelace s dimenzemi SZ symptomatologie, by měla být předmětem dalšího studia.

5.2 Studie č.2

Analýzou EWSQ u 61 relapsů schizofrenie (u 51 pacientů) se nám podařilo nejen přesně popsat dynamiku subjektivně pociťovaných EWS, ale současně také vyhodnotit položky EWSQ, které mají pro svou specifitu a možnost využití v instrumentálním objektivním sledování potenciál pro prevenci relapsu včasnou eskalací medikace.

Na populační úrovni byl pacienty reportovaný nárůst EWSQ skóre zaznamenaný až 5 týdnů před hospitalizací (relapsem), což je v souladu s daty z předchozích studií, které uvádějí detekovatelnost EWS v průměru 4 týdny před relapsem (Birchwood et al., 1989, Gaebel et al., 1993, Malla and Norman, 1994, Tarrier et al., 1991).

Následná detailnější analýza identifikovala variabilitu mezi subjekty v charakteru a nástupu prodromů. Rovněž potvrdila, že většině relapsů, i když ne všem, předcházela nárůst celkového EWSQ skóre. Důležitou součástí interpretace výsledků byla prostá vizuální kontrola trajektorie průměrného skóre EWSQ, která jasně ukázala téměř monotónní nárůst skóre v průběhu až 10 týdnů před hospitalizací. Důvodem proč tento kontinuálně narůstající prodromální syndrom nebyl zachycen statistickou analýzou, mohla být skutečnost, že ho těsně předcházela mírný pokles skóre EWSQ.

Tento efekt byl objektivizován a metodicky vyřešen vyhlazením dat za použití klouzavého 3-týdenního průměru. Tím došlo k odstranění šumu způsobeného běžnými fluktuacemi. Tímto přístupem jsme potvrdili postupný monotónní nárůst skóre již 8 týdnů před relapsem. Tím došlo k významnému posunu v identifikovaném začátku GIP.

Důležité bylo také vyhodnocení jednotlivých položek EWSQ. Ukázalo se, že 3 z 10 položek dotazníku jsou vhodné k průběžnému instrumentálnímu objektivnímu monitoringu. Jedná se o položku 3 „zhoršení koncentrace“, jejíž stabilní nárůst byl v naší skupině pacientů detekovatelný již 6 týdnů před relapsem. Koncentrace pozornosti (prosexie) je jednou z kognitivních funkcí, která je relativně dobře a objektivně kvantifikovatelná. Nabízí se využití jednoduché a dostupné metody jako je mobilní aplikace (Källander et al., 2013), která umožňuje jednoduše sledovat kognitivní změny v čase.

Setrvalý signifikantní nárůst položky 5 „neklid, podrážděnost, agresivita“ byl detekovatelný již 8 týdnů před relapsem a v případě položky 1 „poruchy spánku“ tomu bylo 6 týdnů před relapsem. I tyto symptomy lze relativně snadno a levně objektivizovat, a to pomocí aktigrafických náramků či hodinek, které jsou schopné přenášet data do počítače v reálném čase a identifikovat včas hrozící relaps.

Uvedené symptomy jsou vysvětlitelné např. nadměrnou aktivitou dopaminergního systému, která je všeobecně akceptovaným konečným vyústěním sekvence alterovaných neurochemických dějů během rozvoje psychózy (Kapur, 2012, Howes and Kapur, 2009). Vzhledem k tomu, že zvýšená hladina katecholaminů je detekovatelná již před relapsem (Kelley et al., 1999), je nárůst syntézy dopaminu dáván do spojitosti s prodromálními příznaky vysoce rizikových osob, u kterých následně dojde k relapsu psychózy (Egerton et al., 2013, Howes et al., 2009).

Limitací interpretace získaných dat je zejména fakt, že EWSQ kvantifikuje pouze zhoršení daného parametru ve vztahu k jeho hodnotě z předchozího týdne. To znamená, že eventuelní zlepšení sledovaného parametru nebo jeho hodnota identická s předchozím týdnem jsou kódovány jako nulové skóre.

I přes uvedenou limitaci považujeme nálezy naší studie za vysoce relevantní. Poukazují totiž na to, že patofyziologické děje předcházející relapsu onemocnění jsou pomocí inovativní testované metodiky detekovatelné až dvojnásobně delší dobu, než bylo dosud předpokládáno.

Naše nálezy jednoznačně podporují možnost včasné terciární prevence pomocí telemedicínského programu ITAREPS nebo navržených nástrojů objektivního sledování, které lze vcelku snadno aplikovat v praxi. Zcela zásadní je pak potenciál navržené intervence ve snížení progresu neurobiologického podkladu schizofrenie včetně morfologických a funkčních změn. Tím, že snížíme počet psychotických epizod včasným zachytem hrozícího relapsu, můžeme zpomalit či zastavit chronifikaci onemocnění, udržet kvalitu života pacientů a snižovat socioekonomické dopady tohoto závažného psychiatrického onemocnění.

5.3 Studie č.3

Jedná se o první studii, která prokazuje, že LF-rTMS použitá v terapii AHs je u SZ spojená s detekovatelnými a fyziologicky relevantními změnami v CSD kvantitativního EEG a ve FC.

Z výsledků naší studie vyplývají tři významné závěry. Potvrdili jsme klinický efekt LF-rTMS v terapii AHs. Dále se nám podařilo prostřednictvím aktivní LF-rTMS (nikoli však stimulací neúčinnou) snížit CSD v pásmech alfa-2, beta-1 a beta-2 a to primárně ve stimulované levé fronto-temporo-parietální oblasti. Nakonec jsme potvrdili, že aktivní LF-rTMS vede k poklesu FC beta oscilací a změně konektivity v pásmu alfa-2.

V porovnání s neaktivní stimulací vykazovala aktivní LF-rTMS aplikovaná na levý TPC signifikantní zlepšení skóre pro AHs v pozitivní subškále PANSS a rovněž ve škále přímo zaměřené na hodnocení sluchových halucinací AHRS. Když jsme kvantifikovali standardizovaný rozdíl ve změně skóre AHRS během trvání studie a použili jsme intervalovou škálu namísto škály ordinální, tak jsme identifikovali míru efektu (Cohenovo d) 0,93, která leží blíže k hornímu pólu velikostí efektů zmiňovaných v meta-analýzách (Aleman et al., 2007, Dollfus et al., 2016, Freitas et al., 2009, Kennedy et al., 2018, Slotema et al., 2012, Tranulis et al., 2008, Zhang et al., 2013). Jiný vliv LF-rTMS na výsledky ostatních PANSS subškál jsme nenašli, což je v souladu se závěry ostatních studií, a sice že LF-rTMS aplikované na TPC specificky zmírňuje AHs (Slotema et al., 2012).

Naše nálezy z sLORETA potvrzují předpoklad, že LF-rTMS aplikované po dobu 2 týdnů na levý TPC navozuje signifikantní pokles v CSD v rychlých pásmech a to téměř exkluzivně ve stimulované levé hemisféře. Nejvýraznější pokles v CSD byl pozorovaný v beta-1 (12.5-18 Hz) pásmu, což je v souladu s předchozím pozorováním naší skupiny z r. 2007 (Horacek et al., 2007). Uvedený nález snížení beta-1 CSD je plně v souladu s jinou EEG studií, která našla signifikantně zvýšenou beta aktivitu v levých řečových oblastech u pacientů s AHs refrakterních k terapii (Lee et al., 2006). Jiná LF-rTMS studie na pacientech s AHs naopak žádné signifikantní změny ve spektrální EEG analýze nenašla, nicméně tato studie trvala pouze 5 dní (Jandl et al., 2006).

Beta oscilace reprezentují oscilace spojované s glutamátovou a GABA aktivitou (Uhlhaas et al., 2008, Whittington et al., 2000). Uvedené oscilace jsou zodpovědné za koordinaci a FC neurální aktivity v makroskopickém rozsahu (Schnitzler and Gross, 2005, White et al., 2000). Beta-1 rovněž pozitivně koreluje s mozkovým metabolismem (Oakes et al., 2004) a snížení v tomto pásmu identifikované v našem souboru tedy jednoznačně podporuje inhibiční efekt LF-rTMS. Rovněž bylo prokázáno, že ze všech specifických beta pásem má beta-2 nejvyšší souvislost s genovými variantami GABAA receptoru (Porjesz et al., 2002). Z toho vyplývá, že by snížení beta-2 v naší studii mohlo být způsobeno interferencí mezi LF-rTMS a kortikálními interneurony, které se podílejí na genezi beta rytmů.

Náš předpoklad, že klinický efekt LF-rTMS je zprostředkován inhibicí aberantních dlouhých spojů (odpovídající konektivitě v beta pásmech), je ve shodě s nálezem pozitivní korelace mezi AHs a mírou konektivity levého a pravého dolního frontálního sluchového kortexu (Raij et al., 2009). S tímto pozorováním pak souvisí také DTI nálezy zvýšené strukturální konektivity mezi sluchovými oblastmi u pacientů s AHs (Hubl et al., 2004b, Mulert et al., 2012, Shergill et al., 2007b). V budoucích DTI studiích

byl mělo být objasněno do jaké míry se případné dynamické změny v bílé hmotě podléjí na efektu LF-rTMS na FC a klinickém zlepšení AHs.

Po aktivní LF-rTMS došlo rovněž ke snížení CSD v pásmu alfa-2. Kortikální alfa rytmy jsou generovány jak talamickými pacemakery, tak synergickými interakcemi v talamo-kortiko-talamických reentrantních okruzích, které jsou modulované cholinergní, serotoninergní a glutamatergní aferentací (Palva and Palva, 2007, Sauseng et al., 2005). Je vhodné zdůraznit, že původně bylo nahlíženo na alfa aktivitu jako na rytmus, který odráží kortikální inhibici, nicméně novější nálezy podporují představu, že se podílí na mezifrekvenční fázové synchronizaci, která zajišťuje koordinaci a udržení neuronálních reprezentací (Palva and Palva, 2007).

Našemu nálezu alfa-2 inhibice během LF-rTMS protiřečí některé práce uvádějící snížení frekvencí v alfa pásmu u SZ (Boutros et al., 2008b). Vysvětlením by mohl být fakt, že redukce alfa rytmů je primárně popisována u pacientů, u nichž převládá negativní symptomatika s rozšířenými komorami (Karson et al., 1988, Sponheim et al., 2000b), což je odlišný soubor proti pacientům akutně halucinujícím, kteří byli zařazeni do naší studie. Toto vysvětlení podporuje i závěr z předchozí sLORETA studie, který potvrdil nárůst v alfa-1 a -2 pásmu v temporálním kortexu drug-naivních pacientů v akutní fázi onemocnění (Tislerova et al., 2008) i skutečnost, že zvýšená alfa aktivita byla dříve potvrzena jako marker pozitivní odpovědi na antipsychotickou terapii (Ramos et al., 2001).

Dalším nálezem, který podporuje naše pozorování zvýšené aktivity alfa-2 během AHs, je nárůst alfa aktivity během do nitra orientované pozornosti na různé percepční modalit vč. sluchové (Cooper et al., 2003). Můžeme tedy spekulovat, že čím jsou AHs intenzivnější, tím více nároků je kladeno na jejich aktivní inhibici vyjádřenou prostřednictvím alfa-2. Pokles alfa-2 po aktivní LF-rTMS je pak komplementární k nálezům po rTMS s vysokou frekvencí stimulace, která alfa aktivitu zvyšuje jak po akutní (Veniero et al., 2011), tak po chronické stimulaci (Valiulis et al., 2012, Noda et al., 2013).

LF-rTMS vedla ke změně FC na alfa-2 frekvenci, a to s převahou zvýšení inter- a intrahemisferických spojení. Tento nález koresponduje s nárůstem EEG alfa koherencí pozorovaných po LF-rTMS (Capotosto et al., 2014, Kim et al., 2012, Strens et al., 2002) a naopak se snížením v tomto pásmu po vysokofrekvenční rTMS (Oliviero et al., 2003, Serrien et al., 2002).

S naším nálezem, že LF-rTMS zvyšuje interhemisferickou konektivitu v pásmu alfa-2 souvisí i závěr studie, která porovnávala EEG koherence u pacientů s AHs, bez AHs a HC. U pacientů s halucinacemi našla studie nejen oproti HC, ale i proti pacientům bez AHs, sníženou rychlou alfa koherenci v oblastech důležitých pro sluchový processing (zejm. v elektrodách nad STG). (Henshall et al., 2013).

V naší studii docházíme k závěru, že LF-rTMS inhibuje jak lokální kortikální aktivitu v beta-1 a -2 pásmech, tak dlouhá mozková spojení zprostředkovávaná beta oscilacemi. Snížení alfa-2 CSD mohou být způsobena interakcí LF-rTMS a lokálních i vzdálených generátorů rytmů alfa rytmu. Zároveň se však může jednat také o důsledek menší nutnosti tonicky inhibovat hyperaktivovaný sluchový kortex s cílem

zmírnění AHs. Zvýšení FC v pásmu alfa-2 může znamenat obnovenou roli subkortikálních alfa generátorů (např. talamus), které tak nahrazují aberantní kortiko-kortikální synchronizaci v pásmu beta-1 a -2.

Limitací naší studie je malý soubor pacientů, což komplikuje možnost detailní analýzy rozdílů mezi respondéry a non-respondéry LF-rTMS. Další limitací je fakt, že frekvenční pásma byla stanovena standardním rozmezím (arbitrárně) a nebyla individualizovaná. Zejména v případě alfa rytmů, které vykazují vysokou inter-individuální variabilitu, tedy mohl být pozorovaný efekt ještě výraznější. Limitace spočívá také v nemožnosti metodiky sLORETA (a skalpového EEG vůbec) hodnotit subkortikální neuronální aktivitu, což komplikuje interpretaci především alfa-2 konektivity, protože není možné rekonstruovat aktivitu subkortikálních generátorů (talamu a retikulární formace).

Výsledky studie č. 3 lze shrnout tak, že se podařilo potvrdit klinický efekt LF-rTMS na AHs, identifikovat indukované inhibiční změny ve vysokých frekvencích (10.5-21 Hz) a prokázat vliv LF-rTMS na konektivitu v uvedených pásmech. Výsledky podporují předpoklad, že LF-rTMS aplikovaná na oblasti spojené s řečí zmírňuje AHs modulací lokální aberantní elektrické aktivity a FC. Naše výsledky jsou klinicky vysoce relevantní, protože podporují předpoklad, že by bylo možné využít neuronavigace působení LF-rTMS nebo transkraniální stimulace přímým proudem (Gornerova et al. 2016) na základě hodnocení aktivity zdrojů EEG (sLORETA) podobně, jako se to podařilo naší skupinou prokázat v případě cílení rTMS cívkou podle funkčního zobrazení ¹⁸FDG PET, které je však výrazně dražší, méně dostupné a spojené s mírnou radiační zátěží (Klirova et al., 2013).

6 Závěry

Předkládané studie rozšiřují dosavadní znalosti o problematice schizofrenie, vzájemně se doplňují a obohacují stávající pohled na neurobiologii SZ. Pomáhají nejen lépe porozumět jejím mechanismům, ale mají také potenciální dopad na zvýšení efektivity léčby a terciární prevence relapsů, které roztácejí *circulus vitiosus* funkčních i strukturálních změn mozku se všemi dalšími dopady nejen na pacienta, ale také na jeho rodinu a v konečném důsledku na celou společnost.

Excesivní zánik synapsí je považován za jeden z patofyziologických podkladů SZ a souvisí s morfoloogickými změnami mozku u SZ (Pham et al., 2021). Neurovývojový proces jakým je synaptický pruning může vysvětlovat morfoloogické nálezy, které jsou přítomné před propuknutím onemocnění. Nárůst objemu komorového systému a související redukci GM jsme pak potvrdili i v našich výsledcích v rámci cíle č. 1.

Mezi studiemi na FES pacientech je shoda v nálezech redukovaného objemu ACC, o kterém se dokonce uvažuje jako o možném primárním regionu zasaženým SZ procesem. Tato hypotéza inspiruje řadu dalších hypotéz vycházejících ze skutečnosti, že ACC je jednou z hlavních struktur SN a aDMN. Tento předpoklad je podporován i našimi výsledky (cíl č. 1) získanými pomocí ICA v momentě rozpoznání SA (Spaniel et al., 2016a). Naše práce tak podporuje souvislost mezi strukturálními abnormitami a narušením funkční konektivity, vnitřní integritě a koordinaci hlavních konektivitních sítí mozku. Důležitost ACC v patofyziologii (i fenomenologii) SZ podporuje i studie na HRP, která prokázala, že osoby v riziku, u kterých se následně rozvinul psychotický stav, vykazovaly (na rozdíl od těch, kteří do SZ nekonvertovali), redukovanou GM právě v ACC (Fortea et al., 2021).

V naší "task-related" fMRI studii jsme prokázali změny v aktivaci a vzájemné orchestraci DMN a CEN u pacientů záhy po prvním záchytu psychózy, a tedy s minimem zkreslujících faktorů, což dále posiluje představu narušené antikorelace těchto dvou sítí jako substrátu pro SZ onemocnění. Design naší studie umožnil pozorovat tento deficit přímo v okamžiku rozpoznání SA/OA. Tato skutečnost v kontextu vlivné teorie tří sítí může poskytnout odpověď na otázku nejen podstaty příznaků prvního řádu, ale také kognitivní dysfunkce, která SZ typicky provází.

Změny v konektivitě lze dokumentovat i v souvislosti s terapií, což jsme potvrdili v rámci léčby LF-rTMS. Pomocí sLORETA jsme detekovali inhibiční efekt LF-rTMS v oblasti rychlých pásem beta. Pacienti s AHs vykazují zvýšenou konektivitu v pásmu beta ve sluchových oblastech (Raij et al., 2009, Hubl et al., 2004b, Mulert et al., 2012, Shergill et al., 2007b). Tento fakt pak dobře koresponduje s naším pozorováním, že aktivní LF-rTMS FC v beta pásmech naopak snižuje, což pravděpodobně souvisí s vlastním terapeutickým efektem.

Jedním z nejdůležitějších nálezů v rámci cíle č. 3 bylo samotné potvrzení účinnosti LF-rTMS na zmírnění farmakorezistentních AHs. Signifikantní snížení AHs podpořil i nález snížení alfa-2 CSD v levém TPC, který jsme interpretovali jako snížení potřeby tonické inhibice během AHs. Naše nálezy podporují použití LF-rTMS v terapii rezistentních AHs. Dříve bylo prokázáno, že neuronavigace rTMS pomocí ¹⁸FDG PET zvyšuje její efektivitu v léčbě AHs (Klirova et al., 2013). Naše studie pak podporuje možnost využití sLORETA jako dostupnější a levnější alternativy právě pro potřeby neuronavigace rTMS nebo transkraniální stimulace přímým proudem (Gornerova et al. 2016).

Nezbytnost zpomalení rozvoje strukturálních a funkčních změn, které doprovázejí chronifikaci SZ byla inspirací pro cíl č. 2. Jeho řešení bylo založené na analýzách časových řad prodromálních příznaků z telemedicínského systému ITAREPS. Ten primárně slouží pro časný záchyt hrozícího psychotického relapsu. Na základě analýzy časových řad jsme byli schopni prokázat, že k nárůstu varovných příznaků dochází až 10 týdnů před hospitalizací, tedy dvojnásobně delší dobu, než bylo dosud předpokládáno. Zároveň jsme identifikovali položky EWS, které mohou sloužit k objektivnímu sledování hrozícího rizika relapsu v reálném čase (např. pomocí aktigrafů).

Výsledkem studia tří vzorků nemocných SZ s odlišnou mírou chronicity bylo potvrzení morfologických změn na počátku nemoci, narušení koordinace hlavních konektivních sítí mozku spojené s prožitkem „jáství“ a dokumentování dynamických změny funkční konektivity v rámci terapie rTMS. Navíc jsme identifikovali časové období pro možnost včasné terciární prevence relapsu a souvisejících morfologických a funkčních změn mozku. Hlavním cílem všech řešených úkolů bylo podpořit možnost využití moderních technologií, nejen k ozřejmění povahy SZ, ale i k prevenci relapsů, která se v současné době stává jedním z nejdůležitějších pilířů terapie samotné.

7 Souhrn

Schizofrenie je spojená s redukcí šedé hmoty, narušením integrity bílé hmoty a se snížením funkční konektivity (FC). Otevřenou otázkou zůstává, zda jsou změny FC od počátku spojené se strukturálními změnami mozku (které jsou jednoznačně potvrzené již před propuknutím nemoci), nebo zda se vyvíjí až s chronifikací SZ. Současně není jasná souvislost mezi narušením FC a prožitkem „jáství“, jako možnou jádrovou symptomatikou SZ. Dále je nezbytné vyvíjet efektivní metody prevence relapsu s cílem zabránit progresi neurobiologických změn mozku.

Uvedené otázky jsme studovali ve třech odlišných skupinách nemocných. V případě nemocných s FES jsme potvrdili relativní redukcí objemu šedé a bílé hmoty, ale nepotvrdili jsme změny globální konektivity. V navazující „task-related“ fMRI studii jsme prokázali narušení koordinace sítě defaultního modu (DMN) a centrální exekuce (CEN) během rozpoznání „vlastní“ (vs. „vnější“) agence. V analýze časových řad časných varovných příznaků jsme potvrdili, že relapsům SZ předchází nárůst intenzity varovných příznaků, který je možné detekovat již 10 týdnů před hospitalizací, tedy až dvojnásobně delší dobu, než bylo dosud předpokládáno. U chronických nemocných SZ s AHs jsme prokázali, že dvoutýdenní LF-rTMS snižuje intenzitu AHs, kterou doprovází snížení EEG aktivity a funkční konektivity v rychlých pásmech beta (10.5-21 Hz).

Naše závěry dokumentují využití moderních technologií nejen ve výzkumu SZ, ale také v léčbě a možnosti prevence relapsů, které se podílejí na progresi změn mozku u schizofrenie.

8 Summary

Schizophrenia is connected with reduced volume of grey matter, reduced integrity of white matter and a disrupted functional connectivity (FC). The link between structural changes, already detectable before symptoms appear, and development of disrupted FC remains to be elusive. Moreover, current knowledge does not fully explain the relationship between disrupted FC and disturbed experience of self-agency, a core symptom of schizophrenia. In addition, it is necessary to develop novel effective methods to prevent relapse and prevent the progression of neurobiological brain changes.

To fill these knowledge gaps, we studied three different groups of schizophrenia patients. In the FES sample, we confirmed relative reduction of grey and white matter volumes but not global connectivity. In the subsequent “task-related” functional MRI (fMRI) study we proved disrupted coordination in default mode network (DMN) and central executive network (CEN) during the “self-agency” condition. Our longitudinal analysis of prodromal symptoms clearly demonstrated that relapse episodes can be successfully predicted by increased intensity of warning signs, which we were able to detect as early as 10 weeks before hospitalisation, that is, twice as early as had been assumed. In chronic

schizophrenia, we documented that a two-week course of LF-rTMS therapy decreased intensity of AHs, and was associated with depressed fast beta-waves EEG activity and functional connectivity (10.5 – 21Hz).

Our conclusions support the utilization of new technologies not only in schizophrenia research, but also in the treatment and relapse prevention which is essential to mitigate progressive brain changes during the course of schizophrenia.

9 Literatura

- ABEL, K. M., WICKS, S., SUSSER, E. S., DALMAN, C., PEDERSEN, M. G., MORTENSEN, P. B. & WEBB, R. T. 2010. Birth weight, schizophrenia, and adult mental disorder: is risk confined to the smallest babies? *Arch Gen Psychiatry*, 67, 923-30.
- ABI-SAAB, W., SEIBYL, J. P., D'SOUZA, D. C., KARPER, L. P., GUEORGUEVA, R., ABI-DARGHAM, A., WONG, M. L., RAJHANS, S., ERDOS, J. P., HENINGER, G. R., CHARNEY, D. S. & KRISTAL, J. H. 2002. Ritanserin antagonism of m-chlorophenylpiperazine effects in neuroleptic-free schizophrenics patients: support for serotonin-2 receptor modulation of schizophrenia symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*, 162, 55-62.
- ADLER, L. E., HOFFER, L. D., WISER, A. & FREEDMAN, R. 1993. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 150, 1856-61.
- AGHAJANIAN, G. K. & MAREK, G. J. 2000. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev*, 31, 302-12.
- AGID, O., SHAPIRA, B., ZISLIN, J., RITSNER, M., HANIN, B., MURAD, H., TROUDART, T., BLOCH, M., HERESCO-LEVY, U. & LERER, B. 1999. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 4, 163-72.
- AGNEW-BLAIS, J., SEIDMAN, L. J., FITZMAURICE, G. M., SMOLLER, J. W., GOLDSTEIN, J. M. & BUKA, S. L. 2017. The interplay of childhood behavior problems and IQ in the development of later schizophrenia and affective psychoses. *Schizophr Res*, 184, 45-51.
- AHVENINEN, J., JAASKELAINEN, I. P., OSIPOVA, D., HUTTUNEN, M. O., ILMONIEMI, R. J., KAPRIO, J., LONNQVIST, J., MANNINEN, M., PAKARINEN, S., THERMAN, S., NAATANEN, R. & CANNON, T. D. 2006. Inherited auditory-cortical dysfunction in twin pairs discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 60, 612-20.
- ALEMAN, A., SOMMER, I. E. & KAHN, R. S. 2007. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 416-421.
- ALEXANDER-BLOCH, A., GIEDD, J. N. & BULLMORE, E. 2013. Imaging structural co-variance between human brain regions. *Nat Rev Neurosci*, 14, 322-36.
- ALEXANDER, D. M., FLYNN, G. J., WONG, W., WHITFORD, T. J., HARRIS, A. W., GALLETTY, C. A. & SILVERSTEIN, S. M. 2009. Spatio-temporal EEG waves in first episode schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 120, 1667-82.
- ALLEN, P., LAROI, F., MCGUIRE, P. K. & ALEMAN, A. 2008. The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev*, 32, 175-91.
- ALLEN, P., MODINOS, G., HUBL, D., SHIELDS, G., CACHIA, A., JARDRI, R., THOMAS, P., WOODWARD, T., SHOTBOLT, P., PLAZE, M. & HOFFMAN, R. 2012. Neuroimaging auditory hallucinations in schizophrenia: from neuroanatomy to neurochemistry and beyond. *Schizophr Bull*, 38, 695-703.
- AMAD, A., GUARDIA, D., SALLERON, J., THOMAS, P., ROELANDT, J. L. & VAIVA, G. 2013. Increased prevalence of psychotic disorders among third-generation migrants: results from the French Mental Health in General Population survey. *Schizophr Res*, 147, 193-195.
- ANDREASEN, N. 1983. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS) Iowa City. IA: University of Iowa.
- ANDREASEN, N. C. 1982. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 39, 784-8.
- ANDREASEN, N. C. 2000a. Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS).
- ANDREASEN, N. C. 2000b. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Brain Res Rev*, 31, 106-12.
- ANDREASEN, N. C. 2010. Concept of schizophrenia: past, present, and future. *Schizophrenia*, 1-8.

- ANDREASEN, N. C., ARNDT, S., SWAYZE, V., 2ND, CIZADLO, T., FLAUM, M., O'LEARY, D., EHRHARDT, J. C. & YUH, W. T. 1994. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science*, 266, 294-8.
- ANDREASEN, N. C., LIU, D., ZIEBELL, S., VORA, A. & HO, B.-C. 2013. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 170, 609-615.
- ANDREWS-HANNA, J. R. 2012. The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *The Neuroscientist*, 18, 251-270.
- ANIS, N. A., BERRY, S. C., BURTON, N. R. & LODGE, D. 1983. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol*, 79, 565-75.
- ANTICEVIC, A., COLE, M. W., MURRAY, J. D., CORLETT, P. R., WANG, X.-J. & KRISTAL, J. H. 2012. The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends in cognitive sciences*, 16, 584-592.
- ARSENEAULT, L., CANNON, M., POULTON, R., MURRAY, R., CASPI, A. & MOFFITT, T. E. 2002. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, 325, 1212-3.
- ARVANOV, V. L., LIANG, X., SCHWARTZ, J., GROSSMAN, S. & WANG, R. Y. 1997. Clozapine and haloperidol modulate N-methyl-D-aspartate- and non-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in rat prefrontal cortical neurons in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*, 283, 226-34.
- ASHOK, A. H., BAUGH, J. & YERAGANI, V. K. 2012. Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE). *Indian J Psychiatry*, 54, 95-6.
- ASSOCIATION, A. P. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V [Internet]. Arlington VA: American Psychiatric Association; 2013. Available: *dsm.psychiatryonline.org* [Google Scholar].
- ASSOCIATION, W. M. 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310, 2191-2194.
- BABULAS, V., FACTOR-LITVAK, P., GOETZ, R., SCHAEFER, C. A. & BROWN, A. S. 2006. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 163, 927-9.
- BALDEWEG, T., KLUGMAN, A., GRUZELIER, J. & HIRSCH, S. R. 2004. Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Res*, 69, 203-17.
- BALDEWEG, T., KLUGMAN, A., GRUZELIER, J. H. & HIRSCH, S. R. 2002. Impairment in frontal but not temporal components of mismatch negativity in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*, 43, 111-22.
- BARCH, D. M., CSERNANSKY, J. G., CONTURO, T. & SNYDER, A. Z. 2002. Working and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common prefrontal mechanism? *J Abnorm Psychol*, 111, 478-94.
- BARKER, A. T., JALINOUS, R. & FREESTON, I. L. 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1, 1106-7.
- BARTHOLOME, O., VAN DEN ACKERVEKEN, P., SANCHEZ GIL, J., DE LA BRASSINNE BONARDEAUX, O., LEPRINCE, P., FRANZEN, R. & ROGISTER, B. 2017. Puzzling Out Synaptic Vesicle 2 Family Members Functions. *Front Mol Neurosci*, 10, 148.
- BASAR, E., BASAR-EROGLU, C., KARAKAS, S. & SCHURMANN, M. 2001. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol*, 39, 241-8.
- BASTOS-LEITE, A. J., RIDGWAY, G. R., SILVEIRA, C., NORTON, A., REIS, S. & FRISTON, K. J. 2015. Dysconnectivity within the default mode in first-episode schizophrenia: a stochastic dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging. *Schizophrenia bulletin*, 41, 144-153.
- BAXTER, A. J., CHARLSON, F. J., CHENG, H. G., SHIDHAYE, R., FERRARI, A. J. & WHITEFORD, H. A. 2016. Prevalence of mental, neurological, and substance use disorders in China and India: a systematic analysis. *Lancet Psychiatry*, 3, 832-41.
- BEARDS, S., GAYER-ANDERSON, C., BORGES, S., DEWEY, M. E., FISHER, H. L. & MORGAN, C. 2013. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 39, 740-7.

- BEGRE, S. & KOENIG, T. 2008. Cerebral disconnectivity: an early event in schizophrenia. *Neuroscientist*, 14, 19-45.
- BEHRENDT, R. P. & YOUNG, C. 2004. Hallucinations in schizophrenia, sensory impairment, and brain disease: a unifying model. *Behav Brain Sci*, 27, 771-87; discussion 787-830.
- BELL, C. C. 1994. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *JAMA*, 272, 828-829.
- BENES, F. M. 2000. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*, 31, 251-69.
- BENES, F. M. 2015. The GABA system in schizophrenia: cells, molecules and microcircuitry. *Schizophr Res*, 167, 1-3.
- BENES, F. M., LIM, B., MATZILEVICH, D., WALSH, J. P., SUBBURAJU, S. & MINNS, M. 2007. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 10164-9.
- BENTALL, R. P., DE SOUSA, P., VARESE, F., WICKHAM, S., SITKO, K., HAARMANS, M. & READ, J. 2014. From adversity to psychosis: pathways and mechanisms from specific adversities to specific symptoms. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 49, 1011-22.
- BERGEMANN, N., MUNDT, C., PARZER, P., JANNAKOS, I., NAGL, I., SALBACH, B., KLINGA, K., RUNNEBAUM, B. & RESCH, F. 2005. Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics. *Schizophr Res*, 73, 357-66.
- BERGER, A. 2003. How does it work? Positron emission tomography. *BMJ*, 326, 1449.
- BERNARD, J. A., GOEN, J. R. M. & MALDONADO, T. 2017. A case for motor network contributions to schizophrenia symptoms: Evidence from resting-state connectivity. *Hum Brain Mapp*, 38, 4535-4545.
- BIRCHWOOD, M., SMITH, J., MACMILLAN, F., HOGG, B., PRASAD, R., HARVEY, C. & BERING, S. 1989. Predicting relapse in schizophrenia: the development and implementation of an early signs monitoring system using patients and families as observers, a preliminary investigation. *Psychological Medicine*, 19, 649-656.
- BIRCHWOOD, M. & SPENCER, E. 2001. Early intervention in psychotic relapse. *Clinical psychology review*, 21, 1211-1226.
- BITANIHIRWE, B. K. & WOO, T. U. 2011. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev*, 35, 878-93.
- BLACKWOOD, D. H., WHALLEY, L. J., CHRISTIE, J. E., BLACKBURN, I. M., ST CLAIR, D. M. & MCINNES, A. 1987. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry*, 150, 154-60.
- BLASI, G., LO BIANCO, L., TAURISANO, P., GELAO, B., ROMANO, R., FAZIO, L., PAPAACHARIAS, A., DI GIORGIO, A., CAFORIO, G., RAMPINO, A., MASELLIS, R., PAPP, A., URSINI, G., SINIBALDI, L., POPOLIZIO, T., SADEE, W. & BERTOLINO, A. 2009. Functional variation of the dopamine D2 receptor gene is associated with emotional control as well as brain activity and connectivity during emotion processing in humans. *J Neurosci*, 29, 14812-9.
- BLUHM, R. L., MILLER, J., LANIUS, R. A., OSUCH, E. A., BOKSMAN, K., NEUFELD, R., THÉBERGE, J., SCHAEFER, B. & WILLIAMSON, P. 2007. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophrenia bulletin*, 33, 1004-1012.
- BOKSMAN, K., THEBERGE, J., WILLIAMSON, P., DROST, D. J., MALLA, A., DENSMORE, M., TAKHAR, J., PAVLOSKEY, W., MENON, R. S. & NEUFELD, R. W. 2005. A 4.0-T fMRI study of brain connectivity during word fluency in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 75, 247-63.
- BONNELLE, V., HAM, T. E., LEECH, R., KINNUNEN, K. M., MEHTA, M. A., GREENWOOD, R. J. & SHARP, D. J. 2012. Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109, 4690-4695.
- BORA, E., FORNITO, A., RADUA, J., WALTERFANG, M., SEAL, M., WOOD, S. J., YÜCEL, M., VELAKOULIS, D. & PANTELIS, C. 2011. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophrenia research*, 127, 46-57.

- BOROOJERDI, B., PRAGER, A., MUELLBACHER, W. & COHEN, L. G. 2000. Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 54, 1529-31.
- BOSIA, M., RICCABONI, R. & POLETTI, S. 2012. Neurofunctional correlates of theory of mind deficits in schizophrenia. *Current topics in medicinal chemistry*, 12, 2284-2302.
- BOURQUE, F., VAN DER VEN, E. & MALLA, A. 2011. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med*, 41, 897-910.
- BOUTROS, N. N., ARFKEN, C., GALDERISI, S., WARRICK, J., PRATT, G. & IACONO, W. 2008a. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophr Res*, 99, 225-37.
- BOUTROS, N. N., ARFKEN, C., GALDERISI, S., WARRICK, J., PRATT, G. & IACONO, W. 2008b. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophrenia research*, 99, 225-237.
- BRAINSTORM, C., ANTTILA, V., BULIK-SULLIVAN, B., et al., et al. 2018. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*, 360.
- BRAMON, E., MCDONALD, C., CROFT, R. J., LANDAU, S., FILBEY, F., GRUZELIER, J. H., SHAM, P. C., FRANGOU, S. & MURRAY, R. M. 2005. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *Neuroimage*, 27, 960-8.
- BRAMON, E., RABE-HESKETH, S., SHAM, P., MURRAY, R. M. & FRANGOU, S. 2004. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res*, 70, 315-29.
- BREWER, W. J., FRANCEY, S. M., WOOD, S. J., JACKSON, H. J., PANTELIS, C., PHILLIPS, L. J., YUNG, A. R., ANDERSON, V. A. & MCGORRY, P. D. 2005. Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*, 162, 71-8.
- BROWN, A. S. 2011. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*, 93, 23-58.
- BROWN, A. S. & DERKITS, E. J. 2010. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*, 167, 261-80.
- BRUGGER, S. P. & HOWES, O. D. 2017. Heterogeneity and Homogeneity of Regional Brain Structure in Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74, 1104-1111.
- BUKA, S. L., TSUANG, M. T., TORREY, E. F., KLEBANOFF, M. A., BERNSTEIN, D. & YOLKEN, R. H. 2001. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 1032-7.
- BULIK-SULLIVAN, B. K., LOH, P.-R., FINUCANE, H. K., RIPKE, S. & YANG, J. 2015. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C, et al. LD Score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies. *Nat Genet*, 47, 291-5.
- BÜSCHLEN, J., BERGER, G. E., BORGWARDT, S. J., ASTON, J., GSCHWANDTNER, U., PFLUEGER, M. O., KUSTER, P., RADÜ, E. W., STIEGLITZ, R.-D. & RIECHER-RÖSSLER, A. 2011. Pituitary volume increase during emerging psychosis. *Schizophrenia research*, 125, 41-48.
- BYRNE, M., AGERBO, E., BENNEDSEN, B., EATON, W. W. & MORTENSEN, P. B. 2007. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res*, 97, 51-9.
- CAHN, W., HULSHOFF POL, H. E., LEMS, E. B., VAN HAREN, N. E., SCHNACK, H. G., VAN DER LINDEN, J. A., SCHOTHORST, P. F., VAN ENGELAND, H. & KAHN, R. S. 2002. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 1002-10.
- CAHN, W., RAIS, M., STIGTER, F., VAN HAREN, N., CASPERS, E., POL, H. H., XU, Z., SCHNACK, H. & KAHN, R. 2009. Psychosis and brain volume changes during the first five years of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 19, 147-151.
- CALHOUN, V. D. & DE LACY, N. 2017. Ten Key Observations on the Analysis of Resting-state Functional MR Imaging Data Using Independent Component Analysis. *Neuroimaging Clin N Am*, 27, 561-579.
- CALHOUN, V. D., LIU, J. & ADALI, T. 2009. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *Neuroimage*, 45, S163-S172.
- CAMCHONG, J., LIM, K. O., SPONHEIM, S. R. & MACDONALD, A. W. 2009. Frontal white matter integrity as an endophenotype for schizophrenia: diffusion tensor imaging in monozygotic twins and patients' nonpsychotic relatives. *Front Hum Neurosci*, 3, 35.
- CAMCHONG, J., MACDONALD III, A. W., BELL, C., MUELLER, B. A. & LIM, K. O. 2011. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 37, 640-650.

- CANNON, M., JONES, P. B. & MURRAY, R. M. 2002. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*, 159, 1080-92.
- CANTOR-GRAAE, E. & PEDERSEN, C. B. 2007. Risk of schizophrenia in second-generation immigrants: a Danish population-based cohort study. *Psychol Med*, 37, 485-94.
- CANTOR-GRAAE, E. & SELTEN, J. P. 2005. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*, 162, 12-24.
- CANUET, L., ISHII, R., PASCUAL-MARQUI, R. D., IWASE, M., KURIMOTO, R., AOKI, Y., IKEDA, S., TAKAHASHI, H., NAKAHACHI, T. & TAKEDA, M. 2011. Resting-state EEG source localization and functional connectivity in schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *PLoS one*, 6, e27863.
- CAO, H., DIXSON, L., MEYER-LINDENBERG, A. & TOST, H. 2016. Functional connectivity measures as schizophrenia intermediate phenotypes: advances, limitations, and future directions. *Curr Opin Neurobiol*, 36, 7-14.
- CAPOTOSTO, P., BABILONI, C., ROMANI, G. L. & CORBETTA, M. 2014. Resting-state modulation of alpha rhythms by interference with angular gyrus activity. *Journal of cognitive neuroscience*, 26, 107-119.
- CARDIN, J. A., CARLEN, M., MELETIS, K., KNOBLICH, U., ZHANG, F., DEISSEROTH, K., TSAI, L. H. & MOORE, C. I. 2009. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, 459, 663-7.
- CAREY, R. N., WOLD, S. & WESTGARD, J. O. 1975. Principal component analysis. Alternative to referee methods in method comparison studies. *Analytical chemistry*, 47, 1824-1829.
- CARLETTI, F., WOOLLEY, J. B., BHATTACHARYYA, S., PEREZ-IGLESIAS, R., FUSAR POLI, P., VALMAGGIA, L., BROOME, M. R., BRAMON, E., JOHNS, L., GIAMPIETRO, V., WILLIAMS, S. C., BARKER, G. J. & MCGUIRE, P. K. 2012. Alterations in white matter evident before the onset of psychosis. *Schizophr Bull*, 38, 1170-9.
- CARLSSON, A. & LINDQVIST, M. 1963. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 20, 140-4.
- CARTER, J. W., SCHULSINGER, F., PARNAS, J., CANNON, T. & MEDNICK, S. A. 2002. A multivariate prediction model of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 28, 649-82.
- CASTLE, D. J., SCOTT, K., WESSELY, S. & MURRAY, R. M. 1993. Does social deprivation during gestation and early life predispose to later schizophrenia? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 28, 1-4.
- CASTNER, S. A., WILLIAMS, G. V. & GOLDMAN-RAKIC, P. S. 2000. Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science*, 287, 2020-2.
- CATANI, M., CRAIG, M. C., FORKEL, S. J., KANAAN, R., PICCHIONI, M., TOULOPOULOU, T., SHERGILL, S., WILLIAMS, S., MURPHY, D. G. & MCGUIRE, P. 2011. Altered integrity of perisylvian language pathways in schizophrenia: relationship to auditory hallucinations. *Biol Psychiatry*, 70, 1143-50.
- COMPTON, W. M. & GUZE, S. B. 1995. The neo-Kraepelinian revolution in psychiatric diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 245, 196-201.
- COOPER, N. R., CROFT, R. J., DOMINEY, S. J., BURGESS, A. P. & GRUZELIER, J. H. 2003. Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses. *International journal of psychophysiology*, 47, 65-74.
- CORBETTA, M. & SHULMAN, G. L. 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews neuroscience*, 3, 201-215.
- CORE, R. 2012. Team. 2013. *R: a language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- COUGNARD, A., MARCELIS, M., MYIN-GERMEYS, I., DE GRAAF, R., VOLLEBERGH, W., KRABBENDAM, L., LIEB, R., WITTCHEN, H. U., HENQUET, C., SPAUWEN, J. & VAN OS, J. 2007. Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychol Med*, 37, 513-27.

- COURT, J., SPURDEN, D., LLOYD, S., MCKEITH, I., BALLARD, C., CAIRNS, N., KERWIN, R., PERRY, R. & PERRY, E. 1999. Neuronal nicotinic receptors in dementia with Lewy bodies and schizophrenia: alpha-bungarotoxin and nicotine binding in the thalamus. *J Neurochem*, 73, 1590-7.
- COYLE, J. T. 2004. The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause? *Biochem Pharmacol*, 68, 1507-14.
- CREWS, M., LALLY, J., GARDNER-SOOD, P., HOWES, O., BONACCORSO, S., SMITH, S., MURRAY, R. M., DI FORTI, M. & GAUGHRAN, F. 2013. Vitamin D deficiency in first episode psychosis: a case-control study. *Schizophr Res*, 150, 533-7.
- CROW, T. J. 1980. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J*, 280, 66-8.
- CUTTING, J. 2015. First rank symptoms of schizophrenia: their nature and origin. *Hist Psychiatry*, 26, 131-46.
- CYR, M., GHRIBI, O. & DI PAOLO, T. 2000. Regional and selective effects of oestradiol and progesterone on NMDA and AMPA receptors in the rat brain. *J Neuroendocrinol*, 12, 445-52.
- DAHAN, S., BRAGAZZI, N. L., YOGEV, A., BAR-GAD, M., BARAK, V., AMITAL, H. & AMITAL, D. 2018. The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 268, 467-472.
- DALMAN, C., THOMAS, H. V., DAVID, A. S., GENTZ, J., LEWIS, G. & ALLEBECK, P. 2001. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population-based case-control study. *Br J Psychiatry*, 179, 403-8.
- DAMOISEAUX, J. S., ROMBOUTS, S. A., BARKHOF, F., SCHELTENS, P., STAM, C. J., SMITH, S. M. & BECKMANN, C. F. 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 13848-53.
- DANDASH, O., PANTELIS, C. & FORNITO, A. 2017. Dopamine, fronto-striato-thalamic circuits and risk for psychosis. *Schizophr Res*, 180, 48-57.
- DASKALAKIS, Z. J., FARZAN, F., RADHU, N. & FITZGERALD, P. B. 2012. Combined transcranial magnetic stimulation and electroencephalography: its past, present and future. *Brain Res*, 1463, 93-107.
- DAVID, N., NEWEN, A. & VOGELY, K. 2008. The "sense of agency" and its underlying cognitive and neural mechanisms. *Consciousness and cognition*, 17, 523-534.
- DAVIS, K. L., KAHN, R. S., KO, G. & DAVIDSON, M. 1991. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148, 1474-86.
- DE WEIJER, A. D., MANDL, R. C., DIEDEREN, K. M., NEGGERS, S. F., KAHN, R. S., HULSHOFF POL, H. E. & SOMMER, I. E. 2011. Microstructural alterations of the arcuate fasciculus in schizophrenia patients with frequent auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res*, 130, 68-77.
- DEMIRALP, T., HERRMANN, C. S., ERDAL, M. E., ERGENOGLU, T., KESKIN, Y. H., ERGEN, M. & BEYDAGI, H. 2007. DRD4 and DAT1 polymorphisms modulate human gamma band responses. *Cereb Cortex*, 17, 1007-19.
- DI FORTI, M., MARCONI, A., CARRA, E., FRAIETTA, S., TROTTA, A., BONOMO, M., BIANCONI, F., GARDNER-SOOD, P., O'CONNOR, J., RUSSO, M., STILO, S. A., MARQUES, T. R., MONDELLI, V., DAZZAN, P., PARIANTE, C., DAVID, A. S., GAUGHRAN, F., ATAKAN, Z., IYEGBE, C., POWELL, J., MORGAN, C., LYNKEY, M. & MURRAY, R. M. 2015. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*, 2, 233-8.
- DI FORTI, M., MORGAN, C., DAZZAN, P., PARIANTE, C., MONDELLI, V., MARQUES, T. R., HANDLEY, R., LUZI, S., RUSSO, M., PAPARELLI, A., BUTT, A., STILO, S. A., WIFFEN, B., POWELL, J. & MURRAY, R. M. 2009. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry*, 195, 488-91.
- DI FORTI, M., SALLIS, H., ALLEGRI, F., TROTTA, A., FERRARO, L., STILO, S. A., MARCONI, A., LA CASCIA, C., REIS MARQUES, T., PARIANTE, C., DAZZAN, P., MONDELLI, V., PAPARELLI, A., KOLLIAKOU, A., PRATA, D., GAUGHRAN, F., DAVID, A. S., MORGAN, C., STAHL, D., KHONDOKER, M., MACCABE, J. H. & MURRAY, R. M. 2014. Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull*, 40, 1509-17.

- DIWADKAR, V. A., BAKSHI, N., GUPTA, G., PRUITT, P., WHITE, R. & EICKHOFF, S. B. 2014. Dysfunction and Dysconnection in Cortical-Striatal Networks during Sustained Attention: Genetic Risk for Schizophrenia or Bipolar Disorder and its Impact on Brain Network Function. *Front Psychiatry*, 5, 50.
- DO, K. Q., TRABESINGER, A. H., KIRSTEN-KRUGER, M., LAUER, C. J., DYDAK, U., HELL, D., HOLSBOER, F., BOESIGER, P. & CUENOD, M. 2000. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci*, 12, 3721-8.
- DOLLFUS, S., LECARDEUR, L., MORELLO, R. & ETARD, O. 2016. Placebo response in repetitive transcranial magnetic stimulation trials of treatment of auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 42, 301-308.
- DONG, D., WANG, Y., CHANG, X., LUO, C. & YAO, D. 2018. Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *Schizophr Bull*, 44, 168-181.
- EGERTON, A., CHADDOCK, C. A., WINTON-BROWN, T. T., BLOOMFIELD, M. A., BHATTACHARYYA, S., ALLEN, P., MCGUIRE, P. K. & HOWES, O. D. 2013. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biological psychiatry*, 74, 106-112.
- EGGERS, A. E. 2013. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses*, 80, 791-4.
- ELLISON-WRIGHT, I. & BULLMORE, E. 2009. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res*, 108, 3-10.
- ELLISON-WRIGHT, I. & BULLMORE, E. 2010. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, 117, 1-12.
- ESSLINGER, C., WALTER, H., KIRSCH, P., ERK, S., SCHNELL, K., ARNOLD, C., HADDAD, L., MIER, D., OPITZ VON BOBERFELD, C., RAAB, K., WITT, S. H., RIETSCHEL, M., CICHON, S. & MEYER-LINDENBERG, A. 2009. Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant. *Science*, 324, 605.
- FARBER, N. B. 2003. The NMDA receptor hypofunction model of psychosis. *Ann N Y Acad Sci*, 1003, 119-30.
- FARZAN, F., BARR, M. S., SUN, Y., FITZGERALD, P. B. & DASKALAKIS, Z. J. 2012. Transcranial magnetic stimulation on the modulation of gamma oscillations in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*, 1265, 25-35.
- FEDERSPIEL, A., BEGRE, S., KIEFER, C., SCHROTH, G., STRIK, W. K. & DIERKS, T. 2006. Alterations of white matter connectivity in first episode schizophrenia. *Neurobiol Dis*, 22, 702-9.
- FEIGHNER, J. P., ROBINS, E., GUZE, S. B., WOODRUFF, R. A., JR., WINOKUR, G. & MUNOZ, R. 1972. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*, 26, 57-63.
- FEINBERG, I. 1982. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*, 17, 319-34.
- FERNANDEZ-ESPEJO, E., VIVEROS, M. P., NUNEZ, L., ELLENBROEK, B. A. & RODRIGUEZ DE FONSECA, F. 2009. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 206, 531-49.
- FERRARELLI, F., MASSIMINI, M., PETERSON, M. J., RIEDNER, B. A., LAZAR, M., MURPHY, M. J., HUBER, R., ROSANOVA, M., ALEXANDER, A. L., KALIN, N. & TONONI, G. 2008. Reduced evoked gamma oscillations in the frontal cortex in schizophrenia patients: a TMS/EEG study. *Am J Psychiatry*, 165, 996-1005.
- FERRARO, L., RUSSO, M., O'CONNOR, J., WIFFEN, B. D., FALCONE, M. A., SIDELI, L., GARDNER-SOOD, P., STILO, S., TROTTA, A., DAZZAN, P., MONDELLI, V., TAYLOR, H., FRIEDMAN, B., SALLIS, H., LA CASCIA, C., LA BARBERA, D., DAVID, A. S., REICHENBERG, A., MURRAY, R. M. & DI FORTI, M. 2013. Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis. *Schizophr Res*, 150, 129-35.
- FILIPPI, M., CANU, E., GASPAROTTI, R., AGOSTA, F., VALSECCHI, P., LODOLI, G., GALLUZZO, A., COMI, G. & SACCHETTI, E. 2014. Patterns of brain structural changes in first-contact, antipsychotic drug-naive patients with schizophrenia. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35, 30-7.

- FINK, M., ITIL, T. & CLYDE, D. 1965. The classification of psychoses by quantitative EEG measures. *Recent Adv Biol Psychiatry*, 8, 305-12.
- FISHER, H. L., SCHREIER, A., ZAMMIT, S., MAUGHAN, B., MUNAFO, M. R., LEWIS, G. & WOLKE, D. 2013. Pathways between childhood victimization and psychosis-like symptoms in the ALSPAC birth cohort. *Schizophr Bull*, 39, 1045-55.
- FLEGR, J. & HORACEK, J. 2018. Toxoplasmosis, but not borreliosis, is associated with psychiatric disorders and symptoms. *Schizophr Res*, 197, 603-604.
- FLEGR, J. & HORACEK, J. 2019. Negative Effects of Latent Toxoplasmosis on Mental Health. *Front Psychiatry*, 10, 1012.
- FOONG, J., SYMMS, M. R., BARKER, G. J., MAIER, M., MILLER, D. H. & RON, M. A. 2002. Investigating regional white matter in schizophrenia using diffusion tensor imaging. *Neuroreport*, 13, 333-6.
- FORD, J. M. 1999. Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology*, 36, 667-82.
- FORTEA, A., BATALLA, A., RADUA, J., VAN EIJNDHOVEN, P., BAEZA, I., ALBAJES-EIZAGIRRE, A., FUSARPOLI, P., CASTRO-FORNIELES, J., DE LA SERNA, E., LUNA, L. P., CARVALHO, A. F., VIETA, E. & SUGRANYES, G. 2021. Cortical gray matter reduction precedes transition to psychosis in individuals at clinical high-risk for psychosis: A voxel-based meta-analysis. *Schizophr Res*, 232, 98-106.
- FOX, M. D. & RAICHLE, M. E. 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 8, 700-11.
- FRANTSEVA, M., CUI, J., FARZAN, F., CHINTA, L. V., PEREZ VELAZQUEZ, J. L. & DASKALAKIS, Z. J. 2014. Disrupted cortical conductivity in schizophrenia: TMS-EEG study. *Cereb Cortex*, 24, 211-21.
- FREEDMAN, R., COON, H., MYLES-WORSLEY, M., ORR-URTREGER, A., OLINCY, A., DAVIS, A., POLYMERPOULOS, M., HOLIK, J., HOPKINS, J., HOFF, M., ROSENTHAL, J., WALDO, M. C., REIMHERR, F., WENDER, P., YAW, J., YOUNG, D. A., BREESE, C. R., ADAMS, C., PATTERSON, D., ADLER, L. E., KRUGLYAK, L., LEONARD, S. & BYERLEY, W. 1997. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94, 587-92.
- FREEDMAN, R., HALL, M., ADLER, L. E. & LEONARD, S. 1995. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 38, 22-33.
- FREITAS, C., FREGNI, F. & PASCUAL-LEONE, A. 2009. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 108, 11-24.
- FREYBERG, Z., FERRANDO, S. J. & JAVITCH, J. A. 2010. Roles of the Akt/GSK-3 and Wnt signaling pathways in schizophrenia and antipsychotic drug action. *Am J Psychiatry*, 167, 388-96.
- FRISTON, K. 2009. Causal modelling and brain connectivity in functional magnetic resonance imaging. *PLoS Biol*, 7, e33.
- FRISTON, K. J. 2002. Dysfunctional connectivity in schizophrenia. *World Psychiatry*, 1, 66-71.
- FRISTON, K. J. 2011. Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity*, 1, 13-36.
- FRISTON, K. J. & FRITH, C. D. 1995. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci*, 3, 89-97.
- FRITH, C. D., BLAKEMORE, S.-J. & WOLPERT, D. M. 2000. Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action. *Brain Research Reviews*, 31, 357-363.
- FRITZ, H. G., KUEHN, D., HABERLAND, N. & KALFF, R. 2003. Anesthesia management for spine surgery using spinal navigation in combination with computed tomography. *Anesth Analg*, 97, 863-866.
- FRYDECKA, D., MISIAK, B., PAWLAK-ADAMSKA, E., KARABON, L., TOMKIEWICZ, A., SEDLACZEK, P., KIEJNA, A. & BESZLEJ, J. A. 2015. Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 265, 449-59.
- FRYER, S. L., WOODS, S. W., KIEHL, K. A., CALHOUN, V. D., PEARLSON, G. D., ROACH, B. J., FORD, J. M., SRIHARI, V. H., MCGLASHAN, T. H. & MATHALON, D. H. 2013. Deficient suppression of default mode regions during working memory in individuals with early psychosis and at clinical high-risk for psychosis. *Frontiers in psychiatry*, 4, 92.

- GAEBEL, W., FRICK, U., KÖPCKE, W., LINDEN, M., MÜLLER, P., MÜLLER-SPAHN, F., PIETZCKER, A. & TEGELER, J. 1993. Early neuroleptic intervention in schizophrenia: are prodromal symptoms valid predictors of relapse? *The British Journal of Psychiatry*, 163, 8-12.
- GALDERISI, S., MUCCI, A., VOLPE, U. & BOUTROS, N. 2009. Evidence-based medicine and electrophysiology in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci*, 40, 62-77.
- GALIC, M. A., RIAZI, K. & PITTMAN, Q. J. 2012. Cytokines and brain excitability. *Front Neuroendocrinol*, 33, 116-25.
- GALLAGHER, S. 2000. Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends in cognitive sciences*, 4, 14-21.
- GALLAGHER, S. 2013. A pattern theory of self. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 443.
- GALLARDO-RUIZ, R., CRESPO-FACORRO, B., SETIEN-SUERO, E. & TORDESILLAS-GUTIERREZ, D. 2019. Long-Term Grey Matter Changes in First Episode Psychosis: A Systematic Review. *Psychiatry Investig*, 16, 336-345.
- GALVEZ-BUCCOLLINI, J. A., PROAL, A. C., TOMASELLI, V., TRACHTENBERG, M., COCONCEA, C., CHUN, J., MANSCHRECK, T., FLEMING, J. & DELISI, L. E. 2012. Association between age at onset of psychosis and age at onset of cannabis use in non-affective psychosis. *Schizophr Res*, 139, 157-60.
- GAO, X., ZHANG, W., YAO, L., XIAO, Y., LIU, L., LIU, J., LI, S., TAO, B., SHAH, C., GONG, Q., SWEENEY, J. A. & LUI, S. 2018. Association between structural and functional brain alterations in drug-free patients with schizophrenia: a multimodal meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 43, 131-142.
- GARAKH, Z., ZAYTSEVA, Y., KAPRANOVA, A., FIALA, O., HORACEK, J., SHMUKLER, A., GUROVICH, I. Y. & STRELETS, V. B. 2015. EEG correlates of a mental arithmetic task in patients with first episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clin Neurophysiol*, 126, 2090-8.
- GEORGIEV, D., ARION, D., ENWRIGHT, J. F., KIKUCHI, M., MINABE, Y., CORRADI, J. P., LEWIS, D. A. & HASHIMOTO, T. 2014. Lower gene expression for KCNS3 potassium channel subunit in parvalbumin-containing neurons in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 171, 62-71.
- GEVINS, A. 1998. The future of electroencephalography in assessing neurocognitive functioning. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 106, 165-72.
- GILL, H. S., DEVANE, C. L. & RISCH, S. C. 1997. Extrapyrarnidal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: a review of the literature and consolidating hypotheses. *J Clin Psychopharmacol*, 17, 377-89.
- GLAHN, D. C., LAIRD, A. R., ELLISON-WRIGHT, I., THELEN, S. M., ROBINSON, J. L., LANCASTER, J. L., BULLMORE, E. & FOX, P. T. 2008a. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry*, 64, 774-81.
- GLAHN, D. C., LAIRD, A. R., ELLISON-WRIGHT, I., THELEN, S. M., ROBINSON, J. L., LANCASTER, J. L., BULLMORE, E. & FOX, P. T. 2008b. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biological psychiatry*, 64, 774-781.
- GLANTZ, L. A. & LEWIS, D. A. 2000. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57, 65-73.
- GOFF, D. C. & COYLE, J. T. 2001. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158, 1367-77.
- GORNEROVA, N. 2014. Sclerosis multiplex a psychiatrická komorbidity. *Psychiatrie* 18, 177-185.
- GORNEROVA, N., BARES, M. 2016. Transkraniální Stimulace Stejným Proudem (tDCS) V Léčbě Depresivní Poruchy, *Psychiatrie* Vol. 20, pp. 93-98.
- GORNEROVA, N., BRUNOVSKY, M., KLIROVA, M., NOVAK, T., ZAYTSEVA, Y., KOPRIVOVA, J., BRAVERMANOVA, A. & HORACEK, J. 2022. The effect of Low-Frequency rTMS on Auditory Hallucinations, EEG Source Localization and Functional Connectivity in Schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 136977.
- GROSS, G., WICKE, K. & DRESCHER, K. U. 2013. Dopamine D(3) receptor antagonism--still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 386, 155-66.

- GUIDOTTI, A., AUTA, J., DAVIS, J. M., DONG, E., GRAYSON, D. R., VELDIC, M., ZHANG, X. & COSTA, E. 2005. GABAergic dysfunction in schizophrenia: new treatment strategies on the horizon. *Psychopharmacology (Berl)*, 180, 191-205.
- GUNTEKIN, B. & BASAR, E. 2016. Review of evoked and event-related delta responses in the human brain. *Int J Psychophysiol*, 103, 43-52.
- GUO, S., KENDRICK, K. M., YU, R., WANG, H. L. S. & FENG, J. 2014a. Key functional circuitry altered in schizophrenia involves parietal regions associated with sense of self. *Human brain mapping*, 35, 123-139.
- GUO, W., XIAO, C., LIU, G., WOODERSON, S. C., ZHANG, Z., ZHANG, J., YU, L. & LIU, J. 2014b. Decreased resting-state interhemispheric coordination in first-episode, drug-naive paranoid schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 48, 14-9.
- GUO, W., YAO, D., JIANG, J., SU, Q., ZHANG, Z., ZHANG, J., YU, L. & XIAO, C. 2014c. Abnormal default-mode network homogeneity in first-episode, drug-naive schizophrenia at rest. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 49, 16-20.
- GUO, W., YAO, D., JIANG, J., SU, Q., ZHANG, Z., ZHANG, J., YU, L. & XIAO, C. 2014d. Abnormal default-mode network homogeneity in first-episode, drug-naive schizophrenia at rest. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 49, 16-20.
- GUSEV, A., MANCUSO, N., WON, H., KOUSI, M., FINUCANE, H. K., RESHEF, Y., SONG, L., SAFI, A., SCHIZOPHRENIA WORKING GROUP OF THE PSYCHIATRIC GENOMICS, C., MCCARROLL, S., NEALE, B. M., OPHOFF, R. A., O'DONOVAN, M. C., CRAWFORD, G. E., GESCHWIND, D. H., KATSANIS, N., SULLIVAN, P. F., PASANIUC, B. & PRICE, A. L. 2018. Transcriptome-wide association study of schizophrenia and chromatin activity yields mechanistic disease insights. *Nat Genet*, 50, 538-548.
- GUY, W. 1976. Clinical global impression. *Assessment manual for Psychopharmacology*, 217-222.
- HAASEN, C., YAGDIRAN, O., MASS, R. & KRAUSZ, M. 2001. Schizophrenic disorders among Turkish migrants in Germany. A controlled clinical study. *Psychopathology*, 34, 203-8.
- HAGMANN, P., JONASSON, L., MAEDER, P., THIRAN, J. P., WEDEEN, V. J. & MEULI, R. 2006. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*, 26 Suppl 1, S205-23.
- HAJCAK, G., KLAWOHN, J. & MEYER, A. 2019. The Utility of Event-Related Potentials in Clinical Psychology. *Annu Rev Clin Psychol*, 15, 71-95.
- HANDWERKER, D. A., OLLINGER, J. M. & D'ESPOSITO, M. 2004. Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *Neuroimage*, 21, 1639-1651.
- HAO, Y., YAN, Q., LIU, H., XU, L., XUE, Z., SONG, X., KANEKO, Y., JIANG, T., LIU, Z. & SHAN, B. 2009. Schizophrenia patients and their healthy siblings share disruption of white matter integrity in the left prefrontal cortex and the hippocampus but not the anterior cingulate cortex. *Schizophr Res*, 114, 128-35.
- HARRIS, A., MELKONIAN, D., WILLIAMS, L. & GORDON, E. 2006. Dynamic spectral analysis findings in first episode and chronic schizophrenia. *Int J Neurosci*, 116, 223-46.
- HARRIS, J. J., JOLIVET, R. & ATTWELL, D. 2012. Synaptic energy use and supply. *Neuron*, 75, 762-77.
- HARRISON, G., GLAZEBROOK, C., BREWIN, J., CANTWELL, R., DALKIN, T., FOX, R., JONES, P. & MEDLEY, I. 1997. Increased incidence of psychotic disorders in migrants from the Caribbean to the United Kingdom. *Psychol Med*, 27, 799-806.
- HARRISON, G., HOPPER, K., CRAIG, T., LASKA, E., SIEGEL, C., WANDERLING, J., DUBE, K., GANEV, K., GIEL, R. & DER HEIDEN, W. A. 2001. Recovery from psychotic illness: a 15-and 25-year international follow-up study. *The British journal of psychiatry*, 178, 506-517.
- HASEY, G. M. & KIANG, M. 2013. A review of recent literature employing electroencephalographic techniques to study the pathophysiology, phenomenology, and treatment response of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 15, 388.
- HAUKKA, J. K., SUVISAARI, J. & LONNQVIST, J. 2004. Family structure and risk factors for schizophrenia: case-sibling study. *BMC Psychiatry*, 4, 41.

- HE, Z., DENG, W., LI, M., CHEN, Z., JIANG, L., WANG, Q., HUANG, C., COLLIER, D. A., GONG, Q., MA, X., ZHANG, N. & LI, T. 2013. Aberrant intrinsic brain activity and cognitive deficit in first-episode treatment-naïve patients with schizophrenia. *Psychol Med*, 43, 769-80.
- HEATON, R. K., GLADSTON, J. A., PALMER, B. W., KUCK, J., MARCOTTE, T. D. & JESTE, D. V. 2001. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 24-32.
- HENMI, Y. 1993. Prodromal symptoms of relapse in schizophrenic outpatients: retrospective and prospective study. *Psychiatry and clinical Neurosciences*, 47, 753-775.
- HENSHELL, K. R., SERGEJEV, A. A., RANCE, G., MCKAY, C. M. & COPOLOV, D. L. 2013. Interhemispheric EEG coherence is reduced in auditory cortical regions in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *International journal of psychophysiology*, 89, 63-71.
- HENSON, R. N., PRICE, C. J., RUGG, M. D., TURNER, R. & FRISTON, K. J. 2002. Detecting latency differences in event-related BOLD responses: application to words versus nonwords and initial versus repeated face presentations. *Neuroimage*, 15, 83-97.
- HERRMANN, C. S. & DEMIRALP, T. 2005. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol*, 116, 2719-33.
- HERZ, M. I. & MELVILLE, C. 1980. Relapse in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*.
- HIMBERG, J., HYVÄRINEN, A. & ESPOSITO, F. 2004. Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *Neuroimage*, 22, 1214-1222.
- HO, B. C., ANDREASEN, N. C., ZIEBELL, S., PIERSON, R. & MAGNOTTA, V. 2011. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 68, 128-37.
- HOFFMAN, R. E., HAWKINS, K. A., GUEORGIEVA, R., BOUTROS, N. N., RACHID, F., CARROLL, K. & KRISTAL, J. H. 2003. Transcranial Magnetic Stimulation of Left Temporoparietal Cortex and Medication-Resistant Auditory Hallucinations. *Archives of General Psychiatry*, 60, 49-56.
- HOLLANDER, A. C., DAL, H., LEWIS, G., MAGNUSSON, C., KIRKBRIDE, J. B. & DALMAN, C. 2016. Refugee migration and risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: cohort study of 1.3 million people in Sweden. *BMJ*, 352, i1030.
- HOLMES, A. P., BLAIR, R., WATSON, J. & FORD, I. 1996. Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 16, 7-22.
- HOMMES, J., KRABBENDAM, L., VERSMISSEN, D., KIRCHER, T., VAN OS, J. & VAN WINKEL, R. 2012. Self-monitoring as a familial vulnerability marker for psychosis: an analysis of patients, unaffected siblings and healthy controls. *Psychological medicine*, 42, 235-245.
- HOOGENDAM, J. M., RAMAKERS, G. M. & DI LAZZARO, V. 2010. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul*, 3, 95-118.
- HOPTMAN, M. J., NIERENBERG, J., BERTISCH, H. C., CATALANO, D., ARDEKANI, B. A., BRANCH, C. A. & DELISI, L. E. 2008. A DTI study of white matter microstructure in individuals at high genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res*, 106, 115-24.
- HORACEK, J., BRUNOVSKY, M., NOVAK, T., SKRDLANTOVA, L., KLIROVA, M., BUBENIKOVA-VALESOVA, V., KRAJCA, V., TISLEROVA, B., KOPECEK, M. & SPANIEL, F. 2007. Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology*, 55, 132-142.
- HORACEK, J., BUBENIKOVA-VALESOVA, V., KOPECEK, M., PALENICEK, T., DOCKERY, C., MOHR, P. & HOSCHL, C. 2006. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*, 20, 389-409.
- HORACEK, J., FLEGR, J., TINTERA, J., VERBOVA, K., SPANIEL, F., NOVAK, T., BRUNOVSKY, M., BUBENIKOVA-VALESOVA, V., HOLUB, D., PALENICEK, T. & HOSCHL, C. 2012. Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: voxel-based-morphometry (VBM) study. *World J Biol Psychiatry*, 13, 501-9.
- HOWES, O. D., CUMMINGS, C., CHAPMAN, G. E. & SHATALINA, E. 2022. Neuroimaging in schizophrenia: an overview of findings and their implications for synaptic changes. *Neuropsychopharmacology*.
- HOWES, O. D. & KAPUR, S. 2009. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia bulletin*, 35, 549-562.

- HOWES, O. D., MONTGOMERY, A. J., ASSELIN, M.-C., MURRAY, R. M., VALLI, I., TABRAHAM, P., BRAMON-BOSCH, E., VALMAGGIA, L., JOHNS, L. & BROOME, M. 2009. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 66, 13-20.
- HOWES, O. D. & SHATALINA, E. 2022. Integrating the Neurodevelopmental and Dopamine Hypotheses of Schizophrenia and the Role of Cortical Excitation-Inhibition Balance. *Biol Psychiatry*, 92, 501-513.
- HOWRIGAN, D. P., ROSE, S. A., SAMOCHA, K. E., FROMER, M., CERRATO, F., CHEN, W. J., CHURCHHOUSE, C., CHAMBERT, K., CHANDLER, S. D., DALY, M. J., DUMONT, A., GENOVESE, G., HWU, H. G., LAIRD, N., KOSMICKI, J. A., MORAN, J. L., ROE, C., SINGH, T., WANG, S. H., FARAONE, S. V., GLATT, S. J., MCCARROLL, S. A., TSUANG, M. & NEALE, B. M. 2020. Exome sequencing in schizophrenia-affected parent-offspring trios reveals risk conferred by protein-coding de novo mutations. *Nat Neurosci*, 23, 185-193.
- HU, W., MACDONALD, M. L., ELSWICK, D. E. & SWEET, R. A. 2015. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Ann N Y Acad Sci*, 1338, 38-57.
- HUANG, J. T., WANG, L., PRABAKARAN, S., WENGENROTH, M., LOCKSTONE, H. E., KOETHE, D., GERTH, C. W., GROSS, S., SCHREIBER, D., LILLEY, K., WAYLAND, M., OXLEY, D., LEWEKE, F. M. & BAHN, S. 2008. Independent protein-profiling studies show a decrease in apolipoprotein A1 levels in schizophrenia CSF, brain and peripheral tissues. *Mol Psychiatry*, 13, 1118-28.
- HUANG, X. Q., LUI, S., DENG, W., CHAN, R. C., WU, Q. Z., JIANG, L. J., ZHANG, J. R., JIA, Z. Y., LI, X. L., LI, F., CHEN, L., LI, T. & GONG, Q. Y. 2010. Localization of cerebral functional deficits in treatment-naive, first-episode schizophrenia using resting-state fMRI. *Neuroimage*, 49, 2901-6.
- HUBER, T. J., TETTENBORN, C., LEIFKE, E. & EMRICH, H. M. 2005. Sex hormones in psychotic men. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 111-4.
- HUBL, D., KOENIG, T., STRIK, W., FEDERSPIEL, A., KREIS, R., BOESCH, C., MAIER, S. E., SCHROTH, G., LOVBLAD, K. & DIERKS, T. 2004a. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry*, 61, 658-68.
- HUBL, D., KOENIG, T., STRIK, W., FEDERSPIEL, A., KREIS, R., BOESCH, C., MAIER, S. E., SCHROTH, G., LOVBLAD, K. & DIERKS, T. 2004b. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Archives of general psychiatry*, 61, 658-668.
- HUISMAN, T. A. 2010. Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging*, 10 Spec no A, S163-71.
- HULTMAN, C. M., SPAREN, P., TAKEI, N., MURRAY, R. M. & CNATTINGIUS, S. 1999. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ*, 318, 421-6.
- CHAN, R. C., DI, X., MCALONAN, G. M. & GONG, Q.-Y. 2011. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophrenia bulletin*, 37, 177-188.
- CHEUNG, V., CHIU, C. P., LAW, C. W., CHEUNG, C., HUI, C. L., CHAN, K. K., SHAM, P. C., DENG, M. Y., TAI, K. S., KHONG, P. L., MCALONAN, G. M., CHUA, S. E. & CHEN, E. 2011. Positive symptoms and white matter microstructure in never-medicated first episode schizophrenia. *Psychol Med*, 41, 1709-19.
- CHO, R. Y., KONECKY, R. O. & CARTER, C. S. 2006. Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 19878-83.
- CHU, A. O. K., CHANG, W. C., CHAN, S. K. W., LEE, E. H. M., HUI, C. L. M. & CHEN, E. Y. H. 2019. Comparison of cognitive functions between first-episode schizophrenia patients, their unaffected siblings and individuals at clinical high-risk for psychosis. *Psychol Med*, 49, 1929-1936.
- CHUNG, D. W., WILLS, Z. P., FISH, K. N. & LEWIS, D. A. 2017. Developmental pruning of excitatory synaptic inputs to parvalbumin interneurons in monkey prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114, E629-E637.
- INTERNATIONAL SCHIZOPHRENIA, C., PURCELL, S. M., WRAY, N. R., STONE, J. L., VISSCHER, P. M., O'DONOVAN, M. C., SULLIVAN, P. F. & SKLAR, P. 2009. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460, 748-52.

- JABLENSKY, A. 2010. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci*, 12, 271-87.
- JAFRI, M. J., PEARLSON, G. D., STEVENS, M. & CALHOUN, V. D. 2008. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage*, 39, 1666-1681.
- JAKAB, R. L. & GOLDMAN-RAKIC, P. S. 1998. 5-Hydroxytryptamine_{2A} serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 735-40.
- JANDL, M., STEYER, J., WEBER, M., LINDEN, D. E., ROTHMEIER, J., MAURER, K. & KASCHKA, W. P. 2006. Treating auditory hallucinations by transcranial magnetic stimulation: a randomized controlled cross-over trial. *Neuropsychobiology*, 53, 63-69.
- JARDRI, R., POUCHET, A., PINS, D. & THOMAS, P. 2011. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 168, 73-81.
- JARDRI, R., THOMAS, P., DELMAIRE, C., DELION, P. & PINS, D. 2013. The neurodynamic organization of modality-dependent hallucinations. *Cerebral Cortex*, 23, 1108-1117.
- JAVITT, D. C. 2000. Intracortical mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *Audiol Neurootol*, 5, 207-15.
- JIA, P., WANG, L., FANOUS, A. H., CHEN, X., KENDLER, K. S., INTERNATIONAL SCHIZOPHRENIA, C. & ZHAO, Z. 2012. A bias-reducing pathway enrichment analysis of genome-wide association data confirmed association of the MHC region with schizophrenia. *J Med Genet*, 49, 96-103.
- JONES, E. G. 1997. Cortical development and thalamic pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 23, 483-501.
- KÄLLANDER, K., TIBENDERANA, J. K., AKPOGHENETA, O. J., STRACHAN, D. L., HILL, Z., TEN ASBROEK, A. H., CONTEH, L., KIRKWOOD, B. R. & MEEK, S. R. 2013. Mobile health (mHealth) approaches and lessons for increased performance and retention of community health workers in low-and middle-income countries: a review. *Journal of medical Internet research*, 15, e2130.
- KAPOGIANNIS, D., DOBROWOLNY, H., TRAN, J., MUSTAPIC, M., FRODL, T., MEYER-LOTZ, G., SCHILTZ, K., SCHANZE, D., RIETSCHEL, M., BERNSTEIN, H. G. & STEINER, J. 2019. Insulin-signaling abnormalities in drug-naïve first-episode schizophrenia: Transduction protein analyses in extracellular vesicles of putative neuronal origin. *Eur Psychiatry*, 62, 124-129.
- KAPUR, S. 2003. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160, 13-23.
- KAPUR, S. 2012. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment: meta-analysis of imaging studies. *Arch Gen Psychiatry [Epub ahead of print]* Ikemoto S, Panksepp J (1999) *The role of nucleus accumbens dopa-mine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking*. *Brain Res Brain Res Rev*, 31, 641.
- KAPUR, S. & REMINGTON, G. 1996. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153, 466-76.
- KARAKAS, S. & BASAR, E. 1998. Early gamma response is sensory in origin: a conclusion based on cross-comparison of results from multiple experimental paradigms. *Int J Psychophysiol*, 31, 13-31.
- KARLSGODT, K. H., NIENDAM, T. A., BEARDEN, C. E. & CANNON, T. D. 2009. White matter integrity and prediction of social and role functioning in subjects at ultra-high risk for psychosis. *Biol Psychiatry*, 66, 562-9.
- KARSON, C. N., COPPOLA, R., DANIEL, D. G. & WEINBERGER, D. R. 1988. Computerized EEG in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 14, 193-197.
- KASAI, K., SHENTON, M. E., SALISBURY, D. F., HIRAYASU, Y., ONITSUKA, T., SPENCER, M. H., YURGELUN-TODD, D. A., KIKINIS, R., JOLESZ, F. A. & MCCARLEY, R. W. 2003. Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 766-75.

- KASPAREK, T., PRIKRYL, R., REHULOVA, J., MARECEK, R., MIKL, M., PRIKRYLOVA, H., VANICEK, J. & CESKOVA, E. 2013. Brain functional connectivity of male patients in remission after the first episode of schizophrenia. *Human brain mapping*, 34, 726-737.
- KATHURIA, A., LOPEZ-LENGOWSKI, K., WATMUFF, B., MCPHIE, D., COHEN, B. M. & KARMACHARYA, R. 2019. Synaptic deficits in iPSC-derived cortical interneurons in schizophrenia are mediated by NLGN2 and rescued by N-acetylcysteine. *Transl Psychiatry*, 9, 321.
- KAY, S. R., FISZBEIN, A. & OPLER, L. A. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13, 261-76.
- KEEDY, S. K., EBENS, C. L., KESHAVAN, M. S. & SWEENEY, J. A. 2006. Functional magnetic resonance imaging studies of eye movements in first episode schizophrenia: smooth pursuit, visually guided saccades and the oculomotor delayed response task. *Psychiatry Res*, 146, 199-211.
- KELLEY, M. E., YAO, J. K. & VAN KAMMEN, D. P. 1999. Plasma catecholamine metabolites as markers for psychosis and antipsychotic response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 20, 603-611.
- KENNEDY, N. I., LEE, W. H. & FRANGO, S. 2018. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Psychiatry*, 49, 69-77.
- KHANDAKER, G. M. & DANTZER, R. 2016. Is there a role for immune-to-brain communication in schizophrenia? *Psychopharmacology (Berl)*, 233, 1559-73.
- KHANDAKER, G. M., PEARSON, R. M., ZAMMIT, S., LEWIS, G. & JONES, P. B. 2014. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*, 71, 1121-8.
- KHANDAKER, G. M., ZAMMIT, S., BURGESS, S., LEWIS, G. & JONES, P. B. 2018. Association between a functional interleukin 6 receptor genetic variant and risk of depression and psychosis in a population-based birth cohort. *Brain Behav Immun*, 69, 264-272.
- KIM, D. I., MANOACH, D. S., MATHALON, D. H., TURNER, J. A., MANNELL, M., BROWN, G. G., FORD, J. M., GOLLUB, R. L., WHITE, T. & WIBLE, C. 2009. Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCIC study. *Human brain mapping*, 30, 3795-3811.
- KIM, J. J., KWON, J. S., PARK, H. J., YOUN, T., KANG, D. H., KIM, M. S., LEE, D. S. & LEE, M. C. 2003. Functional disconnection between the prefrontal and parietal cortices during working memory processing in schizophrenia: a [¹⁵O]H₂O PET study. *Am J Psychiatry*, 160, 919-23.
- KIM, W. S., LEE, M., HAN, J. M., KIM, S. E., KIM, H.-J., KIM, B. S., KIM, B. G. & LEE, H. W. 2012. Acute and chronic effects of repeated 1 Hz rTMS on the temporal cortex. *Neuroreport*, 23, 540-545.
- KIRINO, E. 2004. Correlation between P300 and EEG rhythm in schizophrenia. *Clinical EEG and neuroscience*, 35, 137-146.
- KITIS, O., OZALAY, O., ZENGIN, E. B., HAZNEDAROGLU, D., EKER, M. C., YALVAC, D., OGUZ, K., COBURN, K. & GONUL, A. S. 2012. Reduced left uncinate fasciculus fractional anisotropy in deficit schizophrenia but not in non-deficit schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 66, 34-43.
- KLIROVA, M., HORACEK, J., NOVAK, T., CERMAK, J., SPANIEL, F., SKRDLANTOVA, L., MOHR, P. & HÖSCHL, C. 2013. Individualized rTMS neuronavigated according to regional brain metabolism (18FDG PET) has better treatment effects on auditory hallucinations than standard positioning of rTMS: a double-blind, sham-controlled study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 263, 475-484.
- KNOCH, C., O'DWYER, L., ALVES, G., REINKE, B., MAGERKURTH, J., ROTARSKA-JAGIELA, A., PRVULOVIC, D., HAMPEL, H., LINDEN, D. E. & OERTEL-KNOCH, V. 2012. Association between white matter fiber integrity and subclinical psychotic symptoms in schizophrenia patients and unaffected relatives. *Schizophr Res*, 140, 129-35.
- KNÖCHEL, C., O'DWYER, L., ALVES, G., REINKE, B., MAGERKURTH, J., ROTARSKA-JAGIELA, A., PRVULOVIC, D., HAMPEL, H., LINDEN, D. E. & OERTEL-KNÖCHEL, V. 2012. Association between white matter fiber integrity and subclinical psychotic symptoms in schizophrenia patients and unaffected relatives. *Schizophrenia research*, 140, 129-135.

- KOMATSU, H., SEKINE, Y., OKAMURA, N., KANAHARA, N., OKITA, K., MATSUBARA, S., HIRATA, T., KOMIYAMA, T., WATANABE, H. & MINABE, Y. 2013. Effectiveness of Information Technology Aided Relapse Prevention Programme in Schizophrenia excluding the effect of user adherence: a randomized controlled trial. *Schizophrenia research*, 150, 240-244.
- KOTLICKA-ANTCZAK, M., PAWELCZYK, A., RABE-JABLONSKA, J., SMIGIELSKI, J. & PAWELCZYK, T. 2014. Obstetrical complications and Apgar score in subjects at risk of psychosis. *J Psychiatr Res*, 48, 79-85.
- KREMEN, W. S., BUKA, S. L., SEIDMAN, L. J., GOLDSTEIN, J. M., KOREN, D. & TSUANG, M. T. 1998. IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry*, 155, 672-7.
- KUBICKI, M., STYNER, M., BOUIX, S., GERIG, G., MARKANT, D., SMITH, K., KIKINIS, R., MCCARLEY, R. W. & SHENTON, M. E. 2008. Reduced interhemispheric connectivity in schizophrenia-tractography based segmentation of the corpus callosum. *Schizophr Res*, 106, 125-31.
- KUBISTOVA, A., HORACEK, J. & NOVAK, T. 2012. Increased interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in first episode schizophrenia patients versus healthy controls. *Psychiatria danubina*, 24, 153-156.
- KUMARI, V., SONI, W. & SHARMA, T. 2001. Influence of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle response in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*, 16, 321-326.
- KUO, S. S. & POGUE-GEILE, M. F. 2019. Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 98, 85-94.
- KURTZ, M. M. 2005. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res*, 74, 15-26.
- KYRIAKOPOULOS, M., DIMA, D., ROISER, J. P., CORRIGALL, R., BARKER, G. J. & FRANGOU, S. 2012. Abnormal functional activation and connectivity in the working memory network in early-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51, 911-20 e2.
- LAHTI, M., ERIKSSON, J. G., HEINONEN, K., KAJANTIE, E., LAHTI, J., WAHLBECK, K., TUOVINEN, S., PESONEN, A. K., MIKKONEN, M., OSMOND, C. & RAIKKONEN, K. 2014. Maternal Grand Multiparity and the Risk of Severe Mental Disorders in Adult Offspring. *PLoS One*, 9, e114679.
- LAM, M., CHEN, C. Y., LI, Z., MARTIN, A. R., BRYOIS, J., MA, X., et al. 2019. Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations. *Nat Genet*, 51, 1670-1678.
- LANCASTER, J. L., WOLDORFF, M. G., PARSONS, L. M., LIOTTI, M., FREITAS, C. S., RAINEY, L., KOCHUNOV, P. V., NICKERSON, D., MIKITTEN, S. A. & FOX, P. T. 2000. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human brain mapping*, 10, 120-131.
- LANDEK-SALGADO, M. A., FAUST, T. E. & SAWA, A. 2016. Molecular substrates of schizophrenia: homeostatic signaling to connectivity. *Mol Psychiatry*, 21, 10-28.
- LANGBEIN, K., HESSE, J., GUSSEW, A., MILLEIT, B., LAVOIE, S., AMMINGER, G. P., GASER, C., WAGNER, G., REICHENBACH, J. R., HIPLER, U. C., WINTER, D. & SMESNY, S. 2018. Disturbed glutathione antioxidative defense is associated with structural brain changes in neuroleptic-naive first-episode psychosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 136, 103-110.
- LARGE, M., SHARMA, S., COMPTON, M. T., SLADE, T. & NIELSSEN, O. 2011. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 68, 555-61.
- LAU, C. I., WANG, H. C., HSU, J. L. & LIU, M. E. 2013. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Rev Neurosci*, 24, 389-400.
- LEE, S.-H., WYNN, J. K., GREEN, M. F., KIM, H., LEE, K.-J., NAM, M., PARK, J.-K. & CHUNG, Y.-C. 2006. Quantitative EEG and low resolution electromagnetic tomography (LORETA) imaging of patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophrenia research*, 83, 111-119.
- LEE, S. H., DECANDIA, T. R., RIPKE, S., YANG, J., SCHIZOPHRENIA PSYCHIATRIC GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY, C., INTERNATIONAL SCHIZOPHRENIA, C., MOLECULAR GENETICS OF SCHIZOPHRENIA, C., SULLIVAN, P. F., GODDARD, M. E., KELLER, M. C., VISSCHER, P. M. & WRAY, N. R. 2012. Estimating the proportion of variation in susceptibility to schizophrenia captured by common SNPs. *Nat Genet*, 44, 247-50.

- LEGG, S. E., SANTORO, M. L., PERIYASAMY, S., OKEWOLE, A., ARSALAN, A. & KOWALEC, K. 2021. Genetic architecture of schizophrenia: a review of major advancements. *Psychol Med*, 51, 2168-2177.
- LESH, T. A., WESTPHAL, A. J., NIENDAM, T. A., YOON, J. H., MINZENBERG, M. J., RAGLAND, J. D., SOLOMON, M. & CARTER, C. S. 2013. Proactive and reactive cognitive control and dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in first episode schizophrenia. *Neuroimage Clin*, 2, 590-9.
- LEUCHT, S., TARDY, M., KOMOSSA, K., HERES, S., KISSLING, W., SALANTI, G. & DAVIS, J. M. 2012. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 379, 2063-2071.
- LEVEQUE, J. C., MACIAS, W., RAJADHYAKSHA, A., CARLSON, R. R., BARCZAK, A., KANG, S., LI, X. M., COYLE, J. T., HUGANIR, R. L., HECKERS, S. & KONRADI, C. 2000. Intracellular modulation of NMDA receptor function by antipsychotic drugs. *J Neurosci*, 20, 4011-20.
- LI, S., HU, N., ZHANG, W., TAO, B., DAI, J., GONG, Y., TAN, Y., CAI, D. & LUI, S. 2019. Dysconnectivity of Multiple Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Resting-State Functional Connectivity. *Front Psychiatry*, 10, 482.
- LI, X., HONDA, S., NAKAJIMA, S., WADA, M., YOSHIDA, K., DASKALAKIS, Z. J., MIMURA, M. & NODA, Y. 2021. TMS-EEG Research to Elucidate the Pathophysiological Neural Bases in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review. *J Pers Med*, 11.
- LI, Y. O., ADALI, T. & CALHOUN, V. D. 2007. Estimating the number of independent components for functional magnetic resonance imaging data. *Human brain mapping*, 28, 1251-1266.
- LI, Z., CHEN, J., YU, H., HE, L., XU, Y., ZHANG, D., YI, Q., LI, C., LI, X., SHEN, J., SONG, Z., JI, W., WANG, M., ZHOU, J., CHEN, B., LIU, Y., WANG, J., WANG, P., YANG, P., WANG, Q., FENG, G., LIU, B., SUN, W., LI, B., HE, G., LI, W., WAN, C., XU, Q., LI, W., WEN, Z., LIU, K., HUANG, F., JI, J., RIPKE, S., YUE, W., SULLIVAN, P. F., O'DONOVAN, M. C. & SHI, Y. 2017. Genome-wide association analysis identifies 30 new susceptibility loci for schizophrenia. *Nat Genet*, 49, 1576-1583.
- LIAO, W., MANTINI, D., ZHANG, Z., PAN, Z., DING, J., GONG, Q., YANG, Y. & CHEN, H. 2010. Evaluating the effective connectivity of resting state networks using conditional Granger causality. *Biol Cybern*, 102, 57-69.
- LIEBERMAN, J. A., KOREEN, A. R., CHAKOS, M., SHEITMAN, B., WOERNER, M., ALVIR, J. & BILDER, R. 1996. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 57, 5-9.
- LIEMBURG, E. J., VAN DER MEER, L., SWART, M., CURCIC-BLAKE, B., BRUGGEMAN, R., KNEGTERING, H. & ALEMAN, A. 2012. Reduced connectivity in the self-processing network of schizophrenia patients with poor insight.
- LIM, K. O., HEDEHUS, M., MOSELEY, M., DE CRESPIGNY, A., SULLIVAN, E. V. & PFEFFERBAUM, A. 1999. Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 367-74.
- LIN, A., KENIS, G., BIGNOTTI, S., TURA, G. J., DE JONG, R., BOSMANS, E., PIOLI, R., ALTAMURA, C., SCHARPE, S. & MAES, M. 1998. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res*, 32, 9-15.
- LINDNER, A., THIER, P., KIRCHER, T. T., HAARMEIER, T. & LEUBE, D. T. 2005. Disorders of agency in schizophrenia correlate with an inability to compensate for the sensory consequences of actions. *Current Biology*, 15, 1119-1124.
- LINDSLEY, D. B. 1952. Psychological phenomena and the electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 4, 443-56.
- LINE, P., SILBERSTEIN, R. B., WRIGHT, J. J. & COPOLOV, D. L. 1998. Steady state visually evoked potential correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuroimage*, 8, 370-6.
- LIU, H., KANEKO, Y., OUYANG, X., LI, L., HAO, Y., CHEN, E. Y., JIANG, T., ZHOU, Y. & LIU, Z. 2012. Schizophrenic patients and their unaffected siblings share increased resting-state connectivity in the task-negative network but not its anticorrelated task-positive network. *Schizophr Bull*, 38, 285-94.

- LOBO, M. C., WHITEHURST, T. S., KAAR, S. J. & HOWES, O. D. 2022. New and emerging treatments for schizophrenia: a narrative review of their pharmacology, efficacy and side effect profile relative to established antipsychotics. *Neurosci Biobehav Rev*, 132, 324-361.
- LOKUGE, S., FREY, B. N., FOSTER, J. A., SOARES, C. N. & STEINER, M. 2010. The rapid effects of estrogen: a mini-review. *Behav Pharmacol*, 21, 465-72.
- LOPEZ-CASTROMAN, J., GOMEZ, D. D., BELLOSO, J. J., FERNANDEZ-NAVARRO, P., PEREZ-RODRIGUEZ, M. M., VILLAMOR, I. B., NAVARRETE, F. F., GINESTAR, C. M., CURRIER, D., TORRES, M. R., NAVIO-ACOSTA, M., SAIZ-RUIZ, J., JIMENEZ-ARRIERO, M. A. & BACA-GARCIA, E. 2010. Differences in maternal and paternal age between schizophrenia and other psychiatric disorders. *Schizophr Res*, 116, 184-90.
- LUEDTKE, R. R., RANGEL-BARAJAS, C., MALIK, M., REICHERT, D. E. & MACH, R. H. 2015. Bitropic D3 Dopamine Receptor Selective Compounds as Potential Antipsychotics. *Curr Pharm Des*, 21, 3700-24.
- LUI, S., LI, T., DENG, W., JIANG, L., WU, Q., TANG, H., YUE, Q., HUANG, X., CHAN, R. C., COLLIER, D. A., MEDA, S. A., PEARLSON, G., MECHELLI, A., SWEENEY, J. A. & GONG, Q. 2010. Short-term effects of antipsychotic treatment on cerebral function in drug-naive first-episode schizophrenia revealed by "resting state" functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 67, 783-92.
- LYNALL, M. E., BASSETT, D. S., KERWIN, R., MCKENNA, P. J., KITZBICHLER, M., MULLER, U. & BULLMORE, E. 2010. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci*, 30, 9477-87.
- MAEDA, T., KATO, M., MURAMATSU, T., IWASHITA, S., MIMURA, M. & KASHIMA, H. 2012. Aberrant sense of agency in patients with schizophrenia: forward and backward over-attribution of temporal causality during intentional action. *Psychiatry research*, 198, 1-6.
- MAKIKYRO, T., ISOHANNI, M., MORING, J., OJA, H., HAKKO, H., JONES, P. & RANTAKALLIO, P. 1997. Is a child's risk of early onset schizophrenia increased in the highest social class? *Schizophr Res*, 23, 245-52.
- MALASPINA, D., CORCORAN, C., FAHIM, C., BERMAN, A., HARKAVY-FRIEDMAN, J., YALE, S., GOETZ, D., GOETZ, R., HARLAP, S. & GORMAN, J. 2002. Paternal age and sporadic schizophrenia: evidence for de novo mutations. *Am J Med Genet*, 114, 299-303.
- MALASPINA, D., HARKAVY-FRIEDMAN, J., CORCORAN, C., MUJICA-PARODI, L., PRINTZ, D., GORMAN, J. M. & VAN HEERTUM, R. 2004. Resting neural activity distinguishes subgroups of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, 56, 931-7.
- MALLA, A. K. & NORMAN, R. M. 1994. Prodromal symptoms in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 164, 487-493.
- MANOLIU, A., RIEDL, V., DOLL, A., BÄUML, J. G., MÜHLAU, M., SCHWERTHÖFFER, D., SCHERR, M., ZIMMER, C., FÖRSTL, H. & BÄUML, J. 2013. Insular dysfunction reflects altered between-network connectivity and severity of negative symptoms in schizophrenia during psychotic remission. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 216.
- MANOLIU, A., RIEDL, V., ZHERDIN, A., MÜHLAU, M., SCHWERTHÖFFER, D., SCHERR, M., PETERS, H., ZIMMER, C., FÖRSTL, H. & BÄUML, J. 2014. Aberrant dependence of default mode/central executive network interactions on anterior insular salience network activity in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 40, 428-437.
- MANTINI, D., CORBETTA, M., PERRUCCI, M. G., ROMANI, G. L. & DEL GRATTA, C. 2009. Large-scale brain networks account for sustained and transient activity during target detection. *Neuroimage*, 44, 265-74.
- MANTINI, D., PERRUCCI, M. G., DEL GRATTA, C., ROMANI, G. L. & CORBETTA, M. 2007. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 13170-5.
- MARCELIS, M., TAKEI, N. & VAN OS, J. 1999. Urbanization and risk for schizophrenia: does the effect operate before or around the time of illness onset? *Psychol Med*, 29, 1197-203.
- MARCONI, A., DI FORTI, M., LEWIS, C. M., MURRAY, R. M. & VASSOS, E. 2016. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*, 42, 1262-9.

- MARCUS, R., ERIC, P. & GABRIEL, K. R. 1976. On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. *Biometrika*, 63, 655-660.
- MARSHALL, C. R., HOWRIGAN, D. P., MERICO, D., et al. 2017. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*, 49, 27-35.
- MARSMAN, A., MANDL, R. C., KLOMP, D. W., BOHLKEN, M. M., BOER, V. O., ANDREYCHENKO, A., CAHN, W., KAHN, R. S., LUIJTEN, P. R. & HULSHOFF POL, H. E. 2014. GABA and glutamate in schizophrenia: a 7 T (1)H-MRS study. *Neuroimage Clin*, 6, 398-407.
- MARTIN, A. R., KANAI, M., KAMATANI, Y., OKADA, Y., NEALE, B. M. & DALY, M. J. 2019. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nature genetics*, 51, 584-591.
- MARUTLE, A., ZHANG, X., COURT, J., PIGGOTT, M., JOHNSON, M., PERRY, R., PERRY, E. & NORDBERG, A. 2001. Laminar distribution of nicotinic receptor subtypes in cortical regions in schizophrenia. *J Chem Neuroanat*, 22, 115-26.
- MATLAB, M. & RELEASE, S. T. 2012. Natick, Massachusetts, United States: The MathWorks. Inc.
- MCGRATH, J. J., BURNE, T. H., FERON, F., MACKAY-SIM, A. & EYLES, D. W. 2010. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update. *Schizophr Bull*, 36, 1073-8.
- MELICHER, T., HORACEK, J., HLINKA, J., SPANIEL, F., TINTERA, J., IBRAHIM, I., MIKOLAS, P., NOVAK, T., MOHR, P. & HOSCHL, C. 2015. White matter changes in first episode psychosis and their relation to the size of sample studied: a DTI study. *Schizophr Res*, 162, 22-8.
- MELTZER, H. Y., LI, Z., KANEDA, Y. & ICHIKAWA, J. 2003. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27, 1159-72.
- MENNITI, F. S., LINDSLEY, C. W., CONN, P. J., PANDIT, J., ZAGOURAS, P. & VOLKMANN, R. A. 2013. Allosteric modulators for the treatment of schizophrenia: targeting glutamatergic networks. *Curr Top Med Chem*, 13, 26-54.
- MENON, V. 2011a. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in cognitive sciences*, 15, 483-506.
- MENON, V. 2011b. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*, 15, 483-506.
- MENON, V. & UDDIN, L. Q. 2010. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain structure and function*, 214, 655-667.
- MERRIN, E. L. & FLOYD, T. C. 1996. Negative symptoms and EEG alpha in schizophrenia: a replication. *Schizophr Res*, 19, 151-61.
- MEYER-LINDENBERG, A. S., OLSEN, R. K., KOHN, P. D., BROWN, T., EGAN, M. F., WEINBERGER, D. R. & BERMAN, K. F. 2005. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 379-86.
- MICHEL, C. M. & BRUNET, D. 2019. EEG Source Imaging: A Practical Review of the Analysis Steps. *Front Neurol*, 10, 325.
- MILLER, A. H., HAROON, E., RAISON, C. L. & FELGER, J. C. 2013. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*, 30, 297-306.
- MINAMI, T., NOBUHARA, K., OKUGAWA, G., TAKASE, K., YOSHIDA, T., SAWADA, S., HA-KAWA, S., IKEDA, K. & KINOSHITA, T. 2003. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of disruption of regional white matter in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 47, 141-5.
- MIRHAFEZ, S. R., PASDAR, A., AVAN, A., ESMAILY, H., MOEZZI, A., MOHEBATI, M., MESHKAT, Z., MEHRAD-MAJD, H., ESLAMI, S., RAHIMI, H. R., GHAZAVI, H., FERNS, G. A. & GHAYOUR-MOBARHAN, M. 2015. Cytokine and growth factor profiling in patients with the metabolic syndrome. *Br J Nutr*, 113, 1911-9.
- MITRA, S., NIZAMIE, S. H., GOYAL, N. & TIKKA, S. K. 2017. Electroencephalogram alpha-to-theta ratio over left fronto-temporal region correlates with negative symptoms in schizophrenia. *Asian J Psychiatr*, 26, 70-76.
- MITTAL, V. A., ELLMAN, L. M. & CANNON, T. D. 2008. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophr Bull*, 34, 1083-94.
- MIYAUCHI, T., TANAKA, K., HAGIMOTO, H., MIURA, T., KISHIMOTO, H. & MATSUSHITA, M. 1990. Computerized EEG in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 28, 488-94.

- MOGHADDAM, B. & JAVITT, D. 2012. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*, 37, 4-15.
- MOHAMED, S., PAULSEN, J. S., O'LEARY, D., ARNDT, S. & ANDREASEN, N. 1999. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 749-54.
- MOMTAZMANESH, S., ZARE-SHAHABADI, A. & REZAEI, N. 2019. Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. *Front Psychiatry*, 10, 892.
- MORAN, L. V., TAGAMETS, M. A., SAMPATH, H., O'DONNELL, A., STEIN, E. A., KOCHUNOV, P. & HONG, L. E. 2013. Disruption of anterior insula modulation of large-scale brain networks in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 74, 467-474.
- MORGAN, C. & FISHER, H. 2007. Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma--a critical review. *Schizophr Bull*, 33, 3-10.
- MORGAN, C., KIRKBRIDE, J., LEFF, J., CRAIG, T., HUTCHINSON, G., MCKENZIE, K., MORGAN, K., DAZZAN, P., DOODY, G. A., JONES, P., MURRAY, R. & FEARON, P. 2007. Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study. *Psychol Med*, 37, 495-503.
- MORIYA, J., KAKEDA, S., ABE, O., GOTO, N., YOSHIMURA, R., HORI, H., OHNARI, N., SATO, T., AOKI, S., OHTOMO, K., NAKAMURA, J. & KOROGI, Y. 2010. Gray and white matter volumetric and diffusion tensor imaging (DTI) analyses in the early stage of first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 116, 196-203.
- MORTENSEN, P. B., PEDERSEN, C. B., WESTERGAARD, T., WOHLFAHRT, J., EWALD, H., MORS, O., ANDERSEN, P. K. & MELBYE, M. 1999. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*, 340, 603-8.
- MOSELEY, P., FERNYHOUGH, C. & ELLISON, A. 2013. Auditory verbal hallucinations as atypical inner speech monitoring, and the potential of neurostimulation as a treatment option. *Neurosci Biobehav Rev*, 37, 2794-805.
- MOTHERSILL, O., MORRIS, D. W., KELLY, S., ROSE, E. J., FAHEY, C., O'BRIEN, C., LYNE, R., REILLY, R., GILL, M., CORVIN, A. P. & DONOHOE, G. 2014. Effects of MIR137 on fronto-amygdala functional connectivity. *Neuroimage*, 90, 189-95.
- MUESER, K. T. & MCGURK, S. R. 2004. Schizophrenia. *Lancet*, 363, 2063-72.
- MULERT, C., KIRSCH, V., PASCUAL-MARQUI, R., MCCARLEY, R. W. & SPENCER, K. M. 2011. Long-range synchrony of gamma oscillations and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 79, 55-63.
- MULERT, C., KIRSCH, V., WHITFORD, T. J., ALVARADO, J., PELAVIN, P., MCCARLEY, R. W., KUBICKI, M., SALISBURY, D. F. & SHENTON, M. E. 2012. Hearing voices: a role of interhemispheric auditory connectivity? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13, 153-158.
- MULVANY, F., O'CALLAGHAN, E., TAKEI, N., BYRNE, M., FEARON, P. & LARKIN, C. 2001. Effect of social class at birth on risk and presentation of schizophrenia: case-control study. *BMJ*, 323, 1398-401.
- MURRAY, R. J., SCHAEER, M. & DEBBANÉ, M. 2012. Degrees of separation: a quantitative neuroimaging meta-analysis investigating self-specificity and shared neural activation between self-and other-reflection. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36, 1043-1059.
- MWANSISYA, T. E., HU, A., LI, Y., CHEN, X., WU, G., HUANG, X., LV, D., LI, Z., LIU, C., XUE, Z., FENG, J. & LIU, Z. 2017. Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: A systematic review. *Schizophr Res*, 189, 9-18.
- MYERS, B., MCKLVEEN, J. M. & HERMAN, J. P. 2014. Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: implications for the energetics of stress. *Front Neuroendocrinol*, 35, 180-196.
- NAATANEN, R. 2001. The perception of speech sounds by the human brain as reflected by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent (MMNm). *Psychophysiology*, 38, 1-21.
- NEKOVAROVA, T., FAJNEROVA, I., HORACEK, J. & SPANIEL, F. 2014. Bridging disparate symptoms of schizophrenia: a triple network dysfunction theory. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 171.
- NELSON, E. A., KRAGULJAC, N. V., WHITE, D. M., JINDAL, R. D., SHIN, A. L. & LAHTI, A. C. 2020. A Prospective Longitudinal Investigation of Cortical Thickness and Gyrfication in Schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 65, 381-391.

- NESIC, M. J., STOJKOVIC, B. & MARIC, N. P. 2019. On the origin of schizophrenia: Testing evolutionary theories in the post-genomic era. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73, 723-730.
- NEWSON, J. J. & THIAGARAJAN, T. C. 2018. EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies. *Front Hum Neurosci*, 12, 521.
- NICHOLS, T. E. & HOLMES, A. P. 2002. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human brain mapping*, 15, 1-25.
- NIWA, M., JAARO-PELED, H., TANKOU, S., SESHADRI, S., HIKIDA, T., MATSUMOTO, Y., CASCELLA, N. G., KANO, S., OZAKI, N., NABESHIMA, T. & SAWA, A. 2013. Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. *Science*, 339, 335-9.
- NODA, Y. 2020. Toward the establishment of neurophysiological indicators for neuropsychiatric disorders using transcranial magnetic stimulation-evoked potentials: A systematic review. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74, 12-34.
- NODA, Y., BARR, M. S., ZOMORRODI, R., CASH, R. F., RAJJI, T. K., FARZAN, F., CHEN, R., GEORGE, T. P., DASKALAKIS, Z. J. & BLUMBERGER, D. M. 2018. Reduced short-latency afferent inhibition in prefrontal but not motor cortex and its association with executive function in schizophrenia: a combined TMS-EEG study. *Schizophrenia Bulletin*, 44, 193-202.
- NODA, Y., BARR, M. S., ZOMORRODI, R., CASH, R. F. H., FARZAN, F., RAJJI, T. K., CHEN, R., DASKALAKIS, Z. J. & BLUMBERGER, D. M. 2017. Evaluation of short interval cortical inhibition and intracortical facilitation from the dorsolateral prefrontal cortex in patients with schizophrenia. *Sci Rep*, 7, 17106.
- NODA, Y., NAKAMURA, M., SAEKI, T., INOUE, M., IWANARI, H. & KASAI, K. 2013. Potentiation of quantitative electroencephalograms following prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Neuroscience Research*, 77, 70-77.
- NORDGAARD, J., ARNFRED, S. M., HANDEST, P. & PARNAS, J. 2008. The diagnostic status of first-rank symptoms. *Schizophr Bull*, 34, 137-54.
- NORTHOFF, G., HEINZEL, A., DE GRECK, M., BERMPHOHL, F., DOBROWOLNY, H. & PANKSEPP, J. 2006. Self-referential processing in our brain—a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage*, 31, 440-457.
- NOSARTI, C., REICHENBERG, A., MURRAY, R. M., CNATTINGIUS, S., LAMBE, M. P., YIN, L., MACCABE, J., RIFKIN, L. & HULTMAN, C. M. 2012. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch Gen Psychiatry*, 69, E1-8.
- O'DONNELL, B. F., VOHS, J. L., HETRICK, W. P., CARROLL, C. A. & SHEKHAR, A. 2004. Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Psychophysiol*, 53, 45-55.
- OAKES, T. R., PIZZAGALLI, D. A., HENDRICK, A. M., HERRAS, K. A., LARSON, C. L., ABERCROMBIE, H. C., SCHAEFER, S. M., KOGER, J. V. & DAVIDSON, R. J. 2004. Functional coupling of simultaneous electrical and metabolic activity in the human brain. *Human brain mapping*, 21, 257-270.
- OLDFIELD, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- OLIVIERO, A., STRENS, L. H., DI LAZZARO, V., TONALI, P. A. & BROWN, P. 2003. Persistent effects of high frequency repetitive TMS on the coupling between motor areas in the human. *Experimental brain research*, 149, 107-113.
- ONWORDI, E. C., HALFF, E. F., WHITEHURST, T., MANSUR, A., COTEL, M. C., WELLS, L., CREENEY, H., BONSALL, D., ROGDAKI, M., SHATALINA, E., REIS MARQUES, T., RABINER, E. A., GUNN, R. N., NATESAN, S., VERNON, A. C. & HOWES, O. D. 2020. Synaptic density marker SV2A is reduced in schizophrenia patients and unaffected by antipsychotics in rats. *Nat Commun*, 11, 246.
- ORGANIZATION, W. H. 2007. International classification of diseases and related health problems, 10th revision. <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online>.
- ORLIAC, F., NAVEAU, M., JOLIOT, M., DELCROIX, N., RAZAFIMANDIMBY, A., BRAZO, P., DOLLFUS, S. & DELAMILLIEURE, P. 2013. Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 148, 74-80.

- OSIMO, E. F., BECK, K., REIS MARQUES, T. & HOWES, O. D. 2019. Synaptic loss in schizophrenia: a meta-analysis and systematic review of synaptic protein and mRNA measures. *Mol Psychiatry*, 24, 549-561.
- OVERALL, J. E. & GORHAM, D. R. 1962. The brief psychiatric rating scale. *Psychological reports*, 10, 799-812.
- OWEN, M. J., SAWA, A. & MORTENSEN, P. B. 2016. Schizophrenia. *Lancet*, 388, 86-97.
- PALANIYAPPAN, L., BALAIN, V., RADUA, J. & LIDDLE, P. F. 2012a. Structural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, 137, 169-173.
- PALANIYAPPAN, L., MALLIKARJUN, P., JOSEPH, V., WHITE, T. P. & LIDDLE, P. F. 2011. Regional contraction of brain surface area involves three large-scale networks in schizophrenia. *Schizophr Res*, 129, 163-8.
- PALANIYAPPAN, L., SIMMONITE, M., WHITE, T. P., LIDDLE, E. B. & LIDDLE, P. F. 2013. Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia. *Neuron*, 79, 814-828.
- PALANIYAPPAN, L., WHITE, T. P. & LIDDLE, P. F. 2012b. The concept of salience network dysfunction in schizophrenia: from neuroimaging observations to therapeutic opportunities. *Current topics in medicinal chemistry*, 12, 2324-2338.
- PALVA, S. & PALVA, J. M. 2007. New vistas for α -frequency band oscillations. *Trends in neurosciences*, 30, 150-158.
- PAOLETTI, P. & NEYTON, J. 2007. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol*, 7, 39-47.
- PAOLICELLI, R. C., BOLASCO, G., PAGANI, F., MAGGI, L., SCIANNI, M., PANZANELLI, P., GIUSTETTO, M., FERREIRA, T. A., GUIDUCCI, E., DUMAS, L., RAGOZZINO, D. & GROSS, C. T. 2011. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, 333, 1456-8.
- PARDINAS, A. F., HOLMANS, P., POCKLINGTON, A. J., et al. 2018. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet*, 50, 381-389.
- PASCUAL-MARQUI, R. D. 2002a. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24 Suppl D, 5-12.
- PASCUAL-MARQUI, R. D. 2002b. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24, 5-12.
- PASCUAL-MARQUI, R. D., LEHMANN, D., KOENIG, T., KOCHI, K., MERLO, M. C., HELL, D. & KOUKKOU, M. 1999. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res*, 90, 169-79.
- PASCUAL-MARQUI, R. D., LEHMANN, D., KOUKKOU, M., KOCHI, K., ANDERER, P., SALETU, B., TANAKA, H., HIRATA, K., JOHN, E. R. & PRICHEP, L. 2011. Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 369, 3768-3784.
- PASTERNAK, O., WESTIN, C. F., BOUIX, S., SEIDMAN, L. J., GOLDSTEIN, J. M., WOO, T. U., PETRYSHEN, T. L., MESHOLAM-GATELY, R. I., MCCARLEY, R. W., KIKINIS, R., SHENTON, M. E. & KUBICKI, M. 2012. Excessive extracellular volume reveals a neurodegenerative pattern in schizophrenia onset. *J Neurosci*, 32, 17365-72.
- PEDERSEN, C. B. & MORTENSEN, P. B. 2006. Are the cause(s) responsible for urban-rural differences in schizophrenia risk rooted in families or in individuals? *Am J Epidemiol*, 163, 971-8.
- PERALA, J., SUVISAARI, J., SAARNI, S. I., KUOPPASALMI, K., ISOMETSA, E., PIRKOLA, S., PARTONEN, T., TUULIO-HENRIKSSON, A., HINTIKKA, J., KIESEPPA, T., HARKANEN, T., KOSKINEN, S. & LONNQVIST, J. 2007. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 19-28.
- PERROTTELLI, A., GIORDANO, G. M., BRANDO, F., GIULIANI, L. & MUCCI, A. 2021. EEG-Based Measures in At-Risk Mental State and Early Stages of Schizophrenia: A Systematic Review. *Front Psychiatry*, 12, 653642.

- PETERS, B. D., SCHMITZ, N., DINGEMANS, P. M., VAN AMELSVOORT, T. A., LINSZEN, D. H., DE HAAN, L., MAJOIE, C. B. & DEN HEETEN, G. J. 2009. Preliminary evidence for reduced frontal white matter integrity in subjects at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophr Res*, 111, 192-3.
- PETERS, B. D., SZESZKO, P. R., RADUA, J., IKUTA, T., GRUNER, P., DEROSSE, P., ZHANG, J. P., GIORGIO, A., QIU, D., TAPERT, S. F., BRAUER, J., ASATO, M. R., KHONG, P. L., JAMES, A. C., GALLEGO, J. A. & MALHOTRA, A. K. 2012. White matter development in adolescence: diffusion tensor imaging and meta-analytic results. *Schizophr Bull*, 38, 1308-17.
- PETERSEN, L., MORTENSEN, P. B. & PEDERSEN, C. B. 2011. Paternal age at birth of first child and risk of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 168, 82-8.
- PETTERSSON-YEO, W., ALLEN, P., BENETTI, S., MCGUIRE, P. & MECHELLI, A. 2011. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci Biobehav Rev*, 35, 1110-24.
- PFURTSCHELLER, G. & LOPES DA SILVA, F. H. 1999. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*, 110, 1842-57.
- PHAM, T. V., SASABAYASHI, D., TAKAHASHI, T., TAKAYANAGI, Y., KUBOTA, M., FURUICHI, A., KIDO, M., NOGUCHI, K. & SUZUKI, M. 2021. Longitudinal Changes in Brain Gyrfication in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Front Aging Neurosci*, 13, 752575.
- PHILLIPS, O. R., NUECHTERLEIN, K. H., ASARNOW, R. F., CLARK, K. A., CABEEN, R., YANG, Y., WOODS, R. P., TOGA, A. W. & NARR, K. L. 2011. Mapping corticocortical structural integrity in schizophrenia and effects of genetic liability. *Biol Psychiatry*, 70, 680-9.
- PHILLIPS, O. R., NUECHTERLEIN, K. H., CLARK, K. A., HAMILTON, L. S., ASARNOW, R. F., HAGEMAN, N. S., TOGA, A. W. & NARR, K. L. 2009. Fiber tractography reveals disruption of temporal lobe white matter tracts in schizophrenia. *Schizophr Res*, 107, 30-8.
- PICTON, T. W., ALAIN, C., OTTEN, L., RITTER, W. & ACHIM, A. 2000. Mismatch negativity: different water in the same river. *Audiol Neurootol*, 5, 111-39.
- POPOVIC, V., DOKNIC, M., MARIC, N., PEKIC, S., DAMJANOVIC, A., MILJIC, D., POPOVIC, S., MILJIC, N., DJUROVIC, M., JASOVIC-GASIC, M., DIEGUEZ, C. & CASANUEVA, F. F. 2007. Changes in neuroendocrine and metabolic hormones induced by atypical antipsychotics in normal-weight patients with schizophrenia. *Neuroendocrinology*, 85, 249-56.
- PORJESZ, B., ALMASY, L., EDENBERG, H. J., WANG, K., CHORLIAN, D. B., FOROUD, T., GOATE, A., RICE, J. P., O'CONNOR, S. J. & ROHRBAUGH, J. 2002. Linkage disequilibrium between the beta frequency of the human EEG and a GABAA receptor gene locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99, 3729-3733.
- PREMACK, D. & WOODRUFF, G. 1978. Chimpanzee problem-solving: a test for comprehension. *Science*, 202, 532-535.
- PRICE, G., BAGARY, M. S., CERCIGNANI, M., ALTMANN, D. R. & RON, M. A. 2005. The corpus callosum in first episode schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 585-7.
- PRICE, G., CERCIGNANI, M., PARKER, G. J., ALTMANN, D. R., BARNES, T. R., BARKER, G. J., JOYCE, E. M. & RON, M. A. 2008. White matter tracts in first-episode psychosis: a DTI tractography study of the uncinate fasciculus. *Neuroimage*, 39, 949-55.
- PURDON, S. E., WALDIE, B., WOODWARD, N. D., WILMAN, A. H. & TIBBO, P. G. 2011. Procedural learning in first episode schizophrenia investigated with functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychology*, 25, 147-58.
- QIN, P. & NORTHOFF, G. 2011. How is our self related to midline regions and the default-mode network? *Neuroimage*, 57, 1221-1233.
- RADHAKRISHNAN, R., SKOSNIK, P. D., RANGANATHAN, M., NAGANAWA, M., TOYONAGA, T., FINNEMA, S., HILLMER, A. T., ESTERLIS, I., HUANG, Y., NABULSI, N., CARSON, R. E. & D'SOUZA, D. C. 2021. In vivo evidence of lower synaptic vesicle density in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 26, 7690-7698.
- RAICHLE, M. E. 2015. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*, 38, 433-47.
- RAICHLE, M. E., MACLEOD, A. M., SNYDER, A. Z., POWERS, W. J., GUSNARD, D. A. & SHULMAN, G. L. 2001. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 676-682.

- RAIJ, T. T., VALKONEN-KORHONEN, M., HOLI, M., THERMAN, S., LEHTONEN, J. & HARI, R. 2009. Reality of auditory verbal hallucinations. *Brain*, 132, 2994-3001.
- RAMOS, J., CERDÁN, L. F., GUEVARA, M. A., AMEZCUA, C. & SANZ, A. 2001. Abnormal EEG patterns in treatment-resistant schizophrenic patients. *International journal of neuroscience*, 109, 47-59.
- RASETTI, R., MATTAY, V. S., WHITE, M. G., SAMBATARO, F., PODELL, J. E., ZOLTICK, B., CHEN, Q., BERMAN, K. F., CALLICOTT, J. H. & WEINBERGER, D. R. 2014. Altered hippocampal-parahippocampal function during stimulus encoding: a potential indicator of genetic liability for schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 71, 236-47.
- RASETTI, R., SAMBATARO, F., CHEN, Q., CALLICOTT, J. H., MATTAY, V. S. & WEINBERGER, D. R. 2011. Altered cortical network dynamics: a potential intermediate phenotype for schizophrenia and association with ZNF804A. *Arch Gen Psychiatry*, 68, 1207-17.
- RATHI, Y., KUBICKI, M., BOUIX, S., WESTIN, C. F., GOLDSTEIN, J., SEIDMAN, L., MESHOLAM-GATELY, R., MCCARLEY, R. W. & SHENTON, M. E. 2011. Statistical analysis of fiber bundles using multi-tensor tractography: application to first-episode schizophrenia. *Magn Reson Imaging*, 29, 507-15.
- RATNAYAKE, U., QUINN, T., WALKER, D. W. & DICKINSON, H. 2013. Cytokines and the neurodevelopmental basis of mental illness. *Front Neurosci*, 7, 180.
- READ, J., VAN OS, J., MORRISON, A. P. & ROSS, C. A. 2005. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand*, 112, 330-50.
- REES, E., WALTERS, J. T., GEORGIEVA, L., ISLES, A. R., CHAMBERT, K. D., RICHARDS, A. L., MAHONEY-DAVIES, G., LEGGE, S. E., MORAN, J. L., MCCARROLL, S. A., O'DONOVAN, M. C., OWEN, M. J. & KIROV, G. 2014. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry*, 204, 108-14.
- REICHENBERG, A., CASPI, A., HARRINGTON, H., HOUTS, R., KEEFE, R. S., MURRAY, R. M., POULTON, R. & MOFFITT, T. E. 2010. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am J Psychiatry*, 167, 160-9.
- REILLY, T. J., NOTTAGE, J. F., STUDERUS, E., RUTIGLIANO, G., MICHELI, A. I., FUSAR-POLI, P. & MCGUIRE, P. 2018. Gamma band oscillations in the early phase of psychosis: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 90, 381-399.
- RENALDI, R., KIM, M., LEE, T. H., KWAK, Y. B., TANRA, A. J. & KWON, J. S. 2019. Predicting Symptomatic and Functional Improvements over 1 Year in Patients with First-Episode Psychosis Using Resting-State Electroencephalography. *Psychiatry Investig*, 16, 695-703.
- REPOVS, G., CSERNANSKY, J. G. & BARCH, D. M. 2011. Brain network connectivity in individuals with schizophrenia and their siblings. *Biol Psychiatry*, 69, 967-73.
- RESKE, M., HABEL, U., KELLERMANN, T., BACKES, V., JON SHAH, N., VON WILMSDORFF, M., GAEBEL, W., ZILLES, K. & SCHNEIDER, F. 2009. Differential brain activation during facial emotion discrimination in first-episode schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 43, 592-9.
- RIGBY, R. A. & STASINOPOULOS, D. M. 2005. Generalized additive models for location, scale and shape. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 54, 507-554.
- RIPKE, S., O'DUSHLAINE, C., CHAMBERT, K., et al. 2013. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet*, 45, 1150-9.
- RIPKE, S., WALTERS, J. T., O'DONOVAN, M. C. & CONSORTIUM, S. W. G. O. T. P. G. 2020. Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia. *MedRxiv*.
- ROCHER, A. B., CHAPON, F., BLAIZOT, X., BARON, J. C. & CHAVOIX, C. 2003. Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons. *Neuroimage*, 20, 1894-8.
- ROMO-NAVA, F., HOOGENBOOM, W., PELAVIN, P., ALVARADO, J., BOBROW, L., MACMASTER, F., KESHAVAN, M., MCCARLEY, R. W. & SHENTON, M. E. 2013. Pituitary volume in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia research*, 146, 301-307.
- ROSA, P. G. P., ZUGMAN, A., CERQUEIRA, C. T., SERPA, M. H., DE SOUZA DURAN, F. L., ZANETTI, M. V., BASSITT, D. P., ELKIS, H., CRIPPA, J. A. S., SALLET, P. C., GATTAZ, W. F., HALLAK, J. E. C., LOUZA, M. R., GADELHA, A., JACKOWSKI, A. P., BRESSAN, R. A. & FILHO, G. B. 2021. Cortical surface

- abnormalities are different depending on the stage of schizophrenia: A cross-sectional vertexwise mega-analysis of thickness, area and gyrification. *Schizophr Res*, 236, 104-114.
- ROTARSKA-JAGIELA, A., OERTEL-KNOECHEL, V., DEMARTINO, F., VAN DE VEN, V., FORMISANO, E., ROEBROECK, A., RAMI, A., SCHOENMEYER, R., HAENSCHER, C. & HENDLER, T. 2009. Anatomical brain connectivity and positive symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 174, 9-16.
- ROTARSKA-JAGIELA, A., VAN DE VEN, V., OERTEL-KNÖCHEL, V., UHLHAAS, P. J., VOGLEY, K. & LINDEN, D. E. 2010. Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 117, 21-30.
- ROWLAND, L. M., SPIEKER, E. A., FRANCIS, A., BARKER, P. B., CARPENTER, W. T. & BUCHANAN, R. W. 2009. White matter alterations in deficit schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 34, 1514-22.
- RUBIO-ABADAL, E., OCHOA, S., BARAJAS, A., BANOS, I., DOLZ, M., SANCHEZ, B., DEL CACHO, N., CARLSON, J., HUERTA-RAMOS, E., GROUP, G. & USALL, J. 2015. Birth weight and obstetric complications determine age at onset in first episode of psychosis. *J Psychiatr Res*, 65, 108-14.
- RUEF, A., CURTIS, L., MOY, G., BESSERO, S., BADAN BA, M., LAZEYRAS, F., LOVBLAD, K. O., HALLER, S., MALAFOSSE, A., GIANNAKOPOULOS, P. & MERLO, M. 2012. Magnetic resonance imaging correlates of first-episode psychosis in young adult male patients: combined analysis of grey and white matter. *J Psychiatry Neurosci*, 37, 305-12.
- RUPPRECHT, R., PAPADOPOULOS, V., RAMMES, G., BAGHAI, T. C., FAN, J., AKULA, N., GROYER, G., ADAMS, D. & SCHUMACHER, M. 2010. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*, 9, 971-88.
- RYAN, M. C., COLLINS, P. & THAKORE, J. H. 2003. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160, 284-9.
- SAMBATARO, F., MATTAY, V. S., THURIN, K., SAFRIN, M., RASETTI, R., BLASI, G., CALLICOTT, J. H. & WEINBERGER, D. R. 2013. Altered cerebral response during cognitive control: a potential indicator of genetic liability for schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 38, 846-53.
- SARA, G. E., LARGE, M. M., MATHESON, S. L., BURGESS, P. M., MALHI, G. S., WHITEFORD, H. A. & HALL, W. D. 2015. Stimulant use disorders in people with psychosis: a meta-analysis of rate and factors affecting variation. *Aust N Z J Psychiatry*, 49, 106-17.
- SASS, L. A. 2013. Self-disturbance and schizophrenia: Structure, specificity, pathogenesis. *Recherches en psychanalyse*, 16, 111-126.
- SAUSENG, P., KLIMESCH, W., STADLER, W., SCHABUS, M., DOPPELMAYR, M., HANSLMAYR, S., GRUBER, W. R. & BIRBAUMER, N. 2005. A shift of visual spatial attention is selectively associated with human EEG alpha activity. *European journal of neuroscience*, 22, 2917-2926.
- SEEMAN, P. & LEE, T. 1975. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*, 188, 1217-9.
- SEKAR, A., BIALAS, A. R., DE RIVERA, H., DAVIS, A., HAMMOND, T. R., KAMITAKI, N., TOOLEY, K., PRESUMEY, J., BAUM, M., VAN DOREN, V., GENOVESE, G., ROSE, S. A., HANDSAKER, R. E., SCHIZOPHRENIA WORKING GROUP OF THE PSYCHIATRIC GENOMICS, C., DALY, M. J., CARROLL, M. C., STEVENS, B. & MCCARROLL, S. A. 2016. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 530, 177-83.
- SELLGREN, C. M., GRACIAS, J., WATMUFF, B., BIAG, J. D., THANOS, J. M., WHITTREDGE, P. B., FU, T., WORRINGER, K., BROWN, H. E., WANG, J., KAYKAS, A., KARMACHARYA, R., GOOLD, C. P., SHERIDAN, S. D. & PERLIS, R. H. 2019. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci*, 22, 374-385.
- SENKOWSKI, D. & GALLINAT, J. 2015. Dysfunctional prefrontal gamma-band oscillations reflect working memory and other cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 77, 1010-9.
- SENTISSI, O., EPELBAUM, J., OLIE, J. P. & POIRIER, M. F. 2008. Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: a review. *Schizophr Bull*, 34, 1189-99.
- SEOK, J. H., PARK, H. J., CHUN, J. W., LEE, S. K., CHO, H. S., KWON, J. S. & KIM, J. J. 2007. White matter abnormalities associated with auditory hallucinations in schizophrenia: a combined study of

- voxel-based analyses of diffusion tensor imaging and structural magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res*, 156, 93-104.
- SERRIEN, D. J., STRENS, L. H., OLIVIERO, A. & BROWN, P. 2002. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area (SMA) degrades bimanual movement control in humans. *Neuroscience letters*, 328, 89-92.
- SHAFI, M. M., BRANDON WESTOVER, M., OBERMAN, L., CASH, S. S. & PASCUAL-LEONE, A. 2014. Modulation of EEG functional connectivity networks in subjects undergoing repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*, 27, 172-91.
- SHEEHAN, D. V., LECRUBIER, Y., SHEEHAN, K. H., AMORIM, P., JANAVS, J., WEILLER, E., HERGUETA, T., BAKER, R. & DUNBAR, G. C. 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of clinical psychiatry*, 59, 22-33.
- SHEPHERD, M., WATT, D., FALLOON, I. & SMEETON, N. 1989. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychological Medicine Monograph Supplement*, 15, 1-46.
- SHER, L. & KAHN, R. S. 2019. Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. *Medicina (Kaunas)*, 55.
- SHERGILL, S. S., KANAAN, R. A., CHITNIS, X. A., O'DALY, O., JONES, D. K., FRANGOU, S., WILLIAMS, S. C., HOWARD, R. J., BARKER, G. J., MURRAY, R. M. & MCGUIRE, P. 2007a. A diffusion tensor imaging study of fasciculi in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164, 467-73.
- SHERGILL, S. S., KANAAN, R. A., CHITNIS, X. A., O'DALY, O., JONES, D. K., FRANGOU, S., WILLIAMS, S. C., HOWARD, R. J., BARKER, G. J. & MURRAY, R. M. 2007b. A diffusion tensor imaging study of fasciculi in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164, 467-473.
- SHI, J., LEVINSON, D. F., DUAN, J., SANDERS, A. R., ZHENG, Y., PE'ER, I., DUDBRIDGE, F., HOLMANS, P. A., WHITTEMORE, A. S., MOWRY, B. J., OLINCY, A., AMIN, F., CLONINGER, C. R., SILVERMAN, J. M., BUCCOLA, N. G., BYERLEY, W. F., BLACK, D. W., CROWE, R. R., OKSENBERG, J. R., MIREL, D. B., KENDLER, K. S., FREEDMAN, R. & GEJMAN, P. V. 2009. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*, 460, 753-7.
- SCHEEL, M., PROKSCHA, T., BAYERL, M., GALLINAT, J. & MONTAG, C. 2013. Myelination deficits in schizophrenia: evidence from diffusion tensor imaging. *Brain Struct Funct*, 218, 151-6.
- SHELLENBERG, R., KNORR, W., SCHINDLER, M., KROPF, S. & BEYER, H. 1990. EEG-power spectral components of schizoaffective disorders. *Schizophr Res*, 3, 357-9.
- SCHIZOPHRENIA WORKING GROUP OF THE PSYCHIATRIC GENOMICS, C. 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511, 421-7.
- SCHNEIDER, F., HABEL, U., RESKE, M., KELLERMANN, T., STOCKER, T., SHAH, N. J., ZILLES, K., BRAUS, D. F., SCHMITT, A., SCHLOSSER, R., WAGNER, M., FROMMANN, I., KIRCHER, T., RAPP, A., MEISENZAHN, E., UFER, S., RUHRMANN, S., THIENEL, R., SAUER, H., HENN, F. A. & GAEBEL, W. 2007. Neural correlates of working memory dysfunction in first-episode schizophrenia patients: an fMRI multi-center study. *Schizophr Res*, 89, 198-210.
- SCHNEIDERMAN, J. S., HAZLETT, E. A., CHU, K. W., ZHANG, J., GOODMAN, C. R., NEWMARK, R. E., TOROSJAN, Y., CANFIELD, E. L., ENTIS, J., MITROPOULOU, V., TANG, C. Y., FRIEDMAN, J. & BUCHSBAUM, M. S. 2011. Brodmann area analysis of white matter anisotropy and age in schizophrenia. *Schizophr Res*, 130, 57-67.
- SCHNITZLER, A. & GROSS, J. 2005. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nature reviews neuroscience*, 6, 285-296.
- SCHOELER, T., MONK, A., SAMI, M. B., KLAMERUS, E., FOGLIA, E., BROWN, R., CAMURI, G., ALTAMURA, A. C., MURRAY, R. & BHATTACHARYYA, S. 2016. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 3, 215-25.
- SCHULTZ, S. K. & ANDREASEN, N. C. 1999. Schizophrenia. *Lancet*, 353, 1425-30.
- SCHULTZE-LUTTER, F. 2009. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophrenia bulletin*, 35, 5-8.

- SINGH, T., KURKI, M. I., CURTIS, D., PURCELL, S. M., et al. 2016. Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders. *Nat Neurosci*, 19, 571-7.
- SINGH, T., NEALE, B. & DALY, M. 2020. on behalf of the Schizophrenia Exome Meta-Analysis (SCHEMA) Consortium. Exome sequencing identifies rare coding variants in 10 genes which confer substantial risk for schizophrenia. *medRxiv*.
- SINHA, M. K., OPENTANOVA, I., OHANNESIAN, J. P., KOLACZYNSKI, J. W., HEIMAN, M. L., HALE, J., BECKER, G. W., BOWSHER, R. R., STEPHENS, T. W. & CARO, J. F. 1996. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest*, 98, 1277-82.
- SKELLY, L. R., CALHOUN, V., MEDA, S. A., KIM, J., MATHALON, D. H. & PEARLSON, G. D. 2008. Diffusion tensor imaging in schizophrenia: relationship to symptoms. *Schizophr Res*, 98, 157-62.
- SLOTEMA, C., ALEMAN, A., DASKALAKIS, Z. & SOMMER, I. 2012. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophrenia research*, 142, 40-45.
- SMITH, S. M., JENKINSON, M., JOHANSEN-BERG, H., RUECKERT, D., NICHOLS, T. E., MACKAY, C. E., WATKINS, K. E., CICCARELLI, O., CADER, M. Z., MATTHEWS, P. M. & BEHRENS, T. E. 2006. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31, 1487-505.
- SNITZ, B. E., MACDONALD III, A. W. & CARTER, C. S. 2006. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes.
- SPANIEL, F., BAKSTEIN, E., ANYZ, J., HLINKA, J., SIEGER, T., HRDLICKA, J., GORNEROVA, N. & HOSCHL, C. 2018. Relapse in schizophrenia: Definitely not a bolt from the blue. *Neurosci Lett*, 669, 68-74.
- SPANIEL, F., NOVAK, T., MOTLOVA, L., HRDLICKA, J. & HOSCHL, C. 2007. Information technology aided relapse prevention program in schizophrenia (ITAREPS): reliability and validity of the early warning signs questionnaire. *PSYCHIATRIE-PRAHA*, 11, 157.
- SPANIEL, F., TINTERA, J., RYDLO, J., IBRAHIM, I., KASPAREK, T., HORACEK, J., ZAYTSEVA, Y., MATEJKA, M., FIALOVA, M. & SLOVAKOVA, A. 2016a. Altered neural correlate of the self-agency experience in first-episode schizophrenia-spectrum patients: an fMRI study. *Schizophrenia Bulletin*, 42, 916-925.
- SPANIEL, F., TINTERA, J., RYDLO, J., IBRAHIM, I., KASPAREK, T., HORACEK, J., ZAYTSEVA, Y., MATEJKA, M., FIALOVA, M., SLOVAKOVA, A., MIKOLAS, P., MELICHER, T., GORNEROVA, N., HOSCHL, C. & HAJEK, T. 2016b. Altered Neural Correlate of the Self-Agency Experience in First-Episode Schizophrenia-Spectrum Patients: An fMRI Study. *Schizophr Bull*, 42, 916-25.
- SPERDUTI, M., DELAVEAU, P., FOSSATI, P. & NADEL, J. 2011. Different brain structures related to self- and external-agency attribution: a brief review and meta-analysis. *Brain Structure and Function*, 216, 151-157.
- SPITZER, R. L., ENDICOTT, J. & ROBINS, E. 1978. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 35, 773-82.
- SPONHEIM, S. R., CLEMENTZ, B. A., IACONO, W. G. & BEISER, M. 2000a. Clinical and biological concomitants of resting state EEG power abnormalities in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 48, 1088-97.
- SPONHEIM, S. R., CLEMENTZ, B. A., IACONO, W. G. & BEISER, M. 2000b. Clinical and biological concomitants of resting state EEG power abnormalities in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 48, 1088-1097.
- SPONHEIM, S. R., IACONO, W. G., THURAS, P. D., NUGENT, S. M. & BEISER, M. 2003. Sensitivity and specificity of select biological indices in characterizing psychotic patients and their relatives. *Schizophr Res*, 63, 27-38.
- SQUIRES-WHEELER, E., FRIEDMAN, D., SKODOL, A. E. & ERLLENMEYER-KIMLING, L. 1993. A longitudinal study relating P3 amplitude to schizophrenia spectrum disorders and to global personality functioning. *Biol Psychiatry*, 33, 774-85.

- SRIDHARAN, D., LEVITIN, D. J. & MENON, V. 2008. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105, 12569-12574.
- SRIKANTHAN, K., FEYH, A., VISWESHWAR, H., SHAPIRO, J. I. & SODHI, K. 2016. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci*, 13, 25-38.
- STEEL, R. M., BASTIN, M. E., MCCONNELL, S., MARSHALL, I., CUNNINGHAM-OWENS, D. G., LAWRIE, S. M., JOHNSTONE, E. C. & BEST, J. J. 2001. Diffusion tensor imaging (DTI) and proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenic subjects and normal controls. *Psychiatry Res*, 106, 161-70.
- STEFANSSON, H., OPHOFF, R. A., STEINBERG, S., ANDREASSEN, O. A., et al. 2009. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460, 744-7.
- STEPNIAK, B., PAPIOL, S., HAMMER, C., RAMIN, A., EVERTS, S., HENNIG, L., BEGEMANN, M. & EHRENREICH, H. 2014. Accumulated environmental risk determining age at schizophrenia onset: a deep phenotyping-based study. *Lancet Psychiatry*, 1, 444-53.
- STERIADE, M., GLOOR, P., LLINAS, R. R., LOPES DE SILVA, F. H. & MESULAM, M. M. 1990. Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 76, 481-508.
- STILO, S. A., DI FORTI, M., MONDELLI, V., FALCONE, A. M., RUSSO, M., O'CONNOR, J., PALMER, E., PAPARELLI, A., KOLLIAKOU, A., SIRIANNI, M., TAYLOR, H., HANDLEY, R., DAZZAN, P., PARIANTE, C., MARQUES, T. R., ZOCCALI, R., DAVID, A., MURRAY, R. M. & MORGAN, C. 2013. Social disadvantage: cause or consequence of impending psychosis? *Schizophr Bull*, 39, 1288-95.
- STILO, S. A., GAYER-ANDERSON, C., BEARDS, S., HUBBARD, K., ONYEJIKA, A., KERAITE, A., BORGES, S., MONDELLI, V., DAZZAN, P., PARIANTE, C., DI FORTI, M., MURRAY, R. M. & MORGAN, C. 2017. Further evidence of a cumulative effect of social disadvantage on risk of psychosis. *Psychol Med*, 47, 913-924.
- STILO, S. A. & MURRAY, R. M. 2010. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues Clin Neurosci*, 12, 305-15.
- STILO, S. A. & MURRAY, R. M. 2019. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 21, 100.
- STOJANOVIC, A., MARTORELL, L., MONTALVO, I., ORTEGA, L., MONSENY, R., VILELLA, E. & LABAD, J. 2014. Increased serum interleukin-6 levels in early stages of psychosis: associations with at-risk mental states and the severity of psychotic symptoms. *Psychoneuroendocrinology*, 41, 23-32.
- STONE, J. M., MORRISON, P. D. & PILOWSKY, L. S. 2007. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia--a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol*, 21, 440-52.
- STRENS, L. H., OLIVIERO, A., BLOEM, B. R., GERSCHLAGER, W., ROTHWELL, J. C. & BROWN, P. 2002. The effects of subthreshold 1 Hz repetitive TMS on cortico-cortical and interhemispheric coherence. *Clinical Neurophysiology*, 113, 1279-1285.
- SUBOTNIK, K. L. & NUECHTERLEIN, K. H. 1988. Prodromal signs and symptoms of schizophrenic relapse. *Journal of abnormal psychology*, 97, 405.
- SULLIVAN, P. F. & GESCHWIND, D. H. 2019. Defining the Genetic, Genomic, Cellular, and Diagnostic Architectures of Psychiatric Disorders. *Cell*, 177, 162-183.
- SZESZKO, P. R., ARDEKANI, B. A., ASHTARI, M., KUMRA, S., ROBINSON, D. G., SEVY, S., GUNDUZ-BRUCE, H., MALHOTRA, A. K., KANE, J. M., BILDER, R. M. & LIM, K. O. 2005. White matter abnormalities in first-episode schizophrenia or schizoaffective disorder: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*, 162, 602-5.
- SZESZKO, P. R., ROBINSON, D. G., ASHTARI, M., VOGEL, J., BETENSKY, J., SEVY, S., ARDEKANI, B. A., LENCZ, T., MALHOTRA, A. K., MCCORMACK, J., MILLER, R., LIM, K. O., GUNDUZ-BRUCE, H., KANE, J. M. & BILDER, R. M. 2008. Clinical and neuropsychological correlates of white matter abnormalities in recent onset schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 33, 976-84.
- ŠPANIEL, F., HRDLICKA, J., NOVÁK, T., KOŽENÝ, J., HÖSCHL, C., MOHR, P. & MOTLOVÁ, L. B. 2012. Effectiveness of the information technology-aided program of relapse prevention in schizophrenia

- (ITAREPS): a randomized, controlled, double-blind study. *Journal of Psychiatric Practice*®, 18, 269-280.
- ŠPANIEL, F., VOHLÍDKA, P., HRDLIČKA, J., KOŽENÝ, J., NOVÁK, T., MOTLOVÁ, L., ČERMÁK, J., BEDNAŘÍK, J., NOVÁK, D. & HÖSCHL, C. 2008a. ITAREPS: information technology aided relapse prevention programme in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 98, 312-317.
- ŠPANIEL, F., VOHLÍDKA, P., KOŽENÝ, J., NOVÁK, T., HRDLIČKA, J., MOTLOVÁ, L., ČERMÁK, J. & HÖSCHL, C. 2008b. The Information Technology Aided Relapse Prevention Programme in Schizophrenia: an extension of a mirror-design follow-up. *International journal of clinical practice*, 62, 1943-1946.
- TAKAHASHI, T., NAKAMURA, K., NISHIYAMA, S., FURUICHI, A., IKEDA, E., KIDO, M., NAKAMURA, Y., KAWASAKI, Y., NOGUCHI, K. & SETO, H. 2013. Increased pituitary volume in subjects at risk for psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 67, 540-548.
- TALLON-BAUDRY, C. & BERTRAND, O. 1999. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci*, 3, 151-162.
- TAMAS, G., BUHL, E. H., LORINCZ, A. & SOMOGYI, P. 2000. Proximally targeted GABAergic synapses and gap junctions synchronize cortical interneurons. *Nat Neurosci*, 3, 366-71.
- TAN, H. Y., CHOO, W. C., FONES, C. S. & CHEE, M. W. 2005. fMRI study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 162, 1849-58.
- TANSKANEN, A., TIIHONEN, J. & TAIPALE, H. 2018. Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*, 138, 492-499.
- TARRIER, N., BARROWCLOUGH, C. & BAMRAH, J. 1991. Prodromal signs of relapse in schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 26, 157-161.
- TISLEROVA, B., BRUNOVSKY, M., HORACEK, J., NOVAK, T., KOPECEK, M., MOHR, P. & KRAJCA, V. 2008. LORETA functional imaging in antipsychotic-naive and olanzapine-, clozapine- and risperidone-treated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 58, 1-10.
- TORREY, E. F. 2002. Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophr Res*, 58, 101-15.
- TORREY, E. F., BUKA, S., CANNON, T. D., GOLDSTEIN, J. M., SEIDMAN, L. J., LIU, T., HADLEY, T., ROSSO, I. M., BEARDEN, C. & YOLKEN, R. H. 2009. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it? *Schizophr Res*, 114, 1-5.
- TORREY, E. F., RAWLINGS, R. R., ENNIS, J. M., MERRILL, D. D. & FLORES, D. S. 1996. Birth seasonality in bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder and stillbirths. *Schizophr Res*, 21, 141-9.
- TORTELLI, A., MORGAN, C., SZOKE, A., NASCIMENTO, A., SKURNIK, N., DE CAUSSADE, E. M., FAIN-DONABEDIAN, E., FRIDJA, F., HENRY, M., EZEMBE, F. & MURRAY, R. M. 2014. Different rates of first admissions for psychosis in migrant groups in Paris. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 49, 1103-9.
- TOST, H., KOLACHANA, B., HAKIMI, S., LEMAITRE, H., VERCHINSKI, B. A., MATTAY, V. S., WEINBERGER, D. R. & MEYER-LINDENBERG, A. 2010. A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 13936-41.
- TOURNIKIOTI, K., TANELLA, M., PERLINI, C., RAMBALDELLI, G., CERINI, R., VERSACE, A., ANDREONE, N., DUSI, N., BALESTRIERI, M. & MALAGÒ, R. 2007. Normal pituitary volumes in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 154, 41-48.
- TOWNSEND, L., PILLINGER, T., SELVAGGI, P., VERONESE, M., TURKHEIMER, F. & HOWES, O. 2022. Brain glucose metabolism in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of (18)FDG-PET studies in schizophrenia. *Psychol Med*, 1-18.
- TRANULIS, C., SEPEHRY, A. A., GALINOWSKI, A. & STIP, E. 2008. Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 53, 577-586.

- TRAUB, R. D., BIBBIG, A., LEBEAU, F. E., CUNNINGHAM, M. O. & WHITTINGTON, M. A. 2005. Persistent gamma oscillations in superficial layers of rat auditory neocortex: experiment and model. *J Physiol*, 562, 3-8.
- TROTTA, A., DI FORTI, M., MONDELLI, V., DAZZAN, P., PARIANTE, C., DAVID, A., MULE, A., FERRARO, L., FORMICA, I., MURRAY, R. M. & FISHER, H. L. 2013. Prevalence of bullying victimisation amongst first-episode psychosis patients and unaffected controls. *Schizophr Res*, 150, 169-75.
- TSO, I. F., FANG, Y., PHAN, K. L., WELSH, R. C. & TAYLOR, S. F. 2015. Abnormal GABAergic function and face processing in schizophrenia: A pharmacologic-fMRI study. *Schizophr Res*, 168, 338-44.
- UHLHAAS, P. J., HAENSCHEL, C., NIKOLIĆ, D. & SINGER, W. 2008. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 34, 927-943.
- UMBRICHT, D., KOLLER, R., SCHMID, L., SKRABO, A., GRUBEL, C., HUBER, T. & STASSEN, H. 2003. How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biol Psychiatry*, 53, 1120-31.
- UMBRICHT, D. & KRLJES, S. 2005. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 76, 1-23.
- UMBRICHT, D., SCHMID, L., KOLLER, R., VOLLENWEIDER, F. X., HELL, D. & JAVITT, D. C. 2000. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57, 1139-47.
- UMBRICHT, D. S., BATES, J. A., LIEBERMAN, J. A., KANE, J. M. & JAVITT, D. C. 2006. Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 59, 762-72.
- VALIULIS, V., GERULSKIS, G., DAPŠYS, K., VIŠTARTAITĖ, G., ŠIURKUTE, A. & MAČIULIS, V. 2012. Electrophysiological differences between high and low frequency rTMS protocols in depression treatment. *Acta Neurobiol Exp*, 72, 283-295.
- VALLE, R. 2020. Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*, 13, 95-104.
- VAN BEIJSTERVELDT, C. E. & VAN BAAL, G. C. 2002. Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis. *Biol Psychol*, 61, 111-38.
- VAN DER MEER, L., COSTAFREDA, S., ALEMAN, A. & DAVID, A. S. 2010. Self-reflection and the brain: a theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34, 935-946.
- VAN DER STELT, O. 1999. ESBRA-Nordmann 1998 Award Lecture: Visual P3 as a potential vulnerability marker of alcoholism: evidence from the Amsterdam study of children of alcoholics. European Society for Biomedical Research on Alcoholism. *Alcohol Alcohol*, 34, 267-82.
- VAN DER STELT, O. & BELGER, A. 2007. Application of electroencephalography to the study of cognitive and brain functions in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 33, 955-70.
- VAN DER STELT, O., LIEBERMAN, J. A. & BELGER, A. 2005. Auditory P300 in high-risk, recent-onset and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 77, 309-20.
- VAN DER STELT, O., VAN DER MOLEN, M., BOUDEWIJN GUNNING, W. & KOK, A. 2001. Neuroelectrical signs of selective attention to color in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Brain Res Cogn Brain Res*, 12, 245-64.
- VAN ERP, T. G. M., WALTON, E., HIBAR, D. P., SCHMAAL, L., et al. 2018. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry*, 84, 644-654.
- VAN OS, J., BAK, M., HANSEN, M., BIJL, R. V., DE GRAAF, R. & VERDOUX, H. 2002. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*, 156, 319-27.
- VARESE, F., SMEETS, F., DRUKKER, M., LIEVERSE, R., LATASTER, T., VIECHTBAUER, W., READ, J., VAN OS, J. & BENTALL, R. P. 2012. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*, 38, 661-71.
- VASSOS, E., PEDERSEN, C. B., MURRAY, R. M., COLLIER, D. A. & LEWIS, C. M. 2012. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 38, 1118-23.

- VELING, W., SELTEN, J. P., SUSSER, E., LAAN, W., MACKENBACH, J. P. & HOEK, H. W. 2007. Discrimination and the incidence of psychotic disorders among ethnic minorities in The Netherlands. *Int J Epidemiol*, 36, 761-8.
- VENIERO, D., BRIGNANI, D., THUT, G. & MINIUSI, C. 2011. Alpha-generation as basic response-signature to transcranial magnetic stimulation (TMS) targeting the human resting motor cortex: A TMS/EEG co-registration study. *Psychophysiology*, 48, 1381-1389.
- VENKATASUBRAMANIAN, G., CHITTIPROL, S., NEELAKANTACHAR, N., SHETTY, T. & GANGADHAR, B. N. 2010. Effect of antipsychotic treatment on Insulin-like Growth Factor-1 and cortisol in schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res*, 119, 131-7.
- VITA, A., DE PERI, L., DESTE, G. & SACCHETTI, E. 2012. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry*, 2, e190.
- VOGELEY, K., BUSSFELD, P., NEWEN, A., HERRMANN, S., HAPPÉ, F., FALKAI, P., MAIER, W., SHAH, N. J., FINK, G. R. & ZILLES, K. 2001. Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. *Neuroimage*, 14, 170-181.
- VOGELEY, K. & FINK, G. R. 2003. Neural correlates of the first-person-perspective. *Trends in cognitive sciences*, 7, 38-42.
- VOINESKOS, A. N., FOUSSIAS, G., LERCH, J., FELSKY, D., REMINGTON, G., RAJJI, T. K., LOBAUGH, N., POLLOCK, B. G. & MULSANT, B. H. 2013. Neuroimaging evidence for the deficit subtype of schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 70, 472-80.
- VON HOHENBERG, C. C., PASTERNAK, O., KUBICKI, M., BALLINGER, T., VU, M. A., SWISHER, T., GREEN, K., GIWERC, M., DAHLBEN, B., GOLDSTEIN, J. M., WOO, T. U., PETRYSHEN, T. L., MESHOLAM-GATELY, R. I., WOODBERRY, K. A., THERMENOS, H. W., MULERT, C., MCCARLEY, R. W., SEIDMAN, L. J. & SHENTON, M. E. 2014. White matter microstructure in individuals at clinical high risk of psychosis: a whole-brain diffusion tensor imaging study. *Schizophr Bull*, 40, 895-903.
- VONKA, V. & HORACEK, J. 2015. [Indoleamine 2,3-dioxygenase in oncology and psychiatry]. *Cas Lek Cesk*, 154, 3-10.
- WALSH, P., SPELMAN, L., SHARIFI, N. & THAKORE, J. H. 2005. Male patients with paranoid schizophrenia have greater ACTH and cortisol secretion in response to metoclopramide-induced AVP release. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 431-7.
- WALTHER, S., FEDERSPIEL, A., HORN, H., RAZAVI, N., WIEST, R., DIERKS, T., STRIK, W. & MULLER, T. J. 2011. Alterations of white matter integrity related to motor activity in schizophrenia. *Neurobiol Dis*, 42, 276-83.
- WANG, D., LIU, S., WARRELL, J., WON, H., SHI, X., et al. 2018. Comprehensive functional genomic resource and integrative model for the human brain. *Science*, 362.
- WANG, H., ZENG, L.-L., CHEN, Y., YIN, H., TAN, Q. & HU, D. 2015. Evidence of a dissociation pattern in default mode subnetwork functional connectivity in schizophrenia. *Scientific reports*, 5, 1-10.
- WATANUKI, T., MATSUO, K., EGASHIRA, K., NAKASHIMA, M., HARADA, K., NAKANO, M., MATSUBARA, T., TAKAHASHI, K. & WATANABE, Y. 2016. Precentral and inferior prefrontal hypoactivation during facial emotion recognition in patients with schizophrenia: A functional near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res*, 170, 109-14.
- WATKINS, C. C. & ANDREWS, S. R. 2016. Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia. *Schizophr Res*, 176, 14-22.
- WEBSTER, M. J., KNABLE, M. B., O'GRADY, J., ORTHMANN, J. & WEICKERT, C. S. 2002. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry*, 7, 985-94, 924.
- WEICKERT, C. S., MIRANDA-ANGULO, A. L., WONG, J., PERLMAN, W. R., WARD, S. E., RADHAKRISHNA, V., STRAUB, R. E., WEINBERGER, D. R. & KLEINMAN, J. E. 2008. Variants in the estrogen receptor alpha gene and its mRNA contribute to risk for schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 17, 2293-309.
- WEISBROD, M., HILL, H., NIETHAMMER, R. & SAUER, H. 1999. Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins. *Biol Psychiatry*, 46, 721-5.

- WHITE, J. A., BANKS, M. I., PEARCE, R. A. & KOPELL, N. J. 2000. Networks of interneurons with fast and slow γ -aminobutyric acid type A (GABAA) kinetics provide substrate for mixed gamma-theta rhythm. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97, 8128-8133.
- WHITE, T., MAGNOTTA, V. A., BOCKHOLT, H. J., WILLIAMS, S., WALLACE, S., EHRLICH, S., MUELLER, B. A., HO, B. C., JUNG, R. E., CLARK, V. P., LAURIELLO, J., BUSTILLO, J. R., SCHULZ, S. C., GOLLUB, R. L., ANDREASEN, N. C., CALHOUN, V. D. & LIM, K. O. 2011. Global white matter abnormalities in schizophrenia: a multisite diffusion tensor imaging study. *Schizophr Bull*, 37, 222-32.
- WHITE, T., SU, S., SCHMIDT, M., KAO, C. Y. & SAPIRO, G. 2010a. The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain Cogn*, 72, 36-45.
- WHITE, T. P., JOSEPH, V., FRANCIS, S. T. & LIDDLE, P. F. 2010b. Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 123, 105-115.
- WHITFIELD-GABRIELI, S., THERMENOS, H. W., MILANOVIC, S., TSUANG, M. T., FARAONE, S. V., MCCARLEY, R. W., SHENTON, M. E., GREEN, A. I., NIETO-CASTANON, A., LAVIOLETTE, P., WOJCIK, J., GABRIELI, J. D. & SEIDMAN, L. J. 2009. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 1279-84.
- WHITFIELD, C. L., DUBE, S. R., FELITTI, V. J. & ANDA, R. F. 2005. Adverse childhood experiences and hallucinations. *Child Abuse Negl*, 29, 797-810.
- WHITTINGTON, M. A., TRAUB, R. D., KOPELL, N., ERMENTROUT, B. & BUHL, E. H. 2000. Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. *International journal of psychophysiology*, 38, 315-336.
- WIERSMA, D., NIENHUIS, F. J., SLOOFF, C. J. & GIEL, R. 1998. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophrenia bulletin*, 24, 75-85.
- WINTERER, G., ZILLER, M., DORN, H., FRICK, K., MULERT, C., WUEBBEN, Y. & HERRMANN, W. M. 2000. Frontal dysfunction in schizophrenia--a new electrophysiological classifier for research and clinical applications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250, 207-14.
- WOLKIN, A., CHOI, S. J., SZILAGYI, S., SANFILIPPO, M., ROTROSEN, J. P. & LIM, K. O. 2003. Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*, 160, 572-4.
- WOODBERRY, K. A., GIULIANO, A. J. & SEIDMAN, L. J. 2008. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry*, 165, 579-87.
- WOODS, S. W. 2003. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 64, 663-7.
- WOODWARD, N. D., WALDIE, B., ROGERS, B., TIBBO, P., SERES, P. & PURDON, S. E. 2009. Abnormal prefrontal cortical activity and connectivity during response selection in first episode psychosis, chronic schizophrenia, and unaffected siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*, 109, 182-90.
- WRIGHT, I. C., RABE-HESKETH, S., WOODRUFF, P. W., DAVID, A. S., MURRAY, R. M. & BULLMORE, E. T. 2000. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157, 16-25.
- WYLIE, K. P. & TREGELLAS, J. R. 2010. The role of the insula in schizophrenia. *Schizophr Res*, 123, 93-104.
- YANG, A. C. & TSAI, S. J. 2017. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci*, 18.
- YAO, L., LUI, S., LIAO, Y., DU, M. Y., HU, N., THOMAS, J. A. & GONG, Q. Y. 2013. White matter deficits in first episode schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 45, 100-6.
- YILMAZ, N., HERKEN, H., CICEK, H. K., CELIK, A., YUREKLI, M. & AKYOL, O. 2007. Increased levels of nitric oxide, cortisol and adrenomedullin in patients with chronic schizophrenia. *Med Princ Pract*, 16, 137-41.
- YORDANOVA, J. & KOLEV, V. 1998. Single-sweep analysis of the theta frequency band during an auditory oddball task. *Psychophysiology*, 35, 116-26.

- YUE, W. H., WANG, H. F., SUN, L. D., TANG, F. L., et al. 2011. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for schizophrenia in Han Chinese at 11p11.2. *Nat Genet*, 43, 1228-31.
- ZAMMIT, S., ALLEBECK, P., ANDREASSON, S., LUNDBERG, I. & LEWIS, G. 2002. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*, 325, 1199.
- ZHANG, H., WANG, Y., HU, Y., ZHU, Y., ZHANG, T., WANG, J., MA, K., SHI, C., YU, X. & LI, C. 2019. Meta-analysis of cognitive function in Chinese first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) profile of impairment. *Gen Psychiatr*, 32, e100043.
- ZHANG, X. Y., ZHOU, D. F., CAO, L. Y., WU, G. Y. & SHEN, Y. C. 2005. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1532-8.
- ZHANG, Y., LIANG, W., YANG, S., DAI, P., SHEN, L. & WANG, C. 2013. Repetitive transcranial magnetic stimulation for hallucination in schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Neural Regeneration Research*, 8, 2666.
- ZHANG, Z., CHEN, X., YU, P., ZHANG, Q., SUN, X., GU, H., ZHANG, H., ZHAI, J., CHEN, M., DU, B., DENG, X., JI, F., WANG, C., XIANG, Y., LI, D., WU, H., LI, J., DONG, Q. & CHEN, C. 2015. Evidence for the contribution of NOS1 gene polymorphism (rs3782206) to prefrontal function in schizophrenia patients and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*, 40, 1383-94.
- ZHOU, H., WANG, D., WANG, J., XU, H., CAO, B. & ZHANG, X. 2021. Association of altered cortical gyrification and psychopathological symptoms in patients with first-episode drug-naive schizophrenia. *Asian J Psychiatr*, 64, 102749.
- ZHOU, J., GREICIUS, M. D., GENNATAS, E. D., GROWDON, M. E., JANG, J. Y., RABINOVICI, G. D., KRAMER, J. H., WEINER, M., MILLER, B. L. & SEELEY, W. W. 2010. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, 133, 1352-1367.
- ZHOU, S. Y., SUZUKI, M., HAGINO, H., TAKAHASHI, T., KAWASAKI, Y., MATSUI, M., SETO, H. & KURACHI, M. 2005. Volumetric analysis of sulci/gyri-defined in vivo frontal lobe regions in schizophrenia: Precentral gyrus, cingulate gyrus, and prefrontal region. *Psychiatry Res*, 139, 127-39.
- ZHOU, Y., LIANG, M., JIANG, T., TIAN, L., LIU, Y., LIU, Z., LIU, H. & KUANG, F. 2007. Functional dysconnectivity of the dorsolateral prefrontal cortex in first-episode schizophrenia using resting-state fMRI. *Neurosci Lett*, 417, 297-302.
- ZILLES, K., ARMSTRONG, E., SCHLEICHER, A. & KRETSCHMANN, H. J. 1988. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat Embryol (Berl)*, 179, 173-9.

10 Seznam publikací

10.1 Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s IF

F. Španiel, J. Tintěra, J. Rydlo, I. Ibrahim, T. Kašpárek, J. Horáček, Y. Zaytseva, M. Matějka, M. Fialová, A. Slováková, P. Mikoláš, T. Melicher, N. Görnerová, C. Höschl and T. Hájek. (2016), 'Altered Neural Correlate of the Self-Agency Experience in First-Episode Schizophrenia-Spectrum Patients: An fMRI Study', *Schizophr Bull* Vol. 42, No. 4, pp. 916-25.

IF=9.31

F. Španiel, E. Bakstein, J. Anýž, J. Hlinka, T. Sieger, J. Hrdlička, N. Görnerová and C. Höschl. (2018), 'Relapse in Schizophrenia: Definitely Not a Bolt from the Blue', *Neuroscience letters* Vol. 669, pp. 68-74.

IF=3.05

N. Görnerová, M. Brunovský, M. Klírová, T. Novák, Y. Zaytseva, J. Kopřivová, A. Bravermanová and J. Horáček. (2022), 'The Effect of Low-Frequency rTMS on Auditory Hallucinations, EEG Source Localization and Functional Connectivity in Schizophrenia', *Neuroscience letters*, pp. 136977,

IF=3.05

b) bez IF

N. Görnerová and M. Bareš. (2016), 'Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) v léčbě depresivní poruchy', *Psychiatrie* Vol. 20, pp. 93-98.

Bez IF.

N. Görnerová (2014), 'Sclerosis multiplex a psychiatrická komorbidita', *Psychiatrie*, Vol. 4, pp. 177-185.

Bez IF.